

Ac anti-IA-2

Les autoanticorps anti-IA-2 (*insulinoma associated protein 2*), encore appelés anti-tyrosines-phosphatase, ont été décrits en 1995 comme des marqueurs du diabète de type 1 par Payton et Bonifacio. En fait, ils sont dirigés contre le fragment de 40 kDa obtenu par traitement par la trypsine de cette protéine de 64 kDa, ainsi que d'une enzyme « IA-2 » de la famille des tyrosines-phosphatases, décrite 1 an plus tôt par Lan. L'antigène reconnu par l'ICA512 (*islet cell antibody 512*) reconnaît la partie intracellulaire de cette enzyme.

Les autoanticorps anti-phograine (ou IA-2 β), reconnaissant une protéine homologue de l'IA-2, sont également décrits au cours du diabète.

Autoantigènes et autoanticorps

L'IA-2 est une enzyme de la famille des protéines tyrosines-phosphatases (PTP), dont il existe une cinquantaine de types différents dans l'organisme, réparties de façon plus ou moins sélective. Elles participent de façon active aux réactions de phosphorylation et de déphosphorylation des protéines cellulaires. Les PTP déphosphorylent les résidus tyrosyls, contrebalançant l'action des protéines tyrosines-kinases. L'IA-2 se distingue des autres PTP transmembranaires par son domaine PTP unique.

L'IA-2 est localisée dans le core dense des granules sécrétoires de certains tissus neuro-endocriniens, parmi lesquels les îlots de Langerhans du pancréas. Ces granules renferment également l'insuline. L'IA-2 joue probablement un rôle primordial au niveau de l'activité du récepteur à l'insuline en contrôlant sa phosphorylation.

L'IA-2 est une glycoprotéine de 979 acides aminés : elle est constituée d'un domaine extra-cellulaire (les 577 premiers AA), d'un domaine transmembranaire (résidus 577 à 601) et d'un domaine intracellulaire (AA 604 à 979). L'IA-2, et différents de ses fragments, ont été clonés pour être utilisés comme antigènes à la recherche des autoanticorps (tableau 11).

Les autoanticorps réagissent avec l'IA-2 intracellulaire et, essentiellement, avec le domaine C-terminal qui contient l'épitope majeur (AA 762-887). Un épitope mineur (601-762) et un épitope conformationnel (31 AA C-terminaux) ont également été décrits. Par dégradation protéolytique, l'IA-2 libère un fragment de 40 kDa : ICA-40, reconnu par les anticorps.

Tableau 11

AA 1-979	IA-2 complète	Réactivité = 100 %
AA 449-779	IA-2 pp	80 %
AA 389-948	IA-2-512	100 %
AA 612-682	IA-2-JM (juxta-membranaire)	100 %
AA 604-776	Domaine PTP (N-terminal)	40 %
AA 795-889	Domaine PTP (C-terminal)	100 %
AA 256-979	ICA – 512 bdc	100 %
AA 654-979	ICA – 40 kD	100 %
AA 31-577	Domaine extra-cellulaire	0 %

L'ICA-512 est un fragment cloné qui comporte le domaine C-terminal.

La phograine (IA-2 β) est une PTP formée de 1 004 AA ; elle présente des séquences communes avec l'IA-2 : 80 % d'homologie. Elle est également localisée dans les granules de sécrétions des cellules β du pancréas. Les anticorps dirigés contre l'épitope majeur de la région 762-887 de l'IA-2 reconnaissent également la région homologue 640-922 de la phograine.

Méthode de détection

Certains épitopes de l'IA-2 étant conformationnels, la méthode de référence est l'immunoprécipitation avec marquage par la sulfométhionine ou par l'iode (RIA).

Association clinique

La fréquence des anti-IA-2 au cours du diabète de type 1 dépend de l'antigène utilisé pour leur recherche et varie de 36 à 86 %. Leur prévalence est donc nettement inférieure à celle des anticorps anti-GAD. Leur présence est associée de façon significative aux antigènes HLA de classe II : 86 % chez les patients DR4 contre 38 % chez les non-DR4. Leur présence est considérée comme un marqueur d'évolution plus rapide vers le diabète : valeur prédictive positive de 75 à 100 % sur les 5 ans à venir, dans les populations à risque, alors que les anti-GAD ont une valeur prédictive moindre dans ce contexte : les anti-IA-2 seraient ainsi des marqueurs plus spécifiques de la destruction des cellules β que les anti-GAD.

☞ *Ac anti-GAD, Ac anti-îlots de Langerhans, Ac anti-insuline*

☞ *Humbel RL, Gilson G. Les marqueurs immunologiques du diabète insulino-dépendant I. Immunoanal Biol Spéc 1999 ; 14 : 159-165.*
Madec AM, Mayer A, Rharbaoui F. Répertoire des autoanticorps : application au diabète de type 1. Immunoanal Biol Spéc 1999 ; 14 : 89-97.