



**HAL**  
open science

## Spectre clinique et radiologique lié à des mutations CTLA-4, à propos de deux familles

Dune Valverde

► **To cite this version:**

Dune Valverde. Spectre clinique et radiologique lié à des mutations CTLA-4, à propos de deux familles. Médecine humaine et pathologie. 2020. dumas-03554377

**HAL Id: dumas-03554377**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03554377v1>**

Submitted on 3 Feb 2022

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - ShareAlike 4.0 International License

UNIVERSITE DE MONTPELLIER  
FACULTE DE MEDECINE MONTPELLIER-NIMES

**THESE**

Pour obtenir le titre de  
**DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement

Par

**Dune VALVERDE**

Le 27.11.2020

Spectre clinique et radiologique lié à des mutations CTLA-4, à propos de  
deux familles.

Directeur de thèse : Pr Pierre LABAUGE

JURY

Président : Pr Pierre LABAUGE

Assesseurs :

Professeur Pierre LABAUGE

Professeur Anne DUCROS

Professeur Nicolas MENJOT DE CHAMPFLEUR

Dr Xavier AYRIGNAC

**ANNEE UNIVERSITAIRE 2019 - 2020**

**PERSONNEL ENSEIGNANT**

**Professeurs Honoraires**

ALLIEU Yves	CALLIS Albert	JAFFIOL Claude	NAVRATIL Henri
ALRIC Robert	CANAUD Bernard	JANBON Charles	OTHONIEL Jacques
ARNAUD Bernard	CHAPTAL Paul-André	JANBON François	PAGES Michel
ASTRUC Jacques	CIURANA Albert-Jean	JARRY Daniel	PEGURET Claude
AUSSILLOUX Charles	CLOT Jacques	JOURDAN Jacques	PELISSIER Jacques
AVEROUS Michel	COSTA Pierre	LAFFARGUE François	POUGET Régis
AYRAL Guy	D'ATHIS Françoise	LALLEMANT Jean Gabriel	PUJOL Henri
BAILLAT Xavier	DEMAILLE Jacques	LAMARQUE Jean-Louis	RABISCHONG Pierre
BALDET Pierre	DESCOMPS Bernard	LAPEYRIE Henri	RAMUZ Michel
BALDY-MOULINIER Michel	DIMEGLIO Alain	LE QUELLEC Alain	RIEU Daniel
BALMES Jean-Louis	DUBOIS Jean Bernard	LESBROS Daniel	ROCHEFORT Henri
BALMES Pierre	DUJOLS Pierre	LOPEZ François Michel	ROUANET DE VIGNE LAVIT Jean Pierre
BANSARD Nicole	DUMAS Robert	LORiot Jean	SAINT AUBERT Bernard
BAYLET René	DUMAZER Romain	LOUBATIERES Marie Madeleine	SANCHO-GARNIER Héliène
BILLIARD Michel	ECHENNE Bernard	MAGNAN DE BORNIER Bernard	SANY Jacques
BLARD Jean-Marie	FABRE Serge	MARY Henri	SEGNARBIEUX François
BLAYAC Jean Pierre	FREREBEAU Philippe	MATHIEU-DAUDE Pierre	SENAC Jean-Paul
BLOTMAN Francis	GALIFER René Benoît	MEYNADIER Jean	SERRE Arlette
BONNEL François	GODLEWSKI Guilhem	MICHEL François-Bernard	SOLASSOL Claude
BOURGEOIS Jean-Marie	GRASSET Daniel	MION Charles	THEVENET André
BRUEL Jean Michel	GUILHOU Jean- Jacques	MION Henri	VIDAL Jacques
BUREAU Jean-Paul	HERTAULT Jean	MIRO Luis	VISIER Jean Pierre
BRUNEL Michel	HUMEAU Claude	NAVARRO Maurice	

**Professeurs Emérites**

ARTUS Jean-Claude	MARES Pierre
BLANC François	MAUDELONDE Thierry
BOULENGER Jean-Philippe	MAURY Michèle
BOURREL Gérard	MILLAT Bertrand
BRINGER Jacques	MONNIER Louis
CLAUSTRES Mireille	MOURAD Georges
DAURES Jean-Pierre	PREFAUT Christian
DAUZAT Michel	PUJOL Rémy
DAVY Jean-Marc	RIBSTEIN Jean
DEDET Jean-Pierre	SCHVED Jean-François
ELEDJAM Jean-Jacques	SULTAN Charles
GROLLEAU RAOUX Robert	TOUCHON Jacques
GUERRIER Bernard	UZIEL Alain
GUILLOT Bernard	VOISIN Michel
LANDAIS Paul	ZANCA Michel

**Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers**

**PU-PH de classe exceptionnelle**

ALBAT Bernard	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
ALRIC Pierre	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)
BACCINO Eric	Médecine légale et droit de la santé
BASTIEN Patrick	Parasitologie et mycologie
BLAIN Hubert	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
BONAFE Alain	Radiologie et imagerie médicale
CAPDEVILA Xavier	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
CHAMMAS Michel	Chirurgie orthopédique et traumatologique
COLSON Pascal	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
COMBE Bernard	Rhumatologie
COTTALORDA Jérôme	Chirurgie infantile
COUBES Philippe	Neurochirurgie
COURTET Philippe	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
CRAMPETTE Louis	Oto-rhino-laryngologie
CRISTOL Jean Paul	Biochimie et biologie moléculaire
DE LA COUSSAYE Jean Emmanuel	Médecine d'urgence
DE WAZIERES Benoît	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
DELAPORTE Eric	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
DEMOLY Pascal	Pneumologie ; addictologie
DOMERGUE Jacques	Chirurgie viscérale et digestive
DUFFAU Hugues	Neurochirurgie
ELIAOU Jean François	Immunologie
FABRE Jean Michel	Chirurgie viscérale et digestive
FRAPIER Jean-Marc	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
HAMAMAH Samir	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale

HEDON Bernard

Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale

HERISSON Christian

Médecine physique et de réadaptation

JABER Samir

Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire

JEANDEL Claude

Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement,  
médecine générale, addictologie

JONQUET Olivier

Médecine intensive-réanimation

JORGENSEN Christian

Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie

KOTZKI Pierre Olivier

Biophysique et médecine nucléaire

LABAUGE Pierre

Neurologie

LARREY Dominique

Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

LEFRANT Jean-Yves

Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire

LUMBROSO Serge

Biochimie et Biologie moléculaire

MARTY-ANE Charles

Chirurgie thoracique et cardiovasculaire

MERCIER Jacques

Physiologie

MESSNER Patrick

Cardiologie

MONDAIN Michel

Oto-rhino-laryngologie

MORIN Denis

Pédiatrie

PAGEAUX Georges-Philippe

Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

PUJOL Pascal

Biologie cellulaire

QUERE Isabelle

Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option médecine  
vasculaire)

RENARD Eric

Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie  
médicale

REYNES Jacques

Maladies infectieuses, maladies tropicales

RIPART Jacques

Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire

ROUANET Philippe

Cancérologie ; radiothérapie

SOTTO Albert

Maladies infectieuses ; maladies tropicales

TAOUREL Patrice

Radiologie et imagerie médicale

VANDE PERRE Philippe

Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

YCHOU Marc

Cancérologie ; radiothérapie

**PU-PH de 1<sup>re</sup> classe**

AGUILAR MARTINEZ Patricia	Hématologie ; transfusion
ASSENAT Éric	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
AVIGNON Antoine	Nutrition
AZRIA David	Cancérologie ; radiothérapie
BAGHDADLI Amaria	Pédopsychiatrie ; addictologie
BEREGI Jean-Paul	Radiologie et imagerie médicale
BLANC Pierre	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
BORIE Frédéric	Chirurgie viscérale et digestive
BOULOT Pierre	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
CAMBONIE Gilles	Pédiatrie
CAMU William	Neurologie
CANOVAS François	Anatomie
CAPTIER Guillaume	Anatomie
CARTRON Guillaume	Hématologie ; transfusion
CAYLA Guillaume	Cardiologie
CHANQUES Gérald	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
CORBEAU Pierre	Immunologie
COSTES Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
COULET Bertrand	Chirurgie orthopédique et traumatologique
CYTEVAL Catherine	Radiologie et imagerie médicale
DADURE Christophe	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
DAUVILLIERS Yves	Physiologie
DE TAYRAC Renaud	Gynécologie-obstétrique, gynécologie médicale
DE VOS John	Histologie, embryologie et cytogénétique
DEMARIA Roland	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire

DEREURE Olivier	Dermatologie - vénéréologie
DROUPY Stéphane	Urologie
DUCROS Anne	Neurologie
DUPEYRON Arnaud	Médecine physique et de réadaptation
FESLER Pierre	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
GARREL Renaud	Oto-rhino-laryngologie
GENEVIEVE David	Génétique
HAYOT Maurice	Physiologie
KLOUCHE Kada	Médecine intensive-réanimation
KOENIG Michel	Génétique
LAFFONT Isabelle	Médecine physique et de réadaptation
LAVABRE-BERTRAND Thierry	Histologie, embryologie et cytogénétique
LAVIGNE Jean-Philippe	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
LE MOING Vincent	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
LECLERCQ Florence	Cardiologie
LEHMANN Sylvain	Biochimie et biologie moléculaire
MARIANO-GOULART Denis	Biophysique et médecine nucléaire
MATECKI Stéfan	Physiologie
MEUNIER Laurent	Dermato-vénéréologie
MOREL Jacques	Rhumatologie
NAVARRO Francis	Chirurgie viscérale et digestive
NOCCA David	Chirurgie viscérale et digestive
PETIT Pierre	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PERNEY Pascal	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
PRUDHOMME Michel	Anatomie
PUJOL Jean Louis	Pneumologie ; addictologie
PURPER-OUAKIL Diane	Pédopsychiatrie ; addictologie



TOUITOU Isabelle

Génétique

TRAN Tu-Anh

Pédiatrie

VERNHET Hélène

Radiologie et imagerie médicale

**PU-PH de 2ème classe**

BOURDIN Araud

Pneumologie ; addictologie

CANAUD Ludovic

Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)

CAPDEVIELLE Delphine

Psychiatrie d'Adultes ; addictologie

CLARET Pierre-Géraud

Médecine d'urgence

COLOMBO Pierre-Emmanuel

Cancérologie ; radiothérapie

COSTALAT Vincent

Radiologie et imagerie médicale

CUVILLON Philippe

Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire

DAIEN Vincent

Ophthalmologie

DORANDEU Anne

Médecine légale et droit de la santé

FAILLIE Jean-Luc

Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie

FUCHS Florent

Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale

GABELLE DELOUSTAL Audrey

Neurologie

GAUJOUX Viala Cécile

Rhumatologie

GODREUIL Sylvain

Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

GUILLAUME Sébastien

Psychiatrie d'adultes ; addictologie

GUILPAIN Philippe

Médecine Interne, gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie

GUIU Boris

Radiologie et imagerie médicale

HERLIN Christian

Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique, brulologie

HOUEDE Nadine

Cancérologie ; radiothérapie

JACOT William

Cancérologie ; Radiothérapie

JUNG Boris

Médecine intensive-réanimation

KALFA Nicolas

Chirurgie infantile

KOUYOUMDJIAN Pascal	Chirurgie orthopédique et traumatologique
LACHAUD Laurence	Parasitologie et mycologie
LALLEMANT Benjamin	Oto-rhino-laryngologie
LE QUINTREC DONNETTE Moglie	Néphrologie
LETOUZEY Vincent	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
LONJON Nicolas	Neurochirurgie
LOPEZ CASTROMAN Jorge	Psychiatrie d'Adultes ; addictologie
LUKAS Cédric	Rhumatologie
MAURY Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
MILLET Ingrid	Radiologie et imagerie médicale
MORANNE Olivier	Néphrologie
MURA Thibault	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
NAGOT Nicolas	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
PANARO Fabrizio	Chirurgie viscérale et digestive
PARIS Françoise	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PASQUIE Jean-Luc	Cardiologie
PELLESTOR Franck	Histologie, embryologie et cytogénétique
PEREZ MARTIN Antonia	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option médecine vasculaire)
POUDEROUX Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
RIGAU Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
RIVIER François	Pédiatrie
ROGER Pascal	Anatomie et cytologie pathologiques
ROSSI Jean François	Hématologie ; transfusion
ROUBILLE François	Cardiologie
SEBBANE Mustapha	Médecine d'urgence
SIRVENT Nicolas	Pédiatrie
SOLASSOL Jérôme	Biologie cellulaire



STOEBNER Pierre

Dermato-vénéréologie

SULTAN Ariane

Nutrition

THOUVENOT Éric

Neurologie

THURET Rodolphe

Urologie

VENAIL Frédéric

Oto-rhino-laryngologie

VILLAIN Max

Ophthalmologie

VINCENT Denis

Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement,  
médecine générale, addictologie

VINCENT Thierry

Immunologie

WOJTUSCISZYN Anne

Endocrinologie-diabétologie-nutrition

#### PROFESSEURS DES UNIVERSITES

##### 1<sup>re</sup> classe :

COLINGE Jacques (Cancérologie, Signalisation cellulaire et systèmes complexes)

##### 2<sup>ème</sup> classe :

LAOUDJ CHENIVESSE Dalila (Biochimie et biologie moléculaire)

VISIER Laurent (Sociologie, démographie)

#### PROFESSEURS DES UNIVERSITES - Médecine générale

##### 1<sup>re</sup> classe :

LAMBERT Philippe

##### 2<sup>ème</sup> classe :

AMOUYAL Michel

**PROFESSEURS ASSOCIES - Médecine Générale**

CLARY Bernard

DAVID Michel

GARCIA Marc

**PROFESSEURS ASSOCIES - Médecine**

BESSIS Didier (Dermato-vénérologie)

MEUNIER Isabelle (Ophtalmologie)

MULLER Laurent (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)

PERRIGAULT Pierre-François (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)

QUANTIN Xavier (Pneumologie)

ROUBERTIE Agathe (Pédiatrie)

VIEL Eric (Soins palliatifs et traitement de la douleur)

**Maîtres de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers**

**MCU-PH Hors classe**

BADIOU Stéphanie	Biochimie et biologie moléculaire
BOULLE Nathalie	Biologie cellulaire
CACHEUX-RATABOUL Valère	Génétique
CARRIERE Christian	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
CHARACHON Sylvie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
FABBRO-PERAY Pascale	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GIANSILY-BLAIZOT Muriel	Hématologie ; transfusion
HILLAIRE-BUYS Dominique	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PUJOL Joseph	Anatomie
RICHARD Bruno	Médecine palliative
RISPAIL Philippe	Parasitologie et mycologie
SEGONDY Michel	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

**MCU-PH de 1<sup>re</sup> classe**

BERTRAND Martin	Anatomie
BOUDOUSQ Vincent	Biophysique et médecine nucléaire
BOURGIER Céline	Cancérologie ; Radiothérapie
BRET Caroline	Hématologie biologique
COSSEE Mireille	Génétique
GIRARDET-BESSIS Anne	Biochimie et biologie moléculaire
LAVIGNE Géraldine	Hématologie ; transfusion
LESAGE François-Xavier	Médecine et Santé au Travail
MATHIEU Olivier	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MENJOT de CHAMPFLEUR Nicolas	Radiologie et imagerie médicale
MOUZAT Kévin	Biochimie et biologie moléculaire
OLIE Emilie	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
PANABIERES Catherine	Biologie cellulaire
PHILIBERT Pascal	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
RAVEL Christophe	Parasitologie et mycologie
SCHUSTER-BECK Iris	Physiologie
STERKERS Yvon	Parasitologie et mycologie
THEVENIN-RENE Céline	Immunologie
TUAILLON Edouard	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

**MCU-PH de 2<sup>ème</sup> classe**

CHIRIAC Anca	Immunologie
DE JONG Audrey	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
DU THANH Aurélie	Dermato-vénéréologie
GOUZI Farès	Physiologie



HERRERO Astrid

Chirurgie viscérale et digestive

JEZIORSKI Éric

Pédiatrie

KUSTER Nils

Biochimie et biologie moléculaire

MAKINSON Alain

Maladies infectieuses, Maladies tropicales

PANTEL Alix

Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

PERS Yves-Marie

Thérapeutique; addictologie

ROUBILLE Camille

Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ;  
addictologie

SZABLEWSKY

Anatomie et cytologie pathologiques

#### Maitres de Conférences des Universités - Médecine Générale

##### MCU-MG de 1<sup>re</sup> classe

COSTA David

##### MCU-MG de 2<sup>ème</sup> classe

FOLCO-LOGNOS Béatrice

OUDE ENGBERINK Agnès

#### Maitres de Conférences associés - Médecine Générale

LOPEZ Antonio

MILLION Elodie

PAVAGEAU Sylvain

REBOUL Marie-Catherine

SERAYET Philippe



### Praticiens Hospitaliers Universitaires

BARATEAU Lucie	Physiologie
BASTIDE Sophie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
DAIEN Claire	Rhumatologie
GATINOIS Vincent	Histologie, embryologie et cytogénétique
GOULABCHAND Radjiv	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
LATTUCA Benoit	Cardiologie
MIOT Stéphanie	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
PINETON DE CHAMBRUN Guillaume	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
SOUCHE François-Régis	Chirurgie viscérale et digestive

## REMERCIEMENTS :

Je voudrais pour ce travail de thèse remercier chaleureusement toutes les personnes qui m'ont aidé pendant l'élaboration de ma thèse. Je tiens à remercier tout d'abord le Professeur LABAUGE, pour la confiance qu'il m'a témoignée en acceptant la direction de mon travail de thèse ainsi que pour son intérêt et ses conseils. De plus, je lui suis particulièrement reconnaissante de sa volonté de faire partager son savoir et d'enseigner la neurologie aux internes par un compagnonnage médical rigoureux. Veuillez recevoir le témoignage de ma respectueuse considération.

J'exprime toute ma gratitude au Dr AYRIGNAC de m'avoir prodigué de nombreux conseils et explications lors de la rédaction de cette thèse avec une grande disponibilité.

Je remercie le Professeur THOUVENOT, pour tout ce qu'il m'a transmis en stage et pour la confiance qu'il m'a accordée. L'expérience acquise à Nîmes et l'encadrement pédagogique dont il a fait preuve étaient de grande qualité. Je lui exprime ma profonde reconnaissance pour m'avoir encouragé et soutenu pendant ces deux semestres.

Je remercie le Professeur Anne DUCROS pour les cours extraordinaires sur les céphalées dispensés dans le service, je souhaite également vous remercier de m'avoir orienté dans mon sujet de thèse qui m'a passionné.

Je remercie le Professeur MENJOT DE CHAMPFLEUR, référent en neuroradiologie à Montpellier et à Nîmes, de me faire l'honneur de juger mon travail.

Je remercie affectueusement l'équipe de Perpignan soit Nadège, Julie, Adélaïde, Maira, Thibault, Denis et Ludovic, qui m'ont accompagné dans mes premiers jours d'internat.

Je tiens à témoigner toute ma reconnaissance aux personnes suivantes d'avoir été de très bons chefs, à Montpellier comme à Nîmes, vous m'avez tous transmis votre expérience, vous avez corrigé mes erreurs, partagé des gardes, des astreintes, vous m'avez beaucoup apporté et avez contribué à mon Internat. Je remercie ainsi Florence Esselin, Camille Heitz, Théodora, Marion Delorme, Anne Wacogne, , Perrine Schmitt, Mélissa Jacob, Ioana Ion, Marion Tailland, Rosalie Boitet, Caroline Arquizan, Clarisse Carra, Elisa De la Cruz, Aurelie Leboyan, Arielle Crespel, Anais Lippi, Francois Feuvrier, Guillaume Taieb, Dimitri Renard, Giovanni Castelnovo, Nicolas Gaillard, Olivier Sillam, Mahmoud Charif, Nicolas Pageot, Philipe Girard, Philippe Gelisse et Lucas Corti.

Je tiens à remercier mes co-internes pour avoir partagé l'ensemble de mon l'internat. Merci à Claire pour tout, merci d'être toujours mon binôme quand on tient un étage de patients et en faire quand même des jours heureux. Merci à Ansm et à Alix pour notre promo 2017 qui se lie au fur et mesure. Merci à Manon pour les rires en stage à Nîmes. Merci à Julia et Caroline pour avoir fait du stage à Perpignan une superbe histoire. Merci à Medhi, Casiana, Khadija d'avoir fait des milliers de kilomètres pour venir dans notre équipe à Nîmes. Merci à Baptiste et Marie pour le stage en MPR. Merci à Mathias, Njem, Amélie, Yasmine pour le semestre à Montpellier. Merci à Ophélie, Pauline et Sophie de me montrer l'exemple à suivre. Merci à Thibault, Matthieu, Estelle, Morgan pour votre superbe promo 2016, pour les différents stages passés et ceux encore à venir.

A ma famille, je vous dis merci pour tout votre amour inconditionnel. Je vous dédie ce travail, ma formation médicale a souvent été synonyme de longs sacrifices mais votre joie intarissable m'a portée tous les jours dans ce parcours.

Mes premières pensées vont à mes parents, qui savent donner un cap avec des voiles lorsqu'il n'y a plus de gouvernail.



Je remercie en premier ma maman de tout ce qu'elle a fait pour moi. Je te suis reconnaissante de m'avoir insufflé la vie, la liberté, la simplicité et la loyauté, toutes ces valeurs auxquelles tu es fidèle. Tout ce que tu m'as transmis est extraordinaire, les voyages dans le monde, dans le Pacifique, mon enfance en Polynésie aux couleurs vives dont les souvenirs animent pour toujours mes rêves et m'invitent à l'humilité et à la générosité. Notre lien d'amour est symbolisé là-bas, il y aura pour toujours mon Pito sous un Tumu. Merci d'avoir été ma boussole, mon guide (Avei'a) pour choisir ma vie, tu l'as fait sans aucune attente pour faire de moi une femme accomplie. Tu es toi-même si belle, si généreuse. Je t'aime maman.

A mon Père, merci de m'avoir transmis la joie en te suivant dans toutes aventures et opportunités que toi seul sait créer. L'ouverture sur le Monde et les valeurs que tu m'as partagées servent de décor à toute mon enfance où ton intelligence, ton humour, ton sens des responsabilités et ton exigence m'ont accompagné en grandissant. Tu voulais que je sois libre, autonome et heureuse et pour cela j'ai passé des heures dernière ton bateau en ski nautique, en wake bord, à bricoler le Hobby cat, à nager dans les plus beaux paysages aux Tuamotus. Tu m'as rendu sauvage et naturelle avec Hurepiti. Ta simplicité, ta sensibilité et ta robustesse m'ont guidé vers la connaissance, l'enrichissement et l'amour. Je t'aime papa.

A ma petite sœur Lena, que j'affectionne tant, pour la joie que tu apportes dans ma vie. Depuis ta naissance dans un temps mythique, tu es si belle. Tu es complète et solide, la vie te fait à l'aube la promesse du bonheur. Ma tendresse et ma confiance à ton égard est infinie même quand je suis maladroitement brutale.

A mes grands-parents Mamie Titane, mamie Angèle et Papi Lucien. Merci pour tout l'amour et la joie que vous amenez dans ma vie. Vous avoir près de moi est une source de bonheur inestimable. La pandémie à Covid nous ôte cette chance aujourd'hui de se réunir. Vous me manquerez terriblement ce jour particulier car je sais à quel point vous êtes fiers et ça aurait été magnifique de pouvoir se réunir. Je vous adresse quelques lignes pour vous dire que je vous aime et que je pense bien à vous !

Mamie Titane j'aime me souvenir du premier été que l'on a passé en France, de la fois où tu es venue en Polynésie, des week-ends lorsque j'étudiais à Bordeaux, des étés Alpains. Tu es une femme incroyable Mamie. Je suis si fière d'avoir une mamie aventurière qui a tant vécu en Inde et au Moyen Orient, je suis heureuse de skier les hivers ensemble et de porter tes pantalons. Ton fort caractère est magnifique, ta gentillesse et ton empathie font les douceurs de ma vie.

Mamie et Papi, je me rappelle Paris, du train à l'âge de quatre ans où j'ai perdu mon passeport alors que je gloutonnais six à six les Actimels, je me souviens de nos étés en France, de l'Espagne, de Saint Jean de Luz, de Tahaa. J'ai oublié les souvenirs que vous avez de Paea, mais les photos sont là. Vous êtes parti d'Afrique à contre cœur et pourtant cela m'a permis d'avoir des grands parents extraordinaires. Je suis fière de vos valeurs, votre gout du partage, de l'éducation, de votre vivacité et de votre ténacité, la vie n'a pas été toujours facile pour vous mais vous êtes restés fidèles à vos valeurs. Je vous aime.

A mes beaux-parents, Isabelle et François je vous remercie pour le chemin de vie parcouru ensemble, pour les liens que nous tissons ensemble et pour la correction de la thèse !

A Isabelle, je te remercie d'accompagner papa dans ses projets fous, toi qui tiens toujours à être soutenante et pragmatique. Ton regard d'artiste transforme le monde autour de toi. Je te remercie pour tout ce qu'on a accompli depuis 10 ans.

A François, voilà maintenant plus de vingt ans qu'on se connaît et que tu partages mon quotidien. Je te remercie pour tes valeurs et ton sens critique. Tu as été pour moi un beau-père investi et attentionné, c'est une chance inestimable.

A Satcha, mon copain, qui détient une force et des charmes auxquels je résiste mal. Comme j'aime ton visage, ta voix, ton humour, ton sens des responsabilités et tout ce qu'on partage. J'ai bien de la chance de pouvoir tant aimer. Nos différences sont complémentaires. Merci infiniment pour ton aide dans la relecture de ma thèse. Merci à ta famille, Laure-Anna, Morgane, Sarah, Marc, Samuel et Staniel pour ces dernières années de partage et votre grande générosité.

J'adresse une tendre attention à Hélia et à Hinavai, ta petite puce qui grandit vite.

Mes pensées vont également à la famille Noto, ma tante Nanette, sa moitié Mika et mes deux cousines Marion et Priscilla ainsi qu'à ma tante Emmanuelle, Baptiste et Iban, à Johanne et Nathalie.

J'embrasse affectueusement le reste de ma famille Titou, Sylvain, Mathieu, Dany et Pierre, Lulu, Mika, Stéphane, Christophe, Manuel, Guillaume et Dorothée, Petit Jacques, Williams et Karine, Chloé et Jean, Véronique, Emilie et Loïc.

Je souhaite également remercier les amis et les personnes qui ont beaucoup comptés :

Lucie, ma Lucie merci pour tout l'amour généreux dont tu débordes. Merci pour les aventures au travers des voyages en Corse, en Croatie, en Polynésie, à Rome, dans les Alpes, dans les Pyrénées. Merci pour les moments simples, les moments fous, les journées géniales, pour les randonnées, les plongées, les heures de révisions, de discussions, pour les fous rires, les larmes. Tu m'as tant appris, tant donné. C'est incroyable. Je t'aime énormément.

Merci à tes parents Sylvie et Marc pour votre accueil pendant toutes ces années. Je leur dois au moins 6 mois de loyer, un magasin d'alimentation et une infinité de câlins. Merci à Léa, qui scintille d'amour infini et vous protège. Merci à Loïc, pour tes talents de musicien, d'être là pour Lucie. Justin, merci de rendre Lucie heureuse comme tu sais si bien le faire.

J'adresse une tendre pensée et de vigoureux câlins à Marine, ou Minou et ta petite puce Méline qui vient de naître. On ne racontera pas les festins de pissenlits ni toutes nos escapades mais on peut dire qu'on rigole bien ensemble. Je suis si heureuse pour toi, pour Thibault et je vous souhaite beaucoup beaucoup de bonheur.

Il y a également Arnaud, mon premier amour, mais surtout un grand ami, qui m'a accompagné durant mon adolescence et m'a guidé dans les débuts de la vie adulte. Merci pour ton excellence, merci de m'avoir appris à raisonner et à composer. Je te souhaite une belle vie, heureuse et épanouie avec ta femme et ton fils. J'adresse d'affectueux baisers à ta maman de qui m'a vocation de médecin est née.

Je voudrais remercier Léo pour avoir été un duo de Raiatea à Bordeaux ! Merci pour les bougies d'anniversaire sur un gâteau poisson, pour les aides opératoires, merci pour la bataille de Burdigala. Sache que de tes Antilles lointaines tu me manques.

J'embrasse également Antonin, taote Enea Enata passionné de rau'u traditionnels qui m'a imprégné de culture polynésienne avant l'internat.

J'adresse une pensée particulière à Chloé pour notre semestre hors du temps à Perpignan et pour la suite à Montpellier, merci pour ta gentillesse, ton écoute, merci pour ta personnalité puissante et ta vivacité que j'adore.

Merci à Juliette et Guillaume pour notre collocation, pour les apéros, pour le ski, pour Perpignan. Il faut que vous reveniez vite dans le Sud 😊

Merci à Camille et Etienne pour votre gentillesse et votre coolitude, vous être trop mignons. Camille, merci déjà parce que je ne savais pas qu'on pouvait autant aimer les soupes et les salades mais bien sûr merci aussi pour tout le reste. Merci à Marion pour nos séances d'escalade et de piscine à Perpignan. Je n'en dirais pas plus mais merci pour la soirée de départ ! Merci à Carole pour ta gentillesse et ta présence dans le groupe. Merci à Aude et Nicolas, à Vivi et Arnaud, à Esra et Nacim, à Pauline et Vincent, à Marion Serand pour les soirées hebdomadaire à Perpignan, à Montpellier, pour avoir été colloques, pour les anniversaires, pour les annonces de mariage, pour Orange, les nouvel-ans.

Merci aux amis d'enfance ou ceux que je ne revois plus beaucoup ou plus du tout. Vous m'avez apporté tant de joie et de souvenirs, vous êtes mon enfance, mon adolescence et mes années d'externat.

Il y a Corentin, il y a Carlili qui a bâti mon enfance pendant près de 10 ans, une sœur de cœur, il y a aussi Cannelle avec qui mes meilleurs souvenirs sont les randonnées dans les terres sauvages de Moorea.

Je pense à Anapa, mon voisin et ami, avec qui nous avons décollé pour Bordeaux après des journées de travail ensemble à Tahiti. Anapa, tu n'as pas pu poursuivre, je pense à toi évidemment.

Il y a Maeva Champon, Brunelle, Solenne, Eva, Teiki, Kim, Simon, Manu, Anais, Rose, Monique, Françoise, Nadia, Fred. Tout raconter serait trop long et puis savez tout, je ne vous oublie pas. La baie d'Apu qui est un repère intemporel pour moi, un repère d'âmes marines où j'ai grandi. Je pense bien sûr à ceux qui sont partis trop tôt : Bernard, Jean Yvon et Yannick, ils ont animé mon enfance, ils savent mon affection.

J'embrasse particulièrement Regis, merci pour ta générosité, pour les sorties hobby cat incroyables, merci pour le vélo, pour la voiture, pour m'avoir hébergé à Tahaa lors de ma dernière venue.

Mes pensées vont aussi à la baie de Hurepiti à la famille Plantier, Donzelot, aux familles polynésiennes qui étaient nos amis et nos voisins. Merci à Homai mon voisin et ami à Moorea.

J'adresse bien sûr un message à Loana, Rahiti, Terai, Mathilde, Camille, amis de Lycée, que j'ai perdu de vu mais avec qui j'ai passé de magnifiques années. J'ai de vos nouvelles grâce aux réseaux sociaux et je vous envoie toute ma bienveillance et mes vœux de bonheur.

Je souhaite aussi remercier Claire pour notre binôme en première année et pour L.Foly que j'écoute encore. Félicitation pour ta thèse de primatologue, je voyage grâce à tes vidéo reportages d'Afrique. Je suis ébahie devant tes missions.

Je remercie mes anciens ou actuels colocataires : Merci à Céline, Julien et Florian ! C'est encore tout nouveau et ça part bien ! Merci à Thierry, ancien colloque de Palavas pour le spot magnifique, pour ta bonne humeur, ta joie. Merci à Juan et Andrea pour la collocation à Castelnaud. Merci à Pierre, Morgane, Jordy, Guillaume, Caroline et Gaby pour avoir partagé la maison de Montferrier.

I.	Introduction : Les bases immunologiques pour comprendre le rôle de CTLA-4 dans la co-signalisation négative du système immunitaire. ....	20
A.	Le système immunitaire : nomenclature, caractéristiques et composants déterminants le rôle de CTLA-4.....	20
1.	Les interactions entre l'immunité naturelle et acquise.....	20
2.	Le système immunitaire adaptatif.....	22
B.	Activation des lymphocytes T .....	25
1.	La présentation des antigènes .....	25
C.	La tolérance immunitaire : le rôle de CTLA-4.....	29
1.	CTLA-4 : structure, distribution cellulaire et tissulaire .....	30
2.	Fonction de CTLA-4 : un frein (co-inhibiteur).....	32
D.	Inhibiteurs des check-points et les fractions solubles de CTLA-4. ....	35
1.	Anticorps anti-CTLA-4 .....	35
2.	Fractions solubles de CTLA 4 .....	39
E.	Le gène CTLA-4.....	39
1.	La découverte du gène .....	39
2.	Le gène CTLA-4 .....	40
F.	Connaissances actuelles sur les haploinsuffisances en CTLA-4 .....	41
1.	Spectre clinique d'une haploinsuffisance en CTLA-4.....	42
2.	Anomalies biologiques d'une haploinsuffisance en CTLA-4 .....	45
3.	Test fonctionnel des T reg.....	47
G.	Les diagnostics différentiels.....	48
H.	Traitements.....	50
II.	Matériel et méthodes .....	50
A.	Sélection des sujets .....	51
B.	Evaluation des sujets .....	51
III.	Résultats .....	52
A.	Cas numéro 1 .....	52
1.	Antécédents .....	52
2.	Histoire de la maladie neurologique .....	53
3.	Examen clinique .....	53
4.	Examens complémentaires.....	54
5.	Thérapeutique.....	60
B.	Cas numéro 2 .....	61

1.	Antécédents familiaux .....	61
2.	Histoire de la maladie .....	61
3.	Tableau neurologique .....	63
4.	Examens complémentaires .....	67
5.	Thérapeutique .....	71
C.	Cas numéro 3 .....	72
1.	Antécédents .....	72
2.	Sur le plan neurologique .....	72
3.	Examens complémentaires .....	73
4.	Thérapeutique .....	75
IV.	DISCUSSION .....	82
A.	Cas numéro 1 .....	82
1.	Un tableau clinique non systématisé d'allure neurodégénératif .....	82
2.	Une présentation radiologique de leucodystrophie .....	82
3.	Les hypothèses initialement évoquées .....	82
B.	Cas numéro 2 et 3 .....	86
C.	En pratique, quand faut-il évoquer une mutation CTLA-4 en neurologie ? .....	88
D.	Les forces, les limites de l'études et les perspectives à venir .....	93
V.	Conclusion .....	95
VI.	Bibliographie .....	96

I. Introduction : Les bases immunologiques pour comprendre le rôle de CTLA-4 dans la co-signalisation négative du système immunitaire.

CTLA-4, est une protéine de costimulation négative ayant un rôle majeur dans l'inhibition de l'activation des lymphocytes T, favorisant ainsi l'**immunotolérance**.

Les conséquences d'une mutation de CTLA-4 impliquent en cascade de nombreux mécanismes immunologiques interdépendants qui nécessitent d'étudier les interactions entre le système immunitaire inné et le système immunitaire adaptatif, de comprendre les réactions T dépendantes de l'immunité humorale et les mécanismes d'activation des lymphocytes T et ses conséquences immunologiques.

A. Le système immunitaire : nomenclature, caractéristiques et composants déterminants le rôle de CTLA-4.

### 1. Les interactions entre l'immunité naturelle et acquise

Du latin *immunis* (protégé de, « **exempte de charge** »), l'immunité se définit par les mécanismes de défense que notre organisme développe à l'encontre des micro-organismes. Un *système* est un ensemble d'éléments qui vont interagir de façon hiérarchisés et intégrés afin d'assurer une fonction.

*Le système immunitaire* a pour fonction d'assurer à un organisme pluricellulaire de maintenir son intégrité, de préserver sa cohérence tissulaire et cellulaire dans un contexte physiologique en distinguant le soi du soi modifié (cellules altérées) et en différenciant le soi du non soi (infection virale, bactérienne, greffe allogénique etc.).

Les effecteurs cellulaires du système immunitaire sont les cellules hématopoïétiques. Elles sont initialement pluripotentes, puis secondairement différenciées en **progéniteurs communs lymphoïdes** et **progéniteurs communs myéloïdes**.

Le système immunitaire est apparu sous le terme « **d'immunité innée** » pendant l'ère protérozoïque, il y a 800 millions d'années, simultanément à l'émergence des êtres multicellulaires. Il est ainsi partagé par deux millions d'espèces. Il présente une action rapide, locale, sur un large spectre d'infection, utilisant principalement des cellules myéloïdes, sans possibilité de mémoire. Les principales cellules cytotoxiques ou phagocytaires appartenant à l'immunité innée sont les monocytes, les macrophages, les cellules dendritiques, les polynucléaires et les lymphocytes Natural killer. Elles utilisent des PRR (Pattern Recognition Receptor) reconnaissant des motifs moléculaires conservés à la surface des pathogènes, les PAMPs, (Pathogen-Associated Molecular Pattern). Les PAMPs sont des molécules communes

à de nombreux micro-organismes dont elles sont souvent des éléments essentiels pour leur intégrité, composants externes (membrane) ou internes (ex : acide nucléiques), elles sont absentes chez l'Homme.

Les vertébrés, apparus il y a environ 400 millions d'années, ont conservé l'immunité innée et ont développé une **immunité adaptative**, plus spécifique, ayant un spectre plus étroit, inscrivant une mémoire immunitaire, constituée principalement de cellules lymphoïdes : lymphocytes T appartenant à l'immunité cellulaire et les lymphocytes B appartenant à l'immunité humorale. Le système immunitaire inné ne développe pas d'auto-immunité à contrario du système immunitaire adaptatif.

Les **cellules présentatrices d'antigènes** vont réaliser cette veille immunitaire en présentant les antigènes, après apprêtement sous forme peptidique, aux deux types d'immunité. Les cellules présentatrices d'antigènes sont **les cellules dendritiques, les macrophages et les lymphocytes B**. Elles utilisent des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH), qui servent à la reconnaissance du soi.

Les molécules du **CMH de type I** sont présentes sur toutes les cellules nucléées et les plaquettes sanguines, tandis que les molécules de **CMH de type II** ne sont présentes que sur certaines cellules du système immunitaire : macrophages, monocytes, lymphocytes B, cellules présentatrices d'antigènes. Les molécules du CMH sont codées par des gènes du locus HLA (Human Leucocyte Antigen) :

- Les CMH de type I sont codés par les HLA-A, HLA-B et HLA-C,
- Les CMH de type II sont codés par les HLA-DP, HLA-DQ et HLA-DR,

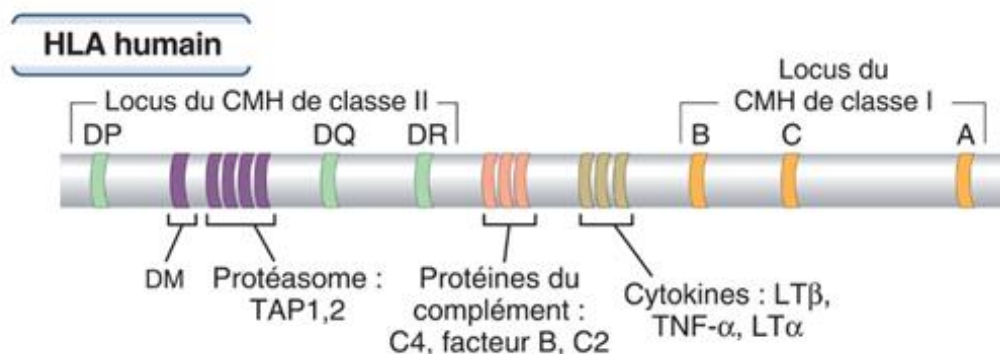


Figure 1 Les bases de l'immunologie fondamentale et clinique, Elsevier

La **communication** entre l'immunité adaptative et cellulaire, et au sein de ces deux immunités, est réalisée principalement par des protéines solubles nommées **cytokines**.

La famille des cytokines comprend :

- **Les interférons (IFN)** classés en type 1, interférons  $\alpha$  et interférons  $\beta$  qui participent à l'immunité innée, et en type 2 les interférons  $\gamma$  qui participent à l'immunité adaptative.

- **Les chémokines** responsables de l'attraction de certains types cellulaires (chimio-attraction) dont l'IL-8 fait partie dans la phase inflammatoire,
- **Les interleukines (IL)** qui servent à contrôler la prolifération et la différenciation.
  - L'**IL-1** et **IL-6** sont sécrétées par les macrophages, les lymphocytes T et les cellules endothéliales, ce sont des cytokines pro-inflammatoires qui induisent la synthèse de prostaglandines, des molécules pro-inflammatoires au niveau du foie. L'IL 1 induit la fièvre et la différenciation Th17.
  - L'**IL-4** est une cytokine qui permet la différenciation des lymphocytes T-CD4 en lymphocytes T auxiliaire 2 (LTH2) et aide à la différenciation des LB en plasmocytes.
  - L'**IL-10** est une cytokine anti-inflammatoire, sécrétée par les macrophages, les cellules dendritiques et les lymphocytes T, elle inhibe la production d'IL-12 et diminue la présentation des CMH de type II.
  - L'**IL-12** est une cytokine pro-inflammatoire produite par les cellules dendritiques et les macrophages qui permet la différenciation des lymphocytes T-CD4 en lymphocytes T auxiliaire 1 (LTH1), induit la synthèse d'INF $\gamma$  et augmente l'activité cytotoxique des CD8+.
  - L'**IL-23** permet la différenciation des lymphocytes T-CD4 en lymphocytes T auxiliaire 17 (LTH17) lorsqu'elle est associée au TGF- $\beta$ .

## 2. Le système immunitaire adaptatif

Le système immunitaire adaptatif, réalise une différenciation puis une expansion clonale après avoir rencontré des antigènes.

Leur différenciation aboutit à différents groupes, déterminés par différentes protéines de surfaces nommées CD (cluster of differentiation) selon leur stade de différenciation ou leur type. A titre d'exemple, tous les leucocytes sont porteurs de la protéine CD45.

### a) Le rôle de CTLA-4 dans les réponses humorales T dépendantes.

Les lymphocytes B sont porteurs, et sont identifiés, par les protéines CD19+ et CD20+.

Ils reconnaissent les antigènes entiers ou natifs grâce au BCR (B-Cell Receptor), une immunoglobuline de surface unique à chaque lymphocyte B. Ils sont activés sous la forme de LB mémoire ou de plasmocyte et sont les seuls à produire des anticorps.

Leur fonction est de neutraliser et d'éliminer les microbes extracellulaires et les toxines microbiennes.

Il existe deux types de réponse à un antigène les réponses T dépendantes et les réponses T indépendantes. Dans le cadre de la compréhension du rôle de CTLA-4, les réponses humorales dites **T dépendantes** sont particulièrement intéressantes.



En effet lorsqu'un lymphocyte B rencontre un antigène protéique, il le présente aux lymphocytes T auxiliaires CD4+ par un CMH II, après endocytose et apprêtement antigénique. Cela induit une prolifération et la différenciation des lymphocytes B, amenant à la production d'**anticorps** dans le sérum. L'origine de leur diversité est liée à la nécessité de reconnaître spécifiquement un nombre extrêmement élevé de peptides antigéniques. Une immunoglobuline est formée de deux chaînes lourdes ( $\mu$ ,  $\gamma$ ,  $\alpha$ ,  $\delta$  ou  $\epsilon$ ) et de deux chaînes légères ( $\kappa$  ou  $\lambda$ ).

Le fragment **Fab** est le fragment de l'anticorps qui se lie au paratope antigénique.

Le fragment **Fc** (constant) est porteur des fonctions effectrices des anticorps. Il permet l'activation de la voie classique du complément, la phagocytose des micro-organismes recouverts d'IgG par les polynucléaires et les macrophages et la destruction par cytotoxicité des cellules recouvertes d'IgG par les LT.

Il existe 5 classes d'immunoglobulines :

- Les IgG, les plus nombreuses et ayant une action prolongée contre les antigènes,
- Les IgM, les premières sécrétées par les plasmocytes lors de la rencontre avec un nouvel antigène, ce sont les anticorps les plus lourds, appelés macroglobulines,
- Les IgA, sécrétées dans les liquides biologiques et ayant pour fonction d'empêcher les agents pathogènes de se lier aux cellules, une IgA porte quatre sites de liaison à l'antigène,
- Les IgD, sont des momères le plus souvent liées à la surface des lymphocytes B naïfs,
- Les IgE, sécrétées par certains globules blancs et plasmocytes, ils participent aux réactions anaphylactiques.

#### b) Le rôle de CTLA-4 dans les réponses cellulaires

Les lymphocytes T sont déterminés par le cluster CD3, puis acquièrent soit une protéine CD8+ soit une protéine CD4+ selon leur sous type, reconnaissant les peptides présentés par les CMH.

Les lymphocytes T cytotoxiques (CD8+) reconnaissent les antigènes sur les cellules infectées et tuent ces cellules.

Les lymphocytes T auxiliaires (CD4+) aussi nommés T Helper reconnaissent les antigènes à la surface des cellules présentatrices d'antigènes (cellules dendritiques, lymphocytes B) ce qui active les phagocytes et les lymphocytes B.

Les LT CD4+ naïfs, après contact avec l'antigène se polarisent en **Th1**, **Th2**, **Th17** et **cellules T régulatrices**, selon le profil cytokinique produit par la cellule présentatrice d'antigène mature. L'IL 12 oriente vers une polarisation Th1, l'IL4 vers une réponse Th2 et le TGF- $\beta$  vers une réponse Th17 ou T reg.

Chacune de ces sous-populations, va orienter la production de leurs cytokines, grâce à des facteurs de transcriptions spécifiques acquis: T-bet pour les Th1, GATA-3 pour les Th2 (1) ROR $\gamma$  pour les Th17, FOXP3 pour les T regs.

Les cellules **Th1**, par l'intermédiaire de CD40, de l'**IL-2**, du **TNF $\alpha$**  et l'**IFN $\gamma$** , renforcent l'aptitude des macrophages à la phagocytose et celles des CD8+ (immunité cellulaire) à la cytotoxicité.

La polarisation **Th2**, est responsable d'une sécrétion d'**IL-4**, IL-5, IL-6, **IL-13** et joue un rôle important dans l'allergie et les défenses anti- parasitaires, en favorisant la production d'IgG1, IgE et IgA par l'immunité humorale.

La polarisation **Th17** induit une réponse cellulaire des polynucléaires neutrophiles (immunité innée), qui luttent contre les champignons notamment contre le Candida Albicans et l'Aspergillose.

A basse concentration, le TGF- $\beta$ , en synergie avec l'IL-6 et l'IL-21, induit l'expression d'IL23R, favorisant ainsi le développement des cellules Th17. A contrario, à forte concentration, le TGF- $\beta$  réprime l'expression de l'IL-23R et favorise le développement des cellules Treg. Ainsi selon la concentration de TGF- $\beta$ , les lymphocytes T sont orientés vers une réponse pro-immunitaire ou immunotolérante (Treg).

Les **cellules T régulatrices (CD4+, CD25+, Foxp3)**, découverte par Sakaguchi en 1995, inhibent principalement l'activation des lymphocytes T et préviennent ainsi l'auto-immunité.

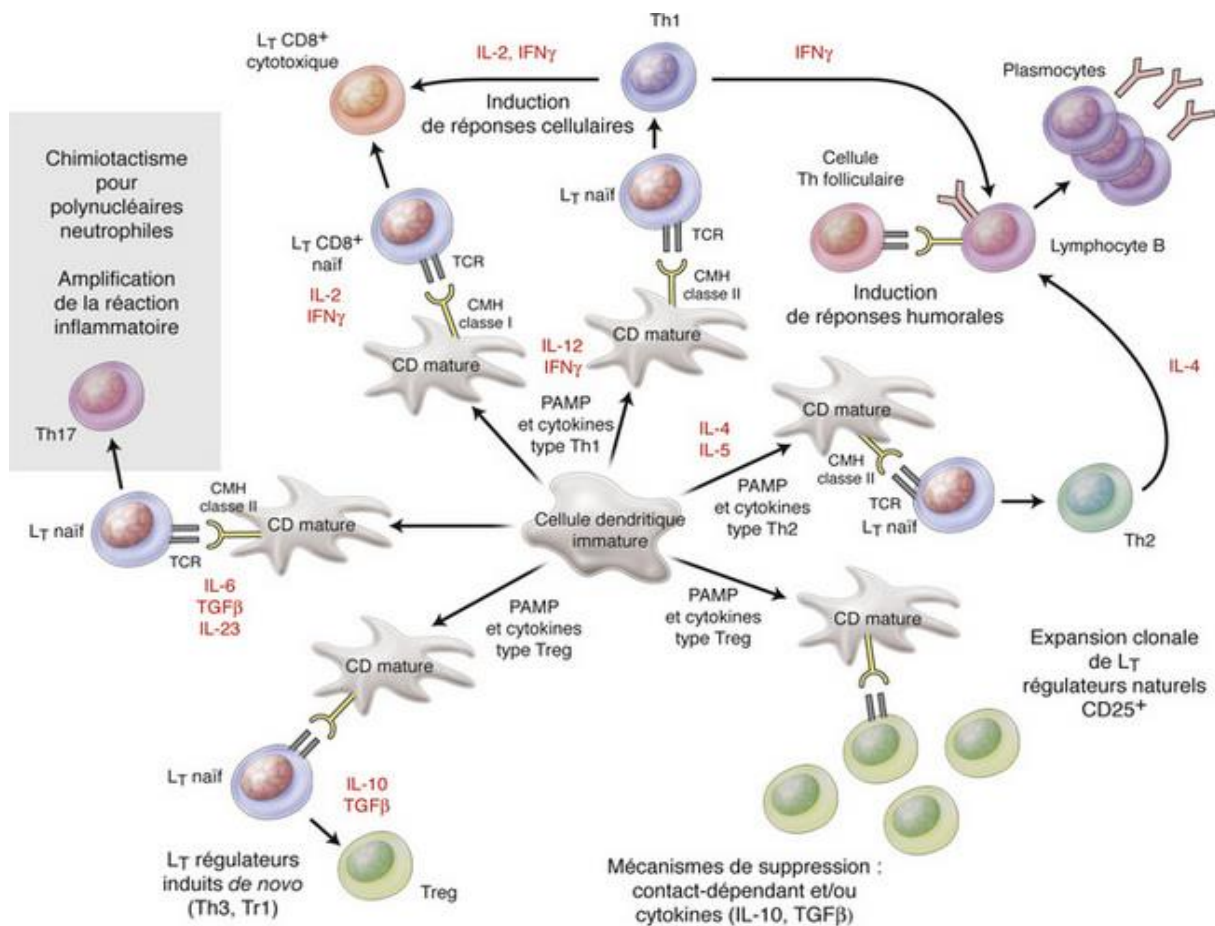


Figure 2 : Différenciation des lymphocytes T (LT) naïfs en sous-populations de lymphocytes T CD4+ effecteurs selon le contexte d'activation de la cellule dendritique. J.-B. Daudin

## B. Activation des lymphocytes T

### 1. La présentation des antigènes

#### a) Le complexe d'activation super-moléculaire

La synapse immunitaire entre le peptide porté par l'APC (CMH) et le lymphocyte (TCR) est connue également sous le nom de **complexe d'activation supermoléculaire, le SMAC**. Il s'agit d'une structure dynamique permettant d'augmenter la surface d'interaction et de stabiliser le contact par la déformation des cellules immunitaires qui se rencontrent. Le TCR et les protéines de signalisation sont recrutés et se rassemblent, formant des complexes de signalisation qui transitent au bout de 5 minutes vers le centre de la synapse, puis sont recyclés.

Le SMAC est réparti en deux zones principales le SMAC périphérique et le **SMAC central** où se rencontre le TCR et l'antigène.

L'activation lymphocytaire se déroule en plusieurs étapes (2) dont les principales sont les signaux 1 et 2: le premier signal active le lymphocyte T tandis que le deuxième régule l'activation lymphocytaire par des molécules de costimulation.

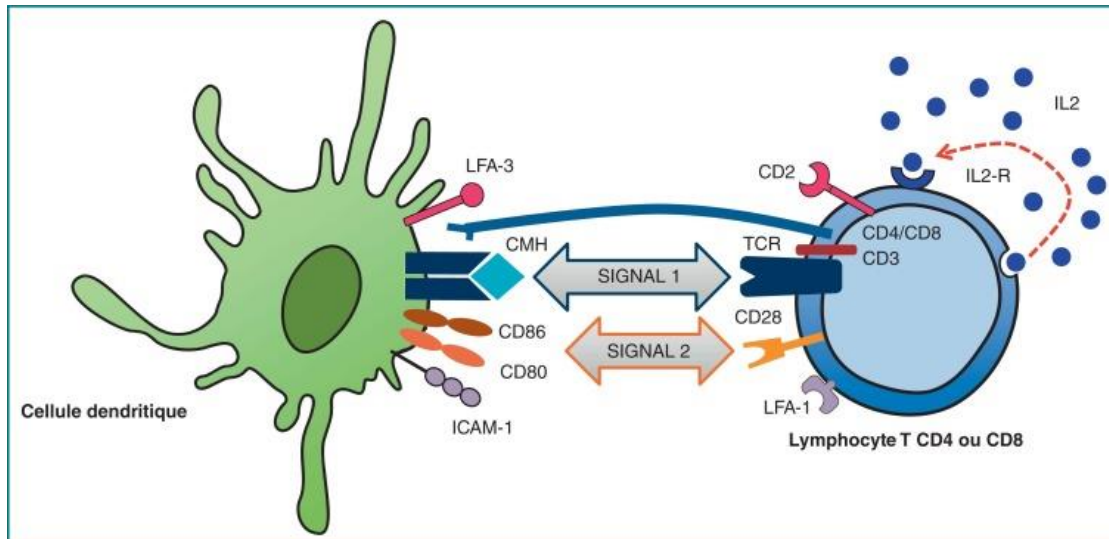


Figure 3 : activation lymphocytaire T selon Galaine (2)

### (1) Le signal 1

Les antigènes sont présentés par les APC à des lymphocytes T naïfs par le complexe majeur d'histocompatibilité en se liant aux corécepteurs **CD8+ pour le CMH de classe I** (protéines cytosoliques dégradés par les protéasomes) et **CD4+ pour le CMH de classe II** (protéines extracellulaires dégradées dans les vésicules des APC).

Il déclenche des signaux qui sont transmis à l'intérieur des lymphocytes par des molécules associées au TCR (les chaînes CD3 et  $\zeta$ ) et par les corécepteurs.

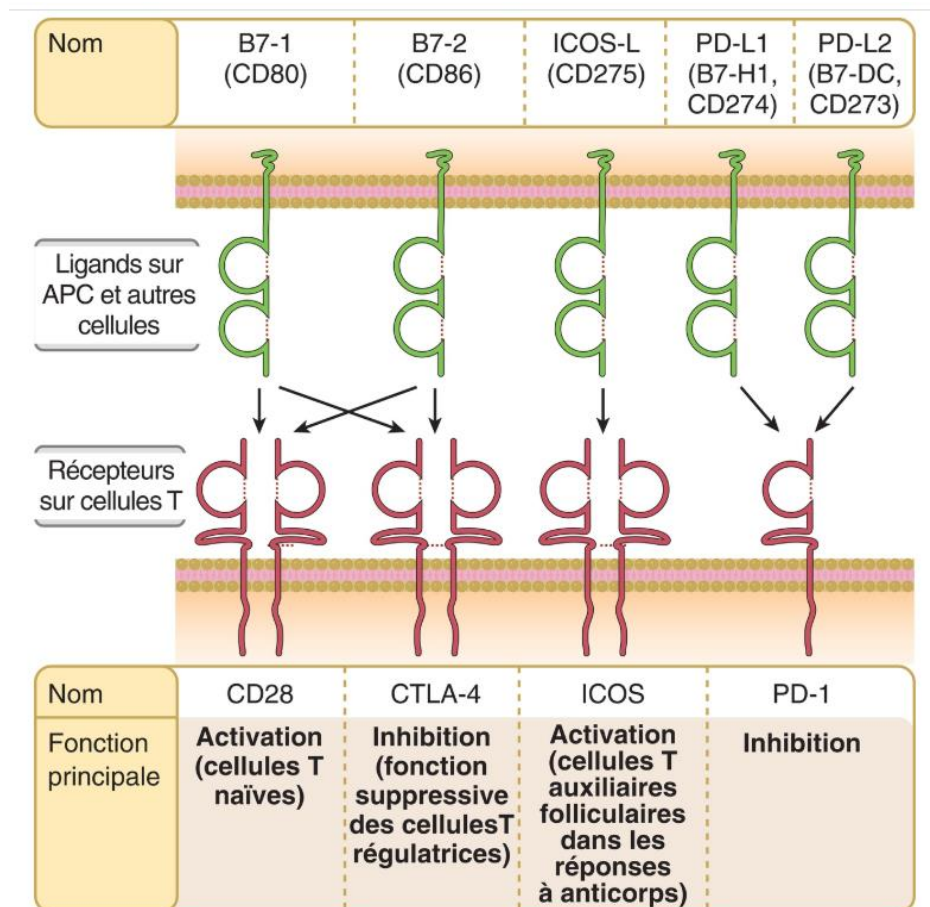
La liaison des lymphocytes T aux APC est favorisée par des **molécules d'adhérence**, notamment les **intégrines**.

(2) Le signal 2 :

Les ligands **B7 (CD80 et CD86)** des APC sont reconnus par des **molécules de costimulation CD28 et CTLA-4 (ou CD152)**, homodimères de la famille des immunoglobulines (Ig) avec un seul domaine V, qui délivrent un « deuxième signal » nécessaire à l'activation des lymphocytes T.

La première molécule de costimulation découverte fut CD28 par l'équipe Damle en 1981. CD28 stimule l'expression de gènes codant IL-2, IFN- $\gamma$  et le TNF- $\alpha$  participant à l'expansion des clones spécifiques de l'antigène et à la création de cellules mémoires (3).

**CTLA-4 à l'inverse inhibe les fonctions de la co-stimulation de CD28 liée à la famille B7** par des mécanismes extra et intracellulaires complexes.



IG. 5.7 Protéines des familles B7 et CD28.

Figure 4 : : Les bases de l'immunologie fondamentale et clinique, Elsevier

(3) Les voies biochimiques d'activation des lymphocytes T

CD28 amplifie certaines voies de signalisation du TCR, déclenchées par la reconnaissance de l'antigène (« signal 1 »). L'activation lymphocytaire induit un changement profond dans les voies métaboliques : la consommation de glucose augmente nettement, et la cellule T passe en glycolyse aérobie ce qui en diminuant la production d'APT facilite la synthèse des acides aminés, et de lipides permettant ainsi une croissance rapide et la prolifération de cellules filles.

Les corécepteurs CD4 et CD8 facilitent la signalisation via une tyrosine kinase, nommée Lck. Les chaînes CD3 et  $\zeta$ , associées au TCR, contiennent des motifs qui comportent chacun deux résidus tyrosine, dénommés ITAM (Immunoreceptor Tyrosine-based Activation Motifs). Lck phosphoryle les résidus tyrosine contenus dans les ITAM des protéines  $\zeta$  et CD3 qui reçoivent ZAP-70.

La phosphorylation de la chaîne  $\zeta$  et à ZAP-70 va signaler la voie calcium-NFAT, les voies des Ras- et Rac-MAP kinases, la voie PKC $\theta$  et NF- $\kappa$ B et la voie de la PI-3 kinase.

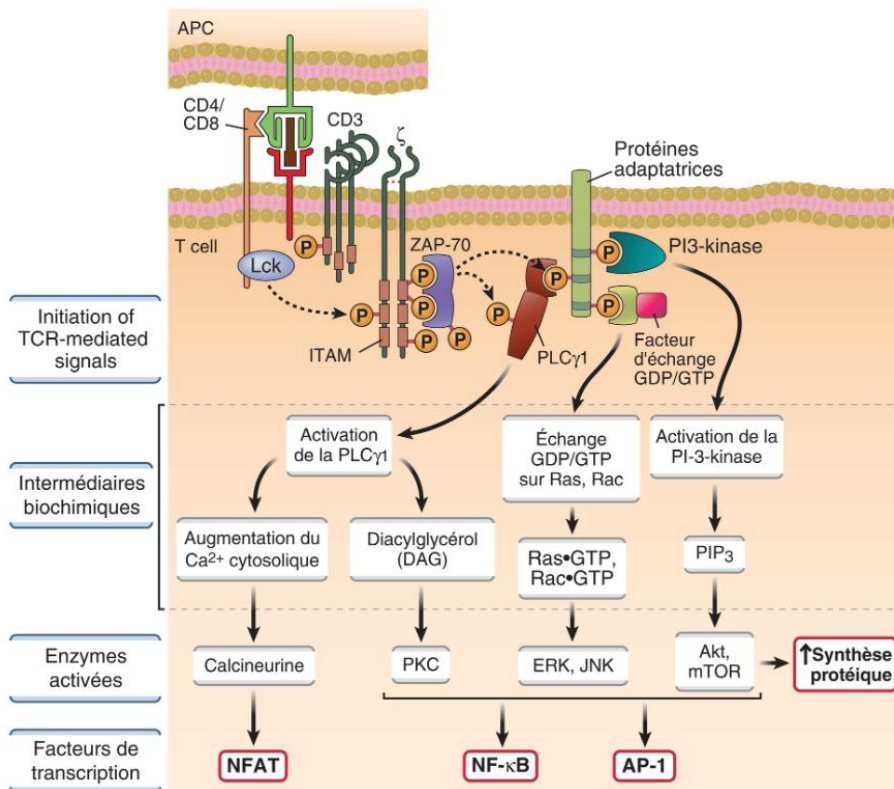


FIG. 5.10 Voies de transduction des signaux dans les lymphocytes T.

Figure 5 : Les bases de l'immunologie fondamentale et clinique, Elsevier

Le facteur nucléaire des lymphocytes T activés (**NFAT, nuclear factor of activated T-cells**) est un facteur de transcription présent sous la forme inactive dans les lymphocytes T au repos.

Il est activé et subit une translocation nucléaire en fonction de la concentration en ions calciques, par ZAP 70 et l'activation de la phospholipase  $C\gamma$  (PLC $\gamma$ ) ce qui entraîne l'activation de la calcineurine. La calcineurine permet à NFAT déphosphorylé de migrer dans le noyau. Il se lie au promoteur de l'interleukine 2 (IL-2). Sur le plan thérapeutique, la ciclosporine est un immunosuppresseur qui inhibe l'activité de la phosphatase de la calcineurine.

Les voies **Ras/Rac-MAP kinase** passent par les protéines Ras et Rac, qui sont activées en liant la guanosine triphosphate (GTP), ensuite par plusieurs protéines adaptatrices et par une cascade d'enzymes qui activent l'un des représentants de la famille des MAP kinases (mitogen-activated-protein kinase). Les MAP kinases terminales de ces voies, appelées ERK (extracellular signal-regulated kinase) et JNK (c-Jun N-terminal kinase), qui induira le facteur de transcription actif AP-1 (activating-protein-1). L'AP1 amplifie la transcription de plusieurs gènes pour l'activation des lymphocytes T.

L'activation de l'isoforme  $\theta$  de la sérine/thréonine kinase dite protéine kinase C (**PKC $\theta$** ) conduit à l'activation d'un facteur de transcription, NF- $\kappa$ B (nuclear factor  $\kappa$ B).

### C. La tolérance immunitaire : le rôle de CTLA-4

La tolérance immunitaire est définie comme une non-réponse à un antigène, que l'on peut nommer tolérogène. Il s'agit le plus souvent des antigènes du soi et plus rarement d'antigènes étrangers.

La tolérance immunitaire à différents antigènes du soi peut être induite lorsque les lymphocytes en développement rencontrent ces **antigènes dans les organes lymphoïdes génératifs, centraux ou primaires** (tolérance centrale) ou lorsque les lymphocytes matures rencontrent les antigènes du soi dans les organes lymphoïdes périphériques ou dans **les tissus périphériques (tolérance périphérique)**.

Plusieurs phénomènes conduisant à la tolérance du soi sont possibles :

- Une anergie, absence de réponse fonctionnelle
- Une délétion, mort de la cellule présentatrice,
- Un changement de spécificité.

Par exemple, une présentation d'allergène utilisant uniquement le signal 1, sans molécule de costimulation peut induire une tolérance. En revanche si le signal 1 et 2 sont engagés, la tolérance immunitaire résulte soit de l'action de la superfamille du TNF soit de l'interaction entre les ligands présents à la surface des APC et les molécules de costimulation, comme CTLA-4.

## 1. CTLA-4 : structure, distribution cellulaire et tissulaire

L'expression de CTLA-4, semble surtout restreinte aux lymphocytes T **CD4+** et **CD8+**. La protéine apparait à la surface des **lymphocytes T effecteurs (mémoire) après leur activation**, tandis que les **lymphocytes T régulateurs Treg Foxp3 + CD4 +, l'expriment naturellement** (4). De plus, CTLA-4 est exprimé sur d'autres leucocytes, tels que les cellules dendritiques, les monocytes, les lymphocytes B, les granulocytes et les cellules souches CD34 + (5)

L'expression de CTLA 4 à la surface cellulaire est 30 à 50 fois inférieure à celle de CD28 (6), ainsi de faibles modifications entraînent de grands effets.

CTLA4 est régulé par des modifications post transcriptionnelles du gène. **Séquestré dans le compartiment intracellulaire**, il se situe dans l'appareil de Golgi, dans les lysosomes et dans les endosomes. Le transport à la surface cellulaire, régulé par plusieurs molécules de signalisation telles que TRIM (T Cell Receptor Interacting Molecule), se liant spécifiquement au CTLA4, en coopération avec la phospholipase, des facteurs de ribolysation tel que ARF-1 et TIRC7 (7).

Une fois à la surface cellulaire, **CTLA-4 est phosphorylé**, ce qui retarde son internalisation programmée par AP2 complexe.

CTLA4 lié à CD80, de façon dépendante de la quantité de CD80, va depuis la périphérie être internalisé dans le SMAC central, dans une cinétique identique à celle du TCR, dans la zone de faible densité en CD3, où il entre en **compétition avec CD28** et peut exclure CD28 du SMAC central.(8), l'arrivée de CD28 précédant celle de CTLA4.

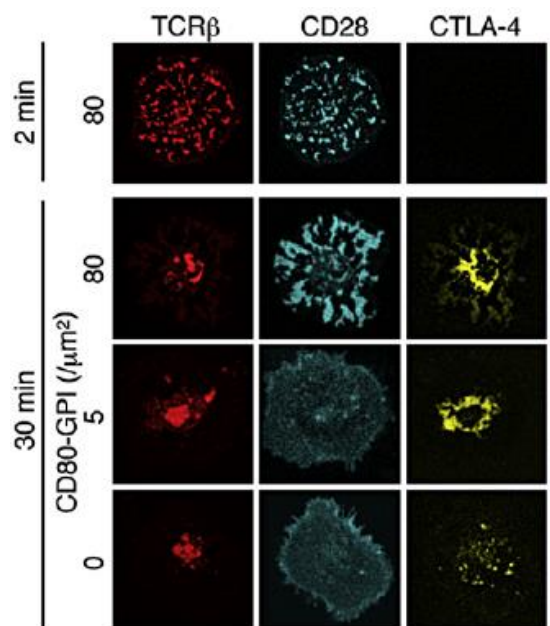


Figure 6 : Yokosuka et al. 2010



CTLA-4 a une affinité pour le ligand CD80 bien plus importante, que CD28, qu'il antagonise directement (9). Ainsi, la densité membranaire de B7 est alors déterminante pour engager ou non une réaction : lorsqu'elle est faible dans une présentation d'autoantigènes, le récepteur ayant la plus haute affinité sera engagée : CTLA-4. En revanche dans le cadre d'une infection avec une densité forte de ligand, CD28 permettra l'activation de cellules CD4+ naïves.

## 2. Fonction de CTLA-4 : un frein (co-inhibiteur)

La fonction principale de CTLA-4 est de réguler l'activation des lymphocytes T ainsi que la tolérance immunitaire. Voici le schéma synthétisant les différentes fonctions de la protéine CTLA-4 (10).

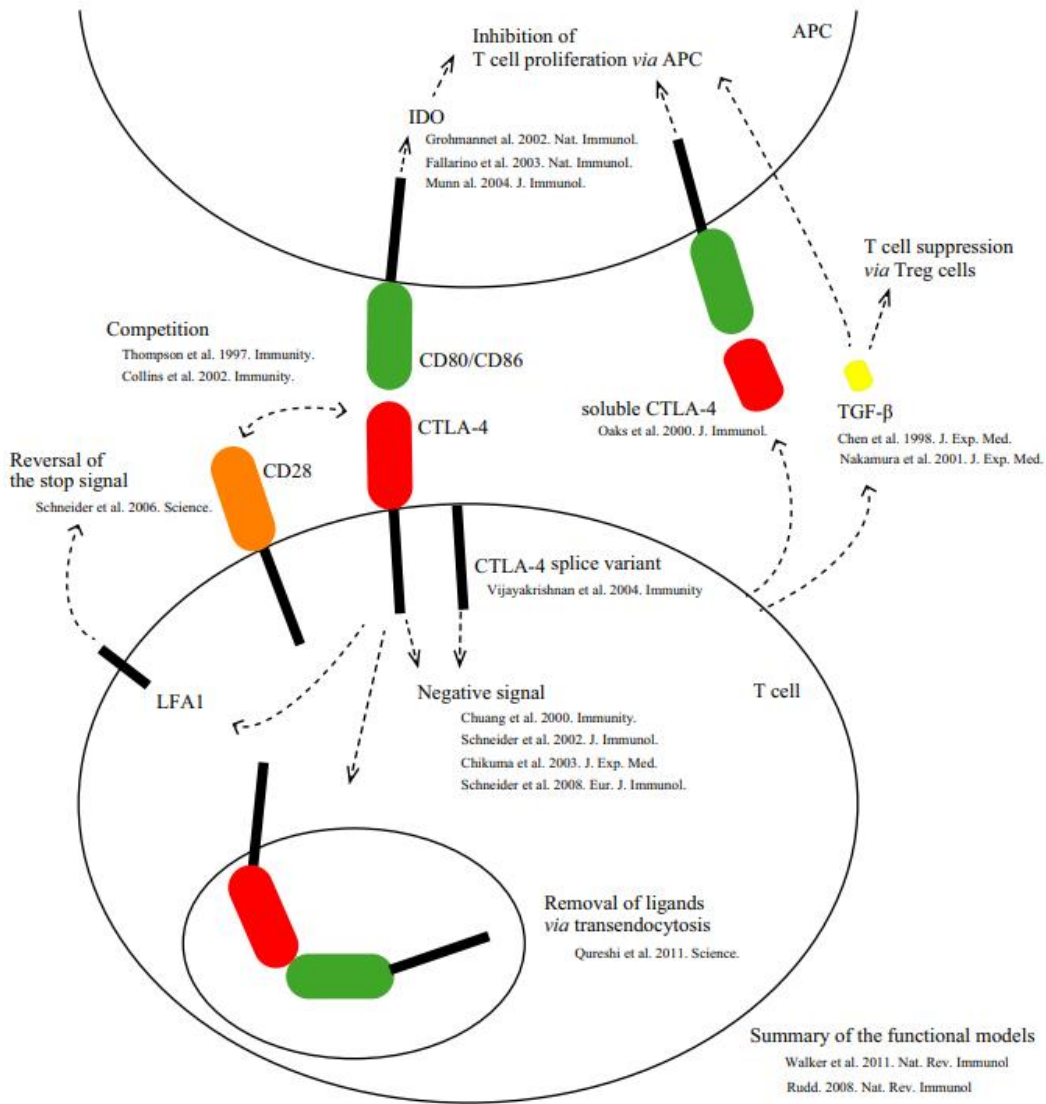


Figure 7 Fonctions de CTLA-4 selon Mitsuiki

a) Découverte du syndrome lymphoprolifératif :

Les modèles murins mutés CTLA-4 (-/-) (11) subissent une expansion de CD4+ associée à un syndrome lymphoprolifératif mortel lié à une **augmentation de lymphoblastes dans les organes périphériques**. Les lymphocytes T migrent vers les sites où ils peuvent être activés par l'antigène ce qui explique l'infiltration des lymphocytes T naïfs dans les organes périphériques. A contrario, la suppression génétique de CD28 empêche l'auto-immunité observée chez les souris déficientes en CTLA-4 démontrant les rôles opposés de l'inhibition de CTLA-4 et de la stimulation des CD28 (12)

b) Dérégulation du ratio CD4+/CD8+

Chez la souris homozygote CTLA-4 -/-, la dérégulation du ratio CD4+/CD8+ est comprise entre 6 et 20 alors qu'elle habituellement à 2 chez la souris (13)

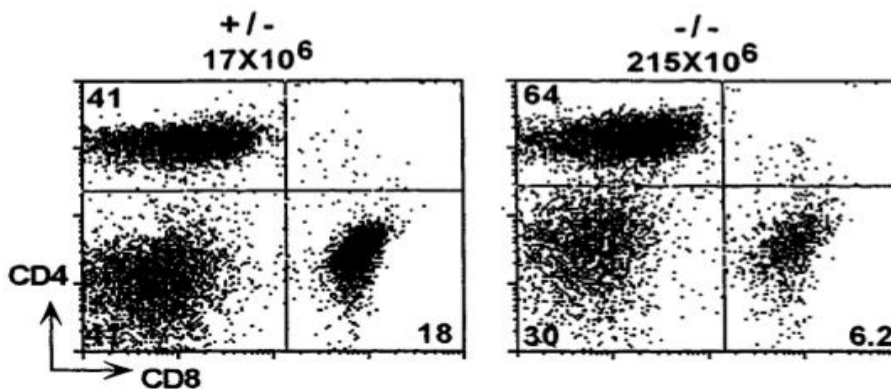


Figure 8 : Chambers et al, 1997

c) Mobilité des LT

Une étude plus récente de *Miska et al* montre que la **mobilité des LT régulateurs (CD4+ CD25+ FoxP3)** est **augmentée** lors de l'administration d'anticorps anti-CTLA-4, tandis que celle des CD8+ est diminuée, permettant leur migration vers les organes périphériques.

d) Régulation des ligands

CTLA-4 contrôle la **disponibilité de ses ligands CD80 et CD86** sur les cellules présentant l'antigène d'une manière dépendante du contact (Onishi et al. 2008) et permet la transendocytose de CD80 et CD86 dans le LT reg (14)

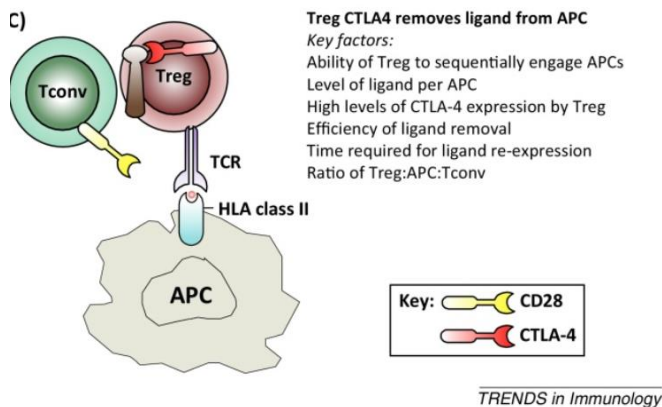


Figure 9 : Walker et al, 2015

CTLA-4 permet la réalisation d'un « **signal d'arrêt inversé** » ne permettant plus la formation d'un conjugué stable entre la cellule T et l'APC (15).

#### e) Les signaux intracellulaires

CTLA-4 diminue la **production d'IL-2** empêchant la **différenciation Th17** ainsi que la **différenciation Th1**, tous deux médiateurs de l'auto-immunité.

En effet, la liaison de CTLA-4 induit des effets négatifs sur la régulation du cycle cellulaire et inhibe les facteurs de transcription, le facteur nucléaire kB (NF-kB), le facteur nucléaire des lymphocytes T activés (NF-AT) et la protéine activatrice 1 (AP-1) qui sont normalement activés par CD28 et donc diminue la blastogenèse et la différenciation cellulaire. Ces facteurs de transcription régulent le gène IL-2, qui nécessite des complexes fonctionnels AP-1, NFAT et NF-YB pour être entièrement transcrit.

CTLA4 augmente la **production d'indoléamine 2,3-dioxygénase (IDO)** par les APC (16), enzyme qui participe à la dégradation du tryptophane par la voie de la kynurénine, qui rend les cellules T effectrices inactives et les cellules dendritiques immunosuppressives.

CTLA-4 induit une régulation **positive de FoxP3**, expression induite par la transformation du facteur de croissance b (TGF-b), conduisant à la génération de lymphocytes T régulateurs (17). Une mutation de FOXP3, facteur de transcription primordial pour les lymphocytes T reg induit un phénotype similaire à celui des souris mutées CTLA4<sup>-/-</sup>. Les souris mutées CTLA4<sup>(-/-)</sup> expriment plus d'ARN FOXP3, mais finissent par mourir en quelques semaines.

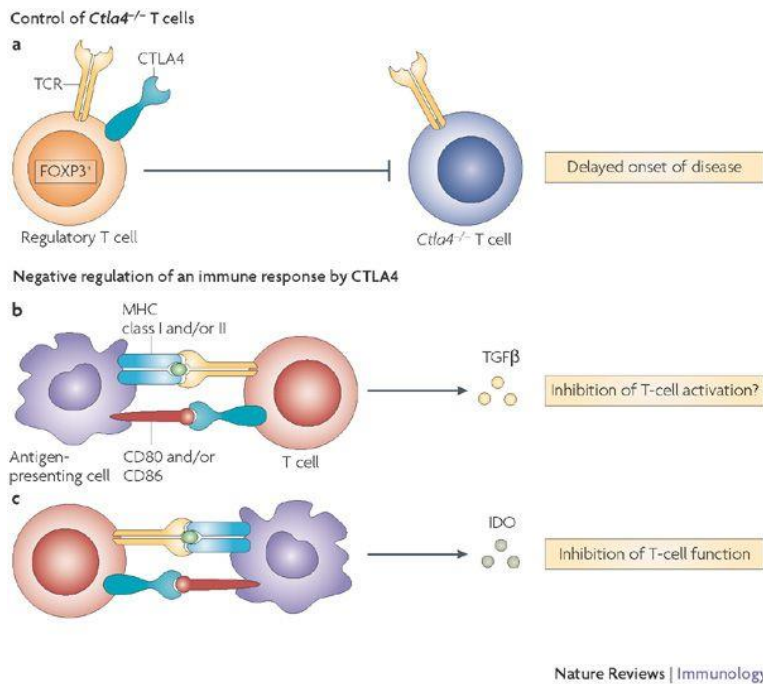


Figure 10 Rudd et al, 2008

## D. Inhibiteurs des check-points et les fractions solubles de CTLA-4.

### 1. Anticorps anti-CTLA-4

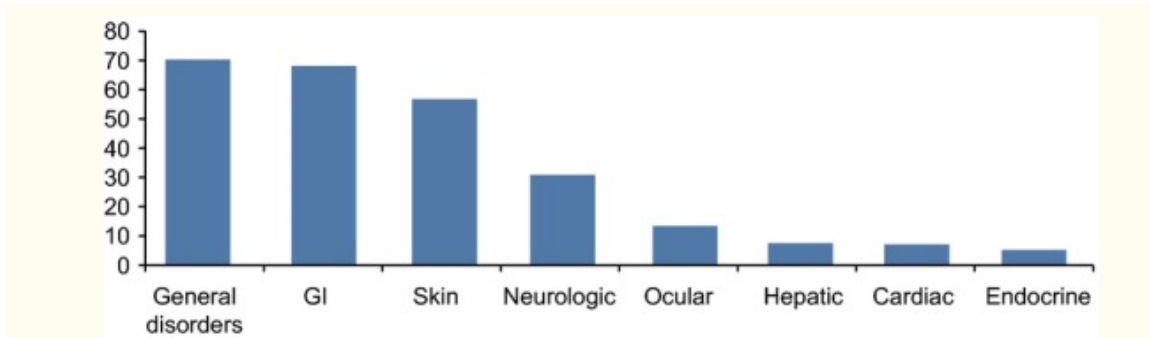
#### a) L'AMM dans les mélanomes métastatiques

En 2011, l'Ipilimumab qui antagonise CTLA-4, par le biais d'un anticorps monoclonal humain IgG1 fut la première immunothérapie des checkpoints découverte. Il s'agissait du premier traitement à prouver une augmentation de la survie globale dans le mélanome de stade III et métastatique, tandis qu'un autre anticorps monoclonal anti-CTLA-4, le Trémélimumab (IgG2) n'avait pas pu démontrer son efficacité lors des études de phase III.

En France l'Ipilimumab est utilisé et recommandé par l'HAS en **traitement de deuxième ligne** dans le cadre de mélanome au stade avancé (non résecable ou métastatique) hors métastase cérébrale, ayant un état général conservé, dans le cadre d'une tumeur BRAF sauvage, avec 13% de répondeurs, poursuit jusqu'à la progression ou l'intolérance. En première intention les antiPD1 sont plus efficaces, bien que seulement 50% des patients y répondent.

## b) Les effets indésirables généraux de l'Ipilimumab

Les effets indésirables des antiCTLA-4 sont, comme de nombreuses immunothérapies ciblant les checkpoints, un frein à la poursuite des traitements, car au moins un patient sur trois présente des effets indésirables.



**Figure 1**

Percentage of any grade adverse events (AEs) <sup>30</sup>. In a retrospective review of 1498 patients using safety data from 14 completed clinical trials, AEs were categorized by organ system. AEs were included regardless of causality. Patients may have experienced more than one event.

*Figure 11 CTLA-4 blockade with Ipilimumab: biology, safety, efficacy, and future considerations, Luis H Camacho, 2015*

La plupart des effets indésirables d'origine immunologique apparaissent **pendant la période d'induction**, à **6 semaines** en moyenne, mais leurs survenus plusieurs mois après la dernière administration d'Ipilimumab ont également été rapportés (Ibrahim R, 2011).

D'après l'agence européenne de médecine, la nécessité d'**arrêt du traitement** sans possibilité de réintroduire le traitement et associant la plupart du temps une cure de METHYLPREDNISONE à 2mg/kg/j, sont les suivants :

- Sur le plan gastro-intestinal: **colite de grade III ou IV** (classification MedDRA v12.0 Code), correspondant à plus de sept selles par jour, la présence de sang dans les selles ou une perforation digestive.
- **Hépatite aigue**, avec ASAT et ALAT à plus de cinq fois la normale, ou élévation de la bilirubine à plus de trois fois la normale.
- **Eruption cutanée** de grade III ou plus, y compris syndrome de S. Johnson.
- **Neuropathie de grade III ou IV**, soit décrite comme ayant des symptômes sévères interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne ou nécessitant la mise en place d'un dispositif d'aide.
- Autres effets indésirables graves tels qu'une myocardite ou une pancréatite.

Il existe la possibilité de suspendre transitoirement le traitement en cas d'effets indésirables moins sévères de grade 1 ou 2, en l'associant à une cure de corticoïdes oraux. Le traitement sera réinitié une fois les effets indésirables résolus.

c) Les atteintes neurologiques des inhibiteurs des check-points

Les **atteintes neurologiques** sont fréquentes avec les antiCLTA4, mais sont parfois mises au second plan du fait de la gravité pronostique du mélanome. Leur prévalence est estimée entre 0,4% et 2,4% pour les neuropathies de grade III et IV, avec parfois des facteurs confondants tels que des chimiothérapies antérieures, ou une progression de la maladie métastatique.

Elles sont traitées par des corticoïdes IV, associés à des échanges plasmatiques et des perfusions d'immunoglobulines en l'absence d'amélioration.

**Les complications neurologiques centrales semblent deux fois moins fréquentes que les complications neurologiques périphériques** mais seulement un tiers des patients étaient traités par Ipilimumab seul tandis que les autres ont bénéficié d'un traitement par antiPD1 (Pembrolizumab et Nivolumab). (18)

Des myasthénies (dont deux cas sous Ipilimumab), avec ou sans anticorps anti-Rach, des syndromes de Guillain Barré avec pléiocytose dans le LCR et bandes oligoclonales habituellement atypiques, et des polyradiculonévrites chroniques (PRNC) avec des symptômes peu communs tels que la paralysie bilatérale des nerfs phréniques (19) ou des atteintes sévères des nerfs faciaux sont les complications fréquemment retrouvées.

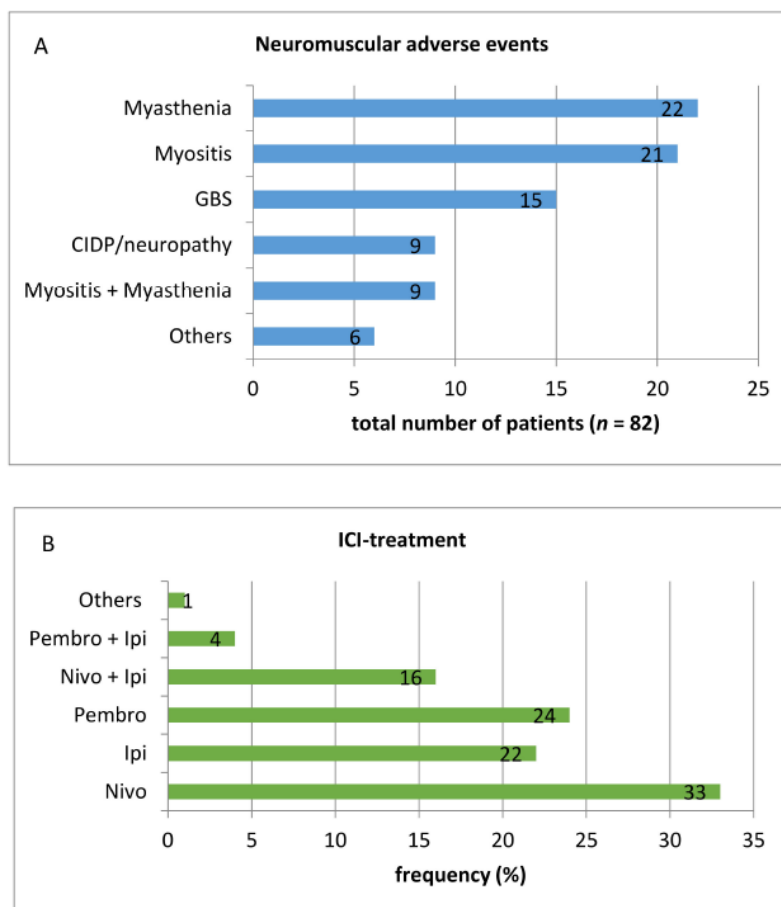


Figure 12 : Nora Möhn et al, 2019

Les complications neurologiques centrales sont principalement des **encéphalites dans 62%** des cas avec une moyenne de 94 jours avant l'apparition des symptômes après le début du traitement (confusion, aphasia, désorientation etc), des myélites, des NMOSD (neuromyélie optique), des cérébellites ou d'autres symptômes tels que des OINA (ophtalmoplégie internucléaires).

Williams et al a pu démontrer comme complication possible une encéphalite dysimmune à NMDA. On explique l'encéphalite à NMDA par l'expression du récepteur NMDA dans les mélanocytes et d'autant plus dans les mélanomes car ils subissent une mutation fréquente de GRIN2A. La levée de la tolérance immunitaire contre le mélanome ainsi favorisé l'encéphalite.

Le liquide cébrospinal retrouvait une **pléiocytose dans 75% des cas**, allant de 5 cellules à plus de 150 éléments nucléés. Dans 25% des cas il n'existait pas de réaction méningée. La protéinorachie est considérée comme normale (< 0,50 g/L) dans 22% des 18 cas connus, dans 27 % des cas elle était supérieure à 1g/L.

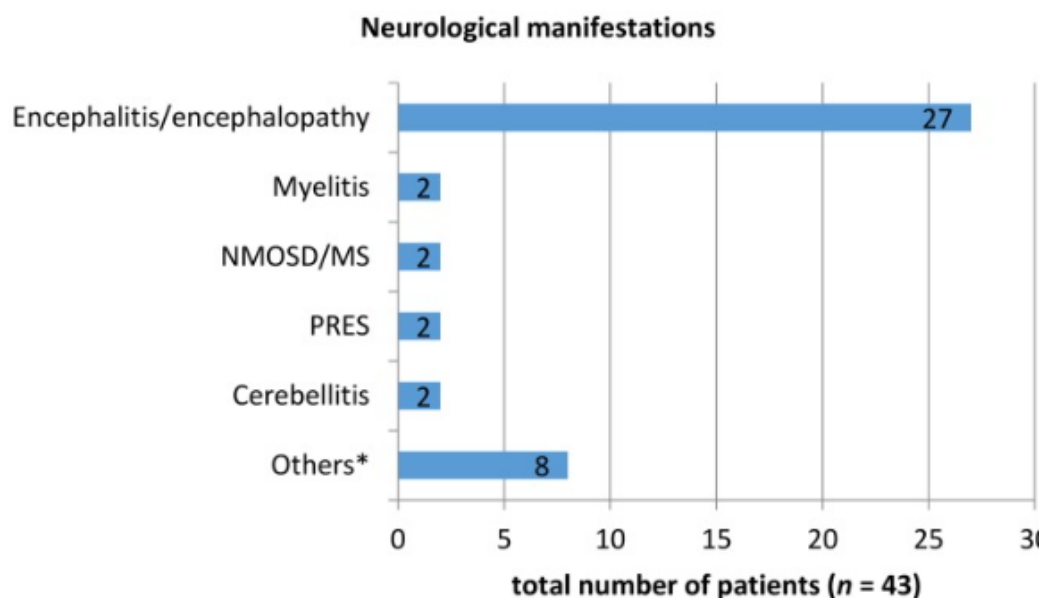


Figure 13 : Nora Möhn et al, 2019

#### d) Les mécanismes d'échec des inhibiteurs des checkpoints

L'échec des immunothérapies est lié à l'échappement thérapeutique, qui est pour le moment malheureusement inévitable. Les cellules cancéreuses sont capables de détourner le système des checkpoints pour maintenir leur prolifération en surexprimant à leur surface les ligands des récepteurs inhibiteurs (20) par le biais de deux mécanismes :

- La résistance primaire : la cellule tumorale se met à exprimer naturellement les ligands inhibiteurs,
- La résistance secondaire : la libération de cytokines inflammatoires (IFN $\gamma$ ) favorise l'expression de ligands inhibiteurs à la surface des cellules tumorales.



## 2. Fractions solubles de CTLA 4

Il s'agit de protéines de fusion composées du domaine extracellulaire de CTLA-4 lié à une partie Fc modifiée d'immunoglobuline humaine G1 (IgG1) qui inhibe le signal de co-stimulation CD80/86 nécessaire à l'activation des lymphocytes T exprimant le CD28.

L'Abatacept est indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde modérée à sévère et l'arthrite juvénile idiopathique en cas d'intolérance ou s'il existe une réponse insuffisante à au moins un anti-TNF, en association avec le Méthotrexate. Les analyses histologiques effectuées sur du tissu synovial prélevé après la dernière perfusion d'Abatacept ont montré une diminution du nombre de CD4, de l'expression des métalloprotéases, et des cytokines pro-inflammatoires : IL-6, IFN $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ . (Genovese MC 2005).

Le Belatacept, très proche de l'Abatacept à l'exception de quelques modifications visant à augmenter l'affinité du médicament aux molécules CD80/CD86, à l'autorisation pour la prise en charge du rejet de greffe rénale.

La nouvelle molécule CTLA4Fc $\epsilon$  cible elle spécifiquement l'immunité Th2 pour traiter l'allergie (21).

Les effets indésirables de ces molécules sont principalement des infections des voies respiratoires supérieures (rhinopharyngite et trachéite) et des voies urinaires, des sensations vertigineuses, des diarrhées, des rashes, une toux et de l'hypertension artérielle. Les infections des voies respiratoires sont plus fréquentes chez les patients ayant une BPCO (bronchopneumopathie chronique obstructive), avec des exacerbations et épisodes de dyspnée.

La fréquence des néoplasies malignes était de 1.4% avec l'Abatacept contre 1.1% avec le placebo (HAS 2007).

### E. Le gène CTLA-4

#### 1. La découverte du gène

En 1983, un travail de recherche des molécules impliquées dans les fonctions cytotoxiques étudie tous les gènes exprimés par les lymphocytes T en réalisant une banque soustraite d'ADN complémentaire (ADNc). (Brunet et al. 1987)

A partir d'ARN messager (ARNm) d'un clone de cellule T cytotoxique, il a été fabriqué de l'ADN simple brin, hydrolysé avec excès à un ARN m de lymphome B permettant l'élimination de l'ADN hydrolysé. Puis, après synthèse du deuxième brin, il a été réalisé un anelage à un vecteur. Ainsi 8 300 clones recombinants constituent la bibliothèque des gènes potentiellement exprimés spécifiquement par les lymphocytes T.

Plusieurs clones ont été ainsi découverts, tous nommés CTLA : cytotoxic T-lymphocyte-associated, mais on découvrira plus tard que CTLA-4 n'a pas de fonction cytotoxique, contrairement à CTLA-1 et CTLA-3 (granzyme A et B).

## 2. Le gène CTLA-4

### a) La structure de CTLA-4

Le gène CTLA-4 se compose de quatre exons sur le **chromosome 2q33**. Il a une taille de 6,175 bases, à 150 kilobases du gène CD28 dont il partage de nombreuses homologies, il code pour une protéine de 223 acides aminés ayant un poids moléculaire de 24656 Da :

- Le domaine de la liaison au ligand est codé dans l'exon 1,
- Le domaine de type immunoglobuline est codé dans l'exon 2,
- Le domaine transmembranaire est codé dans l'exon 3
- La queue cytoplasmique est codée dans l'exon 4 (Brunet et al.1987)

Une protéine **CTLA-4 de forme soluble**, a également détectée dans les cellules T au repos (22). Elle ne possède cependant pas de domaine transmembranaire ni de liaison au ligand puisque sa transcription ne code que les exons 1 et 4.

### b) Les polymorphismes connus de CTLA-4

Il existe des polymorphismes connus de CTLA4 (23) associés aux maladies autoimmunes et aux cancers (24) tels que :

- Une substitution **cytosine-thymine** single base dans le **promoteur en position -318** (C-318 / T-318).  
Il a été démontré que les patients T-318 expriment plus de CTLA4 que les patients ayant un polymorphisme C-318, sans pouvoir l'associer à une maladie auto-immune ou aux cancers colorectaux et de la sphère ORL.
- Dimorphisme **adénine-guanine** dans l'**exon 1 promoteur** à la **position 49** (A49 / G49) 3'UTR : ce polymorphisme est **associé au diabète de type 1 et au lupus érythémateux** (Jin Xia Zhai, 2013 et Barreto 2004). Les patients homozygote A49/A49 expriment plus de CTLA4 à la surface cellulaire.  
Ce polymorphisme de CTLA-4 serait associé à un risque accru de cancers colorectaux (Wang L, 2015), au cancer hépatocellulaire, au mélanome, au cancer pulmonaire, au carcinome rénal et serait un facteur prédictif de l'auto-**immunité** endocrinienne sous Ipilimumab (A>G de l'exon 1 de CTLA-4 chez les 3 patients) (Coppin et al 2015).
- La stabilité de l'ARNm est régulée par le 3'UTR, ce qui affecte l'efficacité de traduction de CTLA-4 (25)

- La maladie cœliaque est associée au polymorphisme CTLA4 +1822T (P=0.019) et CT60 G (P=0.047) (Hunt et al. 2005)

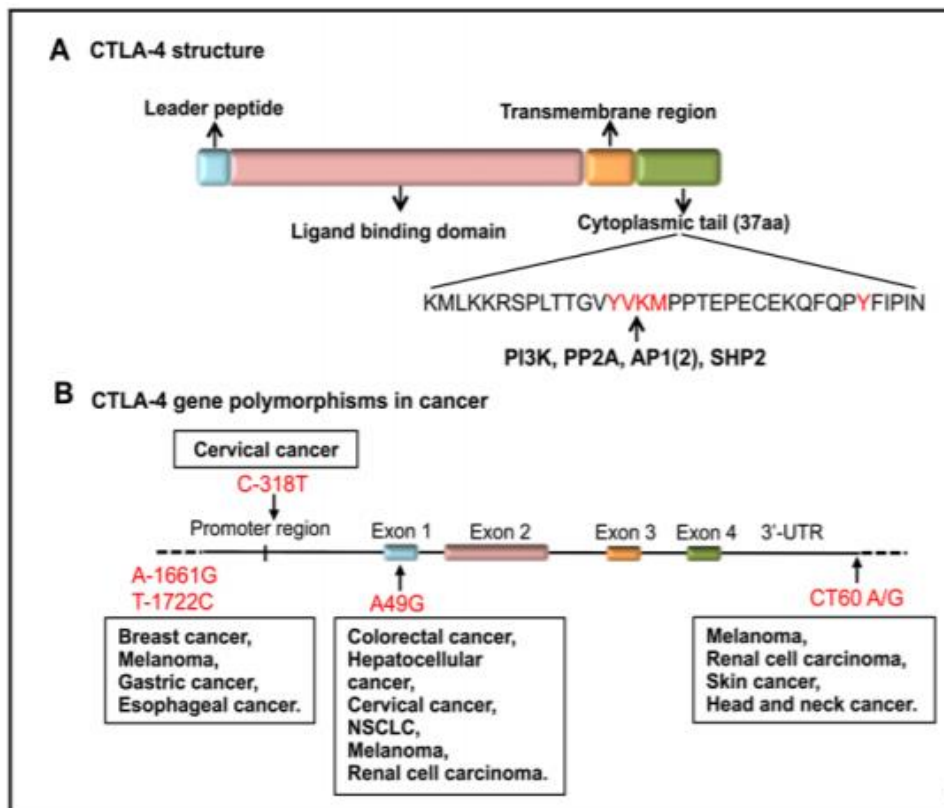


Figure 14 : Polymorphisme de CTLA-4 et cancer Zhao et al. 2018

## F. Connaissances actuelles sur les haploinsuffisances en CTLA-4

Les mutations connues de CTLA-4 sont des mutations **autosomiques dominantes** hétérozygotes conduisant à un **syndrome d'haploinsuffisance en CTLA-4** ou une **perte fonctionnelle de la protéine**.

Du fait d'une pénétrance incomplète estimée à 80%, liée notamment aux facteurs environnementaux et à l'épigénétique, le tableau clinique du déficit génétique en CTLA4 s'étend de l'absence d'expression clinique à des tableaux de déficits immunitaires combinés, en passant par le purpura thrombopénique immunologique « isolé »(26).

## 1. Spectre clinique d'une haploinsuffisance en CTLA-4

### a) Une lymphoprolifération et lymphoinfiltration périphérique

Sur le plan clinique, le tableau comprend une **lymphoprolifération** (73%) avec une **lymphoadénopathie**, associée à une infiltration de LT CD4+ viscérale touchant en priorité les organes lymphoïdes : rate et foie, poumons, tube digestif, rein, moelle et cerveau. Des cas d'infiltration rétropéritonéale ont également été observés.

Il existe des granulomes retrouvés dans 10/29 des biopsies réalisées (27). Sur le plan physiopathologique, les granulomes sont initiés par une activation macrophagique puis relayés par une réaction Th1, ils sont secondaires à de nombreuses MAI (maladies auto-immunes) et déficit immunitaire primaire (DIP). Par exemple, ils sont fréquents dans les DICV 13% (35) mais semblent plus fréquents dans les Late Onset Combined Immune Deficiency, sous type de DICV, définis par un taux de CD4+ inférieur à 200/mm<sup>3</sup> et par la survenue d'infections opportunistes (40% selon Malphettes 2009).

Des cas de fibroses pulmonaires et de cirrhoses hépatiques nécessitant des transplantations pulmonaires et hépatiques ont été rapportés dans la littérature, liés à l'infiltration lymphocytaire ou à un mécanisme dysimmun.

### b) Une rupture de l'immunotolérance

De nombreuses maladies auto-immunes sont induites pas une haploinsuffisance en CTLA4. :

Les premières sont les **cytopénies auto-immunes**, dans 60% des cas : PTI (pupura thrombocytopénique immunologique), anémie hémolytique, syndrome d'Evans, aplasie etc.

On note de nombreuses endocrinopathies telles que le diabète de type 1 et les thyroïdites.

Tous les organes peuvent être atteints : tube digestif (60%) avec maladie de Crohn, hépatite, pancréatite, maladie coéliqua, système nerveux (30%), articulations avec arthrite rhumatoïde, cutané avec psoriasis.

### c) Une susceptibilité aux infections

Les infections sont plus fréquentes, plus sévères et parfois atypiques par rapport à celles de la population générale mais elles sont en général plus tardives que le tableau lymphoprolifératif et dysimmun. Il s'agit d'infections virales, bactériennes et fongiques avec une susceptibilité aux résurgences herpétiques, aux condylomes liés à l'HPV et aux réactivations d'EBV et de CMV.

Les principales infections bactériennes sont à *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus Pneumoniae* et à *Salmonelles*, tandis que les infections fongiques sont des candidoses et des aspergilloses.

A noter qu'il existe peu de cas décrits d'infections opportunistes telles que la cryptococcose, la pneumocystose, ou la toxoplasmose cérébrale comme c'est le cas dans le cadre d'une immunodépression lymphocytaire liée au VIH au stade SIDA, probablement du fait d'une lymphopénie moindre.

d) Une susceptibilité aux tumeurs

Il existe une susceptibilité aux tumeurs telles que les cancers gastriques mais surtout les lymphomes (Hodgkiniens et non Hodgkiniens) qui sont très largement surreprésentés dans les cohortes de patients haploinsuffisants en CTLA-4 par rapport à la population générale (28). L'incidence annuelle des lymphomes Hodgkinien serait de 156/100 000 contre 2/100 000 en population générale, sous réserve que ces études ont été réalisées de manière rétrospective et sans traitement par Abatacept, biais potentiellement responsables d'une surestimation de l'incidence des lymphomes.

Il existe également de mélanomes métastatiques chez des patients mutés CTLA-4. Ainsi les patients haploinsuffisants en protéine CTLA-4 ont possiblement plus de chances de faire un mélanome (Cf figure 18) tandis qu'on administre des antiCTLA-4 aux patients présentant des mélanomes métastatiques.

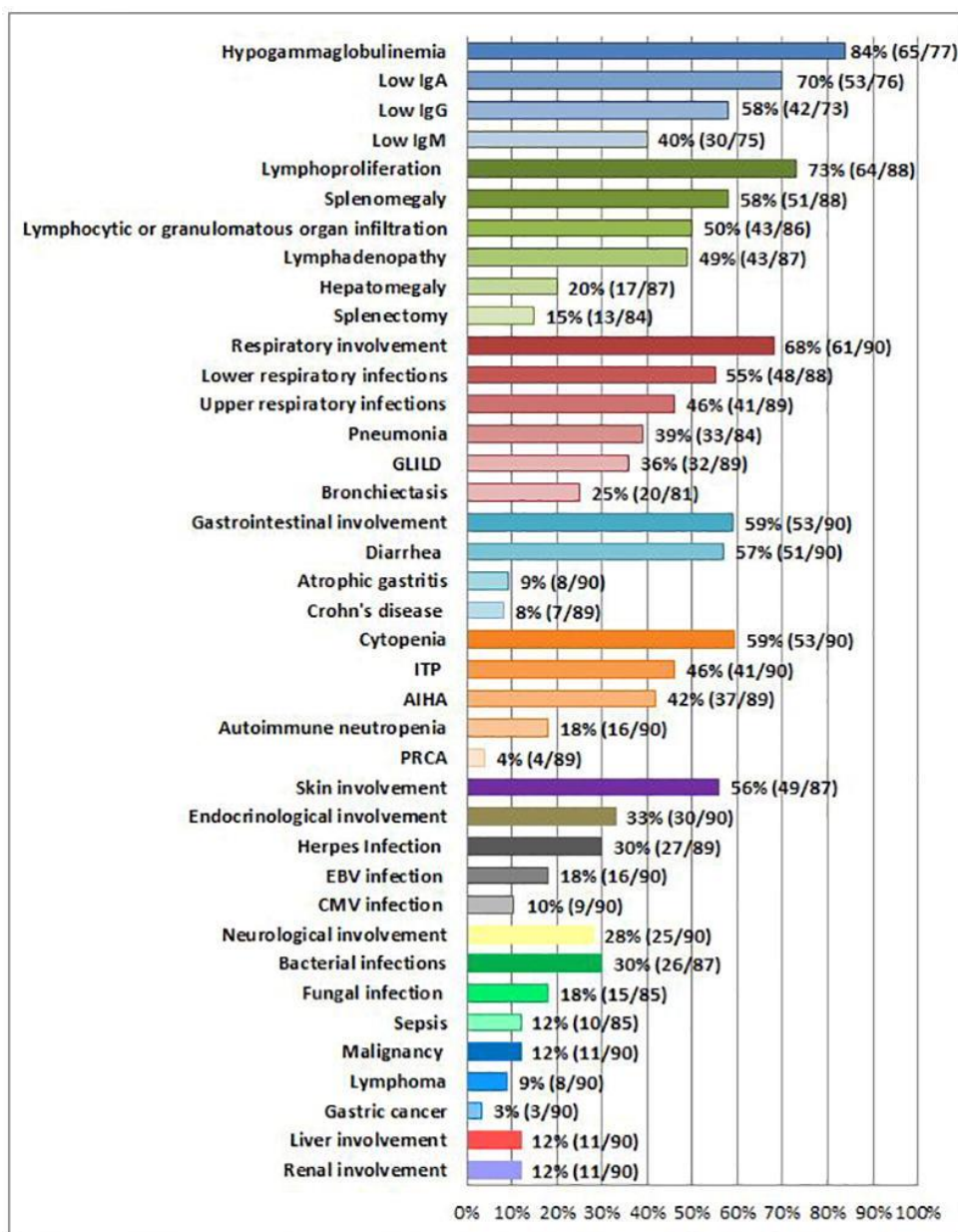


Figure 15 : Phénotypes cliniques et biologiques de 90 patients mutés CTLA-4 (27)

e) Les manifestations neurologiques connues d'une haploinsuffisance en CTLA-4

(1) Clinique

Sur le plan clinique les études publiées décrivent des atteintes aspécifiques telles que des **céphalées**, **des crises comitiales** et **des déficits neurologiques focaux** avec une dissociation clinico-radiologique fréquente.

(2) Radiologique et biologique

L'étude de Schindler a décrit des atteintes neuroinflammatoires chez 32 % des 50 patients mutés CTLA-4. La neuroinflammation était définie comme au moins une prise de contraste cérébrale ou leptoméningée et/ou hypercellularité du LCR (29).

Les lésions du SNC sont de taille variable, souvent très volumineuses (8/12 IRM cérébrales en présentaient), multifocales, récurrentes et des myélites sont retrouvées dans 67% des cas. Les deuxièmes atteintes plus fréquentes sur le plan radiologique sont les prises de contrastes leptoméningées.

L'hypercellularité semble fréquente dans la littérature car 11/12 des patients présentaient une hyperleucocytose dans le LCR, si l'IRM cérébrale présentait une prise de contraste au cours du suivi sur 2 ans (29) avec en moyenne 50 cellules dans la PL. L'hypercellularité semble corrélée à la rupture de la barrière hématoencéphalique mais peu de ponctions lombaires (2/14) ont été réalisées chez les patients paucisymptomatiques (céphalées) ou sans lésion active à l'IRM cérébrale.

Des bandes oligoclonales ont été mises en évidence dans 60% des cas s'il existait une inflammation du SNC. En revanche si le patient ne présentait pas de lésion cérébrale active, quasiment aucune ponction lombaire n'a été réalisée (2/14 des PL réalisées au total) ne permettant pas d'évaluer la prévalence des BOC chez les patients paucisymptomatiques (céphalées) ou avec hypersignaux de la substance blanche non rehaussés.

Certains patients sans lésion à l'IRM, symptomatiques (nausées et céphalées) présentaient une hypercellularité majeure.

### (3) Biopsies cérébrales

Les biopsies cérébrales (29) retrouvaient une infiltration périvasculaire et parenchymateuse notamment de la SB (substance blanche), riche en lymphocytes CD4+ et CD 20+, en macrophages et en histiocytes. On note que deux biopsies sur 10 montraient une infiltration gliose astrocytaire réactionnelle (augmentation GFAP et diminution du marquage en neurofilaments).

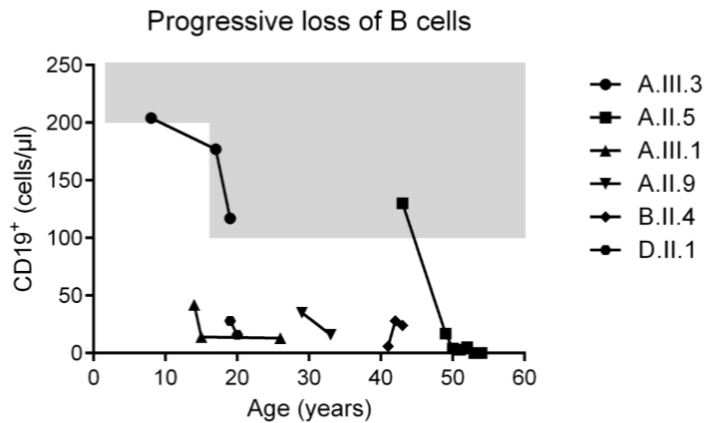
## 2. Anomalies biologiques d'une haploinsuffisance en CTLA-4

Sur le plan biologique on observe :

- Une **hypogammaglobulinémie** dans tous les isotypes dont les IgG, IgA et IgM.
- Une **diminution des LB CD19+** et des cellules B à mémoire commutée (CD19+, CD27+), mais une augmentation relative du pourcentage de cellules B CD21low, associée à une splénomégalie et à une cytopénie auto-immune dans les déficits immunitaires communs variables (DICV)
- Une diminution du nombre de **LT (CD3+) et de cellules T CD4+** (20% des cas) et du pourcentage de cellules T helper naïves (CD4+CD45RA+).

- Augmentation du pourcentage de cellules T helper mémoires (CD4+ CD45RO+), de la circulation des LT reg (CD4+ CD 25+ FOXP3) \* et de la fréquence des cellules T helper doublement négatives (DNT).
- Les FAN et les ANCA sont les anticorps les plus fréquemment retrouvés.

\* A noter que les LT reg (CD4+ CD 25+ FOXP3) sont en réalité probablement diminués lorsqu'ils sont mesurés par déméthylation du TSDR (Treg-Specific Demethylated Region). Les immunophénotypes classiques détectent CD 25+, marqueur de surface pour définir les T reg également exprimé sur les lymphocytes T activés (30).



**Supplementary Figure 3: Patients lose their B cells over time.** Absolute numbers of CD19<sup>+</sup> B cells were obtained from differential blood count combined with a lymphocyte panel at different time points for five patients. Gray background indicates normal range.

Figure 16 : Schubert et al 2014, supplementary figures



### 3. Test fonctionnel des T reg

Lorsqu'une nouvelle mutation CTLA-4 est identifiée, l'expression de la protéine CTLA-4 dans les cellules Treg est examinée par cytométrie en flux après stimulation des LT reg.

Le test fonctionnel (qualitatif et quantitatif) le plus révélateur est le test de transendocytose des ligands CD80 après stimulation lymphocytaire FoxP3+.

Une augmentation du pourcentage LT CD4+ FOXP3+ après stimulation est également un bon marqueur d'une haploinsuffisance en protéine CTLA-4.

## G. Les diagnostics différentiels

Les patients atteints d'une insuffisance en CTLA-4 développent fréquemment un phénotype de type CVID et des complications auto-immunes et inflammatoires.

D'autres mutations génétiques provoquent des troubles de la dysrégulation immunitaire caractérisés par une immunodéficiency et un trouble auto-immun et sont considérées comme des diagnostics différentiels avec des phénotypes cliniques très proches. Les principales mutations concernent les gènes FoxP3, LRBA, IL2RA, FAS-L, FAS, PI3K, NFKB1 et 2, STAT3, et STAT5b etc. (27) (10).

Certaines mutations sont spécifiques des LT reg qui jouent un rôle majeur dans le maintien de la tolérance immunitaire et se nomment ainsi « **T régopathies** » comme : FOXP3, LBRA, CTLA-4, STAT3, CD25, BACH2. (30)

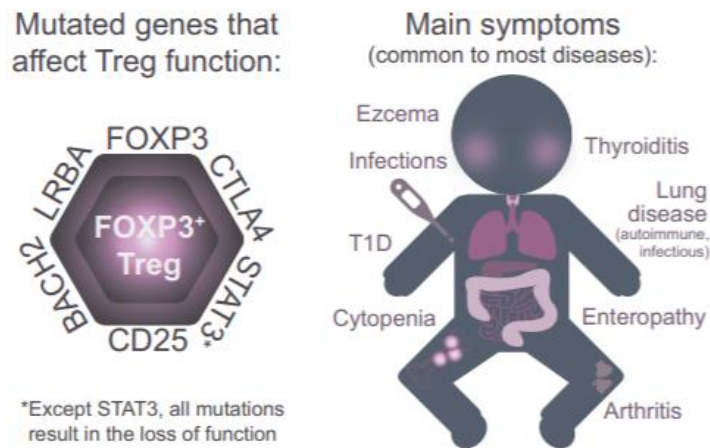


Figure 17 : Phénotype clinique des T régopathies selon Cepika A-M,

Le complexe protéique LRBA (lipopolysaccharide responsive beige-like anchor protein) induit un déficit en CTLA-4. En effet LRBA est un frein à la dégradation lysosomale de CTLA-4 par adressage de CTLA-4 vers la surface cellulaire, ainsi une mutation LBRA induit une diminution du taux de protéine CTLA-4 dans les lymphocytes T reg.

**TABLE 2** The differential diagnoses. The differential diseases were listed. The immunological phenotypes and clinical features were shown

Disease	Genetic defect	Inheritance/penetrance	Immunological phenotype	Clinical feature
CTLA-4 insufficiency	CTLA4	AD Incomplete penetrance	Decreased T cells, CD4 <sup>+</sup> T cells, and naïve T cells, increased Treg cells, impairment of Treg function, increased DNT cells Decreased B cells and switched B cells, increased CD21 <sup>low</sup> B cells Hypogammaglobulinemia	See Table 1
LRBA deficiency	LRBA	AR	Decreased Treg cells Decreased B cells and switched B cells Hypogammaglobulinemia, low specific antibodies	AIHA, ITP, organomegaly, lymphadenopathy, splenomegaly, hepatomegaly, enteropathy, T1D, autoimmune thyroid disease, JIA, growth retardation, recurrent infections, viral infection (CMV and EBV-induced lymphoproliferation), malignancy
IPEX syndrome	FOXP3	XL	Lack of Treg cells Increased IgE and IgA, eosinophilia, increased autoantibodies	Cytopenia, AIHA, ITP, autoimmune enteropathy, early onset diabetes, autoimmune thyroid disease, hepatitis, food allergy, eczematous dermatitis
CD25 deficiency	IL2RA	AR	Normal percentages of Treg cells, no CD4 <sup>+</sup> C25 <sup>+</sup> cells with impaired Treg cell function	Cytopenia, autoimmune enteropathy, lymphoproliferation, T1D, thyroiditis, eczematous dermatitis, bacterial, viral (EBV and CMV), and fungal infections
NF-κB1 haploinsufficiency	NF-κB1	AD Incomplete penetrance	Decreased switched memory B cells Late-onset hypogammaglobulinemia, low specific antibodies	Cytopenia, AIHA, ITP, lymphadenopathy, splenomegaly, hepatomegaly, EBV-associated lymphoproliferation, thyroiditis, aphtha, alopecia, autoinflammation, recurrent infections, malignancy
NF-κB2 mutation (haploinsufficiency, gain-of-function)	NF-κB2	AD	Decreased B cells and switched B cells Decreased NK cells Hypogammaglobulinemia, low specific antibodies	ITP, lymphadenopathy, splenomegaly, hepatomegaly, adrenal insufficiency, ACTH deficiency, alopecia, recurrent infection, bacterial and viral infection (herpes virus, EBV, and CMV), malignancy
PLAID or familial cold autoinflammatory syndrome 3 or APLAID	PLCG2	AD	Decreased B cells and switched memory B cells, increased transitional B cells Decreased NK cells Hypogammaglobulinemia, increased IgE, increased autoantibodies	Enterocolitis, cold urticarial, vitiligo, arthritis, thyroiditis, early-onset granulomatous disease, allergic disease, rash, recurrent infections
TAC1 deficiency	TAC1	AD, AR and complex Incomplete penetrance	Low IgG and IgA, and/or IgM	AIHA, ITP, lymphadenopathy, splenomegaly, recurrent infections
Disease	Genetic defect	Inheritance/penetrance	Immunological phenotype	Clinical feature
STAT1 mutation Gain-of-function	STAT1	AD	Normal Treg cell count and normal Treg cell function Impairment of IL-17 producing cell development	AIHA, ITP, splenomegaly, enteropathy, autoimmune hepatitis, T1D, autoimmune thyroid disease, eczema, CMC, fungal, bacterial, viral (HSV) and mycobacterial infections, malignancy
STAT3 mutation Gain-of-function	STAT3	AD	Decreased T cells and Treg cells, increased DNT cells Enhancement of Th17 cell differentiation Decreased B cells Hypogammaglobulinemia	Cytopenia, ITP, AIHA, enteropathy, T1D, hepatitis, atopic dermatitis, alopecia, short stature, recurrent infections, bacterial, viral (EBV and CMV), and fungal infections, malignancy
ALPS-FAS	FAS	AD or AR Incomplete penetrance	Increased DNT cells Hypergammaglobulinemia Increased autoantibodies	Cytopenia, ITP, AIHA, neutropenia, lymphadenopathy, splenomegaly, hepatomegaly, bacterial infections, malignancy
ALPS-FASL	FASL	AR or AD	Increased DNT cells Hypergammaglobulinemia Increased autoantibodies	Cytopenia, ITP, AIHA, neutropenia, lymphadenopathy, splenomegaly, hepatomegaly, SLE, bacterial infections
APDS1 PIK3CD mutation Gain-of-function	PIK3CD	AD Incomplete penetrance	Decreased CD4 <sup>+</sup> T cells Decreased B cells, increased transitional B cells Low IgG (low IgG2), low IgA, increased IgM, low specific antibodies	Cytopenia, AIHA, respiratory infections, bronchiectasis, lymphoproliferation, autoinflammatory diseases, neurodevelopmental delay, viral infections (chronic EBV and CMV infection), malignancy
APDS2 PIK3R1 deficiency Loss-of-function	PIK3R1	AR	Decreased naïve T cells Decreased B cells, increased transitional B cells Low IgG (low IgG2), low IgA, increased IgM	Cytopenia, ITP, lymphoproliferation, arthritis, growth retardation, neurodevelopmental delay, recurrent infections, viral infections (EBV and CMV), malignancy

Figure 18 : Diagnostiques différentiels d'une haploinsuffisance en CTLA-4

## H. Traitements

L'Abatacept et le Belatacept sont des protéines de fusion composées du domaine extracellulaire de CTLA-4 liées à une partie Fc modifiée d'immunoglobuline humaine G1 (IgG1). Elles se lient sélectivement à CD80 et CD86 sur les APC de manière compétitive à CD28. Ainsi elles diminuent la prolifération des lymphocytes T (principalement Th1 et Th17) et diminuent la production du TNF- $\alpha$ , de l'IFN- $\gamma$  et de l'IL-2. Elles sont efficaces dans les études cliniques essentiellement sur les troubles digestifs et pulmonaires, sur la lymphoprolifération et sur les cytopénies.

La greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques est également efficace mais beaucoup plus agressive et risquée.

La majorité des patients sont traités par perfusions d'immunoglobulines IV avant que le diagnostic ne soit établi en raison de l'hypogammaglobulinémie, avec une efficacité non évaluée à ce jour mais semblant très modeste.

## II. Matériel et méthodes

### A. Sélection des sujets

Il s'agit d'une **étude rétrospective et descriptive** de type case report portant sur trois cas, l'inclusion a été réalisée à partir de la base de données du Centre Expert « Leucodystrophie » au CHU de Montpellier.

Les mutations retrouvées du gène CTLA-4 ont été confirmées sur un deuxième prélèvement génétique.

Les sujets ont signé un consentement éclairé pour la réalisation des analyses génétiques et donné leur accord pour la publication anonyme des données médicales.

Un patient est décédé mineur (cas numéro 3), le consentement a été obtenu avec ses parents.

Le consentement du cas numéro 1 avait été obtenu avant son décès.

### B. Evaluation des sujets

Une étude **rétrospective** systématique des dossiers médicaux des sujets sélectionnés a été réalisée afin de récupérer toutes les données disponibles.

Nous avons récupéré les données :

- d'interrogatoire : antécédents personnels, antécédents familiaux avec reconstitution de l'arbre généalogique, recherche d'évènements neurologiques y compris transitoires, traitements médicaux,
- de l'examen clinique, des bilans neuropsychologiques s'ils ont été réalisés,
- des IRM cérébrales,
- de tous les autres examens complémentaires disponibles : imageries autres, examen ophtalmologique, biologie sanguine, analyse du liquide céphalorachidien, électrophysiologie, TEP.

### III. Résultats

#### A. Cas numéro 1

##### 1. Antécédents

###### a) Médicaux

La patiente présente de nombreux **antécédents personnels médicaux** :

- Un déficit immunitaire commun variable (**DICV**) avec **déficit en IgA et sous classe d'IgG**, diagnostiqué et traité par immunoglobulines substitutives en 2009, responsable d'infections ORL et pulmonaires à répétitions avec **dilatation des bronches** secondaire, fibrose pulmonaire et asthme.  
Le dosage pondéral des sous types d'IgG de 2009 avant le début des cures retrouve une diminution des **IgG3 à 0.99 g/L** et des **IgG4 < 0.010 g/L**. les bilans ultérieurs sous traitement (perfusions d'IgIV) montrent une normalisation transitoire du dosage pondéral en immunoglobulines, associée sur le plan clinique, à une diminution initiale de la fréquence des infections. On note dans un second temps à partir de 2017, une résistance aux IgIV avec recours à de nombreuses hospitalisations pour infections pulmonaires et urinaires.
- Psoriasis du cuir chevelu.
- **Polypomatose diffuse** du col utérin (HPV) et condylomes ano-rectaux.
- **Hypertrophie Ventriculaire Gauche concentrique** découverte en 2009, minime et non- obstructive avec une FEVG préservée à 77%, associée à un rétrécissement aortique modéré et à une insuffisance mitrale minime.

###### b) Familiaux

Son frère (figure 18, III.2) présente un antécédent d'histiocytosarcome (tumeur maligne et agressive du tissu conjonctif). Il existe de nombreux antécédents familiaux de maladies auto-immunes tels qu'un diabète de type 1 chez l'oncle paternel (II.5), une polyarthrite rhumatoïde chez le fils de cet oncle (III.4) et un diabète de type 1 chez le petit-fils de cet oncle (IV.3).

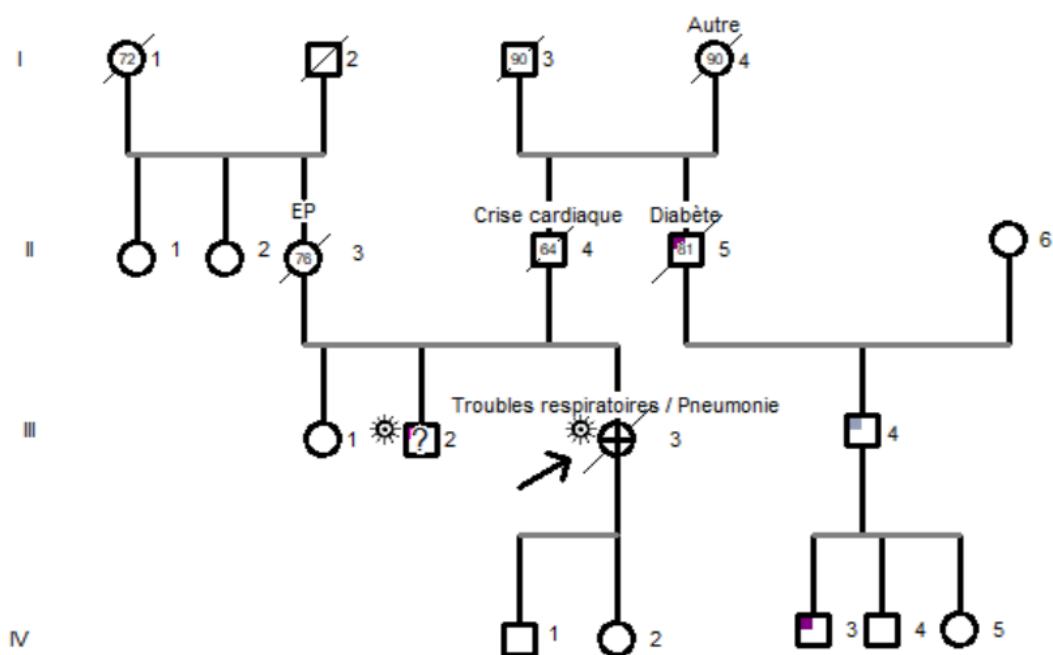


Figure 19 : Arbre généalogique cas numéro 1

## 2. Histoire de la maladie neurologique

La patiente présente des troubles de la marche depuis l'âge de de **45 ans** (2004) liés à une **ataxie cérébelleuse axiale et périphérique** d'apparition lentement progressive avec hypotonie, associés à un tremblement postural de la tête (tremblement en « non ») et cinétique des membres supérieurs.

De façon quasi concomitante, depuis 2006, il apparaît **une baisse d'acuité visuelle progressive** profonde sur 5 ans en associée à des phénomènes visuels positifs à type de **zébras blancs brillants** d'une durée de 15-20 minutes. Ils peuvent être accompagnés ou suivis de céphalées bitemporales à type d'étau, qui apparaissent en moins de 5 minutes, d'intensité maximale évaluée à 8/10, sans nausée ou vomissement, et sans photo-phonophobie.

La vision est évaluée en 2015 à OD : AV : 7/10, P2 ; OG : 8/10, P2, tandis qu'en 2019 l'acuité visuelle bilatérale est évaluée à 3/10.

## 3. Examen clinique

Evaluation de la marche : Ataxie cérébelleuse avec élargissement du polygone de sustentation à partir de 2016 entraînant des chutes. En 2019 elle utilise un fauteuil roulant pour la plupart des déplacements. En 2020 la patiente reste confinée au fauteuil la journée. **Pieds creux bilatéraux.**

Syndrome cérébelleux statocinétique aux 4 membres avec tremblement du chef en « non ».

Sur le plan oculomoteur : **nystagmus de type « gaze evoked »** sans oculoparésie.

Sur le plan sensitif : pas de trouble du tact protopathique, thermoalgique ou de la pallesthésie.

Sur le plan moteur : force motrice normale aux quatre membres, pas de spasticité, Babinski indifférencié. Réflexes ostéotendineux vifs mais non polycinétiques et non diffusés.

Sur le plan vésico-sphinctérien : impériosités urinaires et dysurie à partir de 2016. Réalisation d'auto-sondages après échec des traitements médicamenteux. Nombreuses infections urinaires bactériennes entre 2017 et 2019.

Troubles de la déglutition à partir de 2018 liés à un ralentissement du temps pharyngé. (Évaluation phoniatre au nasofibroscope) compliqués de pneumopathies d'inhalations.

Sur le plan cognitif : respect du fonctionnement cognitif global jusqu'en 2018 avec score DRS de Mattis à 143/144, puis apparition progressive de troubles attentionnels, dysexécutifs et ralentissement idéomoteur modéré. Dernier bilan en août 2019 : MOCA 13/ 30 et BREF 11/18.

Sur le plan psychologique : dépression réactionnelle avec anxiété sans trouble psychiatrique.

Sur le plan général : dénutrition sévère d'aggravation progressive (jusqu'à un IMC à 15), d'étiologie mixte sur hypercatabolisme dans le cadre d'infections récidivantes et troubles de la déglutition, nécessitant initialement la pose d'une sonde nasogastrique en 2019 puis d'une gastrostomie percutanée en 2020.

#### 4. Examens complémentaires

##### a) Biologiques

##### (1) Sanguins

- **Anémie arégénérative transitoire et lymphopénie chronique (figure 2).**

- Pas d'anomalie de : la CRP, du ionogramme, du bilan hépatique, de la fonction rénale (pas de protéinurie). Pas de troubles de l'hémostase. TSH, T3 et T4 normales. HbA1c à 5%.



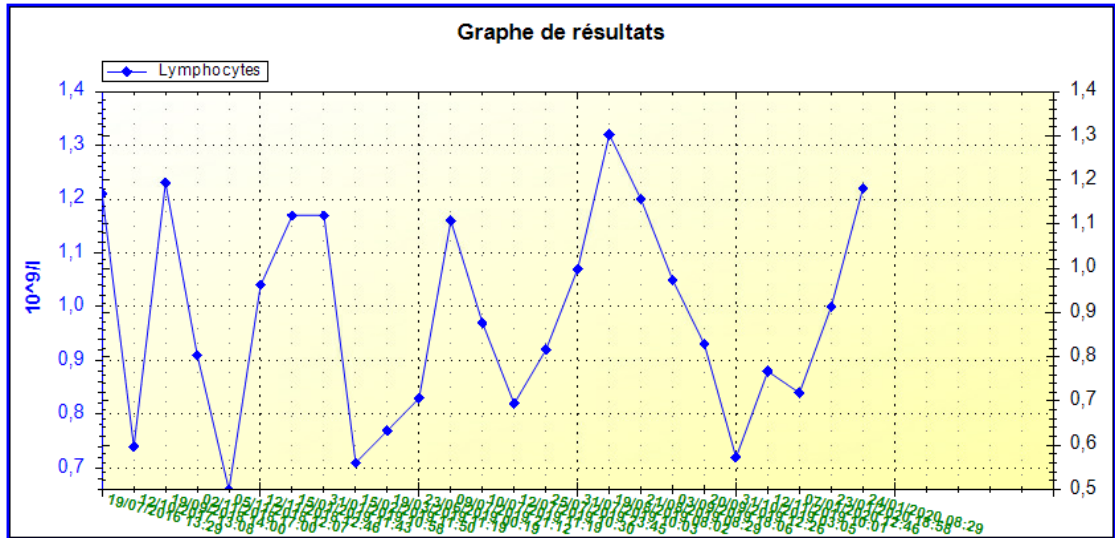


Figure 20 : Lymphopénie de 2016 à 2019

- **Dosage pondéral des Immunoglobulines (sous IgIV substitutives) : augmentation des IgA et IgM à partir de 2018 (Figure 3), normalisées à partir de 2019**

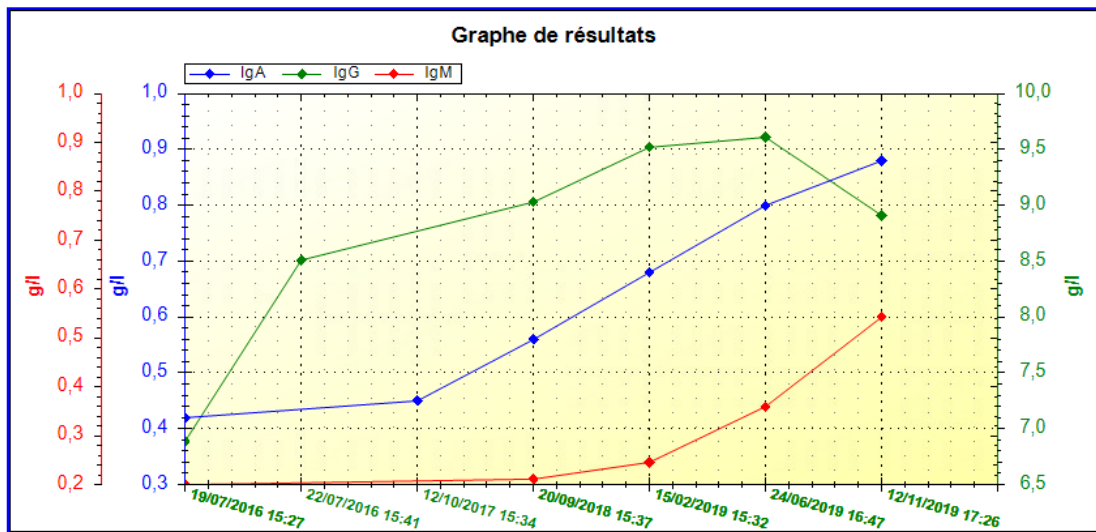


Figure 21 : Dosage des Immunoglobulines de 2016 à 2019

- Dosage des sous classes d'IgG : **diminution isolée des IgG4 : 0,010 g/L (N> 0,04)**
- Sur le plan autoimmun/granulomatose : ECA normale, absence de cryoglobuline, d'anticorps anti-FAN, d'Ac anti-ADN, d'Ac anti-ECN, d'ANCA, d'anticorps antilupique, d'anticorps anti-endomysium et de transglutaminase. Anticorps antiAQP4 et MOG négatifs en 2015 et 2016.

- Les sérologies VIH, VHC, CMV, VZV, Lyme et Syphilis sont négatives, PCR Whipple dans le sang et le LCR négatives. Immunité ancienne à l'EBV et l'HSV.
- Métabolique : Dosage du cholestanol normal, dosage des acides gras à très longue chaîne C24 et C26 normal, pas de déficit en alpha et bêta manosidose, chromatographie des acides aminés sanguins et urinaires normaux.  
Pas de carence en vitamine E (2016 et 2017), vitamine B12 (homocystéine et acide malonique) et Folates (B9).  
LDLc = 1.07 g/l, HDLc=0.41 g/L. TG=0.69 g/L. Activité de l'alphagalactosylceramidase dans les leucocytes normale en 2016. Dosage de l'Alpha foeto protéine normal en 2017.

(2) Le LCR

- Ponction lombaire en 2015 : **5 leucocytes** protéinorachie à 0.41g/L de. Présence de quelques bandes oligoclonales de faible intensité.

- Ponction lombaire en septembre 2016 : < 1 élément, protéinorachie à 0.37 g/L, 4 BOC spécifiques au LCR.

	2015	2016
<b>Leucocytes/mm3</b>	5	<1
<b>Protéinorachie</b>	0, 41g/L	0, 37 g/L
<b>BOC</b>	Oligoclonalité douteuse	4 spécifiques au LCR
<b>Lactates mmol. L</b>	X	1,9

b) EMG

- L'Electroneuromyographie en 2016 est normale.

c) Evaluation ophtalmologique

	2015	2016	2019
<b>Acuité visuelle</b>	OD : AV : 7/10, P2 ; OG : 8/10, P2	OD : 4/10 P5, OG 6/10 P4	OD : 1 /10 P14, OG : 0,75 P14
<b>Champs visuel</b>	Atteinte centrale	Élargissement de la tache aveugle aux deux yeux	Altéré mais non fiable
<b>Vision des couleurs</b>	Anomalie de la vision des couleurs	Multiplés inversions d'axe DEUTRAN (rouge-vert) à l'œil droit, normal à l'œil gauche.	X
<b>FO</b>	X	Excavation papillaire Pas d'œdème papillaire	Excavation papillaire
<b>OCT</b>	Atteinte temporale	Atrophie optique prédominant en temporal	Altération du RFNL
<b>PEV</b>	Diminution de l'amplitude de P100 modérée sur les damiers	Diminution de l'amplitude sans d'allongement de la latence de l'onde P100 sur les potentiels évoqués visuels	Pas de réponse en PEV damiers
<b>IRM cérébrale</b>	X	Atrophie optique bilatérale et chiasmatique	Atrophie optique bilatérale et chiasmatique

d) Examen d'imagerie

- **IRM cérébro-médullaire** réalisée en 07/2016 (Figure 4) : **Hypersignal FLAIR bilatéral symétrique des capsules internes et le long des faisceaux cortico-spinaux (A, D, E)**, visible en DIFFUSION mais sans restriction en ADC. Hypersignaux non spécifiques de la substance blanche sus-tentorielle (C, D, E). Hypersignal thalamique gauche (D). Atrophie des nerfs optiques dans leur portion pré-chiasmatique et du chiasma optique (F). Moelle : **atrophie médullaire diffuse sans anomalie de signal.**

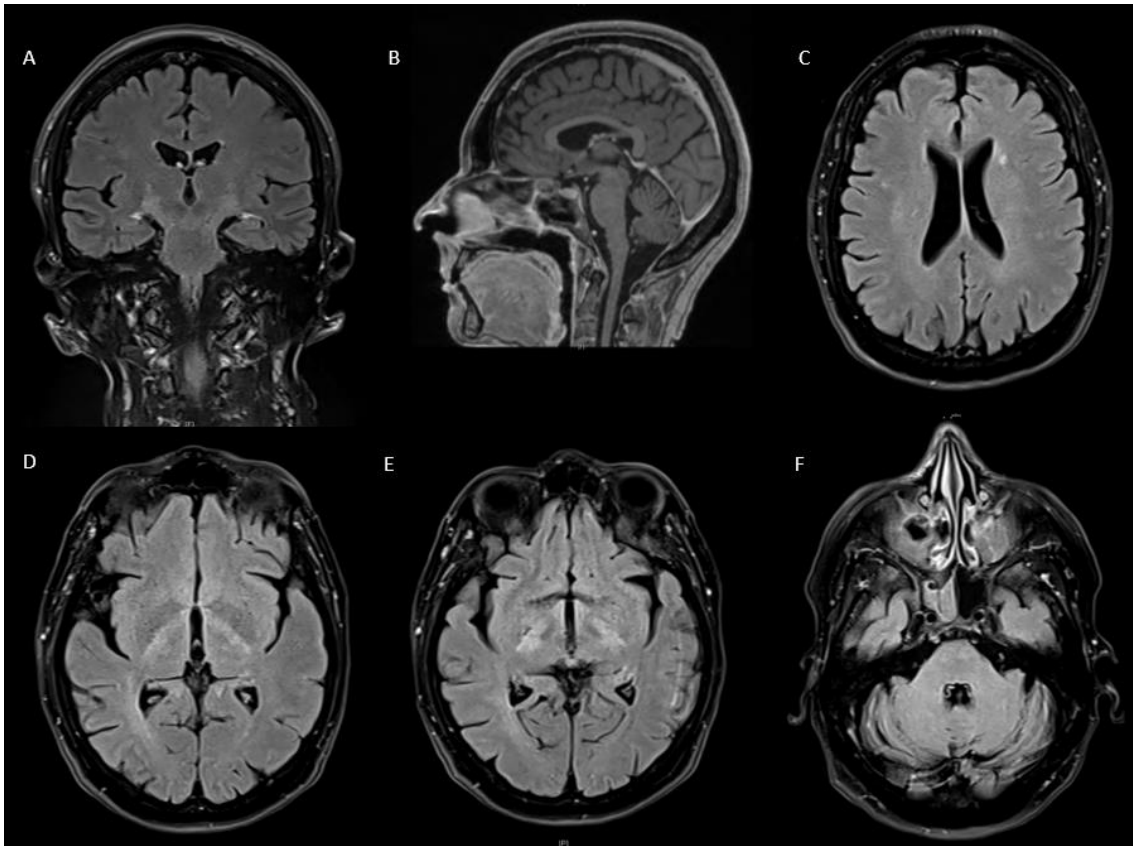


Figure 22 : IRM cérébro-médullaire 2016

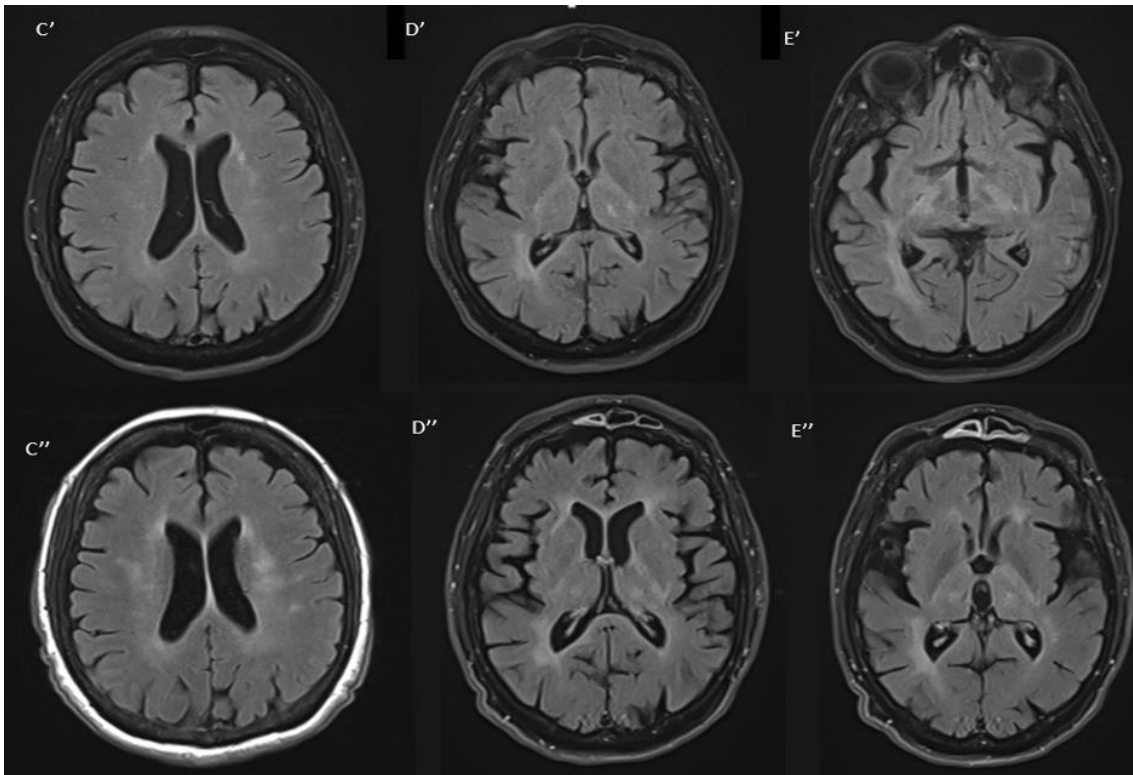


Figure 23 : IRM cérébrale 2017 (C',D',E') et 2019(C'',D'',E'')

- **IRM cérébrale d'octobre 2017** (figure 23, 1<sup>ère</sup> ligne') : majoration des hypersignaux des faisceaux pyramidaux et de l'hypersignal périventriculaire en regard de la corne occipitale droite.

- **IRM cérébrale réalisée en novembre 2019** (figure (23, 2<sup>ème</sup> ligne'') : Discrète extension des hypersignaux flair de la substance blanche notamment au niveau périventriculaire et des centres semi ovales. Etude la séquence spectroscopique montre une baisse du pic de NAA ainsi que par endroit, une élévation de la choline notamment la partie antérieure des thalami. Doute sur un pic de lactate sur le versant médial du thalamus gauche.

- **TEP cérébrale en 2018 (figure 24) : Hypométabolisme** diffus et hétérogène de l'ensemble du cortex cérébral et cérébelleux prédominant au niveau **frontal dorsolatéral**, plus marqué à droite et **temporal** bilatéral.

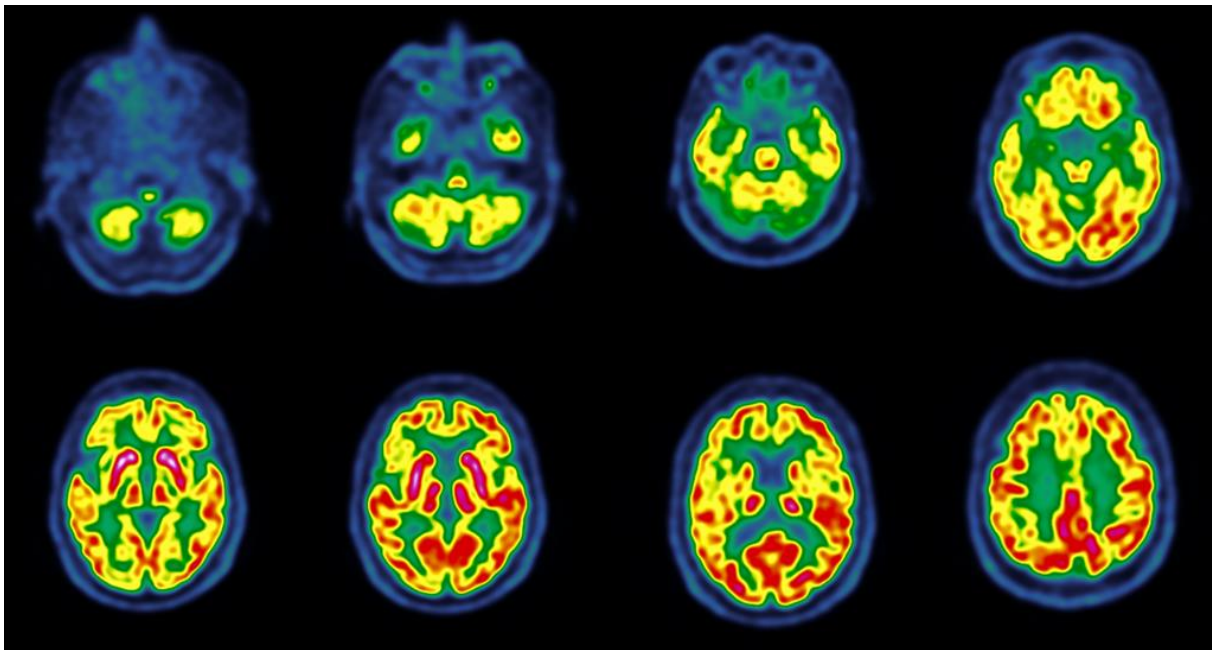


Figure 24 : TEP cérébrale

e) Bilan génétique :

- Atrophie optique de Leber : négative en juillet 2016.
- Ataxie de Friedrich : négative.
- Etude du gène CSFR1 : absence de variant pathogène.
- OPA1 et POLG : négatifs
- Séquençage à haut débit de l'exome dans le cadre des recherches moléculaire des leucodystrophies en 2016 : négatif.
- Séquençage de l'ADN mitochondrial : normal.
- Recherche de mutation du gène ATM en 09.2018 : négative.
- **Panel Ataxie héréditaire par biologie moléculaire : Mutation CTLA-4 retrouvée sur analyse du 08.2019 : mutation Codon-Stop dans le gène CTLA-4 c151C > T, dans l'exon 2, entraînant l'apparition d'un codon stop prématuré p.Arg 51\* ( encadrée en rouge). L'anomalie est confirmée en 2019 sur second prélèvement.**

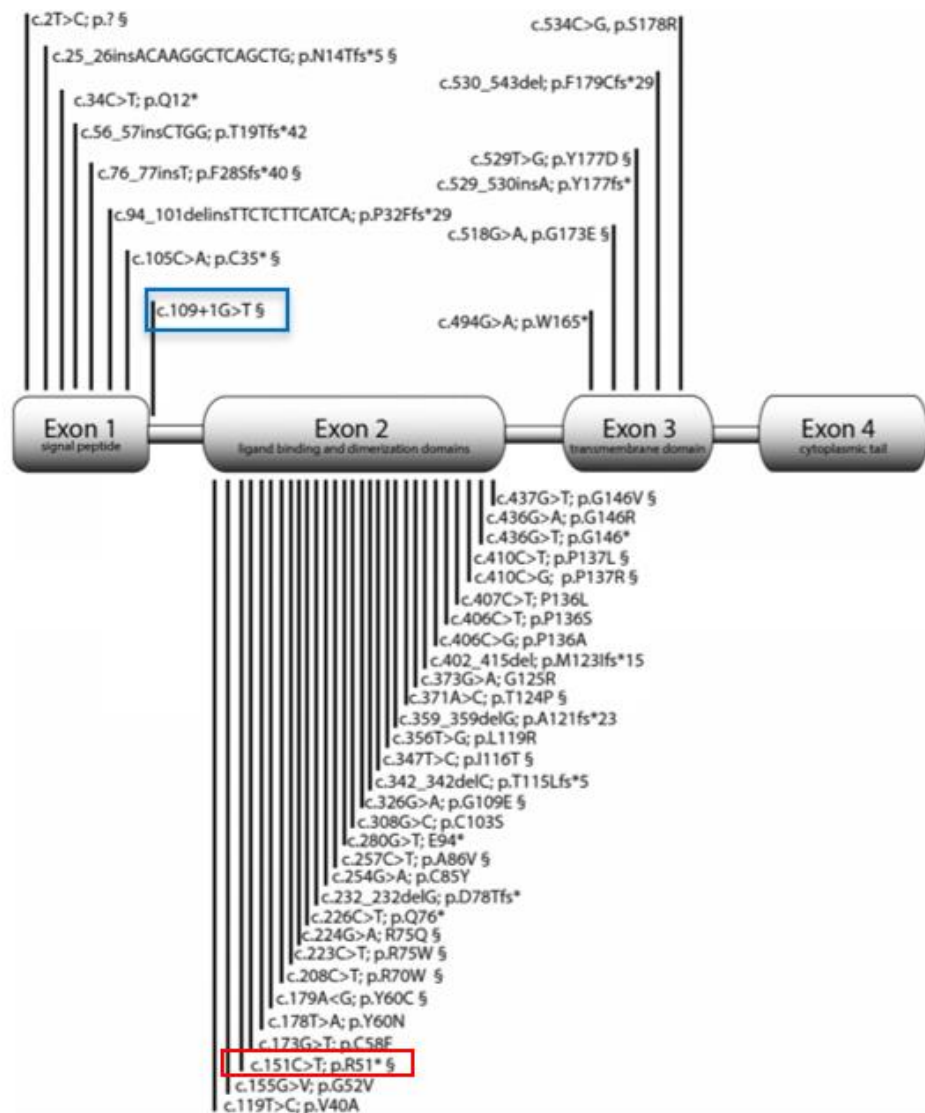


Figure 25 : gène CTLA-4 : mutation encadrée en rouge : cas numéro 1 et bleu cas numéro 2 et 3.

## 5. Thérapeutique

Perfusions mensuelles d'IgIV débutées en 2009, arrêtées en août 2019, après l'initiation de perfusions d'Abatacept, de récepteurs CTLA-4, et correction de l'hypogammaglobulinémie.

Sur le plan thérapeutique : début en août 2019 d'une thérapeutique par Abatacept mensuelle à la dose de 500 mg jusqu'au mois de janvier 2020.

## B. Cas numéro 2

### 1. Antécédents familiaux

- Une sœur (décédée à l'âge de 16 ans, III, 8 de la figure 26) : myocardite virale, diabète de type 1, syndrome d'Evans, uvéite bilatérale, fibrose pulmonaire, notion de vascularite cérébrale, eczéma, psoriasis, vitiligo. Décès à la suite d'une méningoencéphalite à pneumocoque.
- Frère (28 ans, né en 1992) (III, 6) : myosite virale, eczéma et PTI chronique.
- Père (II, 6) asymptomatique, muté CTLA-4

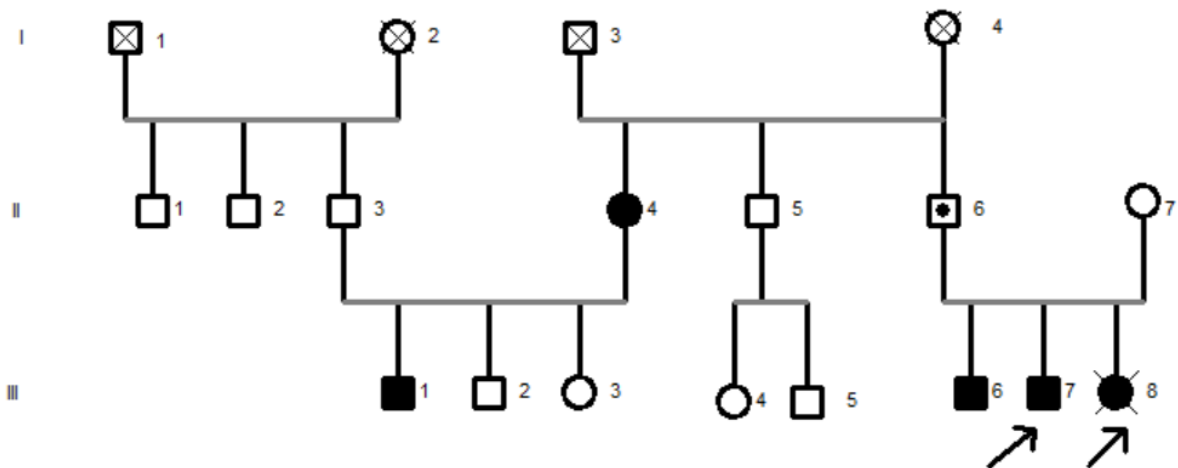


Figure 26 : Arbre généalogique du cas numéro 2 et 3

### 2. Histoire de la maladie

#### a) Sur le plan infectieux

Il présente de très nombreuses infections dès l'enfance se majorant en fréquence et en gravité progressivement. Dans l'enfance on note de multiples molluscum contagiosum (Poxvirus), une dermatophytose du poignet et de la jambe gauche (2005). A l'âge de 18 ans, il apparaît des candidoses buccales à répétition, des verrues plantaires multiples, puis entre 20 ans et 25 ans une balanite chronique, une arthrite septique de cheville, des pneumopathies, des abcès périanaux (2012), des diarrhées chroniques, des furoncles, des infections ORL récidivantes et une kérato-conjonctivite.

b) Sur le plan dysimmunitaire

(1) Des cytopénies fluctuantes

- **Purpura thrombocytopénique idiopathique** à l'âge de 11 ans traité par immunoglobulines intraveineuses (résistant) puis par bolus de cortisone (amélioration transitoire de la thrombopénie),
- A l'âge de 15 ans **syndrome d'Evans** évoqué sur Test de Coombs positif dans le cadre d'une bicytopénie avec anémie et thrombopénie. Ce test était positif une fois chez un patient recevant des IgIV, sans argument pour une microangiopathie thrombotique (schizocytes négatifs, LDH, haptoglobine). Fluctuation importante de la thrombopénie avec phase d'amélioration spontanée transitoire, faible corticosensibilité, résistance aux IgIV, non améliorée après splénectomie.
- A 18 ans apparition d'une **lymphopénie modérée portant sur les CD19/20** (2001-2011), **puis sur les LT** puis à l'âge de 21 ans avec une excellente mitogénèse lymphoblastique. Apparition d'une **neutropénie modérée prédominante sur les NK**. Pas de franche inversion du rapport CD4/CD8 compris en 0,6 et 2,4. Diminution des IgG2 et IgG4, Dosage des IgG4 quasi indosable.
- Hyperéosinophilie élevée de 24 à 26 ans comprise entre 0,5 et 3,27 G/L, sans argument pour une vascularite associée (ANCA négatifs, facteurs rhumatoïdes et cryoglobuline).
- Monocytose fluctuante comprise entre 1 et 5 G/L.

(2) Des endocrinopathies dysimmunes

- **Diabète sucré de type 1** depuis l'âge de 11 ans avec anticorps anti-îlots de Langerhans à 1/40.
- **Thyroïdite auto-immune** : Anticorps anti-thyroglobuline et anti-TPO à un taux significatif.

c) Syndrome lymphoprolifératif bénin

Hépatosplénomégalie importante associée à des polyadénopathies se majorant au cours du temps avec adénopathies rétropéritonéales coelio-mésentériques, adénopathies axillaires et médiastinales sans pathologie maligne lymphomateuse mise en évidence.

Pneumopathie interstitielle diffuse non étiquetée.



### 3. Tableau neurologique

- a) De 2006 à 2010 : des **céphalées atypiques** peu explorées.

En 2006, à l'âge de 16ans, apparition de **céphalées intenses chroniques holocrâniennes** pour lesquelles le bilan par IRM cérébrale et examen ophtalmologique était normal.

- b) De 2010 à 2015 : Une méningite lymphocytaire associée à des lésions cérébrales sans signes de focalisation neurologique.

En septembre 2010, devant la persistance des céphalées intenses invalidantes sans signe de focalisation neurologique, une IRM cérébrale montre des hypersignaux FLAIR rehaussés après injection de gadolinium, cortico-sous-corticaux dont la localisation est rapidement variable en quelques mois sur les IRM cérébrales de contrôle.

Sur le plan radiologique, les hypersignaux de la substance blanche, corticaux, cortico-sous corticaux et de la capsule externe font évoquer des lésions avec un front de démyélinisation induisant une rupture de la barrière hématoencéphalique. Elles prennent parfois un aspect pseudotumoral ((Figure 27, A). Deux lésions, frontale droite et gauche (Figure 27 C et D) présentent une prise de contraste en cible persistante sur plusieurs années.

Une ponction lombaire est effectuée en juin 2011 et retrouve une méningite aseptique lymphocytaire à 150 globules blancs dont 98% de lymphocytes, une glycorachie légèrement diminuée à 2,5 mmol/L, une protéinorachie à 0,81 g/L. La PCR multiplexe ne retrouve pas d'infection virale, bactérienne ou parasitaire.

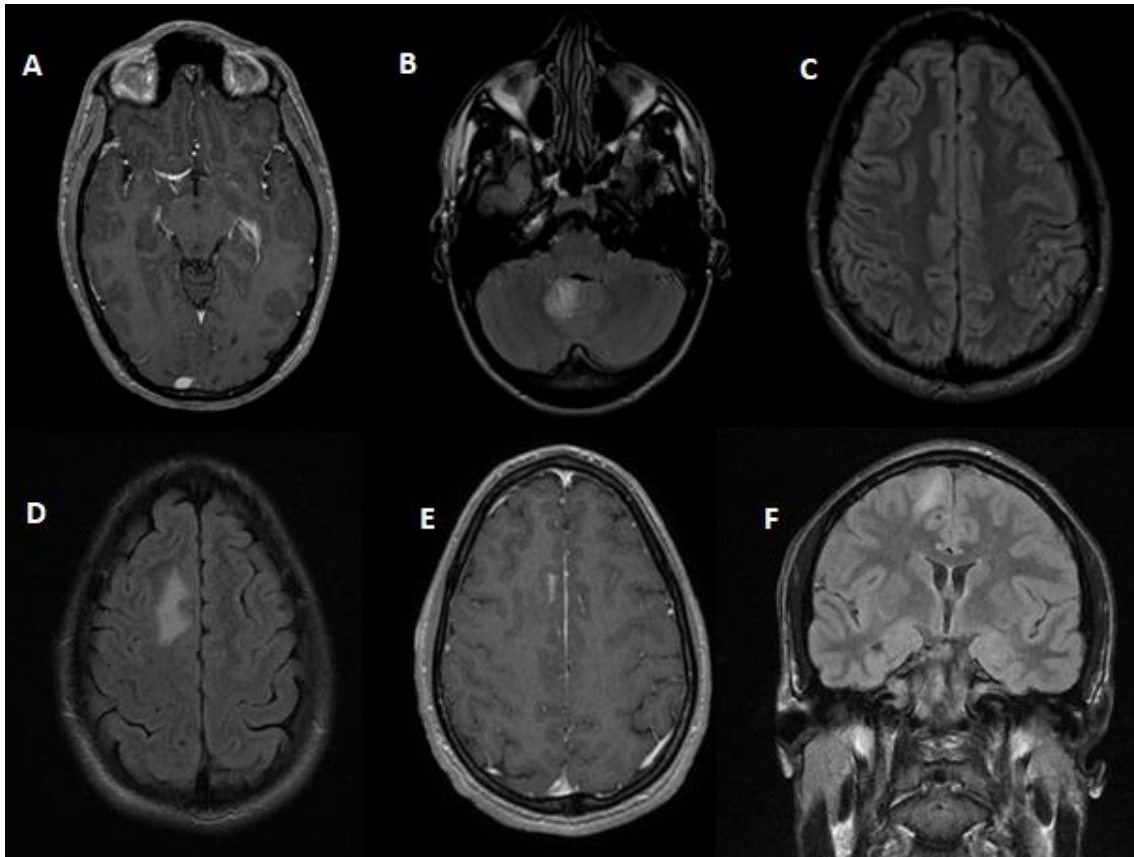


Figure 27 : IRM cérébrale de septembre et décembre 2010.

c) Déficit focalisé associé à des lésions cérébro-médullaires et à la persistance de la méningite.

(1) En 2015

En mars 2015 : apparition d'un déficit subaigu du membre inférieur gauche associé à une paralysie faciale périphérique droite.

L'examen clinique retrouve une hyporéflexie du membre inférieur gauche ainsi qu'un déficit à 4/5 du psoas gauche et des ischio-jambiers.

Sur le plan radiologique, l'IRM cérébrale de mars 2015 (Figure 28, D, E, F) retrouve un hypersignal FLAIR cortico-sous-cortical frontal antérieur gauche et périventriculaire antérieur droit avec prise de contraste. L'IRM médullaire (Figure 28 H) met en évidence une myélite extensive étendue de T8 au cône, très œdémateuse avec prise de contraste des racines de la queue de cheval, prise de contraste pie-mérienne de la jonction bulbo-médullaire et cervicale.

EMG montre une polyneuropathie axonomyélinique sensitive longueur dépendante secondaire au diabète avec des ondes F Géantes au MIG pouvant orienter vers une atteinte centrale.

La ponction lombaire retrouve une majoration de la méningite lymphocytaire avec 240 cellules, dont 88% de lymphocytes d'aspect activé, 6% de cellules lymphoïdes immatures avec

présence d'un contingent double négatif (CD4+ et CD8+) hyperprotéinorachie majeure à 5,9 g/L avec glycorachie abaissée à 1,8 (glycémie à 6mmol/L) et acide lactique élevé à 3, 5 g/L.

Le fond d'œil montre un œdème péri papillaire de l'œil droit.

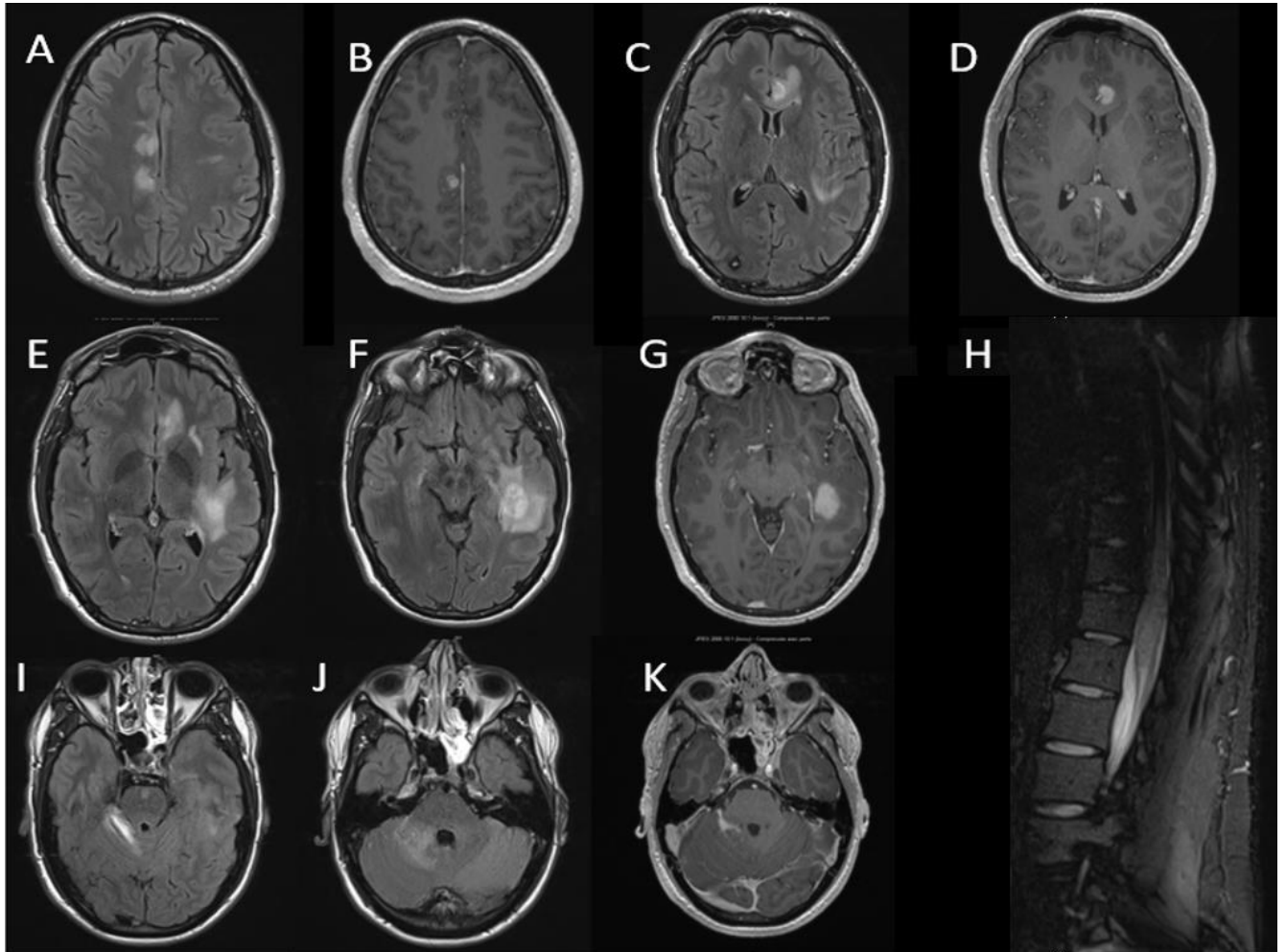


Figure 28 : IRM cérébromédullaire de mars 2015

(2) En 2016 :

En 2016, il présente une **crise convulsive partielle secondairement généralisée**, avec répétition de crises partielles simples sensitives hémicorporelles avec clonies du membre inférieur gauche qui durent 2-3 minutes.

L'**IRM cérébrale** retrouve une majoration en nombre et en taille des lésions en hypersignal Flair rehaussées après injection de topographie cortico-sous corticale, paraventriculaire sus et sous tentorielle. La prise de contraste intéresse également la leptoméninge.

Sur le plan neurologique				
Date	Septembre 2010	Décembre 2010	Juin 2011	Mars 2015
Clinique	Céphalées chroniques holocrâniennes intenses			Paralysie faciale périphérique droite et déficit du membre inférieur gauche.
IRM cérébrale	Hypersignal <b>temporal interne gauche</b> avec prise de contraste homogène. (Figure 27, A)	Lésion inflammatoire vermienne paramédiane droit et tête du noyau caudé, avec prise de contraste en double cocarde  (Figure 27, B)	Nouvelle lésion cortico sous corticale fronto-pariétal droit en avec prise de contraste en double cocarde.  Leptoméningite  (Figure 27 C, D et E)	<b>Hypersignal frontal droit actif, Prise de contraste en double cocarde.</b> Figure 28, A et B  - Nouvelle lésion cortico- sous corticale frontale gauche (Figure 28 C et D) associée à un hypersignal FLAIR de la capsule externe gauche avec prise de contraste (Figure 28, E et F).  Prise de contraste de la partie antérolatérale bulbaire et cérébelleuse (Figure 28 I, J, et K)  Lésion hémorragique parenchymateuse occipitale droite apparue vers 2015,
IRM moelle				Myélite extensive allant de T8 au cône avec pdc des racines de la queue de cheval et piemérienne de la jonction bulbomédullaire. Figure 28 H
LCR			<b>Méningite aseptique lymphocytaire à 150 globules blancs dont 98% de lymphocytes,</b> une glycorachie légèrement diminuée à 2,5 mmol/L, protéinorachie à <b>0,81 g/L</b> et acide lactique modérément augmenté à 1,9 mmol/L.	Méningite lymphocytaire avec <b>240 cellules</b> , dont 88% de lymphocytes, <b>hyperprotéinorachie à 5,9 g/L</b> avec glycorachie abaissée à 1,8 (glycémie à 6mmol/L) et acide lactique élevé à 3, 5 g/L.

EMG				Discrète polyneuropathie axonmyélinique sensitive longueur dépendante secondaire au diabète. Ondes F géantes au MIG pouvant orienter vers une atteinte centrale.
-----	--	--	--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

#### 4. Examens complémentaires

##### a) Biologiques

##### (1) Sanguins

- Hypogammaglobulinémie chronique en IgA et IgM.
- Diminution des IgG2 et IgG4 (quasi indosable, à 0,006 g/L)
- Lymphopénie chronique B et T (CD3+, surtout CD4+) sans de franche inversion du rapport CD4/CD8 compris en 0,6 et 2,4 (Pic en 2012).

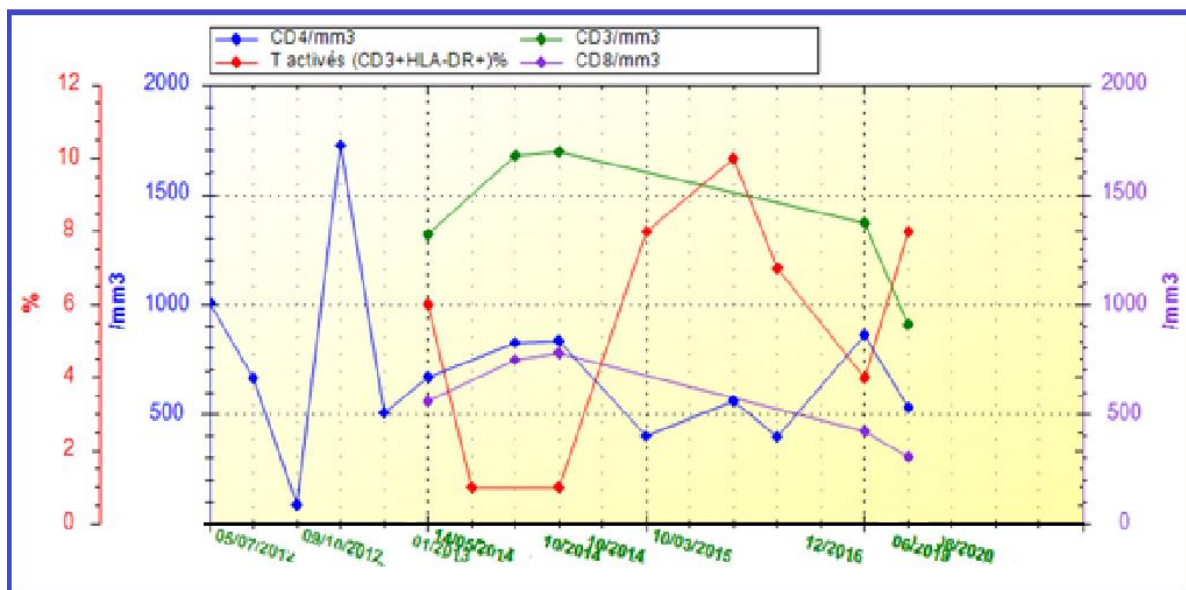


Figure 29 : LT entre 2012 et 2018

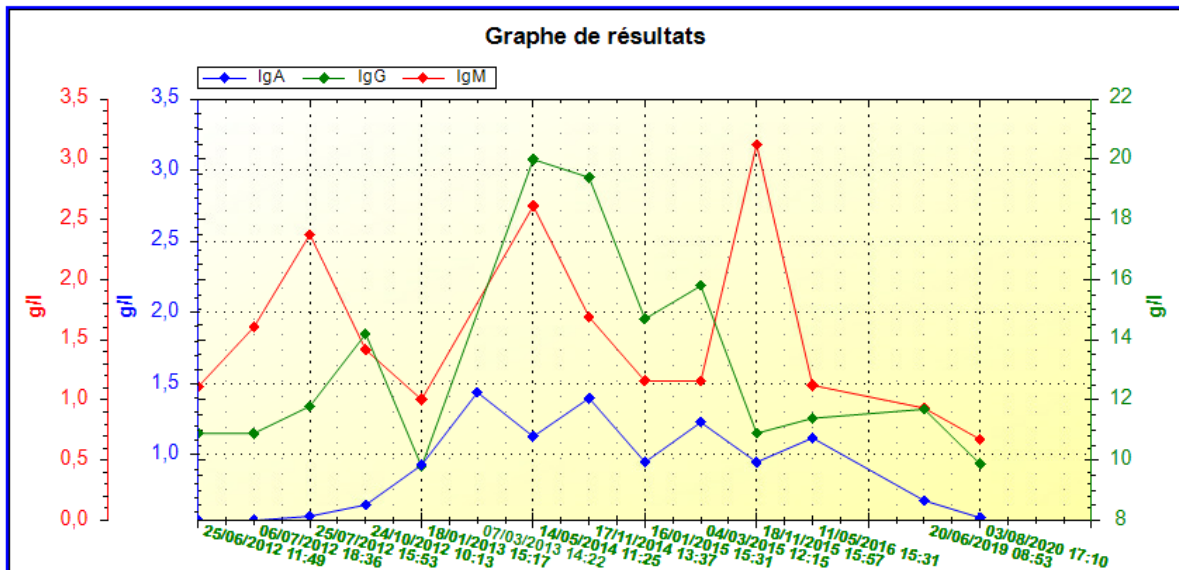


Figure 30 : Dosage pondéral des Immunoglobulines entre 2012 et 2020

Après 4 ans de traitement par ABATACEPT, persistance d'une lymphocytose B modérée. L'immunophénotypage des sous populations lymphocytaires B retrouve un défaut en LB mémoires (CD27+ IgD+/CD19+) et un taux élevé de LB naïfs ((CD27- IgD+/CD19+), tandis que sur les sous populations CD8+, l'immunophénotypage retrouvent un taux augmenté en TCD8+ mémoire TEMRA.

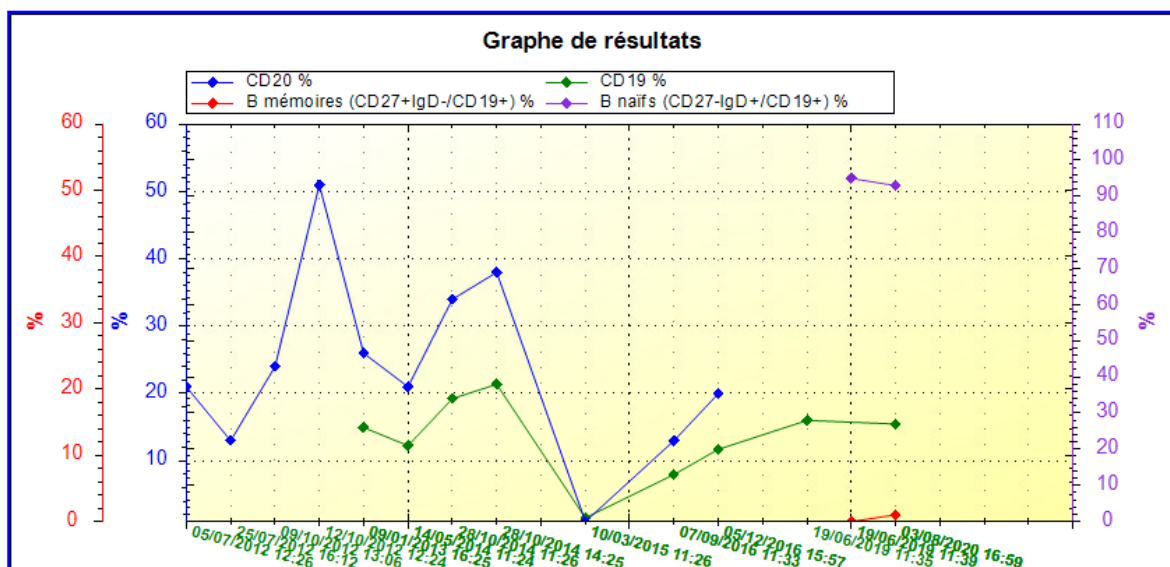


Figure 31 : Sous population lymphocytaire B après 4 ans de traitement

### Sur le plan infectieux :

- Sérologies :
  - VHB anticorps anti-HBs positifs, antigènes HBs négatifs, VHC et VIH négatives,
  - CMV et EBV en faveur d'infections anciennes,
  - Bartonella Hensalae négative, Borellia Burgdorferi négative, Brucellose négative, Coxiella Burnetti négative, PCR CMV et parvovirus B19 négatives,
  - PCR leishmaniose négative,
  - Rickettsiose négative,
  - JC et BK négatives
  - Campylobacter (jejuni et fétus) négatives,
  - ROR négatives malgré vaccination (hormis rubéole positive),
- PCR HHV8 négative, HHV6 négative. Antigénémie cryptocoque négative,
- Parasitologie des selles négative,

**Sur le plan hormonal :** TSH élevée avec T3 et T4 dans la norme, anti TPO +++ et anti-thyroglobuline positives (contrôlés en 2020).

**Sur le plan métabolique :** Vitamine B12 et folates plasmatique dans les normes.

Pas d'acidose, pas de lactates, chromatographie des acides aminés normale, pas d'anomalie du rapport acétate/bétahydroxybutyrate. CPK dans la norme.

**Sur le plan immunologique :** Anticorps anti MOG et AQP4 négatifs en 2015, ANCA négatifs, FAN négatifs, anticorps anti-endomysium négatifs, anticorps anti LKM1 négatifs, anticorps anti-mitochondrie négatifs, anticorps anti-cellules gastriques négatives, anti-muscles lisses, anti-CCP négatifs. Anticorps anti-phospholipides négatifs.

Anti GAD négatifs, cryoglobuline négative,

Pas de consommation du complément (CH50, C3, C4), facteur rhumatoïde négatif.

(2) LCR

	2011	2015
Leucocytes/mm <sup>3</sup>	150*	240*
Lymphocytes (%)	98*	88*
Protéinorachie g/L	0,81*	5,9*
BOC	x	x
Lactates (mmol.L)	1,9	3,5 *
LDH UI/L	30*	35 *
Glycorachie mmol/L	2, 5*	2,5*

**Immunophénotypage LCR :** **prédominance** de la sous population lymphocytaire T avec une majorité de lymphocytes CD4+ et présence d'un contingent T double négatif CD4- CD8-. La sous population B est par ailleurs polyclonale.

<b>Marqueurs T/NK :</b>		
CD5 :	85 %	58
CD3 :	86 %	60
CD4+/CD3+ :	60 %	32
CD8+/CD3+ :	5 %	23
CD56+/CD3- :	1 %	1
CD4+/CD8+ :	0 %	
CD4-/CD8- :	21 %	
<b>Marqueurs B :</b>		
CD19 :	11 %	19
Kappa :	7 %	13
Lambda :	4 %	6
CD20 :	10 %	
CD10 :	0 %	
<b>Marqueurs co-exprimés :</b>		
CD5+/CD19+ :	0 %	1

Figure 34 : Immunophénotypage du LCR

Pas de réalisation de bandes oligoclonales en raison de la présence d'une alphaglobuline dans le LCR signant une possible contamination avec le sérum.

#### b) Ophtalmologique

- *Tension oculaire normale,*
- *Fond d'œil :* Tortuosité veineuse et turgescence papillaire de l'œil droit, œdème papillaire sectoriel.
- *RNFL et OCT maculaire :* dysversion papillaire de l'œil droit avec faux aspect d'œdème papillaire,
- OCT maculaire normal.
- *Angiographie à la fluorescéine :* pas de diffusion au temps tardif.

#### c) Anatomopathologie

- Lavage broncho-alvéolaire : 5.10<sup>5</sup> éléments cellulaires avec rapport CD4/CD8 à 1,7, PCR des virus respiratoires négative, PCR CMV et HSV négatives, absence de parasite et de BAAR.
- Biopsie par voie transbronchique : infiltrat lymphocytaire interstitiel modéré localement folliculaire, paraissant de nature inflammatoire réactionnelle sans granulome.
- Myélogramme en faveur d'une cytopénie d'origine périphérique.
- Biopsie hépatique retrouvant des lésions granulomateuses et nécrosantes.
- Biopsie du Cavum normale.



- Biopsie musculaire normale sur l'étude au trichome Gomori, sur l'étude histoenzymologique et sur l'analyse de la chaîne respiratoire.

#### d) Génétiques

**L'analyse par biologie moléculaire du gène CTLA-4 : délétion à l'état hétérozygote de c.109+1093\_568-513 del responsable d'une délétion des exons codants 2 et 3, il s'agit d'une haplo-insuffisance en CTLA-4.**

### 5. Thérapeutique

Début des perfusions d'immunoglobulines IV en 2001 dans le cadre du traitement du PTI, avec effet modeste, récidivant à plusieurs reprises.

Amélioration transitoire de la thrombopénie sous corticothérapie.

En 2010 absence d'efficacité du CELLCEPT.

Réalisation d'une splénectomie en 2011 en raison d'une splénomégalie hétérogène et d'un PTI chronique résistant avec amélioration transitoire du PTI puis récidive en 2012.

En 2015 essai du RITUXIMAB et de bolus de corticoïdes sans effet sur les lésions inflammatoires neurologiques et les cytopénies.

L'ABATACEPT est débuté en septembre 2016 après mise en évidence du déficit en CTLA-4 introduit à 750 mg par mois, puis majoré depuis août 2020 à 1500 mg/j soit 15 mg/kg.

## C. Cas numéro 3

### 1. Antécédents

A l'âge de deux ans, **myocardiopathie hypertrophique hypokinétique dilatée** idiopathique.

A l'âge de 7 ans apparition de cytopénies sévères débutant par un **purpura thrombocytopénique idiopathique** sévère résistant au IgIV, associé un an plus tard à une **anémie hémolytique auto-immune** dans un contexte de syndrome **lymphoprolifératif** avec polyadénopathie médiastinales, hilaires, axillaires et inguinales. La patiente est splénectomisée en 2011.

Infiltration fibrosante hépatique associée à des lésions interstitielles diffuses pulmonaires responsables d'un syndrome restrictif ventilatoire et à une insuffisance rénale non étiquetée avec des reins atrophiques et encochés à l'échographie.

Nombreuses maladies dysimmunes : psoriasis, eczéma et vitiligo, thyroïdite avec anticorps anti TPO, anticorps anti-thyroglobuline, **diabète de type 1** (avec anticorps anti-îlots +). Sur le plan digestif, **diarrhées chroniques** associées à des douleurs abdominales très invalidantes sans étiologie retrouvée.

La patiente présente également de nombreux antécédents d'infections (virales, à germes encapsulés et fongiques) avec un zona thoracique en 2011, méningite à streptococcus pneumoniae, plusieurs épisodes de pneumopathies bilatérales, otite moyenne chronique associée à une mastoïdite subaigüe, nombreuses sinusites ainsi que des candidoses buccales à répétition.

### 2. Sur le plan neurologique

La patiente présente en 2004, à l'âge de 7 ans, des épisodes de **déficit sensitivo-moteur sévère** avec paresthésies de l'hémicorps suivie d'une hémicrânie controlatérale battante ayant des caractéristiques migraineuses. Pas de bilan étiologique réalisé à ce moment-là.

A l'âge de 9 ans (2006), mise en évidence d'une **méningoradiculite aseptique** dans le cadre d'une sciatgie S1 droite avec hypoesthésie de la face plantaire droite (S1), signe de Lasègue, associée à une probable HTIC devant des céphalées soulagées par vomissements avec une méningite lymphocytaire aseptique (PL : 22 blancs/mm<sup>3</sup> dont lymphocytes à 93%, sans hyperprotéinorachie). L'IRM cérébrale était normale.

Episode d'uvéite bilatérale en 2006, dont le bilan ophtalmologique n'a pas pu être récupéré.

En 2010, à l'âge de 13 ans apparition d'une quadranopsie latérale homonyme supérieure droite dans le cadre de **lésions périventriculaires postérieures bilatérales** prédominantes à gauche semblant strictement respecter la substance blanche (avec respect des fibres en U), prenant le contraste de façon polylobulée, hétérogènes en ADC. Ces lésions bilatérales sont associées à une leptoméningite avec rehaussement cortical.

Une évaluation orthophonique met en évidence une dyslexie dysorthographe possiblement liée à l'atteinte cérébrale postérieure.

La patiente est décédée à l'âge de 14 ans d'une méningoencéphalite à pneumocoque en réanimation.

### 3. Examens complémentaires

#### a) Sanguins

- AAN négatifs,
- ANCA 1/50, anticorps anti-muscles lisses, mitochondries, LKM1 : négatifs
- Dosage des immunoglobulines sériques : Diminution sévère des IgA, IgM et IgG
- Immunophénotypage lymphocytaire : Diminution des CD-19, et rapport CD4/8 à 21 au maximum, s'aggravant au cours du temps.
- Activité du complément dans les normes,
- Test de Coombs positif aux IgG, Anticorps anti-endomysium négatifs, Anti-thyroglobuline et anti-TPO négatifs, Anti-cardiolipine négatives.
- Sérologie ROR +, sérologie EBV : anti VCA et anti-IgG anti EBNA, Sérologie CMV : positive en IgG, sérologie Parvovirus en faveur d'une infection ancienne.
- Enzyme de la chaîne respiratoire mitochondriale, dosage de la PDH, de l'acylcarnitine et de la carnitine.

#### b) LCR

	2006	2010
Pression d'ouverture (cm d'eau)	X	43
Leucocytes/mm <sup>3</sup>	22	<1
Lymphocytes (%)	93	X
Protéïnorachie g/L	0,37	0,20
BOC	X	X
Lactates (mmol. L)	X	1,7

- Ponction lombaire en mars 2006 : 22 blancs, 3 globules rouges avec une réaction lymphocytaire à 93%. Protéïnorachie à 0,37 g.L, PCR Herpès négative.
- Ponction lombaire en aout 2010 : Pression d'ouverture à 43 cm d'eau, moins d'un élément nucléé, normo-glycorachie, protéïnorachie à 0,20 g.L, Acide lactique à 1,7 interféron alpha dans le LCR négative, PCR multiplex négative. Pas de BOC réalisées.

c) Anatomopathologie

- **Biopsie hépatique 2011** : Infiltrat cellulaire **lymphoïde nodulaire** portal de type T, associant de rares **lymphocytes B CD20 +**, quelques cellules CD79a (plasmocytes) avec prédominance de **TCD8+**.
- **BOM 2007 et 2011** : infiltrat lymphoïde mixte T et B.
- **LBA avril 2005 et 2006** : alvéolite lymphocytaire (CD3+) avec participation des éosinophiles associée à des stigmates de résorption hématique.
- **Rate en 2011** : forte hyperplasie folliculaire sans cellules inflammatoire atypique.

d) Evaluation ophtalmologique

Evaluation ophtalmologique en 2010 :

- Pas d'atteinte chorio-rétinienne,
- Vaisseaux rétiniens strictement normaux,
- Pas d'atrophie optique,
- Pas d'œdème papillaire,
- Pas de rétinopathie diabétique,

e) Radiologiques

- IRM cérébrale de 2010 : Lésions périventriculaires postérieures bilatérales prédominantes à gauche de la SB (respectant les fibres en U). Ces lésions prennent le contraste de façon polylobée en sous cortical, associées à une leptoméningite avec rehaussement cortical.

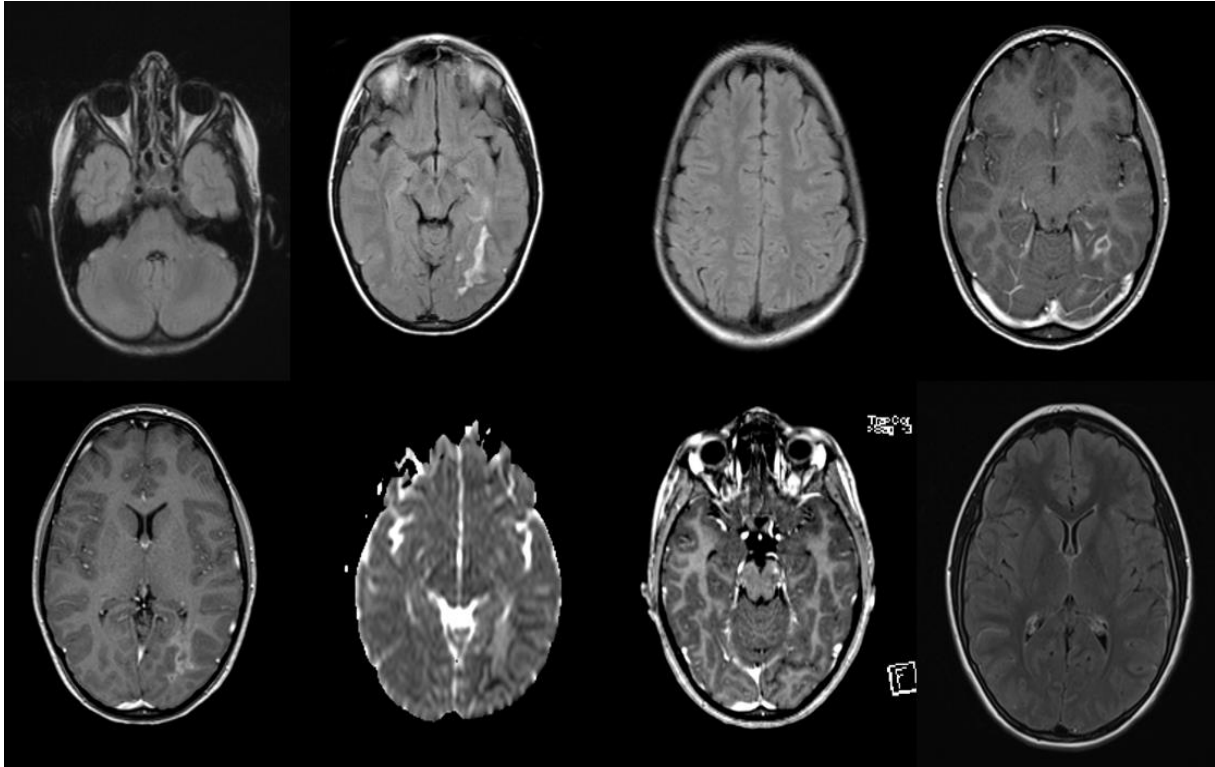


Figure 35 : IRM cérébrale 2006 et 2010.

#### f) Génétique

- Typage HLA :
  - De type 1 : Locus A\*02 A\*66, Locus B\*49 B\*57
  - De type 2 : DRB1\*03 DRB1\*13
- Gènes AIRE, FOX 23, TACI négatifs

#### 4. Thérapeutique

Réalisation de perfusions d'anticorps antiCD20 (MABTHERA) dès 2005 ayant améliorées l'anémie hémolytique mais compliquées d'une lymphopénie B (CD 19+) persistante ayant fait arrêter le traitement.

Bolus de corticothérapie avec effet transitoire sur les cytopénies.

Echec de l'ENDOXAN en 2006 initié pour le traitement des cytopénies.

Amélioration partielle de la symptomatologie sous IGIV et CELLCEPT débutés en 2008.

	Cas numéro 1	Cas numéro 2	Cas numéro 3
<b>Sexe</b>	F	H	F
<b>Type de mutation</b>	c151C > T, dans l'exon 2,	Délétion c.109+ 1093_568-513 del	Délétion c.109+ 1093_568-513 del
<b>1<sup>er</sup> cas décrit dans la famille</b>	Oui	Non	Non
<b>Age de décès du patient</b>	60 ans	Vivant	16 ans
<b>Cause du décès</b>	Infection respiratoire	Vivant	Méningoencéphalite à streptocoque pneumoniae
<b>Age de début de la maladie</b>	40 ans	7 ans	2 ans
<b>Age de début des symptômes neurologiques</b>	40 ans	16 ans	9 ans
<b>Tableau clinique neurologique et ophtalmologique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- BAV sévère bilatérale, phosphènes.</li> <li>- Ataxie cérébelleuse progressive sévère,</li> <li>- Tremblement du chef,</li> <li>- Troubles vésico-sphinctériens,</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Migraines avec auras atypiques</li> <li>- Troubles visuels (ondulations),</li> <li>- Epilepsie partielle secondairement généralisée</li> <li>- Kérato-conjonctivite,</li> <li>- Déficit sensitivomoteur du MI droit</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Déficit sensitivomoteur transitoire suivi d'une hémicrânie controlatérale battante,</li> <li>- Uvéite bilatérale,</li> <li>- Méningoradiculite à l'âge de 9 ans (sciatalgie S1 droite)</li> <li>- Quadranopsie latérale homonyme supérieure droite.</li> </ul>
<b>Cognitif</b>	Syndrome dysexécutif, troubles attentionnels	Pas de troubles cognitifs	Dyslexie et dysorthographe
<b>Syndrome lymphoprolifératif avec lymphoadénopathie</b>	Hépatomégalie, non dysmorphique, sans adénopathie multiple.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hépato-splénomégalie, avec rate hétérogène à l'échographie.</li> <li>- Adénopathies médiastino-hilaires et axillaires</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Syndrome lymphoprolifératif avec infiltration fibrosante hépatique,</li> <li>- Polyadénopathies médiastinales, hilaires, axillaires, inguinales</li> </ul>
<b>Cytopénies auto-immunes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Anémie,</li> <li>- Lymphopénie avec DICV</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- PTI traité par IgIV puis bolus de corticoïdes, résistant au IgIV</li> <li>- Syndrome d'Evans</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- PTI à l'âge de 7 ans résistant aux IgIV</li> <li>- Anémie hémolytique auto-immune à 8 ans</li> </ul>
<b>Atteinte dermatologique auto-immune</b>	Psoriasis	Eczéma	Psoriasis, eczéma, vitiligo

<b>Endocrinopathies auto-immunes :</b>	Aucun	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Diabète de type 1</li> <li>- Thyroïdite avec Ac anti-TG et anti-TPO</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Diabète de type 1 à l'âge de 3 ans</li> <li>- Thyroïdite avec anticorps anti TPO, Ac TG+</li> </ul>
<b>Diverses atteintes auto-immunes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Lésions interstitielles diffuses pulmonaires,</li> <li>- Asthme</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mycardiopathie hypertrophique hypokinétique dilatée à l'âge de 2 ans</li> <li>- Lésions interstitielles diffuses pulmonaires et infiltrats rénaux</li> <li>- Insuffisance rénale modérée</li> <li>- Diarrhées chroniques, douleurs abdominales,</li> <li>- Gastrite chronique non atrophique, sans HP</li> </ul>
<b>Complications infectieuses</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pneumopathies à répétition, compliquées d'une dilatation des bronches et d'une fibrose pulmonaire,</li> <li>- Pansinusite chronique,</li> <li>- Papillomatose du col utérin,</li> <li>- Condylomes anorectaux (HPV),</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Candidoses buccales,</li> <li>- Verrues</li> <li>- Balanite chronique,</li> <li>- Arthrite septique,</li> <li>- Pneumopathies infectieuses,</li> <li>- Dermatophytose,</li> <li>- Multiples molluscum contagiosum au niveau génital (poxvirus),</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Zona thoracique en 2011,</li> <li>- Méningite à streptococcus pneumoniae,</li> <li>- Sinusite</li> <li>- Pneumopathies bilatérales</li> <li>- Otite moyenne chronique, mastoïdite subaiguë</li> <li>- Candidoses buccales</li> </ul>
<b>Examen paraclinique neurologiques, ophtalmologique et audiométrique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- PEV : Diminution de l'amplitude P100 aux PEV Damiers.</li> <li>- Atrophie optique bilatérale,</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fond d'œil : Tortuosité veineuse et turgescence papillaire de l'œil droit, œdème papillaire sectoriel</li> <li>- RNFL et OCT maculaire : dysversion papillaire de l'œil droit avec faux aspect d'œdème papillaire</li> </ul>	Normal au FO, angiographie, OCT

<b>IRM CERBRALE</b>	<b>Cas numéro 1</b>	<b>Cas numéro 2</b>	<b>Cas numéro 3</b>
<b>Hypersignaux de la SB</b>	- Hypersignaux symétriques bilatéraux de la SB postérieure avec hypersignaux symétriques des faisceaux cortico-spinaux (capsule interne).	Lésions en hypersignal flair, Rehaussées après injection de gadolinium, cortico-sous-corticales : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Temporale interne gauche en septembre 2010 avec prise de contraste</li> <li>- Vermienne paramédiane droite et tête du noyau caudé, en décembre 2010</li> <li>- Fronto-pariétale droite en juin 2011</li> <li>- Hypersignal frontal gauche avec atteinte de la capsule externe gauche en juin 2016, atteinte cortico-sous-corticale</li> </ul>	Lésions périventriculaires postérieures bilatérales asymétriques, prédominantes à gauche, avec atteinte de la SB respectant les fibres en U, Hypersignal en Diffusion, restriction en ADC. Hyposignal T1
<b>Atteinte corticale</b>	Non	Oui	Oui
<b>Atteinte méningée</b>	Non	Leptoméningite	Leptoméningite
<b>Hypersignaux des noyaux gris</b>	- Dépôts ferromagnétiques (SWI) - Hypersignaux FLAIR des thalami, hyposignaux T1 bi-thalamiques (lacunes).	NON	NON
<b>Atteinte du corps calleux</b>	Splénium droit	Deux lésions du corps calleux (genoux et corps) dont une séquellaire radiaire et une active	NON
<b>Chiasma optique</b>	Atrophie	NON	NON
<b>Prise de contraste</b>	Non	- Corticales, sous corticales substance blanche, périventriculaires - Corps calleux	Arrondie polylobée, suit le front de démyélinisation



<b>Fosse postérieure</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Atrophie majeure cérébelleuse</li> <li>- Hypersignal du pédoncule cérébelleux</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Atteinte du pédoncule cérébelleux,</li> <li>- Bulbaire</li> </ul>	
<b>Moelle</b>	Atrophie médullaire	Prise de contraste leptoméningée en regard de C4-C5 et du cône terminal, prise de contraste des racines de la queue de cheval, pas de séquelle de myélite.	Prise de contraste des racines lombaires
<b>Spectroscopie</b>	Baisse du NAA, augmentation de la choline	X	X
<b>TEP cérébrale au 18 FDG</b>	Hypométabolisme diffus prédominant au niveau frontal dorso latéral bilatéral, plus marqué à droit et temporal bilatéral.	X	X

Biologie	Cas numéro 1	Cas numéro 2	Cas numéro 3
- Dérégulation du ration CD4+/CD8+ (ratio le plus haut)	X	2, 4	21
Diminution des CD4+	X	Oui à 89/mm3	X
Diminution des CD19	X	Oui	Oui
- Diminution des IgG, IgA et IgM	Oui	Oui	Oui profonde
Diminution des sous classes d'IgG	Avant traitement par IgIV IgG 3 et 4	IgG4 >>>IgG2	Non réalisé
Auto-immunité biologique	Aucun	- Test de Coombs positif aux IgG - Anti-thyroglobuline et anti-TPO - Anticorps anti-Langerhans	- Test de Coombs positif aux IgG - Anti-thyroglobuline et anti-TPO - Anticorps anti-Ilots
Recherche dysfonctionnement mitochondrial effectué	Oui négatif	Oui négatif	Oui négatif
Ponction lombaire	- Protéïnorrhée : 0,37 à 0,41 g.L - Leucocytes : 1 à 5 /mm3 - Acide lactique : 1, 9 mmol.L - BOC : 4	- Protéïnorrhée : 0,81 à 3,5 g.L* - Leucocytes : 150 à 240 /mm3* - Acide lactique : 1,9- 3,5 mmol.L* - LDH : 30 -35 UI/L* - Glycorachie : 2,5 mmol.L	- Proteinorrhée : 0,20 à 0,37 g.L - Leucocytes : 1 -20 /mm3* - Pression d'ouverture à 43 cm d'eau *
Statut Sérologie CMV	Négative	Immunité ancienne (IgG + IgM-)	Immunité ancienne (IgG + IgM-)
Statut sérologie EBV	- IgG anti-VCA + - IgG anti-EBNA +	- IgG anti-VCA + - IgG anti EBNA +	- IgG anti-VCA + - IgG anti EBNA +

<p><b>Bilan génétiques négatifs réalisés avant mise en évidence du gène CTLA-4</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Atrophie optique de Leber</li> <li>- Ataxie de Friedrich</li> <li>- Etude des gènes CSFR1</li> <li>- OPA1, POLG</li> <li>- Séquençage à haut débit de l'exome dans le cadre des recherches moléculaires des leucodystrophies</li> <li>- Séquençage DNA mitochondrial</li> <li>- Recherche gène ATM</li> </ul>	<p style="text-align: center;">X</p>	<p>Gènes AIRE, FOX 23, TACI négatives</p>
----------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------	-------------------------------------------

## IV. DISCUSSION

Dans le but d'identifier deux spectres cliniques, nous discuterons d'abord du cas numéro 1 puis dans un second temps, ensemble, des cas numéro 2 et 3.

### A. Cas numéro 1

#### 1. Un tableau clinique non systématisé d'allure neurodégénératif

La présentation clinique neurologique du cas numéro 1 est une **ataxie progressive chronique à début tardif** de l'adulte, associée à une **atrophie optique** et à un **tremblement du chef** chez une patiente présentant un **DICV**.

#### 2. Une présentation radiologique de leucodystrophie

La leucopathie bilatérale symétrique comprenant les deux faisceaux corticospinaux (hypo T1 et hyper T2 diffus avec respect des fibres en U) associée à une atrophie médullaire modérée faisait évoquer une leucodystrophie démyélinisante définie histologiquement par une atteinte primitive des cellules gliales ou de la gaine de myéline par mort des oligodendrocytes.

#### 3. Les hypothèses initialement évoquées

Dans le cadre du dossier numéro 1, en dehors de l'association à un déficit immunitaire, les trois grands cadres nosologiques desquels découlent habituellement les hypothèses diagnostiques sont :

- **L'ataxie cérébelleuse progressive chronique de l'adulte** avec notamment l'ataxie de Friedreich, l'Ataxia with Vitamin E Deficiency, une mutation POLG, l'Ataxie Téléangiectasie (AT) et une dysfonction métabolique ou mitochondriale.

- **L'atrophie optique bilatérale**, associée à une atrophie chiasmatique dans le cadre du spectre NMOSD (AQP4, MOG), l'atrophie optique dominante ou maladie de Kjer et la neuropathie optique de Leber.

- La **leucodystrophie** mise en évidence sur l'IRM cérébrale à début tardif, dont le panel génétique est revenu négatif.

a) Des manifestations neurologiques encore peu décrites

(1) Une clinique atypique

Les symptômes présentés par le cas numéro un sont peu décrits dans la littérature en dehors des céphalées qui sont le symptôme le plus fréquent.

En effet, seulement deux autres cas ont été publiés dans le cadre d'une **atrophie optique** mais sans atrophie chiasmatique associée (27). Des épisodes de flous visuels ont également été rapportés chez 5/14 (29). A noter que des cas d'atrophie optique ont été retrouvés chez des patients atteints de DICV associés à des atrophies optiques progressives sans qu'un DICV génétique n'ait été recherché (31).

On note un cas d'**ataxie cérébelleuse** décrit avec troubles cognitifs dont la biopsie cérébrale avait retrouvé une infiltration lymphocytaire associée à des lésions de démyélinisation dans la cohorte de Schwab (27). Aucun cas de tremblement du chef n'a été publié jusque-là.

(2) Une évolution radiologique non décrite

Aucun patient n'avait été publié dans le cadre d'un tableau leucodystrophie-like évolutif, avec atrophie cérébelleuse et atrophie cortico-sous-corticale majeure.

En effet des hypersignaux aspécifiques de la substance blanche diffus et non réhaussés étaient retrouvés chez 10/ 50 patients (29) mais il n'est pas détaillé s'il étaient diffus, symétriques, associés à une atrophie évolutive et/ou symptomatiques sur le plan cognitif. En revanche ces lésions n'étaient pas modifiées au cours du temps mais le suivi médian était seulement d'une année. Il n'est pas mentionné d'atrophie cérébrale évolutive mais aucune étude n'a réalisé de volumétrie cérébrale au cours du temps.

(3) Le LCR : Bandes oligoclonales et discrète hypercellularité

Il a été mis en évidence à deux reprises des **bandes oligoclonales IgG** signant la présence de clones lymphocytaires B activés dans le SNC. La présence de BOC est fréquente dans l'Ataxie Télangiectasie associée au déficit immunitaire génétique.

La prévalence des BOC n'est pas connue chez les patients ayant des anomalies de la SB non rehaussées (cf introduction), elle serait de 60% s'il existe des prises de contrastes.

A noter que la ponction lombaire a mis en évidence de façon isolée en 2015 une faible hypercellularité à 5 cellules/ $\mu$ L tandis que le contrôle était normal.

(4) Dysimmunité (« SEP-like » ?) ou lymphoprolifération du SNC ?

Plusieurs polymorphismes de CTLA-4 ont été étudiés comme facteur favorisant de développer la maladie dans le cadre des SEP.

Il existe également des cas de poussées inflammatoires démyélinisantes sévères du SNC dans le cadre d'administration de traitement anticorps anti-CTLA-4 remplissant les critères de SEP avec une dernière poussée après arrêt du traitement depuis 3 mois (32).

Que se passe-t-il dans le cadre d'une haploinsuffisance du gène induisant l'absence totale de la protéine CTLA-4 ? Pourrait-il s'agir d'un modèle génétique dont la sévérité de l'atteinte ou la pénétrance des SEP serait plus importante ?

Dans le cas de notre patiente malgré la présence de bandes oligoclonales avec faible hypercellularité du LCR, il ne s'agit pas d'une SEP de forme progressive. On note l'absence de lésion active cérébrale au cours suivi de 2006 à 2019 et de la progression continue du handicap, mais la présentation clinico-radiologique n'est pas compatible avec une SEP primaire progressive.

Les spectrométries réalisées retrouvaient une inversion des rapports NAA sur choline compatible avec des phénomènes de démyélinisation/remyélinisation dans la substance blanche.

Pour cette patiente nous ne savons pas si la neuroinflammation était causée par infiltration lymphocytaire ou dysimmunité (par augmentation de la différenciation lymphocytaire TH1 et TH17 connue ?). La présence de BOC soutient la cause d'un phénomène dysimmun chez cette patiente. Cependant dans la littérature, la majorité des biopsies cérébrales (29) réalisées dans le cadre d'une neuroinflammation retrouvaient une infiltration lymphocytaire riche en CD4+. Cependant 20% des biopsies montraient une infiltration plasmocytaire majeure (comme dans la maladie d'Erdheim-Chester) avec gliose astrocytaire réactionnelle

(augmentation GFAP et diminution du marquage en neurofilaments).

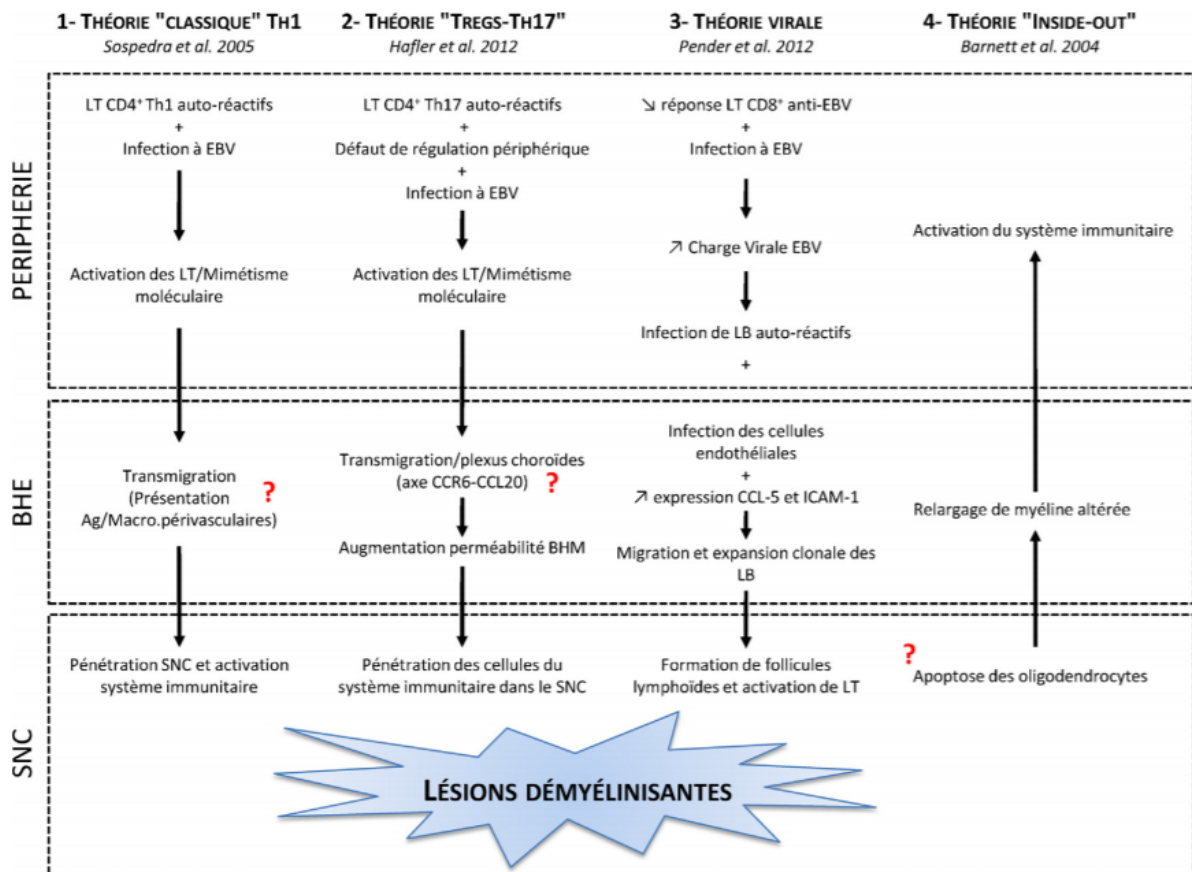


Fig. 4. Hypothèses mécanistiques majeures du développement de la sclérose en plaques.

Tableau résumant les différentes hypothèses physiopathologiques de la SEP (33)

## (5) Neurodégénérescence

L'atrophie cortico-sous-corticale liée à la neurodégénérescence est-elle liée à une souffrance métabolique ou oxydative causée par l'inflammation chronique comme rapportée dans la SEP primaire progressive ? Haider et al, 2016

Dans le cadre des SEP, les lésions mitochondriales induites par le stress oxydatif (activité diminuée de la NADH déshydrogénase et augmentation de l'activité IV complexe) induit une apoptose des oligodendrocytes et une mort axonale responsable d'une neurodégénérescence et d'une atrophie corticale.

Cette hypothèse pourrait être corroborée par un pic de lactate dans les noyaux gris centraux observé sur les différentes IRM spectroscopiques, reflet d'une anoxie et/ou d'une surcharge métabolique.

L'accumulation notable de fer dans les noyaux gris centraux de la patiente, bien que non spécifique en raison de son âge, pourrait refléter un stress oxydatif. En effet le fer a un rôle

très important dans la production énergétique et la synthèse des neurotransmetteurs, il a une activité oxydative puissante dans le SNC, ainsi la barrière hématoencéphalique régule strictement sa captation. Les surcharges en fer sont associées aux maladies neurodégénératives (MA, MPI, SLA, SEP). Le relargage du fer causé par l'apoptose des oligodendrocytes et des axones dans l'espace extracellulaire amplifie les dommages oxydatifs. (34).

## B. Cas numéro 2 et 3

### a) Phénotype clinico-radiologique

#### (1) Un tableau clinique général plus sévère

Sur le plan général, à la différence du cas numéro 1, les patients présentaient un **syndrome lymphoprolifératif majeur** avec atteintes **granulomateuses** associé à une hypogammaglobulinémie profonde dès l'enfance, à une lymphopénie et à de nombreuses maladies dysimmunes sévères (cytopénies et endocrinopathies) et à des atteintes granulomateuses hépatiques. Les deux patients ont été splénectomisés en raison d'une splénomégalie majeure hétérogène.

La biopsie hépatique (patient 3) retrouvait un **infiltrat lymphocytaire** de type T à prédominance de CD8+ avec LB et macrophages tandis que les infiltrats lymphocytaires décrits dans Schwab et al sont autant CD8+ que CD4+.

Des **granulomes** non caséux ont été mis en évidence sur la biopsie hépatique (patient 2) ce qui semble fréquent dans les LOCID et les mutations CTLA-4 (cf introduction).

#### (2) Des atteintes neurologiques très inflammatoires

##### (a) Phénotypes cliniques peu spécifiques

Les patients 2 et 3 étaient relativement **paucisymptomatiques** au regard des nombreuses lésions inflammatoires retrouvées sur les IRM cérébrales ou médullaires. Une dissociation clinico-radiologique est fréquente chez les patients atteints de mutation CTLA-4 puisque 81% des prises de contrastes cérébrales seraient asymptomatiques (29) ou avec des céphalées isolées.

La lésion bioccipitale très volumineuse (patient 3) a été révélée sur une quadranopsie isolée sans céphalées.

Pendant 5 ans le patient 2 présentait uniquement des céphalées alors qu'il existait de nombreuses prises de contraste à l'IRM cérébrale. La myélite extensive et transverse était



relativement paucisymptomatique avec un déficit à 4/5 du psoas gauche, sans troubles vésicosphinctériens rapportés, sans paraparésie, et sans dysautonomie. Il a finalement développé une épilepsie partielle complexe sur une lésion frontale, bien qu'il s'agisse d'une atteinte neurologique peu spécifique elle est retrouvée dans 24% de la cohorte de CTLA-4 (29).

Les céphalées intenses du cas 2 étaient possiblement en rapport avec une HTIC, induite par la méningite lymphocytaire avec œdème papillaire. Cependant les deux ponctions lombaires ont été réalisées lorsqu'il présentait une prise de contraste sur l'IRM ce qui ne permet pas d'affirmer la chronicité de la méningite lymphocytaire.

(b) Des phénotypes radiologiques pseudotumoraux

Les prises de contraste parenchymateuses supratentorielles étaient cortico-sous corticales et multifocales, dont plusieurs étaient d'allures **pseudotumorales**, deux étaient très **volumineuses** (>10ml), parfois asymétriques respectant les fibres en U d'allure pseudo-LEMP (patient 3) mais évoluant favorablement. A noter que les prises de contraste étaient persistantes dans le temps. Le corps calleux a également présenté des lésions inflammatoires.

Des lésions infratentorielles étaient situées dans le pont, dans les pédoncules cérébelleux et dans le cervelet (patient 2) et étaient d'allure pseudotumorale.

Une **myélite extensive et transverse** allant de T8 au cône médullaire, très œdématiée et faisant habituellement évoquer le spectre NMO AQP4 (patient 2). Cette atteinte semble fréquente puisque 8/12 avaient des myélites (29).

Les deux patients ont présenté une **radicalgie lombosacrée déficitaire** avec prise de contraste des racines de la queue de cheval et piemérienne de la jonction bulbomédullaire et des prises de contrastes **leptoméningées corticales focales** mobiles ont été retrouvées chez les deux patients. Dans l'étude de Schindler 67% des patients en présentent.

Ces lésions inflammatoires ont causé peu de séquelles radiologiques sur les IRM de suivi. En effet, seulement quelques « black holes » en hyposignal T1, cortico-sous-corticaux séquellaires (au niveau des lésions avec prises de contrastes intenses et persistantes) et quelques hypersignaux T2 flair cicatriciels de la SB.

(c) LCR

Sur le plan du LCR il existait une hypercellularité majeure fluctuante avec prédominance de LT avec une majorité de LCD4+ et présence d'un contingent T double négatif CD4- CD8- .

Les BOC dans le LCR n'ont pas pu être obtenues pour ces deux patients.

## b) Réponses aux traitements

La très volumineuse lésion bioccipitale (patiente 3) est apparue alors que la patiente était traitée par CELLCEPT et IgIV. La lésion est résolutive après bolus de corticothérapie (bien qu'il puisse s'agir d'un hasard chronologique). La patiente 3 a présenté une méningite bactérienne létale sous CELLCEPT.

A contrario les bolus de corticoïdes (et le Rituximab) n'ont pas eu d'effet clinique ni radiologique sur les poussées inflammatoires neurologiques du patient 2.

On note des réponses partielles et transitoires sous Immunoglobulines des cytopénies dans l'enfance pour les deux cas.

Le patient 2 a présenté une amélioration clinique et des paramètres biologiques très importante depuis les perfusions mensuelles d'Ig-CTLA-4.

Sur le plan clinique il n'a jamais plus présenté de poussée inflammatoire cérébrale. Sur le plan biologique les cytopénies ont disparu et l'immunophénotypage s'est quasiment normalisé.

Sur le plan radiologique, les prises de contrastes ont complètement régressé à un an. A noter qu'à trois mois du début des cures les IRM cérébrales retrouvaient l'apparition d'une prise de contraste occipitale gauche et la persistance de la prise de contraste cérébelleuse droite.

Le délai nécessaire pour la disparition de l'inflammation du SNC avec extinction des prises de contraste à l'IRM cérébrale semble être de quelques mois.

C. En pratique, quand faut-il évoquer une mutation CTLA-4 en neurologie ?

## a) Pas de tableau clinique spécifique

Dans le cadre d'une mutation CTLA-4, les données actuelles de la littérature sur les atteintes neurologiques montrent que les atteintes cliniques les plus fréquentes sont aspécifiques telles que les céphalées et l'épilepsie.

Quelques rares cas dans la littérature rapportent la présence d'ataxie progressive et d'atrophie optique progressive. On note un cas ayant présenté des mouvements anormaux.

Nous n'avons pas retrouvé de cas de neuropathie périphérique à ce jour en dehors de cas de méningoradiculite. En particulier, aucun cas de Guillain-Barré, de PRNC, de monomultinévrte ou de myasthénie semble avoir été publié. Ces atteintes sont pourtant très fréquentes après utilisation d'inhibiteurs des check-points anti-CTLA-4 et prédominent par rapport aux atteintes centrales.

De nombreux autres déficits immunitaires primitifs présentent des manifestations neurologiques. **Le spectre clinique neurologique d'une haploinsuffisance en CTLA-4 n'est donc pas spécifique par rapport à d'autres déficits immunitaires primaires.** (35)

**Table 4.** Type of Primary Immunodeficiency and Neurologic Manifestation.

Type of PID	Neurologic manifestation	(n)
T-cell deficiencies (n = 14) SCID (n = 9)	Acquired microcephaly, global developmental delay, optic atrophy	2
Hyper IgE syndrome (n = 2)	Ataxia	2
STK4 deficiency (n = 1)	PRES	2
ICF syndrome (n = 1)	Only acquired microcephaly	1
LRBA deficiency (n = 1)	Altered conscious level, encephalopathy	1
	Thrombosis	1
	Myelitis	1
	Ventriculitis and encephalitis	1
	Inappropriate ADH syndrome (central)	1
	Gross motor delay	1
	Pseudotumor cerebri	1
Predominantly antibody deficiencies (n = 11)	Mitochondrial disorder (complex 4 deficiency)	2
X-linked agammaglobulinemia (n = 3)	Neuropathy	1
CVID (n = 3)	Acute poliomyelitis	1
Transient hypogammaglobulinemia (n = 2)	CNS vasculitis/autoimmune CNS disease	1
Hypogammaglobulinemia (n = 1)	ADEM	1
Hyper IgM syndrome (n = 1)	PML	1
Selective IgA deficiency (n = 1)	Periodical inflammatory disorder	1
	Epilepsy	1
	Meningoencephalitis	1
	Global developmental delay, epilepsy, autistic spectrum disorder	1
Phagocytic diseases (n = 5)	Epilepsy +/- mental retardation	2
Chronic granulomatous disease (n = 3)	PRES	2
Leukocyte adhesion defect type 2 (n = 1)	Autonomic dysfunction (apnea and tachycardia)	1
Congenital neutropenia (n = 1)		
Defects in innate immunity (n = 4)	Ataxia, microcephaly, epilepsy, autistic spectrum disorder	1
MSMD: IL-12 receptor beta 1 defect (n = 2)	Epilepsy, cortical dysplasia	1
MSMD: ISG15 mutation (n = 1)	PRES and global developmental delay	1
Chronic mucocutaneous candidiasis (n = 1)	Recurrent central facial paralysis	1
Diseases of immune dysregulation (n = 1)	Motor and sensory neuropathy	1
ADA-2 deficiency (n = 1)		

Yildirim et al. - 2018 - Neurologic Involvement in Primary Immunodeficiency.pdf

## b) Caractéristiques radiologiques inflammatoires

Sur le plan radiologique une atteinte CTLA-4 se présente souvent par des lésions pseudotumorales associées à des prises de contraste persistantes plusieurs mois, des prises de contraste leptoméningées et des myélites extensives.

Cependant nous avons rapporté le cas d'hypersignaux diffus de la substance blanche progressifs « leucodystrophie-like » avec atrophie cortico-sous-corticale progressive.

c) Une manifestation neurologique associée à un déficit immunitaire.

(1) Rechercher un DIP en Neurologie

Lors d'une atteinte neurologique **inexpliquée** ou **atypique**, en pédiatrie comme en neurologie adulte, il est important de réaliser un **dosage pondéral des immunoglobulines sériques** et un **immunophénotypage lymphocytaire** avec études des sous populations de lymphocytes (marqueurs lymphocytaires de surface) et une exploration du complément.

Environ 25 % des déficits immunitaires primaires seront diagnostiqués après 15 ans. Le clinicien doit donc être vigilant, notamment en cas de **cytopénies auto-immunes** associées qui est le symptôme le plus fréquent en cas de DIP ou de MAI, qui précèdent fréquemment les infections au cours des DIP. La prévalence des cytopénies (AHAI, PTI et neutropénie) serait de 59% chez les patients mutés CTLA-4.

Une atteinte neurologique est considérée comme une atteinte sévère d'une maladie auto-immune et est donc un argument supplémentaire pour rechercher un DIP. Un diagnostic précis est primordial en raison de **l'impact thérapeutique** puisqu'il existe désormais des molécules permettant de restaurer la fonction T reg comme l'Abatacept pour les patients mutés CTLA-4 ou LRBA.

On estime que 5% des mutations CTLA-4 sont révélées par une atteinte neurologiques (27).

Les techniques de séquençage à haut débit du génome humain (Next Generation Sequencing [NGS]) permettent l'étude des 350 gènes identifiés dans le cadre des DIP, qui sera ensuite confirmé par méthode de Sanger.

(2) L'hypogammaglobulinémie : un indice majeur

L'hypogammaglobulinémie est retrouvée dans **84% des patients mutés CTLA-4**.

Sur le plan biologique, il s'agit de l'anomalie la plus fréquente mais elle est variable et aspécifique. Cette hypogammaglobulinémie n'est en général pas isolée car existe dans 41% des cas une lymphopénie CD19+ (prédominante sur les B mémoires avec augmentation des LB naïfs), dans 37% des cas une lymphopénie LT CD3+ et dans 20% des cas une diminution du taux de CD4+ (27).

(a) Les causes secondaires d'hypogammaglobulinémie

L'hypogammaglobulinémie de l'adulte est souvent acquise ou secondaire, elle est retrouvée dans les syndromes lymphoprolifératifs (leucémie lymphoïde chronique, lymphome), dans le myélome, dans le cadre des néphropathies, d'entéropathies ou de dénutrition sévère.

Il existe également des hypogammaglobulinémies médicamenteuses induites par certains anti-épileptiques (diphénylhydantoïne, carbamazépine, valproate, lévétiracetam etc) ou immunomodulateurs (corticoïdes, rituximab etc). Le dosage des gammaglobulines peut être faussement bas comme dans les cryoglobulinémies.

Après avoir éliminé une cause secondaire d'hypogammaglobulinémie, un déficit primaire peut être évoqué à tout âge.

(b) Le DICV ou autre DIP : un diagnostic difficile

Le déficit immunitaire commun variable est la première cause d'hypogammaglobulinémie primitive de l'adulte. Elle nécessite d'avoir éliminé une X-linked agammaglobulinemia (agammaglobulinémie de Bruton), une X-linked lymphoproliferative disease (XLP), un Hyper IgM syndrome, et un syndrome de Good.

**Certaines mutations génétiques comme CTLA-4 ou LBRA se présentent comme des DICV.** Une cause monogénique dominante ou récessive est retrouvée dans 10% des DICV (36).

Un déficit isolé en Lymphocytes B mémoires switchés est classiquement retrouvé dans les DICV idiopathiques. A contrario les DICV génétiques ont très souvent des taux de lymphocytes B et de LT CD4+ diminués comme c'est le cas dans les Late Onset Combined Immune Deficiency (sous type de DICV défini par un taux de CD4+ inférieur à 200/mm<sup>3</sup> et la survenue d'infections opportunistes).

Un DICV avec atteinte dysimmune sévère (neurologique), lymphoprolifération sévère ou phénotype LOCID doit faire amener à réaliser un test génétique.

Ainsi un déficit neurologique associé à un déficit immunitaire doit donc faire réaliser un panel génétique en fonction de l'orientation biologique :

- NGS déficits immunitaires combinés et déficits de l'immunité humorale
- NGS des gènes des lymphohistiocytoses héréditaires et de susceptibilité à l'EBV
- NGS des gènes des déficits de l'immunité innée.

Le diagnostic de mutation CTLA-4 a été porté sur un panel génétique d'« ataxie progressive » chez le patient 1. En pratique, il serait plus logique aujourd'hui de réaliser un panel génétique de déficits immunitaires combinés devant l'association d'un DICV et d'une atteinte neurologique.

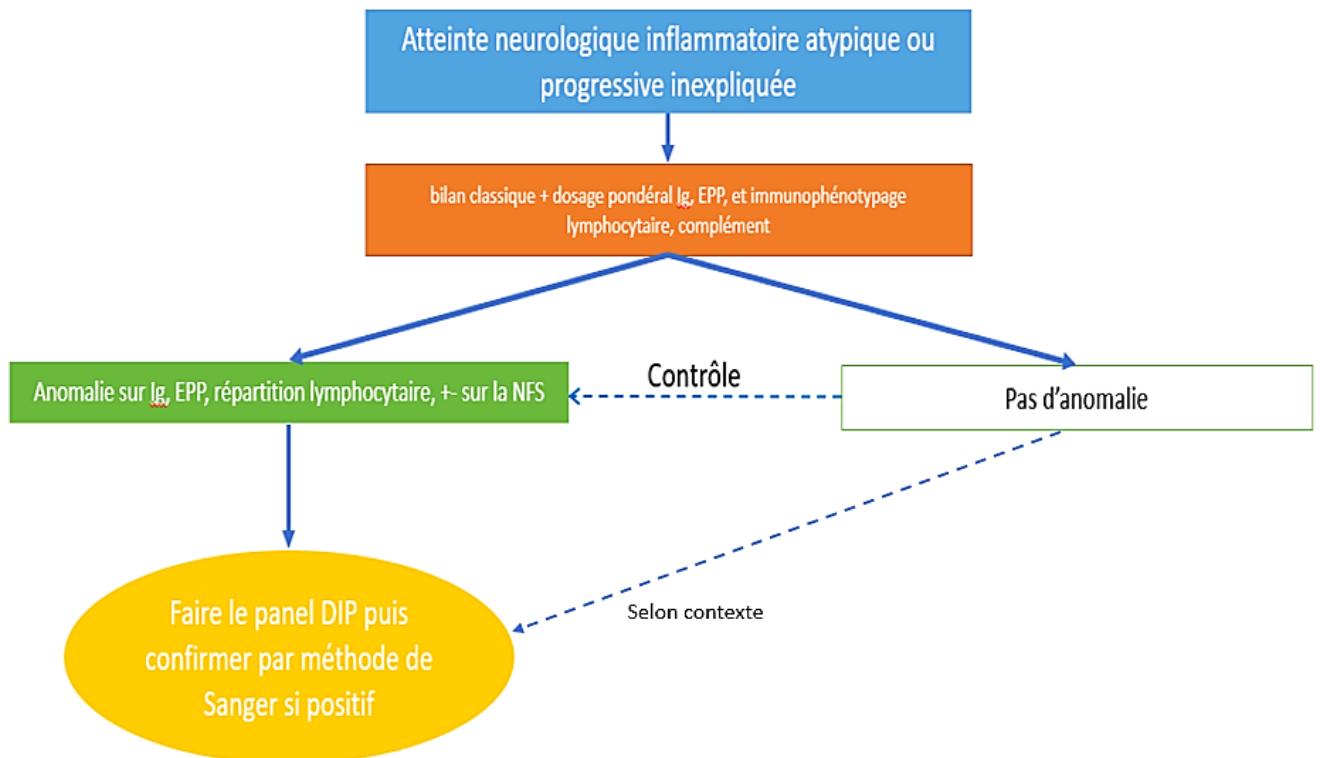
Dans le cas, où une **maladie systémique** est diagnostiquée telle qu'une sarcoïdose ou un syndrome de Gougerot Sjögren, une recherche d'un DIP peut tout de même se discuter si le tableau neurologique n'est pas typique, que l'atteinte est sévère ou qu'elle ne répond pas aux traitements habituels. En effet, une mutation CTLA-4 peut facilement mimer une granulomatose et d'autres DIP sont responsables de connectivites pouvant atteindre le SNC.

S'il n'existe pas d'argument biologique pour un DIP, une atteinte neurologique isolée ne semble pas être suffisante pour demander un NGS DIP chez l'adulte.

Il existe de rares cas de déficits immunitaires liés à des mutations génétiques sans anomalies biologiques sus-citées (les anomalies peuvent être qualitatives). On peut citer les inflammasomopathies (INF médiées) par exemple où il existe plutôt une leucocytose à PNN.

Cependant l'atteinte neurologique n'est en général pas isolée chez l'adulte et une réflexion au cas par cas en collaboration avec le généticien et un médecin interniste est nécessaire.

Nous proposons cet arbre décisionnel :



Une équipe pédiatrique Londonienne (37) a créé un panel « NGS neuroinflammation ». Ce panel génétique comprend au total 257 gènes dont CTLA-4 dans le cadre des atteintes auto-inflammatoires. Les autres gènes étudiés concernent : les maladies génétiques neurovasculaires (36 gènes), les maladies liées au complément (16 gènes), les encéphalomyélites liées aux viroses (1 gène), les lymphohistiocytoses hémophagocytaires (9 gènes), 14 gènes de déficits immunitaires primaires : CLEC16A, FAS, GATA2, IRF5, IRF8, ITPR3, MYO5A, PTPN22, STAT3, STAT4, les interféronopathies monogéniques (21 gènes), les neuropathies (13 gènes) et 125 gènes pour les maladies de la substance blanche métaboliques. Une cause monogénique a été identifiée chez 20% des patients s'ils avaient une neuroinflammation à un âge précoce, des antécédents familiaux ou consanguinité, une présentation clinique atypique (calcification évoquant une interféronopathie).

Un panel génétique neuroinflammatoire est en cours d'élaboration chez l'adulte et permettrait de diagnostiquer les présentations inflammatoires des atteintes neurologiques CTLA-4.

## D. Les forces, les limites de l'études et les perspectives à venir

### (1) Les forces de cette étude :

La première qualité de cette étude porte sur la **description approfondie des tableaux neurologiques** avec un suivi clinique, radiologique et biologique sur de nombreuses années de 4 ans pour le patient 3, de 13 ans pour le patient 2 et de 14 ans pour le patient 1.

Une seule étude s'est consacrée aux atteintes neurologiques mais sans description des tableaux neurologiques exacte, de leur évolution et étudiait principalement les atteintes du SCN.

L'étude insiste sur les diagnostics différentiels notamment sur l'importance d'évoquer une DIP sur des tableaux progressifs neurologiques ou atypiques.

Les mitochondriopathies et maladies neurodégénératives génétiques peuvent être des diagnostics différentiels d'une mutation CTLA-4 ou de façon plus globale d'un DIP. Le tableau clinique progressif du patient numéro 1 n'avait pas encore été décrit dans le cadre de mutation CTLA-4. Sur le plan général, beaucoup de DIP se ressemblent, notamment les T regopathies (cf introduction). Ainsi nous proposons la réalisation d'un panel génétique DIP systématique en cas d'association d'un déficit immunitaire à un trouble neurologique.

### (2) Les limites

La première limite de l'étude est qu'elle comporte un petit nombre de patients en raison de la rareté des mutations CTLA-4 dans la population générale dont seulement 30% présentent une atteinte neurologique. Un patient paucisymptomatique (nausée et vertiges) n'a pas pu être inclus en raison de l'absence de données biologiques sanguines et parce que la ponction lombaire n'avait pas été réalisée, son IRM cérébrale était normale.

Une étude multicentrique regroupant la cohorte Française des patients mutés CTLA-4 va être prochainement initiée au CHU de Montpellier par le service de Neurologie.

Il s'agit d'une étude rétrospective de type case report, dont certaines données sont manquantes comme les BOC et l'immunophénotypage lymphocytaire.

### (3) Les questions à venir

#### (a) Des cofacteurs probables : EBV ?

Epstein-Barr virus (EBV) est un cofacteur fréquent dans le cadre des pathologies neuroinflammatoires par l'hyperexpressivité de molécules d'adhésion au niveau de

l'endothélium des veinules du SNC, permettant la pénétration intrathécale de lymphocytes T, de lymphocytes B et de macrophages.

On note que les trois patients ont une immunité ancienne EBV et que le patient 3 avait fait une réactivation. Les patients mutés CTLA-4 font plus de réactivation à EBV.

(b) Identifier des phénotypes familiaux ou génétiques ?

Dans le cadre de notre étude il semble pouvoir exister un phénotype clinique familial similaire pour le cas numéro 2 et 3, avec un degré de sévérité différent au sein de la même fratrie. Le cas numéro 2 et 3 ont un frère de 28 ans muté également, non inclus dans l'étude car actuellement paucisymptomatique sur le plan neurologique (céphalées et vertiges avec IRM cérébrale normale). Cette disparité d'expression de la mutation est possiblement expliquée par l'environnement et par l'épigénétique.

Aucune étude n'a publié le phénotype clinique neurologique de la mutation du cas numéro 2 et 3 sur l'exon 1, en revanche, quatre autres patients ont la même mutation que celle du patient 1 : Une patiente a une épilepsie (38), une patiente mutée (ZZ.II.1) présente à 19 ans une gliose du SNC associée à une PID (27), tandis que deux autres n'ont pas d'atteinte neurologique.

A ce jour, les mutations CTLA-4 sont trop rares pour tenter de déterminer des phénotypes cliniques selon chaque mutation.

(c) Quel suivi pour ces patients ?

Comme dans la plupart des DIP, la prévalence des lymphomes et des cancers gastriques est augmentée chez les patients mutés CTLA-4 (Cf introduction). Deux patients sur trois avaient des complications liées à l'HPV : papillomatose du col et condylomes.

Une vaccination HPV, méningocoque, et pneumocoque est nécessaire chez ces sujets immunodéprimés.

Aucun cas de lymphome cérébral n'a été décrit à ce jour.

Le suivi biologique par EPP, IEEP, contrôle de l'immunophénotypage lymphocytaire, et dosage pondéral des Ig sériques.

A Montpellier un TAP est contrôlé annuellement.

Un suivi par IRM cérébro-médullaires régulières semble nécessaire au début de la maladie puis est à espacer au cas par cas en fonction de la réponse à l'Abatacept.

On note que de nombreuses lésions étaient asymptomatiques, nous recommandons la réalisation d'IRM cérébro-médullaires chez tous les patients au diagnostic, notamment s'ils présentent des céphalées isolées.



Dans le cadre d'une atteinte CTLA-4, l'immunodépression n'est en général pas suffisamment profonde pour permettre une infection opportuniste du SNC comme dans le VIH (cryptococcoses, toxoplasmoses cérébrales). Cependant l'utilisation d'immunosuppresseurs tels que le RITUXIMAB, les corticoïdes, le Mycophenolate mofetil favorisent ces infections y compris fongiques.

Le patient 3 est décédé d'une méningite bactérienne à pneumocoque sous Mycophénolate Mofétil. Il faut donc être vigilant à ne pas attribuer une infection à tort à un syndrome lymphoprolifératif ou à un phénomène dysimmun notamment en cas de céphalées fébriles.

La LEMP est une affection très rare chez un sujet immunocompétent, mais il s'agit de la troisième infection opportuniste la plus fréquente du SNC chez les patients ayant une immunodépression lymphocytaire chronique. Elle survient dans 5% des cas des patients au stade SIDA d'une infection VIH. Aucun cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) n'a été rapporté ce jour chez les patients avec haploinsuffisance en CTLA-4 mais il faut rester vigilant devant une lésion étendue démyélinisante du SNC surtout si le patient a été traité par RITUXIMAB.

Une haploinsuffisance en CTLA-4 se complique plus de maladies auto-immunes et inflammatoires que d'infections (surtout opportunistes) mais l'utilisation d'immunosuppresseurs doit être pondérée au risque de développer des complications infectieuses chez ces patients déjà prédisposés.

## V. Conclusion

CTLA-4 est une molécule de costimulation lymphocytaire utilisée en médecine comme modulateur de l'immunotolérance. Une haploinsuffisance en CTLA-4 se présente comme les autres « T-regopathies » par un syndrome lymphoprolifératif associé à un DICV, des atteintes dysimmunitaires et une susceptibilité aux infections. L'atteinte neurologique est encore peu étudiée. Nous rapportons dans cette thèse la description phénotypique détaillée de deux cas ayant un tableau clinique de lésions pseudotumorales, de myélites extensives, de prises de contraste leptoméningées et radiculaires mais également une forme d'allure neurodégénérative avec ataxie cérébelleuse et atrophie optique d'apparition tardive et une présentation radiologique « leucodystrophie like » évolutive.

La recherche d'anomalies biologiques orientant vers un DIP lorsqu'une atteinte neurologique est atypique ou inexplicée est primordiale, elle peut conduire à la réalisation d'un panel génétique DIP. La possibilité d'un traitement lors d'une haploinsuffisance en CTLA-4 avec l'Abatacept justifie sa recherche devant toute suspicion de déficit immunitaire chez un patient avec atteinte neurologique atypique.

## VI. Bibliographie

1. Chakir H, Wang H, Lefebvre DE, Webb J, Scott FW. T-bet/GATA-3 ratio as a measure of the Th1/Th2 cytokine profile in mixed cell populations: predominant role of GATA-3. *J Immunol Methods*. juill 2003;278(1-2):157-69.
2. Galaine J, Godet Y, Adotévi O. Pour comprendre : l'activation lymphocytaire T. *Bull Cancer (Paris)*. nov 2016;103:S127-31.
3. Lindstein T, June C, Ledbetter J, Stella G, Thompson C. Regulation of lymphokine messenger RNA stability by a surface-mediated T cell activation pathway. *Science*. 21 avr 1989;244(4902):339-43.
4. Takahashi T, Tagami T, Yamazaki S, Uede T, Shimizu J, Sakaguchi N, et al. Immunologic Self-Tolerance Maintained by CD25<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> Regulatory T Cells Constitutively Expressing Cytotoxic T Lymphocyte-associated Antigen 4. 2000;7.
5. Pistillo MP. CTLA-4 is not restricted to the lymphoid cell lineage and can function as a target molecule for apoptosis induction of leukemic cells. *Blood*. 1 janv 2003;101(1):202-9.
6. Kp L, Es H. Characterization of CTLA-4 Structure and Expression on Human T Cells. :12.
7. Valk E, Rudd CE, Schneider H. CTLA-4 trafficking and surface expression. *Trends Immunol*. juin 2008;29(6):272-9.
8. Yokosuka T, Kobayashi W, Takamatsu M, Sakata-Sogawa K, Zeng H, Hashimoto-Tane A, et al. Spatiotemporal Basis of CTLA-4 Costimulatory Molecule-Mediated Negative Regulation of T Cell Activation. *Immunity*. sept 2010;33(3):326-39.
9. Engelhardt JJ, Sullivan TJ, Allison JP. CTLA-4 Overexpression Inhibits T Cell Responses through a CD28-B7-Dependent Mechanism. *J Immunol*. 15 juill 2006;177(2):1052-61.
10. Mitsuiki N, Schwab C, Grimbacher B. What did we learn from CTLA-4 insufficiency on the human immune system? *Immunol Rev*. janv 2019;287(1):33-49.
11. Waterhouse P, Penninger JM, Timms E, Wakeham A, Shahinian A, Lee KP, et al. Lymphoproliferative Disorders with Early Lethality in Mice Deficient in CtlA-4. *Science*. 10 nov 1995;270(5238):985-8.
12. Tai X, Van Laethem F, Sharpe AH, Singer A. Induction of autoimmune disease in CTLA-4 / mice depends on a specific CD28 motif that is required for in vivo costimulation. *Proc Natl Acad Sci*. 21 août 2007;104(34):13756-61.
13. Chambers CA, Sullivan TJ, Allison JP. Lymphoproliferation in CTLA-4-Deficient Mice Is Mediated by Costimulation-Dependent Activation of CD4<sup>+</sup> T Cells. *Immunity*. déc 1997;7(6):885-95.

14. Walker LSK, Sansom DM. Confusing signals: Recent progress in CTLA-4 biology. *Trends Immunol.* févr 2015;36(2):63-70.
15. Rudd CE, Martin M, Schneider H. CTLA-4 Negative Signaling via Lipid Rafts: A New Perspective. *Sci Signal.* 16 avr 2002;2002(128):pe18-pe18.
16. Grohmann U, Orabona C, Fallarino F, Vacca C, Calcinaro F, Falorni A, et al. CTLA-4-Ig regulates tryptophan catabolism in vivo. *Nat Immunol.* nov 2002;3(11):1097-101.
17. Zheng SG, Wang JH, Stohl W, Kim KS, Gray JD, Horwitz DA. TGF- $\beta$  Requires CTLA-4 Early after T Cell Activation to Induce FoxP3 and Generate Adaptive CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> Regulatory Cells. *J Immunol.* 15 mars 2006;176(6):3321-9.
18. Möhn N, Beutel G, Gutzmer R, Ivanyi P, Satzger I, Skripu T. Neurological Immune Related Adverse Events Associated with Nivolumab, Ipilimumab, and Pembrolizumab Therapy—Review of the Literature and Future Outlook. *J Clin Med.* 24 oct 2019;8(11):1777.
19. Ruff MW, Mauermann ML. The Mayo Clinic Experience With the Neurological Complications of the CTLA-4 Inhibitor Ipilimumab: The Neurologist. *mai 2018;23(3):98-9.*
20. Vuagnat P, Champiat S. Immunothérapies anti-checkpoints : aspects fondamentaux. *MISE AU POINT.* 2018;6.
21. Perez-Witzke D, Miranda-García MA, Suárez N, Becerra R, Duque K, Porras V, et al. CTLA-4Fc  $\epsilon$ , a novel soluble fusion protein that binds B7 molecules and the IgE receptors, and reduces human *in vitro* soluble CD23 production and lymphocyte proliferation. *Immunology.* mai 2016;148(1):40-55.
22. Magistrelli G, Jeannin P, Herbault N. A soluble form of CTLA-4 generated by alternative splicing is expressed by nonstimulated human T cells. *Eur J Immunol.* :8.
23. Ligers A, Teleshova N, Masterman T, Huang W-X, Hillert J. CTLA-4 gene expression is influenced by promoter and exon 1 polymorphisms. *Genes Immun.* mai 2001;2(3):145-52.
24. Zhao Y, Yang W, Huang Y, Cui R, Li X, Li B. Evolving Roles for Targeting CTLA-4 in Cancer Immunotherapy. *Cell Physiol Biochem.* 2018;47(2):721-34.
25. Malquori L, Carsetti L, Ruberti G. The 3' UTR of the human CTLA-4 mRNA can regulate mRNA stability and translational efficiency. *Biochim Biophys Acta BBA - Gene Regul Mech.* janv 2008;1779(1):60-5.
26. Goulabchand R, Rivière S, Jeziorski E, Neven B, Rieux-Laucat F, Maria A, et al. Personnalisation du soin et déficit en CTLA-4 (II) : une famille à explorer et un traitement spécifique par abatacept à proposer. *Rev Médecine Interne.* juin 2017;38:A89.

27. Schwab C, Gabrysch A, Olbrich P, Patiño V, Warnatz K, Wolff D, et al. Phenotype, penetrance, and treatment of 133 cytotoxic T-lymphocyte antigen 4–insufficient subjects. *J Allergy Clin Immunol.* déc 2018;142(6):1932-46.
28. Egg D, Schwab C, Gabrysch A, Arkwright PD, Cheesman E, Giulino-Roth L, et al. Increased Risk for Malignancies in 131 Affected CTLA-4 Mutation Carriers. *Front Immunol.* 10 sept 2018;9:2012.
29. Schindler MK, Pittaluga S, Enose-Akahata Y, Su HC, Rao VK, Rump A, et al. Haploinsufficiency of immune checkpoint receptor CTLA-4 induces a distinct neuroinflammatory disorder. *J Clin Invest.* 21 sept 2020;130(10):5551-61.
30. Cepika A-M, Sato Y, Liu JM-H, Uyeda MJ, Bacchetta R, Roncarolo MG. Tregopathies: Monogenic diseases resulting in regulatory T-cell deficiency. *J Allergy Clin Immunol.* déc 2018;142(6):1679-95.
31. Shribman SE, Katanga J, Ali N, Hayman GR, Bridges LR, Habibi MS, et al. Encephalomyelitis with Retinopathy in Common Variable Immunodeficiency (CVID). *Neuro-Ophthalmol.* 2 janv 2020;44(1):38-40.
32. Gettings EJ, Hackett CT, Scott TF. Severe relapse in a multiple sclerosis patient associated with ipilimumab treatment of melanoma. *Mult Scler J.* avr 2015;21(5):670-670.
33. Salou M, Elong Ngono A, Garcia A, Michel L, Laplaud D-A. Immunité adaptative et physiopathologie de la sclérose en plaques. *Rev Médecine Interne.* août 2013;34(8):479-86.
34. Lassmann H, van Horssen J, Mahad D. Progressive multiple sclerosis: pathology and pathogenesis. *Nat Rev Neurol.* nov 2012;8(11):647-56.
35. Yildirim M, Ayyaz DC, Konuskan B, Gocmen R, Tezcan I, Topcu M, et al. Neurologic Involvement in Primary Immunodeficiency Disorders. *J Child Neurol.* avr 2018;33(5):320-8.
36. Bogaert DJA, Dullaers M, Lambrecht BN, Vermaelen KY, De Baere E, Haerynck F. Genes associated with common variable immunodeficiency: one diagnosis to rule them all? *J Med Genet.* sept 2016;53(9):575-90.
37. McCreary D, Omoyinmi E, Hong Y, Mulhern C, Papadopoulou C, Casimir M, et al. Development and Validation of a Targeted Next-Generation Sequencing Gene Panel for Children With Neuroinflammation. *JAMA Netw Open.* 30 oct 2019;2(10):e1914274.
38. Kuehn HS, Ouyang W, Lo B, Deenick EK, Niemela JE, Avery DT, et al. Immune dysregulation in human subjects with heterozygous germline mutations in CTLA-4. *Science.* 26 sept 2014;345(6204):1623-7.

## VII. Serments

### SERMENT

- *En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.*
- *Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.*
- *Admis (e) dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.*
- *Respectueux (se) et reconnaissant (e) envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert (e) d'opprobre et méprisé (e) de mes confrères si j'y manque.*

## SERMENT EN POLYNESIEN

- *E ta'u mau orometua a haapii e tae noatu to'u mau tae'ae e tuahine tatou tei ora i roto i teie faaineineraa hopea no te haapiiraa toro'a TAOTE...Ia vai te AROHA e te Here i rotopu ia tatou. Teie ta'u parau fafau. I mua ia outou paatoa e i mua ia i te ARO o te taote nui o HYPOCRATE te EUFE nei au ma te haapapu maitai.*
- *E haapa'o hoi au i te ture e te mau faahopo atoa no te ti'araa taote rapau te ma'i a te taata. Ma te ore e hema e e turori noa ae noa ae to'u ti'araa tavini no te nunaa i te pae no te ea. E rapa'u hoi au te feia no te afata veve ma te ta moni ore.*
- *Aore hoi au e ani te tahi noa ae moni i ni'a ae i te ohipa ta'u i rave. Ia tomo hoi au i roto i te hoe utuafare e haapa'o noa vau i te ma'i ma te ore e hi'opo'a i te oraraa e ma te ore e fa'a ui 'ui i te ma'i e to tera oraraa. E rave noa vau ta'u ohipa ia au i to'u ti'araa taote utuutu ma'i.*
- *E faatura vau ta'u mau orometua haapii e e opere atoa hoi au te mau haapiiraa ta ratou i tuu mai i te mau hua' ai i muri nei. Ia vai te tiaturiraa e te faatura i ni'a iau nei.*
- *Mai te peu e hape vau i ni'a i to'u ti'araa taote la iriti hia ia to'u toroa...ma te tiavaru roa iau iho nei i mua i te amuitahiraa a te mau taote no te Hau amui.*

## VIII. Dos 4<sup>e</sup> de couverture

**Objectif :** Description phénotypique clinique et radiologique des manifestations neurologiques chez des patients ayant une haploinsuffisance en CTLA-4.

**Méthodes :** Etude des présentations cliniques et radiologiques rétrospective de trois patients du CHU de Montpellier ayant des manifestations neurologiques distinctes.

### **Résultats :**

Patient 1 : Femme ayant une ataxie cérébelleuse progressive depuis l'âge de 40 ans avec atrophie optique, tremblement du chef et leucodystrophie dans un contexte de DICV traité par immunoglobulines.

Patients 2 et 3 : Frère (2) et sœur (3) ayant un syndrome lymphoprolifératif auto-immun dès l'âge de 3 ans.

Le garçon a présenté à l'âge de 16 ans des céphalées, un déficit moteur et des crises comitiales avec à l'IRM des lésions neuroinflammatoires rémittentes multifocales pseudotumorales, des prises de contraste leptoméningées et une myélite extensive.

Sa sœur a présenté à l'âge de 9 ans une méningoradiculite lymphocytaire et à l'âge de 13 ans une quadransie dans le cadre d'une volumineuse lésion de la SB bioccipitale réhaussée.

### **Conclusion :**

Une haploinsuffisance en CTLA-4 se présente comme les autres « T-régopathies » par un syndrome lymphoprolifératif associé à un DICV, des atteintes dysimmunitaires et une susceptibilité aux infections. L'atteinte neurologique est encore peu étudiée. Nous avons réalisé la description phénotypique de trois patients : deux patients ayant des lésions pseudotumorales, des myélites extensives et des prises de contraste lepto-méningo-radiculaires, et une patiente se présentant par une forme d'allure neurodégénérative avec ataxie cérébelleuse tardive, atrophie optique et une présentation radiologique « leucodystrophie like » évolutive.

La recherche d'anomalies biologiques orientant vers un DIP lorsqu'une atteinte neurologique est atypique ou inexplicée est primordiale, elle peut conduire à la réalisation d'un panel génétique DIP. La possibilité d'un traitement lors d'une haploinsuffisance en CTLA-4 avec l'Abatacept justifie sa recherche devant toute suspicion de déficit immunitaire chez un patient avec atteinte neurologique atypique.

**Mots-clés :** CTLA-4, immunodéficiences primaires, lymphoprolifération, ataxie cérébelleuse, leucoencéphalopathie, atrophie optique.