

PREMIÈRE OBSERVATION D'UNE SCLÉROMYOSITE ASSOCIÉE À UNE HAPLOINSUFFISANCE SOCS1

Benoît FERDOELLE¹, Gaël GALLI^{1,2}, Victor HEMAR¹, Juliette PROLA¹, Didier BRONNIMANN¹, Claire RIVOISY¹, Anne CONTIS¹, Hélène CHAUSSADE¹, Fabrice BONNET^{1,3}
 1. Médecine Interne, Immunologie Clinique et Maladies Infectieuses, Hôpital Saint-André, CHU de Bordeaux, France
 2. Université de Bordeaux, CNRS UMR 5164, France
 3. Université de Bordeaux, INSERM U1219, ISPED, France

Introduction

Bien qu'habituellement d'origine multifactorielle, les maladies auto-immunes peuvent parfois résulter de mutations affectant les protéines régulatrices du système immunitaire. La protéine SOCS1 est un régulateur cytokinique clé, inhibant la voie JAK-STAT proinflammatoire. Récemment, l'haploinsuffisance *SOCS1* a été identifiée comme un facteur prédisposant autosomique dominant aux maladies auto-immunes de développement précoce, caractérisées par une sensibilité cytokinique accrue des cellules immunitaires (1). L'identification de telles mutations, facilitée par le séquençage de nouvelle génération dans les familles présentant des manifestations auto-immunes précoces, offre un potentiel pour des approches thérapeutiques innovantes ciblant ces mutations. Nous rapportons ici un premier cas de scléromyosite, un syndrome de chevauchement rare englobant la sclérodermie systémique et la myosite auto-immune, associée à une mutation hétérozygote héréditaire du gène *SOCS1*.

Observation

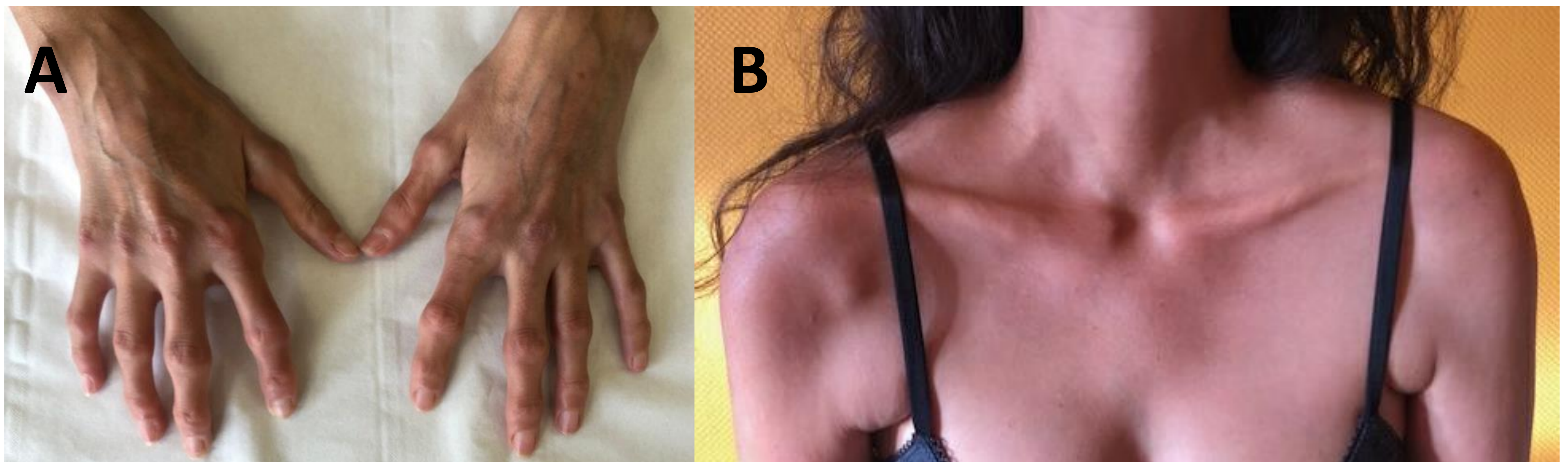


Figure 1 : A. Sclérodactylie, nodules de calcinose dans les métacarpo-phalangiennes. B. Amyotrophie du complexe trapézo-deltaïdien.

Une jeune fille de 12 ans présentait un tableau de scléromyosite associant une polyarthrite inflammatoire avec initialement une atteinte des mains puis de toutes les articulations périphériques. Biologiquement, elle présentait des anticorps antinucléaires (ACAN) à un titre de 1/3200 ainsi que la présence d'anticorps anti-PM/Scl100 sans autre auto-anticorps spécifique, associé à une diminution du C4 à 0,1 g/L indiquant une activité de la voie classique du complément avec un C3 et un CH50 normaux.

Initialement traitée par corticostéroïdes et méthotrexate, la progression de la maladie fut marquée par le développement d'une sclérose des doigts et des poignets (**Figure 1A**), puis d'une sclérose faciale avec limitation de l'ouverture de la bouche. A cette atteinte cutanée et articulaire s'ajouta un syndrome de Raynaud avec engelures, un reflux gastro-œsophagien (RGO), et des nodules de calcinose dans les articulations métacarpo-phalangiennes et les coudes. La patiente présentait une amyotrophie progressive et profonde et une faiblesse musculaire, affectant principalement les muscles proximaux des membres supérieurs (**Figure 1B**), et inférieurs ainsi que la région abdominale, sans élévation des taux de créatine phosphokinase (CPK). La biopsie musculaire réalisée ne fut pas contributive en raison de l'amyotrophie. L'IRM musculaire confirma l'existence d'une amyotrophie massive, notamment sur le complexe trapézo-deltaïdien et les muscles brachiaux, sans signe inflammatoire. Vers l'âge de 20 ans, l'évolution clinique ralentit et les traitements furent symptomatiques sur les arthralgies, le syndrome de Raynaud, la calcinose et le RGO. La biologie à l'âge de 33 ans montrait une diminution du titre des ACAN à 1/80, avec des auto-anticorps anti-PM/Scl100 persistant à un faible taux.

L'analyse génétique fut réalisée à l'âge de 32 ans, en raison de l'identification chez la mère d'une entérocolopathie inflammatoire associée à une mutation dans l'exon 2 du gène *SOCS1* (**c.298_301dup**). Celle-ci révéla que la patiente était également porteuse d'un variant pathogène hétérozygote dans le gène *SOCS1*. Ce variant est responsable d'un décalage du cadre de lecture et de la création d'un codon stop prématuré 17 acides aminés en aval provoquant une perte de fonction (**p.Phe101Tyrf*17**) et entraînant donc une haploinsuffisance de *SOCS1* (**Figure 2**) responsable d'un profil pro-inflammatoire avec une hyperactivation de la voie JAK-STAT et une promotion de la voie des interférons, responsable d'une susceptibilité aux maladies auto-immunes.

En 2024, devant des symptômes aggravatifs d'arthralgies, d'enraidissement des mains et des poignets et d'asthénie, un traitement par Ruxolitinib fut initié. Après un mois de traitement, la patiente rapporte une excellente tolérance et une amélioration de l'état général et des symptômes douloureux.

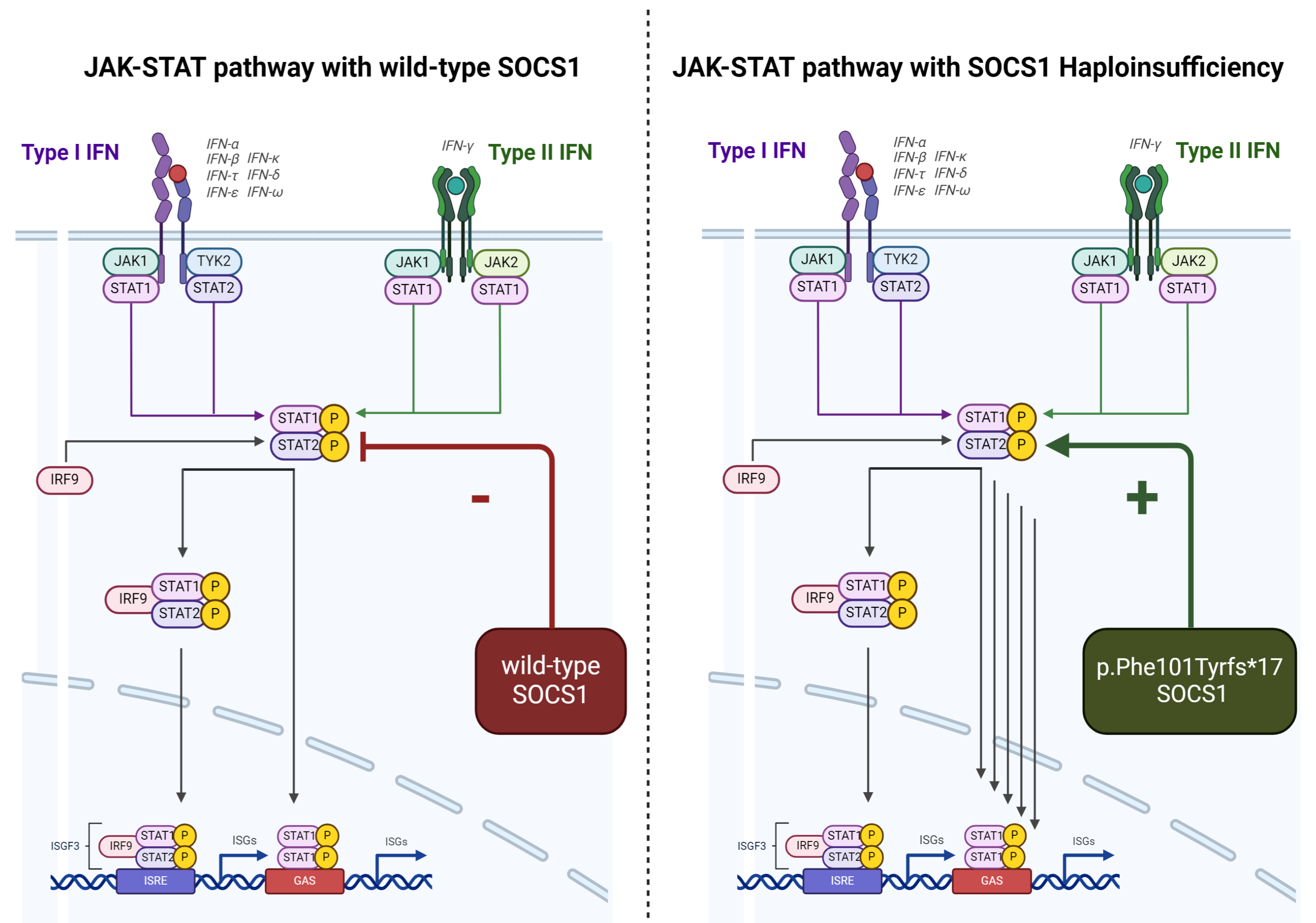


Figure 2 : Voie JAK-STAT et Haploinsuffisance SOCS1 présentée par la patiente : mutation perte de fonction (c.298_301dup). Figure created with BioRender.com.

Conclusion

Nous rapportons ici le premier cas de scléromyosite associée à une haploinsuffisance de *SOCS1*, un régulateur de la voie JAK-STAT. Des mutations avec perte de fonction du gène *SOCS1* ont été rapportées dans plusieurs familles présentant une transmission autosomique dominante et des maladies auto-immunes. L'identification d'une telle mutation ouvre la voie à la mise en place de traitements par inhibiteurs de JAK tel que le Ruxolitinib ou le Baricitinib en cas de poussée évolutive de la maladie.

Références bibliographiques : 1- Hadjadj, J., Castro, C.N., Tusseau, M. et al. Early-onset autoimmunity associated with SOCS1 haploinsufficiency. Nat Commun 11, 5341 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41467-020-18925-4>