

Protocole National de Diagnostic et de Soins

Syndrome VEXAS



2026

Ce PNDS a été rédigé sous l'égide du :

Centre de référence des maladies auto-inflammatoires et de l'amylose inflammatoire

- Site constitutif de Tenon (Paris)
- Site constitutif de Saint-Antoine (Paris)

Et de la

Filière de santé des maladies auto-immunes et auto-inflammatoires rares (FAI²R)

Liste des personnes ayant collaboré à la rédaction du PNDS « Syndrome VEXAS »

Ce PNDS a été coordonné par le **Pr Sophie GEORGIN-LAVIALLE** et le **Pr Arsène MEKINIAN**.

Arsène MEKINIAN¹, Vincent JACHIET¹, Lionel ADES², Achille AOUBA³, Laurent ARNAUD⁴, Alexandra AUDEMARD VERGER⁵, Ygal BENHAMOU⁶, Raphaël BORIE⁷, Jean David BOUAZIZ⁸, Rim BOURGUIBA⁹, François CHASSET¹⁰, Thibault COMONT¹¹, Azeddine DELLAL¹², Jérémie DION¹³, Mikael EBBO¹⁴, Khalil EL KAROU¹⁵, Olivier FAIN¹, Benjamin GABORIT¹⁶, Philippe GUILPAIN¹⁷, Maël HEIBLIG¹⁸, Yvan JAMILLOUX¹⁹, Valentin LACOMBE²⁰, Estibaliz LAZARO²¹, Emmanuel LEDOULT²², Hervé LOBBES²³, Alexis MATHIAN²⁴, Thomas MOULINET²⁵, Antoine NEEL²⁶, Roderau OUTH²⁷, Julien ROSSIGNOL²⁸, Maxime SAMSON²⁹, Gaëtan SAUVETRE⁶, Pierre SUJOBERT¹⁸, Benjamin TERRIER³⁰, Louis TERRIOU²², Lin Pierre ZHAO², Pierre FENAUX², Olivier KOSMIDER³¹, Jérôme HADJADJ¹, Sophie GEORGIN LAVIALLE¹⁰

1. Médecine interne, Paris St-Antoine
2. Hématologie, Paris St-Louis
3. Médecine interne, Caen
4. Rhumatologie, Strasbourg
5. Médecine interne, Tours
6. Médecine interne, Rouen
7. Pneumologie, Paris Bichat
8. Dermatologie, Saint Louis
9. Médecine interne, Paris Tenon
10. Dermatologie, Paris Tenon
11. Médecine interne, Toulouse
12. Rhumatologie, Le Raincy
13. Rhumatologie, Toulouse
14. Médecine interne, Marseille
15. Néphrologie, Paris Tenon
16. Infectiologie, Nantes
17. Médecine interne, Montpellier
18. Hématologie, Lyon
19. Médecine interne, Lyon
20. Médecine interne, Château-Gontier
21. Médecine interne, Bordeaux
22. Médecine interne, Lille
23. Médecine interne, Clermont-Ferrand
24. Médecine interne, Paris Pitié Salpêtrière
25. Médecine interne, Nancy
26. Médecine interne, Nantes
27. Médecine interne, Perpignan
28. Hématologie, Paris Necker
29. Médecine interne, Dijon
30. Médecine interne, Paris Cochin
31. Hématologie, Cochin

* Collaborateurs :

Nabil BELFEKI, Médecine Interne, Melun ; Laurence BOUILLET, Médecine Interne, Grenoble ; Evelyne CHARTIER, Association Connaître et Combattre les Myélodysplasies ; Mathilde DEVAUX, Médecine Interne, Poissy ; Delphine GOBERT, Médecine Interne, Paris St Antoine ; Marie JACHET, Dermatologie, Paris St Louis ; Matthias PAPO, Médecine Interne, Paris Pitié Salpêtrière ; Thomas PAPO, Médecine Interne, Paris Bichat.

Nous remercions la filière des maladies auto-immunes et auto-inflammatoires rares (FAI²R) pour son assistance technique et l'aide à l'édition (Dr Hélène MAILLARD).

Ce travail a été soutenu dans le cadre du Plan National des Maladies Rares par la Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS) du Ministère français des Solidarités et de la Santé, qui n'a exercé aucun rôle dans le processus de recherche ni dans les conclusions qui en ont été tirées.

Sommaire

Liste des personnes ayant collaboré à la rédaction du PNDS « Syndrome VEXAS ».....	2
Sommaire	4
Liste des liens utiles pour les professionnels de santé et pour les patients	6
Liste des abréviations.....	7
Synthèse à destination du médecin traitant.....	9
1. Introduction	11
2. Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins.....	12
3. Diagnostic et évaluation initiale.....	13
3.1 Objectifs principaux	13
3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	13
3.3 Circonstances de découverte / Suspicion du diagnostic.....	13
3.3.1 Signes constitutionnels	14
3.3.2 Atteinte cutanée.....	14
3.3.3 Atteinte pulmonaire.....	16
3.3.4 Atteinte musculo-squelettique	17
3.3.5 Atteinte oculaire	17
3.3.6 Atteinte ORL	18
3.3.7 Atteinte thrombotique	19
3.3.8 Atteinte vasculaire inflammatoire	19
3.3.9 Atteinte cardiaque.....	20
3.3.10 Atteinte neurologique	20
3.3.11 Atteinte rénale	20
3.3.12 Signes biologiques et médullaires	21
3.4 Modalités et indications du screening d'UBA1.....	23
3.5 Confirmation du diagnostic/diagnostic différentiel	23
3.6 Évaluation de la sévérité/extension de la maladie/recherche de comorbidité/évaluation du pronostic	25
3.7 Hémopathies associées au VEXAS.....	27
3.7.1 Syndrome myélodysplasique (SMD) chez les patients VEXAS	27
3.7.2 Syndromes myéloprolifératifs et leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC)	28
3.7.3 Gammopathies monoclonales (MGUS, Waldenström et myélome multiple)	28
3.8 Annonce du diagnostic et information du patient.....	28
4. Prise en charge thérapeutique	30
4.1 Principes généraux et objectifs	30
4.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	30
4.3 Prise en charge thérapeutique (pharmacologique et autres).....	31
4.3.1 Traitements de l'inflammation.....	31
4.3.2 Traitements du clone.....	33
4.3.3 Soins de support.....	34
4.4 Éducation thérapeutique et modification du mode de vie.....	36
4.5 Recours aux associations de patients	37

5. Suivi	38
5.1 Objectifs.....	38
5.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	38
5.3 Rythme et contenu des consultations.....	38
5.4 Examens complémentaires.....	38
Annexe 1 - Liste des centres de référence et de compétence de la filière FAI ² R.....	40
Annexe 2 – Vacuoles médullaires.....	41
Annexe 3 – Pathologies inflammatoires acquises de l'adulte d'intérêt dans le diagnostic différentiel du syndrome VEXAS	42
Références.....	44

Liste des liens utiles pour les professionnels de santé et pour les patients

► Informations destinées aux professionnels de santé

FAI²R – Filière de santé des maladies auto-immunes et auto-inflammatoires rares, www.fai2r.org
Orphanet, www.orpha.net

► Informations destinées aux patients

Alliance maladies rares, www.alliance-maladies-rares.org
EURORDIS – Fédération d'associations de malades et d'individus actifs dans le domaine des maladies rares, www.eurordis.org
FAI²R – Filière de santé des maladies auto-immunes et auto-inflammatoires rares, www.fai2r.org
FMO – Fédération des maladies orphelines, www.maladies-orphelines.fr
Maladies Rares Info Services, www.maladiesraresinfo.org
Annuaire ETP (Éducation Thérapeutique du Patient) <https://etpmaladiesrares.com/>
Cortisone Infos <http://www.cortisone-info.fr/>
Maladies Rares Infos Service : <http://www.maladiesraresinfo.org/>
Ligne Santé Infos Droits 01 53 62 40 30
AFVD Association Francophone pour vaincre les douleurs, www.association-afvd.com
Connaître et Combattre les Myélodysplasies, <https://www.myelodysplasies.org/>

Liste des abréviations

AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
AOD	Anticoagulants Oraux Directs
ARS	Agence Régionale de Santé
AVK	Anti-Vitamine K
BNP	Brain natriuretic peptide
CBC/CSC	Carcinome basocellulaire/spinocellulaire
CCP	Peptides cycliques citrullinés
CEREMAIA	Centre de référence des maladies auto inflammatoires et de l'amylose inflammatoire
CHIP	Clonal Hematopoiesis of Indeterminate Potential
CPK	Créatinine phosphokinase
CRP	C-Reactive Protein (Protéine C-Réactive)
CSF	Colony stimulating factor
CSH	Cellules Souches Hématopoïétiques
EBV	Epstein Barr virus
ECG	Électrocardiogramme
EEG	Électroencéphalogramme
EMG	Electromyogramme
EPO	Erythropoïétine
ETP	Éducation Thérapeutique du Patient
GVHD	Maladie du greffon contre l'hôte
HAS	Haute Autorité de Santé
HBPM	Héparines de Bas Poids Moléculaire
IGRA	Interferon-Gamma release assays
IL	Interleukine
IPSS	International Prognostic Scoring System
IQR	Interquartile range
IRM	Imagerie par résonance magnétique
LAM	Leucémie aiguë myéloïde
LCR	Liquide céphalorachidien
LMMC	Leucémie myélomonocytaire chronique
MDPH	Maison départementale pour les personnes handicapées
MGUS	Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance
MTEV	Maladie thrombo-embolique veineuse
NFS	Numération Formule Sanguine
NGS	Next-Generation Sequencing
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
ORL	Oto-Rhino-Laryngologie
PAN	Périartérite noueuse
PCA	Polychondrite atrophiante
PID	Pneumopathie interstitielle diffuse chronique
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
RAI	Recherche d'Agglutinines Irrégulières
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
SAPL	Syndrome des antiphospholipides
SMD	Syndrome Myélodysplasique
SMP	Syndrome Myéloprolifératif
SNC	Système nerveux central

PNDS Syndrome VEXAS

TVP	Thrombose veineuse profonde
UBA1	Ubiquitin like modifier activating enzyme 1
VAF	Fréquence allélique du variant
VEXAS	Vacuoles, E1 enzyme, X-linked, Autoinflammatory, Somatic
VGM	Volume globulaire moyen
VHB	Virus de l'hépatite B
VHC	Virus de l'hépatite C
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
VZV	Virus de la varicelle et du zona

Synthèse à destination du médecin traitant

Le terme VEXAS est un acronyme pour un syndrome associant : *Vacuoles, E1 enzyme, X-linked, Autoinflammatory, Somatic*. Découvert en 2020, il s'agit d'un syndrome auto-inflammatoire acquis de l'adulte associé à des mutations somatiques du gène *UBA1* situé sur le chromosome X. Ce syndrome affecte quasi exclusivement les hommes et préférentiellement les adultes de plus de 50 ans. Sa répartition est cosmopolite dans le Monde avec plus de mille cas rapportés dont au moins 300 en France.

► Etiologie et physiopathologie

Le gène muté, *UBA1*, code une enzyme E1 de type ubiquitine ligase. La mutation de *UBA1* affecte la voie de l'ubiquitination, essentielle à la dégradation protéique via le protéasome. L'accumulation de protéines non dégradées engendre un stress cellulaire et une inflammation avec activation persistante de l'immunité innée et sécrétion de cytokines proinflammatoires qui vont ensuite induire la synthèse des protéines de l'inflammation (CRP notamment) par le foie ; ainsi, dans le VEXAS, il existe un syndrome inflammatoire biologique quasi-permanent et important.

Le gène *UBA1* est muté dans les progéniteurs médullaires ce qui en fait une maladie hématologique clonale, de la lignée myéloïde. Certains patients présentent une myélodysplasie associée ou une hématopoïèse clonale avec d'autres mutations somatiques affectant des gènes fréquemment altérés dans les hémopathies myéloïdes (*TET2, DNMT3A...*).

Du fait que la mutation est acquise chez les adultes, il n'y a pas à ce jour de cas décrit de transmission à la descendance.

► Manifestations cliniques et anomalies biologiques

Le tableau est polymorphe et associe fréquemment une altération de l'état général avec asthénie, amaigrissement, une fièvre prolongée ou récurrente, et volontiers des signes cutanés comme des papules et/ou des nodules érythémateux prédominant sur les 4 membres et le tronc, un livedo, des pustules. Les patients présentent souvent des arthralgies, des myalgies, plus rarement des arthrites et dans un tiers des cas, des chondrites auriculaires et/ou nasales. Une atteinte pulmonaire, généralement asymptomatique, est souvent identifiée au scanner thoracique. Des manifestations oculaires sont fréquentes intégrant des œdèmes palpébraux à bascule, des épisclérites, des kératites et des uvéites. Des thromboses veineuses et plus rarement artérielles sont fréquentes, en particulier en phase inflammatoire.

En plus du syndrome inflammatoire biologique qui est quasi constant, le bilan biologique montre fréquemment une anémie macrocytaire, sans carence en vitamines B9 ou B12, et souvent d'autres cytopénies comme une thrombopénie voire une pancytopenie.

Combinée aux signes clinico-biologiques, la découverte de nombreuses vacuoles cytoplasmiques dans les précurseurs myéloïdes sur le myélogramme est fortement évocatrice, mais non indispensable au diagnostic.

► Diagnostic

Le diagnostic est évoqué devant un tableau de syndrome auto-inflammatoire systémique inexplicé, sensible à la corticothérapie mais avec une corticodépendance et/ou une CRP élevée et des anomalies hématologiques, en particulier une anémie macrocytaire +/- une thrombopénie, particulièrement chez un homme de plus de 50 ans. Il est confirmé par la mise en évidence d'une mutation somatique d'*UBA1* dans le sang périphérique ou la moelle osseuse. Le myélogramme est souvent utile pour rechercher une myélodysplasie associée.

► Traitement

Le traitement n'est pas codifié à ce jour et sera adapté après avis d'experts selon les manifestations dominantes (inflammatoires ou hématologiques). Il repose actuellement sur les corticoïdes dont l'efficacité est incontestable, souvent au prix d'une corticodépendance, responsable d'effets indésirables.

Les autres traitements seront proposés par des centres experts et peuvent comporter une biothérapie anti-cytokines inflammatoires (comme les anti-interleukine 6 [tocilizumab] ou un inhibiteur de JAK (ruxolitinib)) ou encore un agent hypométhylant (azacitidine). Le risque d'infections est élevé, et il convient d'associer une prophylaxie anti-infectieuse par cotrimoxazole et valaciclovir, compte tenu du risque élevé d'infections opportunistes et de réactivation du VZV, ainsi que mettre à jour les vaccinations du sujet immunodéprimé (pneumocoque, grippe, VZV, COVID)

► Suivi et précautions

Un suivi en centre de référence/compétence est recommandé. La surveillance comprend l'évaluation des paramètres cliniques généraux, inflammatoires, hématologiques et la recherche de complications infectieuses.

Le rôle du médecin traitant est essentiel pour :

- Evoquer cette maladie rare de description récente
- Suivre l'état clinique du patient et les constantes biologiques (NFS, CRP), dépister une complication infectieuse ou thrombotique
- Coordonner le suivi avec les spécialistes (hématologie, médecine interne, en particulier)

1. Introduction

Le syndrome VEXAS (acronyme de Vacuoles, Enzyme E1, chromosome X, Auto-inflammatoire, Somatique) est un syndrome auto-inflammatoire rare associé à des mutations somatiques du gène *UBA1* (Ubiquitin like modifier activating enzyme 1).

Le VEXAS se manifeste quasi exclusivement chez les hommes, en raison de la localisation du gène *UBA1* sur le chromosome X, en particulier après 50 ans, et par un tableau polymorphe de signes inflammatoires divers tels qu'une fièvre récurrente ou prolongée, une atteinte pulmonaire (pneumopathie interstitielle), cutanée (papules, nodules, livedo) ou articulaire (arthralgies), des chondrites nasales ou auriculaires, des thromboses veineuses profondes et une atteinte hématologique évocatrice (cytopénie, macrocytose). Exceptionnellement (< 5 %), les femmes peuvent être atteintes, principalement par monosomie X constitutionnelle ou acquise.

Le syndrome VEXAS est lié à des mutations somatiques (acquises) du gène *UBA1*, le plus souvent une mutation faux-sens affectant le codon 41 de l'exon 3 du gène. Cette anomalie responsable d'un avantage clonal est limitée au compartiment hématopoïétique et touche les précurseurs médullaires, ainsi que les cellules myéloïdes matures (monocytes, neutrophiles), tout en étant absente des lymphocytes matures. Le gène *UBA1* code l'enzyme E1, acteur central du système ubiquitine-protéasome, indispensable à la dégradation protéique via le protéasome et à la régulation des voies de l'inflammation. La mutation conduit à la production d'une isoforme pathologique et fonctionnellement inactive d'*UBA1*, responsable d'un défaut d'ubiquitination et d'une accumulation anormale de protéines. Cette accumulation induit un stress protéotoxique cellulaire, associé à une activation des voies de l'immunité innée et à une production accrue de cytokines pro-inflammatoires dont les interleukines 1, 6 et l'interféron. Ces mécanismes expliquent l'inflammation systémique chronique caractéristique du syndrome VEXAS et fondent à la fois les stratégies d'analyses génétiques ciblant *UBA1* dans les cellules myéloïdes, ainsi que les approches thérapeutiques visant à moduler l'inflammation et les voies de signalisation de l'inflammation impliquées ou le clone hématopoïétique.

En raison de la description datant de 2020 du VEXAS, la majorité des données disponibles à ce jour sont issues d'études rétrospectives. Ce PNDS a néanmoins pour ambition de fournir un cadre clair et structuré pour les professionnels de santé impliqués dans le diagnostic, le traitement et le suivi des patients atteints de cette affection. Ce document vise en particulier à améliorer l'orientation diagnostique, à faciliter l'accès aux soins spécialisés et à promouvoir une approche multidisciplinaire dans la prise en charge des patients atteints de VEXAS, reposant sur les plus récentes données disponibles.

En favorisant une meilleure reconnaissance de cette pathologie rare et complexe, ce PNDS a pour objectif de sensibiliser la communauté médicale aux défis associés au VEXAS et de garantir que tous les patients puissent bénéficier d'un diagnostic précis et d'une prise en charge appropriée.

2. Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'explicitier aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de soins d'un patient atteint d'un syndrome VEXAS. Il a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi sur l'ensemble du territoire. Il permet également d'identifier les spécialités pharmaceutiques utilisées dans une indication non prévue dans l'Autorisation de mise sur le marché (AMM) ainsi que les spécialités, produits ou prestations nécessaires à la prise en charge des patients mais non habituellement pris en charge ou remboursés.

Ce PNDS peut servir de référence au médecin traitant (médecin désigné par le patient auprès de la Caisse d'assurance maladie) en concertation avec le médecin spécialiste notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin conseil et le patient, dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection hors liste.

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités ou complications, toutes les particularités thérapeutiques, tous les protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Le protocole décrit cependant la prise en charge de référence d'un patient atteint d'un syndrome VEXAS en 2025 en France. Il doit être mis à jour en fonction des données nouvelles validées sachant qu'il s'agit d'un domaine en constante mutation tant sur le plan de la recherche clinique que translationnelle.

Le présent PNDS a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : www.has-sante.fr).

3. Diagnostic et évaluation initiale

(Ref 1-66)

3.1 Objectifs principaux

- Rechercher les arguments anamnestiques, cliniques et paracliniques permettant d'établir le diagnostic
- Préciser les indications du test génétique, annoncer le diagnostic
- Proposer au patient et mettre en place une prise en charge adaptée et l'accompagner ainsi que son entourage

3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

Avant l'établissement d'un diagnostic, le patient atteint de syndrome VEXAS va consulter en premier recours son médecin traitant ou encore se rendre aux urgences hospitalières en cas de cytopénie importante, d'altération de l'état général avec ou sans signes inflammatoires spécifiques ou de fièvre prolongée.

En deuxième recours, il pourra consulter un interniste, un hématologue hospitalier ou d'autres spécialistes en fonction des organes touchés, en particulier rhumatologue ou dermatologue.

D'autres spécialistes sont plus rarement impliqués :

- Gériatre
- Spécialiste de maladies infectieuses
- Réanimateur
- Neurologue
- ORL
- Ophtalmologiste
- Pneumologue
- Néphrologue

Le suivi d'un patient avec un syndrome VEXAS implique d'autres professionnels dont le rôle peut participer à une meilleure prise en charge et une amélioration de la qualité de vie :

- Infirmiers
- Psychologue
- Dietéticien.ne
- Kinésithérapeute
- Travailleurs sociaux

3.3 Circonstances de découverte / Suspicion du diagnostic

Le syndrome VEXAS est souvent découvert chez un adulte de plus de 50 ans. Son diagnostic précoce repose sur l'identification de situations cliniques et biologiques évocatrices.

Ce syndrome doit être envisagé chez un patient, le plus souvent un homme de plus de 50 ans, présentant un syndrome inflammatoire biologique persistant, inexpliqué ou partiellement contrôlé, notamment en cas de corticodépendance élevée (ou résistance). Les manifestations cliniques évocatrices incluent : atteintes cutanées polymorphes (papules, nodules dermo-hypodermiques, Sweet, livedo, pustules, purpura), arthrites, chondrites, atteintes pulmonaires interstitielles, vasculaires (thrombose veineuse et/ou artérielle et une aortite) et ophtalmologiques. Certaines infections sévères ou à germes inhabituels (légionellose, pneumocystose ou mycobactéries atypiques) doivent faire évoquer la maladie. Biologiquement, on retrouve de manière quasi constante une macrocytose et fréquemment des cytopénies (anémie, thrombopénie, monocytopénie) ainsi qu'une CRP élevée quasi constante. La mise en évidence de

vacuoles cytoplasmiques dans les précurseurs myéloïdes ou érythroïdes et/ou de signes de dysplasie pouvant toucher toutes les lignées à l'examen médullaire permet également d'orienter le diagnostic. En pratique, la recherche d'un syndrome VEXAS doit être systématique chez tout patient présentant une inflammation inexpliquée, en particulier avec corticodépendance et notamment en cas d'anomalies hématologiques associées.

3.3.1 Signes constitutionnels

Les signes généraux sont fréquents dans le syndrome VEXAS et peuvent être inauguraux : fièvre, perte de poids et asthénie marquée.

- La fièvre est retrouvée chez 92 % des patients dans la cohorte princeps. Elle est souvent prolongée ou récurrente et peut rester « inexpliquée » jusqu'au diagnostic de VEXAS. Elle est donc un excellent critère d'activité de la maladie, au cours du suivi des patients.
- Un amaigrissement significatif est rapporté chez 50 à 80 % des patients. Cette perte de poids peut être sévère et aller jusqu'à la cachexie chez certains sujets âgés. L'inflammation systémique semble être le mécanisme principal, l'amaigrissement étant plus fréquent dans les phénotypes inflammatoires.
- L'asthénie est rapportée dans 85 à 100 % des cas. Présente dans tous les sous-types cliniques, elle est souvent décrite comme une fatigue profonde, invalidante et non proportionnelle aux activités quotidiennes. Cette asthénie altère significativement la qualité de vie des patients, dans tous les domaines explorés. Cette asthénie résulte autant de l'état inflammatoire persistant, que de l'atteinte médullaire et de l'anémie sous-jacentes. Aucune donnée précise n'existe sur la réponse spécifique de l'asthénie aux traitements, bien qu'une amélioration partielle soit observée avec la corticothérapie.
- Les sueurs nocturnes sont également fréquemment rapportées sans que leur fréquence ne soient chiffrée dans la littérature.

3.3.2 Atteinte cutanée

L'atteinte cutanée est une des manifestations les plus fréquentes du syndrome VEXAS, elle touche plus de 85 % des patients et est le plus souvent inaugurale. Elle est extrêmement polymorphe et peut mimer de très nombreuses pathologies comme un syndrome de Sweet, une vascularite leucocytoclasique voire une vascularite des moyens vaisseaux type périartérite noueuse (PAN).

Parmi les manifestations les plus fréquentes, on note des papules ou nodules, érythémateux, infiltrés, touchant fréquemment les 4 membres, le tronc, le visage même si toutes les parties du corps peuvent être touchées. Ces lésions peuvent faire évoquer le plus souvent une dermatose neutrophilique type syndrome de Sweet, mais qui s'en distingue par son caractère chronique. Le caractère arciforme, observé dans 1/3 des cas est évocateur du diagnostic (Figure 1). Parmi les autres manifestations, on note fréquemment des lésions purpuriques (10-20 %), un livédo, souvent ramifié (racemosa, 10-15 %), des lésions vésiculo-bulleuses ou pustuleuses (10 %), des lésions d'hypodermite (10 %) et des tableaux de pseudo-érysipèle (5 %). Quelques cas mimant un lupus cutané ou une maladie de Kikuchi ont également été signalés.

Des réactions inflammatoires locales après injections d'anakinra (antagoniste du récepteur de l'IL-1, IL-1Ra) ont été rapportées.

Figure 1. Papules œdémateuses, arciformes, dans le cadre d'un syndrome VEXAS.
(Photographie de la collection François Chasset, Hôpital Tenon)



La biopsie cutanée est un examen utile pour le diagnostic de VEXAS et elle peut être réalisée en cas de doute diagnostique. En l'absence du contexte clinique précis, les diagnostics les plus fréquemment retenus sur le plan histologique sont les dermatoses neutrophiliques en particulier le syndrome de Sweet, la panniculite neutrophilique et plus rarement une vascularite de type leucocytoclasique ou PAN. L'analyse fine objective un infiltrat dermique, fait de cellules myéloïdes immatures, histiocytoïdes avec un noyau souvent réniforme, marqué par CD68, CD163 et la myéloperoxydase. Cet infiltrat est associé à des lymphocytes et des polynucléaires matures, avec une disposition souvent périvasculaire et une leucocytoclasie fréquente. Plusieurs dénominations ont été proposées pour caractériser cet infiltrat : Sweet histiocytoïde ou lympho-histiocytoïde, dermatose neutrophilique à cellules myéloïdes immatures, SMD *cutis*. Des atteintes vasculaires de type thromboses veineuses, capillaires ou artériolaires, mais aussi quelques cas de pseudo-PAN cutanées (inflammation et nécrose fibrinoïde des artérioles de moyen calibres) ont également été observés. Des études en cytologie ont montré que les cellules myéloïdes immatures étaient des métamyélocytes, des myélocytes ou des neutrophiles en bandes. Plusieurs études

ont montré que l'infiltrat cutané était clonal, exprimant la mutation *UBA1* avec des fréquences alléliques (VAF) élevées, suggérant que les lésions cutanées de VEXAS appartiennent au spectre des lésions cutanées clonales des SMD (« *Myelodysplasia Cutis* »).

3.3.3 Atteinte pulmonaire

Les atteintes pleuropulmonaires spécifiques du VEXAS pourraient toucher environ 50 % des patients souvent asymptomatiques et découvertes sur un examen d'imagerie. Il est ainsi conseillé de réaliser un scanner thoracique systématique dans le cadre du bilan d'extension. Il n'y a pas à ce jour de facteurs de risque spécifique identifiés des atteintes pulmonaires au cours du VEXAS. Bien que les chondrites soient décrites dans cette pathologie, elles épargnent généralement l'arbre respiratoire.

Dans deux études rétrospectives incluant un total de 90 patients avec un diagnostic rétrospectif de VEXAS avec atteinte pulmonaire, les symptômes étaient : fièvre, dyspnée, toux et douleur thoracique en plus des atteintes extra-pulmonaires. Ces patients sont rarement oxygéo-requérants et/ou avec une atteinte pulmonaire sévère. Les symptômes discrets ou absents pouvaient contraster avec l'importance des lésions radiologiques.

Avant de pouvoir conclure à une atteinte spécifique pleuropulmonaire du VEXAS, il est nécessaire d'exclure une pathologie infectieuse très fréquente (Cf. [chapitre 4.3.3](#)), une maladie thrombo-embolique dont l'incidence est augmentée (Cf. [chapitre 3.3.7](#)), une insuffisance cardiaque ou une pneumopathie médicamenteuse. En effet, des manifestations cardiaques spécifiques bien que rares sont possibles sans compter les pathologies cardio-vasculaires courantes dans cette population masculine âgée.

L'analyse des signes scanographiques suggérait 3 aspects différents (Figure 2). Le groupe 1 associait généralement des opacités en verre dépoli et des condensations pouvant évoquer une pneumonie organisée ou une infection. Le groupe 2 associait des lésions de plus faible étendue, fréquemment unilatérales et n'évoquant pas une infection, ni une pneumonie organisée, ni une insuffisance cardiaque, incluant atélectasies, bronchectasies, nodules moins fréquemment et le plus souvent un épanchement pleural. Le groupe 3 associait une atteinte bilatérale avec adénomégalies médiastinales, opacités en verre dépoli et épanchements pleuraux pouvant faire évoquer une insuffisance cardiaque plus qu'un aspect de pneumopathie interstitielle.

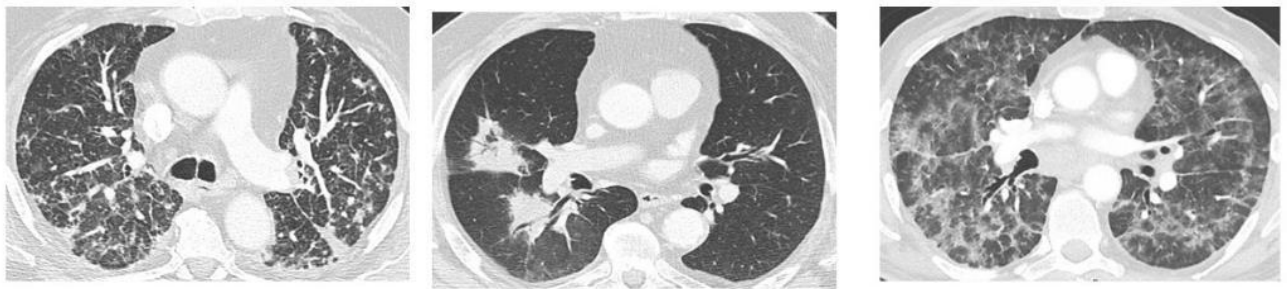
Le lavage broncho-alvéolaire (LBA) est peu spécifique et sert surtout à éliminer une infection ou un autre diagnostic différentiel. Le LBA peut objectiver une alvéolite lymphocytaire, à polynucléaires neutrophiles ou mixte. Le score de Golde peut parfois faire évoquer une hémorragie intra-alvéolaire. Quand réalisée, l'analyse de l'épanchement pleural rapporte un profil exsudatif stérile et une cytologie variable. L'aspect histologique si une biopsie pulmonaire est réalisée est celui de pneumonie organisée ou de pneumonie interstitielle lymphoïde.

La réalisation d'explorations fonctionnelles respiratoires n'est pas systématique pour la prise en charge spécifique du VEXAS avec atteinte pulmonaire du fait de l'absence de symptomatologie sévère et la régression habituelle rapide sous corticoïdes.

La plupart des patients avec atteinte pulmonaire reçoivent des antibiotiques ou des diurétiques sans amélioration clinique ou biologique avant de recevoir des corticoïdes. L'amélioration et la guérison complète des lésions pulmonaires du VEXAS semblent être quasi-constantes sous corticoïdes à forte dose avec ou sans immunosuppresseurs (Cf. [chapitre 4](#)).

Des rechutes pulmonaires sont possibles, le plus souvent en parallèle d'autres rechutes d'organe ou systémiques. L'aspect radiologique peut varier avec un pattern différent lors de la rechute. Il ne semble pas y avoir de corrélation entre la nature de la poussée (manifestation extra-pulmonaire, intensité ou taux de CRP), le traitement reçu ou non et l'aspect du scanner ou le volume lésionnel lors de la poussée.

Figure 2. Lésions radiologiques au cours du syndrome VEXAS (d'après Borie et al., Chest, 2023)



A

B

C

A) Lésions de type réticulations nodule. B) consolidations pouvant évoquer une pneumonie organisée ou une infection. C) Atteinte bilatérale avec adénomégalias médiastinales, opacités en verre dépoli pouvant faire évoquer une insuffisance cardiaque

3.3.4 Atteinte musculo-squelettique

Les atteintes articulaires sont fréquentes au cours du syndrome VEXAS et peuvent constituer le premier motif de consultation : arthralgies, arthrites (mono-, oligo-, polyarthrite).

Les localisations les plus fréquentes sont les grosses articulations (genoux, épaules, poignets), mais les petites articulations des mains et des pieds (MCP, IPP, MTP) peuvent aussi être concernées. L'atteinte axiale est rare avec, toutefois, des cas de lombalgies inflammatoires ou de sacro-illites. La pseudo-polyarthrite rhizomélique est un autre mode de présentation possible. Ces atteintes rhumatologiques sont classiquement séronégatives (ni anticorps anti-CCP, ni facteurs rhumatoïdes) et non érosives, avec peu d'atteinte synoviale et axiale rapportées.

L'atteinte musculaire est une manifestation rare, peu décrite à ce jour. Deux localisations sont principalement rapportées au travers d'observations dans la littérature :

- l'atteinte orbitaire se manifestant par un œdème périorbitaire, un chémosis, une exophtalmie et/ou une diplopie,
- une atteinte des membres associant des myalgies, un œdème localisé, un déficit moteur voire une amyotrophie.

Un cas de trismus sur une atteinte des muscles masticateurs a également été rapporté. L'élévation des enzymes musculaires (CPK) n'est pas constante et habituellement modérée. L'IRM est un examen de choix pour mieux caractériser l'infiltrat inflammatoire musculaire, notamment à l'aide des séquences pondérées T2 et STIR. La biopsie musculaire, lorsqu'elle est réalisée, peut mettre en évidence un infiltrat macrophagique CD68+ au sein du muscle.

3.3.5 Atteinte oculaire

Les manifestations ophtalmologiques sont rapportées chez plus d'un tiers des patients avec une grande variété de manifestations.

Elles peuvent être classées en trois catégories principales :

- Inflammations extra-oculaires (49 %) : dominées par l'œdème périorbitaire (67 %) ; plus rarement : conjonctivite, dacryoadénite ou blépharite.

- Uvéites (38 %) : le plus souvent aiguës, unilatérales, antérieures et non granulomateuses ; un hypopion peut être observé, l'hypertension intraoculaire étant rare ; des récurrences surviennent dans environ 20 % des cas.
- Sclérites / épisclérites (35 %) : majoritairement des épisclérites simples (85 %), plus rarement des sclérites antérieures (15 %) ; aucune forme nodulaire, nécrosante ou postérieure sévère rapportée ; un chémosis est possible.

Des complications vasculaires rétinienne ont été rapportées de manière exceptionnelle, incluant une occlusion de la veine rétinienne, ainsi qu'une hémorragie sous-maculaire secondaire à la rupture d'un macro-anévrisme artériel rétinien.

Certains patients peuvent présenter différents types de manifestations oculaires au cours du suivi. Lors des poussées, la fièvre est fréquemment observée, quelle que soit la présentation oculaire, et une élévation de la CRP est constamment observée.

Figure 3. Œdème palpébral chez des patients atteints de syndrome VEXAS (collection du Pr Samson)



L'œdème périorbitaire (Figure 3) semble être la manifestation ophtalmologique la plus fréquemment observée et relativement spécifique de la maladie. C'est un symptôme qui devrait amener les cliniciens à envisager ce diagnostic, en particulier chez les hommes de plus de 50 ans présentant un syndrome inflammatoire et des anomalies de la numération formule sanguine.

3.3.6 Atteinte ORL

► Chondrites

La présence de chondrites uni ou bilatérale est observée chez 30 à 50 % des patients VEXAS. Un tableau de polychondrite doit faire évoquer le diagnostic de syndrome VEXAS. Comme il l'est rappelé dans le [PNDS Polychondrite Chronique Atrophiante](#) (PCA), le diagnostic de chondrite est habituellement clinique, fait sur la base de données d'interrogatoire ou de photographies. L'aspect typique de chondrite auriculaire est une inflammation douloureuse de la partie cartilagineuse de l'oreille, respectant le lobule, et qui dure plusieurs jours. L'inflammation est moins souvent visible pour les chondrites nasales, qui se caractérisent surtout par une douleur située à la racine du nez, à la jonction de l'os et du cartilage nasal. L'examen clinique recherchera également des séquelles de poussées cartilagineuses à type de déformations (épaississement de l'hélix, modification de consistance du cartilage [aspect ramolli ou au contraire calcifié], déformation nasale en selle ou « en pied de marmite ».

Sur un faible effectif, un algorithme utilisant le sexe masculin, la macrocytose et la thrombopénie permettrait de classer les malades VEXAS-PCA.

► **Autres atteintes ORL**

En dehors des chondrites nasales ou auriculaires, le syndrome VEXAS peut aussi toucher la sphère ORL, principalement :

- Oreille interne (cochlée/vestibule) : troubles auditifs à type d'hypoacousie ou de surdité de perception, vertiges.
- Larynx : inflammation laryngée (chondrite) se traduisant par une dysphonie.
- Nez/bouche (muqueuse) : ulcérations, parfois nécrotiques.
- Pharynx : inflammation pharyngée se traduisant par une odynophagie
- Articulation temporo-mandibulaire : douleur/arthritis avec trismus.

3.3.7 Atteinte thrombotique

► **Epidémiologie**

Les manifestations thrombotiques sont fréquentes au cours du syndrome VEXAS.

La maladie thrombo-embolique veineuse concerne environ la moitié des patients. Les événements veineux sont souvent non provoqués, fréquemment récurrents et peuvent survenir malgré une anticoagulation efficace (20 %). Les thromboses veineuses superficielles sont particulièrement fréquentes concernant un patient sur deux parmi ceux ayant fait une thrombose veineuse, en particulier avant le diagnostic du syndrome VEXAS. Des cas de thrombophlébite cérébrale ont également été rapportés.

Les manifestations artérielles sont moins fréquentes : accident vasculaire cérébral, ischémie aiguë de membre inférieur, cardiopathie ischémique. Cependant, il faut souligner une prévalence élevée de facteurs de risque cardiovasculaires et/ou de fibrillation auriculaire pouvant être par eux-mêmes à l'origine des thromboses artérielles.

L'impact des traitements (corticoïdes, azacitidine, inhibiteurs de JAK) dans le risque de survenue des événements thrombotiques n'a pas encore été bien étudié.

► **Physiopathologie**

Des cas de thrombose ont été rapportés aussi bien lors de poussées inflammatoires que pendant des périodes de relative quiescence clinique, ce qui suggère un état prothrombotique chronique lié à la pathophysiologie du syndrome VEXAS.

La physiopathologie des manifestations thrombotiques intègrerait à la fois un état d'hypercoagulabilité (augmentation du taux de facteur VIII et du facteur von Willebrand), en lien avec le syndrome inflammatoire systémique avec une augmentation des cytokines inflammatoires sécrétées par les cellules myéloïdes hyperactivées et une dysfonction endothéliale. Une atteinte artérielle inflammatoire est fréquente au cours du syndrome VEXAS et favorise probablement la thrombogenèse comme au cours de la maladie de Behçet. La recherche systématique d'une mutation *UBA1* en cas de 1^{er} épisode de thrombose non provoquée n'est pas rentable d'un point de vue diagnostique en l'absence d'autres anomalies évocatrices (inflammation systémique, dermatose neutrophilique, chondrite, anémie macrocytaire chez un sujet de > 50 ans).

3.3.8 Atteinte vasculaire inflammatoire

Au-delà des thromboses, des atteintes vasculaires inflammatoires peuvent être observées chez les patients avec syndrome VEXAS. Cette vascularite peut toucher les vaisseaux de tous les calibres, incluant notamment des tableaux pouvant mimer une artérite à cellules géantes avec des cas d'aortites rapportés dont un cas compliqué de dissection aortique, soulignant le potentiel de gravité et les conséquences cliniques sévères de cette manifestation. Cependant, une preuve histologique de vascularite est rare. L'aortite étant une atteinte souvent pauci-symptomatique et non détectable par les examens standards, son diagnostic repose sur des examens d'imagerie avancée (scanner injecté, IRM vasculaire, TEP-TDM).

3.3.9 Atteinte cardiaque

Les atteintes cardiaques du syndrome VEXAS sont rares ($\approx 3\%$) mais potentiellement graves, dominées par des manifestations non ischémiques inflammatoires comme la péricardite et la myocardite, souvent associées à une insuffisance cardiaque aiguë avec dysfonction ventriculaire gauche ; des troubles du rythme et de conduction (flutter auriculaire, bloc auriculo-ventriculaire) peuvent également survenir, ainsi qu'une vasculopathie myocardique avec micro-infarctus malgré l'absence d'étiologie coronarienne classique, et plus rarement une amylose AA cardiaque ; ces atteintes apparaissent le plus souvent lors des poussées inflammatoires du VEXAS et sont associées à une mortalité élevée.

3.3.10 Atteinte neurologique

L'atteinte neurologique est rare (6 % des patients) et d'imputabilité non encore totalement établie. Les manifestations neurologiques concernent majoritairement le système nerveux périphérique (70 %) ; le système nerveux central est moins fréquemment atteint (30 %). Elles sont toujours associées à d'autres manifestations cliniques et biologiques de la maladie. Les manifestations neurologiques apparaissent le plus souvent au cours de l'évolution, dans un délai moyen de 3 ans après l'apparition des premiers signes.

Parmi les atteintes du système nerveux périphérique, on note par ordre de fréquence décroissant :

- des polyneuropathies ;
- des atteintes des paires crâniennes (VI, VIII, V, III) ;
- des neuropathies non longueur-dépendantes (axonales ou démyélinisantes) ;
- des mononeuropathies multiples.

La présentation clinique est variable selon le tableau syndromique (troubles sensitifs et/ou moteurs des membres inférieurs et/ou supérieurs, douleurs neuropathiques, diplopie, ptosis, ataxie vestibulaire...).

L'analyse du LCR et l'EMG, si réalisés, sont non spécifiques.

Les atteintes du système nerveux central (SNC) sont hétérogènes :

- encéphalopathie ;
- infarctus cérébraux microangiopathiques / lacunes cérébrales ;
- syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (PRES) ;
- périnévrite optique.

Le diagnostic des atteintes du système nerveux central repose essentiellement sur la réalisation d'une IRM cérébrale en cas de symptômes neurologiques.

L'analyse du LCR et l'EEG, si réalisés, sont non spécifiques.

D'autres manifestations neurologiques plus rares ont été ponctuellement rapportées dans la littérature : des méningites aseptiques, des atteintes cochléo-vestibulaires, des pachyméningites, une pseudo-tumeur inflammatoire cérébrale, et des thrombophlébites cérébrales.

3.3.11 Atteinte rénale

L'atteinte rénale au cours du syndrome VEXAS est rare et probablement sous-diagnostiquée (3 à 5 %). Les lésions histologiques sont hétérogènes, dominées par la néphrite interstitielle, parfois associée à d'autres lésions (glomérulonéphrite pauci-immune, atteintes glomérulaires dont amylose AA). Des épisodes d'insuffisance rénale aiguë, souvent concomitants d'une poussée inflammatoire, ont également été rapportés, représentant environ 25 % des patients dans une série américaine. La mise en évidence du clone UBA1 au sein des biopsies rénales suggère une participation directe des cellules clonales à la physiopathologie de l'atteinte rénale. L'évolution sous traitement immunosuppresseur, notamment par corticoïdes, est le plus souvent favorable en l'absence de lésions rénales chroniques irréversibles.

3.3.12 Signes biologiques et médullaires

► Anomalies de l'hémogramme et syndrome inflammatoire

Le syndrome VEXAS est caractérisé par la présence quasi-constante d'anomalies hématologiques, dominées par les cytopénies.

Parmi celles-ci, l'anémie macrocytaire constitue l'anomalie la plus fréquente et la plus évocatrice, rapportée dans 90 à 100 % des cas selon les principales cohortes. Cette macrocytose, survenant dans un contexte inflammatoire, est atypique et représente un excellent signe d'orientation diagnostique. La macrocytose observée dans le VEXAS n'est pas liée à une carence en vitamine B12 ou en folates. Elle peut être isolée, précédant l'apparition d'une anémie, et peut également être absente au diagnostic initial, notamment en phase d'inflammation intense, pour apparaître secondairement après atténuation du syndrome inflammatoire biologique sous traitement.

Les autres lignées hématologiques sont fréquemment atteintes. Une thrombopénie est observée chez environ 45 à 70 % des patients, le plus souvent modérée et rarement responsable de complications hémorragiques. Une thrombopénie isolée, en l'absence de macrocytose ou d'anémie macrocytaire, est exceptionnelle. Une monocytopenie est régulièrement rapportée, avec une fréquence variant selon les séries entre 50 et 70 %, et peut constituer un signe d'appel car inhabituelle dans un contexte inflammatoire. Une lymphopénie est également fréquente (environ 60 à 80 % des cas). A l'inverse, la neutropénie est la cytopénie la moins fréquente, retrouvée chez moins de 30 % des patients.

Sur le frottis sanguin, les anomalies morphologiques reflètent les perturbations de l'hémogramme mais restent globalement peu spécifiques. Les hématies présentent une anisocytose et une poïkilocytose variables, avec une prédominance de macrocytes. Les polynucléaires neutrophiles montrent fréquemment un décalage à gauche, prédominant jusqu'au stade myélocytaire, ainsi que des granulations toxiques, observées dans environ la moitié des cas. Des anomalies de type dysgranulopoïèse peuvent être présentes, notamment une hyposégmentation de type pseudo-Pelger-Huët (5) et plus rarement une hypogranulation. La présence de blastes circulants est exceptionnelle. Des monocytes vacuolisés ont été décrits dans certaines séries. Une formation en rouleaux peut être observée sur les frottis sanguins, parfois associée à une gammapathie monoclonale.

Sur le plan biochimique, un syndrome inflammatoire marqué est quasi constant lors des poussées, avec élévation de la CRP, de la ferritine et des LDH. Le bilan hépatique est le plus souvent normal. Les autoanticorps spécifiques sont généralement absents.

De rares cas de syndrome hémophagocytaire ont été rapportés.

► Anomalies médullaires

○ Anomalies cytologiques médullaires

Au myélogramme, la moelle osseuse est le plus souvent hypercellulaire, avec une hyperplasie granulocytaire marquée associée à un décalage à gauche. Le rapport myéloïde/érythroïde est fréquemment augmenté, souvent supérieur à 4 : 1, et tend à s'accroître au cours du suivi, traduisant une évolution progressive de l'atteinte médullaire. La lignée érythroïde montre fréquemment un déplacement vers l'immaturité, parfois associé à une hypoplasie érythroïde relative, notamment dans les formes évoluées.

Un élément cytologique majeur, bien que non spécifique, est la présence de vacuoles cytoplasmiques au sein des progéniteurs médullaires précoces, touchant à la fois les lignées myéloïdes et érythroïdes. Ces vacuoles apparaissent en microscopie optique comme des inclusions claires bien limitées, généralement

homogènes, souvent au nombre de cinq ou plus par cellule. Bien que rapportée dès la première description du VEXAS, cette vacuolisation n'est ni pathognomonique ni constante.

Plusieurs diagnostics différentiels doivent être systématiquement évoqués devant la présence de vacuoles médullaires, notamment la carence en cuivre, l'intoxication au zinc, l'alcoolisme chronique, certaines intoxications médicamenteuses (chloramphénicol), des maladies mitochondriales ou métaboliques rares, ainsi que les syndromes myélodysplasiques ou une inflammation chronique prolongée. Ainsi, la simple présence de vacuoles, même dans un contexte inflammatoire, ne permet pas d'affirmer le diagnostic de VEXAS.

Néanmoins, certaines caractéristiques cytologiques orientent fortement vers le VEXAS : l'atteinte conjointe des lignées myéloïdes et érythroïdes (avec une prédominance dans les précurseurs myéloïdes), la prédominance des vacuoles dans les progéniteurs les plus immatures (myéloblastes, promyélocytes, proérythroblastés), le nombre élevé de vacuoles par cellule et la proportion importante de cellules vacuolisées. Des seuils pragmatiques ont été proposés, notamment une proportion de $\geq 10\%$ de précurseurs vacuolisés dans au moins une lignée, pour renforcer l'orientation diagnostique, sans jamais se substituer au séquençage du gène *UBA1*.

Dans certains cas, la vacuolisation peut être discrète, voire absente. Une relecture attentive du myélogramme permet le plus souvent d'identifier des précurseurs précoces vacuolisés, mais certaines données suggèrent que les mutations *UBA1* non canoniques pourraient être associées à une vacuolisation moins marquée (Cf. [Annexe 2](#)).

La proportion de cellules vacuolisées ne semble pas corrélée à la sévérité de l'atteinte inflammatoire ou hématologique ni au pronostic. Les traitements anti-inflammatoires n'ont pas d'impact significatif sur cette vacuolisation, alors qu'une diminution peut être observée en cas de réponse moléculaire sous azacitidine (suggérant un lien avec le clone muté).

D'autres anomalies cytologiques sont fréquemment observées, notamment la présence de pronormoblastes multinucléés, retrouvée dans une proportion importante de cas. A l'inverse, une dysérythropoïèse franche répondant aux critères OMS est rare. La dysgranulopoïèse significative est également peu fréquente et souvent subtile, rendant son interprétation délicate dans un contexte inflammatoire.

Les mégacaryocytes montrent fréquemment une hyperplasie associée à des atypies morphologiques particulières, distinctes de celles observées dans les SMD classiques. Ces atypies incluent des formes volumineuses à cytoplasme éosinophile condensé, des fragments nucléaires libres, des noyaux disposés en couronne ou une hyperchromasie marquée. En revanche, les mégacaryocytes typiquement dysplasiques des SMD sont rares.

○ Anomalies cytogénétiques

Sur le plan cytogénétique, la majorité des patients présentent un caryotype normal (environ 80 %) ou des anomalies non défavorables, incluant le plus souvent la perte du chromosome Y et des délétions isolées du bras long du chromosome 20 (del(20q)), plus rarement des délétions 7q, 11q ou 13q. Aucun cas de caryotype complexe n'a été rapporté. La mise en évidence d'anomalies cytogénétiques typiquement associées aux SMD (délétion 5q, monosomie 7, etc.) doit conduire à rechercher une hémopathie associée.

○ **Anomalies moléculaires (Cf. chapitre 3.7)**

Sur le plan moléculaire, des mutations associées à l'hématopoïèse clonale, en particulier de *DNMT3A* et *TET2* sont fréquemment retrouvées (jusqu'à 60 % des cas), indépendamment d'un diagnostic formel de SMD. Bien que la présence de mutations *DNMT3A* et *TET2* soit associée à une augmentation de la mortalité, les mécanismes exacts sous-jacents restent mal compris et ne semblent pas liés à un risque accru de transformation clonale myéloïde.

3.4 Modalités et indications du screening d'*UBA1*

La recherche d'une mutation du gène *UBA1* par séquençage ciblé est intéressante pour affirmer ou écarter le diagnostic.

En grande majorité décrits chez des hommes de plus de 50 ans, de rares cas ont été rapportés chez des femmes avec une présentation clinico-biologique similaire aux hommes (souvent associés à la perte d'un chromosome X somatique (délétion acquise du X, observée au caryotype médullaire) ou constitutionnelle (syndrome de Turner), mais quelques cas ont été rapportés sans anomalie du X. En 2025, le cas le plus jeune rapporté est celui d'un jeune homme de 23 ans ; aucun cas pédiatrique n'a été rapporté à ce jour. Bien qu'il ne soit pas exclu que des cas plus précoces soient identifiés à l'avenir, la probabilité d'un diagnostic positif en dessous de 40 ans demeure extrêmement faible. Par conséquent, toute demande d'analyse génétique dans cette tranche d'âge devrait être étayée par un argumentaire clinique et biologique particulièrement solide.

Les mutations d'*UBA1* sont recherchées sur l'ADN génomique issu de cellules hématopoïétiques, sur sang total ou moelle. En cas d'infiltration tissulaire neutrophilique, notamment cutanée, l'analyse de la biopsie peut également mettre en évidence la mutation.

La fréquence d'allèle variant (VAF) au diagnostic est élevée, sauf chez les patients recevant un traitement pouvant réduire la quantité du clone pathologique (Cf. chapitre 4.3.2). Une approche rapide et peu coûteuse est possible par séquençage avec la méthode Sanger ciblé sur l'exon 3, qui en revanche ne permet pas de quantification et ne permet pas de détecter les mutations somatiques additionnelles.

Cependant, si cette première technique de séquençage ciblé est négative ou non réalisable localement et que la suspicion est forte, il est recommandé de recourir au séquençage à haut débit (SHD) par panel de gènes comportant *UBA1*, une méthode plus sensible et qui détecte les mutations à faible VAF.

De plus, le panel permet d'analyser l'intégralité du gène et donne possiblement accès à :

- d'autres anomalies d'*UBA1* en dehors de l'exon 3 pouvant être associés à des tableaux cliniques proches du syndrome VEXAS, mais dont la responsabilité dans le tableau clinique doit être envisagée avec précaution.
- l'étude d'autres gènes mutés de manière récurrente dans les hémopathies myéloïdes.
- Envisager un diagnostic différentiel par mutation somatique d'autres gènes

Selon l'organisation des laboratoires, un recours d'emblée au panel de gènes peut être envisagé.

Enfin, le suivi de la VAF au cours de l'évolution sous traitement est possible en biologie moléculaire par des techniques quantitatives sensibles (panel, PCR digitale, PCR quantitative), afin d'évaluer l'efficacité du traitement et/ou d'anticiper une rechute moléculaire, notamment chez les patients traités par azacitidine ou par allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. A ce jour, des études prospectives sont cependant nécessaires pour démontrer l'intérêt clinique du suivi longitudinal des mutations d'*UBA1* en complément du suivi de la réponse hématologique et inflammatoire.

3.5 Confirmation du diagnostic/diagnostic différentiel

La mise en évidence d'un **variant pathogène d'*UBA1*** associé au VEXAS par analyse de biologie moléculaire confirme le diagnostic. Les principaux variants retrouvés sont p.Met41Thr (c.122T>C), p.Met41Val (c.121A>G), p.Met41Leu (c.121A>C) et plus rarement des mutations du site d'épissage. Une mise à jour régulière est disponible sur le site infevers (<https://infevers.umai->

montpellier.fr/web/search.php?n=46). A noter que des variants différents d'UBA1 germinaux sont à l'origine de l'amyotrophie spinale liée à l'X (SMA2).

Dans la mesure où il existe un test biologique de confirmation, le diagnostic positif de VEXAS n'est pas un diagnostic d'exclusion.

Plus que chacun des signes/symptômes, c'est la combinaison de plusieurs de ces signes (synchrones ou asynchrones, inauguraux ou non), surtout chez un homme âgé de plus de 50 ans qui doit faire évoquer le diagnostic de VEXAS (Cf. [Annexe 3](#)).

3.6 Évaluation de la sévérité/extension de la maladie/recherche de comorbidité/évaluation du pronostic

► Evaluation de la sévérité/extension de la maladie

En cas de suspicion ou de confirmation diagnostique de syndrome VEXAS, un bilan d'extension lésionnel doit être réalisé, reposant sur un examen physique et des examens complémentaires ciblés, sans retarder la mise en route d'un traitement si celui-ci est indiqué.

- Evaluation générale et nutritionnelle : présence d'amaigrissement et d'asthénie et leur quantification (pourcentage d'amaigrissement par rapport au poids de base, score OMS ou Performance Status), sarcopénie. Idéalement, calcul de scores de comorbidités comme le « score de Charlson » voire le « Elixhauser Comorbidity Score », éventuellement pondérés en excluant les items relatifs aux cancers solides ou hématologiques
- Evaluation cutanée générale et biopsie cutanée en cas de nécessité de confirmer le type de lésions et de réaliser la recherche de mutations somatiques et *UBA1*
- Evaluation rhumatologique : nombre d'articulations douloureuses et nombre d'articulations gonflées, douleurs osseuses; radiographies et échographie des articulations douloureuses
- Evaluation pulmonaire : signes fonctionnels et physiques d'atteinte respiratoire (échelle de dyspnée), TDM thoracique. Les explorations fonctionnelles respiratoires et le test de marche de 6 minutes ne sont pas nécessaires en première intention
- Evaluation cardiaque : uniquement en cas de signes fonctionnels et physiques d'atteinte cardiaque ischémique ou non, avec réalisation systématique d'électrocardiogramme de repos 12 dérivations. D'autres examens comme une échocardiographie par voie transthoracique ou un dosage de troponine sont proposés en cas de suspicion de péricardite ou de myocardite, mais pas de manière systématique.
- Evaluation vasculaire : échographie Doppler des veines des membres inférieurs, selon la suspicion clinique, voire des artères si suspicion clinique d'artériopathie clinique ou infra-clinique ou d'ischémie sub-aiguë
- Evaluation hématologique et inflammatoire : numération formule sanguine-plaquettes, TP, TCA, fibrinogène et protéine C-réactive, électrophorèse des protéines sériques en pré-thérapeutique, bilan hépatique voire immunofixation et dosage des chaînes légères libres sériques si pic d'allure monoclonale, myélogramme avec caryotype
- Recherche de splénomégalie et d'adénopathies avec TDM cervico-thoraco-abdomino-pelvienne
- Evaluation digestive avec recherche de pathologie diverticulaire, notamment sigmoïdienne, dans la perspective d'un traitement éventuel par anti-IL-6
- Evaluation rénale : ionogramme sanguin, créatininémie, estimation du débit de filtration glomérulaire selon la formule CKD-EPI, rapport albuminurie/créatininurie et protéinurie/créatininurie, recherche d'hématurie microscopique, échographie ou TDM rénale voire ponction biopsie rénale
- Evaluation neurologique : électroneuromyogramme si suspicion de neuropathie périphérique, longueur dépendante ou non ; IRM encéphalique voire ponction lombaire avec analyse du liquide céphalo-rachidien si signes neurologiques
- Evaluation ophtalmologique : recherche de trouble visuel fonctionnel (BAV, diplopie, scotome) ou de signe physique d'inflammation oculaire (oedème orbitaire ou annexiel, œil rouge +/- douloureux), avec évaluation ophtalmologique spécialisée avec acuité visuelle, champ visuel examen à la lampe à fente et fond d'œil.

L'intensité du syndrome inflammatoire par le dosage de la protéine C-réactive n'est pas corrélée à la sévérité ou à la mortalité des patients atteints du syndrome VEXAS.

Les publications existantes n'ont pas prouvé d'intérêt discriminant à l'utilisation de la TEP-TDM au ¹⁸F-FDG. Son utilisation systématique ne peut donc pas être recommandée dans le bilan d'extension. Mais elle reste utile à visée différentielle ou pour rechercher une vascularite des gros vaisseaux ou des pathologies néoplasiques associées si suspectées – cancer solide, néoplasies lymphoprolifératives, etc.

► Evaluation du pronostic

A ce jour, il n'existe pas de score pronostique validé. La présence d'un SMD, du score IPSS-R pourraient être des éléments à considérer pour le pronostic global.

La présence d'une ou de plusieurs autres mutations clonales myéloïdes chez un patient atteint de VEXAS pourrait être associée à un pronostic défavorable.

► Comorbidités

En raison de traitements potentiellement toxiques à l'origine d'une morbi-mortalité non négligeable avec forte corticodépendance chez des patients souvent âgés, la prévention des comorbidités ou de leur aggravation revêt une importance capitale à la fois en termes de qualité de vie et d'espérance de vie globale.

Certains examens complémentaires sont envisagés pour une prévention cardiovasculaire, ostéo-articulaire et anti-infectieuse :

- Evaluation du tabagisme actif et passif, consommation de cannabis, mésusage alcoolique, autres produits/drogues, et quantification de la consommation de tous ses produits toxiques
- Evaluation cardiaque : NT-proBNP/BNP, électrocardiogramme de repos 12 dérivations, ETT voire épreuve d'effort/scintigraphie myocardique/coroscaner/échographie à la dobutamine
- Exploration des anomalies lipidiques, glycémie à jeûn, hémoglobine glyquée
- Evaluation hépatique : ASAT/ALAT, bilirubine, transaminases, GGT, PAL, TP, échographie hépatique et Fibroscan en cas d'hépatopathie suspectée ou avérée
- Bilan phosphocalcique et vitamine D
- Dépistage d'une dysthyroïdie (TSH +/- LT4)
- Dépistage d'une dénutrition ou de carences (B9, B12, ferritine, oligo-éléments, préalbumine)
- Ostéodensitométrie de référence, évaluation bucco-dentaire à la recherche de foyers infectieux
- Préventions anti infectieuses : Sérologies virales VIH, VHC, VHB, électrophorèse des protéines sériques (dépistage d'une hypogammaglobulinémie), test IGRA
- Dépistage des cancers solides selon les mêmes recommandations que pour la population générale, dont dépistage du cancer cutané avec évaluation de l'ensemble du tégument, dosage du PSA, recherche de sang dans les selles...
- Analyse de l'ordonnance médicamenteuse et réévaluation de la prescription médicamenteuse si besoin en concertation avec un pharmacien clinicien du centre, afin de prévenir une iatrogénie médicamenteuse potentielle
- Score de comorbidités

Le statut vaccinal du patient et les vaccinations nécessaires doivent être précisées (pneumocoque, zona, grippe, covid 19, VRS...). Un traitement anti parasitaire par ivermectine, doit être administré en cas d'antécédent de séjour en zone d'endémie de l'anguillulose.

Evaluation	Examens systématiques (bilan initial)	Examens de 2e intention (sur signes d'appel)
Signes généraux	Poids, amaigrissement (%), asthénie, Performance Status (OMS)	Évaluation nutritionnelle spécialisée, examens complémentaires si sarcopénie sévère
Ganglionnaire splénique	/ TDM thoraco-abdomino-pelvienne	TEP-TDM à visée différentielle ou néoplasique
Cutanée	Examen complet cutanéomuqueux	Biopsie cutanée (typologie lésionnelle, recherche mutation UBA1)
Rhumatologique	Interrogatoire et examen articulaire	Radiographies ou échographie des articulations douloureuses
Pulmonaire	Interrogatoire, examen clinique, radiographie thoracique, TDM thoracique injecté	EFR, test de marche de 6 minutes
Cardiaque	ECG de repos 12 dérivations	Échocardiographie, troponine, BNP/NT-proBNP
Vasculaire		Doppler veineux des membres inférieurs Doppler artériel, imagerie vasculaire TEP-TDM
Hématologique inflammatoire	/ NFS-plaquettes, CRP, TP, TCA, fibrinogène, électrophorèse des protéines sériques, Immunofixation, bilan hépatique Panel NGS myéloïde (sang ou moelle) Myélogramme + caryotype	Chaînes légères libres
Digestif	Évaluation clinique	Imagerie digestive ou coloscopie
Rénal	Ionogramme, créatininémie, DFG (CKD-EPI), BU, rapport albuminurie/créatininurie	Échographie/TDM rénale, biopsie rénale
Neurologique	Examen clinique neurologique	ENMG, IRM cérébrale, ponction lombaire IRM musculaire localisée
Ophtalmologique	Interrogatoire ciblé	Avis ophtalmologique spécialisé

3.7 Hémopathies associées au VEXAS

Chez les patients atteints du syndrome VEXAS, les anomalies hématologiques les plus fréquentes sont l'anémie macrocytaire, une thrombopénie, une lymphopénie et une monocytopenie.

Au myélogramme, la moelle est généralement hypercellulaire avec un rapport myéloïde/érythroïde augmenté. La dysplasie est d'interprétation difficile dans le VEXAS compte tenu du contexte inflammatoire. Sur le plan cytogénétique, la très grande majorité des patients ont un caryotype normal ou la présence d'anomalies cytogénétiques non défavorables telles que la perte du chromosome Y ou encore des délétions 20q. Au niveau moléculaire, des mutations de *DNMT3A* et *TET2* sont présentes dans près de 60 % des cas, indépendamment d'un diagnostic formel de SMD.

Enfin, de façon beaucoup plus rare, d'autres hémopathies malignes peuvent coexister, myéloïdes notamment des syndromes myéloprolifératifs (SMP), des entités mixtes SMD/SMP ou des leucémies myélomonocytaires chroniques (LMMC), ou lymphoïdes ou myélome.

3.7.1 Syndrome myélodysplasique (SMD) chez les patients VEXAS

Les anomalies médullaires fréquemment observées dans le VEXAS (vacuolisation, hypercellularité, dysplasie modérée) peuvent mimer un SMD.

Au moment du diagnostic du VEXAS, un SMD est rapporté chez environ un tiers à la moitié des patients. Une étude nord-américaine a toutefois proposé de restreindre ce diagnostic aux patients présentant cytopénies marquées associées à des anomalies morphologiques ou génétiques spécifiques, ramenant alors la fréquence du SMD associé au VEXAS à environ 18 %⁷. Ces données suggèrent que des anomalies morphologiques isolées, en l'absence d'arguments complémentaires, ne suffisent pas à établir un diagnostic de SMD.

Dans une étude du FRENVEV, la présence d'un diagnostic de SMD dans le contexte du VEXAS n'influçait ni le phénotype hématologique ou inflammatoire, ni la survie des patients, qu'ils soient classés avec ou sans SMD. Enfin, il faut noter que la transformation leucémique chez les patients atteints de VEXAS demeure exceptionnelle.

Ainsi, en l'absence de dysplasie franche et d'anomalies cytogénétiques ou moléculaires spécifiques, le diagnostic de SMD associé ne doit pas être retenu, et une surveillance rapprochée est recommandée.

En pratique, à ce jour, le diagnostic de SMD chez un patient VEXAS doit s'appuyer sur les critères stricts définis par l'OMS 2022 : cytopénies persistantes, dysplasie significative (≥ 10 % d'une lignée) et/ou anomalies cytogénétiques ou moléculaires spécifiques. Toute conclusion diagnostique doit donc reposer sur une évaluation intégrée des données cliniques, morphologiques, cytogénétiques et moléculaires, en éliminant les causes secondaires de dysplasie.

3.7.2 Syndromes myéloprolifératifs et leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC)

La prévalence de l'association entre VEXAS et SMP est à ce jour mal connue, mais probablement très faible. Seuls quelques cas ont été rapportés, avec parfois des syndromes myélodysplasiques évoluant vers un SMP, et dans d'autre cas des diagnostics de syndrome VEXAS au cours du suivi d'un SMP (notamment en cas de thrombocythémie essentielle).

Paradoxalement, alors que la leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC) est le type d'hémopathie le plus fréquemment associé à des manifestations systémiques dysimmunitaires (jusqu'à 30 % des cas selon les séries), ces manifestations cliniques inflammatoires ne sont le plus souvent pas en lien avec une mutation *UBA1*.

3.7.3 Gammapathies monoclonales (MGUS, Waldenström et myélome multiple)

Les gammapathies monoclonales de signification indéterminée (MGUS) seraient fréquentes au cours du VEXAS, avec une prévalence entre 8 et 20 % selon les séries, ce qui est plus important qu'attendu en population générale (5,3 % après 70 ans, et 7,5 % après 85 ans). Sur le plan clinique, la présence d'une MGUS était associée à une fréquence plus importante de perte de poids, de thrombose et de cytopénie.

La répartition des isotypes d'immunoglobulines (nette prédominance d'IgG) impliqués dans ces MGUS ne semble pas différer entre les patients VEXAS et la population générale.

D'après les données du FRENVEV, un seul myélome a été observé lors du suivi d'un patient en rémission clinique, biologique et moléculaire de son VEXAS sous azacitidine. De plus, il n'a pas été rapporté d'identification de mutations d'*UBA1* au sein des plasmocytes pathologiques, que ce soit au cours des MGUS ou des myélomes. Enfin, d'autres syndromes lymphoprolifératifs ont été rapportés de manière plus anecdotique chez les patients VEXAS, tels que la maladie de Waldenström, mais cette association est très probablement fortuite.

3.8 Annonce du diagnostic et information du patient

L'annonce du diagnostic de VEXAS est complexe du fait de l'hétérogénéité des manifestations cliniques ainsi que de la diversité des situations sociales, psychologiques et économiques des patients. Elle doit donc

être « programmée », en se conformant aux recommandations HAS de 2009, qui énoncent les principes généraux de toute annonce diagnostique.

Ainsi, l'annonce du diagnostic de VEXAS se structure idéalement en « trois temps » classiques : (1) préparation, (2) formulation du diagnostic, et (3) accompagnement, mais elle doit toujours s'adapter aux circonstances et à la réceptivité du patient. L'entretien doit se dérouler dans un cadre propice à l'écoute, avec une attention particulière à la clarté du discours et au respect de la confidentialité. Elle doit aider le patient à s'approprier les informations. L'impact psychique est souvent fort pour le patient, avec des réactions diverses, pouvant aller du soulagement au déni. Le médecin doit adapter sa posture, ni alarmiste ni rassurante à l'excès, et respecter le rythme d'assimilation du patient.

Deux éléments sont à souligner :

- le caractère acquis de la mutation responsable du VEXAS, ce qui doit conduire à rassurer le patient quant au risque théoriquement nul de transmission;
- le caractère récent de la découverte du VEXAS, qui explique certaines incertitudes sur la maladie, son traitement et son pronostic, mais qui est également source d'espoirs.

Dans tous les cas, les incertitudes diagnostiques ou pronostiques doivent être expliquées clairement, avec tact, sans masquer la réalité. Le médecin doit accompagner l'attente du patient, éviter les fausses assurances et respecter le rythme d'appropriation.

La décision médicale partagée et la mise en place rapide d'un Plan Personnalisé de Santé (PPS), destiné tout particulièrement aux patients âgés et comorbides, permettent d'associer le patient aux choix thérapeutiques et d'anticiper les conséquences pratiques de la maladie.

L'accompagnement doit aussi prendre en compte les aidants naturels, les aspects sociaux (logement, emploi, aides disponibles, y compris à domicile), ainsi que les situations spécifiques (majeurs protégés, personnes isolées ou en situation de handicap).

La prise en charge du patient atteint de VEXAS nécessite une importante coordination entre ville et hôpital, et repose sur une pluridisciplinarité pour améliorer la qualité de l'annonce et du suivi.

4. Prise en charge thérapeutique

(Réf 6, 11, 15, 17, 23, 25, 40, 56, 62, 67-102)

4.1 Principes généraux et objectifs

La prise en charge thérapeutique doit être individualisée, multidisciplinaire et adaptée à l'évolution clinique du patient, en tenant compte de la sévérité des symptômes, du retentissement fonctionnel et du contexte hématologique sous-jacent.

Les objectifs de la prise en charge sont :

- Contrôle de l'inflammation (clinique/biologique)
- Traitement des cytopénies
- Prévention des complications : infections / thrombose
- Prévention des complications sous traitement / mesures associées / gestion des comorbidités
- Maintien de la qualité de vie

Les malades atteints d'un syndrome VEXAS ont le plus souvent besoin d'un traitement au long cours, sauf dans les phases initiales de la maladie si le diagnostic est posé précocement. Dans tous les cas, un suivi rapproché est nécessaire tout au long de la maladie.

Les données de prise en charge concernent à ce jour majoritairement les patients avec les mutations canoniques et non les formes plus rares.

Les poussées inflammatoires de la maladie peuvent compliquer à tout moment l'évolution du syndrome VEXAS et conduire le patient à une situation aiguë, incluant notamment une défaillance d'organe ou un état de choc, et ce quelle que soit la présentation clinique initiale de la maladie.

La corticothérapie est le traitement de première intention, permettant un contrôle rapide des manifestations inflammatoires. Cependant, la dépendance fréquente aux corticoïdes à fortes doses et leurs effets secondaires imposent une stratégie d'épargne, qui repose sur des traitements immunomodulateurs/immunosuppresseurs ou cytoréducteurs (agents hypométhylants, allogreffe de CSH). Il n'existe pas de définition homogène pour évaluer la réponse thérapeutique, mais on retient habituellement les réponses inflammatoires (rémission clinique et biologique inflammatoire), les réponses moléculaires (VAF *UBA1*), la réponse hématologique et la réduction de la corticothérapie.

À ce jour, le traitement n'est pas standardisé.

Les immunosuppresseurs classiques (méthotrexate, azathioprine, mycophénolate mofétil) sont souvent inefficaces et mal tolérés.

Les biothérapies ciblant les voies des cytokines pro-inflammatoires (anti-IL-6, inhibiteurs de JAK, anti-IL-1 β .) ont montré un intérêt dans certains cas.

L'azacitidine, peut être envisagée chez certains patients atteints du syndrome VEXAS :

- présentation hématologique au premier plan (dépendance transfusionnelle CGR, thrombopénie profonde, etc)
- cortico-dépendance et échec du traitement anti-inflammatoire
- indication hématologique du fait du SMD sous-jacent

En cas d'évolution hématologique sévère ou de résistance au traitement médical, une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques peut être envisagée chez des patients sélectionnés.

La surveillance est continue et repose sur une évaluation régulière clinique et biologique, en lien étroit avec les équipes d'hématologie et de médecine interne en relation avec le médecin traitant.

4.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

La prise en charge est multidisciplinaire et coordonnée par le médecin traitant de ville en lien avec les spécialistes et les médecins hospitaliers du centre de référence et/ou de compétence.

Les spécialistes le plus souvent impliqués sont identiques à ceux répertoriés dans la section évaluation initiale : en particulier internistes, rhumatologues et hématologues.

Si nécessaire :

- Recours à des professionnels paramédicaux : personnels d'éducation thérapeutique, infirmière diplômée d'état (IDE) et masseur-kinésithérapeute
- Recours à d'autres professionnels : Psychologue (prestation dont le remboursement n'est possible que dans le cadre de structures hospitalières ou de réseaux), assistante sociale, exceptionnellement professionnels de la maison départementale des Personnes Handicapées (MDPH)
- Médecin du travail pour les patients encore en activité

4.3 Prise en charge thérapeutique (pharmacologique et autres)

À ce jour, la stratégie thérapeutique du syndrome VEXAS reste à définir et doit être discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire, en tenant compte du phénotype inflammatoire, des atteintes hématologiques associées et du risque infectieux individuel.

4.3.1 Traitements de l'inflammation

► Corticoïdes

Les corticostéroïdes sont efficaces dans le traitement des différentes manifestations inflammatoires, et généralement utilisés en première ligne. La corticothérapie est prescrite à forte dose : 0,5 à 1 mg/kg/jour (sans dépasser 60 mg/jour), sans protocole consensuel pour la décroissance. La place des bolus de méthylprednisolone n'est pas évaluée et pourrait être réservée aux formes sévères et avec engagement du pronostic vital ou fonctionnel d'organe. La corticosensibilité est la règle mais une corticodépendance est fréquente et souvent à un haut niveau.

Étant donné que le syndrome VEXAS touche principalement des sujets âgés, souvent à haut risque cardiovasculaire, l'introduction d'un traitement épargneur de corticoïdes doit être envisagée pour mieux contrôler la maladie. Les mesures associées de la corticothérapies prolongées sont nécessaires.

► Inhibiteurs de JAK (JAKi)

Les inhibiteurs de Janus kinases (JAKi) constituent aujourd'hui une des principales stratégies d'épargne cortisonique dans le syndrome VEXAS, en particulier chez les patients présentant une inflammation systémique sévère ou corticodépendante. Les données issues de cohortes rétrospectives et de revues systématiques montrent une efficacité variable selon la molécule utilisée, avec une supériorité constante du ruxolitinib par rapport aux autres JAKi, notamment le baricitinib.

Les données du registre national français FRENEX suggèrent que, si les taux de réponse initiale sont comparables entre les JAKi (majoritairement le ruxolitinib) et le tocilizumab, la durée de traitement est significativement plus prolongée sous JAKi, soutenant leur intérêt dans le contrôle prolongé de l'inflammation systémique. Une relation dose-efficacité du ruxolitinib est probable, comme suggéré par les études rétrospectives dans le VEXAS et des données issues de la myélofibrose, justifiant une augmentation progressive de la posologie sous réserve de la tolérance hématologique et infectieuse.

En l'absence de schéma posologique validé par la littérature, il est habituellement proposé, sur la base de l'expérience clinique, d'initier le ruxolitinib à la dose de 10 mg deux fois par jour par voie orale, puis d'envisager une augmentation progressive par paliers de 5 à 10 mg toutes les 2 semaines en fonction de l'efficacité clinique et de la tolérance, en particulier hématologique, jusqu'à une dose maximale de 20 mg deux fois par jour (des doses supérieures peuvent être prescrites après avis en RCP).

Toutefois, les risques infectieux et hématologiques constituent des limites à l'utilisation des JAKi dans le syndrome VEXAS. Une surveillance clinique et biologique régulière est recommandée, en raison de la

survenue fréquente de cytopénies sous JAKi, en particulier sous ruxolitinib, pouvant conduire à une réduction de dose.

Une surveillance dermatologique régulière est recommandée chez les patients traités par ruxolitinib, plus particulièrement en cas de facteur de risque individuel (phototype claire, préexistence de carcinome basocellulaire/spinocellulaire (CBC/CSC)) du fait d'une incidence accrue de carcinomes cutanés hors mélanome (CBC/CSC). Un antécédent de CBC/CSC ne représente pas une contre-indication au ruxolitinib, sous réserve d'un suivi dermatologique renforcé.

► Biothérapie anti IL-6

Le tocilizumab, un anticorps monoclonal anti-IL-6 récepteur, a montré une efficacité notable, bien que partielle, sur les manifestations inflammatoires de la maladie en cas de cortico-dépendance. Dans une revue systématique de la littérature, deux tiers des patients ont pu obtenir une réduction des doses de corticoïdes, mais seulement 20 % ont obtenu une réponse complète. L'étude du FRENVEX comparant l'efficacité de 194 thérapies ciblées chez 110 patients a confirmé le bénéfice potentiel du tocilizumab avec des taux de réponse globale à 6 mois (incluant une résolution des symptômes et une baisse significative de la corticothérapie) proche du ruxolitinib (26 et 30 % des cas, respectivement) avec des délais de réponse assez rapides. Cependant, un tiers des patients ont dû arrêter le traitement du fait d'effets indésirables graves, essentiellement des infections, perforations gastro-intestinales et des cytopénies (notamment des neutropénies). Par ailleurs, comme le ruxolitinib, le tocilizumab n'a pas d'effet sur les atteintes hématologiques de la maladie et sur le clone *UBA1* muté. Ainsi, le tocilizumab peut représenter une alternative thérapeutique au ruxolitinib en traitement d'épargne cortisonique de 1ère ligne, avec un choix qui doit être guidé par les contre-indications spécifiques de chaque traitement (un antécédent de diverticulite aiguë sigmoïdienne est notamment une contre-indication absolue au tocilizumab) ainsi que le désir du patient (traitement oral versus injectable). Il n'y a pas de données actuellement qui permettent de privilégier la voie SC ou IV, le choix de la voie d'administration dépendant du profil du patient, de la sévérité de la maladie et des contraintes organisationnelles. Le tocilizumab peut être administré selon les schémas usuels des maladies inflammatoires systémiques, par voie IV à 8 mg/kg toutes les 4 semaines (dans certains cas, un rapprochement des injections peut être discuté) ou par voie SC à 162 mg une fois par semaine.

De façon similaire au ruxolitinib, une surveillance clinique et biologique régulière est recommandée, en raison de la survenue fréquente de neutropénies et de cytolyses hépatiques sous tocilizumab, pouvant conduire à une réduction de dose par la voie IV ou SC comme recommandée dans la RCP du produit. Le tocilizumab peut entraîner un **masquage de l'inflammation biologique**, en particulier une normalisation rapide de la CRP et du fibrinogène indépendamment de l'activité clinique de la maladie, ce qui impose une **surveillance essentiellement clinique** et une vigilance accrue vis-à-vis des complications infectieuses ou inflammatoires persistantes.

D'autres anti-interleukine 6 ont été essayés comme le sarilumab et le siltuximab chez un petit nombre de patients.

► Biothérapies anti-IL1

Les inhibiteurs de l'IL-1 présentent un potentiel thérapeutique dans le syndrome VEXAS. La majorité des données disponibles concerne l'anakinra, utilisée chez 121 patients dans la littérature, tandis que le canakinumab a été utilisé chez quelques patients uniquement. Une réponse clinique et/ou biologique a été observée chez 35 patients traités par anakinra (29 %), dans un délai de 3 à 6 mois. Cependant, la tolérance locale est souvent un facteur limitant pour l'anakinra : des réactions sévères au site d'injection sont rapportées dans un grand nombre de cas, représentant une cause d'arrêt du traitement dans 39 % des cas. Par ailleurs, 54 % des patients interrompent l'anakinra pour inefficacité thérapeutique.

Le canakinumab est mieux toléré sur le plan local, et a été associé à quelques réponses cliniques (données très limitées). Sa prescription doit être discutée en RCP nationale. L'association d'un inhibiteur de l'IL-1 avec la ciclosporine a été ponctuellement rapportée, mais devra être à confirmer.

► Autres thérapeutiques anti-inflammatoires

D'autres molécules ont été testées sans efficacité significative au cours du VEXAS :

- méthotrexate
- azathioprine
- cyclophosphamide
- les inhibiteurs de TNF α (adalimumab, infliximab, étanercept ; réponse ~15 % avec arrêts fréquents pour échec/effets indésirables infectieux)
- rituximab
- belimumab
- autres biothérapies : abatacept, secukinumab et ustekinumab

En conséquence, le niveau de preuve étant insuffisant pour valider leur utilisation, elles ne sont pas recommandées en pratique courante au cours du VEXAS.

4.3.2 Traitements du clone

► Azacitidine

L'azacitidine est un agent hypométhylant classiquement utilisé en monothérapie dans les SMD ou les LMMC de haut risque. Son utilisation est également approuvée dans certains pays (mais pas en Europe) en cas de SMD de faible risque associé à une anémie.

L'efficacité de l'azacitidine dans les SMD associés à des manifestations inflammatoires a été fortement suggérée dans un essai prospectif français et son utilisation hors AMM est admise après validation en RCP dans ce contexte.

Plus récemment, plusieurs travaux ont suggéré un bénéfice de l'azacitidine dans le VEXAS. L'étude la plus importante, rétrospective, a été menée par le groupe FRENVEV chez 88 patients atteints de syndrome VEXAS. L'azacitidine permettait d'obtenir une réponse inflammatoire chez 60 % des patients (41 % de réponse à 6 mois, 54 % à 12 mois) indépendamment de la présence ou non d'un SMD. Le délai de réponse pouvant être retardé (réponse inflammatoire à 6 mois chez 70 % des répondeurs), il est recommandé de poursuivre le traitement pendant au moins 6 cycles si la tolérance le permet pour juger de son efficacité, en l'absence à ce jour de critère robuste prédictif de réponse inflammatoire.

Lorsque la réponse est obtenue, elle est généralement maintenue sous traitement, avec une probabilité de survie sans rechute de 90 % à 1 an et 85 % à 5 ans. Dans cette cohorte, parmi les patients ayant interrompu l'AZA alors qu'ils étaient répondeurs, trois quarts ont rechuté, dans un délai médian de 3,1 ans, suggérant que la poursuite du traitement au long cours est préférable, dans l'attente de données prospectives. Une fois la réponse obtenue, une adaptation du schéma thérapeutique peut être discutée (avis d'experts), avec une réduction à 5 jours par cycle et/ou un espacement des cures toutes les 5 à 6 semaines.

L'azacitidine permettait également une réponse hématologique chez la majorité des patients : indépendance transfusionnelle en culots globulaires dans 65 %, amélioration/correction de l'anémie (69 %) et de la thrombopénie (77 %) y compris chez les patients sans SMD, suggérant un intérêt particulier en cas de cytopénies marquées, même en l'absence de manifestations inflammatoires majeures.

Enfin, l'azacitidine était associée à une réponse moléculaire (diminution de la taille du clone *UBA1*, i.e VAF) chez tous les patients répondeurs sur les plans inflammatoire et/ou hématologique, avec un contrôle qui semblait durable sous traitement. Cette diminution du clone *UBA1* est différente de celle observée avec

les SMD ou LMMC hors contexte VEXAS, dans lesquels l'azacitidine n'entraîne habituellement pas de réduction significative de la taille du clone.

La posologie usuelle est de 75mg/m²/j en injection SC, 7 jours par mois. Chez les patients fragiles, un schéma adapté à 5 jours par mois peut être proposé afin d'améliorer la tolérance, en particulier hématologique.

Les principaux effets indésirables rapportés sont les cytopénies (36 %) et les infections (34 %), survenant surtout au cours des 3 premiers cycles. Il est donc nécessaire d'évaluer au préalable le rapport bénéfice/risque du traitement (fragilité liée à l'âge et au terrain, comorbidités) et d'organiser une surveillance rapprochée, notamment au début du traitement.

► **Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques**

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (allo-CSH) est la seule option thérapeutique potentiellement curative connue à ce jour.

Une revue rétrospective de 33 patients greffés a montré une survie globale de 82 %. Parmi eux, 27 patients étaient en vie après un suivi médian de 9 mois (IQR 3,8–14,4). La greffe a permis une éradication complète du clone porteur de la mutation d'*UBA1* chez 11 patients décrits, confirmant son efficacité en tant que traitement potentiellement curatif. Toutefois, la greffe est associée à un risque élevé de complications. La maladie du greffon contre l'hôte (GVHD) a été observée chez 56 % des patients, se manifestant sous des formes aiguës ou chroniques. De plus, 38 % des patients ont développé des infections post-greffe, ce qui reste une cause majeure de mortalité dans cette population. Les régimes de conditionnement utilisés pour la greffe varient selon les centres, mais les approches à intensité réduite semblent devoir être privilégiées afin de limiter la toxicité chez une population souvent âgée et fragilisée. La fludarabine associée à une irradiation corporelle ou au busulfan a été le conditionnement le plus fréquemment utilisé (39 % des cas). L'origine des greffons était majoritairement le sang périphérique (97 %), avec un donneur HLA-compatible non apparenté dans plus de la moitié des cas (56 %).

4.3.3 Soins de support

► **Gestion du risque infectieux**

Lors de la description princeps du syndrome VEXAS, l'attention était principalement portée sur le phénotype auto-inflammatoire et hématologique, sans identification initiale d'un risque infectieux spécifique. Les travaux ultérieurs ont cependant mis en évidence un risque infectieux majeur, faisant des infections l'une des principales causes de morbi-mortalité au cours de la maladie. Dès 2021, une série néerlandaise rapportait des infections sévères chez 75 % des patients, incluant des pneumocystoses et des infections à *Nocardia*, les infections représentant la première cause de décès. Les données du registre français FRENVEX ont confirmé ces observations, avec les infections comme première cause de décès (50 %), majoritairement d'origine bactérienne, mais incluant également des infections virales sévères, notamment liées au SARS-CoV-2.

Une revue systématique récente incluant plus de 800 patients issus de 57 études, a permis de caractériser précisément le spectre infectieux du VEXAS. Les infections sont fréquentes (40–60 % des patients), souvent sévères, et responsables de 6 à 15 % des décès. Les infections pulmonaires prédominent, avec une surreprésentation de pathogènes opportunistes tels que *Pneumocystis jirovecii*, *Legionella pneumophila*, les mycobactéries non tuberculeuses et le virus varicelle-zona, y compris chez des patients ne recevant pas ou peu d'immunosuppresseurs, suggérant une immunodéficiences intrinsèque liée au VEXAS. Le génotype *UBA1* p.Met41Val, l'âge avancé, la lymphopénie et l'exposition aux inhibiteurs de JAK apparaissent comme des facteurs indépendants de risque d'infections sévères.

Au regard du surrisque infectieux, des mesures de prévention anti-infectieuse systématiques sont recommandées, en particulier chez les patients recevant des corticoïdes à dose modérée ou élevée, des inhibiteurs de JAK, des biothérapies anti-cytokines pro-inflammatoires ou de l'azacitidine. Elles incluent la mise à jour précoce et le maintien des vaccinations recommandées chez les patients immunodéprimés (pneumocoque, SARS-CoV-2, grippe saisonnière, zona ± *Haemophilus influenzae*). Une chimioprophylaxie contre *Pneumocystis jirovecii* (cotrimoxazole, ou alternatives en cas d'intolérance) et contre les réactivations herpétiques (valaciclovir) est fortement recommandée, y compris chez certains patients sous corticothérapie seule, compte tenu du faible nombre de patients à traiter pour prévenir un événement (NNT ≈ 4 pour la pneumocystose et 7 pour le VZV).

L'indication d'une prophylaxie antibactérienne élargie ou antifongique doit être discutée au cas par cas, notamment chez les patients neutropéniques traités par azacitidine, en concertation avec des experts en infectiologie. Enfin, toute suspicion d'infection complexe ou opportuniste doit conduire à une prise en charge multidisciplinaire spécialisée, associant infectiologues et microbiologistes, dans des centres expérimentés dans la prise en charge des patients immunodéprimés.

► Gestion du risque thrombotique

Traitement curatif

Le traitement anticoagulant de la maladie veineuse thromboembolique (MTEV) au cours du VEXAS doit prendre en compte le risque de récurrence élevé des patients, mais aussi leur exposition à un risque hémorragique important du fait des cytopénies et de leur âge.

La première étape est d'éliminer tout facteur favorisant transitoire qui ferait considérer la MTEV comme provoquée et indiquerait un traitement limité de 3 à 6 mois. En l'absence de ces circonstances favorissantes, l'analyse des différentes séries disponibles fait état de près de 40 % de récurrence dans les cohortes de MTEV associées au VEXAS et surtout, survenant sous traitement anticoagulant dans plus de 20 % des cas. Les données françaises non encore publiées rapportent un risque de récurrence sous traitement de plus de 30 % sur une période de suivi de 5 années. Ces valeurs se rapprochent de celles rencontrées lors des thromboses associées au cancer (risque multiplié par 3) ou même au cours du SAPL (risque multiplié par 2). De plus la fréquence de la vascularite associée au VEXAS décrite dans 26 à 64 % des séries rapproche également les patients de ceux atteints d'une maladie de Behçet en termes de risque thrombotique veineux.

A ce jour, seuls les scores hémorragiques validés au cours de la MTEV en général sont disponibles.

Pour mémoire, sous AVK (essentiellement la warfarine), l'incidence annuelle d'un saignement grave (extériorisation de sang avec chute de plus de 2 points d'hémoglobine, sites tels que le cerveau, l'œil, l'appareil digestif ou thoracique) est d'environ 1 à 3 % par an. Sous anticoagulant oral direct (AOD), l'incidence annuelle des hémorragies majeures est de 0,5 à 1 %. La récente étude RENOVE visant à comparer chez des patients avec une MTEV non provoquée des schémas thérapeutiques à demi-doses d'AOD (rivaroxaban 10 mg/jour ou apixaban 2,5 mg deux fois par jour) aux doses standards a permis de montrer une réduction de 40 % du risque hémorragique pour une efficacité identique en termes de récurrence thrombotique. L'essai APICAT comparant l'apixaban à demi dose (2,5 mg 2 fois par jour) à la dose standard (5 mg 2 fois par jour) dans la population de patients avec une MTEV associée au cancer a confirmé l'efficacité de la demi-dose dans la prévention des récurrences en réduisant de 25 % le risque hémorragique. Ce n'est qu'au terme de l'évaluation individuelle de la balance bénéfice/risque d'un traitement anticoagulant prolongé et en prenant en compte la préférence du patient qu'une décision de prolonger ou non le traitement au-delà de 6 mois sera prise. Ensuite, si la décision est de prolonger le traitement indéfiniment, la question est de déterminer avec quelle modalité de traitement. Si une réduction du risque hémorragique sans perte d'efficacité est plausible sous AOD à dose pleine ou à dose réduite comparativement aux AVK, celle-ci n'est, actuellement, pas formellement démontrée dans la population VEXAS.

Thromboprophylaxie

La thromboprophylaxie au cours du VEXAS doit répondre aux mêmes règles que celles de tout patient hospitalisé pour une affection médicale aiguë.

Le recours aux AOD en prophylaxie médicale n'étant pas validé, seules les HBPM ou le fondaparinux pourront être utilisés.

L'utilisation au long cours d'une thromboprophylaxie en dehors de toute affection médicale aiguë ne peut être recommandée à ce jour. Un essai thérapeutique académique prospectif est à construire pour une analyse plus fine des facteurs de risque de thrombose (activité de la maladie, type de mutation, traitements reçus).

Traitement des thromboses artérielles

La gestion thérapeutique des thromboses artérielles doit suivre les recommandations spécifiques de chaque atteinte. A l'instar du traitement de la MTEV, le traitement de fond du VEXAS est indispensable pour mieux contrôler le processus inflammatoire fortement responsable des accidents thrombotiques artériels.

► Gestion des cytopénies

Les patients avec un syndrome VEXAS peuvent avoir, même en dehors d'un SMD associé, des cytopénies, de façon variable et prédominant sur la lignée rouge. Pour l'anémie, l'utilisation de l'EPO est habituellement proposée, un taux de réponse de 60 % ayant été rapporté dans 2 études rétrospectives, bien qu'elle puisse être moindre du fait du syndrome inflammatoire associé et des transfusions itératives peuvent être nécessaires. Le dépistage de l'hémochromatose post-transfusionnelle serait équivalent à ce qui est habituellement proposé dans les autres hémopathies.

Les neutropénies et les thrombopénies sont habituellement modérées, ne nécessitant pas de prise en charge spécifique.

Pour la neutropénie le plus souvent iatrogène (post-azacitidine et tocilizumab), l'utilisation de G-CSF peut être utile en cas de neutropénie profonde avec complication infectieuse.

Pour la thrombopénie, l'utilisation d'agonistes de thrombopoïétine (romiplostim ou eltrombopag) n'a pas été évaluée et le recours aux transfusions de plaquettes peut être envisagé en cas de nécessité.

4.4 Éducation thérapeutique et modification du mode de vie

L'éducation thérapeutique du patient (ETP) est un soin indissociable de la prise en charge d'une maladie chronique. L'ETP est un élément-clé de la prise en charge globale du patient. Cette démarche qui se doit d'être pluridisciplinaire a été définie par l'OMS :

« L'ETP vise à aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique. Elle fait partie intégrante et de façon permanente de la prise en charge du patient ; elle comprend des activités organisées, y compris un soutien psychosocial, conçues pour rendre les patients conscients et informés de leur maladie, des soins, de l'organisation et des procédures hospitalières et des comportements liés à la santé et à la maladie. Ceci a pour but de les aider (ainsi que leurs familles) à comprendre leur maladie et leur traitement, collaborer ensemble et assumer leurs responsabilités dans leur propre prise en charge dans le but de les aider à maintenir et améliorer leur qualité de vie. Une information orale ou écrite, un conseil de prévention peuvent être délivrés par un professionnel de santé à diverses occasions, mais ils n'équivalent pas à une éducation thérapeutique du patient. »

« La démarche éducative est participative et centrée sur la personne et non sur la simple transmission de savoirs ou de compétences. »

« Il s'agit d'une relation de partenariat entre le patient, son entourage et l'équipe soignante qui a pour objectif d'aider la personne malade à prendre soin d'elle-même. »

Ainsi, l'ETP donne aux patients et leurs familles l'opportunité de s'inscrire au centre d'un parcours de santé individualisé et maîtrisé entre une norme thérapeutique proposée par l'équipe soignante et celle du patient issu de ses représentations et de ses projets.

Différents moyens sont mis à disposition des professionnels de santé pour aider leurs projets d'éducation thérapeutique. Les centres de référence et de compétence ainsi que les filières de santé maladies rares ont en particulier des missions d'information. Les associations de patients et des sites internet peuvent apporter des informations utiles.

Les programmes d'ETP dans les maladies rares sont recensés sur le site www.etpmaladiesrares.com. Il n'y a pas encore de programme d'éducation thérapeutique du patient dédié au syndrome VEXAS validé par une ARS. Cependant, les patients atteints de syndrome VEXAS peuvent être inclus dans les programmes destinés aux patients atteints de maladie chronique traités par corticothérapie au long cours et/ou biothérapie et SMD lorsque celui-ci est associé.

Il paraît nécessaire dans cette population de proposer au moment du diagnostic de syndrome VEXAS et de la mise en place de la corticothérapie un entretien auprès d'un-e diététicien-ne afin d'adapter si nécessaire l'alimentation de façon personnalisée. Les soignants prenant en charge ces patients doivent les informer ainsi que leurs aidants de l'importance de la prise régulière de la corticothérapie, du risque d'un arrêt brutal de celle-ci, des signes d'alerte évocateurs de rechute ou de complication du syndrome VEXAS, en particulier infections et thromboses.

4.5 Recours aux associations de patients

Les associations de patients ont un rôle primordial dans l'accompagnement des patients avec maladies rares. Les associations de patients permettent un accompagnement des malades et de leurs proches dans l'éducation thérapeutique, en collaboration avec les professionnels de santé, et pour faire aboutir un certain nombre de demandes visant à améliorer la vie quotidienne du patient. Les associations de patients offrent aussi un lieu d'écoute et d'échange où des patients et des proches aidants peuvent se rencontrer.

L'association nationale de patients CCM (Connaître et Combattre les Myélodysplasies) est impliquée dans le soutien et l'information des malades atteints de VEXAS, en coordination avec les autres acteurs du système de santé (médecins, soignants...) : myelodysplasies.org

5. Suivi

5.1 Objectifs

Le suivi des patients atteints du syndrome VEXAS a pour objectif de :

- préciser l'activité et la sévérité de la maladie, notamment l'apparition de nouvelles atteintes
- évaluer l'efficacité et la tolérance des traitements instaurés
- dépister et prévenir les complications, en particulier infectieuses et thrombotiques
- rechercher d'éventuelles comorbidités, évaluer le risque vasculaire et infectieux lié à la prise en charge
- maintenir un bon état nutritionnel et une qualité de vie
- assurer un accompagnement global du patient, incluant l'information, le soutien psychologique et la coordination des soins

5.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

A l'image des autres pathologies chroniques complexes, la prise en charge du syndrome VEXAS repose sur une coordination étroite entre une équipe spécialisée hospitalière et le médecin traitant.

La coordination est assurée par un médecin spécialiste référent (généralement interniste ou hématologue), rattaché à un centre de référence/compétence des maladies rares.

La surveillance implique en fonction du bilan initial et de l'évolution :

- une prise en charge conjointe avec un hématologue
- des consultations spécialisées (rhumatologie, dermatologie, neurologie, gériatrie, ophtalmologie, pneumologie, ou autres médecins spécialités sollicitées par les médecins référents)
- des professionnels de santé paramédicaux ou médico-sociaux : infirmier.ère diplômé.e d'Etat, kinésithérapeute, psychologue, enseignant.e d'activité physique adaptée et assistant.e social.e

5.3 Rythme et contenu des consultations

Le rythme des consultations doit être adapté à la situation clinique du patient, à la sévérité et à l'évolution de la maladie, aux atteintes viscérales présentes et aux traitements en cours.

- En phase active ou lors de l'introduction ou modification d'un traitement, une surveillance rapprochée (tous les 1 à 3 mois) est nécessaire.
- En phase de stabilité, un suivi semestriel est généralement suffisant.

Le suivi comprend :

- un entretien médical et un examen clinique complet, similaires à ceux réalisés lors de l'évaluation initiale + examen ciblé sur les plaintes du patient;
- une vérification de la compréhension par le patient de sa pathologie et des traitements prescrits, ainsi que de son adhésion à la prise en charge ;
- une évaluation des effets indésirables des traitements, notamment ceux liés à la corticothérapie ;
- une évaluation du retentissement fonctionnel et de la qualité de vie ;
- un contrôle du statut vaccinal et la mise à jour des vaccinations recommandées.

5.4 Examens complémentaires

Les examens paracliniques ont pour but d'apprécier l'activité de la maladie, de détecter de nouvelles atteintes spécifiques, ainsi que les complications liées aux traitements et le retentissement sur l'état général et en particulier nutritionnel.

La surveillance biologique comprend notamment :

- une biologie de routine : hémogramme, CRP, créatinine, transaminases, gamma-GT et phosphatases alcalines ;
- en cas de support transfusionnel : RAI, ferritine (pour dépistage d'une surcharge en fer)

PNDS Syndrome VEXAS

- un suivi de la VAF d'*UBA1* par panel de gènes sur sang périphérique ou moelle osseuse, et en particulier en cas de traitement ciblant le clone (AZA)
- un éventuel bilan médullaire à discuter avec l'hématologue : myélogramme avec cytologie, caryotype, panel gènes myéloïde

Des examens d'imagerie (scanner thoracique, échographie articulaire, IRM, etc.) pourront être réalisés en fonction des atteintes initiales ou de leur évolution ou de nouvelles atteintes.

Annexe 1 - Liste des centres de référence et de compétence de la filière FAI²R

[Les centres de la filière FAI²R](#)

Annexe 2 – Vacuoles médullaires

On distingue quatre cas de figure :

1. *Découverte fortuite de vacuoles sans suspicion clinique de syndrome VEXAS et sans syndrome inflammatoire biologique.* Il est essentiel de rechercher d'autres étiologies (notamment carence en cuivre, intoxication au zinc, alcoolisme chronique, SMD).
2. *Découverte fortuite de vacuoles sans suspicion clinique de syndrome VEXAS mais avec syndrome inflammatoire biologique.* Il convient de réévaluer l'hypothèse de syndrome VEXAS en recherchant spécifiquement des éléments cliniques évocateurs. Cependant, en cas de syndrome inflammatoire chronique sans signe clinique évocateur, un séquençage du gène *UBA1* est recommandé si l'aspect de la vacuolisation médullaire est évocateur (proportion élevée de précurseurs vacuolisés, nombre élevé de vacuoles par cellules, atteinte des lignées myéloïdes et érythroïdes, atteinte prédominante des progéniteurs précoces). A l'inverse, un faible nombre de vacuoles et une faible proportion de cellules vacuolisées reste compatible avec une autre origine inflammatoire.
3. *Suspicion clinique (et/ou biologique) de syndrome VEXAS avec présence de vacuoles médullaires.* La probabilité de syndrome VEXAS est élevée. Un séquençage du gène *UBA1* est nécessaire pour confirmation.
4. *Suspicion clinique (et/ou biologique) de syndrome VEXAS sans vacuoles médullaires.* En cas de forte suspicion clinique, l'absence ou la présence modérée de cellules vacuolisées ne doit pas exclure le diagnostic, et un séquençage du gène *UBA1* doit être réalisé. Sur avis d'experts, un séquençage plus large du gène *UBA1* peut être envisagé afin de rechercher une mutation hors du *hotspot* en cas de tableau clinique très évocateur, certaines mutations plus rares semblant être associées à une vacuolisation moindre.

Annexe 3 – Pathologies inflammatoires acquises de l'adulte d'intérêt dans le diagnostic différentiel du syndrome VEXAS

D'après Hadjadj J, Beck D. VEXAS Syndrome. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2025.

Pathologie	Points communs avec le syndrome VEXAS	Éléments distinctifs du syndrome VEXAS
Syndrome de Sweet	•Dermatoses neutrophiliques •Peut être associé à des hémopathies malignes	•Chondrite, atteinte oculaire et événements thrombotiques généralement absents •Bonne réponse à des traitements tels que la colchicine et la dapsone, inefficaces chez les patients atteints du syndrome VEXAS
Polychondrite chronique atrophiante	•Chondrite récidivante	•Chondrite des voies aériennes et costochondrite (habituellement absentes dans VEXAS) •Risque moindre de mortalité et de rechute •Population plus diversifiée (la PCA associée au VEXAS touche typiquement des hommes ≥ 45 ans au début de la maladie)¹ •Absence d'autres manifestations évocatrices du syndrome VEXAS¹ •Variants somatiques pathogènes du gène <i>UBA1</i> présents chez 7,6 % d'une cohorte de 92 patients atteints de PCA¹
Périartérite noueuse (PAN)	•Vascularite/vasculopathie •Livedo et nodules cutanés •Anévrismes des artères de moyen calibre •Peut être associée à des hémopathies malignes	•Absence d'opacités pulmonaires et de chondrite
Vascularite associée aux ANCA	•Fièvre, chondrite récidivante, opacités pulmonaires •Vascularite/vasculopathie	•Les ANCA sont généralement absents dans le syndrome VEXAS •Absence d'hémopathies malignes
Maladie inflammatoire associée à un syndrome myélodysplasique (SMD)	•Anémie macrocytaire, thrombopénie	•Dans une cohorte de patients atteints de SMD avec maladie inflammatoire ou auto-immune systémique similaire au syndrome VEXAS, la prévalence des variants pathogènes <i>UBA1</i> était de 12 %²
Artérite à cellules géantes (ACG)	• Atteinte constitutionnelle : fièvre, AEG, arthralgies • Possible aortite	

- ¹ Ferrada MA, Sikora KA, Luo Y, et al. Somatic Mutations in UBA1 Define a Distinct Subset of Relapsing Polychondritis Patients With VEXAS. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73(10):1886-95. doi:10.1002/art.41743
- ² Zhao LP, Schell B, Sébert M, Kim R, Lemaire P, Boy M, Mathis S, Larcher L, Chauvel C, Dhouaieb MB, Bisio V, Preudhomme C, Marceau-Renaut A, Itzykson R, Mekinian A, Fain O, Toubert A, Fenaux P, Dulphy N, Clappier E, Adès L. Prevalence of UBA1 mutations in MDS/CMML patients with systemic inflammatory and auto-immune disease. *Leukemia.* 2021;35:2731-3. PubMed PMID: 34344988.

Références

► Diagnostic et évaluation initiale

1. Abumanhal M, Leibovitch I, Zisapel M, Eviatar T, Edel Y, Ben Cnaan R. Ocular and orbital manifestations in VEXAS syndrome. *Eye (Lond)*. juin 2024;38(9):1748-54. doi:10.1038/s41433-024-03014-3 PubMed PMID: 38548942; PubMed Central PMCID: PMC11156927.
2. Archambeaud A, Cottier JP, Boissais A, Baud KL, Besse MC, Thoreau B, et al. Periorbital oedema, trismus, myalgia as muscular manifestations of VEXAS syndrome: a case report and narrative literature review. *Rheumatology (Oxford)*. 8 janv 2026;65(1):keaf481. doi:10.1093/rheumatology/keaf481 PubMed PMID: 41056436.
3. Austestad J, Madland TM, Sandnes M, Haslerud TM, Benneche A, Reikvam H. VEXAS Syndrome in a Patient with Myeloproliferative Neoplasia. *Case Rep Hematol*. 2023;2023:6551544. doi:10.1155/2023/6551544 PubMed PMID: 36879894; PubMed Central PMCID: PMC9985496.
4. Beck DB, Ferrada MA, Sikora KA, Ombrello AK, Collins JC, Pei W, et al. Somatic Mutations in UBA1 and Severe Adult-Onset Autoinflammatory Disease. *N Engl J Med*. 31 déc 2020;383(27):2628-38. doi:10.1056/NEJMoa2026834 PubMed PMID: 33108101; PubMed Central PMCID: PMC7847551.
5. Bert-Marcac C, Fortanier É, Briantais A, Faucher B, Bourguiba R, Swiader L, et al. Neurological manifestations in patients with VEXAS syndrome. *J Neurol*. 1 févr 2025;272(2):181. doi:10.1007/s00415-025-12902-x PubMed PMID: 39891740.
6. Borie R, Debray MP, Guedon AF, Mekinian A, Terriou L, Lacombe V, et al. Pleuropulmonary Manifestations of Vacuoles, E1 Enzyme, X-Linked, Autoinflammatory, Somatic (VEXAS) Syndrome. *Chest*. mars 2023;163(3):575-85. doi:10.1016/j.chest.2022.10.011 PubMed PMID: 36272567.
7. Bourbon E, Heiblig M, Gerfaud Valentin M, Barba T, Durel CA, Lega JC, et al. Therapeutic options in VEXAS syndrome: insights from a retrospective series. *Blood*. 1 juill 2021;137(26):3682-4. doi:10.1182/blood.2020010177 PubMed PMID: 33619558.
8. Casal Moura M, Baqir M, Tandon YK, Samec MJ, Hines AS, Reichard KK, et al. Pulmonary manifestations in VEXAS syndrome. *Respir Med*. juill 2023;213:107245. doi:10.1016/j.rmed.2023.107245 PubMed PMID: 37062498.
9. Cordts I, Hecker JS, Gauck D, Park J, Härtl J, Günthner R, et al. Successful treatment with azacitidine in VEXAS syndrome with prominent myofasciitis. *Rheumatology (Oxford)*. 5 mai 2022;61(5):e117-9. doi:10.1093/rheumatology/keab866 PubMed PMID: 34894213.
10. Couturaud F, Schmidt J, Sanchez O, Ballerie A, Sevestre MA, Meneveau N, et al. Extended treatment of venous thromboembolism with reduced-dose versus full-dose direct oral anticoagulants in patients at high risk of recurrence: a non-inferiority, multicentre, randomised, open-label, blinded endpoint trial. *Lancet*. 1 mars 2025;405(10480):725-35. doi:10.1016/S0140-6736(24)02842-3 PubMed PMID: 40023651.
11. Fan BE, Sum CLL, Leung BPL, Ang MK, Lim XR, Lee SSM, et al. VEXAS Syndrome and Thrombosis: Findings of Inflammation, Hypercoagulability, and Endothelial Dysfunction. *Semin Thromb Hemost*. sept 2024;50(6):897-901. doi:10.1055/s-0043-1778105 PubMed PMID: 38181815.
12. Faurel A, Heiblig M, Kosmider O, Cornillon J, Boudou L, Guyotat D, et al. Recurrent Mutations of the Active Adenylation Domain of UBA1 in Atypical Form of VEXAS Syndrome. *HemaSphere*. avr 2023;7(4):e868. doi:10.1097/HS9.0000000000000868
13. Ferrada MA, Savic S, Cardona DO, Collins JC, Alessi H, Gutierrez-Rodriguez F, et al. Translation of cytoplasmic UBA1 contributes to VEXAS syndrome pathogenesis. *Blood*. 29 sept 2022;140(13):1496-506. doi:10.1182/blood.2022016985 PubMed PMID: 35793467; PubMed Central PMCID: PMC9523373.

14. García-Escudero P, López-Gómez M, López BM, Dorta AG, Frade-Sosa B, Lizarzaburu MS, et al. VEXAS syndrome through a rheumatologist's lens: insights from a Spanish national cohort. *Rheumatology (Oxford)*. 1 juin 2025;64(6):3747-55. doi:10.1093/rheumatology/keaf094 PubMed PMID: 39937690.
15. Georjgin-Lavialle S, Terrier B, Guedon AF, Heiblig M, Comont T, Lazaro E, et al. Further characterization of clinical and laboratory features in VEXAS syndrome: large-scale analysis of a multicentre case series of 116 French patients. *Br J Dermatol*. mars 2022;186(3):564-74. doi:10.1111/bjd.20805 PubMed PMID: 34632574.
16. Goyal A, Narayanan D, Wong W, Laga AC, Connell NT, Ritter SY, et al. Tocilizumab for treatment of cutaneous and systemic manifestations of VEXAS syndrome without myelodysplastic syndrome. *JAAD Case Rep*. mai 2022;23:15-9. doi:10.1016/j.jdcr.2022.02.022 PubMed PMID: 35391910; PubMed Central PMCID: PMC8980309.
17. Groarke EM, Dulau-Florea AE, Kanthi Y. Thrombotic manifestations of VEXAS syndrome. *Semin Hematol*. oct 2021;58(4):230-8. doi:10.1053/j.seminhematol.2021.10.006 PubMed PMID: 34802545.
18. Guerrero-Bermúdez CA, Cardona-Cardona AF, Ariza-Parra EJ, Arostegui JI, Mensa-Vilaro A, Yague J, et al. Vacuoles, E1 enzyme, X-linked, autoinflammatory, somatic syndrome (VEXAS syndrome) with prominent supraglottic larynx involvement: a case-based review. *Clin Rheumatol*. nov 2022;41(11):3565-72. doi:10.1007/s10067-022-06338-1 PubMed PMID: 35986821.
19. Gurnari C, Mannion P, Pandit I, Pagliuca S, Voso MT, Maciejewski JP, et al. UBA1 Screening in Sweet Syndrome With Hematological Neoplasms Reveals a Novel Association Between VEXAS and Chronic Myelomonocytic Leukemia. *Hemasphere*. oct 2022;6(10):e775. doi:10.1097/HS9.0000000000000775 PubMed PMID: 36187875; PubMed Central PMCID: PMC9519141.
20. Gurnari C, Pascale MR, Vitale A, Diral E, Tomelleri A, Galossi E, et al. Diagnostic capabilities, clinical features, and longitudinal UBA1 clonal dynamics of a nationwide VEXAS cohort. *Am J Hematol*. févr 2024;99(2):254-62. doi:10.1002/ajh.27169 PubMed PMID: 38108611.
21. Gutierrez-Rodriguez F, Kusne Y, Fernandez J, Lasho T, Shalhoub R, Ma X, et al. Spectrum of clonal hematopoiesis in VEXAS syndrome. *Blood*. 20 juill 2023;142(3):244-59. doi:10.1182/blood.2022018774 PubMed PMID: 37084382; PubMed Central PMCID: PMC10375269.
22. Hage-Sleiman M, Lalevée S, Guermouche H, Favale F, Chaquin M, Battistella M, et al. Dominance of an UBA1 mutant clone over a CALR mutant clone: from essential thrombocytemia to VEXAS. *Haematologica*. 1 déc 2021;106(12):3245-8. doi:10.3324/haematol.2021.279418 PubMed PMID: 34320791; PubMed Central PMCID: PMC8634180.
23. Jachiet V, Kosmider O, Beydon M, Hadjadj J, Zhao LP, Grobost V, et al. Efficacy and safety of azacitidine for VEXAS syndrome: a large-scale retrospective study from FRENVEX. *Blood*. 18 sept 2025;146(12):1450-61. doi:10.1182/blood.2024028133 PubMed PMID: 40373272.
24. Kalantari K, Sullivan MM, Herrera Hernandez LP, Bu L, Cornell LD, Nasr SH, et al. Acute kidney injury, an underrecognized feature of VEXAS syndrome. *Rheumatology*. 1 avr 2025;64(4):2027-33. doi:10.1093/rheumatology/keae465
25. Kao RL, Jacobsen AA, Billington CJ, Yohe SL, Beckman AK, Vercellotti GM, et al. A case of VEXAS syndrome associated with EBV-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood Cells Mol Dis*. mars 2022;93:102636. doi:10.1016/j.bcmd.2021.102636 PubMed PMID: 34864445.
26. Karadeniz H, Cerit M, Avanoğlu Güler A, Tufan A, Kanthi Y. Venous inflammation might be one of the features of VEXAS syndrome and associated thrombosis. *Rheumatology (Oxford)*. 1 sept 2023;62(9):e269-70. doi:10.1093/rheumatology/kead168 PubMed PMID: 37099698; PubMed Central PMCID: PMC10473210.
27. Khider L, Templé M, Bally C, Spaeth A, Darnige L, Sanchez O, et al. Systematic search for the UBA1 mutation in men after a first episode of venous thromboembolism: A monocentric study. *J*

- Thromb Haemost. nov 2022;20(11):2697-9. doi:10.1111/jth.15858 PubMed PMID: 36002395; PubMed Central PMCID: PMC9826241.
28. Khitri MY, Guedon AF, Georgin-Lavialle S, Terrier B, Saadoun D, Segulier J, et al. Comparison between idiopathic and VEXAS-relapsing polychondritis: analysis of a French case series of 95 patients. *RMD Open*. juill 2022;8(2):e002255. doi:10.1136/rmdopen-2022-002255 PubMed PMID: 35868738; PubMed Central PMCID: PMC9315905.
 29. Khoury JD, Solary E, Abba O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley JF, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*. juill 2022;36(7):1703-19. doi:10.1038/s41375-022-01613-1 PubMed PMID: 35732831; PubMed Central PMCID: PMC9252913.
 30. Klok FA, Barco S, Konstantinides SV. External validation of the VTE-BLEED score for predicting major bleeding in stable anticoagulated patients with venous thromboembolism. *Thromb Haemost*. 2 juin 2017;117(6):1164-70. doi:10.1160/TH16-10-0810 PubMed PMID: 28276566.
 31. Koster MJ, Lasho TL, Olteanu H, Reichard KK, Mangaonkar A, Warrington KJ, et al. VEXAS syndrome: Clinical, hematologic features and a practical approach to diagnosis and management. *Am J Hematol*. févr 2024;99(2):284-99. doi:10.1002/ajh.27156 PubMed PMID: 37950858.
 32. Kusne Y, Ghorbanzadeh A, Dulau-Florea A, Shalhoub R, Alcedo PE, Nghiem K, et al. Venous and arterial thrombosis in patients with VEXAS syndrome. *Blood*. 23 mai 2024;143(21):2190-200. doi:10.1182/blood.2023022329 PubMed PMID: 38306657; PubMed Central PMCID: PMC11143532.
 33. Lacombe V, Hadjadj J, Georgin-Lavialle S, Lavigne C, Geneviève F, Kosmider O. Vacuoles in bone marrow progenitors: VEXAS syndrome and beyond. *Lancet Haematol*. févr 2024;11(2):e160-7. doi:10.1016/S2352-3026(23)00375-7 PubMed PMID: 38302223.
 34. Lacombe V, Prevost M, Bouvier A, Thépot S, Chabrun F, Kosmider O, et al. Vacuoles in neutrophil precursors in VEXAS syndrome: diagnostic performances and threshold. *Br J Haematol*. oct 2021;195(2):286-9. doi:10.1111/bjh.17679 PubMed PMID: 34340250.
 35. Laporte S, Chapelle C, Bertolotti L, Ollier E, Zufferey P, Lega JC, et al. Assessment of clinically relevant bleeding as a surrogate outcome for major bleeding: validation by meta-analysis of randomized controlled trials. *J Thromb Haemost*. août 2017;15(8):1547-58. doi:10.1111/jth.13740 PubMed PMID: 28544422.
 36. Lecoeuvre H, Le Gall F, Le Naoures C, Vignon-Pennamen MD, Lamaison C, Kammerer-Jacquet SF, et al. Clinical and histological features of histiocytoid Sweet syndrome associated with VEXAS syndrome. *Clin Exp Dermatol*. 19 juill 2024;49(8):825-33. doi:10.1093/ced/llae015 PubMed PMID: 38366665.
 37. Lim JWW, Chua CKT. Case report: Lower limb pseudocellulitis due to calf myositis in VEXAS syndrome. *Int J Rheum Dis*. juill 2024;27(7):e15270. doi:10.1111/1756-185X.15270 PubMed PMID: 39045896.
 38. Mahé I, Agnelli G, Ay C, Bamias A, Becattini C, Carrier M, et al. Extended Anticoagulant Treatment with Full- or Reduced-Dose Apixaban in Patients with Cancer-Associated Venous Thromboembolism: Rationale and Design of the API-CAT Study. *Thromb Haemost*. avr 2022;122(4):646-56. doi:10.1055/a-1647-9896 PubMed PMID: 34535037; PubMed Central PMCID: PMC9113855.
 39. Martín-Nares E, Vargas-Serafin C, Delgado-de la Mora J, Montante-Montes de Oca D, Grayson PC, Larios E, et al. Orbital and periorbital inflammation in VEXAS syndrome. *Scand J Rheumatol*. juill 2022;51(4):338-41. doi:10.1080/03009742.2022.2045791 PubMed PMID: 35302406; PubMed Central PMCID: PMC12344517.
 40. Mascaro JM, Rodriguez-Pinto I, Poza G, Mensa-Vilaro A, Fernandez-Martin J, Caminal-Montero L, et al. Spanish cohort of VEXAS syndrome: clinical manifestations, outcome of treatments and novel evidences about UBA1 mosaicism. *Ann Rheum Dis*. déc 2023;82(12):1594-605. doi:10.1136/ard-2023-224460 PubMed PMID: 37666646; PubMed Central PMCID: PMC10646843.

41. Mathurin M, Hirsch P, Jachiet V, Hadjadj J, Le Guenno G, Heiblig M, et al. A Clinicopathological Description of Kidney Features in VEXAS Syndrome. *Kidney International Reports*. janv 2025;10(1):260-4. doi:10.1016/j.ekir.2024.10.026
42. Matsuki Y, Kawai R, Suyama T, Katagiri K, Kanazawa N, Inaba Y. A case of VEXAS syndrome with myositis possibly associated with macrophage activation syndrome. *J Dermatol*. déc 2022;49(12):e441-3. doi:10.1111/1346-8138.16535 PubMed PMID: 35924490.
43. Mendonça LO, Leal VNC, Roa MEGV, Barros SF, Kalil J, Pontillo A. Unexplained fever with consumptive syndrome in the elderly: two cases of VEXAS syndrome with inflammasome dysregulation. *Clin Exp Immunol*. 16 oct 2024;218(2):213-20. doi:10.1093/cei/uxae069 PubMed PMID: 39119941; PubMed Central PMCID: PMC11482498.
44. Mismetti P, Baud JM, Becker F, Belmahdi F, Blanchard P, Constans J, et al. [Guidelines for good clinical practice: prevention and treatment of venous thromboembolism in medical patients]. *J Mal Vasc*. juin 2010;35(3):127-36. doi:10.1016/j.jmv.2009.12.002 PubMed PMID: 20163928.
45. Miyagi Y, Kobayashi H, Umebayashi Y, Okimura A, Nakatsugawa M, Maeda A, et al. A Japanese case of VEXAS syndrome after COVID-19 vaccination: Comparison with previously reported cases. *Mod Rheumatol Case Rep*. 16 janv 2025;9(1):218-23. doi:10.1093/mrcr/rxae054 PubMed PMID: 39242354.
46. Myint K, Patrao N, Vonica O, Vahdani K. Recurrent superior orbital fissure syndrome associated with VEXAS syndrome. *J Ophthalmic Inflamm Infect*. 7 sept 2023;13(1):39. doi:10.1186/s12348-023-00362-1 PubMed PMID: 37673972; PubMed Central PMCID: PMC10482812.
47. Obiorah IE, Patel BA, Groarke EM, Wang W, Trick M, Ombrello AK, et al. Benign and malignant hematologic manifestations in patients with VEXAS syndrome due to somatic mutations in UBA1. *Blood Adv*. 24 août 2021;5(16):3203-15. doi:10.1182/bloodadvances.2021004976 PubMed PMID: 34427584; PubMed Central PMCID: PMC8405186.
48. Olteanu H, Patnaik M, Koster MJ, Herrick JL, Chen D, He R, et al. Comprehensive morphologic characterization of bone marrow biopsy findings in a large cohort of patients with VEXAS syndrome: A single-institution longitudinal study of 111 bone marrow samples from 52 patients. *Am J Clin Pathol*. 3 juin 2024;161(6):609-24. doi:10.1093/ajcp/aqad186 PubMed PMID: 38413044.
49. Oo TM, Koay JTJ, Lee SF, Lee SMS, Lim XR, Fan BE. Thrombosis in VEXAS syndrome. *J Thromb Thrombolysis*. mai 2022;53(4):965-70. doi:10.1007/s11239-021-02608-y PubMed PMID: 34817788; PubMed Central PMCID: PMC8612112.
50. Patel B. Patient Reported Outcomes in Vexas Syndrome. In. *ASH; 2024* [cité 8 avr 2026]. Disponible sur: <https://ash.confex.com/ash/2024/webprogram/Paper205755.html>
51. Quigley C, Pietris J, Ang T, Zgaga L, Selva D. Ocular Features of VEXAS Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis. *American Journal of Ophthalmology*. août 2025;276:50-63. doi:10.1016/j.ajo.2025.03.036
52. Rabut A, Jasserand L, Richard C, Dumas C, Mestrallet F, Bourbon E, et al. Quantitative Assessment of Vacuolization of Myeloid Precursors in VEXAS Syndrome. *Hemasphere*. févr 2023;7(2):e828. doi:10.1097/HS9.0000000000000828 PubMed PMID: 36751512; PubMed Central PMCID: PMC9894342.
53. Rieu JB, Rigolot L. S56F UBA1 variant: a VEXAS syndrome subtype that follows its own path. *Blood*. 12 déc 2024;144(24):2558. doi:10.1182/blood.2024026440 PubMed PMID: 39666329.
54. Robert M, Mathian A, Lacombe V, Lobbes H, Adélaïde L, Le Besnerais M, et al. Nonischemic Cardiac Manifestations in VEXAS Syndrome. *JAMA Netw Open*. 2 déc 2024;7(12):e2450251. doi:10.1001/jamanetworkopen.2024.50251 PubMed PMID: 39666342; PubMed Central PMCID: PMC11638797.
55. Sanchez O, Benhamou Y, Bertoletti L, Constans J, Couturaud F, Delluc A, et al. [Recommendations for best practice in the management of venous thromboembolic disease in adults. Long version].

- Rev Mal Respir. avr 2021;38 Suppl 1:e1-6. doi:10.1016/j.rmr.2019.05.038 PubMed PMID: 31280989.
56. Staels F, Betrains A, Woei-A-Jin FJSH, Boeckx N, Beckers M, Bervoets A, et al. Case Report: VEXAS Syndrome: From Mild Symptoms to Life-Threatening Macrophage Activation Syndrome. *Front Immunol.* 2021;12:678927. doi:10.3389/fimmu.2021.678927 PubMed PMID: 34046042; PubMed Central PMCID: PMC8147557.
 57. Sullivan MM, Mead-Harvey C, Sartori-Valinotti JC, Kalantari K, Kusne YN, Patnaik MM, et al. Vasculitis associated with VEXAS syndrome. *Rheumatology (Oxford).* 1 juin 2025;64(6):3889-94. doi:10.1093/rheumatology/keae550 PubMed PMID: 39392442; PubMed Central PMCID: PMC12107069.
 58. Tan IJ, Ferrada MA, Ahmad S, Fike A, Quinn KA, Groarke EM, et al. Skin Manifestations of VEXAS Syndrome and Associated Genotypes. *JAMA Dermatol.* 1 août 2024;160(8):822-9. doi:10.1001/jamadermatol.2024.1657 PubMed PMID: 38865133; PubMed Central PMCID: PMC11170453.
 59. Tancer S, Rodgers K, Fullen D, Kahlenberg JM. Vacuoles, E1 enzyme, X-linked, autoinflammatory, somatic (VEXAS) syndrome in a patient with subacute cutaneous lupus (SCLE). *BMJ Case Rep.* 4 janv 2025;18(1):e261174. doi:10.1136/bcr-2024-261174 PubMed PMID: 39755540.
 60. Topilow JS, Ospina Cardona D, Beck DB, Ferrada MA, McMahan ZH, Paik JJ. Novel genetic mutation in myositis-variant of VEXAS syndrome. *Rheumatology (Oxford).* 28 nov 2022;61(12):e371-3. doi:10.1093/rheumatology/keac356 PubMed PMID: 35713495; PubMed Central PMCID: PMC9707058.
 61. Vitale A, Caggiano V, Martin-Nares E, Frassi M, Dagna L, Hissaria P, et al. Orbital/ocular inflammatory involvement in VEXAS syndrome: Data from the international AIDA network VEXAS registry. *Semin Arthritis Rheum.* juin 2024;66:152430. doi:10.1016/j.semarthrit.2024.152430 PubMed PMID: 38554594.
 62. Vitale A, Leone F, Caggiano V, Hinojosa-Azaola A, Martín-Nares E, Guaracha-Basañez GA, et al. Efficacy and safety of conventional disease-modifying antirheumatic drugs in VEXAS syndrome: real-world data from the international AIDA network. *Front Pharmacol.* 2025;16:1539756. doi:10.3389/fphar.2025.1539756 PubMed PMID: 40124776; PubMed Central PMCID: PMC11925913.
 63. Wolff L, Caratsch L, Lötscher F, Seitz L, Seitz P, Coattrevec Y, et al. VEXAS syndrome: a Swiss national retrospective cohort study. *Swiss Med Wkly.* 14 mars 2024;155:3879. doi:10.57187/s.3879 PubMed PMID: 40132164.
 64. Zakine È, Papageorgiou L, Bourguiba R, Mekinian A, Terrier B, Kosmider O, et al. Clinical and pathological features of cutaneous manifestations in VEXAS syndrome: A multicenter retrospective study of 59 cases. *J Am Acad Dermatol.* avr 2023;88(4):917-20. doi:10.1016/j.jaad.2022.10.052 PubMed PMID: 36343774.
 65. Zhao LP, Schell B, Sébert M, Kim R, Lemaire P, Boy M, et al. Prevalence of UBA1 mutations in MDS/CMML patients with systemic inflammatory and auto-immune disease. *Leukemia.* sept 2021;35(9):2731-3. doi:10.1038/s41375-021-01353-8 PubMed PMID: 34344988.
 66. Zisapel M, Seyman E, Molad J, Hallevi H, Mauda-Havakuk M, Jonas-Kimchi T, et al. Case report: Cerebral sinus vein thrombosis in VEXAS syndrome. *Front Med (Lausanne).* 2024;11:1377768. doi:10.3389/fmed.2024.1377768 PubMed PMID: 38651063; PubMed Central PMCID: PMC11033418.

► **Prise en charge thérapeutique**

67. Adès L, Itzykson R, Fenaux P. Myelodysplastic syndromes. *Lancet.* 2014;383(9936):2239-2252. doi:10.1016/S0140-6736(13)61901-7

68. Ali SB, Gurnari C. Allogenic haematopoietic stem cell transplantation in VEXAS: A review of 33 patients. *Clin Rheumatol*. 2024;43(11):3565-3575. doi:10.1007/s10067-024-07160-7
69. Bahramian S, Fazeli P, Rafati A, et al. JAK Inhibitors for Treatment of VEXAS Syndrome: A Systematic Review of 186 Cases. *Dermatol Res Pract*. 2025;2025:9127126. doi:10.1155/drp/9127126
6. Borie R, Debray MP, Guedon AF, et al. Pleuropulmonary Manifestations of Vacuoles, E1 Enzyme, X-Linked, Autoinflammatory, Somatic (VEXAS) Syndrome. *Chest*. 2023;163(3):575-585. doi:10.1016/j.chest.2022.10.011
70. Boyadzhieva Z, Ruffer N, Kötter I, Krusche M. How to treat VEXAS syndrome: a systematic review on effectiveness and safety of current treatment strategies. *Rheumatology (Oxford)*. 2023;62(11):3518-3525. doi:10.1093/rheumatology/kead240
71. Bruno A, Gurnari C, Alexander T, Snowden JA, Greco R, Autoimmune Diseases Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. Autoimmune manifestations in VEXAS: Opportunities for integration and pitfalls to interpretation. *J Allergy Clin Immunol*. 2023;151(5):1204-1214. doi:10.1016/j.jaci.2023.02.017
72. Burke JR, Cheng L, Gillooly KM, et al. Autoimmune pathways in mice and humans are blocked by pharmacological stabilization of the TYK2 pseudokinase domain. *Sci Transl Med*. 2019;11(502):eaaw1736. doi:10.1126/scitranslmed.aaw1736
73. Campochiaro C, Tomelleri A, Cavalli G, et al. Successful use of cyclosporin A and interleukin-1 blocker combination therapy in VEXAS syndrome: a single-center case series. *Arthritis Rheumatol*. 2022;74(7):1302-1303. doi:10.1002/art.42101
74. Collantes-Rodríguez C, Jiménez-Gallo D, de la Varga-Martínez R, Mora-López F, Garrastazu-Sánchez MP, Linares-Barrios M. Vexas syndrome successfully treated with canakinumab. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2023;21(1):69-70. doi:10.1111/ddg.14933
75. Comont T, Heiblig M, Rivière E, et al. Azacitidine for patients with Vacuoles, E1 Enzyme, X-linked, Autoinflammatory, Somatic syndrome (VEXAS) and myelodysplastic syndrome: data from the French VEXAS registry. *Br J Haematol*. 2022;196(4):969-974. doi:10.1111/bjh.17893
76. Czech M, Cuellar-Rodriguez J, Patel BA, et al. Opportunistic Infections, Mortality Risk, and Prevention Strategies in Patients With Vacuoles, E1 Enzyme, X-Linked, Autoinflammatory, Somatic (VEXAS) Syndrome. *Open Forum Infect Dis*. 2024;11(7):ofae405. doi:10.1093/ofid/ofae405
77. De Santis M, Tonutti A, Motta F, et al. Approaches for the diagnosis and treatment of VEXAS syndrome: the importance of clinical suspicion and the use of methotrexate. *Ann Hematol*. 2024;103(11):4789-4791. doi:10.1007/s00277-024-05863-0
78. de Valence B, Delaune M, Nguyen Y, et al. Serious infections in patients with VEXAS syndrome: data from the French VEXAS registry. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2024;83(3):372-381. doi:10.1136/ard-2023-224819
79. Delplanque M, Aouba A, Hirsch P, et al. USAID Associated with Myeloid Neoplasm and VEXAS Syndrome: Two Differential Diagnoses of Suspected Adult Onset Still's Disease in Elderly Patients. *J Clin Med*. 2021;10(23):5586. doi:10.3390/jcm10235586
80. Dias AL, Groarke EM, Hickstein D, Patel B. Role of allogeneic hematopoietic cell transplantation in VEXAS syndrome. *Ann Hematol*. 2024;103(11):4427-4436. doi:10.1007/s00277-024-05942-2
11. Fan BE, Sum CLL, Leung BPL, et al. VEXAS Syndrome and Thrombosis: Findings of Inflammation, Hypercoagulability, and Endothelial Dysfunction. *Semin Thromb Hemost*. 2024;50(06):897-901. doi:10.1055/s-0043-1778105
81. Fanlo P, Román ML de S, Fonollosa A, Ilarramendi J, Heras H, Grayson P. Episcleritis and periorbital edema secondary to VEXAS syndrome. *Arch Soc Esp Oftalmol (Engl Ed)*. 2023;98(10):607-610. doi:10.1016/j.oftale.2023.07.004
82. Gadina M, Chisolm DA, Philips RL, McInness IB, Changelian PS, O'Shea JJ. Translating JAKs to Jakinibs. *J Immunol*. 2020;204(8):2011-2020. doi:10.4049/jimmunol.1901477

15. Georgin-Lavialle S, Terrier B, Guedon AF, et al. Further characterization of clinical and laboratory features in VEXAS syndrome: large-scale analysis of a multicentre case series of 116 French patients. *Br J Dermatol*. 2022;186(3):564-574. doi:10.1111/bjd.20805
17. Groarke EM, Dulau-Florea AE, Kanthi Y. Thrombotic manifestations of VEXAS syndrome. *Semin Hematol*. 2021;58(4):230-238. doi:10.1053/j.seminhematol.2021.10.006
83. Gurnari C, Koster L, Baaij L, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for VEXAS syndrome: results of a multicenter study of the EBMT. *Blood Adv*. 2024;8(6):1444-1448. doi:10.1182/bloodadvances.2023012478
84. Hadjadj J, Nguyen Y, Mouloudj D, et al. Efficacy and safety of targeted therapies in VEXAS syndrome: retrospective study from the FRENVE. *Ann Rheum Dis*. 2024;83(10):1358-1367. doi:10.1136/ard-2024-225640
85. Heiblig M, Ferrada MA, Koster MJ, et al. Ruxolitinib is more effective than other JAK inhibitors to treat VEXAS syndrome: a retrospective multicenter study. *Blood*. 2022;140(8):927-931. doi:10.1182/blood.2022016642
23. Jachiet V, Kosmider O, Beydon M, et al. Efficacy and safety of azacitidine for VEXAS syndrome: a large-scale retrospective study from FRENVE. *Blood*. 2025;146(12):1450-1461. doi:10.1182/blood.2024028133
25. Kao RL, Jacobsen AA, Billington CJ, et al. A case of VEXAS syndrome associated with EBV-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood Cells Mol Dis*. 2022;93:102636. doi:10.1016/j.bcmd.2021.102636
86. Khitri MY, Hadjadj J, Mekinian A, Jachiet V. VEXAS syndrome: An update. *Joint Bone Spine*. 2024;91(4):105700. doi:10.1016/j.jbspin.2024.105700
87. Kirino Y, Maeda A, Asano T, et al. Low remission rates and high incidence of adverse events in a prospective VEXAS syndrome registry. *Rheumatology*. 2025;64(6):3872-3878. doi:10.1093/rheumatology/keae530
88. Koster MJ, Lasho TL, Olteanu H, et al. VEXAS syndrome: Clinical, hematologic features and a practical approach to diagnosis and management. *Am J Hematol*. 2024;99(2):284-299. doi:10.1002/ajh.27156
89. Koster MJ, Samec MJ, Warrington KJ. VEXAS Syndrome—A Review of Pathophysiology, Presentation, and Prognosis. *J Clin Rheumatol*. 2023;29(6):298-306. doi:10.1097/RHU.0000000000001905
90. Langlois V, Curie A, Demas A, et al. Central nervous system vasculitis in VEXAS syndrome: A rare involvement. *Clin Neurol Neurosurg*. 2024;242:108351. doi:10.1016/j.clineuro.2024.108351
91. Liu T, Gao R, Li L, Wu B, Wu F. Analysis of the association between Janus kinase inhibitors and malignant skin tumors using the FDA Adverse Event Reporting System. *Int J Clin Pharm*. 2023;45(6):1483-1491. doi:10.1007/s11096-023-01634-5
40. Mascaro JM, Rodriguez-Pinto I, Poza G, et al. Spanish cohort of VEXAS syndrome: clinical manifestations, outcome of treatments and novel evidences about UBA1 mosaicism. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(12):1594-1605. doi:10.1136/ard-2023-224460
92. Mathian A. Syndrome VEXAS et thrombose. *JMV-Journal de Médecine Vasculaire*. 2024;49(1):10. doi:10.1016/j.jdmv.2024.01.064
93. Mekinian A, Zhao LP, Chevret S, et al. A Phase II prospective trial of azacitidine in steroid-dependent or refractory systemic autoimmune/inflammatory disorders and VEXAS syndrome associated with MDS and CMML. *Leukemia*. 2022;36(11):2739-2742. doi:10.1038/s41375-022-01698-8
94. Muratore F, Marvisi C, Castrignanò P, et al. VEXAS Syndrome: A Case Series From a Single-Center Cohort of Italian Patients With Vasculitis. *Arthritis Rheumatol*. 2022;74(4):665-670. doi:10.1002/art.41992

95. Rampotas A, Carter-Brzezinski L, Somervaille TCP, et al. Outcomes and characteristics of nonmelanoma skin cancers in patients with myeloproliferative neoplasms on ruxolitinib. *Blood*. 2024;143(2):178-182. doi:10.1182/blood.2023022345
96. Ribier V, Hadjadj J, Jachiet V, et al. Mapping the infectious burden in VEXAS syndrome: a systematic review and rationale for prevention. *Lancet Rheumatol*. 2025;7(10):e734-e744. doi:10.1016/S2665-9913(25)00225-5
97. Riescher S, Lecomte R, Danic G, et al. Susceptibility to mycobacterial infection in VEXAS syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2025;64(2):831-835. doi:10.1093/rheumatology/keae087
56. Staels F, Betraíns A, Woei-A-Jin FJSH, et al. Case Report: VEXAS Syndrome: From Mild Symptoms to Life-Threatening Macrophage Activation Syndrome. *Front Immunol*. 2021;12:678927. doi:10.3389/fimmu.2021.678927
98. van der Made CI, Potjewijd J, Hoogstins A, et al. Adult-onset autoinflammation caused by somatic mutations in UBA1: A Dutch case series of patients with VEXAS. *J Allergy Clin Immunol*. 2022;149(1):432-439.e4. doi:10.1016/j.jaci.2021.05.014
99. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. *N Engl J Med*. 2012;366(9):799-807. doi:10.1056/NEJMoa1110557
62. Vitale A, Leone F, Caggiano V, et al. Efficacy and safety of conventional disease-modifying antirheumatic drugs in VEXAS syndrome: real-world data from the international AIDA network. *Front Pharmacol*. 2025;16:1539756. doi:10.3389/fphar.2025.1539756
100. Więsik-Szewczyk E, Zegałto A, Sobczyńska-Tomaszewska A, Korzeniowska M, Jahnz-Różyk K. Case report: VEXAS as an example of autoinflammatory syndrome in pulmonology clinical practice. *Front Med (Lausanne)*. 2024;11:1340888. doi:10.3389/fmed.2024.1340888
101. Williams S, Stewart M, Fifi-Mah A, Dehghan N. VEXAS Syndrome: Clinical Case Series From a Canadian Cohort. *J Rheumatol*. 2024;51(7):734-737. doi:10.3899/jrheum.2022-0226
102. Winthrop KL. The emerging safety profile of JAK inhibitors in rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2017;13(4):234-243. doi:10.1038/nrrheum.2017.23