



REVIEW ARTICLE

VEXAS syndrome : literature review

Abdelhak ABABSA MOUAKI, Ouassila ABBASI

ABSTRACT

VEXAS is an acronym standing for vacuoles, enzyme E1, X-linked, autoinflammatory, and somatic. It designates an autoinflammatory syndrome in adults, first described in 2020, linked to acquired somatic mutations in the *UBA1* gene (*ubiquitin-activating enzyme E1*), located on the X chromosome and restricted to the hematopoietic compartment. The syndrome primarily affects men over 50 years of age, combining systemic inflammatory manifestations with suggestive hematological abnormalities. VEXAS syndrome should be considered in male patients presenting with incomplete or complete features of relapsing polychondritis, polyarteritis nodosa, giant cell arteritis, or Sweet's syndrome — particularly when refractory to treatment and associated with hematological involvement such as cytopenias, myelodysplastic syndrome, or thromboembolic disease. Diagnosis relies on the identification of pathogenic variants of *UBA1* — primarily p.Met41 — in blood or bone marrow. Management remains poorly defined and is based on two complementary approaches: anti-inflammatory treatment (corticosteroids, tocilizumab, JAK inhibitors) and/or targeting of the mutated hematopoietic clone (azacitidine, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation), combined with appropriate supportive care.

Keywords: VEXAS syndrome, UBA1, Myelodysplastic syndrome, Autoinflammatory diseases.

Service de médecine interne EHS Athmana
Mahmoud, Batna – Algérie

Received: 08 Feb 2026

Accepted: 22 Mar 2026

Correspondance to: Abdelhak ABABSA MOUAKI

E-mail : hhakou2002@gmail.com

1. INTRODUCTION

Décrit pour la première fois en décembre 2020 par Beck et al., le syndrome VEXAS (Vacuoles, E1 enzyme, X-linked, Autoinflammatory, Somatic) est un syndrome auto-inflammatoire affectant surtout les hommes d'âges mûrs à l'origine de manifestations auto-inflammatoires systémiques particulièrement réfractaires aux approches thérapeutiques usuelles [1, 17]. Cette nouvelle entité est causée par une mutation somatique dans le gène UBA1. Les hommes sont principalement concernés par cette pathologie du fait d'une origine liée à l'X. Cependant, quelques rares cas survenant chez des femmes sont décrits [2-4]. De nombreuses publications rapportent des manifestations systémiques au cours des hémopathies myéloïdes, allant de rhumatismes inflammatoires séronégatifs à des vascularites systémiques. Néanmoins, la découverte du syndrome VEXAS constitue une avancée importante dans ce domaine, en identifiant une origine génétique à ces manifestations inflammatoires. L'objectif de cette revue est de fournir un aperçu de la pathogenèse, de la présentation clinique, des options thérapeutiques actuelles et du pronostic du syndrome VEXAS.

2. PHYSIOPATHOLOGIE

Contrairement aux entités classiquement définies selon une approche phénotypique, ce syndrome auto-inflammatoire de l'adulte a été identifié à partir d'une approche génotypique [7]. Une étude transcriptomique du sang périphérique a révélé un profil d'expression génique témoignant de l'activation de divers mécanismes immunitaires innés [5]. Le facteur pathogénique avéré du syndrome VEXAS

est une mutation somatique du gène UBA1, situé sur le chromosome X (Xp11.23). La plus fréquente est une mutation faux-sens affectant la méthionine au codon 41 (Met41).

Plus rarement, on observe des mutations affectant le codon 56 et des mutations d'épissage. Le gène UBA1 code pour l'isoforme 1 de l'enzyme qui active l'ubiquitination des protéines. Une altération du processus d'ubiquitination entraîne une perturbation de l'activation et de la dégradation des protéines, ainsi que des interactions entre elles [4]. Dans les cellules de type sauvage, la protéine UBA1 est exprimée sous deux isoformes, UBA1a et UBA1b, traduites respectivement à partir de la première méthionine (p.Met1) et de la seconde méthionine (p.Met41). UBA1b est exclusivement localisée dans le cytoplasme en raison de la perte du signal de localisation nucléaire (NLS) présent dans UBA1a [3]. Les mutations substituent p.Met41 par une thréonine (c.122 T > C), une valine (c.121A > G) ou une leucine (c.121A > C), entraînant une perte d'UBA1b et la génération d'une nouvelle variante cytoplasmique catalytiquement déficiente, UBA1c, traduite à partir de la troisième méthionine (p.Met67) [3, 6, 15]. La présence de mutations p.Met41 entraîne une réduction de la fonction de l'UBA1 cytoplasmique. Ce phénomène est dû à la production d'une isoforme catalytiquement déficiente, appelée UBA1c. L'analyse de monocytes mutants a révélé une diminution des niveaux de l'isoforme catalytiquement compétente UBA1b, malgré la présence de niveaux mesurables d'UBA1c. Il en résulte une baisse de l'activité d'ubiquitination [5, 6, 14, 15].

Le dysfonctionnement du système ubiquitine-protéasome et son rôle dans l'induction des réponses immunitaires est confirmé par une phosphorylation accrue du facteur d'initiation de la traduction eucaryote 2a (eIF2-a) et de la protéine de liaison à la boîte X 1 (XBP 1) [4]. La déplétion d'UBA1b, sous sa forme cytoplasmique, est la principale cause du développement du syndrome VEXAS, induisant l'apparition d'un phénotype inflammatoire [44]. De plus, dans ces cas, la présence de cellules myéloïdes mutantes, monocytes et neutrophiles, ainsi que de lymphocytes T et B atypiques, a été mise en évidence. Dans le syndrome VEXAS, le système immunitaire inné est activé par plusieurs voies. Ainsi, l'activation des neutrophiles et des monocytes induit une augmentation de la sécrétion de certaines cytokines pro-inflammatoires telles que le facteur de nécrose tumorale (TNF), l'IL-6, l'IL-8 ou l'IFN γ [44].

3. ÉPIDÉMIOLOGIE

D'abord considérée comme une entité rare, cette affection semble en réalité largement sous-diagnostiquée [7]. S'agissant d'une maladie liée à l'X, à début tardif, plus de 95 % des cas rapportés dans la littérature sont de sexe masculin, avec un âge médian à l'apparition des premiers symptômes autour de 71 ans [2, 21]. Mais au fil du temps, des cas isolés de la maladie ont été rapportés chez des femmes, associés à la présence d'une monosomie du chromosome X (syndrome de Turner - 45, X) ou d'un mosaïcisme somatique [4]. Beck et al. ont décrit le syndrome VEXAS chez 25 hommes d'un âge moyen de 64 ans (45-80). Georgin-Lavalle et al. ont décrit la maladie chez 116 hommes d'un âge moyen de 67 ans (62,5-73) [4]. Une autre étude observationnelle rétrospective a évalué la prévalence des variants du gène UBA1 à partir de l'analyse de l'exome de 163096 volontaires nord-américains, d'un âge moyen de 52,8 ans et incluant 61 % de femmes. Cette étude a permis d'estimer la fréquence des variants pathogènes du gène UBA1 à 1 sur 13591 individus, dont 1 sur 4269 hommes âgés de plus de 50 ans et 1 sur 26238 femmes âgées de plus de 50 ans [1, 2, 3].

Après analyse statistique, l'incidence du syndrome VEXAS était de 1/14000 dans la cohorte entière, de 1/4000 chez les hommes âgés de plus de 50 ans et de 1/26000 chez les femmes âgées de plus de 50 ans [4]. Afin de déterminer la prévalence des mutations du gène UBA1 et des maladies cliniques associées dans une population non sélectionnée, Beck et al. ont utilisé une approche de séquençage génomique pour rechercher des variants du gène UBA1 dans les données d'exome collectées auprès de 163096 participants à l'initiative Geisinger My Code Community Health Initiative. Dans cette cohorte, l'âge moyen était de 52,8 ans, 94 % des participants étaient d'origine européenne et 61 % étaient des femmes. Onze individus, dont neuf hommes et deux femmes, ont été identifiés comme porteurs de mutations pathogènes connues du gène UBA1. Tous présentaient une maladie inflammatoire compatible avec le syndrome VEXAS. Globalement, l'étude a estimé la prévalence de la variante à 1 sur 14000 dans la cohorte entière, à 1 sur 4000 chez les hommes de plus de 50 ans, à 1 sur 26000 chez les femmes de plus de 50 ans et à 1 sur 8000 pour l'ensemble des personnes âgées de plus de 50 ans [8].

4. PRÉSENTATION CLINIQUE ET BIOLOGIQUE

Dans la série de Beck et al., les principales manifestations comprenaient une fièvre récurrente (92 %), des atteintes dermatologiques (88 %), des infiltrats pulmonaires (72 %), des chondrites nasales ou auriculaires (64 %) et une maladie thromboembolique veineuse (44 %). Sur le plan biologique, ces patients présentaient une anémie macrocytaire (96 %), une dysmyélopoïèse ou la présence de vacuoles intracytoplasmiques dans les précurseurs myéloïdes (100 %) [7, 16, 17].

Manifestations cliniques

Symptômes généraux

Un état fébrile non infectieux fait partie des principaux signes de ce syndrome, des sudations nocturnes et une fatigue sont également signalées. Dans la série initiale de 25 patients, il était présent chez 23 (92 %). Une perte de poids est également rapportée, atteignant 62 % des cas dans la cohorte française de Georjin-Lavialle et coll. de 116 patients [29].

Manifestations cutanées

Les atteintes cutanées associées au syndrome VEXAS rapportées par Beck et al. étaient essentiellement des éruptions maculopapuleuses associées à une image histologique de dermatose neutrophilique. Depuis cette description princeps, les nombreux cas publiés ont rapporté d'autres manifestations cutanées de cette maladie, telles que des éruptions urticariennes, des érythèmes noueux, et de rares cas d'éruptions bulleuses voire pustuleuses [16, 18, 26]. Les atteintes cutanées rapportées témoignent du spectre inflammatoire du syndrome VEXAS, et sont présentes jusqu'à 83 % [29, 30; 33], et sont polymorphes, variées, les plus fréquentes étant les dermatoses neutrophiliques, sous forme du syndrome de Sweet [22, 37] ou plus du pyoderma gangrenosum, les vascularites leucocytoclasiques [23, 28, 32]. Le syndrome VEXAS s'accompagne aussi d'urticaire, de l'œdème périorbitaire, de réactions aux sites d'injection et du livedo [29]. Les manifestations cutanées constituent une caractéristique fréquente et souvent initiale du syndrome VEXAS. L'atteinte cutanée apparaît fréquemment précocement, se présentant comme la première manifestation chez 45 à 61 % des patients dans différentes séries de cas [23, 26, 34]. Tan et al. ont démontré une association entre les variants p.Met41Leu et la dermatose neutrophilique, tandis que les variants p.Met41Val se manifeste plus fréquemment par des lésions vasculitiques avec un infiltrat leucocytaire mixte [12, 34]. L'examen histopathologique de la peau a révélé des infiltrats neutrophiles dermiques denses et un œdème papillaire dermique [12]. Le diagnostic de VEXAS doit être envisagé devant des éruptions cutanées faites de maculopapules et de nodules rosés ou rouges localisés sur le tronc et les membres, en particulier s'ils s'associent à des lésions arciformes, chez des patients âgés de plus de 60 ans présentant des signes d'inflammation systémique, d'organe, ou des anomalies hématologiques [24, 28, 29].

Manifestations pulmonaires

Les atteintes pulmonaires sont fréquentes au cours du syndrome VEXAS, bien qu'elles ne soient généralement pas au premier plan du tableau clinique. Dans une série de 45 patients rapportée par Borie et al., une dyspnée était présente dans 44 % des cas, une toux dans 40 %, tandis que le recours à une oxygénothérapie restait rare (7 %) [20]. Des pneumopathies inertielles avec un pattern radiologique de pneumopathie interstitielle non spécifique ou de pneumopathie organisée sont plus rarement décrites, de même que des épanchements pleuraux ou des adénopathies médiastinales [6, 24, 30]. L'imagerie thoracique montrait des anomalies pulmonaires constantes, avec des opacités en verre dépoli (87 %), des condensations (49 %), des réticulations (38 %) et un épaississement des lignes septales (51 %) [20].

Manifestations thrombo-emboliques

La première description du syndrome VEXAS a rapporté un risque significativement élevé de thromboembolie veineuse de 44 % (11 patients sur 25) [35]. Des événements thrombotiques sont rapportés aussi chez 35 à 45 % des patients dans les principales cohortes, incluant des thromboses veineuses profondes ou superficielles, des récives sous anticoagulation et des formes multifocales ou réfractaires [8, 22]. Une revue de la littérature révèle une incidence notable de thromboembolie veineuse à environ 40 % et de thrombose artérielle à environ 2 %, avec une prédominance de la thrombose veineuse profonde par rapport à l'embolie pulmonaire [8, 22, 36]. Obiorah et al. ont rapporté un taux de thromboembolie veineuse encore plus élevé, de 56,25 % (9 patients sur 16), avec 60 % des événements thrombotiques survenant dans les 2 premières années suivant le début de la maladie [25, 35, 36]. Kusne et al. ont analysé les caractéristiques des manifestations thrombotiques survenues pour 58 patients d'une série de 119 patients présentant un syndrome VEXAS. Il s'agissait plus fréquemment d'évènements thromboemboliques veineux (41 %) qu'artériels (13 %). L'absence de facteur déclenchant et la récive, sous traitement anticoagulant curatif dans 20 % des cas, étaient caractéristiques [22]. Les mécanismes associés à l'augmentation du risque thrombotique restent incompris mais sont probablement liés à l'inflammation. La perte d'ubiquitination due aux mutations UBA1 dans le syndrome VEXAS est associée à un stress cellulaire à l'origine de l'accumulation de vacuoles dans les cellules et à la libération de cytokines pro-inflammatoires. Des mécanismes de thrombo-inflammation médiés par les leucocytes et les plaquettes pourraient également contribuer au profil prothrombotique. Les vascularites peuvent également contribuer au risque thrombotique, entraînant une inflammation et une altération de l'endothélium qui devient alors prothrombotique [17, 25, 53, 42].

Manifestations cardiaques

Le syndrome VEXAS peut provoquer des manifestations cardiaques indirectes ou directes, principalement via des événements thromboemboliques et des inflammations systémiques affectant le cœur, bien que moins fréquentes que les atteintes pulmonaires ou articulaires, avec des atteintes possibles de l'endothélium, des valvules et des risques d'insuffisance cardiaque. Les signes cardiaques incluent des douleurs thoraciques liées à la vascularite ou à l'embolie, et parfois des anomalies de la fonction cardiaque. La présence de manifestations cardiaques est fortement associée au développement de thromboses veineuses. Les patients atteints du syndrome VEXAS présentent des niveaux élevés de facteur VIII (> 175 %), de facteur Willebrand (activité et antigène), de CRP et de fibrinogène. Cependant, les tests d'hémostase ne diffèrent pas entre les patients avec et sans thrombose, sauf pour le plasminogène, dont les niveaux sont significativement plus bas chez les patients avec thrombose [53].

Manifestations articulaires, cartilagineuses et musculaires

Les manifestations articulaires du syndrome VEXAS sont variées [22, 31]. De fréquents cas de chondrites, notamment au niveau des oreilles et du nez, sont décrits. Les atteintes cartilagineuses, présentes dans un tiers des cas de VEXAS, sembleraient être moins associées avec la mutation d'UBA1 p.Met41Val. Environ 30 % des patients ont une atteinte articulaire. Celle-ci peut se manifester sous forme d'arthralgies, mais d'oligo- ou polyarthrites [29] touchant les petites et grandes articulations des membres supérieurs et inférieurs. Bien qu'il n'existe à ce jour aucune information évaluant la présence de modifications radiographiques à long terme, il semble que l'arthrite ne soit pas érosive. Un seul cas d'arthrite érosive et un seul cas de sacro-iliite radiologiquement confirmée ont été rapportés chez un patient positif pour l'HLA-B27 [46].

Manifestations oculaires

Les manifestations oculaires du syndrome VEXAS ont été décrites pour la première fois par Beck et ses collaborateurs [13]. L'atteinte ophtalmologique est hétérogène, parfois inaugurale, rarement isolée. Elle comprenait un œdème périorbitaire, une épisclérite, une sclérite, une uvéite et une artérite à cellules géantes (ACG), une uvéite antérieure aiguë non granulomateuse, un œdème palpébral, et une pseudo-tumeur inflammatoire [9, 13, 46]. Un âge plus avancé était associé à la dacryoadénite, et une tendance à l'association entre un âge plus avancé et l'œdème périorbitaire a été observée. Une association significative a été mise en évidence entre des manifestations ophtalmiques plus sévères et les mutations ou délétions du site d'épissage d'UBA1, comparativement aux mutations faux sens de la méthionine 41 [29].

Manifestations neurologiques

Les manifestations neurologiques au cours du syndrome VEXAS sont rares (6 %) [43, 40], mais peuvent être inaugurales sans être isolées au départ, et impliquer le SNP comme le SNC [43]. Sur les 291 patients inclus dans une cohorte VEXAS France, 17 (6 %) présentaient une atteinte neurologique centrale ou périphérique, sans autre cause évidente identifiée, et plusieurs patients ont présenté de multiples manifestations neurologiques au cours de leur maladie. Le délai médian entre la première manifestation du syndrome VEXAS et la première manifestation neurologique était de 32 mois (18-48) pour le SNP et de 17 mois (2-31) pour le SNC ($p = 0,13$) [40, 43]. Les atteintes du SNP étaient majoritairement d'installation chronique (> 12 semaines, 42 % des cas) ou subaiguë (4-12 semaines, 21 % des cas) et comportaient des polyneuropathies ($n = 9$), des atteintes des paires crâniennes ($n = 7$, de présentation aiguë dans tous les cas), des polyradiculoneuropathies [$n = 5$, axonales ou démyélinisantes] et des atteintes tronculaires ($n = 3$ mononeuropathies) [43]. Dans une cohorte néerlandaise, 6 patients sur 12 atteints du syndrome VEXAS présentaient des manifestations neurologiques, notamment un AVC, une méningite aseptique, des céphalées et une polyneuropathie axonale. Parmi les autres troubles neurologiques rapportés, on note la périneurite optique, la polyneuropathie, une pseudotumeur inflammatoire isolée, des AVC et une thrombose veineuse sinusale [43, 44]. Plusieurs cas de perte auditive et d'atteintes musculaires ont également été rapportés [40], de même pour le syndrome confusionnel, des troubles cognitifs, des troubles de la marche, des troubles du comportement et des troubles du langage [43]. Une IRM cérébrale a été réalisée chez tous les patients, excepté un, et la mise en évidence de lésions spécifiques concordantes avec la symptomatologie a permis de classer les autres patients (infarctus cérébraux lacunaires, syndrome d'encéphalopathie réversible postérieure (PRES) et névrites périoptiques).

Les manifestations rénales

L'atteinte rénale dans le syndrome VEXAS peut prendre diverses formes, le plus souvent une néphrite interstitielle et une glomérulonéphrite vasculaire, souvent parallèles à l'activité de la maladie systémique. Les résultats de la biopsie, révélant une infiltration de plasmocytes et de neutrophiles dans les reins, ainsi que la positivité à la mutation UBA1, suggèrent une atteinte tissulaire directe par des clones myéloïdes mutants infiltrants. [70]. Dans des séries de cas portant sur les caractéristiques clinico-pathologiques et moléculaires rénales de patients atteints de VEXAS, il a objectivé que la présentation clinique et histologique est diverse et que le clone UBA1 est détecté dans le rein dans la plupart des cas (88 %) [49, 50, 51]. Le nombre de patients ayant subi une biopsie rénale

au sein de la vaste cohorte du réseau français VEXAS (11/303 patients, soit 3,6 %) pourrait suggérer que les néphropathies associées à VEXAS sont rares. Un âge plus avancé lors de la première consultation et des taux de CRP initiaux élevés sont significativement associés à un délai plus court avant le premier épisode d'IRA [50].

Infections sévères

Le syndrome VEXAS est associé à une incidence importante d'infections sévères responsables d'une mortalité significative [53]. À partir des données de 124 patients du registre français VEXAS, 60 % des patients ont eu au moins un épisode infectieux grave [1, 41]. Les facteurs de risque identifiés étaient un âge supérieur à 75 ans au début du syndrome VEXAS, des arthralgies, la mutation p.Met41Val et l'utilisation d'inhibiteurs de JAK. La fréquence accrue des infections fongiques invasives et de pneumocystose suggère que ce syndrome constitue un facteur de risque induit d'infection fongique, en particulier en cas d'atteinte pulmonaire et d'immunosuppression importante [10, 41, 52]. Dans une synthèse de 57 études (813 patients) montrant que les infections chez ces patients étaient fréquentes, sévères dans 40 à 60 % des cas et mortelles dans 6 à 15 % des cas. Les infections pulmonaires étaient les plus fréquentes, suivies des infections cutanées et des bactériémies. Des agents pathogènes opportunistes, tels que *Pneumocystis jirovecii*, *Legionella pneumophila*, les mycobactéries non tuberculeuses et le virus varicelle-zona, ont été fréquemment rapportés [52, 73].

Autres manifestations

Bien que le syndrome VEXAS se manifeste principalement par un trouble hémato-inflammatoire, il peut également toucher plusieurs organes, avec une fréquence variable [21]. L'atteinte auditive est présente, avec la prévalence de la perte auditive qui varie de 9 % à 63 %. Concernant les troubles vestibulaires, une seule étude a rapporté une fréquence de 7 % pour les dysfonctionnements cochléaires et/ou vestibulaires. L'atteinte de l'oreille interne, incluant une perte auditive et un dysfonctionnement vestibulaire, peut survenir dans le syndrome VEXAS [11, 16]. Les manifestations digestives sont moins fréquentes mais possibles, incluant principalement des douleurs et inflammations gastro-intestinales, pouvant se manifester par des symptômes comme des diarrhées, des hémorragies digestives, des perforations digestives ou des occlusions [38, 44, 45]. Une splénomégalie (13,8 %) et une hépatomégalie (7,8 %) ont également été documentées, reflétant potentiellement un processus inflammatoire systémique plus étendu ou un dysfonctionnement hématologique sous-jacent associé [21]. L'atteinte musculaire a aussi été rapportée, marquée par des myalgies des membres inférieurs [18, 31]. Enfin, il est à noter que l'orchite a été rapportée dans 12 % des cas, ce qui suggère que l'inflammation testiculaire pourrait être un symptôme négligé nécessitant des investigations complémentaires [21].

Les manifestations biologiques

Sur les numérations sanguines, l'anémie macrocytaire sans carence vitaminique est la cytopénie la plus fréquemment décrite, à bilan étiologique négatif, nécessitant parfois un support transfusionnel et pouvant s'associer à d'autres cytopénies, notamment à une thrombopénie et à une lymphopénie [34, 39]. De plus, le VEXAS impactant directement la lignée myéloïde, il est parfois possible d'observer, au niveau sanguin, des précurseurs granulocytaires immatures, des neutrophiles et monocytes vacuolés, ainsi que des neutrophiles hyposegmentaires ou hypogranulaires, voire des cytopénies progressives [34]. L'absence de microcytose dans ce contexte inflammatoire chronique doit faire évoquer un syndrome VEXAS [33]. Un syndrome inflammatoire était souvent retrouvé avec une protéine C réactive médiane à 61 mg/L (30-128) [33, 37-39]. L'électrophorèse des protéines plasmatiques retrouvait un syndrome inflammatoire important et une hypergammaglobulinémie polyclonale. Le bilan infectieux approfondi était négatif, de même que le bilan immunologique et le bilan de thrombophilie [22]. Lors de l'analyse de la moelle osseuse, 24-50 % des patients répondaient aux critères de l'OMS 2016 pour un syndrome myélodysplasique [39] ou une gammopathie monoclonale [37]. L'aspect cytologique au niveau médullaire est beaucoup plus révélateur puisque des vacuoles, de taille significative, sont observées au niveau des précurseurs myéloïdes et érythroïdes chez tous les patients. Cependant, celles-ci sont cliniquement indicatives lorsqu'elles sont associées à un tableau inflammatoire et orientent vers des tests génétiques spécifiques permettant la mise en évidence du syndrome. Une hypercellularité médullaire est, également, fréquemment décrite [33, 34, 39]. Le risque majeur chez les patients atteints du VEXAS est l'évolution vers une dysplasie ou une insuffisance médullaire ainsi que vers d'autres types d'hémopathies malignes (néoplasies myélodysplasiques, myélome multiple), favorisées par la présence d'un environnement inflammatoire au niveau de la moelle [34]. Les mutations somatiques dans UBA1 comprenaient : p.Met41Thr (c.122T>C) chez 52 patients (44,8 %), p.Met41Val (c.121A>G) chez 35 (30,2 %), p.Met41Leu (c.121A>C) chez 21 (18,1 %), et des mutations d'épissage chez huit (6,9 %). [38].

5. PRONOSTIC ET FACTEURS DE RISQUE

Les patients atteints du syndrome VEXAS présentent un risque accru de morbidité et de mortalité. Le taux de survie à 5 ans varie de 50 à 93,1 % selon les études, avec des décès essentiellement liés aux complications infectieuses, à la progression d'une hémopathie

associée ou à un événement cardiovasculaire [10, 33]. Dans une synthèse de 57 études (813 patients) montrant que les infections chez ces patients étaient fréquentes, sévères dans 40 à 60 % des cas et mortelles dans 6 à 15 % des cas [73].

6. TRAITEMENT

La prise en charge thérapeutique est actuellement peu standardisée et repose sur des études rétrospectives [45, 48]. Le traitement s'articule autour de deux axes principaux : l'éradication des cellules porteuses de la mutation UBA1 et l'inhibition des voies inflammatoires et des cytokines impliquées [46], mais le syndrome VEXAS présente une résistance à de nombreux agents thérapeutiques, entraînant des taux de mortalité élevés [47].

Bien que les manifestations inflammatoires soient généralement sensibles aux glucocorticoïdes, les complications liées à une forte corticodépendance nécessitent souvent le recours à des agents épargneurs de corticoïdes en deuxième intention, notamment les inhibiteurs de JAK, les antagonistes du récepteur de l'interleukine-6 (IL-6) ou les inhibiteurs de l'IL-1, dont l'efficacité semble variable [2, 48]. Les traitements de fond antirhumatismaux conventionnels (DMARD), tels que le méthotrexate, l'azathioprine, la ciclosporine ou le cyclophosphamide, n'ont aucune ou très peu d'efficacité [45]. Dans une étude rétrospective multicentrique française incluant 110 patients ayant reçu 194 thérapies ciblées, les inhibiteurs de l'interleukine (IL)-6, tels que le tocilizumab (anti-récepteur de l'IL-6) ou le sarilumab (anti-IL-6), semblent avoir un effet supprimeur favorable. Cependant, le taux de réponse global observé dans cette étude rétrospective n'était que de 26 % [45]. Les inhibiteurs de Janus kinase (JAKi) sont également utilisés comme agents d'épargne cortisonique. Une analyse rétrospective portant sur 30 patients traités par différents JAKi (dont le ruxolitinib [n=12], le tofacitinib [n=11], le baricitinib [n=4] et l'upadacitinib [n=3]) a rapporté des taux de réponse clinique de 50 % à un mois et d'environ 30 % à six mois ; le ruxolitinib a démontré une réponse à six mois supérieure à celle des autres JAKi [45].

Les traitements anti-IL-1 (principalement l'anakinra), présentent une faible efficacité dans le syndrome VEXAS (< 10 % à trois mois). De plus, les difficultés de tolérance dues aux récurrences ou aux réactions cutanées sévères au point d'injection entraînent souvent l'arrêt du traitement [45]. Les inhibiteurs du TNF-alpha ou d'autres inhibiteurs de cytokines uniques n'ont pas démontré de bénéfice [45]. L'azacitidine (AZA), un agent hypométhylant utilisé dans les SMD, a montré un potentiel dans le syndrome VEXAS, mais les données restent limitées [48].

7. CONCLUSION

Le syndrome VEXAS est un syndrome auto-inflammatoire rare associant des manifestations inflammatoires sévères et des anomalies hématologiques, et marqué par une résistance aux thérapeutiques usuelles. La découverte de cette pathologie représente un tournant dans la compréhension des maladies autoinflammatoires systémiques de l'adulte. Bien que des avancées significatives aient été réalisées dans la compréhension des mécanismes génétiques et cellulaires sous-jacents à cette maladie, le syndrome VEXAS reste une pathologie complexe nécessitant une prise en charge multidisciplinaire.

Competing interests: The authors declare that they have no competing interest.

Funding: This research received no external funding.

REFERENCES

1. Breillat P, Terrier B. Aspects cliniques diagnostiques et thérapeutiques du syndrome VEXAS. *Bull Acad Natl Med.* 2025;209(2):310-318. doi:10.1016/j.banm.2024.11.020
2. Stubbins RJ, Cherniawsky H, Chen LYC, Nevill TJ. Innovations en génomique pour les maladies non diagnostiquées : le syndrome VEXAS (vacuoles intracytoplasmiques dans les progéniteurs médullaires, E1 ubiquitine ligase, liée à l'X, syndrome auto-inflammatoire, mutation somatique). *JAMC.* 2022;194(34):E1179-E1183. doi:10.1503/cmaj.211770-f
3. Nakajima H, Kunimoto H. VEXAS syndrome. *Int J Hematol.* 2025;122(3):341-350. doi:10.1007/s12185-024-03799-9
4. Suszek D, Dubaj M, Dembowska A, Bigosiński K. VEXAS syndrome — long recognised, recently named. *Rheumatol Forum.* 2023;9(4):186-191. doi:10.5603/rf.97130
5. Roy B, Othieno J, Fauzee N. VEXAS syndrome: A review on clinical manifestations. *J Biomed Sci.* 2023;10(2):40-48.
6. Loeza-Urbe MP, Hinojosa-Azaola A, Sánchez-Hernández BE, Crispín JC, Apodaca-Chávez E, Ferrada MA, et al. VEXAS syndrome: Clinical manifestations, diagnosis, and treatment. *Reumatol Clin.* 2024;20(1):47-56. doi:10.1016/j.reumae.2023.12.004

7. Loeza-Urbe MP, Hinojosa-Azaola A, Sánchez-Hernández BE, Crispín JC, Apodaca-Chávez E, Ferrada MA, et al. VEXAS syndrome: Clinical manifestations, diagnosis, and treatment. *Reumatología Clínica*. 2024;20(1):47-56. doi:10.1016/j.reumae.2023.12.004
8. 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
9. Abdallahouï M, Lacombe V, Outh R. Manifestations ophtalmologiques au cours du syndrome VEXAS. *Rev Med Interne*. 2024;45(Suppl 1):A84.
10. de Malliard I, De Valence B, Delaune M, et al. Infections fongiques invasives chez les patients suivis pour un syndrome VEXAS : caractéristiques, pronostic et facteurs de risques. *Rev Med Interne*. 2025;46(Suppl 2):A391.
11. Fujiwara K, Morita S, et al. VEXAS syndrome with cochleovestibular involvement. *Auris Nasus Larynx*. 2026;53(1):70-75.
12. Wang Z, Shi H, Jiang Y. Rapid cutaneous remission response to tofacitinib and systemic corticosteroids in VEXAS syndrome with a novel UBA1 mutation. *JAAD Case Rep*. 2026 Feb.
13. Quigley C, Pietris J, Ang T, Zgaga L, Selva D. Ocular features of VEXAS syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Am J Ophthalmol*. 2025;276:50-63. doi:10.1016/j.ajo.2025.03.036
14. Lacombe V. Immunologie (l'actualité scientifique que vous n'auriez pas osé lire ailleurs) : la face cachée du syndrome VEXAS. *Rev Med Interne*. 2025. doi:10.1016/j.revmed.2025.08.008
15. Khitri MY, Hadjadj J, Mekinian A, Jachiet V. Syndrome VEXAS : une mise au point. *Rev Rhum*. 2025;92:662-672. doi:10.1016/j.jbspin.2024.105700
16. Montes D, Hanson AC, Langenfeld HE, et al. Developing efficient predictive models for the diagnosis of VEXAS syndrome. *Semin Arthritis Rheum*. 2025;74:152796. doi:10.1016/j.semarthrit.2025.152796
17. Barros Pinto MP. VEXAS syndrome: more than just vacuoles. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2025;47(4):103984.
18. VEXAS syndrome: cutaneous manifestations and UBA1 gene variants in the diagnosis of a rare autoinflammatory syndrome - Case report. *An Bras Dermatol*. 2025;100(6):501233.
19. Archambeaud A, Cottier JP, Boissais A, et al. Periorbital oedema, trismus, myalgia as muscular manifestations of VEXAS syndrome: a case report and narrative literature review. *Rheumatology (Oxford)*. 2026;65(1):keaf481. doi:10.1093/rheumatology/keaf481
20. Zhu YYJ, Beck DB, Dieudonné Y, Georgin-Lavialle S. Vacuoles, E1 enzyme, X-linked, auto-inflammatory, somatic (VEXAS) syndrome: A comprehensive review of cases across different ethnicities. *Eur J Intern Med*. 2025;138:112-120. doi:10.1016/j.ejim.2025.05.023
21. Singh A, Chaudhary R. VEXAS syndrome: A newly identified X-Linked hematoinflammatory disorder – A comprehensive overview of its genetic, molecular, inflammatory, and clinical landscape. *J Autoimmun*. 2025;154:103425. doi:10.1016/j.jaut.2025.103425
22. Devaux M, Jachiet V, Hirsch P, et al. Syndromes auto-inflammatoires VEXAS-like : à propos de 2 cas. *Rev Med Interne*. 2025;46(3):139-145.
23. Mekinian A, Fain O. Manifestations rhumatologiques des syndromes myélodysplasiques. *Rev Rhum*. 2025 Oct.
24. Zakine E, Rodrigues F, Papageorgiou L, et al. Caractéristiques cliniques et histologiques des manifestations cutanées du syndrome VEXAS : une étude rétrospective centralisée de 59 cas. *Rev Med Interne*. 2022;43:A325-A410.
25. Kusne Y, Ghorbanzadeh A, Dulau-Florea A, et al. Venous and arterial thrombosis in patients with VEXAS syndrome. *Blood*. 2024;143(21):2190-2201. doi:10.1182/blood.2023022329
26. Merger M, Modiano P, Gosset P. Syndrome VEXAS, une présentation cutanée atypique. *Ann Dermatol Venereol*. 2022;2(8 Suppl 1):A280.
27. Zakine E, Rodrigues F, Papageorgiou L, Georgin-Lavialle S, et al. Caractéristiques cliniques et histologiques des manifestations cutanées du syndrome VEXAS : une étude rétrospective centralisée de 59 cas. *Ann Dermatol Venereol FMC*. 2022;2(8 Suppl 1):A74.
28. Al-Hakim A, Goldberg S, Gaillard S, Heiblig M, Beck DB, Savic S. Clinical features in VEXAS syndrome: a systematic review. *Rheumatology (Oxford)*. 2025;64(10):5217-5229. doi:10.1093/rheumatology/keaf293
29. Coattrency Y, De Lorenzi C, Samii K, et al. Syndrome VEXAS : quand y penser ? *Rev Med Suisse*. 2022;18:652-659.
30. Mertz P, Sparks J, Kobrin D, et al. Polychondrite récurrente : meilleures pratiques cliniques en rhumatologie. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2023 Oct.
31. Dellal A, Georgin-Lavialle S, Hadjadj J, Jachiet V, Sellam J, et al. Atteintes articulaires chez les patients atteints du syndrome VEXAS : étude rétrospective multicentrique française du groupe FREVEX. *Rev Rhum*. 2025;92(Suppl 1):A96.
32. Saraux O, Lazaro E, Beylot-Barry M, et al. Manifestations dermatologiques au cours du syndrome VEXAS. *Ann Dermatol Venereol*. 2021;1(8 Suppl 1):A108-A109.
33. Jean A, Hamon A, Saraux O, Seneschal J, et al. Syndrome VEXAS : description clinique et options thérapeutiques. *Lett Rhumatologue*. 2023 Dec;(497).
34. Rulmont J, Tassin F, Keutgens. La cytologie hématologique désuète à l'heure de la biologie moléculaire et de la cytométrie en flux ? Illustration au travers d'un syndrome de VEXAS. *Rev Med Liege*. 2024;79(3):137-142.
35. Thet Mon Oo, Jie Tian Jeanette Koay, Lee SF, et al. Thrombosis in VEXAS syndrome. *J Thromb Thrombolysis*. 2022;53(4):965-970. doi:10.1007/s11239-021-02633-5
36. Mathian A. Syndrome VEXAS et thrombose. *JMV J Med Vasc*. 2024;49(1):10.
37. Zakine E, Schell B, Battistella M, et al. Les lésions cutanées sweetoïdes du syndrome VEXAS sont dues à une infiltration myéloïde de cellules clonales mutées UBA1. *Ann Dermatol Venereol*. 2021;1(8 Suppl 1):A109.
38. Laurent C, Jachiet V, Fain O, Mekinian A. Syndrome VEXAS. *Hématologie*. 2022;28(6):291-299. doi:10.1684/hma.2022.1770
39. Sartre C. Apport de la cytologie dans le VEXAS [thèse]. Bordeaux: Université de Bordeaux, U.F.R. de médecine; 2022. Thèse n°3102.
40. Bert Marcaz C, Fortanier E, Briantais A, et al. Neurological manifestations in patients with VEXAS syndrome. *J Neurol*. 2025;272(2):181. doi:10.1007/s00415-025-12902-x
41. Ribier V, Hadjadj J, Jachiet V, Mekinian A, 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
42. Kusne Y, Ghorbanzadeh A, Dulau-Florea A, Shalhoub R. Thrombose veineuse et artérielle chez les patients atteints du syndrome VEXAS. *Rev Francoph Hémostas Thrombose*. 2024;6(7):A7.

43. Bert-Marcz C, Fortanier E, Briantais A. Atteintes neurologiques au cours du syndrome VEXAS : série rétrospective multicentrique nationale de 30 patients. *Rev Med Interne*. 2023;44(Suppl 2):A324-A325.
44. Cardoneanu A, Rezus II, Burlui AM. Autoimmunity and Autoinflammation: Relapsing Polychondritis and VEXAS Syndrome Challenge. *Int J Mol Sci*. 2024;25(4):2261. doi:10.3390/ijms25042261
45. Hadjadj J, Beck D. VEXAS Syndrome. In: Adam MP, Bick S, Mirzaa GM, et al., editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2026 [updated 2025 May 15]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK614471/>
46. Loeza-Urbe MP, Hinojosa-Azaola A, et al. VEXAS syndrome: Clinical manifestations, diagnosis, and treatment. *Reumatología Clínica (English Edition)*. 2024;20(1):47-56. doi:10.1016/j.reumae.2023.12.004
47. Kobak S. VEXAS syndrome: Current clinical, diagnostic and treatment approaches. *Intractable Rare Dis Res*. 2023;12(3):170-179. doi:10.5582/irdr.2023.01020
48. Jachiet V, Kosmider O, Beydon M, Hadjadj J, et al. Efficacité et innocuité de l'azacitidine dans le syndrome VEXAS : une étude rétrospective à grande échelle de FRENVE. *Blood*. 2025;146(12):1450-1461. doi:10.1182/blood.2024028133
49. Mathurin M, Hirsch P, Jachiet V, et al. A Clinicopathological Description of Kidney Features in VEXAS Syndrome. *Kidney Int Rep*. 2025;10:260-264. doi:10.1016/j.ekir.2024.10.031
50. Ștefan G, Niculescu A, Cinca S, et al. Kidney involvement in VEXAS syndrome: insights from a rare case of secondary amyloidosis and systematic review of renal biopsy confirmed reports. *Clin Rheumatol*. 2025. doi:10.1007/s10067-025-07506-9
51. Perumangote Vasudevan A, Mulavini V, Hashim R, Rondla M, Unnikrishnan D. Manifestations rénales du syndrome VEXAS : revue systématique des caractéristiques cliniques, anatomopathologiques et du pronostic [résumé]. *Arthritis Rheumatol*. 2025;77(Suppl 9).
52. de Valence B, Delaune M, Nguyen Y, et al. Serious infections in patients with VEXAS syndrome: data from the French VEXAS registry. *Ann Rheum Dis*. 2024;83(3):372-381. doi:10.1136/ard-2023-224819
53. Delaune M, de Valence de Minardière B, Jachiet V, et al. Infections sévères chez les patients atteints du syndrome VEXAS : une étude du groupe English VEXAS. *Rev Med Interne*. 2023;44(Suppl 1):A74.