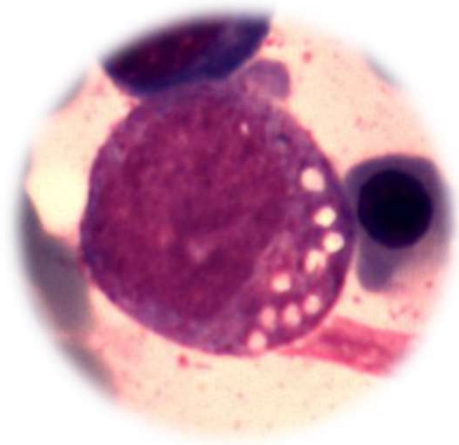




Le syndrome VEXAS

Benjamin Terrier
Médecine Interne
Hôpital Cochin

Olivier Kosmider
Hématologie Biologique
Hôpital Cochin

Chronique d'un cas

- Connaissance en avril 2013 de Mr B. 76 ans
- Antécédents
 - Thrombophilie avec mutation hétérozygote du facteur V Leiden compliquée de thromboses veineuses profondes et embolie pulmonaire
 - Facteurs de risque cardiovasculaires
 - Tremblement étiqueté essentiel

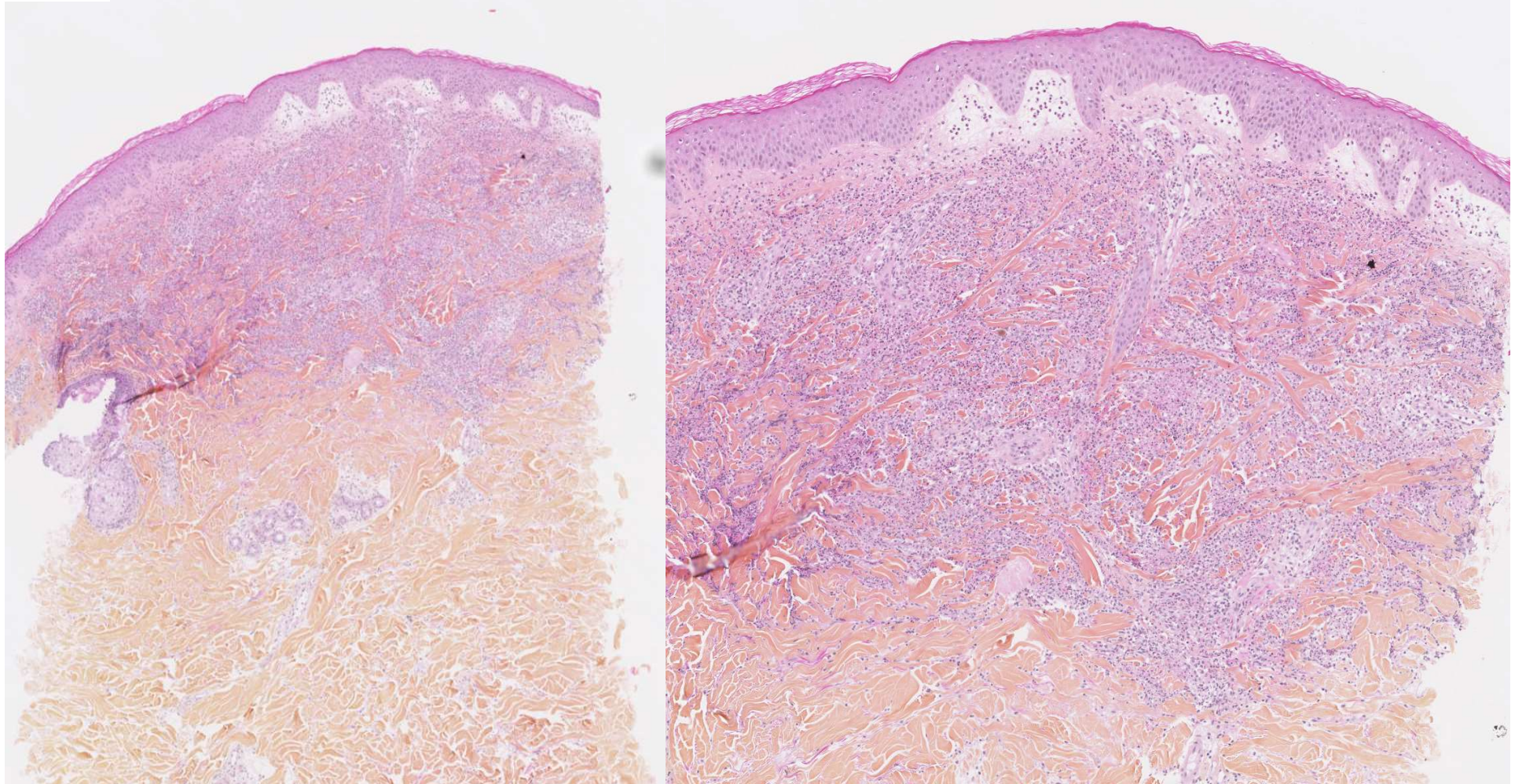
Chronique d'un cas

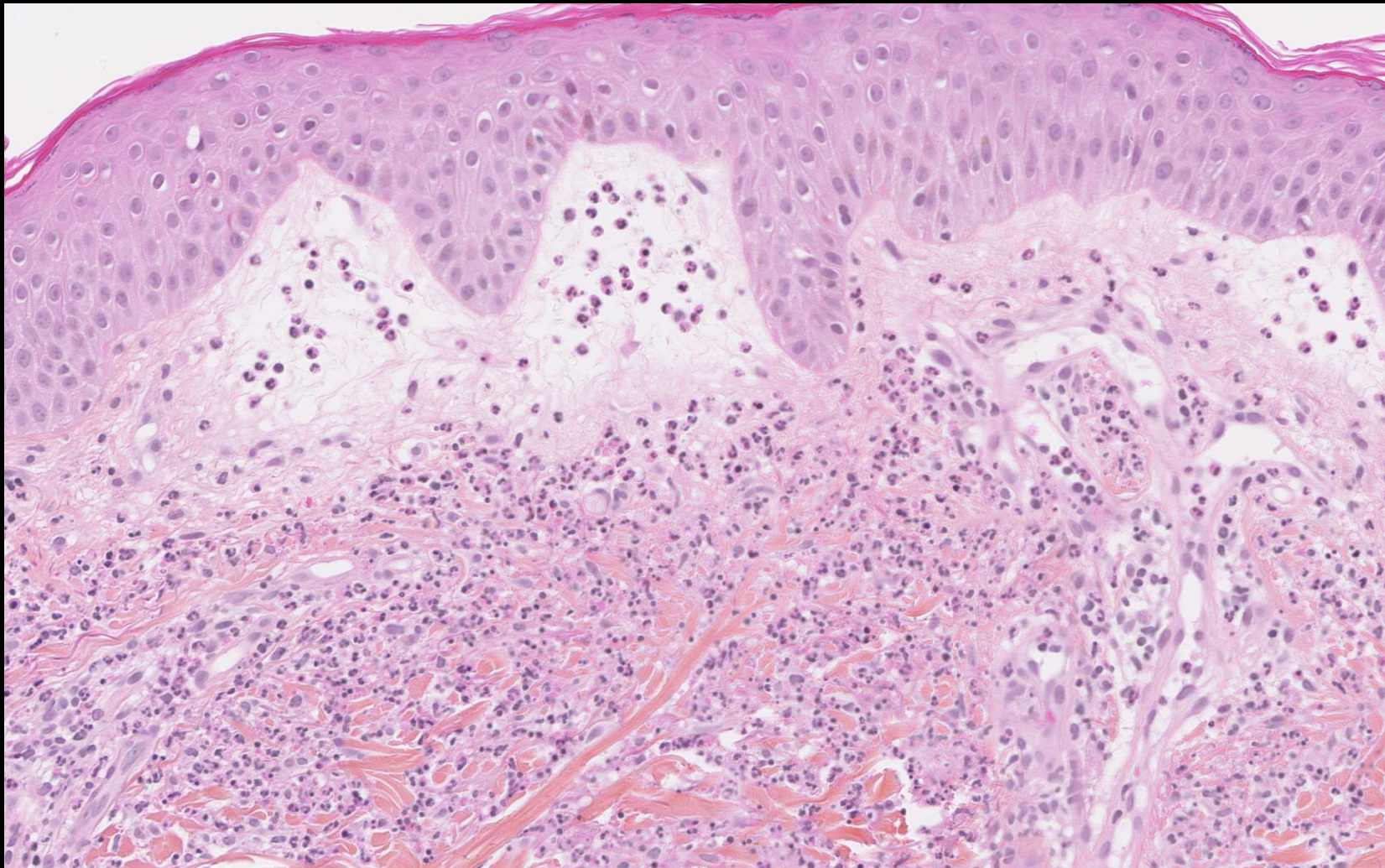
Suivi depuis 2008 pour des lésions cutanées
évoquant une dermatose neutrophilique



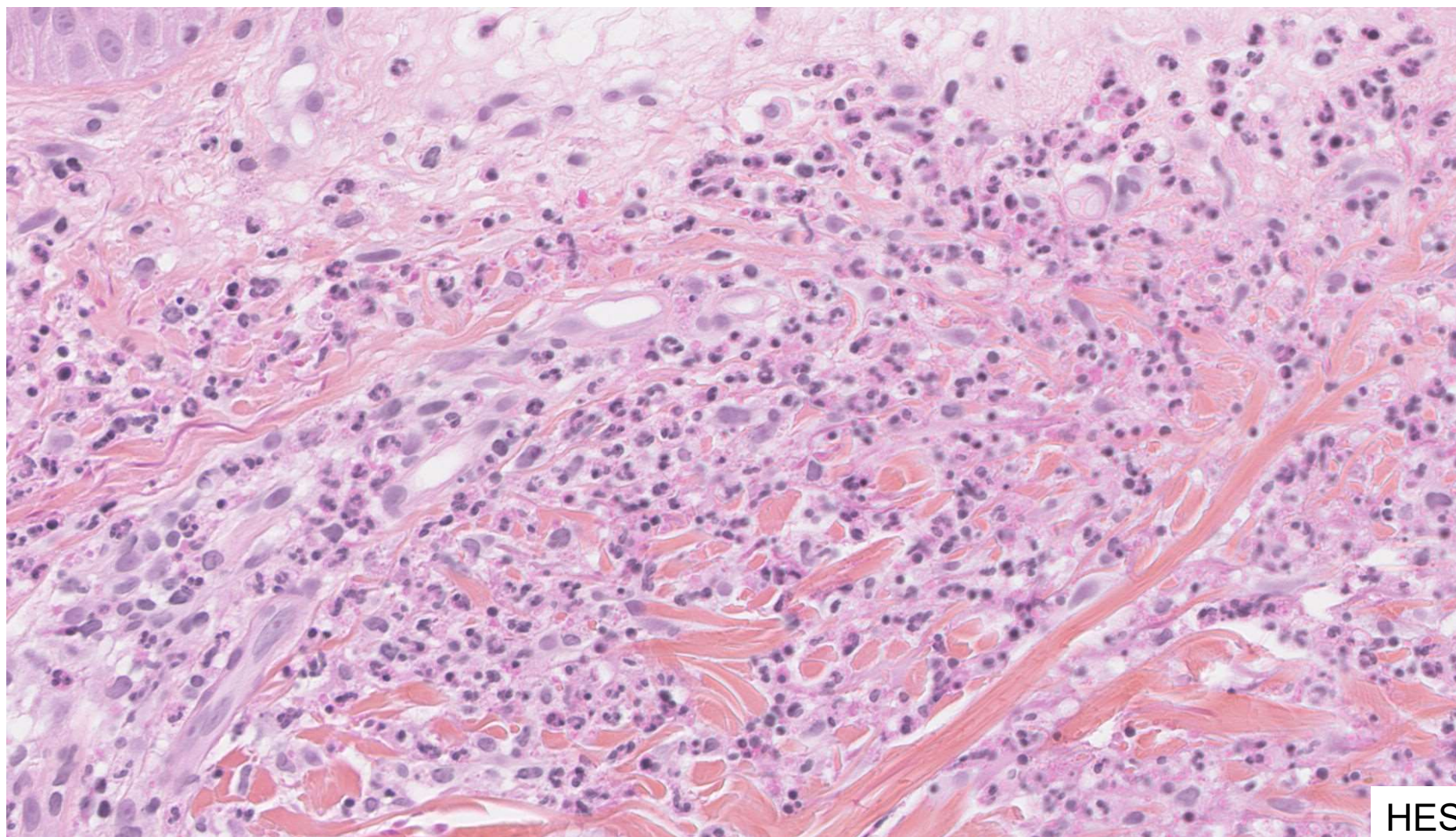
HES

BIOPSIE CUTANEE



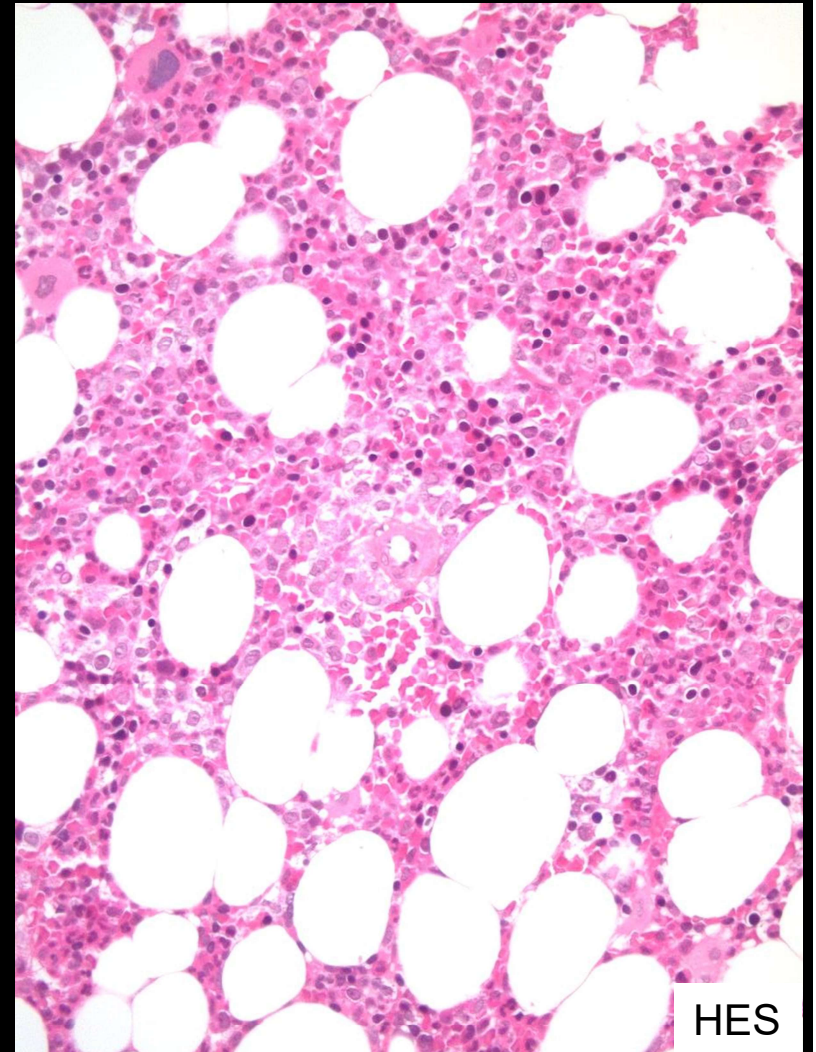
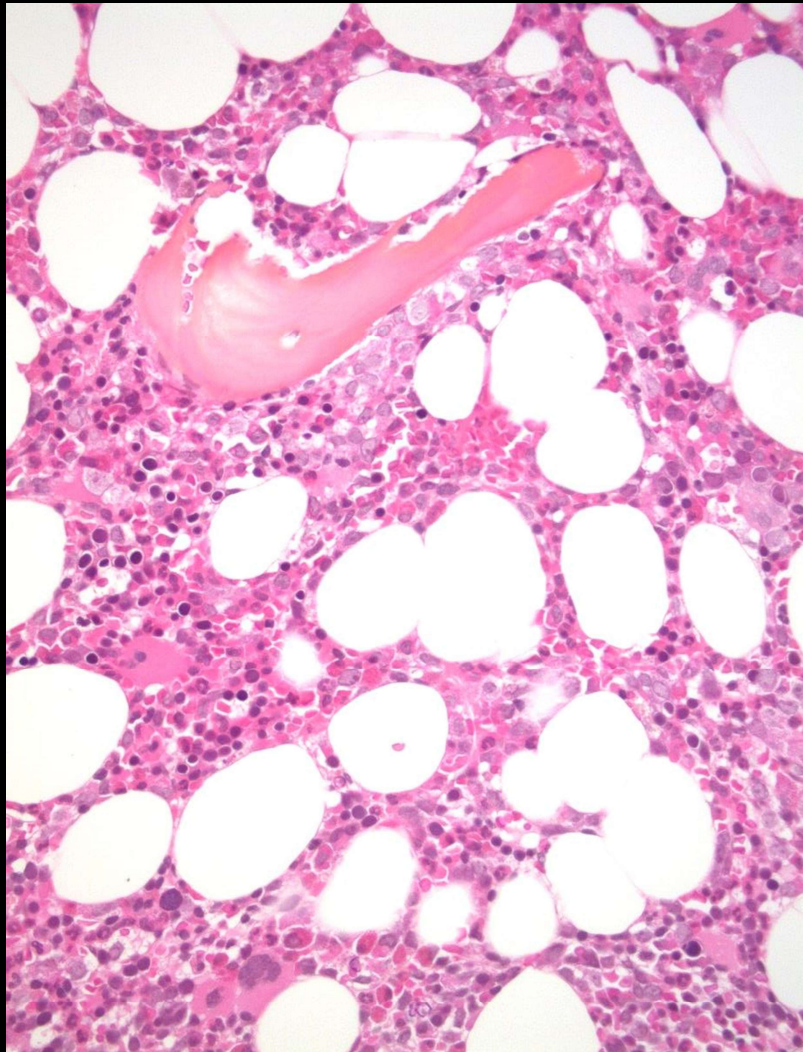


HES



HES

BOM



HES

Chronique d'un cas

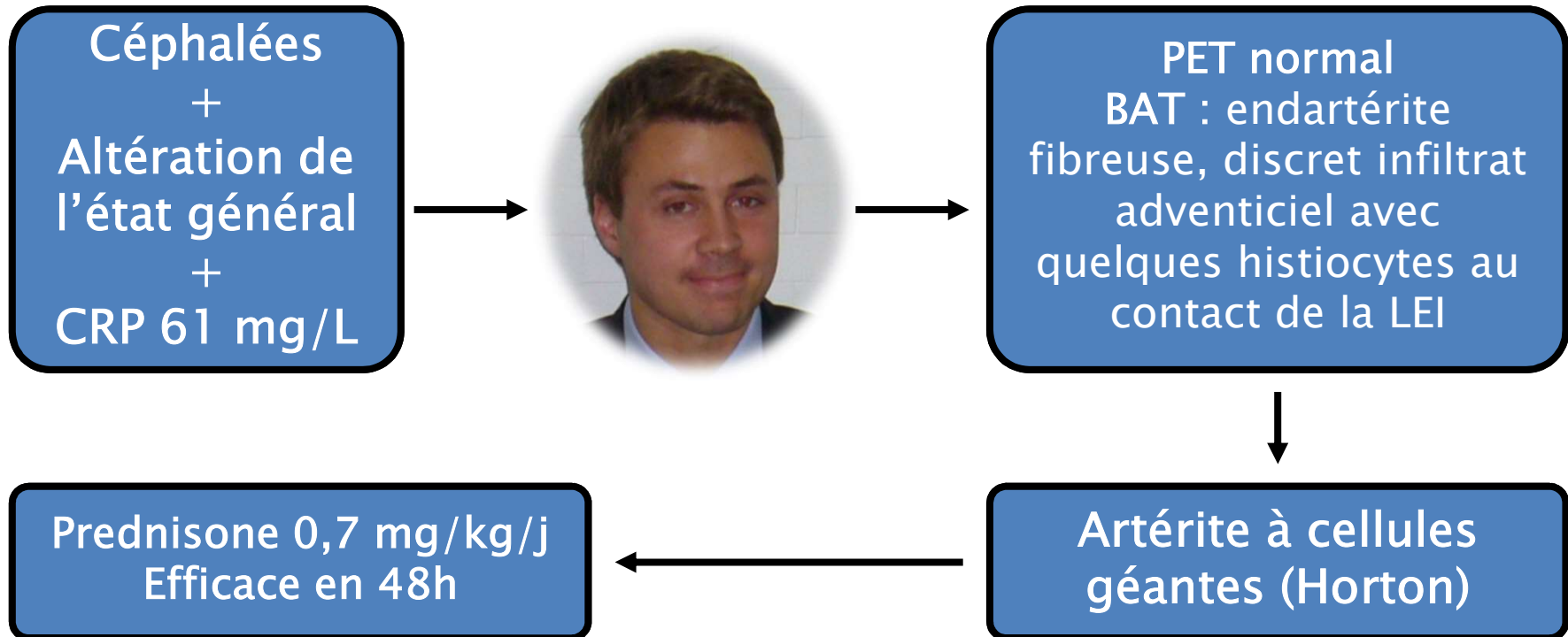
Biopsie cutanée : infiltrat péri-vasculaire et péri-annexiel à prédominance de cellules mononuclées à différenciation monocyttaire, exprimant la myéloperoxydase, pouvant s'intégrer soit dans une localisation cutanée d'un syndrome myélodysplasique, soit d'un syndrome de Sweet histiocytoïde

Recherche de syndrome myélodysplasique négative

- Myélogramme normal avec caryotype normal (46 XY)
- BOM : surreprésentation de la ligne granuleuse avec nombreuses formes matures et immatures

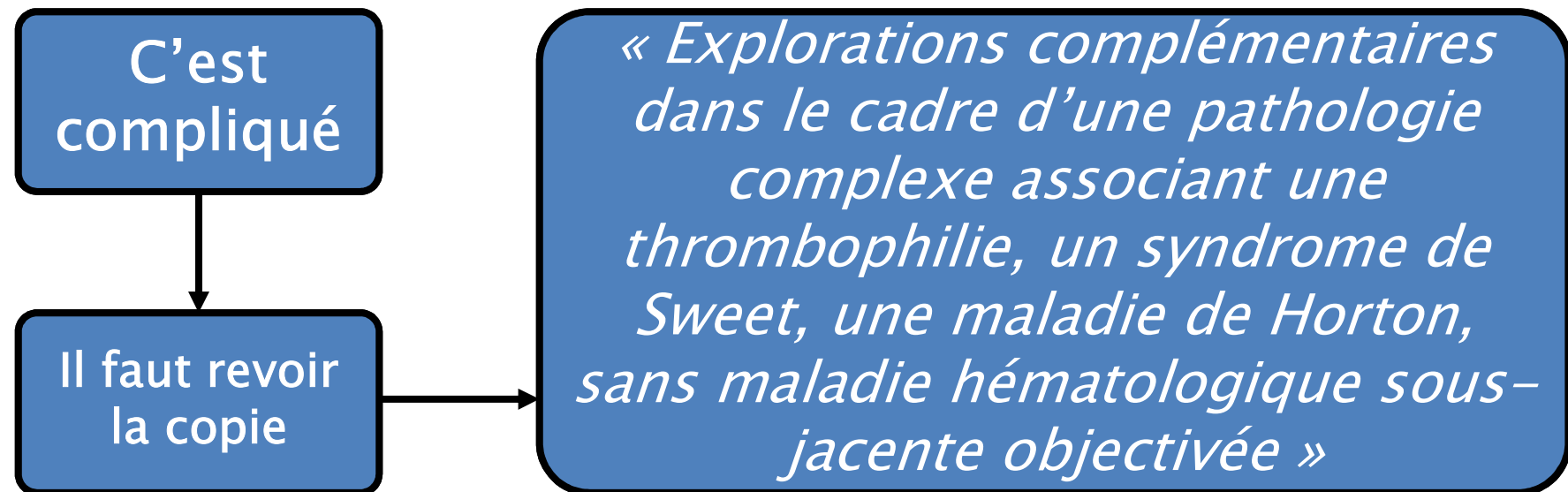
Chronique d'un cas

Avril 2013, alors qu'il est sous 7,5 mg/j de prednisone



Chronique d'un cas

Novembre 2013, récurrence de l'AEG, des lésions cutanées et du syndrome inflammatoire sous 15 mg/j de prednisone



Chronique d'un cas

- Après discussion en RCP d'Hématologie : Initiation d'un traitement par ANAKINRA à la dose de 100 mg/jr par voie SC pour le traitement des manifestations systémiques potentiellement satellite d'une dysgranulopoïèse
- Mauvaise tolérance du traitement par ANAKINRA interrompu dès la 2^{ème} injection en raison d'une recrudescence des poussées cutanées inflammatoires

Chronique d'un cas

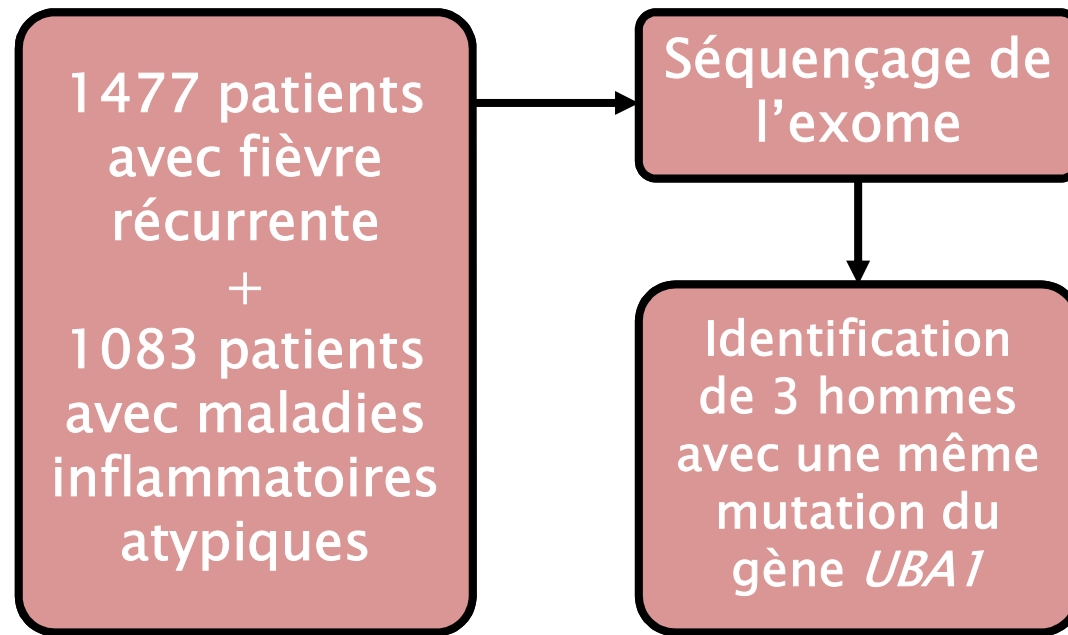
- Réintroduction de l'ANAKINRA en hospitalisation : récurrence des réactions cutanées
- Mise sous Méthotrexate avec cortico-dépendance à 7,5 mg/j
- Décès quelques mois plus tard d'une infection respiratoire basse

Chronique d'un cas

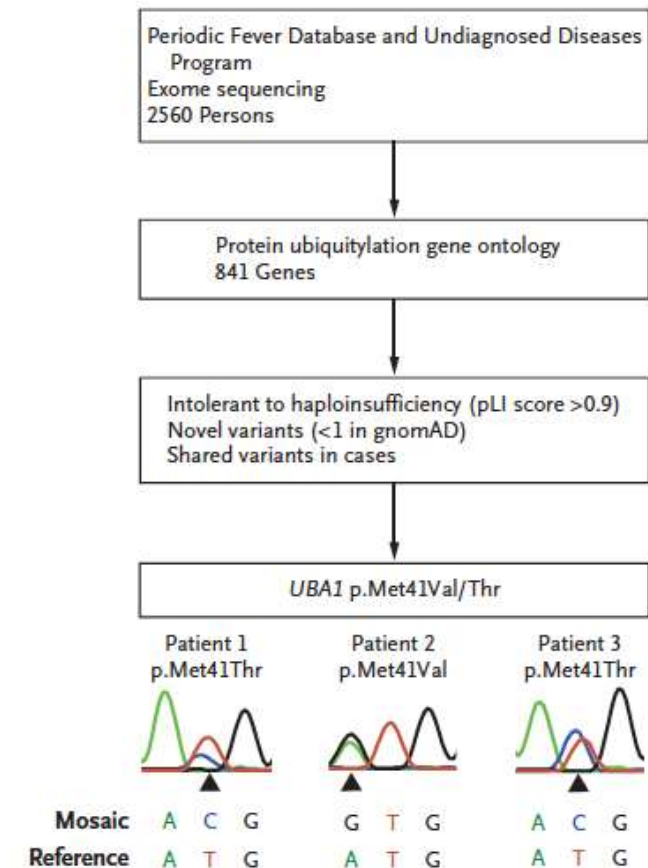


- Novembre 2020, moins d'une semaine après la description d'une nouvelle maladie dans le numéro du N Engl J Med du 27 octobre, est mis en place sur Cochin le séquençage en Sanger du gène *UBA1*
- Le diagnostic rétrospectif de syndrome VEXAS est posé chez Mr B.

Les maladies inflammatoires chroniques et inexpliquées de l'adulte



Beck, N Engl J Med, 2020



Une manière élégante de s'y retrouver...

Stratégie *Phenotype-first*
La plus utilisée



Stratégie *Genotype-first*



Description d'une nouvelle maladie

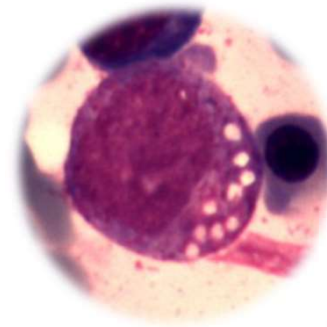
Vacuoles

Enzyme E1

X-linked

Auto-inflammatoire

Somatic

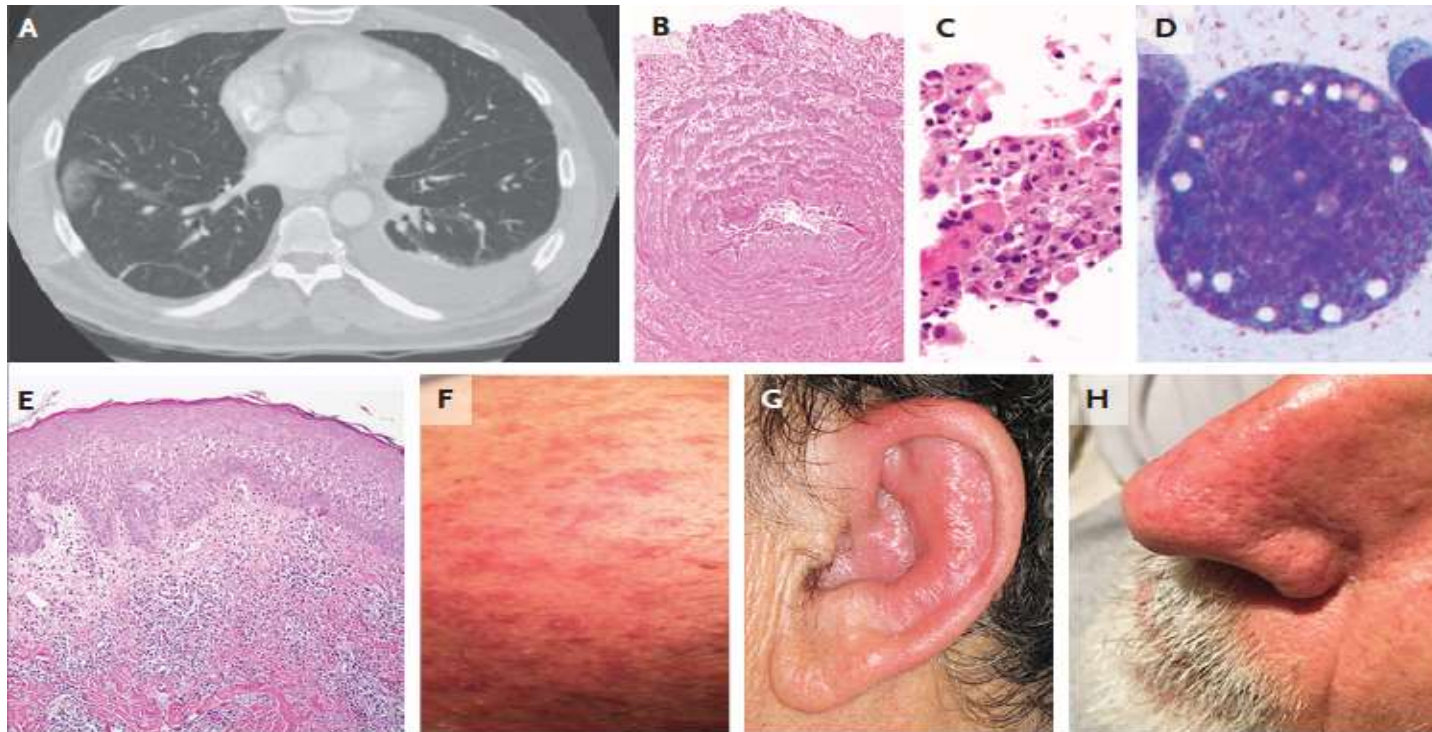


Autres causes
OH
Carence cuivre, Intox
zinc
Hémopathies myéloïdes



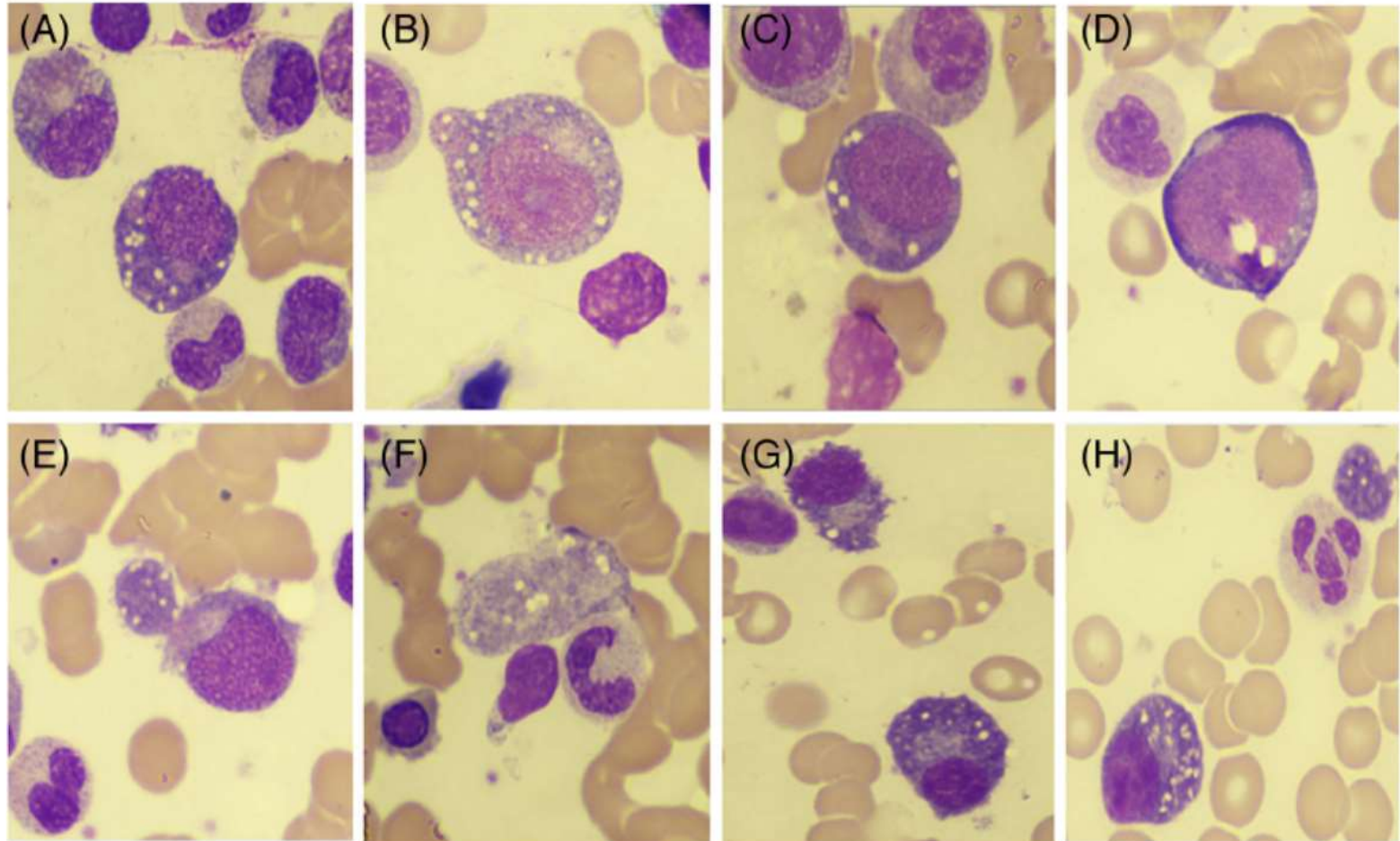
Beck, N Engl J Med, 2020

Spectre clinico-biologique du VEXAS



Beck, N Engl J Med, 2020

Vacuoles



*Fan et al AJH
2021*

Spectre clinico-biologique « initial » du VEXAS

Characteristic Participants (N=25)

Demographic characteristics

Male sex — no. (%)	25 (100)
Median age at onset (range) — yr	64 (45–80)
Died before the current study — no. (%)	10 (40)

Genetic characteristics

Somatic <i>UBA1</i> (NM_003334.3) variant (p.Met41) — no. (%)	25 (100)
p.Met41Thr (c.122T→C)	15 (60)
p.Met41Val (c.121A→G)	5 (20)
p.Met41Leu (c.121A→C)	5 (20)

Key clinical features

Fever — no. (%)	23 (92)
Skin involvement — no. (%)†	22 (88)
Pulmonary infiltrate — no. (%)	18 (72)
Ear and nose chondritis — no. (%)	16 (64)
Venous thromboembolism — no. (%)	11 (44)
Macrocytic anemia — no. (%)	24 (96)
Bone marrow vacuoles — no./total no. (%)	18/18 (100)

Laboratory findings

Median C-reactive protein (IQR) — mg/liter	73 (18–128)
Median ESR (IQR) — mm/hr	97 (64–124)

Current or past treatment

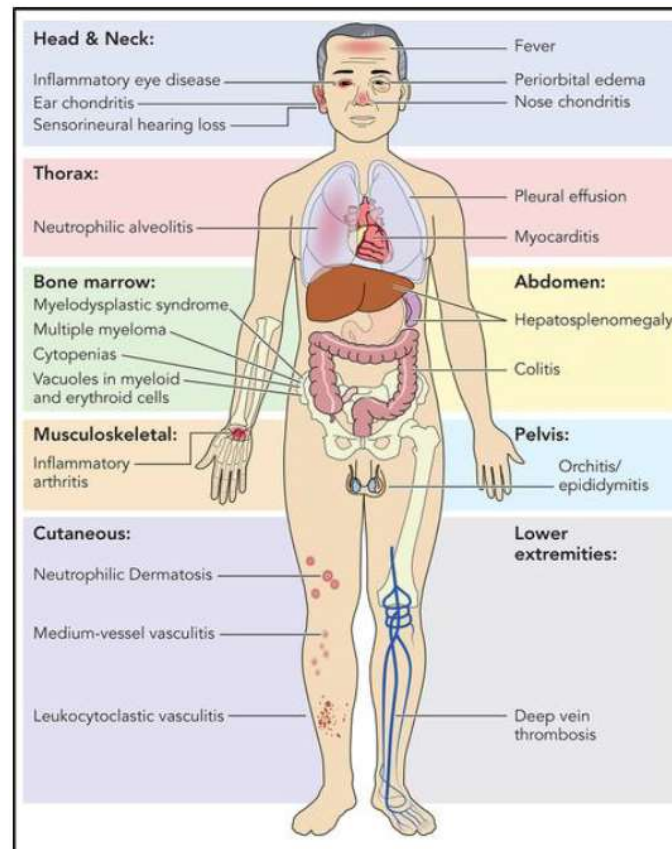
Glucocorticoids — no. (%)	25 (100)
Median no. of synthetic DMARDs (IQR)	2 (1–3)
Median no. of biologic or target synthetic DMARDs (IQR)	2 (0.5–3)

Diagnostic or classification criteria that were met — no. (%)

Relapsing polychondritis	15 (60)
Sweet's syndrome	8 (32)
Myelodysplastic syndrome	6 (24)
Multiple myeloma or monoclonal gammopathy of undetermined significance	5 (20)
Polyarteritis nodosa	3 (12)
Giant-cell arteritis	1 (4)

Beck, N Engl J Med, 2020

Spectre clinico-biologique du VEXAS

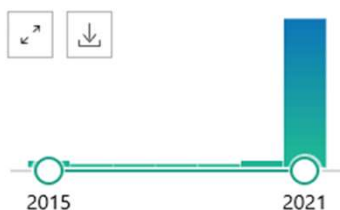


Grayson, Blood, 2021

Descriptions de « petites » cohortes...



RESULTS BY YEAR



TEXT AVAILABILITY

Référence publication	Nombre de patients VEXAS	Age moyen	Types de mutations de <i>UBA1</i>					Vacuoles médullaires	SMD
			p.Met41 c.121A>C	p.Met41 c.122T>C	p.Met41 c.121A>G	Mutation Splice	p.Ser56		
Beck et al, 2020	25	64 ans (45-80)	5/25 (20%)	15/25 (60%)	5/25 (20%)			(25/25) 100%	(6/25) 24%
Bourbon et al, 2021	9	66 ans (47-83)	1/11 (9%)	5/11 (46%)	3/11 (27%)	2/11 (18%)		Non décrit	(6/11) 55%
Van der Made et al, 2021	12	67 ans (47-79)	1/12 (8%)	7/12 (58%)	4/12 (33%)			Non décrit	4/12 (33%)
Fan et al, 2021	1	70 ans	1/1 (100%)					1/1 (100%)	0/1 (0%)
Huang et al, 2021	1	61 ans	1/1 (100%)					1/1 (100%)	1/1 (100%)
Alhomida et al, 2021	1	60aine	1/1 (100%)					1/1 (100%)	0/1 (0%)
Lee et al, 2021	1	69 ans	1/1 (100%)					1/1 (100%)	1/1 (100%)
Tsuchida et al, 2021	8	72.1 ans (67-78)	3/8 (38%)	3/8 (38%)	2/8 (25%)			7/8 (88%)	Non décrit
Poulter et al, 2021	10	68 ans (60-76)		5/10 (50%)	3/10 (30%)	1/10 (10%)	1/10 (10%)	Non décrit	Non décrit
Barba et al, 2021	1	51 ans		1/1 (100%)				1/1 (100%)	0/1 (0%)
Zhao et al 2021	4	69 ans (57-78)		2/4 (50%)	1/4 (25%)	1/4 (25%)		4/4 (100%)	4/4 (100%)
Takahashi et al, 2021	1	55 ans			1/1 (100%)			1/1 (100%)	1/1 (100%)
Himmelmann et al, 2021	1	77 ans	Pas d'accès						
Templé et al, 2021	2	72.5 ans (71-74)				2/2 (100%)		0/2 (0%)	2/2 (100%)

- 113 cas de VEXAS au 09 octobre 2021...

Spectre clinico-biologique du VEXAS



Série française

French VEXAS group

116 patients

- Homme (96%)
- Lésions cutanées (84%)
- Fièvre (64%)
- Amaigrissement (62%)
- Atteinte pulmonaire (50%)
- Atteinte oculaire (39%)
- Chondrites (36%)
- MVTE (35%)



Syndrome myélodysplasique dans 58 cas (50%)

VEXAS-SMD ayant :

- Plus de fièvre (76 vs 55%)
- Plus d'atteinte digestive (22 vs 5%)
- Plus d'infiltrats pulmonaires (54 vs 29%)
- Plus d'arthralgies (40 vs 17%)

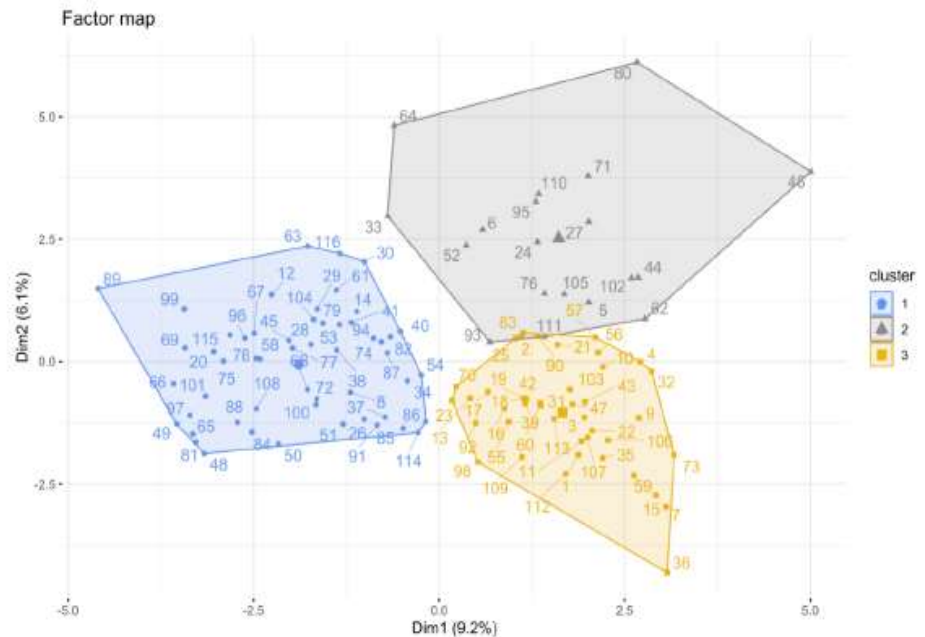
Georgin-Lavialle, Br J Dermatol, 2021

Spectre clinico-biologique du VEXAS

Analyse non supervisée :

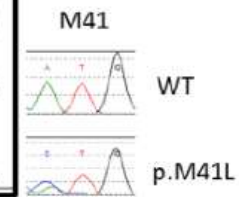
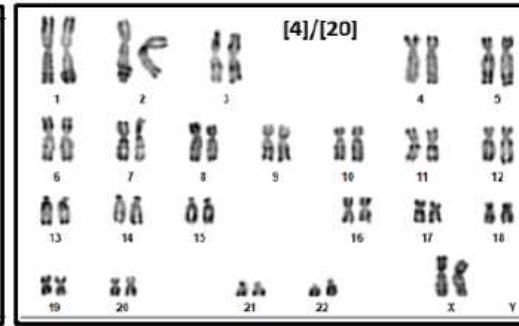
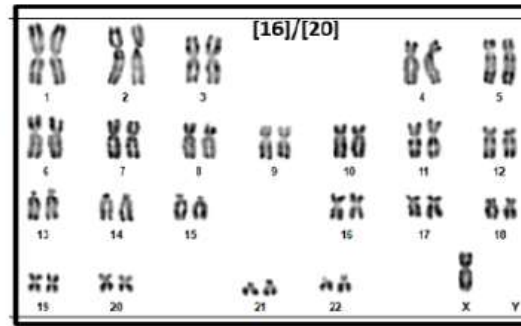
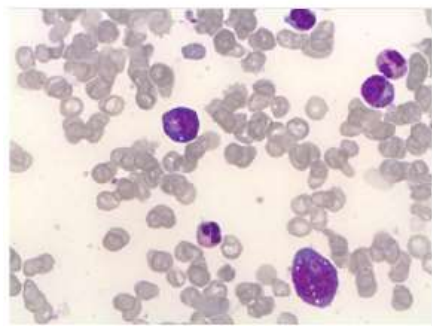
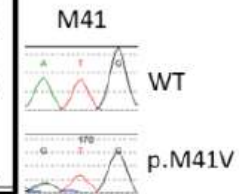
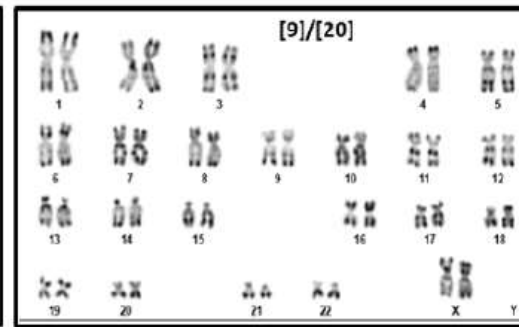
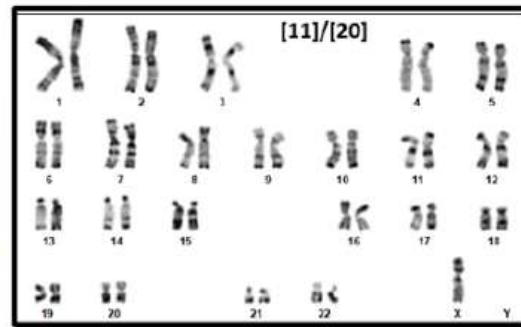
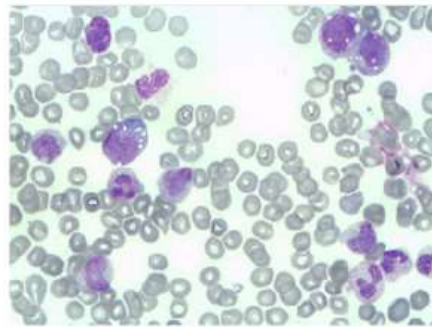
- Cluster 1 (47%) : maladie légère à modérée, mutation p.M41Leu
- Cluster 2 (16%) : chondrites, atteinte pulmonaire, SMD sous-jacent, mortalité élevée
- Cluster 3 (37%) : AEG +++, vascularite cutanée, CRP élevée, peu de chondrites

Survie à 5 ans : 84,2% dans cluster 1, 50,5% dans cluster 2, 89,6% dans cluster 3



Georgin-Lavialle, Br J Dermatol, 2021

Maladie « presque » uniquement masculine



Arlet, Terrier, Kosmider, NEJM, 2021



Jérémie Dion suspectait déjà cette entité

	Overall (n = 142)	Cluster 1 (hematologic phenotype) (n = 12)	Cluster 2 (respiratory phenotype) (n = 37)	Cluster 3 (mild phenotype) (n = 93)	P
% of total	100	9	26	65	–
Women	86 (61)	2 (17)	21 (57)	63 (68)	0.003
Age >55 years†	33 (23)	7 (58)	4 (11)	18 (19)	0.02
Steroids	133 (94)	12 (100)	37 (100)	84 (90)	0.08
Immunosuppressive agents	56 (39)	4 (33)	31 (83)	21 (23)	<0.0001
Biologic agents	22 (15)	7 (58)	12 (32)	3 (3)	<0.0001
Interventional bronchoscopy	5 (3.5)	0 (0)	5 (13.5)	0 (0)	0.001
No. of treatment lines ≥3‡	42 (30)	7 (58)	24 (65)	11 (12)	<0.0001
Death	16 (11)	7 (58)	5 (13)	4 (4)	<0.0001
Serious infection	26 (18)	7 (58)	13 (35)	6 (6.5)	<0.0001
ICU admission	18 (13)	6 (50)	10 (27)	2 (2)	<0.0001
Remission	15 (11)	0 (0)	0 (0)	15 (16)	0.02

VEXAS

Dion, Arthritis Rheumatol, 2016

Polychondrite atrophiante et VEXAS

- Signes cliniques de polychondrite atrophiante (PCA) retrouvés chez 50% des VEXAS
- Cohorte de 92 PCA → Mutation somatique de *UBA1* chez 7 (7,6%)

PCA-VEXAS vs PCA

Homme

≥ 45 ans

Fièvre, chondrites auriculaires, atteinte cutanée, TVP, infiltrats pulmonaires

Moins de chondrite trachéale

Mortalité +++ (27 vs 2%)

Algorithme décisionnel devant une PCA

- Homme
- VGM >100 fL
- Plaquettes <200 G/L

Diagnostic de VEXAS-RP
(Se 100%, Sp 96%)

Ferrada, Arthritis Rheumatol, 2021

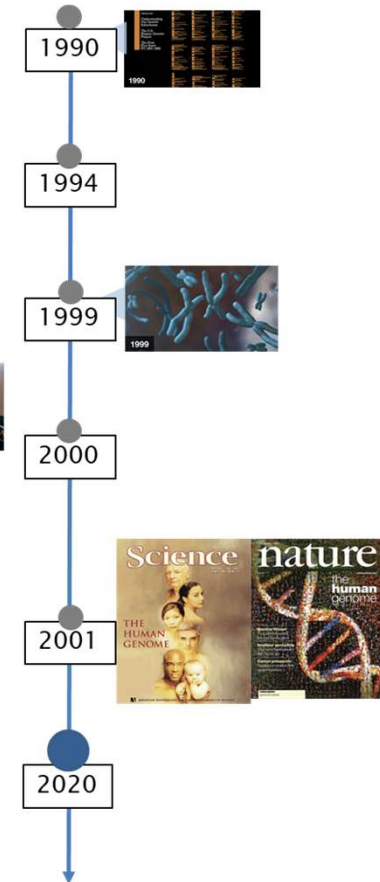
La révolution génétique...

Depuis les années 1990 :

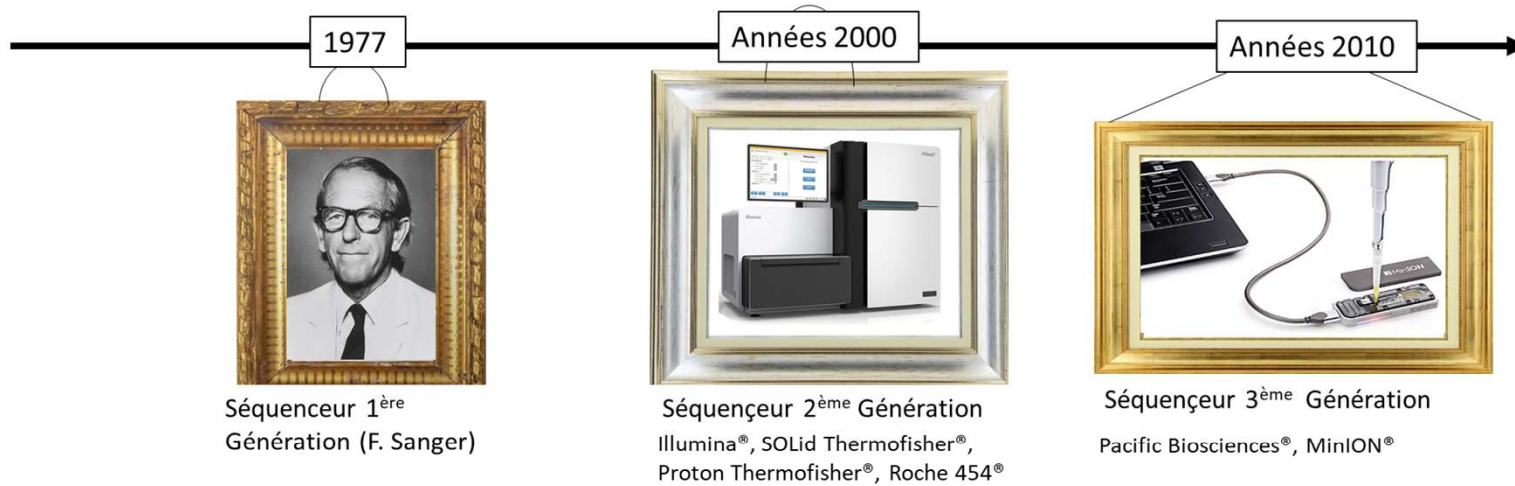
- Amélioration de la compréhension des maladies constitutionnelles et somatiques
- Découverte de l'implication de nouveaux gènes dans la genèse de maladie

ORIGINAL ARTICLE

Somatic Mutations in *UBA1* and Severe Adult-Onset Autoinflammatory Disease



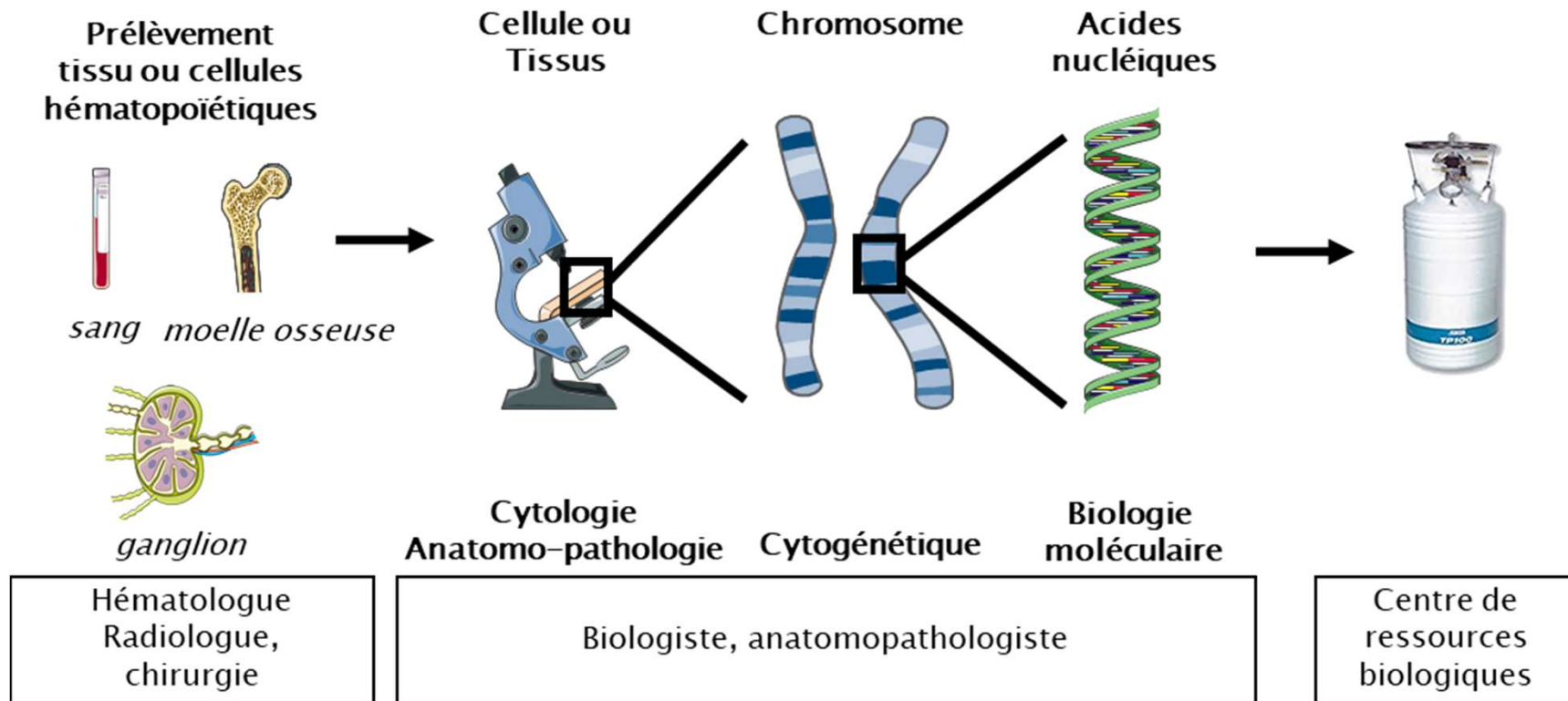
Les armes des révolutionnaires...



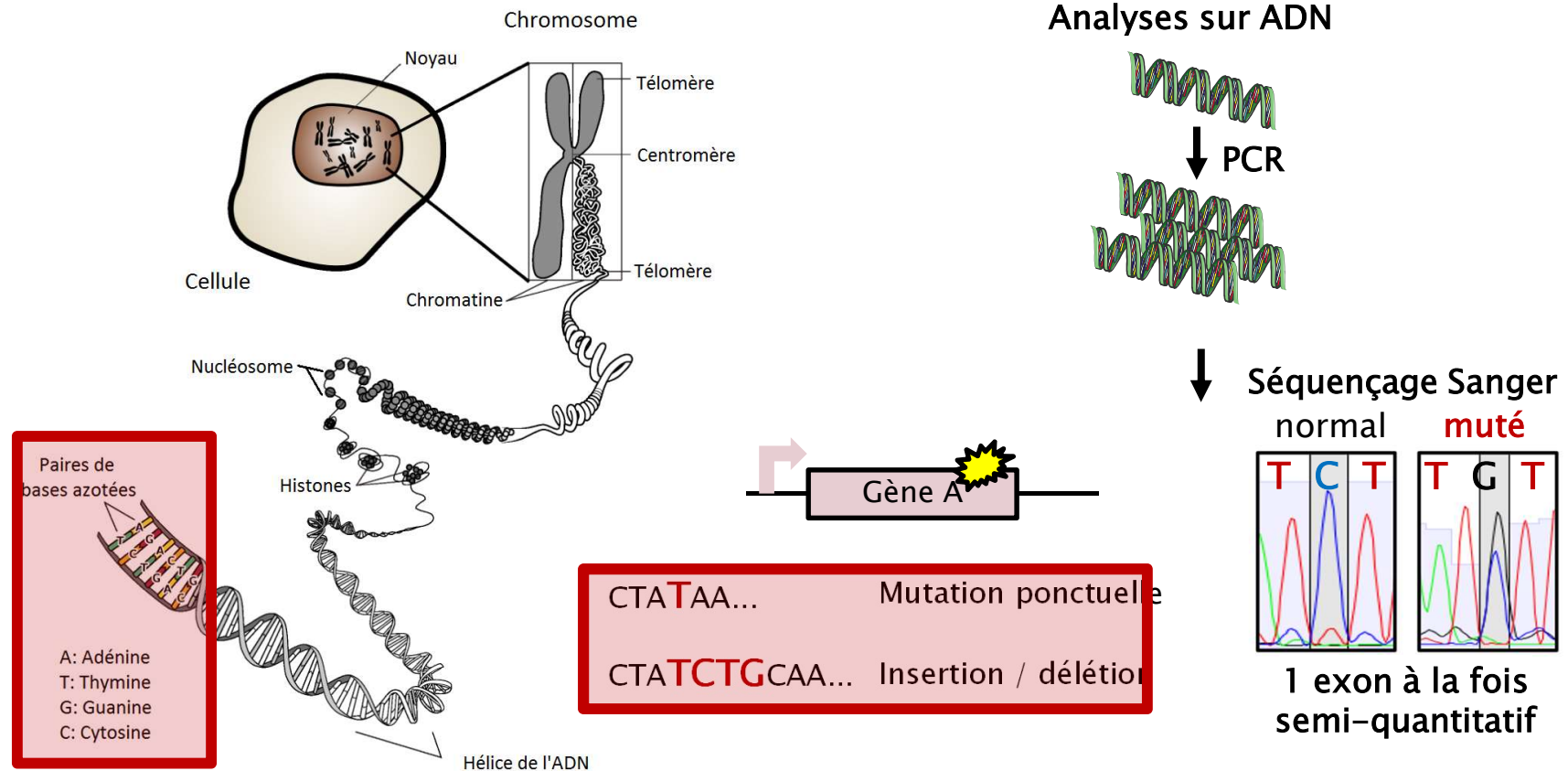
Sensibilité	15-20%	<1% *	1%*
Spécificité	100%	100%	<99%
Taille des fragments	< 800pb	<500 pb	Longs fragments 20-200Kb
Taux d'erreurs de séquençage	0,1%	0,1 à 1 %	10 à 30 %

* Dépend filtres bio-informatiques appliqués

Sur quel matériel travailler ?



Quelle méthodologie en 1^{ère} intention ?

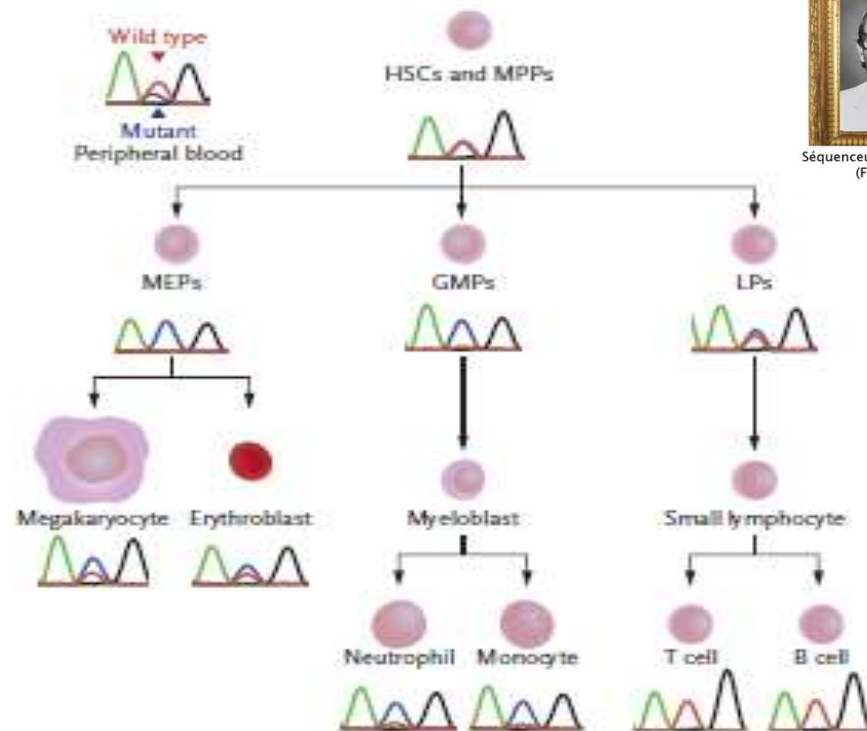


Quelle méthodologie en 1^{ère} intention ?

ORIGINAL ARTICLE

Somatic Mutations in *UBA1* and Severe Adult-Onset Autoinflammatory Disease

- Mutation présente dans les cellules progénitrices médullaires
- Mutation présente dans les cellules myéloïdes matures
- Mutation absente des cellules lymphoïdes matures

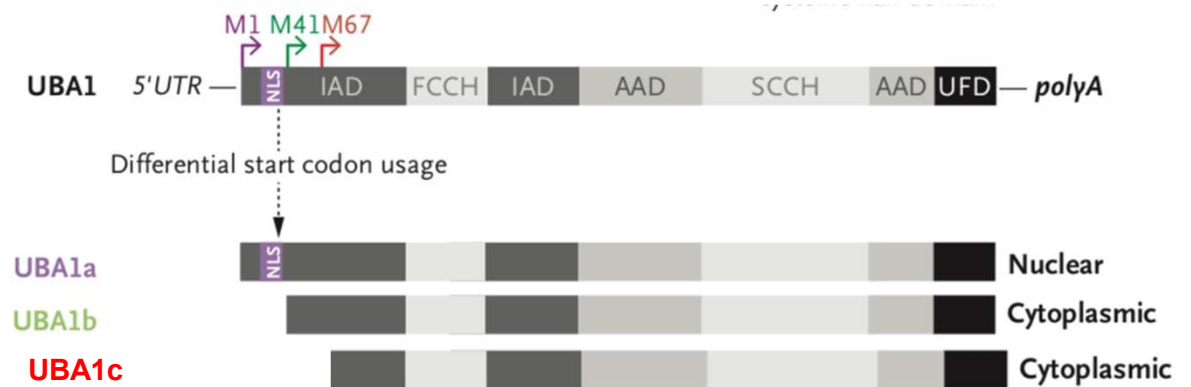
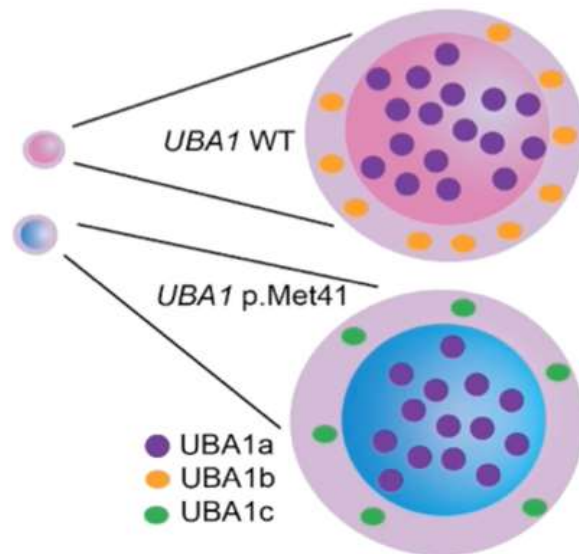


Beck, *N Engl J Med*, 2020

Conséquences des anomalies de la M41...

Une isoforme courte

Cellule saine

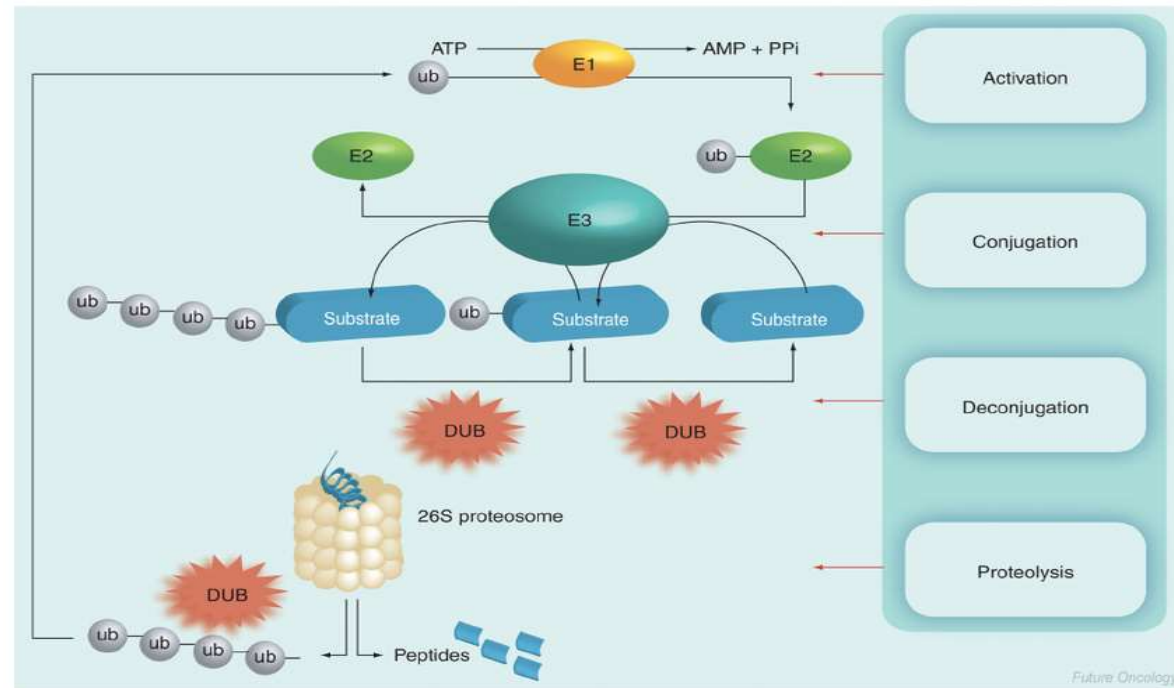


Cellule « VEXAS »

UBA1 (E1) : gène du système ubiquitine-protéasome

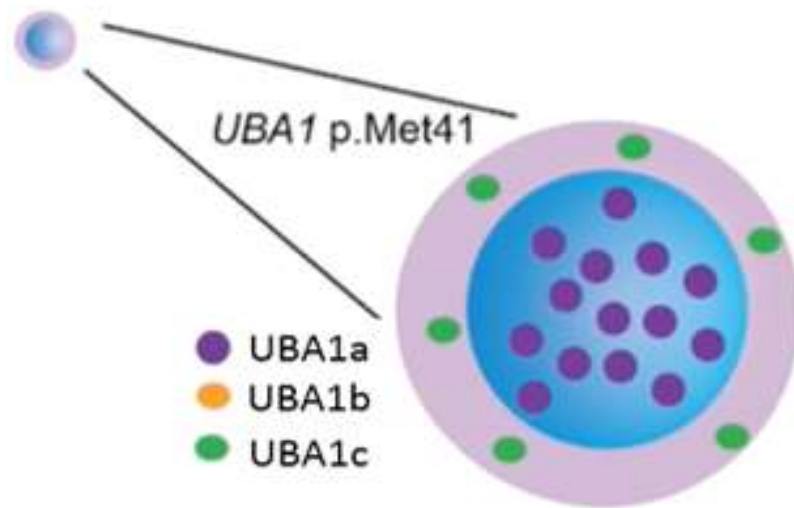
- Ubiquitination des protéines : adressage des protéines ubiquitinées
 - au protéasome, organe de destruction protéique

- Action successive de E1 codée par UBA1, puis E2 et E3

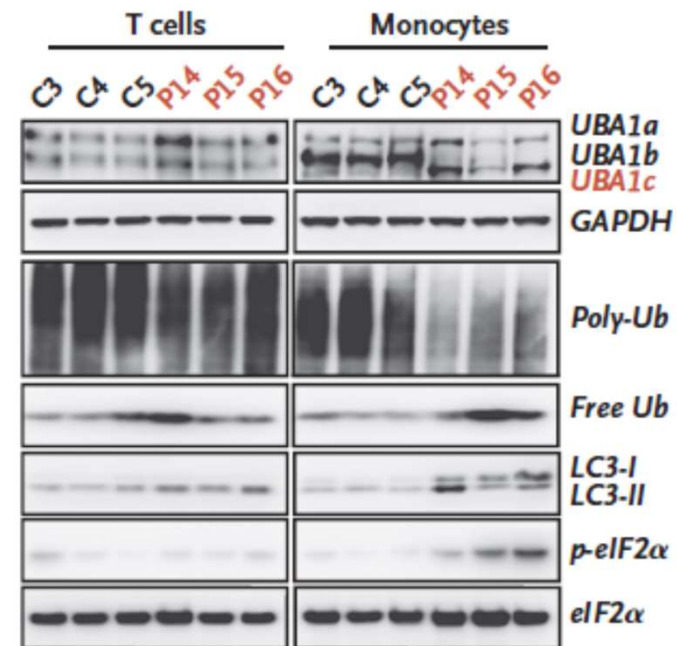


Nicholson et al

Conséquences fonctionnelles de la mutation



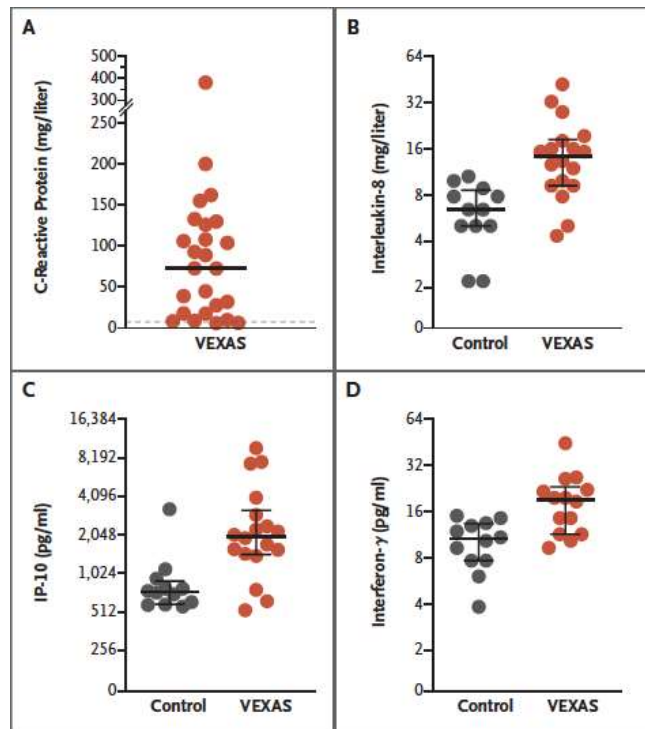
Immunoblotting from Isolated T cells and Monocytes



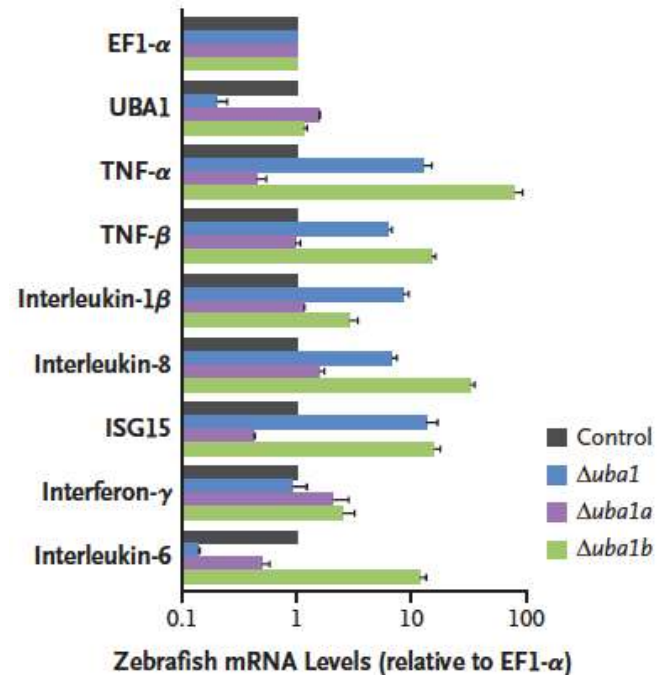
Beck, *N Engl J Med*, 2020

Conséquences fonctionnelles de la mutation

Cytokines plasmatiques

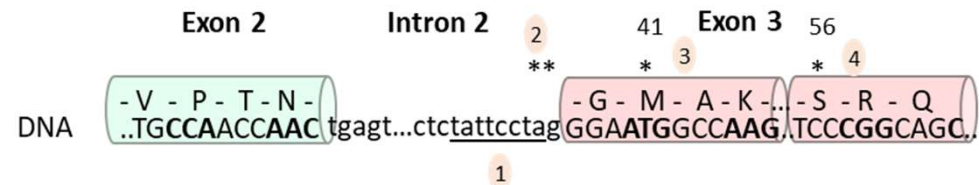
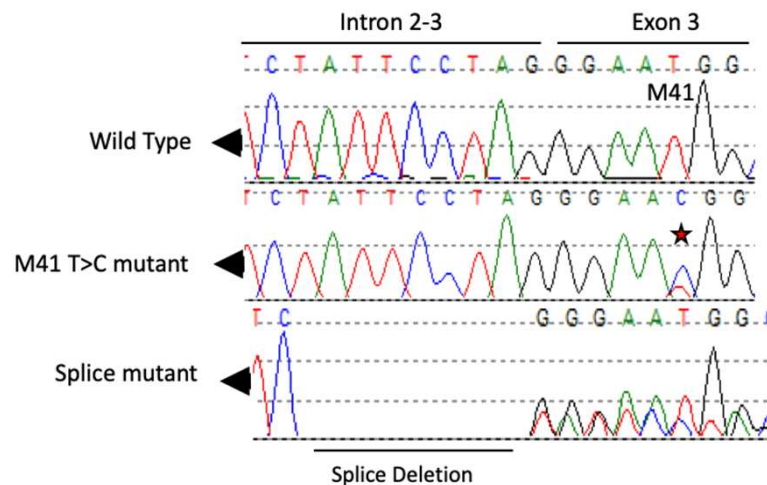


Etude fonctionnelle de la mutation chez le Zebrafish



Beck, N Engl J Med, 2020

Découverte de nouvelles mutations

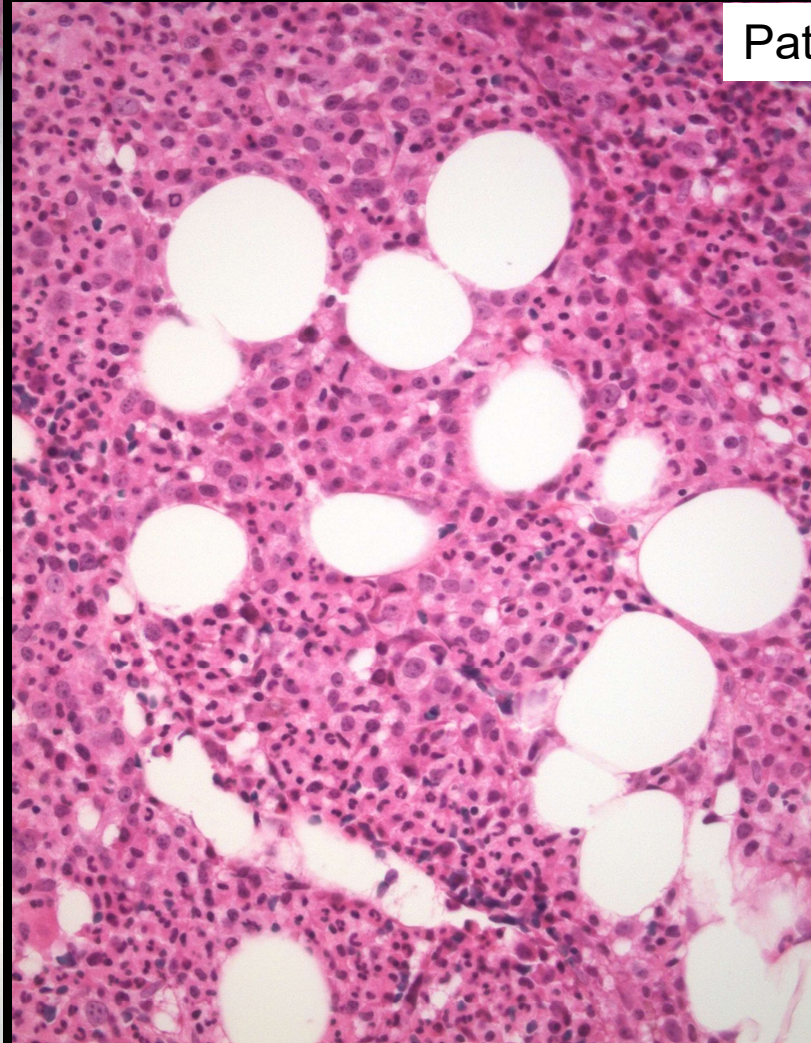


- 1 Deletion splice : c.118-9_118-2del
- 2 Splice point mutation : c.118-1 et c.118-2
- 3 Mutation p.Met41
- 4 Mutation p.Ser56

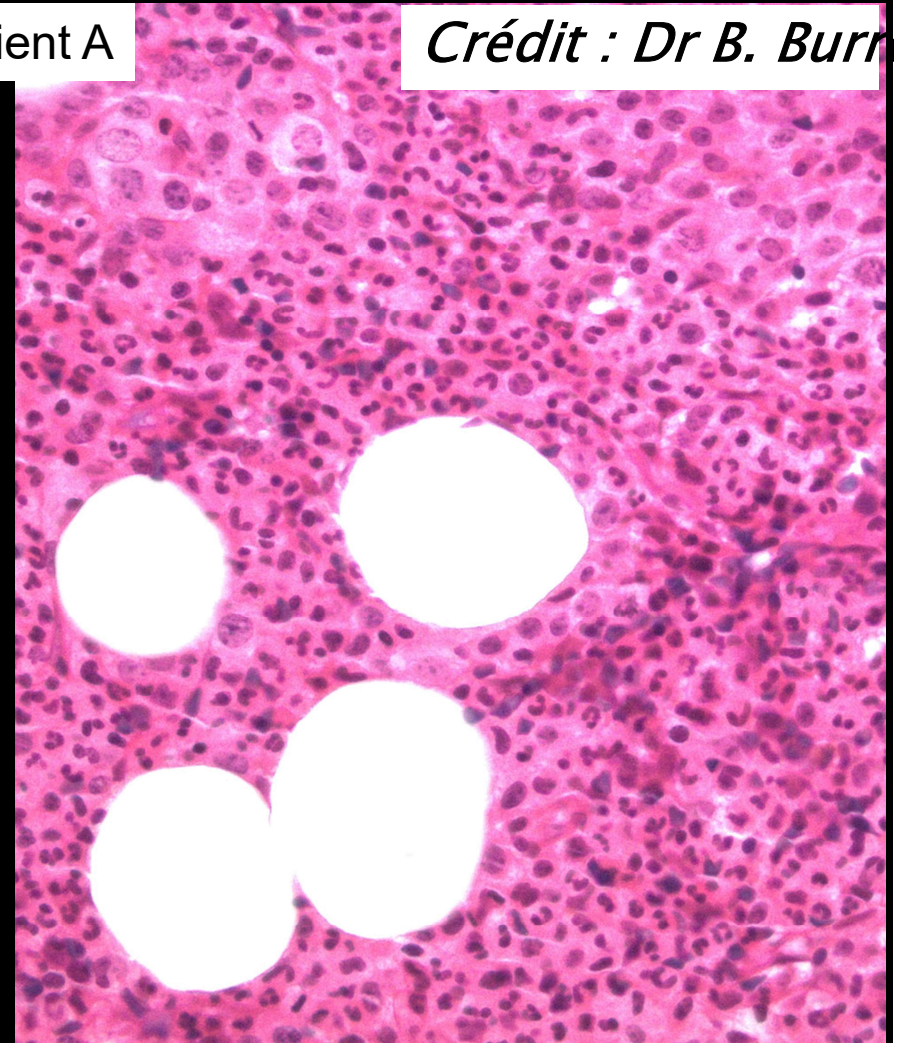
« Atypical splice site mutations causing VEXAS syndrome »
Rheumatology, 2021

Histologie médullaire du syndrome VEXAS

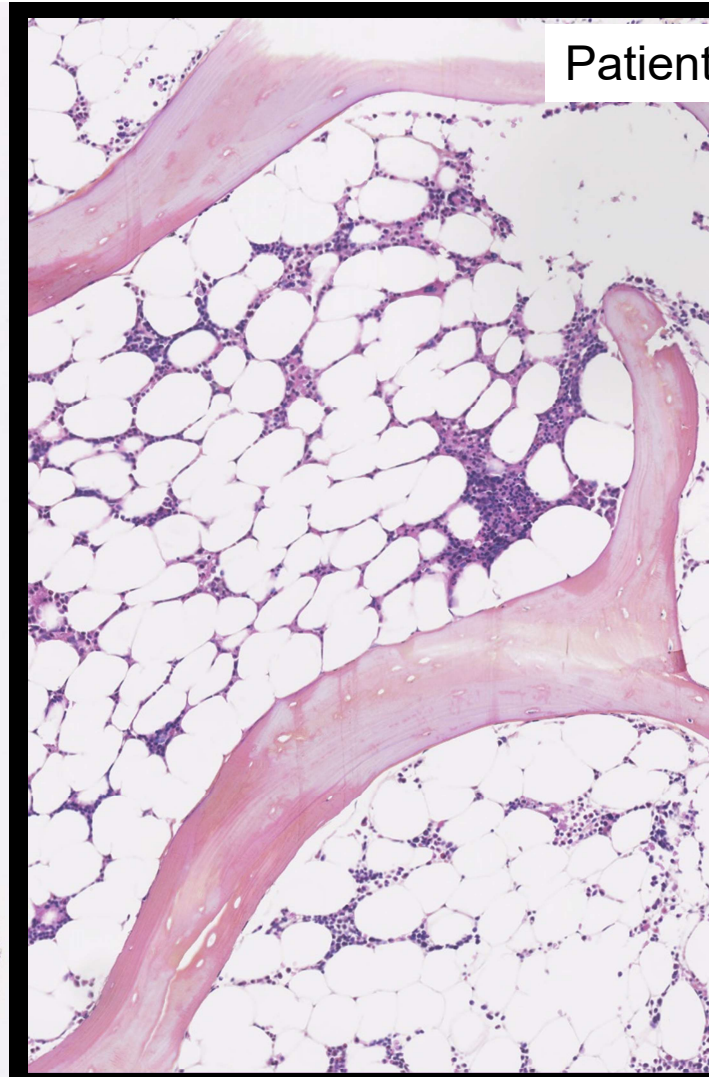
- Hétérogénéité morphologique +++
- Cellularité médullaire
- Anomalies lignée granuleuse +++
- Anomalies discrètes de la lignée érythroblastique
- Pas de fibrose médullaire
- Anomalies peu marquées de la lignée mégacaryocytaire



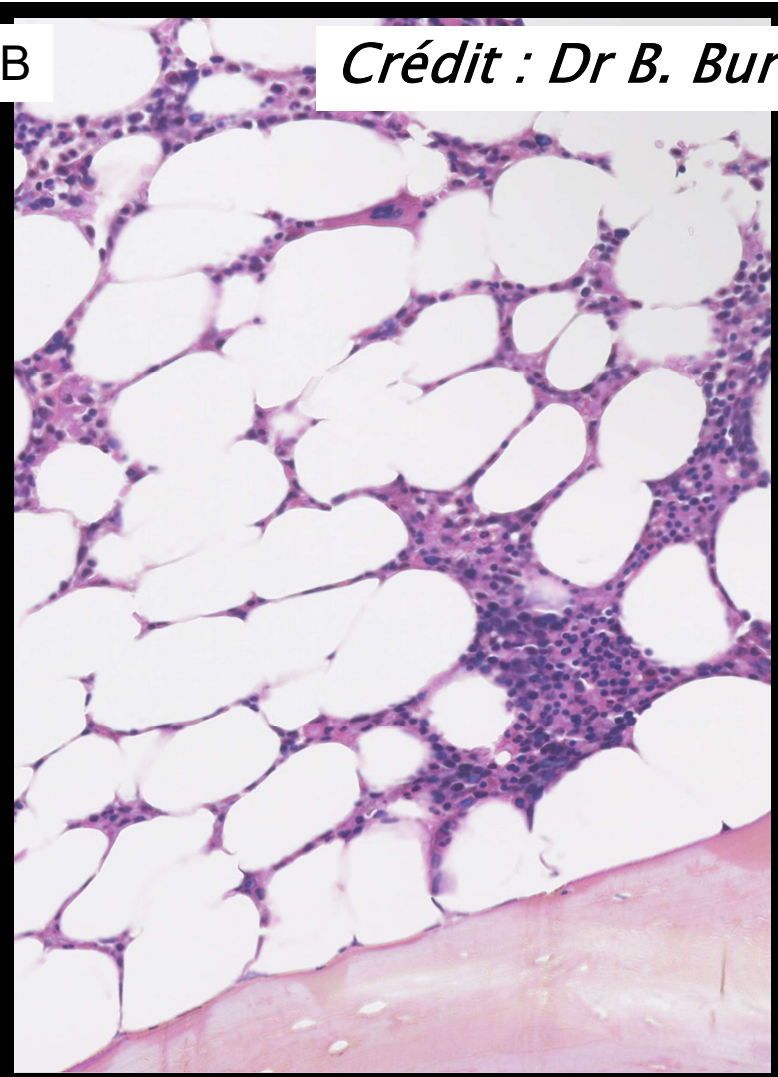
Patient A



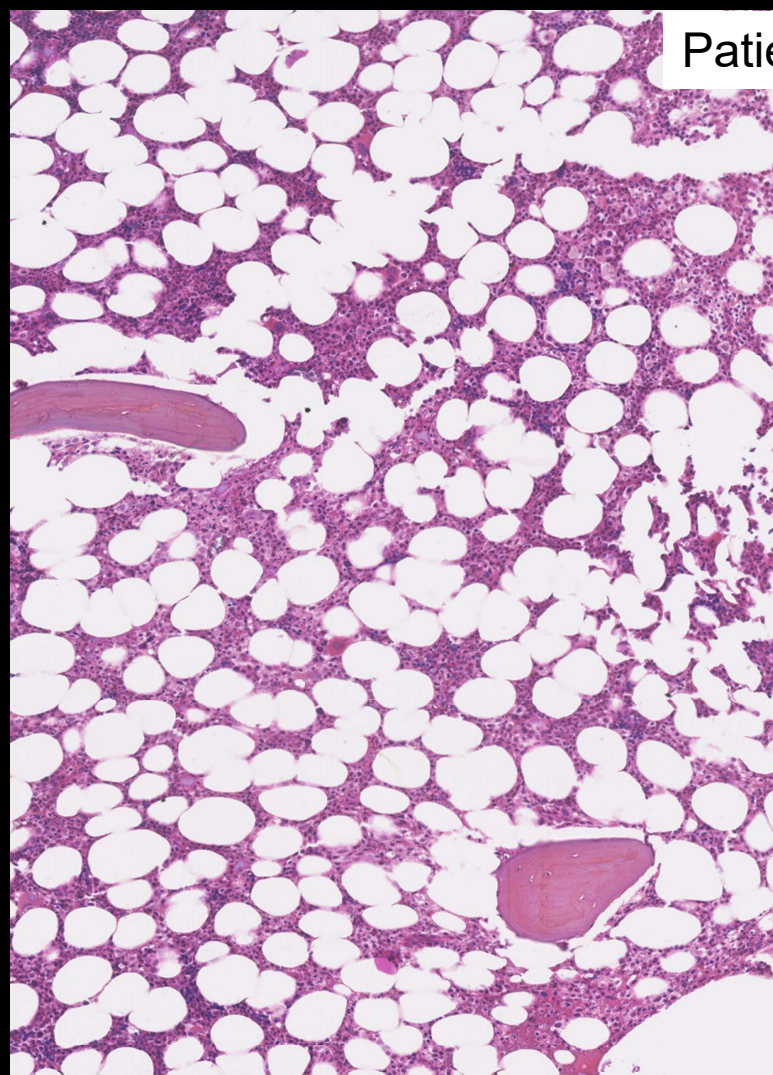
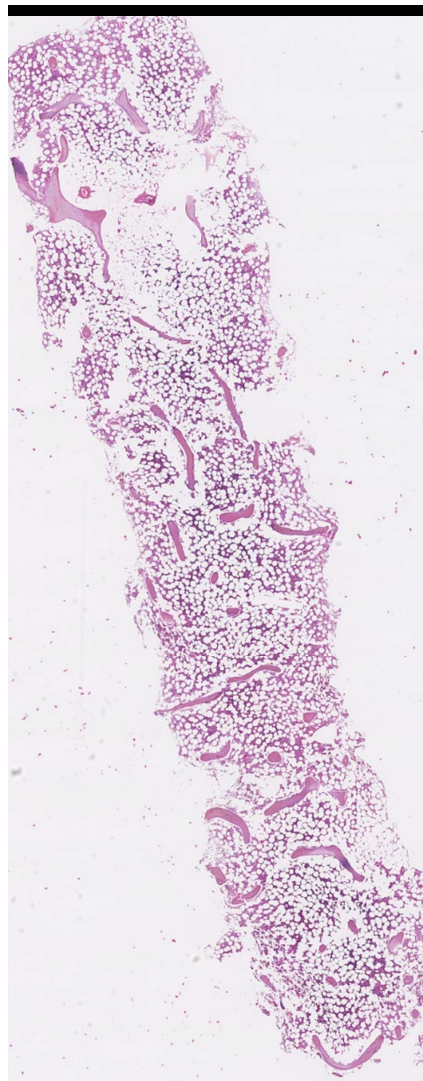
Crédit : Dr B. Burr



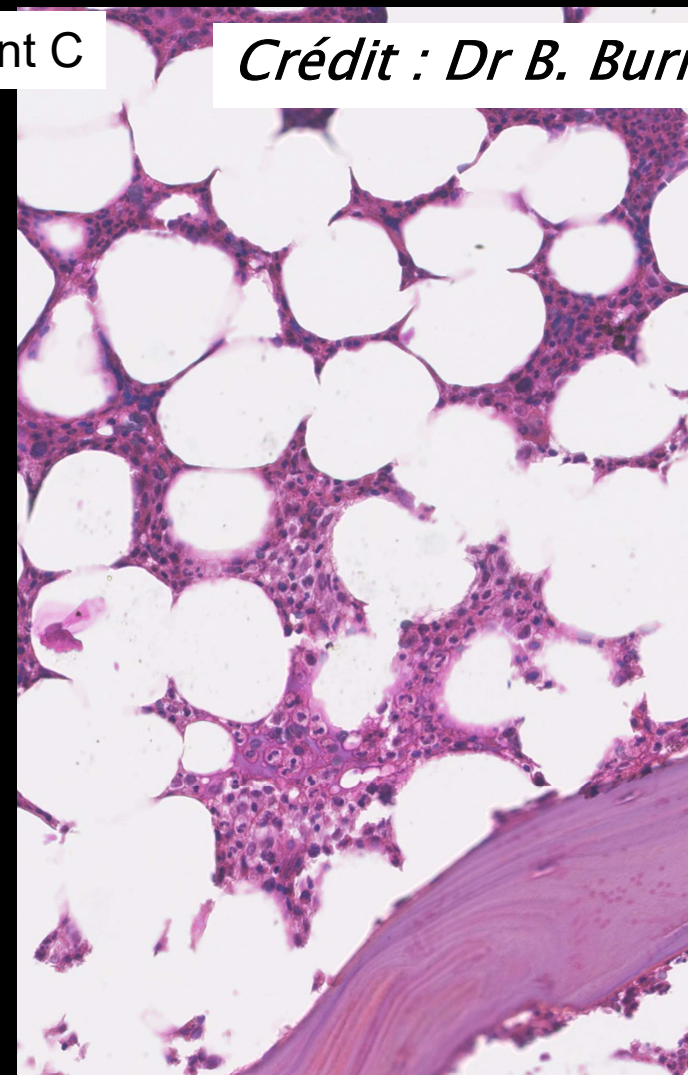
Patient B



Crédit : Dr B. Burn

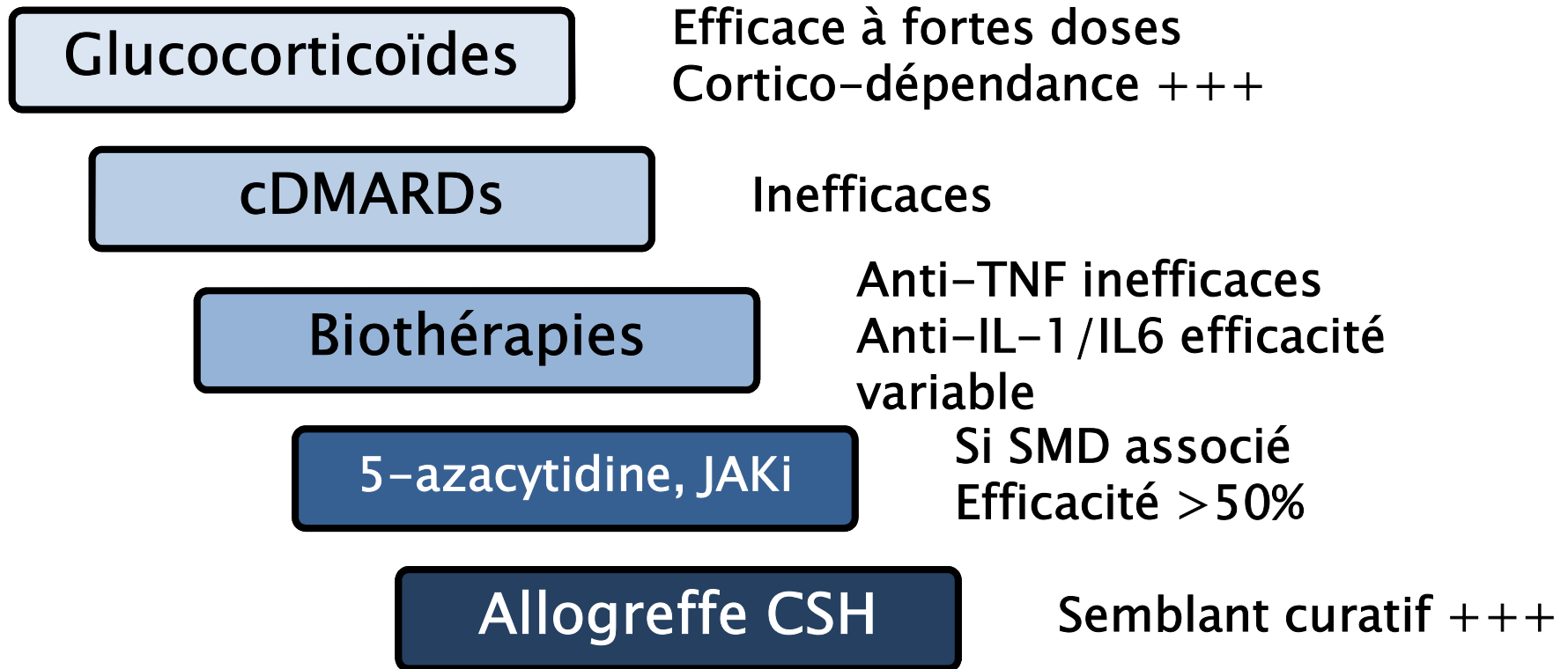


Patient C



Crédit : Dr B. Burr

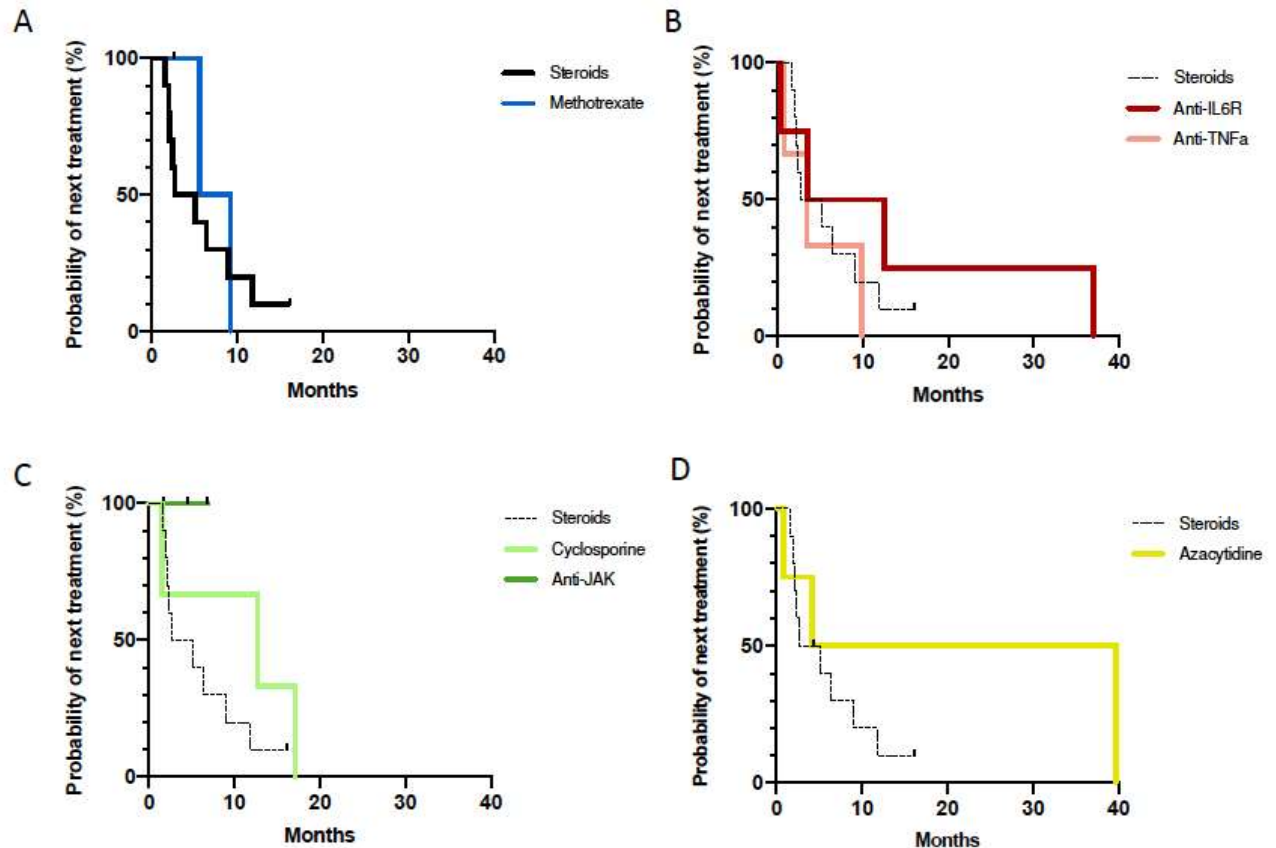
Stratégies thérapeutiques



Place des inhibiteurs de JAK

Série lyonnaise
11 patients

Signal avec le
ruxolitinib
(similitudes avec
inflammation
associée aux
myélofibroses)



Bourdon, Blood, 2021

Azacytidine au cours du VEXAS



Série française – French VEXAS group

11 patients avec SMD

- SMD avec dysplasie multi-lignée (n=6)
- SMD avec excès de blastes de type 1 (n=4)
- SMD avec dysplasie unilignée (n=1)



Maladie active chez 10 patients
Maladie en rémission sous CTC 30 mg/j chez 1

Cortico-dépendance à 35 mg/j chez 10 patients

Réponse clinique chez 5 (46%)
Absence de réponse chez 6 (54%)

Comont, Br J Haematol, 2021

Stratégies thérapeutiques

Glucocorticoïdes

Efficace à fortes doses
Cortico-dépendance +++

cDMARDs

Inefficaces

Biothérapies

Anti-TNF inefficaces
Anti-IL-1 / IL6 efficacité variable

5-azacytidine, JAKi

Si SMD associé
Efficacité >50%

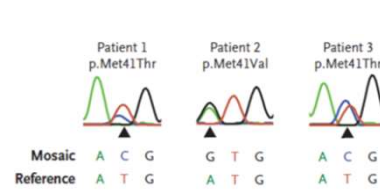
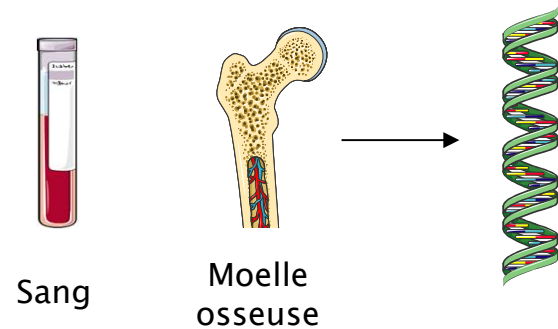
Allogreffe CSH

Semblant curatif +++

Take home messages

- Diagnostic moléculaire simple en phase inflammatoire de la maladie (Moelle, sang) et possible rétrospectivement *
- VEXAS = maladie monogénique de l'adulte lié à des mutations somatiques du gène *UBA1* dans la lignée myéloïde
- Prototype d'un nouveau de groupe de maladies
- Penser au VEXAS en cas de : sexe masculin, âge >50 ans, macrocytose >100 fl, thrombopénie <200 G/L, maladie réfractaire aux traitements
- Stratégies les plus encourageantes semblant être celles ciblant le compartiment myéloïde : 5-azacytidine, ruxolitinib, voire allogreffe CSH

La caractérisation continue...



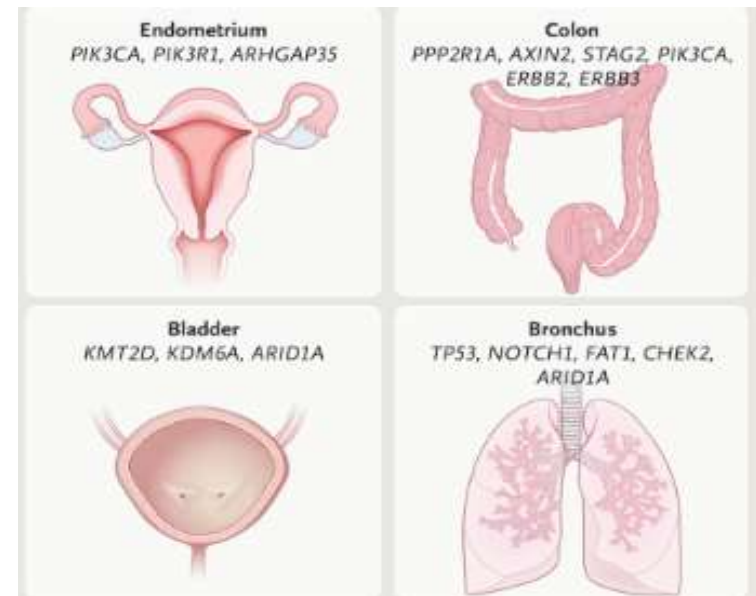
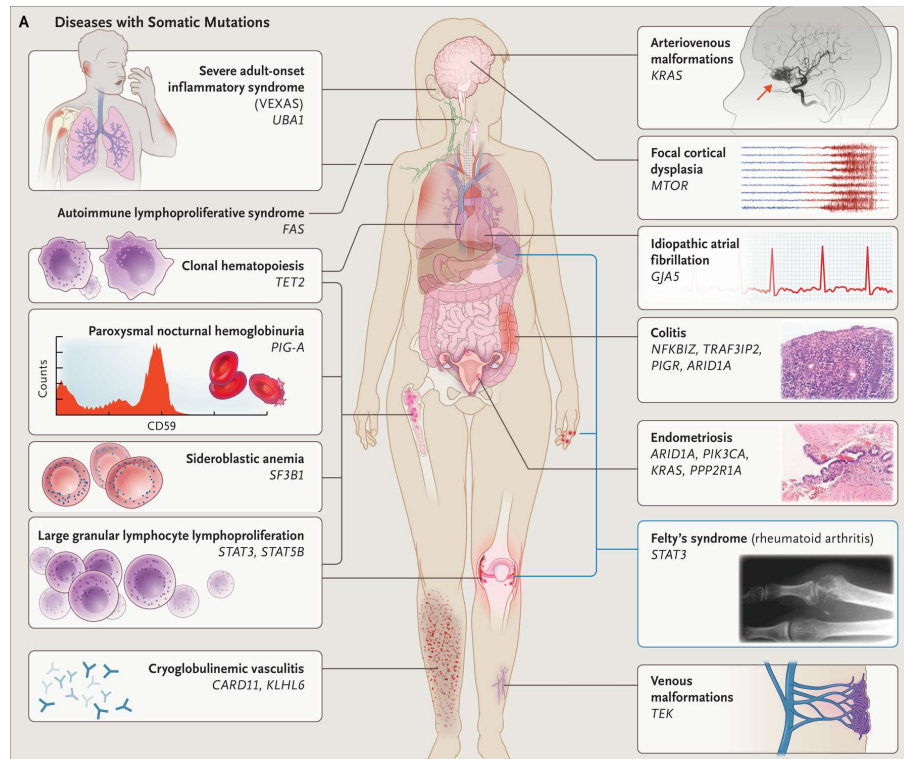
VEXAS = UBA1 MUT
n=100



VEXAS LIKE = UBA1 WT
n=198



To be continued...



Mustjoki et al, NEJM 2021