



SFTH
SOCIÉTÉ FRANÇAISE
DE THROMBOSE
ET D'HÉMOSTASE

Thrombose veineuse et artérielle chez les patients atteints du syndrome VEXAS

Venous and arterial thrombosis in patients with VEXAS syndrome

Kusne Y, Ghorbanzadeh A, Dulau-Florea A, Shalhoub R, Alcedo PE, Nghiem K, *et al.*
Blood 2024 ; 143 : 2190-200.

Analyse commentée réalisée par Carine FARKH

Date de publication : 1^{er} octobre 2024

JUSTIFICATIFS ET OBJECTIFS

Le syndrome VEXAS (vacuoles, enzyme E1, lié au chromosome X, auto-inflammatoire, somatique) est une maladie auto-inflammatoire causée par des mutations somatiques du gène *UBA1* entraînant diverses manifestations cliniques, dont des atteintes cutanées, articulaires, cardiaques, pulmonaires, hématologiques, des vascularites et des thromboses. Cependant, les facteurs de risque et la prévalence des thromboses restent mal définis en raison de la découverte récente de la maladie et le peu d'études de grande cohorte. Cette étude avait pour but de déterminer l'incidence des thromboses chez des patients atteints du syndrome VEXAS, leur association avec les données cliniques et de survie, et déterminer les facteurs de risque potentiels.

METHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective d'une cohorte de 119 patients atteints du syndrome VEXAS. Les patients présentent une mutation somatique pathogène de *UBA1* et les caractéristiques cliniques du syndrome VEXAS. La thrombose est considérée comme une manifestation du syndrome VEXAS si elle survient dans les 2 ans suivant l'apparition d'autres symptômes inflammatoires ou hématologiques. Les tests d'hémostase réalisés comprennent la recherche d'anticorps antiphospholipides, l'exploration de la maladie de Willebrand, le dosage des facteurs de la coagulation, des inhibiteurs de la coagulation, des D-dimères, de la thrombomoduline, du plasminogène, de la P-sélectine et de la thromboélastographie.

RESULTATS

Des thromboses sont survenues chez 49 % des patients. Elles sont majoritairement veineuses (41 %) plutôt qu'artérielles (13 %). Près des deux tiers des thromboses veineuses sont spontanées, 41 % sont récidivantes et 20 % sont survenues malgré l'anticoagulation. L'incidence cumulative de la thrombose veineuse est de 17 % un an après l'apparition des symptômes et de 40 % à 5 ans. La présence de manifestations cardiaques est fortement associée au développement de thromboses veineuses. La médiane de suivi est de 4,8 ans et il n'y a pas de différence de survie entre les patients avec ou sans thrombose ($p = 0,8$). Les patients atteints du syndrome VEXAS présentent des niveaux élevés de FVIII (> 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.

AVIS D'EXPERT

Le syndrome VEXAS est associé à un risque élevé de thrombose (49 % des patients de la cohorte), principalement veineuse avec un risque de récurrence important même sous anticoagulation. En revanche, la présence de thrombose n'affecte pas la survie globale des patients.

Le syndrome VEXAS touche principalement les hommes âgés présentant des facteurs de risques cardiovasculaires fréquents, il est donc difficile de déterminer si le risque de survenue des thromboses artérielles est dû au syndrome VEXAS ou aux risques cardiovasculaires des patients.

Dans cette étude, la présence de manifestations cardiaques et pulmonaires dans le syndrome Vexas sont des facteurs de risque de thrombose. Les patients présentant ces manifestations montrent un phénotype de maladie plus sévère, pouvant nécessiter une durée d'hospitalisation plus importante.

Les mécanismes associés à l'augmentation du risque thrombotique dans le syndrome VEXAS 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 (1,2). Des mécanismes de thrombo-inflammation médiés par leucocytes et les plaquettes pourraient également contribuer au profil prothrombotique dans le syndrome VEXAS. Les vascularites, parfois retrouvées dans le syndrome VEXAS, peuvent également contribuer au risque thrombotique, entraînant une inflammation et une altération de l'endothélium qui devient alors prothrombotique (3,4).

Dans cette étude, l'augmentation des taux de facteur VIII et de facteur Willebrand chez les patients atteints du syndrome VEXAS, indépendamment de la présence ou non de thrombose, semble davantage refléter un état d'inflammation plutôt qu'un état d'hypercoagulabilité. Les niveaux diminués de plasminogène chez les patients ayant thrombosé pourraient être une conséquence directe de la thrombose et de la fibrinolyse. A noter que le plasminogène joue également un rôle dans l'élimination des protéines mal repliées et dans la régulation de l'apoptose des macrophages et des neutrophiles. Il pourrait donc également être diminué par des mécanismes physiopathologiques associés au syndrome VEXAS.

La majorité des patients ne prenaient pas de corticostéroïdes ou de traitement immunosuppresseur au moment de l'événement thrombotique, ce qui suggère qu'une maladie non contrôlée pourrait contribuer au risque de thrombose.

La prophylaxie anticoagulante fait encore l'objet de débats. D'autres études prospectives sont nécessaires pour mieux définir les stratégies d'anticoagulation, mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques de la thrombose et déterminer si les patients atteints du syndrome VEXAS présentent un risque accru de thrombose artérielle indépendamment de leurs facteurs de risque cardiovasculaires.

RÉFÉRENCES

1. Oo TM, Koay JTJ, Lee SF, Lee SMS, Lim XR, Fan BE. Thrombosis in VEXAS syndrome. *J Thromb Thrombolysis* 2022 ; 53 : 965-70.
2. 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* 2020 ; 383 : 2628-38.
3. GeorGIN-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* 2022 ; 186 : 564-74.
4. Tomasson G, Monach PA, Merkel PA. Thromboembolic disease in vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 2009 ; 21 : 41-6.