



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

THÈSE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement dans le cadre du troisième
cycle de Médecine Spécialisée

Par

Virginie DUFROST

Le 12 octobre 2017

**UTILISATION DES ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS AU
COURS DU SAPL : UNE REVUE SYSTÉMATIQUE DE LA
LITTÉRATURE**

Membres du jury :

Monsieur le Professeur Denis WAHL

Président de la thèse

Monsieur le Professeur Roland JAUSSAUD

Juge

Madame le Professeur Christine PERRET-GUILLAUME

Juge

Monsieur le Professeur Stéphane ZUILY

Juge et Directeur de la thèse

4 septembre 2017



Président de l'Université de Lorraine :
Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine :
Professeur Marc BRAUN

Vice-doyens

Pr Karine ANGIOI-DUPREZ, Vice-Doyen

Pr Marc DEBOUVERIE, Vice-Doyen

Assesseurs :

Premier cycle : Pr Guillaume GAUCHOTTE

Deuxième cycle : Pr Marie-Reine LOSSER

Troisième cycle : Pr Marc DEBOUVERIE

Innovations pédagogiques : Pr Bruno CHENUEL

Formation à la recherche : Dr Nelly AGRINIER

Affaires juridiques et Relations extérieures : Dr Frédérique CLAUDOT

Vie Facultaire et SIDES : Pr Laure JOLY

Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER

Chargés de mission

Bureau de docimologie : Dr Guillaume VOGIN

Commission de prospective facultaire : Pr Pierre-Edouard BOLLAERT

Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER

PACES : Dr Mathias POUSSEL

Plan Campus : Pr Bruno LEHEUP

International : Pr Jacques HUBERT

=====

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER - Professeur Henry COUDANE

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY - Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL - Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Louis BOUTROY - Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT - Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER - Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean DUHEILLE - Jean-Bernard DUREUX - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE - Bernard FOLIGUET - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Professeur Jean-Luc GEORGE - Alain GERARD - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSDIDIER - Oliéro GUERCI - Philippe HARTEMANN - Gérard HUBERT - Claude HURIET - Christian JANOT - Michèle KESSLER - François KOHLER - Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN - Jean-Claude MARCHAL - Yves MARTINET - Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Pierre MONIN - Pierre NABET - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS - Claude PERRIN - Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Jean PREVOT - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Denis REGENT - Michel RENARD - Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON - Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Gérard VAILLANT - Paul VERT - Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Etienne ALIOT - Professeur Gérard BARROCHE - Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Gilbert FAURE - Professeur Bernard FOLIGUET – Professeur Alain GERARD - Professeur Gilles GROSIDIER
Professeur Philippe HARTEMANN - Professeur François KOHLER - Professeur Alain LE FAOU - Professeur Jacques LECLERE
Professeur Yves MARTINET – Professeur Patrick NETTER - Professeur Jean-Pierre NICOLAS – Professeur Luc PICARD - Professeur François PLENAT - Professeur Jean-François STOLTZ

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : (*Histologie, embryologie et cytogénétique*)

Professeur Christo CHRISTOV

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Guillaume GAUCHOTTE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeur Michel CLAUDON Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT - Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur Pedro GONDIM TEIXEIRA

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUUEL - Professeur François MARCHAL

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et Mycologie*)

Professeure Marie MACHOUART

3^{ème} sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeur Francis GUILLEMIN - Professeur Denis ZMIROU-NAVIER

3^{ème} sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur Thierry CONROY - Professeur François GUILLEMIN - Professeur Didier PEIFFERT - Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT - Professeure Marie-Thérèse RUBIO

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{ère} sous-section : (*Anesthésiologie-réanimation*)

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER
Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

2^{ème} sous-section : (*Réanimation*)

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*)

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU

4^{ème} sous-section : (*Thérapeutique ; addictologie*)

Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL – Professeur Faiez ZANNAD

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (*Neurologie*)

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Luc TAILLANDIER - Professeure Louise TYVAERT

2^{ème} sous-section : (*Neurochirurgie*)

Professeur Jean AUQUE - Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

3^{ème} sous-section : (*Psychiatrie d'adultes ; addictologie*)

Professeur Jean-Pierre KAHN - Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (*Pédopsychiatrie ; addictologie*)

Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (*Médecine physique et de réadaptation*)

Professeur Jean PAYSANT

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (*Rhumatologie*)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie orthopédique et traumatologique*)

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur Daniel MOLE - Professeur François SIRVEAUX

3^{ème} sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (*Pneumologie ; addictologie*)

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (*Cardiologie*)

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET - Professeur Yves JUILLIERE
Professeur Nicolas SADOUL

3^{ème} sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardiovasculaire*)

Professeur Thierry FOLLIGUET - Professeur Juan-Pablo MAUREIRA

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire*)

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie*)

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

3^{ème} sous-section : (*Néphrologie*)

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

4^{ème} sous-section : (*Urologie*)

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (*Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie*)

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY
Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie générale*)

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD

3^{ème} sous-section : (Médecine générale)

Professeur Jean-Marc BOIVIN – Professeur Paolo DI PATRIZIO

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET
Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeure Karine ANGLOI - Professeur Jean-Paul BERROD

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Professeure Céline HUSELSTEIN

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur associé Sophie SIEGRIST

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON

2^{ème} sous-section : (Histologie, embryologie et cytogénétique)

Docteure Chantal KOHLER

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Antoine VERGER (stagiaire)

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Docteur Damien MANDRY

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle AIMONE-GASTIN

Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Mathias POUSSEL – Docteur Jacques JONAS (stagiaire)

3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire)

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Docteure Anne DEBOURGOGNE

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteure Nelly AGRINIER - Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIERE

2^{ème} sous-section (*Médecine et Santé au Travail*)

Docteure Isabelle THAON

3^{ème} sous-section (*Médecine légale et droit de la santé*)

Docteur Laurent MARTRILLE

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Docteure Aurore PERROT – Docteur Julien BROSEUS

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Docteure Lina BOLOTINE – Docteur Guillaume VOGIN

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Docteure Céline BONNET

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

2^{ème} sous-section : (*Réanimation ; Médecine d'urgence*)

Docteur Antoine KIMMOUN

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*)

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA

4^{ème} sous-section : (*Thérapeutique ; Médecine d'urgence ; addictologie*)

Docteur Nicolas GIRERD

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (*Rhumatologie*)

Docteure Anne-Christine RAT

3^{ème} sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)

Docteure Anne-Claire BURSZEJN

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3^{ème} sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire*)

Docteur Fabrice VANHUYSE

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie*)

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX – Docteur Anthony LOPEZ (stagiaire)

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie générale*)

Docteur Cyril PERRENOT (stagiaire)

3^{ème} sous-section : (*Médecine générale*)

Docteure Elisabeth STEYER

54^{ème} Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

5^{ème} sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale*)

Docteure Isabelle KOSCINSKI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (*Oto-Rhino-Laryngologie*)

Docteur Patrice GALLET

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

7^{ème} Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES

Madame Christine DA SILVA-GENEST

19^{ème} Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Ketsia HESS Monsieur Hervé MEMBRE - Monsieur Christophe NEMOS

66^{ème} Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Pascal BOUCHE – Docteur Olivier BOUCHY - Docteur Arnaud MASSON – Docteur Cédric BERBE
Docteur Jean-Michel MARTY

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)
Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)
Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

A notre Maître et Président de thèse,

Monsieur le Professeur Denis Wahl,
Professeur de Médecine Vasculaire

Vous me faites l'honneur de présider ce jury et je vous en remercie. Vous m'avez accueillie dans votre spécialité et me permettez de poursuivre mon apprentissage à vos côtés.

Je vous remercie pour vos précieux conseils, pour votre savoir que vous n'hésitez pas à partager et votre confiance. Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect.

A notre Maître, Juge et Directeur de thèse,

Monsieur le Professeur Stéphane Zuily,
Professeur de Médecine Vasculaire,

Vous me faites l'honneur de diriger cette thèse et de la juger. Vous êtes à l'origine de ce travail et je vous en remercie.

Apprendre et travailler à vos côtés est très enrichissant. J'apprécie votre accompagnement quotidien, vos encouragements et la transmission permanente de vos connaissances. Veuillez trouver ici l'expression de ma plus profonde reconnaissance.

A notre Maître et Juge,

Monsieur le Professeur Roland Jaussaud,
Professeur de Médecine Interne,

Vous me faites l'honneur de juger ce travail. Merci pour l'apprentissage à vos côtés lors de ce dernier semestre d'internat. Veuillez accepter mes remerciements les plus sincères.

A notre Maître et Juge,

Madame le Professeur Christine Perret-Guillaume,
Professeur de Gériatrie

Vous me faites l'honneur de faire partie de ce jury de thèse, veuillez recevoir l'expression de mon plus profond respect.

Au Docteur Shirine Mohamed, merci pour tes conseils tout au long de mon internat, ta patience, tes encouragements, ton encadrement. Ce dernier semestre à tes côtés a été enrichissant.

Aux Docteurs Joëlle Kaminsky-Deibener, Sabine Revuz, Jérémy Corriger, merci pour votre disponibilité, l'ensemble des connaissances que vous m'avez transmises et votre encadrement au cours de mon internat.

Aux Docteurs Jessie Risse et Alix Martin-Bertaux, merci pour votre enseignement de la médecine vasculaire et de l'échographie (et cela n'a pas toujours été simple !)

Au Professeur Emmanuel Messas et Docteur Tristan Mirault, pour votre accueil durant mon inter-chu et pour m'avoir orienté vers la médecine interne à Nancy au début de mon internat, Merci. Sans vous, mon parcours aurait peut-être été très différent.

Aux Docteurs Alexandre Galloula, Samuel Zarka et Marie-Cécile Courtois pour votre bonne humeur et vos blagues [pas toujours très drôles ;-)] qui ont fait de cet inter-chu un moment d'apprentissage particulier et dont je me souviens avec plaisir.

A Marina et Thomas, pour ce super semestre en médecine vasculaire, les congrès, séminaires, les discussions sans fin dans la voiture, merci.

A Thomas, Paul et Laura pour leur soutien durant la der des ders.

A Lina, Tiffany, Jérémy et Grèg, mes 4 cointernes de Paris. Des liens se sont créés, que l'on entretiendra j'espère au grès des croisements de nos routes (et de nos soirées en congrès !)

A Kim, Fatima, Aude, Joris, Julien, Thomas, Caroline, Suzanne, Kévin, Rémy, Lev, Paul, Baptiste, Gabriel, Morgane, Hugo, Fabien, Marie, Martin, Alexis, pour tous ces cours et congrès partagés dans la bonne humeur.

A Laure-Anne, Guillaume, Agathe et Thomas, une amitié est née en mal inf, j'espère qu'elle continuera longtemps.

A Marie-Laure, Guillaume, Anne-Claire, Jean-Mark, Caroline et Jean, pour cette amitié depuis le collège maintenant, nos vacances ensemble. Vous êtes des amis hors-pair.

A Laure et Julien, vous êtes au bout du monde actuellement, mais je vous remercie pour votre soutien depuis toutes ces années (Béa vous remercie aussi ;-)).

A Olivia, pour nos nombreuses heures au téléphone, nos soirées parisiennes et notre amitié depuis plus de 20 ans.

A Gre, Julia, Ophélie, Bob, pour toutes ces années d'amitié qui persiste malgré l'éloignement.

A Chloé, Marion et Xavier. Les reprises sans vous, ce ne serait pas pareil. Pour ces bons moments, merci.

A mes parents, pour leur soutien et leur dévouement tout au long de ces années d'étude. C'est grâce à vous si je suis arrivée jusqu'ici, vous m'avez donné les meilleures conditions pour devenir ce que je suis aujourd'hui. Merci.

A Patricia, merci pour tes conseils toujours avisés, pour les moments de rigolade en vacances, pour ta présence et ta bienveillance.

A ma grande sœur ;-), Sandrine, tu as toujours été présente pour me soutenir, dans les moments difficiles comme dans les bons, toujours juste et disponible. Merci également pour tous nos moments de complicité. Je t'admire.

A Thierry et mes deux nièces chéries, Céliane et Ysaline pour leur joie de vivre et leur amour.

A Michel et Denise, merci pour ces moments passés en famille.

A Mémé et Mamie. Tu vois, ton « bébé docteur » est devenu grand maintenant ! Je sais que tu me regardes et que tu me guides. Tu aurais été fière d'être présente aujourd'hui. Je pense à toi.

A Béa ;-)

A David, merci pour ton soutien indéfectible, pour ces moments de craquages qui nous ressemblent et pour cette vie merveilleuse que l'on se construit petit à petit. Je t'aime.

SERMENT

« Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque ».

TABLE DES MATIÈRES

I. INTRODUCTION	17
1. Le syndrome des anticorps antiphospholipides	17
a. <i>Définition</i>	17
b. <i>Prise en charge anti-thrombotique</i>	18
2. L'utilisation de la génération de thrombine comme marqueur de risque thrombotique au cours du SAPL.....	20
a. <i>La génération de thrombine comme marqueur de risque thrombotique ...</i>	20
b. <i>L'utilisation de la génération de thrombine chez les patients SAPL</i>	21
3. Les anticoagulants oraux directs (AOD)	23
a. <i>Utilisation des AOD dans la maladie veineuse thromboembolique</i>	23
b. <i>Utilisation des AOD à risque chez certains patients</i>	25
c. <i>Génération de thrombine sous rivaroxaban</i>	26
4. Utilisation des anticoagulants oraux directs au cours du SAPL.....	27
a. <i>Etude in vitro</i>	27
b. <i>Une étude clinique : l'étude RAPS</i>	28
c. <i>De nombreux rapports de cas suggèrent une élévation du risque thrombotique</i>	29
5. Détection du LA chez les patients traités par AOD.....	29
6. Objectifs de l'étude	30
II. ARTICLE	31
III. MISE A JOUR DE LA REVUE DE LA LITTÉRATURE	39
IV. CONCLUSION.....	41
V. BIBLIOGRAPHIE	47
VI. TABLE DES TABLEAUX ET FIGURES	60

I. INTRODUCTION

1. Le syndrome des anticorps antiphospholipides

a. Définition

Le syndrome des anticorps antiphospholipides (SAPL) est une thrombophilie auto-immune acquise définie par les critères de Sydney, correspondant aux critères de Sapporo révisés en 2004 (1). Il associe au moins une manifestation clinique, thrombose artérielle, veineuse, microcirculatoire ou manifestation obstétricale, à la présence de critères biologiques avec positivité d'anticorps antiphospholipides (aPL) (2). Ces critères sont détaillés dans le Tableau 1 :

Tableau 1 : Critères révisés de Sydney, d'après Miyakis et al. (2)

SAPL présent si au moins un des critères cliniques et au moins un des critères biologiques sont présents

Critères cliniques

1. Thrombose vasculaire

Un ou plusieurs épisodes de thrombose artérielle, veineuse, microcirculatoire de n'importe quel tissu ou organe. La thrombose doit avoir été confirmée par des critères validés objectifs. Concernant les confirmations histopathologiques, la thrombose doit être présente sans lésions significatives inflammatoires de la paroi vasculaire

2. Morbidité obstétricale

(a) Une ou plusieurs morts fœtales inexpliquées d'un fœtus morphologiquement normal à ou avant 10 semaine de gestation, ou

(b) Une ou plusieurs naissances prématurées d'un nouveau né morphologiquement normal, avant 34 semaines de gestation en raison : (i) d'une éclampsie ou d'une pré-éclampsie sévère ou (ii) d'une insuffisance placentaire, ou

(c) Trois ou plus fausses couches spontanées précoces, inexpliquées, avant 10 semaines de gestation, excluant des causes maternelles anatomiques, hormonales et chromosomiques paternelles et maternelles

Critères biologiques

1. Positivité d'un anticoagulant lupique (LA) dans le plasma, à au moins 2 reprises, à 12 semaines d'intervalle, détecté selon les recommandations de la société internationale de thrombose et hémostasie

2. Positivité d'un anticorps anticardiolipide (aCL), d'isotype IgG ou IgM, à un taux moyen ou élevé (soit > 40 GPL ou MPL, ou 99^{ème} percentile) à au moins 2 reprises, à 12 semaines d'intervalle, mesuré par un test ELISA standardisé

3. Positivité d'un anticorps anti- β_2 -glycoprotéine-1 (anti β_2 GP1) d'isotype IgG ou IgM, à un titre supérieur au 99^{ème} percentile à au moins 2 reprises, à 12 semaines d'intervalle, mesuré par un test ELISA standardisé

Le SAPL peut être associé à une maladie auto-immune, il est alors dit « secondaire ». La maladie associée la plus fréquente est le lupus érythémateux systémique (LES), dans un tiers des cas environ (3). De façon moins fréquente, d'autres maladies auto-immunes peuvent être associées au SAPL secondaire comme la polyarthrite rhumatoïde, le syndrome de Gougerot-Sjögren, la sclérodermie systémique ou encore des vascularites systémiques. Chez environ 50% des patients, le SAPL n'est pas associé à une autre maladie auto-immune, il est alors dit «primaire» (3).

Une manifestation gravissime du SAPL est le syndrome catastrophique des antiphospholipides, CAPS, défini par un SAPL selon les critères de Sydney associé à la survenue des thromboses multiples, sur au moins trois sites différents, en moins de 7 jours. Cette manifestation complique environ 1% des patients atteints d'un SAPL et est révélatrice dans 50% des cas (4).

Les patients atteints d'un SAPL n'ont pas tous le même risque thrombotique ; ainsi les patients présentant un lupus anticoagulant (LA) ou un anticardiolipide (aCL) positifs semblent plus à risque de thrombose que ceux présentant un anti- β 2-glycoprotéine-1 (anti β 2GP1) isolé, avec un poids plus important pour le LA, que ce soit au cours du SAPL primaire ou associé à un LES (5–8). Par ailleurs, les patients présentant une triple positivité, soit la positivité des 3 tests biologiques, sont dit à haut risque thrombotique, avec un risque de thrombose de plus de 5% par an (9).

b. Prise en charge anti-thrombotique

Le SAPL est classé comme maladie rare (10). Toutefois, il est incriminé dans près de 20% des événements thromboemboliques veineux et AVC du sujet jeune (11,12). D'autre part, 14% des patients porteurs d'un LES, présentent un SAPL, ce qui représente un facteur de mauvais pronostic majeur (13).

Ainsi, l'enjeu principal au cours du SAPL est la prévention de la récurrence thrombotique. Actuellement, le gold standard repose sur une anticoagulation par les anti-vitamine K (AVK) (14). Les recommandations préconisent une cible d'*Index Normalized Ratio* (INR) entre 2 et 3 en prophylaxie secondaire chez les patients aux antécédents d'évènements thromboemboliques veineux, et entre 3 et 4 ou associé à un traitement antiagrégant si antécédent de thrombose artérielle (14,15). Toutefois, l'efficacité d'un traitement anticoagulant avec un INR cible entre 3 et 4 est débattue, faute de preuve de son efficacité (15,16). Les récurrences thrombotiques surviennent malgré un traitement anticoagulant bien conduit dans 10% des cas environ, et peuvent atteindre 30% chez les patients triple positifs (17,18). Le taux de saignement majeur peut atteindre 0,5 à 10% par an, toutefois, la mortalité par évènement thrombotique reste supérieure à celle secondaire à un évènement hémorragique (19).

Le SAPL est une pathologie du sujet jeune, ainsi le traitement est souvent instauré pour une durée prolongée, d'autant plus qu'il n'existe pas de critères permettant d'arrêter avec assurance l'anticoagulation, y compris la négativation des aPL (15,20,21).

La qualité de vie est souvent altérée durant les maladies inflammatoires chroniques et le SAPL ne fait pas exception (22,23). Le traitement par AVK présente de nombreux inconvénients impactant la qualité de vie des patients : surveillance régulière de l'INR, interactions médicamenteuses et alimentaires multiples nécessitant une surveillance plus rapprochée de l'INR (24). D'autre part, chez les patients porteurs d'un LA, celui-ci réagit avec la thromboplastine, réactif utilisé pour la mesure de l'INR, rendant cette mesure variable et souvent surestimée, notamment lorsque l'intensité de l'anticoagulation est élevée (25,26).

2. L'utilisation de la génération de thrombine comme marqueur de risque thrombotique au cours du SAPL

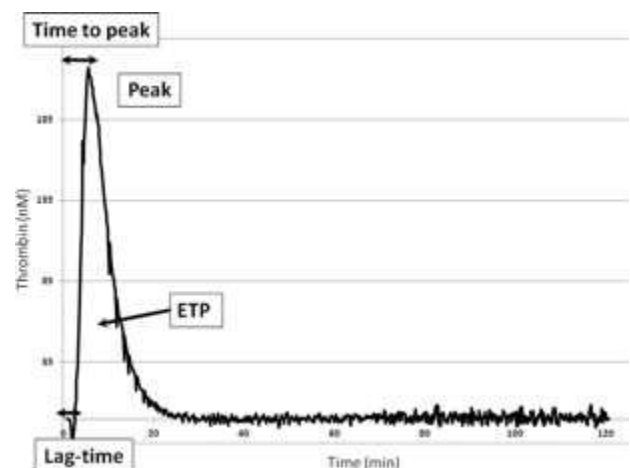
a. La génération de thrombine comme marqueur de risque thrombotique

La formation de thrombine est l'une des étapes clés de la coagulation. Le test de la génération de thrombine permet d'évaluer le potentiel coagulant d'un plasma après activation in vitro de la coagulation, permettant ainsi l'étude dynamique de l'ensemble des phases de la coagulation.

La courbe obtenue nous donne 4 paramètres permettant d'étudier l'intensité de la coagulation :

- Le « **lag-time** », temps après lequel la formation de thrombine débute
- Le « **time to peak** », temps d'obtention du pic de génération de thrombine
- Le « **peak** », correspondant à la concentration maximale de thrombine formée
- L'«**Endogenous Thrombin Potential – potentiel endogène de thrombine (ETP)**» qui est l'aire sous la courbe, représentant la quantité totale de thrombine formée lors du test (27)

Figure 1 : Exemple de courbe de génération de thrombine



Parmi ces variables, l'ETP est la plus robuste car elle représente la quantité totale de thrombine générée. Le pic est plus sensible aux variations de

génération de thrombine, mais il représente un marqueur moins fiable car il s'agit de la première variable dérivée de la courbe temps-produit (28).

La génération de thrombine permet d'identifier les phénotypes pro-thrombotiques ; une élévation de l'ETP, en l'absence de traitement anticoagulant, constitue un facteur pronostic de la thrombose veineuse récidivante chez des patients présentant un antécédent thrombotique veineux, idiopathique ou non, en l'absence de SAPL (29,30). Chez les patients traités par warfarine, l'ETP et le pic de thrombine sont significativement diminués (-28% et -22%) (31). La diminution de l'ETP correspondant à l'anticoagulation adéquate n'est pas déterminée ; toutefois, il suffit d'avoir une génération de thrombine inférieure à la moyenne pour avoir une diminution par 4 du nombre de récurrences thrombotiques (32). Cela suggère que toute diminution de l'ETP est accompagnée d'une diminution du risque thrombotique veineux (28). Chez les patients cancéreux, soit à haut risque thrombotique, il a également été démontré qu'une génération de thrombine élevée était associée à une élévation du nombre d'évènements thromboemboliques veineux (33).

Le rôle de la génération de thrombine est moins évident dans la thrombose artérielle. Des taux élevés de génération de thrombine (ETP et pic) sont associés à une élévation du risque d'accidents vasculaires cérébraux ischémiques (34).

b. L'utilisation de la génération de thrombine chez les patients SAPL

Le paradoxe des aPL réside dans l'effet anticoagulant détecté lors de l'utilisation de tests d'hémostase usuel compte tenu du risque thrombotique qu'il représente. Concernant le risque thrombotique, les tests diagnostics usuels utilisés pour dépister les aPL ont une faible valeur prédictive (2).

L'évaluation de la thrombogénicité chez les patients porteurs d'un SAPL reste un défi du fait de la complexité du caractère thrombotique des aPL (35).

Une inhibition de la formation de thrombine a été démontrée chez les patients SAPL, plus spécifiquement chez les patients porteurs d'antiβ2GP1 et d'aCL, et de façon moindre chez les patients porteurs d'un LA. Cette inhibition, in vitro, était fortement corrélée avec les antécédents de manifestations cliniques (36). De même, Devreese et al. démontraient une diminution du pic de thrombine et un allongement du « lag-time » chez les patients porteurs du LA, sans modification de l'ETP (37). Une étude pilote indiquait que l'analyse de la génération de thrombine pouvait aider au dépistage du LA, y compris chez les patients traités par anticoagulant, en utilisant un ratio de ces deux effets ; ce ratio « peak » / « lag-time » semblait corrélé aux complications thromboemboliques (38). Toutefois, ces paramètres n'ont pas été évalués de manière prospective pour confirmer ou infirmer leur caractère prédictif thrombotique (35).

Regnault et al. ont démontré la présence d'une résistance à la protéine C activée chez des patients porteurs d'un LA, indépendamment de la présence d'une mutation du facteur V Leiden, par l'analyse de la génération de thrombine (39). La présence de cette résistance à la protéine C activée chez les patients porteurs d'aPL est associée à une élévation du nombre d'évènements thrombotiques (40), caractérisant un phénotype pro-coagulant (41).

Efthymiou et al. ont comparé la mesure de l'INR en utilisant deux réactifs différents chez des patients anticoagulés par AVK, porteurs d'un SAPL et contrôles. Les patients SAPL présentaient 0,5 unité d'INR de différence entre les deux techniques, pouvant fausser la gestion clinique du traitement anticoagulant. La mesure de l'ETP et du pic de thrombine étaient inversement proportionnels à l'INR, suggérant que les tests de génération de thrombine

pouvaient être utiles à la détermination de l'intensité anticoagulante réelle chez les patients SAPL. Un sous-groupe de patients, à haut risque thrombotique, présentait un pic de thrombine élevé malgré une intensité anticoagulante adéquate mesurée par l'INR ; cela suggérerait que ce paramètre pourrait être utilisé pour identifier un état pro-thrombotique chez les patients SAPL ayant à priori une intensité d'anticoagulation adéquate selon l'INR, toutefois cela n'a pas encore été démontré de manière prospective (26).

3. Les anticoagulants oraux directs (AOD)

a. Utilisation des AOD dans la maladie veineuse thromboembolique

Actuellement, 4 anticoagulants oraux directs (AOD) sont disponibles sur le marché : rivaroxaban (Xarelto®), apixaban (Eliquis®), edoxaban (Lixiana®), inhibiteurs de l'activité Xa, et Dabigatran, (Pradaxa®), inhibiteur de l'activité IIa. Ces traitements ont été démontrés comme non-inférieurs aux AVK en traitement de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV) au cours des études EINSTEIN, AMPLIFY, HOKUSAI-VTE et RE-COVER et (42–45). Plusieurs méta-analyses rapportaient une diminution de la morbi-mortalité liée au traitement du fait d'une diminution des événements hémorragiques graves et fatals sous AOD (46–48). Ces données ont été confirmées par des études de vie réelle (49).

Par la suite, ces médicaments ont été validés en prévention secondaire de la MTEV via les études EINSTEIN-EXT, RE-MEDY, AMPLIFY-EXT et HOKUSAI-VTE (43,50–52). Ainsi, les recommandations actuelles positionnent les AOD en traitement de première intention de la MTEV, devant les AVK, chez les patients non cancéreux et non porteurs d'une thrombophilie (53).

Les AOD semblent présenter de nombreux avantages par rapport aux AVK : leur activité anticoagulante est plus rapide, et leur pharmacocinétique et

pharmacodynamie sont plus stables, permettant, pour certains, de surseoir à une anticoagulation parentérale à l'instauration du traitement. A l'inverse des AVK, la dose est fixe et leur efficacité prédictive, du fait d'une moindre liaison aux protéines plasmatiques, et ne requiert pas de surveillance biologique régulière. D'autre part, ces médicaments présentent moins d'interactions médicamenteuses et alimentaires que les AVK, du fait de leur métabolisation par l'isoenzyme CYP 3A4 du cytochrome P450 ; à l'inverse les AVK sont métabolisés dans le foie par l'isoenzyme CYP2C9 du cytochrome P450, qui présente des variabilités génétiques. Toutefois, les AOD sont également des substrats de la glycoprotéine P (P-gp), protéine d'efflux limitant le passage transmembranaire des médicaments. Ce double mécanisme explique ainsi les risques de surdosage avec les médicaments inhibiteurs de la P-gp et/ou du CYP 3A4 qui majorent la concentration plasmatique des AOD (54). Il s'agit essentiellement d'antibiotiques, antifongiques azolés, antiprotéases, anticancéreux inhibiteurs de tyrosine kinase, amiodarone et inhibiteurs calciques bradycardiants.

Ces 4 AOD sont des médicaments à action directe, en dehors du dabigatran etexilate qui est un pro-médicament, nécessitant une hydrolyse pour être actif. Il convient de signaler tout de même la biodisponibilité extrêmement faible du dabigatran etexilate pouvant être responsable d'une efficacité clinique très variable et imprévisible selon les individus.

Les caractéristiques principales des 4 AOD sont résumés dans le tableau 2 ci-dessous :

Tableau 2 : Principales caractéristiques pharmacocinétiques des AOD (54)

	dabigatran étexilate	rivaroxaban	apixaban	edoxaban
Cible pharmacologique	Facteur IIa (thrombine)	Facteur Xa	Facteur Xa	Facteur Xa
Biodisponibilité	6,5%	80-100%	50%	62%
Fixation protéique	35%	95%	87%	55%
Métabolisation CYP 3A4	Non	Oui 32%	Oui 15%	Oui <4%
Transporteurs	P-gp	P-gp	P-gp	P-gp
Demi-vie (h)	12-14	9-13	8-15	8-10
Élimination rénale	80%	66% (33% inchangé)	25%	35%
Pharmacocinétique linéaire	Oui	Non	Oui	Oui

b. Utilisation des AOD à risque chez certains patients

Toutefois, les AOD ne semblent pas convenir pour toutes les populations de patients. En effet, l'étude RE-ALIGN étudiant le dabigatran etexilate versus warfarine chez les patients porteurs de valve mécanique cardiaque a été arrêtée précocement en raison d'un nombre important de saignements et d'évènements thrombotiques dans le groupe dabigatran etexilate (55). De même, il existait une majoration du risque d'infarctus du myocarde chez les patients porteurs d'une fibrillation auriculaire sous traitement par dabigatran etexilate (56).

Le premier avantage des AOD par rapport aux AVK est l'absence de nécessité de monitoring. Cela est valable dans le cas d'une intensité anticoagulante prédictible et fiable, comme observée au sein de larges études de phase III dans des populations de patients homogènes. Toutefois, chez certains patients, des variations de l'activité anticoagulante ont été décrites ; au sein de l'étude RE-LY, comparant l'efficacité du dabigatran etexilate à la warfarine

chez des patients atteints d'une fibrillation auriculaire (56), la concentration du dabigatran etexilate augmentait de 68% chez les patients de plus de 75 ans par rapport aux patients de moins de 65 ans. De même, les patients ayant une insuffisance rénale modérée (clairance entre 30 et 50ml/min) avaient des concentrations minimales de 2,29 fois plus élevées que ceux ayant une clairance supérieure à 80 ml/min. L'analyse de régression avait identifié un taux d'accident vasculaire cérébral ischémique majoré de 50% lorsque le taux de dabigatran etexilate était inférieur à 28ng/ml (versus une concentration minimale médiane de 59ng/ml) et un risque hémorragique majoré de 100% en cas de concentration supérieur à 210ng/ml (57).

Il n'y a pas de cible définie pour la concentration du dabigatran etexilate pour une balance bénéfice-risque optimale. Dans l'étude RE-ALIGN, concernant les patients porteurs de valve mécanique cardiaque, les doses de dabigatran etexilate ont systématiquement été ajustées pour obtenir une concentration de 50ng/ml ; vingt-quatre pour cent des patients ont nécessité un ajustement de dose et 8% n'ont jamais atteint la cible malgré un doublement de la dose maximale autorisée (300mgx2/jour) (55).

Compte tenu de l'absence de surveillance biologique en pratique clinique quotidienne, ces données sont inquiétantes vis-à-vis du risque de sous-dosage possible chez des patients à haut risque thrombotique, nécessitant une activité anticoagulante optimale permanente (58).

c. Génération de thrombine sous rivaroxaban

Graff et al. ont comparé la génération de thrombine sous rivaroxaban 5mg/jour, 30mg/jour et placebo chez des volontaires sains. L'effet maximal du rivaroxaban était obtenu au bout de 2 heures. L'ETP était significativement diminuée sous rivaroxaban par rapport au placebo : diminution de 80 et 90% sous 5mg/jour et 30mg/jour respectivement, en utilisant un activateur à base

de collagène et diminution de 40% et 65% respectivement en utilisant un activateur à base de facteur tissulaire. Des résultats similaires étaient observés sur le pic de thrombine (59).

Une autre étude mesurant la génération de thrombine chez 40 patients traités par rivaroxaban 5mg/jour en prévention de la MTEV après chirurgie orthopédique ne présentait pas des résultats similaires. La dynamique de la formation de thrombine était altérée : prolongation du « lag-time », diminution du « peak » et allongement du « time to peak ». Toutefois, l'ETP était faiblement diminuée avec une baisse de 15%. Ainsi la formation de la thrombine était retardée, diminuée, prolongée mais sans modification de la quantité globale produite au final (60).

4. Utilisation des anticoagulants oraux directs au cours du SAPL

a. Etude in vitro

Une seule étude a étudié l'effet des aPL sur l'activité anticoagulante du rivaroxaban in vitro. L'activité anti-Xa et la génération de thrombine étaient testées avec quatre concentrations de rivaroxaban et du plasma positif et négatif pour le LA. Concernant la génération de thrombine, le « lag time » et le « time to peak » était significativement allongés chez les patients porteurs d'un LA par rapport aux contrôles sains. Cet allongement persistait à concentration croissante de rivaroxaban. Le pic de thrombine et l'ETP n'étaient pas modifié en fonction de la présence du LA. L'activité anticoagulante antiXa était semblable chez les plasmas avec LA et les plasmas contrôles, à différentes concentrations de rivaroxaban. Les auteurs expliquaient cette efficacité par la petite taille de la molécule et son importante spécificité et affinité pour sa cible (61).

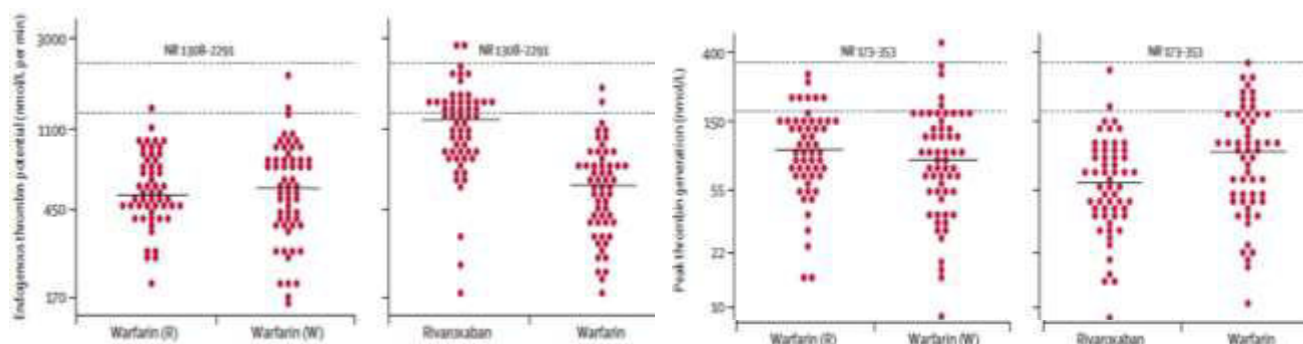
b. Une étude clinique : l'étude RAPS

Il s'agit d'un essai contrôlé, randomisé en ouvert comparant l'intensité anticoagulante, via la génération de thrombine, entre le rivaroxaban 20mg/j et la warfarine en prévention thrombotique secondaire chez les patients SAPL. L'objectif était de mesurer le pourcentage de modification de l'ETP à J42, en partant de l'hypothèse que le rivaroxaban n'était pas inférieur à la warfarine si le pourcentage de l'ETP n'était pas 20% plus élevé que sous warfarine (62).

Cinquante-quatre et 56 patients ont été analysés dans les groupes rivaroxaban et warfarine. Les patients aux antécédents de thrombose artérielle étaient exclus. Dans le groupe rivaroxaban, figurait 14% de patients triple positifs. Toutefois, parmi les 25 patients notés triple positifs, seulement 7 (12%) le seraient réellement puisque la positivité des trois tests n'a pas été confirmée dans le temps avant l'inclusion.

L'étude démontre une élévation de l'ETP de 100% sous rivaroxaban par rapport à la warfarine (1086 vs 548, $p < 0,001$). Le pic de thrombine est significativement plus bas sous rivaroxaban que sous warfarine (56 vs 86, $p = 0,001$). Du fait de l'absence de survenue d'évènement thromboembolique durant le suivi de 42 jours, les auteurs concluent à une efficacité des AOD au cours du SAPL (63).

Figure 2 : ETP et Pic de thrombine, à l'inclusion et J42 chez les patients sous rivaroxaban et warfarine, d'après l'étude RAPS (63)



Warfarin (R) : patients recevant de la warfarine à l'inclusion, switchés pour rivaroxaban à la randomisation. Warfarin (W) : patients recevant de la warfarine à l'inclusion, poursuivant la warfarine à la randomisation

- c. De nombreux rapports de cas suggèrent une élévation du risque thrombotique

Actuellement, aucune étude clinique randomisée, contrôlée, utilisant un critère de jugement clinique atteste de la sécurité d'utiliser les AOD chez les patients présentant un SAPL.

De nombreux articles sont disponibles dans la littérature : 15 séries de cas et 13 rapports de cas. La moitié d'entre eux rapportent l'absence de récurrence thrombotique durant le traitement par AOD (64–74) alors que les autres rapportent un taux de récurrence thrombotique important (66,67,75–83).

Un certain nombre de patients inclus dans les études de phase III, validant l'utilisation des AOD au cours de la MTEV, présentaient des thrombophilies, dont le SAPL. Une analyse en sous-groupe des études RE-COVER, RE-COVER II et RE-MEDY, comparant le dabigatran éxétilate à la warfarine ne montrait pas de différence significative. Toutefois, le profil aPL précis n'était pas documenté et l'échantillon de patients était petit (71 patients sur 3323 patients au total pour le groupe dabigatran éxétilate) (73).

5. Détection du LA chez les patients traités par AOD

Dix études ont, à ce jour, étudié le dépistage du LA chez des patients traités par AOD. De nombreux faux positifs étaient mis en évidence. Le test le plus faussé était le « dilute Russel Viper Venom Time » (dRVVT), positifs chez 19 sujets sains testés sur 21 dans l'étude de Merriman et al (84). Ces données ont été confirmées par les 9 études suivantes. Les données sont discordantes concernant le test utilisant le temps partiel de thromboplastine (PTTLA) : Van Os et al. montraient un effet subtil des AOD sur le dépistage du LA (85), tandis que Mani et al. montraient l'absence de faux positifs dans leur étude prospective de 40 patients sous rivaroxaban (86). Van Os et al. rapportaient que les tests Temps de venin de vipère Taïpan et Ecarin n'étaient pas affectés par la

présence du rivaroxaban (85). Ces données étaient confirmées par Arachillage et al. concernant le rivaroxaban (61). Les mêmes résultats étaient mis en évidence pour l'edoxaban avec une prolongation des test dRVVT mais l'absence d'influence des tests Temps de venin de vipère Taïpan et Ecarin (87). De même, ces résultats concernant l'allongement du dRVVT était retrouvés avec le dabigatran éxilate, par contre les tests PTTLA, Temps de venin de vipère Taïpan et Ecarin n'ont pas été réalisés (88).

Concernant l'apixaban, il semble provoquer moins de faux positifs de LA que le rivaroxaban (dont le taux de faux positifs augmentent avec la concentration) mais n'est toutefois pas épargné (89,90).

Concernant le rivaroxaban, ces faux positifs semblent pouvoir être évités en réalisant ces tests de dépistage au moins 18 à 24h après la dernière prise (61,86,91).

6. Objectifs de l'étude

Les AOD sont commercialisés depuis plusieurs années, toutefois, aucune étude contrôlée, randomisée, avec un critère de jugement principal clinique n'est à ce jour disponible dans la littérature concernant le SAPL. Les données disponibles semblent discordantes.

Notre objectif était de réaliser une revue systématique de la littérature afin de résumer l'ensemble des données disponibles concernant l'utilisation des AOD chez les patients SAPL et d'identifier l'existence de facteurs de risque de récurrence thrombotique.



Direct Oral Anticoagulants Use in Antiphospholipid Syndrome: Are These Drugs an Effective and Safe Alternative to Warfarin? A Systematic Review of the Literature

Virginie Dufrost¹ · Jessie Risse^{1,2} · Stéphane Zuily^{1,2} · Denis Wahl^{1,2}

© Springer Science+Business Media New York 2016

Abstract

Background The cornerstone of thrombotic antiphospholipid syndrome (APS) patients' management is to prevent recurrent thrombosis by long-term anticoagulation.

Purpose of review The purpose of the review is to summarize available literature on direct oral anticoagulants (DOACs) use in APS patients through a systematic review and to determine factors associated with thrombosis recurrence.

Recent findings The recent RAPS trial demonstrated that APS patients treated with rivaroxaban had a significant twofold-increased thrombin potential, suggesting a higher thrombotic risk, in comparison with warfarin users. Furthermore, several reports of APS patients treated with DOACs have raised safety issues. Our systematic review identified 122 published APS patients treated with DOACs; among them, 19 experienced a recurrent thrombosis while on DOACs. Of note, triple positivity (positivity of all three laboratory criteria for APS) was associated with a 3.5-fold increased risk for recurrent thrombosis.

Summary In conclusion, DOACs should be used with caution in APS patients and randomized control trials with clinical primary endpoints assessing clinical efficacy and safety are awaited to establish whether the prescription of DOACs could be a safe alternative to warfarin.

Keywords Antiphospholipid syndrome · Direct oral anticoagulants · Rivaroxaban · Antiphospholipid antibodies · Thrombosis recurrence · Triple positivity

Introduction

Antiphospholipid syndrome (APS) is characterized by the association of vascular thrombosis (venous and/or arterial and/or small vessels) and/or pregnancy morbidity, with the presence of persistent antiphospholipid antibodies (aPL) [1].

APS may be primary or associated with autoimmune diseases, especially systemic lupus erythematosus (SLE). Antiphospholipid antibodies tests regroup lupus anticoagulant (LA), IgG or IgM anticardiolipin antibodies (aCL), and IgG or IgM anti- β_2 -glycoprotein-1 (a β_2 GP1), detected in medium to high titers, on a minimum of two consecutive occasions, at least 12 weeks apart in accordance to the international consensus (revised Sapporo criteria) [1]. It has been shown that APS patients carrying all three tests (also known as "triple positivity") have a higher risk of thrombosis recurrence than other APS patients [2].

To date, the gold standard for the secondary prevention of thrombosis in APS patients is warfarin [3]. However, warfarin use is associated with low quality of life by frequent blood controls and INR instability [4]. Recently, direct oral anticoagulants (DOACs) were developed; however, no randomized controlled clinical trial with clinical primary endpoints has been performed so far in APS [56••]. Furthermore, case reports and case series have raised some concerns in terms of thrombosis recurrence while on DOACs. Therefore, the purpose of this systematic review is to assess DOACs efficacy and safety in APS patients and to determine factors associated with thrombosis recurrence based on all available evidence.

This article is part of the Topical Collection on *Antiphospholipid Syndrome*

✉ Stéphane Zuily
s.zuily@chru-nancy.fr

¹ CHRU de Nancy, Vascular Medicine Division and Regional Competence Center For Rare Vascular And Systemic Autoimmune Diseases, Nancy, France

² Inserm UMR_S 1116 at Lorraine University, Nancy, France

Thrombosis Prevention for APS Patients

Current management of thrombosis prevention in APS is based on long-term vitamin K antagonists (VKAs) [1]. With regards to recent guidelines, recommended international normalized ratio (INR) target is 2 to 3 and 3 to 4 in high-risk patients [3]. VKAs monitoring is often challenging and requires frequent controls due the lability of the INR caused by drugs and dietary interactions [7] and variable responsiveness of thromboplastin reagent to LA [8].

Recently, direct oral anticoagulants (DOACs) have been developed and were shown to be non-inferior to VKAs for the secondary prevention of venous thromboembolic event (VTE) and stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation (AF). Several DOACs are available as follows: dabigatran etexilate, a direct thrombin inhibitor; rivaroxaban; apixaban; and edoxaban, which are direct factor Xa inhibitors. All four were non-inferior to warfarin for the prevention of thrombosis in non-valvular AF in international, randomized controlled trials [9–12]. Regarding the secondary prevention of recurrent deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE), dabigatran, rivaroxaban, apixaban, and recently edoxaban were approved [13–17]. Their use is convenient because of a fixed dose with a predictable effect, fewer drug interactions, and no monitoring. However, in some situations, DOACs are not efficient and safe. For instance, dabigatran etexilate is contraindicated in patients after a heart valve replacement [18]. Likewise, an increased risk of myocardial infarction was demonstrated with dabigatran compared to warfarin users in patients with AF [19]. In APS patients, we do not know whether DOACs are safe and effective in comparison with warfarin and scientific proofs are eagerly awaited. Of course, few APS patients might have been included in phase III trials [20, 21] but this does not validate DOACs use in APS patients. Dedicated randomized controlled trials using clinical endpoints are ongoing, and it will be possible in the future to know whether DOACs use is a safe alternative in APS patients [22•, 23•].

The RAPS Trial: the First Randomized Controlled Trial on DOACs in APS

Recently, Cohen et al. reported the impact of rivaroxaban on thrombin generation in APS patients [6•] (RAPS trial). This controlled, randomized, open-label, non-inferiority trial compared 54 APS patients treated with rivaroxaban versus 56 APS patients treated with warfarin. The primary endpoint was the mean percentage change of endogenous thrombin potential (ETP)

determined by thrombin generation before and after the introduction of rivaroxaban. The number of required subject was 58 patients per group to show the non-inferiority of rivaroxaban with less than 20 % increase in mean percentage change ETP compared to warfarin. Patients with only at least one venous thrombosis during no or sub-therapeutic anticoagulant therapy were included, which correspond to low-risk APS patients. Indeed, high-risk APS patients were not included, those with previous arterial manifestations or with recurrent VTE while on therapeutic dose of warfarin. Moreover, a low percentage of patients with triple positivity were included (25 %). Overall, patients treated with rivaroxaban had a significant twofold-increased thrombin potential, suggesting a higher thrombotic risk, in comparison with warfarin users. However, authors stated that no increased thrombotic risk was noticed in the rivaroxaban arm compared to standard-intensity warfarin because no clinical event occurred during the short follow-up (210 days). In conclusion, Cohen et al. demonstrated that rivaroxaban was inferior to warfarin to inhibit thrombin generation in comparison to warfarin in APS patients. Therefore, randomized controlled trials using strong clinical endpoint are mandatory to assess the efficacy and safety of DOACs in APS patients [22•, 23•].

Challenge of LA Testing While on DOACs

It is documented that the presence of direct thrombin inhibitors and factor Xa inhibitors influence diluted prothrombin time, a sensitive screening test for LA, causing false positivity [24]. Regarding rivaroxaban, several studies reported false positivity for LA with dilute Russell's viper venom time (dRVVT) and LA-partial thromboplastin time (PTT-LA) tests, mainly at peak therapeutic levels [25, 26]. In fact, rivaroxaban and Russell's viper venom use the same target [27]. These results have been recently confirmed by Sciascia et al. who demonstrated that Taipan/Ecarin time was poorly affected by rivaroxaban; however, false-positive results could be seen with all types of LA reagent; this suggests that a LA test should not be performed in patients receiving rivaroxaban [28]. Furthermore, Merriman et al. reported several false-negative detection of LA with PTT-LA (Triniclot) due to the moderate sensitivity of the reagent to the presence of a LA [27]. Therefore, when possible, LA testing should be done after a wash out period to avoid false-positive LA [29, 30].

One study evaluated a LA detection during treatment by dabigatran etexilate (110 mg BID), and similarly, it has been demonstrated that this treatment affects LA testing both during screening and confirmatory studies

suggesting that LA testing should not be performed while on dabigatran etexilate [31].

No data regarding LA detection while on edoxaban or apixaban were published so far.

Safety and Efficacy of DOACs in APS Patients: Systematic Review of the Literature

Based on these studies we conducted a systematic literature search of articles published in English or French in PubMed through September 2016, by using the following key words: *Antiphospholipid Syndrome, Antibodies, Antiphospholipid, Antibodies Anticardiolipin, Lupus Coagulation Inhibitor, Rivaroxaban, Apixaban, Dabigatran, Edoxaban*. Inclusion criteria were APS patients defined according to revised Sapporo criteria, treated by a DOACs with documented thrombosis recurrence or not. Overall, six case reports were published in the literature [32–37] and eight case series [28, 38–44]. An equal number of reports indicated either a good safety and efficacy profile [28, 34, 35, 37–40, 44] or thrombosis recurrences [32, 33, 36, 38, 39, 41–43]. Of note, results from the recent RAPS study were analyzed separately (see section “The RAPS Trial: the First Randomized Controlled Trial on DOACs in APS”). Among 124 cases identified, we excluded two cases with unclear thrombosis recurrence definition. Individual patient data were retrieved from these papers, and authors were contacted if needed ($n=2$). Results were summarized using a standardized data form. Variables collected were sample size, design of the study, demographics of patients (mean age, gender), thrombosis history, aPL profile, presence of any underlying autoimmune disease, previous anticoagulation and reason for switching, DOACs use, and duration of follow-up. Then patients were categorized according to thrombosis recurrence to determine associated factors. The association between thrombosis recurrence and variables was tested using non-parametric tests (the Wilcoxon test for quantitative variables and Fisher’s exact test for qualitative variables). Missing data were excluded from analyses. A $p \leq 0.05$ was considered significant. SAS 9.1.3 software (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) was used to perform analyses.

Characteristics of APS patients are described in Table 1. Main characteristics of cases reports and cases series are summarized in Table 2. To summarize, among 124 identified patients, 122 were included in the analyses. Two patients were excluded because of unclear definition of thrombosis recurrence. Nineteen had a recurrent thrombosis. Mostly, those with previous arterial or venous manifestation recurred with the same type of thromboses. Indeed, among nine patients with venous thrombosis recurrence, eight had previous venous manifestation of APS (89 %). Likewise, among nine patients with arterial thrombosis recurrence, six had previous arterial

thromboses (67 %). Overall aCL positivity tend to be associated with a higher risk of thrombosis recurrence without reaching statistical significance (94 vs. 68 %, $p=0.06$) while triple positivity was significantly associated with a 3.5-fold increased risk for thrombosis recurrence (OR = 3.53 (95 % CI 1.14–11.0), $p=0.03$) in patients treated with DOACs. Furthermore, a higher number of criteria for definite APS was found in patients with thrombosis recurrence compared to those without (1.63 ± 0.7 vs. 1.23 ± 0.6 , $p=0.002$). Duration of follow-up was shorter in patients with thrombosis recurrence than those without (5.2 ± 3.2 vs. 14.3 ± 8.5 , $p<0.0001$). The latter result suggests that thrombosis recurrences occur early after switching for DOACs. Even if previous studies identified history of arterial thromboses as a risk factor for thrombosis recurrence [40, 45], our systematic review did not confirm this finding. Bleeding leading to stop the DOAC was reported in five patients. Considering the large number of patients treated by rivaroxaban ($n=107$), we also performed an analysis excluding patients treated with other DOACs. Despite a lower number of patients, triple positivity was still significantly associated with thrombosis recurrence (OR = 3.69 (95 % CI 1.12–12.14), $p=0.05$).

According to these results, high-risk APS patients with triple positivity or with several clinical criteria for definite APS developed more frequently a thrombosis recurrence while on DOACs in comparison to warfarin. This result is based on a systematic review of more than 100 patients treated with DOACs. These results are in contrast with the recent RAPS study [6••] in which no clinical event was recorded among 54 patients during a 210-day follow-up. This finding could be explained by baseline characteristics of included patients: No patients with a history of arterial thrombosis were included in the RAPS study while up to 30 % of patients described in the available literature had history of arterial thrombosis. Furthermore, in comparison patients descriptions published so far, a lower proportion of lupus patients as well as triple positivity patients were included in the RAPS study. This leads to a different risk profile among RAPS patients and published case series so far. Furthermore, the short follow-up time (210 days) in the RAPS study may have been insufficient to record any clinical event. Finally, no information was recorded in the RAPS study regarding the mechanism (provoked or unprovoked) of the initial venous thromboembolic event (VTE); we may hypothesize that patients with spontaneous VTE may be at higher risk of recurrence.

Reasons for failure of DOACs in APS are unclear. Calibrated automated thrombin generation measurement is useful to characterize the overall coagulation system. RAPS study demonstrated that thrombin potential was

Table 1 Characteristics of APS patients

	Total population (n = 122)	APS without recurrent thrombosis (n = 103)	APS with recurrent thrombosis (n = 19)	p value
Mean age, year $\pm$ SD	43.1 $\pm$ 11.7	43.4 $\pm$ 10.8	41.3 $\pm$ 15.5	0.19
Gender, n/N (%)				
Female	88/122 (72)	75/103 (73)	13/19 (68)	0.78
Male	34/122 (28)	28/103 (27)	6/19 (32)	0.78
Number of clinical criteria for definite APS, mean $\pm$ SD	1.29 $\pm$ 0.6	1.23 $\pm$ 0.6	1.63 $\pm$ 0.7	0.002
History of clinical manifestations, n/N (%)				
Venous thrombosis	102/120 (85)	85/101 (84)	17/19 (89)	0.73
Arterial thrombosis	36/120 (30)	28/101 (28)	8/19 (42)	0.27
Small vessel thrombosis	5/99 (5)	3/81 (4)	2/18 (11)	0.22
Obstetrical morbidity	13/64 (20)	9/45 (20)	4/19 (21)	0.99
aPL profile				
LA	61/84 (73)	49/68 (72)	12/16 (75)	0.99
aCL	61/84 (73)	46/68 (68)	15/16 (94)	0.06
Anti- β_2 GP1	37/84 (44)	27/68 (40)	10/16 (63)	0.16
Double positivity	29/84 (35)	24/68 (35)	5/16 (31)	0.99
Triple positivity ¹	23/84 (27)	15/68 (22)	8/16 (50)	0.03
Underlying autoimmune disease, n/N (%)				
Primary APS	45/75 (60)	35/60 (58)	10/15 (67)	0.77
Associated APS	30/75 (40)	25/60 (42)	5/15 (33)	0.77
SLE	25/75 (33)	20/60 (33)	5/15 (33)	0.99
Previous Treatments, n/N (%)				
VKA	85/100 (85)	73/81 (90)	12/19 (63)	0.008
LMWH	3/100 (3)	1/81 (1)	2/19 (11)	0.09
Fondaparinux	2/100 (2)	1/81 (1)	1/19 (5)	0.35
None	10/100 (10)	6/81 (7)	4/19 (21)	0.09
Reason for switching, n/N (%)				
Simplification	4/98 (4)	1/80 (1)	3/18 (17)	0.02
Physician's choice	10/98 (10)	6/80 (8)	4/18 (22)	0.08
INR lability or poor adherence to INR monitoring	75/98 (77)	68/80 (85)	7/18 (39)	<0.001
Bleeding during VKA	4/98 (4)	3/80 (4)	1/18 (6)	0.57
Recurrence during VKA	7/98 (7)	5/80 (6)	2/18 (11)	0.61
Patient's choice	1/98 (1)	0/80 (0)	1/18 (6)	0.18
Other indication for DOAC	1/98 (1)	1/80 (1)	0/18 (0)	0.99
DOAC, n/N (%)				
Rivaroxaban	107/122 (88)	90/103 (87)	17/19 (89)	0.99
Dabigatran	14/122 (11)	12/103 (12)	2/19 (11)	0.99
Apixaban	1/122 (1)	1/103 (1)	0/19 (0)	0.99
Duration of follow-up, month $\pm$ SD	12.6 $\pm$ 8.6	14.3 $\pm$ 8.5	5.2 $\pm$ 3.2	<0.0001

Values are numbers (percentage) or mean $\pm$ SD of observations. N: total number of patients with available data

aCL anticardiolipin antibodies, Anti- β_2 GP1 anti- β_2 -glycoprotein I, aPL antiphospholipid antibodies, APS antiphospholipid syndrome, DOAC direct oral anticoagulant, LA Lupus anticoagulant, LMWH low molecular weight heparin, SD Standard Deviation, SLE systemic lupus erythematosus, VKA vitamin K antagonist

¹ Triple positivity is defined as LA and aCL and anti- β_2 GP1 antibodies

less inhibited with rivaroxaban than warfarin in APS patients. We may hypothesize that DOACs have a focused anticoagulant action on only one factor that may be less

efficient for thrombosis prevention in high-risk APS patients than a multi-targeted coagulation factors inhibition as provided by VKA. Future studies assessing

Table 2 Main characteristics of cases reports and cases series

First author	Year	Patients, <i>n</i>	SLE, <i>n</i>	VT, <i>n</i>	AT, <i>n</i>	MT, <i>n</i>	O, <i>n</i>	Triple pos., <i>n</i>	Molecule (dosing)	FU (months)	Design	Recurrence rate (%)
Cases reports												
Bachmeyer et al. [34]	2014	1	0	1				0	Rivaroxaban (20 mg OD)	NR	R	100
Joalland et al. [32]	2014	1	1	1		1		0	Rivaroxaban (20 mg OD)	6	R	100
Delgado et al. [33]	2015	1	0		1			1	Rivaroxaban (NR)	2	R	100
Sugie et al. [35]	2015	1	0	1	1			0	Rivaroxaban (15 mg OD)	7	R	0
Reshetnyak et al. [37]	2015	1	0	1				0	Dabigatran (NR)	13	R	0
Rokos et al. [36]	2016	1	NR	1	1		1	1	Rivaroxaban (20 mg OD)	1.5	R	100
Cases series												
Win et al. [42]	2014	3	NR	3	2			NR	Rivaroxaban (20 mg OD) <i>n</i> = 2 Dabigatran (150 mg BID) <i>n</i> = 1	9 (7.5–10.5)	R	100
Schaefer et al. [43]	2014	3	1	3	2		1	2	Rivaroxaban (20 mg OD) <i>n</i> = 2 Dabigatran (150 mg OD) <i>n</i> = 1	6 (5.5–6)	R	100
Sciaccia et al. [28]	2015	35	NR	35				NR	Rivaroxaban (20 mg OD)	10 (NR)	P	0
Son et al. [39]	2015	12	4	12	2		2	5	Rivaroxaban (20 mg OD)	12 (10–15)	P	16.7
Noël et al. [38]	2015	26	9	17	12	6	3	7	Rivaroxaban (20 mg OD) <i>n</i> = 13 Rivaroxaban (15 mg OD) <i>n</i> = 2 Dabigatran (150 mg BID) <i>n</i> = 11	19 (8.75–29)	P	3.8
Signorelli et al. [41]	2015	8	0	8	2			2	Rivaroxaban (20 mg OD)	3 (1.63–3)	R	100
Betancur et al. [40]	2016	8	4	8	3		2	1	Rivaroxaban (20 mg OD) <i>n</i> = 7 Apixaban (5 mg BID) <i>n</i> = 1	21 (12–24)	R	0
Haladjy et al. [44]	2016	23	6	14	12		1	4	Rivaroxaban (NR)	20 (NR)	R	4.3

Values are numbers or median (interquartile range) of observations. Several APS manifestations can coexist in the same patient
 AT arterial thrombosis, BID twice a day, FU follow-up time, MT microthrombosis, NR not reported, O obstetrical morbidity, OD one per day, P prospective, R retrospective, VT venous thrombosis

mechanisms of thrombosis prevention in APS patients treated with DOACs will be very useful to understand our findings [46•].

Limitations of VKAs and DOACs Maintenance in APS

In APS, a good adherence to anticoagulation treatments is of paramount importance. Long-term VKA can be restrictive for some patients requiring frequent INR control and potentially inducing many drug and dietary interactions. Nevertheless, thanks to its long half-life, the risk of thrombosis recurrence in case of underdosing exists, but is minimized; indeed, INR lability can increase the risk of recurrence. DOACs are less restrictive in everyday life. A bridging therapy with low molecular weight heparin is not necessary due to its rapid onset [43]. Moreover, it requires no diet adjustments and no routine laboratory monitoring because of their predictable pharmacokinetic effects [47]. However, DOACs have a short half-life that could be responsible for a high risk of recurrence in case of missing doses, especially in patients with a high thrombotic risk. Furthermore, in case of poor adherence to VKA, bridging from VKA to DOACs is not a good option because laboratory testing will not be possible in patients with DOACs to ensure that patients are taking their treatments.

Futures Directions

To date, excepting RAPS study, almost all studies assessing DOACs use in APS are case series. Among them, important data are missing, especially aPL profile [28, 42] or underlying autoimmune diseases [39, 41, 42]. Given the publication bias and also the low evidence level of studies published so far, results from this systematic review should be used cautiously. Now it is time to shift to randomized controlled trial to determine the efficacy and safety of DOACs in APS patients using clinical endpoints such as thrombosis or death and a long follow-up. Several trials in thrombotic APS (TRAPS and ASTRO-APS) are ongoing [22•, 23•].

Conclusion

Based on this systematic review of the available evidence, DOACs do not seem to be efficient in preventing thrombosis in high-risk APS patients, especially those with triple positivity and several clinical criteria for definite APS. These findings can be explained by a higher thrombin potential determined by thrombin generation in the recent RAPS study. This must be confirmed by ongoing randomized controlled trials which will focus on clinical endpoints. Consequently, even if DOACs

seem to be promising in thrombotic APS patients with INR lability or poor adherence to INR monitoring, data are not in favor bridging VKA to DOACs in high-risk APS patients.

Compliance with Ethical Standards

Conflict of Interest The authors declare that they have no conflict of interest.

Human and Animal Rights and Informed Consent This article does not contain any studies with human or animal subjects performed by any of the authors.

References

Papers of particular interest, published recently, have been highlighted as:

- Of importance
- Of major importance

1. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost JTH*. 2006;4(2):295–306.
2. Pengo V, Ruffatti A, Legnani C, Testa S, Fierro T, Marongiu F, et al. Incidence of a first thromboembolic event in asymptomatic carriers of high-risk antiphospholipid antibody profile: a multicenter prospective study. *Blood*. 2011;118(17):4714–8.
3. Erkan D, Aguiar CL, Andrade D, Cohen H, Cuadrado MJ, Danowski A, et al. 14th international congress on antiphospholipid antibodies: task force report on antiphospholipid syndrome treatment trends. *Autoimmun Rev*. 2014;13(6):685–96.
4. Lancaster TR, Singer DE, Sheehan MA, Oertel LB, Maraventano SW, Hughes RA, et al. The impact of long-term warfarin therapy on quality of life. Evidence from a randomized trial. Boston area anticoagulation trial for atrial fibrillation investigators. *Arch Intern Med*. 1991;151(10):1944–9.
5. Cohen H, Doré CJ, Clawson S, Hunt BJ, Isenberg D, Khamashta M, et al. Rivaroxaban in antiphospholipid syndrome (RAPS) protocol: a prospective, randomized controlled phase II/III clinical trial of rivaroxaban versus warfarin in patients with thrombotic antiphospholipid syndrome, with or without SLE. *Lupus*. 2015;24(10):1087–94.
6. Cohen H, Hunt BJ, Efthymiou M, Arachchillage DRJ, Mackie IJ, Clawson S, et al. Rivaroxaban versus warfarin to treat patients with thrombotic antiphospholipid syndrome, with or without systemic lupus erythematosus (RAPS): a randomised, controlled, open-label, phase 2/3, non-inferiority trial. *Lancet Haematol*. 2016;3(9):e426–36. **This first randomized controlled trial of rivaroxaban vs. warfarin in APS patients showed that thrombin potential determined by thrombin generation was doubled.**
7. Levy RA, Signorelli F. Patient-health care provider relationship: how can it impact on APS (Hughes' syndrome) adherence to treatment? *Lupus*. 2014;23(12):1265–8.
8. Tripodi A, Chantarangkul V, Clerici M, Negri B, Galli M, Mannucci PM. Laboratory control of oral anticoagulant treatment by the INR system in patients with the antiphospholipid syndrome and lupus anticoagulant. Results of a collaborative study involving nine commercial thromboplastins. *Br J Haematol*. 2001;115(3):672–8.

9. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361(12):1139–51.
10. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(10):883–91.
11. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(11):981–92.
12. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013;369(22):2093–104.
13. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2009;361(24):2342–52.
14. Investigators EINSTEIN, Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2010;363(26):2499–510.
15. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;369(9):799–808.
16. Hokusai-VTE Investigators, Buller HR, Decousus H, Grosso MA, Mercuri M, Middeldorp S, et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;369(15):1406–15.
17. EINSTEIN-PE Investigators, Buller HR, Prins MH, Lensin AWA, Decousus H, Jacobson BF, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2012;366(14):1287–97.
18. Van de Werf F, Brueckmann M, Connolly SJ, Friedman J, Granger CB, Härter S, et al. A comparison of dabigatran etexilate with warfarin in patients with mechanical heart valves: THE randomized, phase II study to evaluate the safety and pharmacokinetics of oral dabigatran etexilate in patients after heart valve replacement (RE-ALIGN). *Am Heart J*. 2012;163(6):931–937.e1.
19. Hohnloser SH, Oldgren J, Yang S, Wallentin L, Ezekowitz M, Reilly P, et al. Myocardial ischemic events in patients with atrial fibrillation treated with dabigatran or warfarin in the RE-LY (randomized evaluation of long-term anticoagulation therapy) trial. *Circulation*. 2012;125(5):669–76.
20. Andreoli L, Chighizola CB, Banzato A, Pons-Estel GJ, Ramire de Jesus G, Erkan D. Estimated frequency of antiphospholipid antibodies in patients with pregnancy morbidity, stroke, myocardial infarction, and deep vein thrombosis: a critical review of the literature. *Arthritis Care Res*. 2013;65(11):1869–73.
21. Clark CA, Laskin CA. Unrealistic estimation of population prevalence of antiphospholipid antibody-related pregnancy loss: comment on the article by Andreoli et al. *Arthritis Care Res*. 2014;66(6):966.
22. Pengo V, Banzato A, Bison E, Zoppellaro G, Padayattil Jose S, Denas G. Efficacy and safety of rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome: rationale and design of the trial on rivaroxaban in antiphospholipid syndrome (TRAPS) trial. *Lupus*. 2016;25(3):301–6. This paper describes the protocol of an ongoing clinical trial that will compare the efficacy and safety of rivaroxaban vs. warfarin in high-risk APS patients using clinical endpoints (mainly thrombosis and bleeding).
23. Woller SC, Stevens SM, Kaplan DA, Branch DW, Aston VT, Wilson EL, et al. Apixaban for the secondary prevention of thrombosis among patients with antiphospholipid syndrome: study rationale and design (ASTRO-APS). *Clin Appl Thromb Off J Int Acad Clin Appl Thromb*. 2016;22(3):239–47. This paper describes the protocol of an ongoing clinical trial that will compare the efficacy and safety of edoxaban vs. warfarin in high-risk APS patients using clinical endpoints (mainly thrombosis and bleeding).
24. Olah Z, Szarvas M, Bereczky Z, Kerenyi A, Kappelmayer J, Boda Z. Direct thrombin inhibitors and factor xa inhibitors can influence the diluted prothrombin time used as the initial screen for lupus anticoagulant. *Arch Pathol Lab Med*. 2013;137(7):967–73.
25. Arachchillage DRJ, Mackie IJ, Efthymiou M, Isenberg DA, Machin SJ, Cohen H. Interactions between rivaroxaban and antiphospholipid antibodies in thrombotic antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost JTH*. 2015;13(7):1264–73.
26. van Os GMA, de Laat B, Kamphuisen PW, Meijers JCM, de Groot PG. Detection of lupus anticoagulant in the presence of rivaroxaban using Taipan snake venom time. *J Thromb Haemost JTH*. 2011;9(8):1657–9.
27. Merriman E, Kaplan Z, Butler J, Malan E, Gan E, Tran H. Rivaroxaban and false positive lupus anticoagulant testing. *Thromb Haemost*. 2011;105(2):385–6.
28. Sciascia S, Savino S, Breen K, Hunt BJ. Rivaroxaban use in patients with antiphospholipid syndrome and previous venous thromboembolism. *Blood Coagul Fibrinolysis Int J Haemost Thromb*. 2015;26(4):476–7.
29. Murer LM, Pirruccello SJ, Koepsell SA. Rivaroxaban therapy, false-positive lupus anticoagulant screening results, and confirmatory assay results. *Lab Med*. 2016;47(4):275–8.
30. Górakczyk T, Iwaniec T, Wypasek E, Undas A. False-positive lupus anticoagulant in patients receiving rivaroxaban: 24 h since the last dose are needed to exclude antiphospholipid syndrome. *Blood Coagul Fibrinolysis Int J Haemost Thromb*. 2015;26(4):473–5.
31. Martinuzzo ME, Barrera LH, D'adamo MA, Otaso JC, Gimenez MI, Oyamburu J. Frequent false-positive results of lupus anticoagulant tests in plasmas of patients receiving the new oral anticoagulants and enoxaparin. *Int J Lab Hematol*. 2014;36(2):144–50.
32. Joalland F, de Boysson H, Damige L, Johnson A, Jeanjean C, Cheze S, et al. Seronegative antiphospholipid syndrome, catastrophic syndrome, new anticoagulants: learning from a difficult case report. *Rev Médecine Interne Fondée Par Société Natl Française Médecine Inteme*. 2014;35(11):752–6.
33. Delgado MG, Rodríguez S, García R, Sánchez P, Sáiz A, Calleja S. Antiphospholipid syndrome of late onset: a difficult diagnosis of a recurrent embolic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis Off J Natl Stroke Assoc*. 2015;24(8):e209–11.
34. Bachmeyer C, Elalamy I. Rivaroxaban as an effective treatment for recurrent superficial thrombophlebitis related to primary antiphospholipid syndrome. *Clin Exp Dermatol*. 2014;39(7):840–1.
35. Sugie M, Iizuka N, Shimizu Y, Ichikawa H. Cerebral venous thromboembolism in antiphospholipid syndrome successfully treated with the combined use of an anti-Xa inhibitor and corticosteroid. *Intern Med Tokyo Jpn*. 2015;54(23):3051–6.
36. Rokos J, Heger M, Stöllberger C, Finsterer J, Laufer G, Wiedemann D. Bipolar disorder, ischemic stroke, mitral valve vegetation and recurrent venous thrombosis due to antiphospholipid syndrome despite rivaroxaban. *Int J Cardiol*. 2016;221:383–4.
37. Reshetnyak TM, Seredavkina NV, Satybaldyeva MA, Nasonov EL, Reshetnyak VI. Liver transplantation in a patient with primary antiphospholipid syndrome and Budd-Chiari syndrome. *World J Hepatol*. 2015;7(19):2229–36.
38. Noel N, Dutasta F, Costedoat-Chalumeau N, Bienvenu B, Mariette X, Geffray L, et al. Safety and efficacy of oral direct inhibitors of thrombin and factor Xa in antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev*. 2015;14(8):680–5.
39. Son M, Wypasek E, Celinska-Lowenhoff M, Undas A. The use of rivaroxaban in patients with antiphospholipid syndrome: a series of 12 cases. *Thromb Res*. 2015;135(5):1035–6.
40. Betancur JF, Bonilla-Abadía F, Homaza AA, Jaramillo FJ, Cañas CA, Tobón GJ. Direct oral anticoagulants in antiphospholipid syndrome: a real life case series. *Lupus*. 2016;25(6):658–62.
41. Signorelli F, Nogueira F, Domingues V, Mariz HA, Levy RA. Thrombotic events in patients with antiphospholipid syndrome

- treated with rivaroxaban: a series of eight cases. *Clin Rheumatol*. 2016;35(3):801–5.
42. Win K, Rodgers GM. New oral anticoagulants may not be effective to prevent venous thromboembolism in patients with antiphospholipid syndrome. *Am J Hematol*. 2014;89(10):1017.
 43. Schaefer JK, McBane RD, Black DF, Williams LN, Moder KG, Wysokinski WE. Failure of dabigatran and rivaroxaban to prevent thromboembolism in antiphospholipid syndrome: a case series of three patients. *Thromb Haemost*. 2014;112(5):947–50.
 44. Haładyj E, Olesińska M. Rivaroxaban—a safe therapeutic option in patients with antiphospholipid syndrome? Our experience in 23 cases. *Reumatologia*. 2016;54(3):146–9.
 45. Sciascia S, Lopez-Pedrerá C, Cecchi I, Pecoraro C, Roccatello D, Cuadrado MJ. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and antiphospholipid syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(10):1726–35.
 46. Arachchillage DRJ, Mackie IJ, Efthymiou M, Chitolie A, Hunt BJ, Isenberg DA, et al. Rivaroxaban limits complement activation compared to warfarin in antiphospholipid syndrome patients with venous thromboembolism. *J Thromb Haemost JTH*. 2016. doi:10.1111/jth.13475. An interesting pilot study showing that rivaroxaban may limit complement activation in APS.
 47. Arachchillage DJ, Cohen H. Use of new oral anticoagulants in antiphospholipid syndrome. *Curr Rheumatol Rep*. 2013;15(6):331.

III. MISE A JOUR DE LA REVUE DE LA LITTÉRATURE

Nous avons mis à jour cette revue de la littérature au fur et à mesure des publications. La recherche Pubmed était à nouveau conduite à l'aide des mots clés suivants : *direct oral anticoagulant, novel oral anticoagulant, rivaroxaban, apixaban, dabigatran, edoxaban, antiphospholipid syndrome, antiphospholipid antibodies*.

L'ensemble des publications ont été analysées, incluant des articles en anglais, français et espagnol. Tous les patients présentant un SAPL selon les critères de Sapporo, ayant bénéficié d'un traitement anticoagulant par AOD ont été inclus. Le critère d'exclusion était la présence d'une récurrence thrombotique peu ou non documentée dans la publication.

Ainsi, en septembre 2017, 395 patients SAPL traités par AOD sont décrits dans la littérature, au travers d'une étude, l'étude RAPS, de 15 séries de cas et 13 rapports de cas. Trois patients sont exclus de l'analyse en raison d'une récurrence thrombotique peu documentée.

Cinquante-cinq (14%) patients, parmi les 392 patients analysés, font l'objet d'une récurrence thrombotique durant leur traitement par AOD. L'AOD le plus utilisé est le rivaroxaban (61%). La triple positivité est représentée chez 28% des patients.

Le facteur le plus associé à la présence d'une récurrence est la triple positivité avec un Odd Ratio à 4,33 IC95% [2,25-8,32].

Les patients qui présentent une récurrence thrombotique sous AOD sont des patients plus jeunes, masculins et présentant un nombre de critères cliniques pour le diagnostic du SAPL plus élevé. De manière étonnante, les aPL les plus associés à la récurrence sont l'aCL et l'antiβ2GP1 alors que le LA n'est pas significatif.

Les caractéristiques des patients sont détaillées dans le Tableau 3 ci-dessous :

Tableau 3 : Caractéristiques des patients selon la présence d'une récurrence thrombotique

	Population totale (N = 392)	Absence de récurrence thrombotique (N = 337)	Présence d'une récurrence thrombotique (N = 55)	p value
Age moyen, an±ET	43.6±9,7	44±9	41.2±13	0.0012
Genre, n/N (%)				
Femme	180 (71)	148/200 (74)	32/52 (62)	0.029
Homme	72 (29)	52/200 (26)	20/52 (38)	
Nombre de critères pour le diagnostic de SAPL, nombre±DS	1.27±0.5	1.22±0.5	1.49±0.6	0.0001
Antécédent thrombotique, n/N (%)				
Thrombose veineuse	354/389 (91)	302/334 (90)	52/55 (95)	0.14
Thrombose artérielle	71/249 (29)	55/198 (28)	16/51 (31)	0.12
Thrombose microcirculatoire	6/125 (5)	3/102 (3)	3/23 (13)	0.06
Morbidité obstétricale	46/192 (24)	35/141 (25)	11/51 (22)	0,14
Profil aPL				
LA	176/266 (66)	142/218 (65)	34/48 (71)	0,10
aCL	178/266 (67)	135/218 (62)	43/48 (90)	0.0006
Antiβ2GP1	135/264 (51)	98/218 (45)	37/46 (80)	0.00006
Double positivité	88/280 (31)	73/234 (31)	15/46 (33)	0,11
Triple positivité	78/281 (28)	52/234 (22)	26/47 (55)	0.00008
Maladie auto-immune sous-jacente, n/N (%)				
SAPL primaire	116/213 (54)	87/166 (52)	29/47 (62)	0.07
SAPL secondaire	97/213 (46)	79/166 (48)	18/47 (38)	0.07
LES	86/217 (40)	68/166 (41)	18/51 (35)	0,10
Traitement précédent, n/N (%)				
AVK	141/179 (79)	111/132 (84)	30/47 (64)	0.003
HBPM	7/179 (4)	3/132 (3)	4/47 (9)	0.06
Fondaparinux	2/179 (1)	1/132 (1)	1/47 (2)	0.39
Aucun	28/179 (16)	16/132 (12)	12/47 (26)	0.019
Raison du switch, n/N (%)				
Simplification thérapeutique	6/165 (4)	2/125 (2)	4/40 (10)	0.028
Choix du médecin	23/165 (14)	13/125 (10)	10/40 (25)	0.017
Labilité de l'INR ou faible adhérence à la surveillance	90/165 (55)	79/125 (63)	11/40 (28)	0,00006
Saignement sous AVK	8/164 (5)	7/124 (6)	1/40 (3)	0.28
Récurrence thrombotique sous AVK	25/165 (15)	16/125 (13)	9/40 (23)	0.66
Choix du patient	12/165 (7)	8/125 (6)	4/40 (10)	0.19
Autre indication pour un AOD	5/165 (3)	4/124 (3)	1/41 (2)	0,40
AOD, n/N (%)				
Rivaroxaban	240/392 (61)	207/337 (61)	33/55 (60)	0,12
Dabigatran	142/392 (36)	120/337 (36)	22/55 (40)	0,09
Apixaban	10/392 (3)	10/337 (3)	0/55 (0)	0,22
Durée de suivi, mois±DS	15,5±11,4	16,2±11,2	12,6±12,2	0.0006

IV. CONCLUSION

Les données disponibles dans la littérature indiquent donc l'existence de récurrences thrombotiques chez les patients SAPL traités par AOD. Notamment, les patients triple positifs ont un risque de récurrence multiplié par 4 sous AOD par rapport à la warfarine.

Certains facteurs peuvent expliquer cette présence de récurrence thrombotique chez les patients SAPL. Tout d'abord, comme nous l'avons détaillé plus haut, le risque de thrombose chez les patients SAPL dépend du profil d'aPL. Ainsi, les patients triple positifs sont plus à risque de thrombose, ce qui concorde avec les facteurs prédictifs de thrombose sous AOD trouvés dans ce travail. D'autre part, le SAPL peut être associé à une maladie auto-immune, dont la présence de poussée peut favoriser la récurrence thrombotique, par l'activation de la voie du complément, selon la théorie du « second hit » (82,92). Toutefois, il n'existait pas de différence de récurrence selon le critère primaire ou secondaire du SAPL. De plus, cette hypothèse n'est pas corroborée par une étude ancillaire de l'étude RAPS qui révèle une diminution de l'activation du complément chez les patients sous AOD par rapport aux patients traités par warfarine (93).

Par ailleurs, l'avantage des AOD est de ne pas nécessiter de surveillances biologiques en pratique quotidienne. Toutefois, la surveillance de l'INR chez les patients sous AVK permet le contrôle de l'observance des patients. D'autre part, contrairement aux AVK, les AOD ont une demi-vie courte ; ainsi en cas d'observance moyenne ou d'oubli de dose, le patient n'est pas protégé. Cela génère un sur-risque d'autant plus important chez les patients à haut risque thrombotiques.

Comme nous l'avons décrit plus haut, il n'y a pas de cible de concentration définie pour chaque AOD. Les concentrations étaient très variables selon les patients, et certains patients n'atteignaient pas la cible fixée malgré un

doublément de la dose habituelle. Ceci questionne quant à leur sécurité d'utilisation chez des patients à haut risque thrombotique (58).

Dans notre revue de la littérature, nous observons un taux de récurrence thrombotique global de 14%, et allant jusqu'à 55% chez les patients triple positifs. Ces résultats diffèrent de ceux de l'étude RAPS.

En effet, les auteurs concluent à l'efficacité du rivaroxaban chez les patients SAPL du fait de l'absence de récurrence thrombotique au cours des 210 jours de suivi. Or, les patients les plus à risque thrombotique, ceux avec une triple positivité, ont un taux de récurrence thrombotique de 5% par an environ lorsqu'ils sont non traités (9); ainsi, dans l'étude RAPS, sur 56 patients inclus dans le groupe rivaroxaban, en 210 jours de suivi, nous attendions une récurrence thrombotique chez un seul patient seulement dans le cas de patients à haut risque de récurrence (triple positifs). Or il s'agissait dans cette étude de patients à faible risque thrombotique puisque le nombre de triple positif était faible et qu'il s'agissait de patients aux antécédents d'évènement thromboembolique veineux uniquement. D'autre part, le statut provoqué ou idiopathique des antécédents thromboemboliques veineux des patients inclus n'étaient pas répertoriés, ce qui modifie significativement le risque de récurrence.

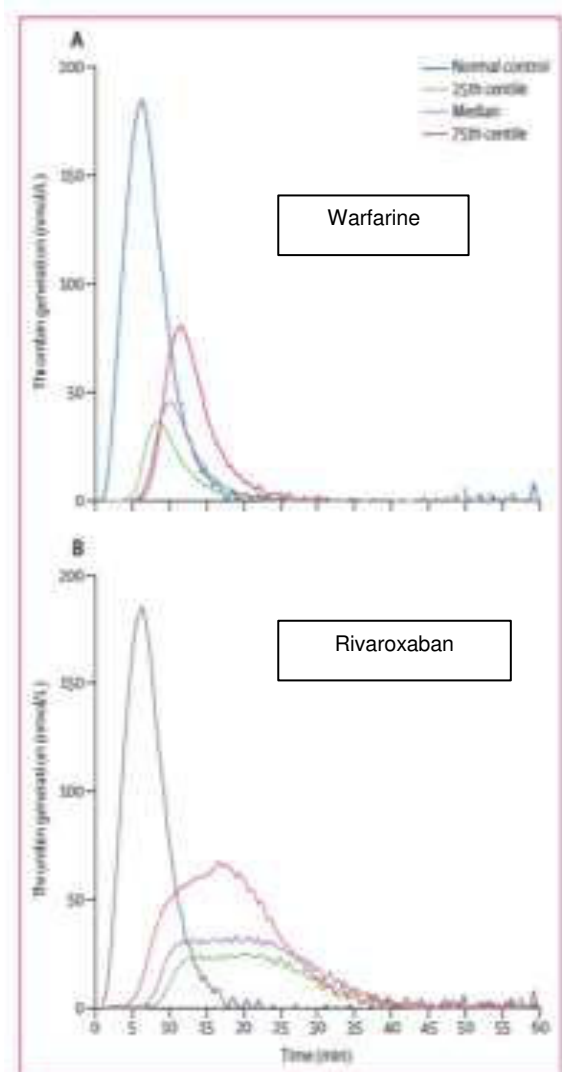
La durée de suivi de l'étude RAPS ne semble donc pas suffisante pour conclure à l'efficacité du rivaroxaban, d'autant plus qu'il s'agit de patients à faible risque thrombotique.

Dans cette même étude, l'ETP était doublée chez les patients sous rivaroxaban par rapport aux patients sous warfarine alors que le pic de thrombine était significativement inférieur (ratio de 0,6) sous rivaroxaban.

Les auteurs expliquent cela par un mécanisme différent d'inhibition de la génération de thrombine entre les deux médicaments. Les AVK réduisent la génération de thrombine en réduisant le taux fonctionnel de plusieurs facteurs de coagulation alors que le rivaroxaban inhibe uniquement et spécifiquement le facteur Xa.

Ainsi, la warfarine inhiberait l'ensemble des phases de la coagulation alors que le rivaroxaban inhiberait uniquement la phase de formation du complexe prothrombinase conduisant à une élongation du « lag-time » et « time to peak » ; il en résulte un étirement de la courbe de génération de thrombine et une aire sous la courbe (ETP) plus importante (63,94). Ces données sont représentées dans la figure ci-après.

Figure 3 : Thrombogramme des patients de l'étude RAPS, sous warfarine et rivaroxaban par rapport à une valeur contrôle (63)



Pour mémoire, les deux études mesurant la génération de thrombine sous rivaroxaban, chez des patients indemnes de SAPL, décrites en introduction, indiquaient des résultats discordants (59,60).

D'autre part, l'étude in vitro de la génération de thrombine en fonction de la présence d'un LA révélait des résultats similaires à ceux de l'étude RAPS avec un allongement du « lag-time » et du « time to peak » ; toutefois, l'ETP n'était pas augmentée par la présence du LA (61).

Pour mémoire, seule l'identification d'une résistance à la protéine C activée, visualisée par thrombinographie a été identifiée comme facteur de risque thrombotique au cours du SAPL et validée par une étude prospective (40,41). Ainsi, ces paramètres, ETP et pic de thrombine, n'étaient peut-être pas les paramètres les plus pertinents à étudier pour conclure quant à l'efficacité anticoagulante du rivaroxaban chez les patients SAPL.

Notre travail est un travail rétrospectif sur données publiées. Or les rapports de cas et séries de cas tendent à rapporter préférentiellement les observations inhabituelles ou les évolutions inattendues sous traitement, induisant un biais de sélection. Toutefois, il est important de souligner que la majorité des patients SAPL publiés dans la littérature sous AOD sont des patients sans récurrence thrombotique (N= 337/392). D'autres parts, il s'agit de données de la littérature internationale, ainsi, les méthodes de détection des aPL n'étaient pas standardisées de même que les méthodes diagnostics des récurrences thrombotiques ; ils existaient parfois de nombreuses données manquantes que les contacts aux auteurs n'ont pas toujours permis d'éclaircir.

Le LA est habituellement l'aPL le plus associé aux manifestations thrombotiques ; le fait qu'il ne soit pas significativement plus fréquents dans le groupe des récurrences, au dépend de l'aCL et de l'anti β 2GP1, habituellement décrits comme moins thrombogènes, pourrait également indiquer un biais de sélection : naturellement, les auteurs auraient privilégié le switch des AVK pour un AOD chez les patients les moins à risque de récurrence thrombotique. Toutefois, la forte prévalence du LA (66%) ainsi que la représentation des

triples positifs (28%) en nombre similaire à la population habituelle au cours du SAPL ne vont pas dans ce sens.

Deux autres études, contrôlées, randomisées utilisant un AOD chez les patients SAPL sont en cours.

L'une, ASTRO-APS, est une étude prospective randomisée comparant l'efficacité et la sécurité de l'apixaban par rapport à la warfarine en prévention thrombotique secondaire chez les patients présentant un SAPL. L'étude, qui a débuté en février 2015, prévoyait de comparer l'apixaban à la posologie de 2,5mgx2/jour à la warfarine (95). Après l'inclusion des 25 premiers patients, un monitoring concernant la sécurité de l'étude a demandé une modification du protocole, en octobre 2015, avec augmentation de la dose d'apixaban à 5mgx2/jour. Par la suite, un taux élevé d'accidents vasculaires cérébraux (AVC) a conduit à une nouvelle modification du protocole avec exclusion des patients aux antécédents d'évènement thrombotique artériel et à la réalisation systématique d'une IRM cérébral à l'inclusion afin d'exclure tout patient présentant des séquelles d'AVC ou des hyper signaux de la substance blanche (96).

La seconde, TRAPS, est une étude clinique, randomisée visant à comparer l'efficacité du rivaroxaban 20mg/jour à la warfarine chez les patients SAPL à haut risque thrombotique, triple positifs. Le recrutement est en cours.

En conclusion, il existe un sur-risque thrombotique chez les patients SAPL sous AOD par rapport à la warfarine, notamment les patients triple positifs dont le risque est multiplié par 4. L'utilisation d'AOD chez ces patients ne doit donc pas être considérée comme une option thérapeutique. Les recommandations actuelles préconisent toujours l'utilisation des AVK en première intention et réserve l'utilisation des AOD aux patients allergiques ou intolérants aux AVK ou en l'absence de contrôle anticoagulant satisfaisant (14).

Les résultats d'études cliniques prospectives telles que l'étude TRAPS et ASTRO-APS sont attendues et devraient permettre de conclure quant à l'efficacité des AOD en prévention secondaire de la thrombose chez les patients SAPL (95,97).

Les facteurs associés aux récurrences thrombotiques devront aussi être confirmés par le biais de registre de patients SAPL traités par AOD et la réalisation d'études prospectives, contrôlées et randomisées dédiées.

V. BIBLIOGRAPHIE

1. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, Lockshin MD, Branch DW, Piette JC, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis Rheum.* 1999 Jul;42(7):1309–11.
2. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost JTH.* 2006 Feb;4(2):295–306.
3. Cervera R, Piette J-C, Font J, Khamashta MA, Shoenfeld Y, Camps MT, et al. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum.* 2002 Apr;46(4):1019–27.
4. Costedoat-Chalumeau N, Coutte L, Le Guern V, Morel N, Leroux G, Paule R, et al. [2016 review on catastrophic antiphospholipid syndrome]. *Presse Medicale Paris Fr 1983.* 2016 Dec;45(12 Pt 1):1084–92.
5. Reynaud Q, Lega J-C, Mismetti P, Chapelle C, Wahl D, Cathébras P, et al. Risk of venous and arterial thrombosis according to type of antiphospholipid antibodies in adults without systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev.* 2014 Jun;13(6):595–608.
6. Matyja-Bednarczyk A, Swadźba J, Iwaniec T, Sanak M, Dziedzina S, Ćmiel A, et al. Risk factors for arterial thrombosis in antiphospholipid syndrome. *Thromb Res.* 2014 Feb;133(2):173–6.
7. Galli M, Luciani D, Bertolini G, Barbui T. Lupus anticoagulants are stronger risk factors for thrombosis than anticardiolipin antibodies in the antiphospholipid syndrome: a systematic review of the literature. *Blood.* 2003 Mar 1;101(5):1827–32.

8. Wahl DG, Guillemín F, de Maistre E, Perret-Guillaume C, Lecompte T, Thibaut G. Meta-analysis of the risk of venous thrombosis in individuals with antiphospholipid antibodies without underlying autoimmune disease or previous thrombosis. *Lupus*. 1998;7(1):15–22.
9. Pengo V, Ruffatti A, Legnani C, Testa S, Fierro T, Marongiu F, et al. Incidence of a first thromboembolic event in asymptomatic carriers of high-risk antiphospholipid antibody profile: a multicenter prospective study. *Blood*. 2011 Oct 27;118(17):4714–8.
10. <https://rarediseases.info.nih.gov/gard/5824/antiphospholipid-syndrome/resources/12016>. Antiphospholipid syndrome [Internet]. 2017. Available from: <https://rarediseases.info.nih.gov/gard/5824/antiphospholipid-syndrome/resources/12016>
11. Bushnell CD, Goldstein LB. Diagnostic testing for coagulopathies in patients with ischemic stroke. *Stroke*. 2000 Dec;31(12):3067–78.
12. Roldan V, Lecumberri R, Muñoz-Torrero JFS, Vicente V, Rocha E, Brenner B, et al. Thrombophilia testing in patients with venous thromboembolism. Findings from the RIETE registry. *Thromb Res*. 2009 Jun;124(2):174–7.
13. Ruiz-Irastorza G, Egurbide M-V, Ugalde J, Aguirre C. High impact of antiphospholipid syndrome on irreversible organ damage and survival of patients with systemic lupus erythematosus. *Arch Intern Med*. 2004 Jan 12;164(1):77–82.
14. Erkan D, Aguiar CL, Andrade D, Cohen H, Cuadrado MJ, Danowski A, et al. 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies: task force report on antiphospholipid syndrome treatment trends. *Autoimmun Rev*. 2014 Jun;13(6):685–96.
15. Ruiz-Irastorza G, Cuadrado MJ, Ruiz-Arruza I, Brey R, Crowther M, Derksen R, et al. Evidence-based recommendations for the prevention and long-term management of thrombosis in antiphospholipid antibody-positive patients: report of a task force at the 13th International Congress on antiphospholipid antibodies. *Lupus*. 2011 Feb;20(2):206–18.

16. Crowther MA, Ginsberg JS, Julian J, Denburg J, Hirsh J, Douketis J, et al. A comparison of two intensities of warfarin for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid antibody syndrome. *N Engl J Med*. 2003 Sep 18;349(12):1133–8.
17. Cervera R, Serrano R, Pons-Estel GJ, Ceberio-Hualde L, Shoenfeld Y, de Ramón E, et al. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 10-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients. *Ann Rheum Dis*. 2015 Jun;74(6):1011–8.
18. Pengo V, Ruffatti A, Legnani C, Gresele P, Barcellona D, Erba N, et al. Clinical course of high-risk patients diagnosed with antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost JTH*. 2010 Feb;8(2):237–42.
19. Ruiz-Irastorza G, Hunt BJ, Khamashta MA. A systematic review of secondary thromboprophylaxis in patients with antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum*. 2007 Dec 15;57(8):1487–95.
20. Comarmond C, Jegou P, Veyssier-Belot C, Marie I, Mekinian A, Elmaleh-Sachs A, et al. Cessation of oral anticoagulants in antiphospholipid syndrome. *Lupus*. 2017 Oct;26(12):1291–6.
21. Medina G, Briones-García E, Cruz-Domínguez MP, Flórez-Durante OI, Jara LJ. Antiphospholipid antibodies disappearance in primary antiphospholipid syndrome: Thrombosis recurrence. *Autoimmun Rev*. 2017 Apr;16(4):352–4.
22. Zuily S, Rat A-C, Regnault V, Kaminsky P, Mismetti P, Ninet J, et al. Impairment of quality of life in patients with antiphospholipid syndrome. *Lupus*. 2015 Oct;24(11):1161–8.
23. Georgopoulou S, Efraimidou S, MacLennan SJ, Ibrahim F, Cox T. Antiphospholipid (Hughes) syndrome: description of population and health-related quality of life (HRQoL) using the SF-36. *Lupus*. 2015 Feb;24(2):174–9.
24. Levy RA, Signorelli F. Patient-health care provider relationship: how can it impact on APS (Hughes' syndrome) adherence to treatment? *Lupus*. 2014 Oct;23(12):1265–8.

25. Tripodi A, Chantarangkul V, Clerici M, Negri B, Galli M, Mannucci PM. Laboratory control of oral anticoagulant treatment by the INR system in patients with the antiphospholipid syndrome and lupus anticoagulant. Results of a collaborative study involving nine commercial thromboplastins. *Br J Haematol*. 2001 Dec;115(3):672–8.
26. Efthymiou M, Lawrie AS, Mackie I, Arachchillage D, Lane PJ, Machin S, et al. Thrombin generation and factor X assays for the assessment of warfarin anticoagulation in thrombotic antiphospholipid syndrome. *Thromb Res*. 2015 Jun;135(6):1191–7.
27. Espitia O, Fouassier M. [Thrombin generation test]. *Rev Med Interne*. 2015 Oct;36(10):690–3.
28. Al Dieri R, de Laat B, Hemker HC. Thrombin generation: what have we learned? *Blood Rev*. 2012 Sep;26(5):197–203.
29. Eichinger S, Hron G, Kollars M, Kyrle PA. Prediction of recurrent venous thromboembolism by endogenous thrombin potential and D-dimer. *Clin Chem*. 2008 Dec;54(12):2042–8.
30. Dargaud Y, Trzeciak MC, Bordet JC, Ninet J, Negrier C. Use of calibrated automated thrombinography +/- thrombomodulin to recognise the prothrombotic phenotype. *Thromb Haemost*. 2006 Nov;96(5):562–7.
31. Brodin E, Seljeflot I, Arnesen H, Hurlen M, Appelbom H, Hansen JB. Endogenous thrombin potential (ETP) in plasma from patients with AMI during antithrombotic treatment. *Thromb Res*. 2009 Feb;123(4):573–9.
32. Hron G, Kollars M, Binder BR, Eichinger S, Kyrle PA. Identification of patients at low risk for recurrent venous thromboembolism by measuring thrombin generation. *JAMA*. 2006 Jul 26;296(4):397–402.
33. Ay C, Dunkler D, Simanek R, Thaler J, Koder S, Marosi C, et al. Prediction of venous thromboembolism in patients with cancer by measuring thrombin generation: results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2011 May 20;29(15):2099–103.

34. Carcaillon L, Alhenc-Gelas M, Bejot Y, Spaft C, Ducimetière P, Ritchie K, et al. Increased thrombin generation is associated with acute ischemic stroke but not with coronary heart disease in the elderly: the Three-City cohort study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011 Jun;31(6):1445–51.
35. Devreese K, Hoylaerts MF. Laboratory diagnosis of the antiphospholipid syndrome: a plethora of obstacles to overcome. *Eur J Haematol*. 2009 Jul;83(1):1–16.
36. Hanly JG, Smith SA. Anti-beta2-glycoprotein I autoantibodies, in vitro thrombin generation, and the antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol*. 2000 Sep;27(9):2152–9.
37. Devreese K, Peerlinck K, Hoylaerts MF. Thrombotic risk assessment in the antiphospholipid syndrome requires more than the quantification of lupus anticoagulants. *Blood*. 2010 Jan 28;115(4):870–8.
38. Devreese K, Peerlinck K, Arnout J, Hoylaerts MF. Laboratory detection of the antiphospholipid syndrome via calibrated automated thrombography. *Thromb Haemost*. 2009 Jan;101(1):185–96.
39. Regnault V, Béguin S, Wahl D, de Maistre E, Coenraad Hemker H, Lecompte T. Thrombinography shows acquired resistance to activated protein C in patients with lupus anticoagulants. *Thromb Haemost*. 2003 Feb;89(2):208–12.
40. Zuily S, Regnault V, Guillemin F, Kaminsky P, Rat A-C, Lecompte T, et al. Superficial vein thrombosis, thrombin generation and activated protein C resistance as predictors of thromboembolic events in lupus and antiphospholipid patients. A prospective cohort study. *Thromb Res*. 2013 Jul;132(1):e1-7.
41. Lecompte T, Wahl D, Perret-Guillaume C, Hemker HC, Lacolley P, Regnault V. Hypercoagulability resulting from opposite effects of lupus anticoagulants is associated strongly with thrombotic risk. *Haematologica*. 2007 May;92(5):714–5.

42. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2009 Dec 10;361(24):2342–52.
43. EINSTEIN Investigators, Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2010 Dec 23;363(26):2499–510.
44. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013 Aug 29;369(9):799–808.
45. Hokusai-VTE Investigators, Büller HR, Décousus H, Grosso MA, Mercuri M, Middeldorp S, et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013 Oct 10;369(15):1406–15.
46. Kakkos SK, Kirkilesis GI, Tsolakis IA. Editor's Choice - efficacy and safety of the new oral anticoagulants dabigatran, rivaroxaban, apixaban, and edoxaban in the treatment and secondary prevention of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis of phase III trials. *Eur J Vasc Endovasc Surg Off J Eur Soc Vasc Surg*. 2014 Nov;48(5):565–75.
47. van der Hulle T, Kooiman J, den Exter PL, Dekkers OM, Klok FA, Huisman MV. Effectiveness and safety of novel oral anticoagulants as compared with vitamin K antagonists in the treatment of acute symptomatic venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost JTH*. 2014;12(3):320–8.
48. Cohen AT, Hamilton M, Bird A, Mitchell SA, Li X, Horblyuk R, et al. Correction: Comparison of the Non-VKA Oral Anticoagulants Apixaban, Dabigatran, and Rivaroxaban in the Extended Treatment and Prevention of Venous Thromboembolism: Systematic Review and Network Meta-Analysis. *PloS One*. 2016;11(9):e0163386.

49. Ageno W, Mantovani LG, Haas S, Kreutz R, Monje D, Schneider J, et al. Safety and effectiveness of oral rivaroxaban versus standard anticoagulation for the treatment of symptomatic deep-vein thrombosis (XALIA): an international, prospective, non-interventional study. *Lancet Haematol*. 2016 Jan;3(1):e12-21.
50. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013 21;368(8):699–708.
51. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, et al. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013 Feb 21;368(8):709–18.
52. Raskob G, Ageno W, Cohen AT, Brekelmans MPA, Grosso MA, Segers A, et al. Extended duration of anticoagulation with edoxaban in patients with venous thromboembolism: a post-hoc analysis of the Hokusai-VTE study. *Lancet Haematol*. 2016 May;3(5):e228-236.
53. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2016 Feb;149(2):315–52.
54. Gilles BOUVENOT, Jean-Paul BOUNHOURE, Jean-Louis MONTASTRUC, André VACHERON. Les anticoagulants oraux directs (AOD) [Internet]. 2014. Available from: <http://www.cardio-online.fr/Pages/2014/Les-anticoagulants-oraux-directs-AOD>
55. Van de Werf F, Brueckmann M, Connolly SJ, Friedman J, Granger CB, Härtter S, et al. A comparison of dabigatran etexilate with warfarin in patients with mechanical heart valves: THE Randomized, phase II study to evaluate the safety and pharmacokinetics of oral dabigatran etexilate in patients after heart valve replacement (RE-ALIGN). *Am Heart J*. 2012 Jun;163(6):931–937.e1.
56. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009 Sep 17;361(12):1139–51.

57. Reilly PA, Lehr T, Haertter S, Connolly SJ, Yusuf S, Eikelboom JW, et al. The effect of dabigatran plasma concentrations and patient characteristics on the frequency of ischemic stroke and major bleeding in atrial fibrillation patients: the RE-LY Trial (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy). *J Am Coll Cardiol*. 2014 Feb 4;63(4):321–8.
58. Marcy TR, Truong T, Rai A. Comparing Direct Oral Anticoagulants and Warfarin for Atrial Fibrillation, Venous Thromboembolism, and Mechanical Heart Valves. *Consult Pharm J Am Soc Consult Pharm*. 2015 Nov;30(11):644–56.
59. Graff J, von Hentig N, Misselwitz F, Kubitza D, Becka M, Breddin H-K, et al. Effects of the oral, direct factor xa inhibitor rivaroxaban on platelet-induced thrombin generation and prothrombinase activity. *J Clin Pharmacol*. 2007 Nov;47(11):1398–407.
60. Freyburger G, Macouillard G, Labrousche S, Sztark F. Coagulation parameters in patients receiving dabigatran etexilate or rivaroxaban: two observational studies in patients undergoing total hip or total knee replacement. *Thromb Res*. 2011 May;127(5):457–65.
61. Arachchillage DRJ, Mackie IJ, Efthymiou M, Isenberg DA, Machin SJ, Cohen H. Interactions between rivaroxaban and antiphospholipid antibodies in thrombotic antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost JTH*. 2015 Jul;13(7):1264–73.
62. Cohen H, Doré CJ, Clawson S, Hunt BJ, Isenberg D, Khamashta M, et al. Rivaroxaban in antiphospholipid syndrome (RAPS) protocol: a prospective, randomized controlled phase II/III clinical trial of rivaroxaban versus warfarin in patients with thrombotic antiphospholipid syndrome, with or without SLE. *Lupus*. 2015 Sep;24(10):1087–94.
63. Cohen H, Hunt BJ, Efthymiou M, Arachchillage DRJ, Mackie IJ, Clawson S, et al. Rivaroxaban versus warfarin to treat patients with thrombotic antiphospholipid syndrome, with or without systemic lupus erythematosus (RAPS): a randomised, controlled, open-label, phase 2/3, non-inferiority trial. *Lancet Haematol*. 2016 Sep;3(9):e426-436.

64. Sciascia S, Savino S, Breen K, Hunt BJ. Rivaroxaban use in patients with antiphospholipid syndrome and previous venous thromboembolism. *Blood Coagul Fibrinolysis Int J Haemost Thromb*. 2015 Jun;26(4):476–7.
65. Bachmeyer C, Elalamy I. Rivaroxaban as an effective treatment for recurrent superficial thrombophlebitis related to primary antiphospholipid syndrome. *Clin Exp Dermatol*. 2014 Oct;39(7):840–1.
66. Noel N, Dutasta F, Costedoat-Chalumeau N, Bienvenu B, Mariette X, Geffray L, et al. Safety and efficacy of oral direct inhibitors of thrombin and factor Xa in antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev*. 2015 Aug;14(8):680–5.
67. Son M, Wypasek E, Celinska-Lowenhoff M, Undas A. The use of rivaroxaban in patients with antiphospholipid syndrome: A series of 12 cases. *Thromb Res*. 2015 May;135(5):1035–6.
68. Sugie M, Iizuka N, Shimizu Y, Ichikawa H. Cerebral Venous Thromboembolism in Antiphospholipid Syndrome Successfully Treated with the Combined Use of an Anti-Xa Inhibitor and Corticosteroid. *Intern Med Tokyo Jpn*. 2015;54(23):3051–6.
69. Reshetnyak TM, Seredavkina NV, Satybaldyeva MA, Nasonov EL, Reshetnyak VI. Liver transplantation in a patient with primary antiphospholipid syndrome and Budd-Chiari syndrome. *World J Hepatol*. 2015 Sep 8;7(19):2229–36.
70. Betancur JF, Bonilla-Abadía F, Hormaza AA, Jaramillo FJ, Cañas CA, Tobón GJ. Direct oral anticoagulants in antiphospholipid syndrome: a real life case series. *Lupus*. 2016 May;25(6):658–62.
71. Haładyj E, Olesińska M. Rivaroxaban - a safe therapeutic option in patients with antiphospholipid syndrome? Our experience in 23 cases. *Reumatologia*. 2016;54(3):146–9.
72. Malec K, Góralczyk T, Undas A. The use of direct oral anticoagulants in 56 patients with antiphospholipid syndrome. *Thromb Res*. 2017 Apr;152:93–7.

73. Goldhaber SZ, Eriksson H, Kakkar A, Schellong S, Feuring M, Fraessdorf M, et al. Efficacy of dabigatran versus warfarin in patients with acute venous thromboembolism in the presence of thrombophilia: Findings from RE-COVER®, RE-COVER™ II, and RE-MEDY™. *Vasc Med Lond Engl*. 2016 Dec;21(6):506–14.
74. Resseguier AS, Pereira B, Rieu V, Le Guenno G, Grobost V, Ruivard M. Direct oral anticoagulants: an alternative treatment for thrombotic antiphospholipid syndrome? *Lupus*. 2017 Oct;26(12):1297–303.
75. Joalland F, de Boysson H, Darnige L, Johnson A, Jeanjean C, Cheze S, et al. [Seronegative antiphospholipid syndrome, catastrophic syndrome, new anticoagulants: learning from a difficult case report]. *Rev Médecine Interne Fondée Par Société Natl Francaise Médecine Interne*. 2014 Nov;35(11):752–6.
76. Delgado Alves J, Ames PRJ, Donohue S, Stanyer L, Nourooz-Zadeh J, Ravirajan C, et al. Antibodies to high-density lipoprotein and beta2-glycoprotein I are inversely correlated with paraoxonase activity in systemic lupus erythematosus and primary antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum*. 2002 Oct;46(10):2686–94.
77. Rokos J, Heger M, Stöllberger C, Finsterer J, Laufer G, Wiedemann D. Bipolar disorder, ischemic stroke, mitral valve vegetation and recurrent venous thrombosis due to antiphospholipid syndrome despite rivaroxaban. *Int J Cardiol*. 2016 Jun 23;221:383–4.
78. Signorelli F, Nogueira F, Domingues V, Mariz HA, Levy RA. Thrombotic events in patients with antiphospholipid syndrome treated with rivaroxaban: a series of eight cases. *Clin Rheumatol*. 2016 Mar;35(3):801–5.
79. Win K, Rodgers GM. New oral anticoagulants may not be effective to prevent venous thromboembolism in patients with antiphospholipid syndrome. *Am J Hematol*. 2014 Oct;89(10):1017.

80. Schaefer JK, McBane RD, Black DF, Williams LN, Moder KG, Wysokinski WE. Failure of dabigatran and rivaroxaban to prevent thromboembolism in antiphospholipid syndrome: a case series of three patients. *Thromb Haemost.* 2014 Nov;112(5):947–50.
81. Robinson EA, Khalpey ZI, Janardhanan R. A 24-year-old male with a painful and cold lower extremity. *Heart Br Card Soc.* 2017 May;103(10):765.
82. Dufrost V, Risse J, Kirchner S, Zuily S, Wahl D. Failure of rivaroxaban to prevent thrombosis in four patients with anti-phospholipid syndrome. *Rheumatol Oxf Engl.* 2017 Aug 1;56(8):1433–4.
83. Vergallo R, Aguirre AD, Abtahian F, Minami Y, Soeda T, Chatzizisis YS, et al. Recurrent myocardial infarctions and premature coronary atherosclerosis in a 23-year-old man with antiphospholipid syndrome. *Thromb Haemost.* 2016 Jan;115(2):237–9.
84. Merriman E, Kaplan Z, Butler J, Malan E, Gan E, Tran H. Rivaroxaban and false positive lupus anticoagulant testing. *Thromb Haemost.* 2011 Feb;105(2):385–6.
85. van Os GMA, de Laat B, Kamphuisen PW, Meijers JCM, de Groot PG. Detection of lupus anticoagulant in the presence of rivaroxaban using Taipan snake venom time. *J Thromb Haemost JTH.* 2011 Aug;9(8):1657–9.
86. Mani H, Hesse C, Stratmann G, Lindhoff-Last E. Ex vivo effects of low-dose rivaroxaban on specific coagulation assays and coagulation factor activities in patients under real life conditions. *Thromb Haemost.* 2013 Jan;109(1):127–36.
87. Douxfils J, Chatelain B, Chatelain C, Dogné J-M, Mullier F. Edoxaban: Impact on routine and specific coagulation assays. A practical laboratory guide. *Thromb Haemost.* 2016 Jan;115(2):368–81.
88. Halbmayer W-M, Weigel G, Quehenberger P, Tomasits J, Haushofer AC, Aspöck G, et al. Interference of the new oral anticoagulant dabigatran with frequently used coagulation tests. *Clin Chem Lab Med.* 2012;50(9):1601–5.

89. Hillarp A, Gustafsson KM, Faxälv L, Strandberg K, Baghaei F, Fagerberg Blixter I, et al. Effects of the oral, direct factor Xa inhibitor apixaban on routine coagulation assays and anti-FXa assays. *J Thromb Haemost JTH*. 2014 Sep;12(9):1545–53.
90. Bonar R, Favaloro EJ, Mohammed S, Ahuja M, Pasalic L, Sioufi J, et al. The effect of the direct factor Xa inhibitors apixaban and rivaroxaban on haemostasis tests: a comprehensive assessment using in vitro and ex vivo samples. *Pathology (Phila)*. 2016 Jan;48(1):60–71.
91. Góralczyk T, Iwaniec T, Wypasek E, Undas A. False-positive lupus anticoagulant in patients receiving rivaroxaban: 24h since the last dose are needed to exclude antiphospholipid syndrome. *Blood Coagul Fibrinolysis Int J Haemost Thromb*. 2015 Jun;26(4):473–5.
92. Meroni PL, Borghi MO, Raschi E, Tedesco F. Pathogenesis of antiphospholipid syndrome: understanding the antibodies. *Nat Rev Rheumatol*. 2011 Jun;7(6):330–9.
93. Arachchillage DRJ, Mackie IJ, Efthymiou M, Chitolie A, Hunt BJ, Isenberg DA, et al. Rivaroxaban limits complement activation compared to warfarin in antiphospholipid syndrome patients with venous thromboembolism. *J Thromb Haemost JTH*. 2016 Aug 19;
94. Cohen H, Efthymiou M, Gates C, Isenberg D. Direct Oral Anticoagulants for Thromboprophylaxis in Patients with Antiphospholipid Syndrome. *Semin Thromb Hemost*. 2017 Feb 14;
95. Woller SC, Stevens SM, Kaplan DA, Branch DW, Aston VT, Wilson EL, et al. Apixaban for the Secondary Prevention of Thrombosis Among Patients With Antiphospholipid Syndrome: Study Rationale and Design (ASTRO-APS). *Clin Appl Thromb Off J Int Acad Clin Appl Thromb*. 2016 Apr;22(3):239–47.
96. Woller SC, Stevens SM, Kaplan DA, Rondina MT. Protocol Modification of Apixaban for the Secondary Prevention of Thrombosis Among Patients With Antiphospholipid Syndrome Study. *Clin Appl Thromb Off J Int Acad Clin Appl Thromb*. 2017 Jan 1;1076029617729214.

97. Pengo V, Banzato A, Bison E, Zoppellaro G, Padayattil Jose S, Denas G. Efficacy and safety of rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome: Rationale and design of the Trial on Rivaroxaban in AntiPhospholipid Syndrome (TRAPS) trial. *Lupus*. 2016 Mar;25(3):301–6.

VI. TABLE DES TABLEAUX ET FIGURES

Tableau 1 : Critères révisés de Sydney, d'après Miyakis et al. (2)	17
Tableau 2 : Principales caractéristiques pharmacocinétiques des AOD (54) .	25
Tableau 3 : Caractéristiques des patients selon la présence d'une récurrence thrombotique	40
Figure 1 : Exemple de courbe de génération de thrombine	20
Figure 2 : ETP et Pic de thrombine, à l'inclusion et J42 chez les patients sous rivaroxaban et warfarine, d'après l'étude RAPS (63).....	28
Figure 3 : Thrombogramme des patients de l'étude RAPS, sous warfarine et rivaroxaban par rapport à une valeur contrôle (63)	43

VU

NANCY, le **07 septembre 2017**
Le Président de Thèse

Professeur Denis WAHL

NANCY, le **12 septembre 2017**
Pour le Doyen de la Faculté de Médecine
Le Vice-Doyen,

Professeur Marc DEBOUVERIE

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/ 10 012

NANCY, le **21 septembre 2017**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,

Pierre MUTZENHARDT

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Contexte : L'enjeu principal au cours du SAPL est la prévention de la récurrence thrombotique par une anticoagulation au long cours. La warfarine est actuellement le gold standard. Les anticoagulants oraux directs (AODs) ont été approuvés pour le traitement de la maladie veineuse thromboembolique, cependant leur efficacité n'a pas été évaluée spécifiquement dans le sous-groupe des patients atteints d'un syndrome des antiphospholipides (SAPL). Des données récentes suggèrent une élévation du risque thrombotique chez les patients atteints de SAPL et traités par AODs plutôt que par AVK.

Objet de la revue : L'ensemble des données publiées jusqu'en septembre 2017 sur l'utilisation des AODs chez les patients SAPL ont été synthétisées dans une revue systématique pour évaluer le taux de récurrence sous AODs et identifier les facteurs prédictifs d'une récurrence thrombotique.

Résultats : Notre revue systématique a identifié 392 patients publiés dans 13 cas cliniques, 15 séries de cas et une étude clinique, atteints d'un SAPL et traités par AODs ; Parmi eux, 55 ont présenté une récurrence thrombotique (14%). Les trois AODs utilisés étaient le rivaroxaban (N=240), le dabigatran etexilate (N=142) et l'apixaban (N=10). Il n'y avait pas de différence significative de taux de récurrence thrombotique entre eux (respectivement 33/240, 13,8% ; 22/142, 15.5% et aucune récurrence sous apixaban). La triple positivité (positivité des trois critères biologiques du SAPL) était associée à une augmentation du risque de récurrence thrombotique (55% versus 22%, OR= 4,33 [IC 95% 2.25-8,32], p=0,00008). Les récurrences étaient plus fréquentes chez les hommes et les patients jeunes. Il n'y avait pas de différence significative de récurrence selon les antécédents thrombotiques des patients ni selon le caractère primaire ou secondaire du SAPL.

Conclusion : les AODs ne semblent pas efficaces chez tous les patients SAPL, notamment les patients triple positif qui ont un risque de récurrence thrombotique multiplié par 4. Des essais cliniques utilisant un critère de jugement principal clinique d'efficacité et de sécurité sont en cours afin d'établir si la prescription d'AODs pourra être une alternative aux AVK dans le SAPL.

TITRE EN ANGLAIS : Direct Oral Anticoagulants Use in Antiphospholipid Syndrome: A Systematic Review of the Literature

THÈSE : MÉDECINE SPÉCIALISÉE – ANNÉE 2017

MOTS CLÉS : Anticoagulant oraux directs, syndromes des anticorps antiphospholipides, dabigatran, apixaban rivaroxaban, triple positivité, récurrence thrombotique

INTITULÉ ET ADRESSE :

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
Faculté de Médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex
