

Les anticoagulants oraux directs dans le syndrome des antiphospholipides : revue systématique et méta-analyse

Direct oral anticoagulants antiphospholipid syndrome: Systematic Review and meta-analysis

Emna Fnaiech,
Linda Khefacha,
Mouna Sassi

Laboratoire du Centre de Maternité
et de Néonatalogie de Monastir,
Faculté de Pharmacie de Monastir

Reçu le 20 octobre 2021
accepté le 23 novembre 2021

Auteur correspondant :
Mouna Sassi
Maître de conférences Agrégé
hospitalo-universitaire en
hématologie biologique

Adresse :
Laboratoire du Centre de Maternité
et de Néonatalogie de Monastir

E-mail :
mouna.bahrini@yahoo.fr

Résumé

Introduction

Le syndrome des antiphospholipides (SAPL) est une pathologie auto-immune associant des critères cliniques et biologiques bien définis. Le traitement actuel des thromboses secondaires repose sur les antagonistes de la vitamine K (AVK). L'objectif de notre travail est d'étudier l'efficacité et la sécurité dans le SAPL des anticoagulants oraux directs (AOD).

Matériel et méthodes

Nous avons conduit une revue systématique suivie d'une méta-analyse ayant porté sur l'utilisation des AOD dans le SAPL. L'efficacité du traitement a été estimée par la récurrence ou non de la thrombose tandis que la sécurité a été évaluée par la survenue de saignements.

Résultats

La récurrence générale des thromboses malgré un traitement par les AOD a été observée chez 13,3 % des patients. Chez 2,2% des patients, des hémorragies de sévérité variable ont été signalées mais aucun cas d'hémorragie engageant le pronostic vital n'a été recensé. La méta-analyse nous a permis de démontrer une significativité entre les antécédents de thromboses artérielles et la récurrence thrombotique sous AOD. Un risque de récurrence plus important a aussi été relevé en cas de triple positivité. Enfin, nous avons mis en avant l'implication aussi bien du LA que de l'anti-β2 GPI dans la survenue d'un évènement thrombotique au cours d'un traitement par les AOD.

Conclusion : Des essais cliniques à plus large échelle pourraient préciser la place des AOD vis-à-vis du traitement de référence.

Mots-clés: *syndrome des antiphospholipides, anticoagulants oraux directs, efficacité, sécurité*

Abstract

Introduction

Antiphospholipid syndrome (APS) is an autoimmune pathology associating defined clinical and biological criteria. The current treatment of secondary thromboses relies on vitamin K antagonists (VKA). The aim of our work is to study the efficacy and safety in SAPL of direct oral anticoagulants (DOAC).

Materials and methods

We conducted a systematic review followed by a meta-analysis that included 26 studies focused on the use of DOAC in APS. The effectiveness of the treatment was estimated by the recurrence or not of the thrombosis while the safety was evaluated by the occurrence of bleeding.

Results

The general recurrence of thrombosis despite treatment with DOAC was observed in 13.3% of patients. In 2.2% of the patients, hemorrhages of varying severity were reported, but no life-threatening hemorrhages were identified. The meta-analysis allowed us to demonstrate significance between antecedent arterial thromboses and the thrombotic recurrence under DOAC. There was also a greater risk of recurrence in case of triple positivity. Finally, we have highlighted the involvement of both LA and anti-β2 GPI in the occurrence of a thrombotic event during DOAC treatment.

Conclusion

Larger clinical trials could clarify the place of DOAC versus the reference treatment.

Keywords: *antiphospholipid syndrome, direct oral anticoagulant, effectiveness, safety*

INTRODUCTION

Le syndrome des anti-phospholipides (SAPL) est un état de thrombophilie acquis qui est défini par l'association de manifestations thrombotiques et/ou de complications obstétricales et la présence persistante à 12 semaines d'intervalle d'anticorps antiphospholipides (aPL) (1) détectés soit par des tests de coagulation (anticoagulant circulant de type lupique (LA)) soit par des tests immunologiques (anticorps anticardiolipine (aCL), anticorps anti- β 2-glycoprotéine I (anti- β 2GPI)) (2).

Le traitement standard des thromboses secondaires à un SAPL fait recours à un traitement par les antagonistes de la vitamine K (AVK), relais du traitement initial habituel par les héparines (3). Même si cette approche thérapeutique a réduit le risque de nouveaux événements thrombotiques, 26,8% des patients présenteraient encore un nouvel événement thrombotique sur une période de 5 ans après l'évènement initial (4). Par ailleurs, les AVK sont des médicaments à marge thérapeutique étroite qui sont à l'origine d'une grande iatrogénie médicamenteuse et de nombreuses interactions médicamenteuses et alimentaires (5). A ce propos, le risque de saignement est estimé à 2 à 3% par an par certains auteurs (3). De surcroît, la variabilité inter et intra-individuelle de la réponse au traitement par les AVK impose la surveillance de l'effet thérapeutique par le ratio international normalisé appelé communément INR. L'utilisation des AVK ne semble pas exemplaire et c'est la niche qui a permis à une nouvelle classe thérapeutique de se développer: les anticoagulants oraux directs (AOD). Compte-tenu de sa pharmacocinétique et pharmacodynamie, cette classe présenterait des avantages intéressants par rapport aux AVK.

Depuis leur mise sur le marché, les AOD ont été approuvés pour prévenir et traiter différentes situations prothrombotiques, telles que la prévention de l'embolie systémique et d'accident vasculaire cérébraux (AVC) chez les patients atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire (FANV) (6), et la prévention et le traitement de la maladie thromboembolique veineuse (7, 8). Cependant, l'utilisation de ces molécules pour les thromboses associées au SAPL demeure un sujet de débat. Alors qu'en est-il vraiment de leur efficacité et sécurité dans le SAPL ?

Dans ce cadre, notre travail s'est proposé de répondre à cette question et ceci par la réalisation d'une revue systématique avec méta-analyse ainsi que la discussion de ces résultats en fonction des données de la littérature.

MATERIEL ET METHODES

1.1. Formulation de la question de recherche

Cette étude a tenté de répondre aux questions suivantes :

1. Les AOD assurent-ils une efficacité dans le SAPL ?
2. Les AOD assurent-ils une sécurité d'emploi dans le SAPL ?

3. Les AOD peuvent-ils constituer une alternative au traitement standard ?

1.2. Stratégie de recherche bibliographique

La recherche bibliographique a été réalisée sur la base de données MEDLINE utilisant l'interface PubMed. Une recherche manuelle moyennant la consultation de références citées dans les articles consultés a aussi été effectuée. Le langage utilisé était composé à la fois de mots clés en langage courant et d'un langage indexé à base de mots clés MeSH (*Medical Subject Headings*). Plusieurs formules booléennes ont composé la question de recherche, à savoir :

- «antiphospholipid syndrome» [MESH] AND « anticoagulants » [MESH]
- «antiphospholipid syndrome» [MESH] AND direct oral anticoagulant
 - « antiphospholipid syndrome» [MESH] AND novel oral anticoagulant
 - « antiphospholipid syndrome» [MESH] AND rivaroxaban
 - « antiphospholipid syndrome» [MESH] AND apixaban
 - «Antiphospholipid Syndrome » [MESH] AND dabigatran

1.3. Sélection des études

Lors de la recherche bibliographique sur PubMed, aucun filtre n'a été activé. Cependant, des critères d'inclusion et d'exclusion ont été préalablement établis par le groupe de travail.

1.4 Critères d'inclusion

Les articles répondant à tous les critères suivants ont été inclus dans l'étude :

- Une population ayant un SAPL défini selon les critères de Sapporo-Sydney
- Le traitement par un AOD (dabigatran éxetilate, rivaroxaban, apixaban)
- Une mesure de l'efficacité du traitement par l'appréciation de la récurrence ou non de la thrombose durant la période de suivi.

1.5. Critères d'exclusion

Sont exclus de l'étude les articles ne répondant pas à l'un des critères suivants :

- Les articles publiés en langue autre que le français ou l'anglais
- Les revues de la littérature ayant les mêmes objectifs que notre travail
- Les articles ne traitant pas du sujet (par la lecture du titre, résumé ou de l'article en entier)
- Les articles sans mention du suivi du traitement
- Les articles présentant un biais méthodologique

Ne sont pas exclus de l'étude les articles n'ayant pas mesuré la sécurité du traitement (saignements sous AOD).

Il est à préciser que les revues systématiques déjà

publiées ne seront pas comptabilisées dans le sens où le recueil des données et l'évaluation de l'efficacité se fera obligatoirement après consultation des articles originaux.

1.6. Gestion et tri des articles

Tous les articles retrouvés ont été insérés dans le logiciel de gestion des données bibliographiques Zotero 5.0.66. Outre sa fonctionnalité la plus connue à savoir le traitement des citations bibliographiques, cet outil informatique permet de déceler les doublons retrouvés dans la recherche et de faciliter le tri des articles.

1.7. Diagramme des articles retenus

Afin de représenter schématiquement la méthodologie suivie dans la sélection des articles, on a opté pour le suivides recommandations du groupe PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) dans sa version de 2009 (9).

1.8. Analyse statistique

Les données recueillies ont été saisies sur le logiciel Excel V.2016 et SPSS V.22. Les variables quantitatives étaient exprimées en moyenne et écart-type. Les variables qualitatives étaient exprimées en chiffres et en pourcentages. Nous avons calculé des fréquences simples et des fréquences relatives (pourcentages) pour les variables qualitatives. Une analyse quantitative de type méta-analyse a été effectuée. Les tests statistiques utilisés pour les variables qualitatives : le test du Khi-deux et le test exact de Fisher lorsque les conditions d'application du test de Khi-deux n'étaient pas remplies. Une valeur de $p < 0,05$ était considérée comme significative. Les données manquantes ont été exclues des analyses.

RESULTATS

2.1. Résultats relatifs aux articles retrouvés

La recherche bibliographique sur MEDLINE, utilisant l'opérateur de recherche PubMed avec les formules booléennes précédemment décrites sans activation de filtres de sélection, a retrouvé en totalité 87 articles, arrêtée le 17/12/2018. Au final, 26 articles ont été retenus (figure 1).

2.1.1. Articles retenus

Les 26 articles finalement retenus sont regroupés dans le Tableau I.

2.2. Résultats relatifs à la question de recherche

2.2.1. Les caractéristiques de la population étudiée

Au total, 353 patients ont été inclus dans notre étude. Dans notre population, le sexe ratio (H/F) est de 0,4. L'âge moyen quant à lui, varie de 28 à 78 ans. La majorité des patients inclus dans la revue systématique, soit 48%, avaient présenté une triple positivité (aCL+, anti- β 2GPI + et LA +) tandis que 31% des patients étaient simple positif et 20% étaient double positifs. Dans 2 articles (13, 17) les données biologiques étant manquantes. Concernant la nature de l'aPL, les aCL ont été retrouvés chez 82% des patients contre 71% et 62% respectivement pour le LA et l'anti- β 2GPI.

Dans le volet des pathologies associées au SAPL, 57% des patients avaient un SAPL primaire. 34% des patients avaient un Lupus érythémateux systémique (LES) contre 8% atteints d'autres pathologies auto-immunes. Concernant l'historique des manifestations thrombotiques, 90% des patients avaient eu des antécédents de TV, 17% avaient des antécédents de thromboses artérielles contre 9% de morbidités obstétricales appelées aussi pathologies vasculaires placentaires et 1% de thromboses dans les micro-vaisseaux.

2.2.2. Caractéristiques du traitement anticoagulant initial

Parmi les patients, 45,5 % ont reçu un AOD dès que le diagnostic du SAPL fut posé. D'autre part, 53,5 % avaient été traités auparavant par les AVK et 1 % par les héparines avant de basculer vers l'AOD.

Pour les patients initialement traités par les AVK et traités par les AOD en deuxième intention, les raisons du changement de traitement initial étaient :

- Un INR instable sous AVK (68%)
- Le choix du patient optant pour une simplification thérapeutique (13,4%)
- L'échec du traitement c'est-à-dire la récurrence de la thrombose sous AVK (12,8%).

Pour le reste des patients, on retrouve le choix du médecin dans 1% des cas tandis que pour les autres, les indications n'ont pas été spécifiées.

2.2.3. Résultats relatifs à l'efficacité et la sécurité du traitement AOD

2.2.3.1. AOD prescrit et dose utilisée

Concernant l'AOD prescrit, 92,6 % des patients ont été traités par le Rivaroxaban contre 4,5 % (16/353) par le Dabigatran et seulement 2,8 % (10/353) par l'Apixaban.

• Rivaroxaban

Pour les patients traités par le Rivaroxaban, la majorité soit 71,3 % des cas a reçu le traitement à une posologie de 20 mg par jour. La posologie de 15 mg par jour n'a été utilisée que chez 2,7 % (9/327) des patients. Pour le reste des patients correspondant à 26 % de la population traitée par le Rivaroxaban, il n'y a pas eu de mention de dose.

• Dabigatran

Concernant la population traitée par le Dabigatran, 68,8 % (11/16) des cas ont reçu une posologie de 300 mg par jour divisée en deux prises. Pour les 31,2% restants, la dose n'a pas été spécifiée.

• Apixaban

L'Apixaban a été utilisé dans 10% (1/10) des cas à la dose de 5 mg deux fois par jour. Pour le reste, la dose n'a pas été mentionnée.

2.2.3.2. Efficacité du traitement par AOD

La récurrence générale des thromboses malgré un traitement par les AOD a été observée chez 13,3% des patients (47/353). Les patients traités par le Rivaroxaban ont présenté une récurrence de la thrombose dans 13,4%

Figure 1: Diagramme des articles retenus

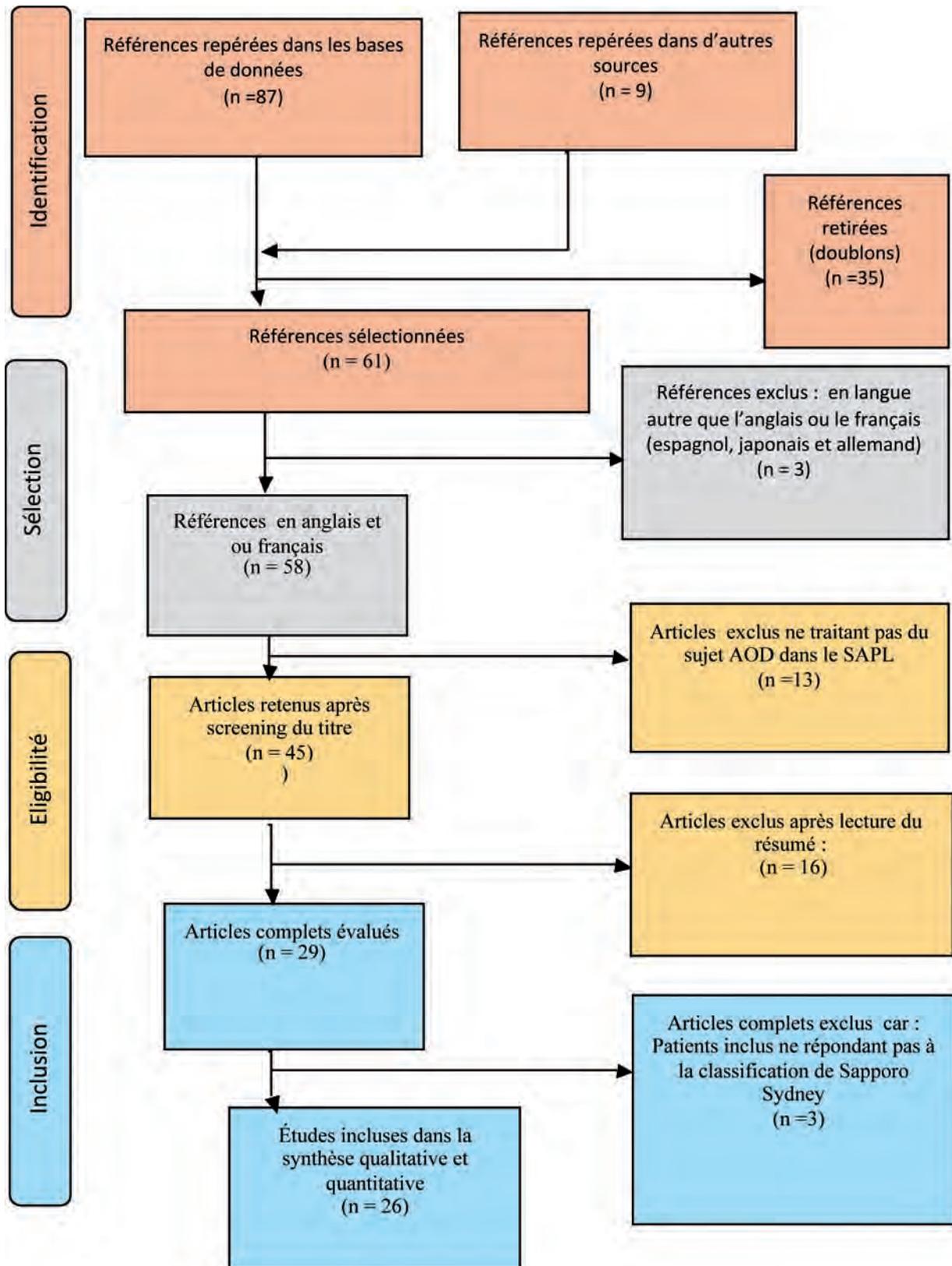


Tableau I : Articles retenus

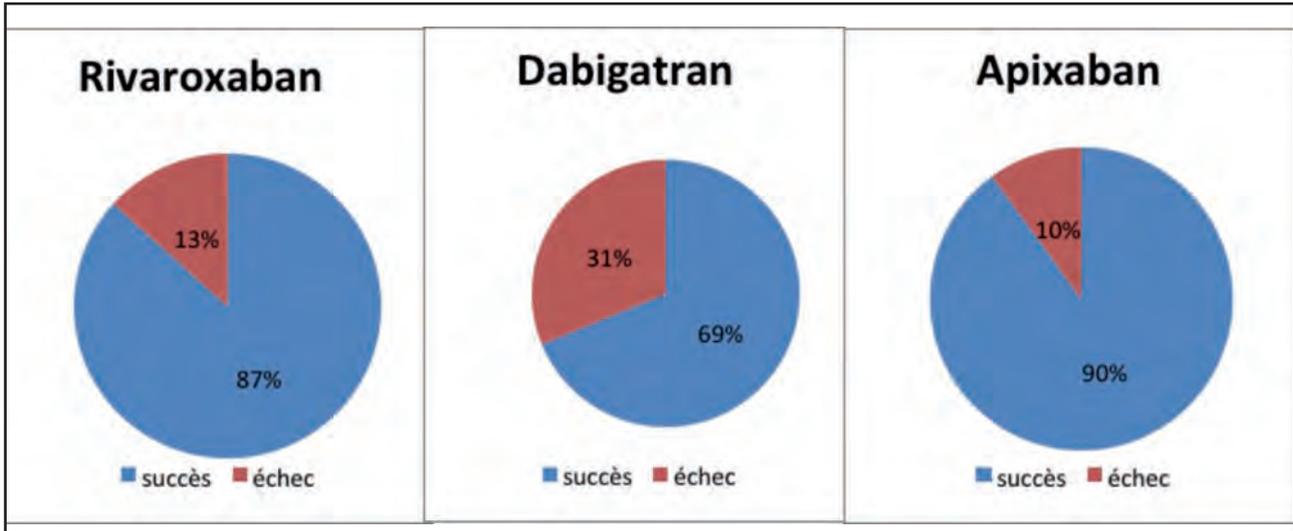
Auteur	Année	Pays	Type	Journal
Bachmeyer et al. [10)	2014	France	CR	Clinical and Experimental Dermatology
Guntz et al (11)	2014	Belgique	CR	Acta Aneesthesiologica Belgica
Isshiki et al (12)	2014	Japon	CR	Internal medicine
Win et al (13)	2014	USA	CS	Wiley Online Library
Schaefer et al. (14)	2014	USA	CR	Thrombosis and Haemostasis
Delgado et al. (15)	2015	Espagne	CR	Stroke and Cerebrovascular Diseases
Sugie et al. (16)	2015	Japon	CR	Internal medicine
Sciascia et al. (17)	2015	Angleterre	CS	Thrombosis and Haemostasis
Son et al. (18)	2015		CS	Thrombosis and Haemostasis
Noel et al. (19)	2015	France	CS	Autoimmunity Reviews
Signorelli et al. (20)	2015	Brésil	CS	Clinical Rheumatology
Reshetnyak et al. (21)	2015	Russie	CR	World Journal of Hepatology
Cohen et al. (22)	2016	Angleterre	Essai clinique	Lupus
Vergallo et al. (23)	2016	USA	CR	Thrombosis and Haemostasis
Betancur et al. (24)	2016	Colombie	CS	Lupus
Haladyj et al. (25)	2016	Pologne	CS	Reumatologia
Rokos et al. (26)	2016	Australie	CR	International Journal of cardiology
Malec et al. (27)	2016	Pologne	CS	Thrombosis Research
Joshi et al. (28)	2017	USA	CR	Clinical Medicine and Research
Crowly et al. (29)	2017	Angleterre	CR	Thrombosis Research
Dufrost et al. (30)	2017	France	CS	Rheumatology
Scanvion et al. (31)	2017	France	CR	Rheumatology
Resseguier et al. (32)	2017	France	Cohort	Lupus
Kunk et al. (33)	2017	USA	CS	Thrombosis and Thrombolysis
Pengo et al. (34)	2018	Italie	Essai randomisé	Blood
Martinelli et al. (35)	2018	Italie	Cohort	Haematologica

CS : série de cas, CR : cas clinique rapporté

(44/327). Les patients ayant reçu le Dabigatran ont présenté une récurrence dans 12,5 % (2/16) des cas tandis

que dans la population traitée par l'Apixaban il y a eu 10% d'échec soit un cas sur 10 (Figure 2). Chez les

Figure 2 : Pourcentages de succès des différents anticoagulants oraux directs



patients ayant récidivé, on a retrouvé une triple positivité aux aPL dans la majorité des cas, soit 64,5% des cas. Parmi les patients qui ont basculé vers la prise d'AOD à cause d'un échec d'un traitement antérieur par les AVK, seulement 29,41 % ont eu une récurrence sous AOD.

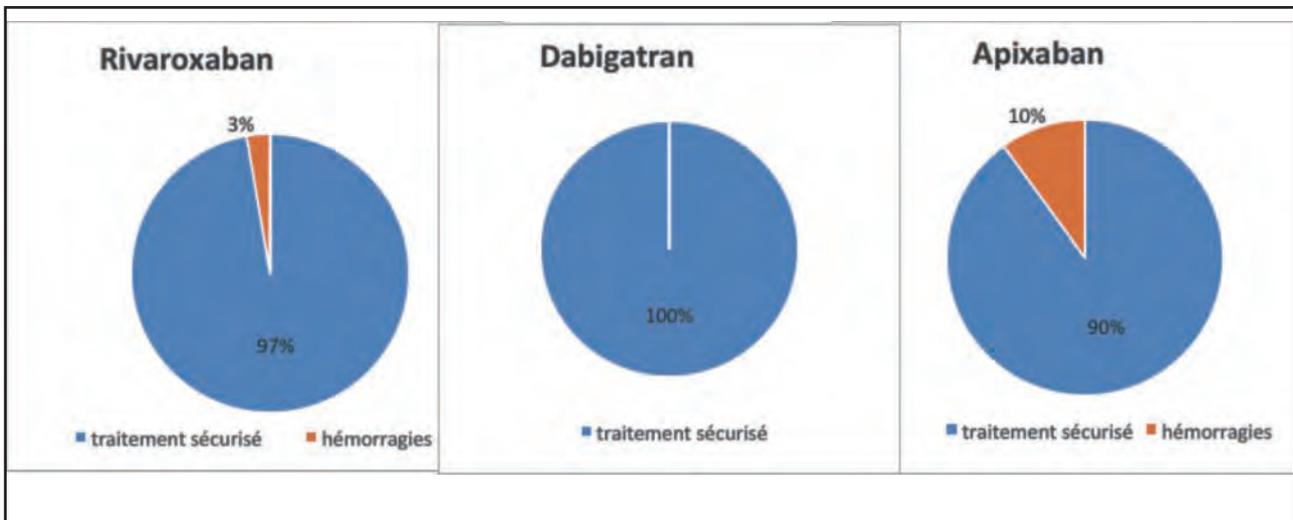
2.2.3.3. Sécurité du traitement par AOD

Chez 2,2% des patients, des hémorragies de sévérité variable (ménorragies ou rectorragies) ont été signalées

mais aucun cas d'hémorragie engageant le pronostic vital n'a été recensé.

Pour les patients traités par le Rivaroxaban, des hémorragies ont été retrouvées dans 2,7% des cas (9/327). Dans la population traitée par le Dabigatran, aucune hémorragie n'a été recensée tandis que pour l'Apixaban, un seul cas de saignement a été documenté (Figure 3).

Figure 3 : Pourcentages de saignements par anticoagulants oraux directs



Chez les patients ayant basculé vers la prise d'AOD pour des hémorragies antérieures sous les AVK, le taux d'hémorragie observé sous un traitement par l'un des AOD est de 14,28 % (soit un seul cas sur 7 patients).

2.3. Résultats relatifs à la méta-analyse

Dans notre étude, la variable efficacité des AOD définie par deux hypothèses (succès ou échec du traitement) a été raccordée aux différentes variables caractéristiques de la population recueillie par la revue systématique. Nous avons conduit cette analyse statistique dans un premier temps sur l'ensemble des patients traités par les AOD (Tableau II) et puis sur ceux traités par le Rivaroxaban (Tableau III). Les données manquantes ont été exclues de la méta-analyse. Le Dabigatran et

l'Apixaban considérés chacun à part n'ont pas pu faire partie d'analyse statistique vu l'effectif restreint de chacun, 16 et 10 patients respectivement. Les constatations relevées dans le groupe des patients traités par les AOD et celui des patients traités par le Rivaroxaban sont superposables. En effet, nous avons constaté une significativité entre les ATCD de thromboses artérielles et la récurrence thrombotique sous AOD. Cela suggère que cette catégorie de patients est exposée à un risque thrombotique plus important.

Concernant le profil biologique des patients, le profil triple positif expose de façon significative à l'échec du traitement et donc à la récurrence de la thrombose sous AOD.

Tableau II : Caractéristiques des patients sous anticoagulants oraux directs

		Nombre total des patients N= 353 (%)	Efficacité des AOD		p
			succès N = 306 (%)	Echec N= 47 (%)	
Traitement initial	AVK	189/353 (53)	162/306 (52)	27/47 (57)	0.63
	AOD	160/353 (45)	141/306 (46)	19/47 (40)	0.53
	héparine	4/353 (1)	3/306 (1)	1/47 (2)	0.43
AOD	Rivaroxaban	327/353 (92)	283/306 (92)	44/47 (93)	0.5
	Dabigatran	16/353 (4)	14/306 (4)	2/47 (4)	0.63
	Apixaban	10/353 (2)	9/306 (3)	1/47 (2)	0.6
Causes du changement du traitement initial	Echec de l'AVK	25/189 (13)	21/160 (35)	4/29 (13)	0.75
	Choix du patient	26/189 (13)	19/160 (11)	7/29 (24)	0.07
	INR instable	132/189 (68)	120/160 (75)	12/29 (41)	0.02
	Hémorragies sous AVK	5/189 (2)	3/160 (2)	2/29 (6)	0.162
	autres	6/189 (3)	2/160 (1)	4/29 (13)	0.05

AVK : antagonistes de la vitamine K ; AOD : anticoagulants oraux directs ; INR : international normalized ratio

Tableau III : Caractéristiques des patients sous Rivaroxaban

		Total des patients N= 327	efficacité		p
			succès N= 283	échec N= 44	
Sexe	<i>Homme</i>	101/322 (31)	85/278 (30)	16/44 (37)	0.36
	<i>Femme</i>	221/322 (69)	193/278 (70)	28/44 (63)	
Antécédents thrombotiques	Veineux	299/327 (91)	260/283 (91)	39/44 (88)	0.7
	Artériels	53/327 (16)	36/283 (12)	17/44 (38)	0.027
	Obstétricaux	29/327 (8)	22/283 (7)	7/44 (15)	0.12
	Microthrombose	5/327 (1)	2/283 (0.7)	3/44 (6)	0.196
Profil	simple+	77/240 (32)	70/198 (35)	7/42 (16)	0.25
	double+	42/240 (17)	37/198 (18)	5/42 (12)	1
	triple+	121/240 (50)	91/198 (45)	30/42 (71)	<0.01
aPL	LA	144/240 (60)	138/198 (70)	36/42 (85)	0.02
	AC	196/240 (81)	160/198 (80)	36/42 (85)	0.65
	Anti-β2GPI	154/240 (64)	119/198 (60)	35/42 (83)	0.04
Pathologie	Aucune	136/234 (58)	106/194 (54)	30/40 (75)	<0.01
	Lupus	79/234 (32)	69/194 (35)	10/40 (25)	0.67
	Autres	19/243 (7)	19/194 (9)	0/40 (0)	0.09
Posologie	20 mg	234/248 (94)	202/216 (93)	32/32 (1)	0.47
	15 mg	9/248 (3)	9/216 (4)	0/32 (0)	
Traitement initial	AVK	168/327 (51)	144/283 (50)	24/44 (54)	0.746
	AOD	156/327 (47)	137/283 (48)	19/44 (43)	0.627
	Héparine	3/327 (1)	2/283 (0.7)	1/44 (2)	0.353
Causes du changement du traitement initial	Echec de l'AVK	21/173 (12)	18/147 (12)	3/26 (11)	0.74
	Choix du patient	26/173 (15)	19/147 (13)	7/26 (26)	0.07
	INR instable	117/173 (67)	106/147 (72)	11/26 (42)	0.05
	Hémorragies sous AVK	4/173 (2)	3/147 (2)	1/26 (3)	0.48
	Autres	5/173 (2)	1/147 (0.6)	4/26 (15)	0.02

Les effectifs sont exprimés en fraction par rapport aux données recueillies et (en pourcentage)

APL: antiphospholipides; LA: lupus anticoagulant, aCL : anticorps anticardiolipine , Anti- β2GPI : anticorps anti β2-glycoprotéine I; AVK : antagonistes de la vitamine K ;AOD : anticoagulants oraux directs ; INR : international normalized ratio.

Concernant la nature de l'aPL, des différences significatives ont été retrouvées entre le groupe succès et le groupe échec concernant l'expression d'abord du LA et puis en 2^{ème} lieu de l'anti-β2GPI. Ainsi, le LA semble être l'anticorps le plus associé à l'échec du traitement par les AOD en général et le Rivaroxaban en particulier. Il en est de même pour les patients traités auparavant par les AVK et ayant basculé pour les AOD suite à un INR instable. Cela nous permet d'émettre l'hypothèse que les patients dont l'INR était instable pourraient ne pas être correctement couverts par un traitement à base d'AOD.

DISCUSSION

Notre étude n'a recensé que trois molécules à savoir le Rivaroxaban, l'Apixaban et le Dabigatran etexilate qui sont les premiers AOD ayant été mis sur le marché mondial.

3.1. Les AOD sont-ils efficaces dans le SAPL ?

3.1.1. Les AOD dans le SAPL

3.1.1.1. Les essais cliniques randomisés sur le sujet

Plusieurs études se sont intéressées à l'utilisation des AOD dans le SAPL. Mis à part les séries de cas et les cas cliniques rapportés, il y a eu des essais cliniques randomisés sur le sujet. On retrouve parmi ces derniers, l'essai RAPS (*Rivaroxaban in Antiphospholipid Syndrome*) qui a été inclus dans notre revue systématique (22). Il s'agit d'une étude multicentrique ayant inclus 116 patients avec un SAPL veineux, traité soit par l'AOD soit par l'AVK dont l'intensité de l'anticoagulation sous rivaroxaban et sous warfarine a été comparée en mesurant la génération de thrombine à la randomisation et après 42 jours.

Les résultats basés sur des tests biologiques sont difficiles à interpréter du fait d'une discordance entre le pic de thrombine et le potentiel endogène de la thrombine appelé aussi le travail enzymatique de la thrombine. D'un autre côté, cette étude a montré une non-infériorité du Rivaroxaban à la Warfarine chez une population ayant des manifestations thrombotiques uniquement veineuses.

Par ailleurs, l'essai TRAPS (*The Trial on Rivaroxaban in AntiPhospholipid Syndrome*) (36) a évalué l'efficacité du rivaroxaban et de la warfarine chez les patients SAPL à haut risque (triple positif). L'étude a été interrompue prématurément après 120 inclusions du fait d'un excès d'événements (récidives thrombotiques et accidents hémorragiques) dans le groupe Rivaroxaban. Enfin, un autre essai clinique randomisé est en cours, il s'agit de l'essai ASTRO-APS (37) (*Apixaban for the Secondary Prevention of Thromboembolism Among Patients With the Antiphospholipid Syndrome*); s'intéressant aux patients SAPL sous anticoagulant en prévention secondaire de la thrombose. Cette étude évaluant l'efficacité de l'Apixaban (5 mg x 2 par jour) comparativement à la Warfarine (INR cible 2-3) dans la récurrence d'évènement thrombotique, la survenue thrombose et de décès devraient nous apporter

des informations complémentaires quant à l'efficacité des AOD au cours du SAPL.

3.1.1.2. Efficacité du traitement selon les manifestations thrombotiques

Les patients présentant des thromboses artérielles sont considérés comme des patients à haut risque thrombotique (38). Les résultats de notre méta-analyse est en faveur de cette hypothèse. En effet, nous avons constaté une relation entre les antécédents thrombotiques artériels et la récurrence de thrombose sous AOD.

Les résultats relevés dans la revue systématique sont variables et hétérogènes. Les échecs recensés dans les études de Schaefer *et al.* (14), Signorelli *et al.* (20), Delgado *et al.* (15) ainsi que Win *et al.* (13), étaient principalement axés sur des patients avec le dénominateur commun de thromboses récidivantes, antécédents de thrombose artérielle, de manifestations non thrombotiques du SAPL et une triple positivité des aPL, celles-ci constituant le profil de risque le plus élevé. Pour cette catégorie de patients étiquetés à haut risque de thrombose, présentant des manifestations thrombotiques artérielles, la prise en charge a fait l'objet de nombreuses controverses et la dose équivalente d'AOD à un INR de 3 à 4 demeure inconnue. Ces patients pourraient donc encourir un risque de sous dosage (17). Conjointement, on retrouve plusieurs cas de succès des AOD dans des cas cliniques rapportés et des séries de cas ayant inclus des patients aux antécédents de thromboses veineuses uniquement (10, 21, 33). La plus large série de cas étant celle de Sciascia *et al.* (17) ayant inclus 35 patients aux antécédents thrombotiques uniquement veineux. Les données fournies par l'essai clinique RAPS (22) vont dans le même sens et suggèrent une non-infériorité des AOD par rapport aux AVK dans la prévention secondaire des thromboses associées au SAPL chez les patients aux antécédents limités aux thromboses veineuses. D'un autre côté et toujours dans le cadre du succès des AOD, Betancur *et al.* (24), Sugie *et al.* (16) quant à eux, ont inclus des patients aux antécédents thrombotiques aussi bien artériels que veineux et aucune récurrence de thrombose n'a été décrite.

Cela dit, des cas d'échec décrits par Scanvion *et al.* (31) et Pengo *et al.* (36) étaient représentés par des patients chez qui on n'a isolé que des manifestations thrombotiques veineuses comme manifestation inaugurale mais qui ont par la suite développé une thrombose artérielle malgré le traitement anticoagulant par les AOD. Cela nous amène à remettre en question la subdivision des patients en deux groupes, un groupe à haut risque et un autre à risque moindre en se basant sur les manifestations cliniques. Nos observations suggèrent donc que la stratification du risque thrombotique selon les antécédents thrombotiques artériels et veineux n'est pas suffisante.

3.1.1.3. Efficacité du traitement selon le profil biologique du patient

• Le profil des aPL

Dans la littérature, on retrouve des hypothèses reliant la sévérité des manifestations thrombotiques au cours du SAPL au profil biologique des patients (39). En effet, la triple positivité a été associée à une thrombose chez près de 87% des cas de SAPL, tandis que dans les autres profils, l'association était d'environ 50% (40). Il a également été démontré que 44% des patients triple positif développent une récurrence de thrombose sur une période de 10 ans de suivi (41).

Dans notre méta-analyse, on a soulevé un lien probable entre la récurrence des thromboses et le profil biologique triple positif aux aPL. En effet, la part de responsabilité de la triple positivité des aPL a été suggérée d'un côté par des études limitées aux patients triples positifs comme les études de Dufrost *et al.* (30) et de Crowley *et al.* (29) chez qui on a retrouvé un taux de récurrence à 100% ; et d'un autre côté par les études dites hétérogènes c'est-à-dire ayant inclus des patients triple positif et non triple positif (18, 32). Dans ces études, on remarque un contraste entre les deux catégories de patients et une récurrence thrombotique plus fréquente chez les patients triple positif.

En revanche, l'étude de Pengo *et al.* (34) ayant inclus une population homogène quant aux aPL définie par des patients triple positif n'a pas montré un lien de causalité direct entre le profil biologique triple positif et la récurrence de thrombose. En effet, cette étude a inclus 59 patients tous triple positif mais n'a recensé de thrombose que chez 7 sur ces 59 patients. Dans le même sens, Haladj *et al.* (25) ayant inclus 23 patients dont 7 étaient triple positif n'ont rapporté de thrombose que chez un seul de ces patients.

Ces résultats variables et parfois contradictoires nous amènent à penser que la stratification actuelle des risques de thrombose n'est pas complète et qu'il faudrait probablement regarder plus loin avant de catégoriser un patient.

• Les aPL présents

La stratification actuelle du risque thrombotique considère que le LA serait l'aPL le plus incriminé dans la récurrence de thrombose. Les patients portant cet anticorps seul ou en association avec l'aCL ou l'anti- β 2 GPI seraient les plus exposés aux risques thrombotiques. Notre méta-analyse s'est intéressée de plus près aux aPL présents chez les patients inclus dans la revue systématique et a incriminé les anticorps LA et anti- β 2GPI dans la survenue de la thrombose au cours du traitement par les AOD.

Nous avons donc confirmé le lien existant entre la présence du LA et la récurrence de thrombose et dévoilé que l'anti- β 2GPI serait tout aussi responsable de la récurrence de thrombose que le LA.

3.1.1.4. Les traitements anticoagulants sont-ils suffisants dans la prévention des récurrences ?

Malgré un traitement bien conduit, les patients atteints de SAPL encourent le risque de récurrence d'épisodes thrombotiques. En effet, l'incidence des récurrences de thromboses est estimée selon certains auteurs à de 5 à 20% sous AVK (42).

Concernant les AOD, dans notre étude la récurrence de thrombose a été estimée à 13,8%, un taux qui entre dans la fourchette des échecs établie pour les AVK.

Pour ces patients résistants aux traitements anticoagulants, il y a eu une avancée prometteuse dans la recherche de nouvelles alternatives thérapeutiques comme l'immunothérapie (43).

Compte tenu de cela, il serait judicieux de ne pas se précipiter quant au jugement de l'efficacité ou l'inefficacité des AOD dans le SAPL. Des études à plus grande échelle sont nécessaires pour pouvoir se prononcer sur le sujet.

3.1.1.5. Quelle est la place des antiagrégants plaquet-taires dans la prise en charge du SAPL ?

L'aspirine à faible dose est actuellement recommandée dans la prévention primaire des thromboses associées au SAPL chez les patients à haut risque. Elle est aussi préconisée dans la prise en charge du SAPL obstétrical et est recommandée en association avec l'anticoagulant dans la prise en charge souvent complexe des thromboses artérielles (44).

Son éventuel effet bénéfique en association avec les anticoagulants dans la prévention secondaire de thromboses a été étudié dans une méta-analyse qui a montré qu'il n'existe pas à ce jour de données solides en faveur de cette association (45).

3.1.2. Les AOD sont-ils moins efficaces que les AVK ?

Les données relatives à cette question peuvent apparaître comme contradictoires. Dans notre étude, certains patients ont reçu les AOD suite à un échec antérieur de l'anticoagulation par les AVK. Chez cette catégorie de patients, les résultats sont variables. On note d'un côté une récurrence de la thrombose sous AOD dans les études de Win K *et al.* (13) et Delgado MG *et al.* (15), et un succès du traitement par les AOD dans l'étude de Betancur *et al.* (24) d'un autre côté.

3.1.3. Quelles seraient les raisons de l'échec des AOD ?

Certains auteurs avancent l'hypothèse que la demi-vie des AOD relativement courte par rapport à la Warfarine pourrait être liée à l'échec du traitement pour les patients non observants (25). En effet, en cas d'oubli de prise de médicament, le patient se retrouve non protégé et serait donc plus exposé au risque de thrombose.

3.2. Les AOD sont-ils sûrs d'emploi ?

Dans les indications habituelles, il a été démontré que les AOD permettent une réduction significative des accidents hémorragiques les plus graves, par rapport à un

traitement classique par AVK. Ceci se traduit par la réduction des AVC hémorragiques et des hémorragies intracrâniennes. En revanche, il existe une augmentation des saignements muqueux, en particulier digestifs sous AOD par rapport à la warfarine (46).

Nos observations sont concordantes avec ces données. D'un côté, nous avons relevé un taux de saignements relativement bas dans la population générale traitée par les AOD. D'un autre côté, on a constaté une nette diminution du risque hémorragique global par rapport aux AVK. Dans ce contexte, plusieurs cas inclus dans notre travail avaient eu dans un premier temps des complications hémorragiques sous AVK. Leurs médecins traitants avaient opté pour les AOD dans le but de minimiser les risques de saignements. Chez cette catégorie de patients, on a recensé un seul cas isolé de récurrence hémorragique dans la série de cas de Noel *et al.* (19). Il est important de noter que ce patient avait déjà une thrombopénie et que les saignements dans son cas seraient probablement en rapport avec cela.

3.3. Si on devait choisir un AOD lequel serait le plus sûr et le plus efficace ?

Lorsqu'on évoque les AOD, on les assimile souvent à une entité indissociable et on essaie à tort d'extrapoler des résultats trouvés avec l'un d'eux sur le restant du groupe. En effet, les méta-analyses portant sur l'ensemble des AOD ont montré une meilleure protection contre les AVC et les embolies systémiques une meilleure sécurité contre les hémorragies intracérébrales comparée à la warfarine. Cependant, cette comparaison globale à la warfarine fournit une approbation générale pour les AOD mais a une utilité pratique minime tant que chaque patient ne prendra qu'un agent de ce groupe. Plusieurs analyses comparatives indirectes (47- 49) portant sur une comparaison des AOD entre eux ont été effectuées pour identifier le médicament ayant la meilleure efficacité ou la sécurité parmi le groupe. Ces analyses ont montré dans l'ensemble une efficacité similaire du Dabigatran, Apixaban et Rivaroxaban et une diminution du taux d'hémorragie majeure en faveur de l'Apixaban par rapport au Dabigatran et Rivaroxaban. Par ailleurs, l'étude d'Ordi-Ros *et al.* (50), qui est une étude randomisée de non infériorité, a montré une augmentation de la récurrence des thromboses dans le groupe « Rivaroxaban » par rapport au groupe « dose ajustée

d'AVK ». En outre, Dufrost *et al.* (51) ont montré dans une méta-analyse que la triple positivité augmente de quatre fois le risque de récurrence de thrombose (OR = 4.3 [95% CI; 2.3–7.7], $p < 0.0001$) et que l'antécédent de thrombose artérielle augmente aussi le risque de récurrence de thrombose sous AOD (OR = 2.8 [95%CI; 1.4–5.7], $p = 0.006$).

CONCLUSION

Le SAPL est une entité complexe définie conjointement par des critères cliniques et biologiques associant des thromboses ou des complications obstétricales à la présence d'anticorps antiphospholipides plasmatiques persistants. Le traitement par AVK n'est pas dépourvu d'imperfections. Le patient se retrouve d'un côté contraint de réaliser un suivi biologique régulier et d'un autre côté limité à un anticoagulant aux multiples interactions aussi bien médicamenteuses qu'alimentaires et exposé à une iatrogénie non négligeable. Le recours aux AOD, dont l'action est plus rapide et les interactions peu nombreuses, peut se présenter comme une alternative attrayante. Cela dit, d'après nos observations les résultats sont contrastés : ils ont montré à la fois une non-infériorité ou une infériorité selon les paramètres. Les résultats ne sont pas concluants; on ne peut donc pas conclure à l'efficacité ou l'inefficacité des AOD dans le SAPL mais on pourrait avancer que les AOD pourraient se présenter comme une alternative intéressante dans la prévention secondaire des thromboses du SAPL lorsque le rapport bénéfice-risque est en défaveur de l'utilisation des AVK. La réalisation d'essais cliniques à plus large spectre pourrait préciser la posologie des AOD et leur place vis-à-vis du traitement de référence. Notre méta-analyse a confirmé qu'il existe un risque de récurrence thrombotique plus important en cas de triple positivité. Dans ce sens, nous avons mis en avant l'implication non seulement du LA mais également de l'anti-β2 GPI dans la survenue d'un événement thrombotique au cours d'un traitement par les AOD Le véritable *challenge* serait de savoir choisir entre un anti-Xa ou un anti-IIa non de façon arbitraire mais de façon réfléchie autrement dit personnalisée en fonction du propre profil biologique du patient. Cette personnalisation thérapeutique est garante aussi d'une meilleure adhésion au traitement.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1 Farmer-Boatwright MK, Roubey RAS. Venous Thrombosis in the Antiphospholipid Syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009; 29(3):321-325.
2. Joste V, Dragon-Durey M-A, Darnige L. Diagnostic biologique du syndrome des antiphospholipides : des critères à la pratique. *Rev Médecine Interne.* 2018; 39(1):34-41.

3. Chaturvedi S, McCrae KR. Diagnosis and management of the antiphospholipid syndrome. *Blood Rev.* 2017; 31(6):406-417.
4. Pericleous C, Ioannou Y. New therapeutic targets for the antiphospholipid syndrome. *Expert Opin Ther Targets.* 2010;14(12):1291-1299.

5. Di Minno A, Frigerio B, Spadarella G, Ravani A, Sansaro D, Amato M, *et al.* Old and new oral anticoagulants: Food, herbal medicines and drug interactions. *Blood Rev.* 2017; 31(4):193-203.
6. 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):883-891.
7. 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; 363(26):2499-2510.
8. Sun G, Wu J, Wang Q, Liang Q, Jia J, Cheng K, *et al.* Factor Xa inhibitors and direct thrombin inhibitors versus low molecular weight heparin for thromboprophylaxis after total hip or total knee replacement: a systematic review and meta-analysis. *J Arthroplasty* 2019; 34(4):789-800
9. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med.* 2009; 6(7):e1000097.
10. Bachmeyer C, Elalamy I. Rivaroxaban as an effective treatment for recurrent superficial thrombophlebitis related to primary antiphospholipid syndrome. *Clin Exp Dermatol.* 2014; 39(7):840-841.
11. Guntz J, Layios N, Damas P. Catastrophic antiphospholipid syndrome : case reports and review of the literature. 2014; 8.
12. Isshiki T, Sugino K, Gocho K, Furuya K, Shimizu H, Sekiya M, *et al.* Primary Antiphospholipid Syndrome Associated with Diffuse Alveolar Hemorrhage and Pulmonary Thromboembolism. *Intern Med.* 2015; 54(16):2029-2033.
13. 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.
14. Schaefer J, McBane R, Black D, Williams L, Moder K, Wysokinski W. Failure of dabigatran and rivaroxaban to prevent thromboembolism in antiphospholipid syndrome: a case series of three patients. *Thromb Haemost.* 2014; 112(11):947-950.
15. 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.* 2015;24(8):e209-11.
16. 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.* 2015; 54(23):3051-3056.
17. Savino S, Breen K, Hunt BJ. Rivaroxaban use in patients with antiphospholipid syndrome and previous venous thromboembolism: Blood Coagul Fibrinolysis. 2015; 26(4):476-477.
18. 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):1035-1036.
19. 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):680-685.
20. 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):801-805.
21. Reshetnyak TM. Liver transplantation in a patient with primary antiphospholipid syndrome and Budd-Chiari syndrome. *World J Hepatol.* 2015; 7(19):2229.
22. 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.
23. 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;115(02):237-239.
24. 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; 25(6):658-662.
25. Haładyj E, Olesińska M. Rivaroxaban – a safe therapeutic option in patients with antiphospholipid syndrome? Our experience in 23 cases. *Reumatologia/Rheumatology.* 2016;3:146-149.
26. 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; 221:383-384.
27. Malec K, Góralczyk T, Undas A. The use of direct oral anticoagulants in 56 patients with antiphospholipid syndrome. *Thromb Res.* 2017;152:93-97.
28. Joshi A, Hong J, Siva C. Recurrent Thrombosis in Patients with Antiphospholipid Syndrome Receiving Newer Oral Anticoagulants: A Case Report and Review of Literature. *Clin Med Res.* 2017;15(1-2):41-44.
29. Crowley MP, Cuadrado MJ, Hunt BJ. Catastrophic antiphospholipid syndrome on switching from warfarin to rivaroxaban. *Thromb Res.* 2017; 153:37-39.

- 30.** Dufrost V, Risse J, Kirchner S, Zuily S, Wahl D. Failure of rivaroxaban to prevent thrombosis in four patients with anti-phospholipid syndrome. *Rheumatology*. 2017;56(8):1433-1434.
- 31.** Scanvion Q, Morell-Dubois S, Yelnik CM, Bene J, Gautier S, Lambert M. Comment on: Failure of rivaroxaban to prevent thrombosis in four patients with anti-phospholipid syndrome. *Rheumatology*. 2018;57(5):938-939.
- 32.** 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;26(12):1297-1303.
- 33.** Kunk PR, Brown J, McShane M, Palkimas S, Gail Macik B. Direct oral anticoagulants in hypercoagulable states. *J Thromb Thrombolysis*. 2017;43(1):79-85.
- 34.** Pengo V, Denas G, Zoppellaro G, Jose SP, Hoxha A, Ruffatti A, *et al.* Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. *Blood*. 2018;132(13):1365-1371.
- 35.** Martinelli I, Abbattista M, Bucciarelli P, Tripodi A, Artoni A, Gianniello F, *et al.* Recurrent thrombosis in patients with antiphospholipid antibodies treated with vitamin K antagonists or rivaroxaban. *Haematologica*. 2018; 103(7):e315-7.
- 36.** 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):301-306.
- 37.** 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*. 2016; 22(3):239-247.
- 38.** Lim W. Thrombotic Risk in the Antiphospholipid Syndrome. *Semin Thromb Hemost*. 2014;40(07):741-746.
- 39.** 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;13(6):595-608.
- 40.** Pengo V, Ruffatti A, Legnani C, Gesele P, Barcellona D, Erba N, *et al.* Clinical course of high-risk patients diagnosed with antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost*. 2010;8(2):237-242.
- 41.** 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):4714-4718.
- 42.** 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):685-696.
- 43.** Dobrowolski C, Erkan D. Treatment of antiphospholipid syndrome beyond anticoagulation. *Clin Immunol* 2019; 206:53-62.
- 44.** Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, Amoura Z, Cervera R, Costedoat-Chalumeau N, *et al.* EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann Rheum Dis* 2019; 78:1296–1304.
- 45.** Bala MM, Celinska-Lowenhoff M, Szot W, Padjas A, Kaczmarczyk M, Swierz MJ, *et al.* Antiplatelet and anticoagulant agents for secondary prevention of stroke and other thromboembolic events in people with antiphospholipid syndrome. *Cochrane Stroke Group*, éditeur. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;10(10):CD012169.
- 46.** Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, *et al.* Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *The Lancet*. 2014;383(9921):955-962.
- 47.** Skjøth F, Larsen T, Rasmussen L, Lip GYH. Efficacy and safety of edoxaban in comparison with dabigatran, rivaroxaban and apixaban for stroke prevention in atrial fibrillation: An indirect comparison analysis. *Thromb Haemost*. 2014;111(05):981-988.
- 48.** Rasmussen LH, Larsen TB, Graungaard T, Skjøth F, Lip GYH. Primary and secondary prevention with new oral anticoagulant drugs for stroke prevention in atrial fibrillation: indirect comparison analysis. *BMJ*;345 : e7097.
- 49.** Lip GYH, Larsen TB, Skjøth F, Rasmussen LH. Indirect Comparisons of New Oral Anticoagulant Drugs for Efficacy and Safety When Used for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(8):738-746.
- 50.** Ordi-Ros J, Sáez-Comet L, Pérez-Conesa M, Vidal X, Riera-Mestre A, Castro-Salomó A *et al.* Rivaroxaban Versus Vitamin K Antagonist in Antiphospholipid Syndrome: A Randomized Noninferiority Trial. *Ann Intern Med* 2019 ; 19;171(10):685-694
- 51.** Dufrost V, Risse J, Reshetnyak T, Satybaldyeva M, Du Y, Yan XX *et al.* Increased risk of thrombosis in antiphospholipid syndrome patients treated with direct oral anticoagulants. Results from an international patient-level data meta-analysis. *Autoimmun Rev* 2018; 17(10):1011-1021