



HAL
open science

Une endocardite de Libman-Sacks survenant sous apixaban chez une patiente atteinte de SAPL veineux de profil à haut risque

J-S Allain, E Paven, B Henriot, N Belhomme, A Le Bot, A Ballerie, P Jego

► To cite this version:

J-S Allain, E Paven, B Henriot, N Belhomme, A Le Bot, et al.. Une endocardite de Libman-Sacks survenant sous apixaban chez une patiente atteinte de SAPL veineux de profil à haut risque. *La Revue de Médecine Interne*, 2021, 42 (3), pp.218-222. 10.1016/j.revmed.2020.08.009 . hal-03000956

HAL Id: hal-03000956

<https://hal.science/hal-03000956v1>

Submitted on 5 Feb 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Une endocardite de Libman-Sacks survenant sous apixaban chez une patiente atteinte de SAPL veineux de profil à haut risque

Libman-Sacks endocarditis under apixaban in a patient with a high-risk profile venous antiphospholipid syndrome

J.-S. Allain^{a, *, b, c}

jeansebastien.allain@chu-rennes.fr

E. Paven^d

B. Henriot^b

N. Belhomme^a

A. Le Bot^f

A. Ballerie^{a, e}

P. Jégo^{a, e}

^aDepartment of Internal Medicine and Clinical Immunology, Unité d'Investigation Clinique, Rennes University Hospital, Pontchaillou Hospital, 2, rue Henri-Le-Guilloux, 35 000 Rennes, France

^bPole CVM, Paul Broussais General Hospital Center, Saint Malo, France

^cClinical Investigation Center of Rennes, National Institute of Health and Scientific Research (CIC-INSERM 1414), Rennes, France

^dDepartment of Cardiology, Rennes University Hospital, Pontchaillou Hospital, Rennes, France

^eInserm, EHESP, IRSET (institut de recherche en santé, Environnement et travail)-UMR_S 1085, Rennes 1 University, Rennes, France

^fInfectious Diseases and Intensive Care Unit, Rennes University Hospital, Pontchaillou Hospital, Rennes, France

*Auteur correspondant.

Résumé

Introduction

L'endocardite de Libman-Sacks est une complication rare du syndrome des antiphospholipides. L'anticoagulation par anti-vitamine K est le traitement de référence, parfois associée à une chirurgie. Dans les dernières recommandations EULAR, l'utilisation des anticoagulants oraux directs est déconseillée pour la prise en charge du syndrome des antiphospholipides, en particulier en cas de profil à haut risque.

Observation

Nous rapportons le cas d'une patiente de 63 ans atteinte de sclérose en plaque et d'un syndrome des antiphospholipides ayant présenté une endocardite mitrale de Libman-Sacks compliquée d'accidents vasculaires ischémiques après deux années d'apixaban. La réintroduction de tinzaparine puis de warfarine au long cours et deux mois d'hydroxychloroquine ont permis une amélioration des lésions valvulaires.

Conclusion

À notre connaissance, il s'agit du premier cas d'endocardite de Libman-Sacks survenue sous apixaban pour le traitement d'un syndrome des antiphospholipides. Cette atteinte grave conforte l'idée que les anticoagulants oraux directs ne sont pas à utiliser dans la prévention des événements thrombotiques au cours du syndrome des antiphospholipides.

Abstract

Introduction

Libman-Sacks endocarditis is a rare complication of antiphospholipid syndrome. Anti-vitamin K therapy is the standard treatment, although valvular replacement surgery may be required in some severe cases. In the latest EULAR recommendations, it is advised not to use direct oral anticoagulants in the management of antiphospholipid syndrome, especially of high-risk profile.

Case report

We present a case of a mitral Libman-Sacks endocarditis complicated with multiple strokes occurring in the setting of an antiphospholipid syndrome with triple positive antibody profile in a 63-year-old woman with multiple sclerosis. She was previously treated with apixaban for two years. Tinzaparin followed by prolonged warfarine treatment and two months of hydroxychloroquine resulted in valvular improvement.

Conclusion

To our knowledge, this is the first case of Libman-Sacks endocarditis occurring during apixaban therapy in a patient with antiphospholipid syndrome. This severe case highlights the inefficiency of direct oral anticoagulants to prevent thrombotic events in the antiphospholipid syndrome.

Mots clés: Syndrome des antiphospholipides; Traitement anticoagulant; Endocardite thrombotique non bactérienne; Endocardite de Libman-Sacks

Keywords: Antiphospholipid syndrome; Anticoagulant therapy; Non-bacterial thrombotic endocarditis; Libman-Sacks endocarditis

1 Introduction

Le syndrome des anti-phospholipides (SAPL) est une pathologie auto-immune potentiellement grave caractérisée par la survenue d'événements thrombotiques veino-artériels et/ou d'une atteinte obstétricale. D'autres manifestations plus rares sont possibles comme une thrombopénie, une atteinte neurologique, rénale, cutanée, valvulaire (endocardite de Libman-Sacks) ou le syndrome catastrophique des antiphospholipides (CAPS) [1]. Aux manifestations cliniques, sont associés un ou plusieurs critères biologiques qui doivent être identifiés à deux reprises espacées d'au minimum 12 semaines d'intervalle pour retenir le diagnostic : anticoagulant circulant de type lupique, anticorps anti-cardiolipine, anticorps anti- β 2-glycoprotéine1 [2,3].

En prophylaxie secondaire, le traitement du SAPL repose sur une anticoagulation au long cours par anti-vitamine K (AVK) en l'absence de traitement curatif actuellement disponible [4]. La prescription *larga manu* d'anticoagulants oraux directs (AOD) comme l'apixaban, le rivaroxaban et le dabigatran en cardiologie et en médecine vasculaire a suscité beaucoup d'espoir pour la prévention des événements thrombotiques dans le SAPL [5,6]. Toutefois, les recommandations européennes 2019 de l'EULAR ne préconisent pas l'utilisation des AOD dans le SAPL en raison d'un bénéfice inférieur aux AVK principalement dans les situations de SAPL dits « triple positifs » [4]. Nous rapportons ici le cas d'une patiente ayant présenté une endocardite de Libman-Sacks sous apixaban avant la publication de ces recommandations.

Observation

Une patiente de 63 ans était suivie pour une sclérose en plaque (SEP) de forme secondaire progressive depuis 1988 (33 ans). Elle était anticoaguée par warfarine au long cours en raison de thromboses veineuses profondes survenues en 2009 et en 2013. A l'occasion d'un arrêt non encadré des AVK (cholécystectomie en urgence sans réintroduction au décours), elle avait présenté une embolie pulmonaire bilatérale fin 2016 (61 ans). Il était mis en évidence un thrombus pulmonaire artériel lobaire inférieur récent ainsi qu'un thrombus lobaire inférieur gauche d'allure ancienne avec signes d'hypertension pulmonaire (HTP) : dilatation des cavités cardiaques droites et dilatation des troncs des artères pulmonaires. Le diagnostic de SAPL était porté à cette occasion avec la mise en évidence d'une triple positivité biologique. Il n'y avait pas de lupus associé. Compte tenu des troubles cognitifs et d'un accès veineux quasi-inexistant rendant la surveillance de l'INR délicate, il était proposé une anticoagulation par apixaban plutôt qu'une reprise des AVK. L'évolution clinique était favorable. L'échographie trans-thoracique (ETT) de suivi ne montrait aucune anomalie valvulaire mais identifiait une élévation modérée de la pression artérielle pulmonaire systolique (PAPs) à 40 mmHg sans élévation des pressions de remplissage du ventricule gauche en faveur d'une possible HTP post-embolique. Dans le contexte, il n'avait pas été réalisé de cathétérisme cardiaque.

En 2018, après deux années de traitement par apixaban à dose pleine (5 mg matin et soir), la patiente était hospitalisée pour des troubles du comportement. Elle était apyrétique. L'IRM encéphalique montrait trois lésions ischémiques récentes dans des territoires vasculaires différents. Des lésions de SEP anciennes et actives étaient également visualisées. La ponction lombaire était normale. L'ETT puis l'échographie trans-œsophagienne (ETO) mettaient en évidence une végétation de 22 mm de la valve mitrale, sans fuite valvulaire sévère (Fig. 1) et de discrets éléments vibratiles sur la valve aortique inférieurs à 3 mm et aspécifiques. Une anticoagulation par tinzaparine à dose curative était proposée en relai de l'apixaban associée à l'aspirine 75 mg/j et l'hydroxychloroquine 400 mg/j dans l'hypothèse d'une endocardite de Libman-Sacks. L'aspirine était arrêtée à j10 en raison d'une hémorragie digestive

haute. En parallèle, une antibiothérapie probabiliste par amoxicilline/clavulanate et gentamicine était débutée en attendant les résultats des prélèvements microbiologiques. En dehors des AVC, aucun autre embolie n'avait été identifié. L'ETT à j7 montrait une franche régression de l'image sur la valve mitrale. Le feuillet mitral antérieur restait toutefois épaissi (Fig. 1). La patiente était récusée d'une prise en charge anesthésique ou chirurgicale en raison de ses nombreuses comorbidités. Le contrôle des antiphospholipides identifiait toujours une triple positivité : IgG anti-cardiolipine à 22 UGPL/mL ($N < 10$), IgG anti- β 2-glycoprotéine1 à 36 U/mL ($N < 2$), et un ratio du temps de venin de vipère Russell dilué (dRVVT) égal à 2,17 ($N < 1,2$), contrôlé après arrêt de l'apixaban. Les anticorps antinucléaires étaient positifs au 1/640 de fluorescence homogène et mouchetée sans aucune spécificité. La protéine C réactive (CRP) initiale était égale à 11 mg/L et les polynucléaires neutrophiles (PNN) à 4,5 G/L. Il existait une thrombopénie avec un nadir à 60 G/L sans autre anomalie de l'hémogramme. Les prélèvements à visée bactériologique étaient tous négatifs : hémocultures prolongées, PCR *Tropheryma whipplei*, sérologies fièvre Q, *brucella* et *bartonella*. L'évolution échographique à j21 d'anticoagulation montrait la disparition de l'image végétante mitrale et l'apparition d'une insuffisance mitrale de grade 2/4. Les signes d'HTP précapillaire connus étaient stables. Le contrôle de l'ETT à quatre mois était inchangé. L'antibiothérapie était maintenue pour 6 semaines compte tenu de l'évolution favorable sous l'association d'anticoagulant et d'antibiotiques et en attendant l'ensemble des résultats microbiologiques. Le diagnostic d'endocardite de Libman-Sacks était retenu collégalement à posteriori. La co-prescription de nombreux traitements pourvoyeurs d'allongement du QT et l'absence de lupus motivaient l'arrêt de l'hydroxychloroquine après deux mois. Une fois la situation stabilisée, la tinzaparine était relayée par de la warfarine avec un objectif d'INR entre 3 et 4; les contrôles de l'INR étant réalisés sur un cathéter veineux central à insertion périphérique (Picc-Line) en raison du faible capital veineux.

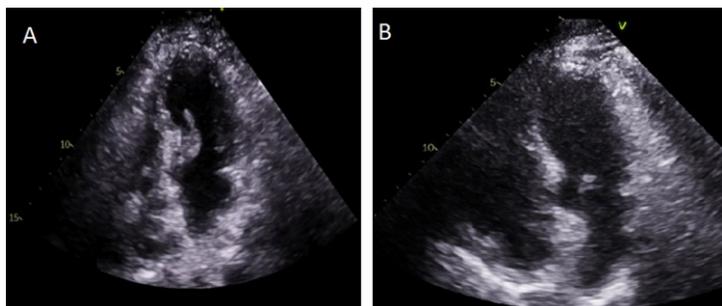


Fig. 1 A. Échographie trans-thoracique (ETT) initiale: présence d'une image d'addition de 25 mm appendue sur la valve mitrale antérieure. B. Contrôle ETT à j8: franche régression de l'image d'addition.

Début 2020, le suivi systématique mettait en évidence une aggravation de l'HTP d'allure précapillaire avec une PAPs passant de 40 à 63 mmHg. Il n'y avait pas de modification valvulaire. Aucun événement thrombotique n'avait été décrit depuis la reprise des AVK. Alors que des explorations de l'HTP étaient programmées, la patiente décéda d'une défaillance cardio-respiratoire secondaire à une grippe A (H1N1)pdm09.

2 Discussion

Les lésions cardiaques valvulaires associées au lupus érythémateux systémique et au SAPL sont variées et peuvent être classées en différentes catégories : épaississement valvulaire asymptomatique, fuite valvulaire, sténose valvulaire, masse ou végétation non-infectieuse (endocardite de Libman-Sacks) [7]. Les autres causes classiquement décrites d'endocardite non-infectieuse sont l'endocardite marastique, l'endocardite de Loeffler, l'endocardite associée à la maladie de Still, à la maladie de Behçet ou aux vascularites à ANCA [8,9]. L'endocardite de Libman-Sacks est une cause rare d'endocardite non-infectieuse associée au lupus et/ou au SAPL [10]. La présence d'un SAPL est un facteur favorisant ce type d'atteinte valvulaire chez les patients lupiques [11]. Les valvulopathies sont associées à une fréquence plus importante d'accidents vasculaires cérébraux (AVC) ischémiques [12]. La première description par Emanuel Libman and Benjamin Sacks date de 1924 tandis que les liens avec le lupus ont été évoqués à partir de 1940 [13,14]. L'association avec le SAPL est plus récente puisque ce syndrome a été principalement décrit au milieu des années 1980 par Graham Hughes et son équipe [15,16].

Les lésions classiques d'endocardite de Libman-Sacks sont des végétations verruqueuses non infectieuses qui se développent au dépend de la valve mitrale puis de la valve aortique par ordre de fréquence. Toutefois, les quatre valves cardiaques peuvent être touchées et des lésions peuvent également siéger aux cordages, à la surface de l'endocarde ou aux muscles papillaires [17,18]. Une greffe bactérienne, des événements thrombo-emboliques, des régurgitations valvulaires, des sténoses significatives nécessitant une chirurgie valvulaire voire un décès peuvent en compliquer l'évolution [10]. De nombreuses endocardites de Libman-Sacks ont été rapportées sur des valves natives et plus rarement sur des bioprothèses [19].

La physiopathologie est encore incertaine. Dans une série de 13 valves issues de 8 patients, il était mis en évidence des dépôts de complément et d'immunoglobulines incluant des anti-cardiolipine au niveau valvulaire suggérant une pathogénicité [20]. L'une des hypothèses est une lésion initiale endothéliale d'ordre immunologique entraînant la formation d'un thrombus de fibrine et de plaquettes sur un endothélium déjà altéré par le dépôt de complexes immuns [11,21]. L'ensemble conduisant à de nouveaux dommages valvulaires et à une inflammation. L'épaississement valvulaire et la formation de végétations représenteraient différentes étapes d'un même processus pathologique [22].

À l'instar de notre patiente, l'une des principales difficultés est de différencier une endocardite de Libman-Sacks d'une endocardite bactérienne [8,21,23]. Historiquement, les diagnostics étaient autopsiques. Les diagnostics actuels sont donc difficiles et reposent sur un faisceau d'arguments. Différents paramètres permettent de s'orienter, en dehors du terrain ou d'un contexte clinique évident. D'une part, les marqueurs biologiques comme la présence d'APL, le taux de CRP et de leucocytes sont à prendre en compte [10,21]. Une endocardite infectieuse est classiquement associée à des prélèvements bactériologiques positifs, un syndrome inflammatoire et une hyperleucocytose à PNN. Le dosage des APL peut être positif transitoirement en contexte infectieux. A l'inverse, on s'orientera vers une cause non infectieuse si la CRP est normale ou peu élevée, si les leucocytes sont normaux ou bas (en cas de poussée lupique) et s'il existe des marqueurs de lupus ou de SAPL. Un autre élément à prendre en compte est l'aspect échographique des lésions. Les végétations de Libman-Sacks sont variées et peuvent être sessiles, ovales, tubulaires ou accolées, nodulaire ou protubérante, d'échogénicité variable, et sont principalement situées sur le point de coaptation des feuillets en s'étendant fréquemment au travers des feuillets ; rarement avec une fuite importante. Ainsi, les caractéristiques décrites en ETT peuvent aider à différencier les végétations de Libman-Sacks des végétations allongées, mobiles, à base étroite et mobile de l'endocardite infectieuse [23]. Toutefois, aucun de ces critères n'est spécifique. Dans notre observation, le diagnostic d'endocardite de Libman-Sacks a été retenu collégialement après relecture des données échographiques, négativité des hémocultures prolongées, PCR et sérologies. Bien qu'ayant posé ce diagnostic, nous avons jugé pertinent de poursuivre l'association anticoagulant et antibiotique à son terme compte tenu de l'évolution favorable et de la relative innocuité de cette stratégie. Une endocardite infectieuse ne peut être totalement exclue en l'absence de données histologiques mais aucun élément formel ne permet de le retenir : prélèvements microbiologiques négatifs, CRP peu élevée, PNN normaux, triple positivité APL, paramètres échographiques.

Compte tenu de la rareté de cette pathologie, le traitement est empirique. Si une anticoagulation curative fait peu débat en cas d'endocardite de Libman-Sacks avec manifestation thrombo-embolique avérée, le bénéfice d'une immunosuppression est incertain. En effet, si la corticothérapie peut améliorer les lésions inflammatoires valvulaires, elle peut aussi aggraver l'athéromatose précoce et la dysfonction valvulaire [8,21,24]. Ainsi, on réserve classiquement la corticothérapie comme les autres immunosuppresseurs au traitement d'une manifestation lupique associée. En cas de dysfonction valvulaire sévère et/ou symptomatique malgré un traitement de l'insuffisance cardiaque optimisé (inhibiteur de l'enzyme de conversion, bêtabloquant, diurétique), une chirurgie peut être nécessaire. Il faut discuter collégialement le geste envisagé (plastie, remplacement valvulaire) en prenant en compte le terrain, un éventuel projet de grossesse, les traitements associés et les conséquences du geste sur le long terme [8]. Dans notre observation, nous avons jugé nécessaire de proposer une anticoagulation avec une cible d'INR entre 3 et 4 comme cela se discute parfois dans les thromboses artérielles ou dans les récurrences thrombotiques malgré un INR cible entre 2 et 3 [4].

L'originalité de notre observation tient à la survenue de l'endocardite de Libman-Sacks après deux années de traitement par apixaban. Ce traitement avait été introduit en 2016 afin de limiter la surveillance de l'INR. A l'époque, les données concernant l'utilisation des AOD étaient rares mais plutôt rassurantes. En 2014, le groupe de travail issu du 14^e congrès international sur le SAPL recommandait l'utilisation première des AVK mais suggérait l'utilisait des AOD en cas de thrombose inaugurale ou récurrente survenant sous anticoagulation infra-thérapeutique, uniquement en cas d'allergie, d'intolérance connue aux AVK ou de contrôle anticoagulant médiocre [5]. En 2016, l'analyse post-hoc de trois essais évaluant le dabigatran dans la maladie thromboembolique veineuse ne montrait pas de différence quant à l'incidence des événements thrombotiques par rapport à la warfarine [25]. En 2017, la publication de l'essai RAPS ne permettait pas de conclure de manière univoque. Cet essai évaluait l'intérêt du rivaroxaban dans la prise en charge du SAPL. Il s'agissait d'un essai contrôlé, randomisé, ouvert, de non infériorité comparant la warfarine (INR cible à 2,5) au rivaroxaban 20 mg après trois mois minimum d'anticoagulation par warfarine après un épisode thrombotique veineux. Si la non-infériorité n'était pas démontrée pour le critère de jugement principal biologique (test de génération de thrombine), aucun événement thrombotique n'était signalé chez les 116 patients des deux groupes durant les 6 mois de traitement [26]. L'auteure principale concluait d'ailleurs que le rivaroxaban semblait être une alternative efficace et sûre pour les patients atteints de SAPL veineux [27]. La même année, Malec et al. [28], rapportaient une série de 56 patients atteints de SAPL traités par AOD à plus de trois mois du dernier événement thrombotique si les d-dimères étaient inférieurs à 500 ng/ml. Après un suivi moyen de 22 mois, il était rapporté 6 événements thrombotiques dont quatre chez des sujets « triple-positifs » : quatre thromboses veineuses profondes (dont deux liées à une mauvaise observance), une superficielle et un infarctus du myocarde. Les auteurs concluaient que les AOD pouvaient être proposés chez les patients qui le souhaitent et notaient toutefois que l'incidence des récurrences de l'ordre de 6 % était acceptable mais pas négligeable [28]. Les résultats de l'étude pouvaient être interprétés différemment [29]. En 2018, les résultats de l'essai TRAPS évaluant le rivaroxaban par rapport à la warfarine uniquement chez des patients de profil à haut risque « triple-positifs » étaient publiés. L'essai était arrêté prématurément après inclusion de 120 patients (59 rivaroxaban et 61 warfarine) en raison d'un excès d'événements dans le bras rivaroxaban. Il y avait 7 (12 %) événements thrombotiques dans le bras rivaroxaban (quatre AVC et trois infarctus du myocarde) et aucun dans le bras warfarine. Il y avait également plus de saignement dans le bras rivaroxaban (7 % vs 3 %) [30]. Sur l'ensemble de ces données, l'EULAR recommandait en 2019 :

- d'utiliser les AVK en première ligne chez les patients atteints de SAPL ;
- de ne pas utiliser le rivaroxaban chez les patients « triple-positifs », mais ;
- considérait toujours l'utilisation des AOD chez les patients n'atteignant pas la cible thérapeutique malgré une bonne observance ou ayant une contre-indication aux AVK.

Il était aussi précisé de ne pas proposer d'AOD dans les cas où l'observance aux AVK est médiocre [4]. Quelques mois après la parution de ces recommandations, un nouvel essai prospectif comparant le rivaroxaban à la warfarine était publié (95 patients dans chaque bras dont 60 % de « triple positifs »). De nouveau, le rivaroxaban ne démontrait pas sa non-infériorité. Bien que non statistiquement significatif, il y avait presque deux fois plus

d'événements thrombotiques sous rivaroxaban (11,6 %) par rapport à la warfarine (6,3 %) après trois ans de suivi [31]. Les données concernant l'apixaban dans le SAPL (essai ASTRO-APS, clinicaltrials.gov Identifier : [NCT02295475](#)) ne sont actuellement pas disponibles. D'autres manifestations graves ont également été rapportées sous AOD comme la survenue de CAPS chez des patientes « triple-positives » traitées par rivaroxaban [32].

3 Conclusion

La pierre angulaire du traitement du SAPL reste l'anticoagulation par AVK malgré l'essor des AOD et leur facilité d'utilisation. Les données publiées concernant l'utilisation des AOD dans cette pathologie ne suggèrent pas une prescription généralisée. Notre observation démontre le défi de la prise en charge d'une endocardite de Libman-Sacks apparue sous apixaban.

Contribution des auteurs

Jean-Sébastien Allain : conception du projet, rédaction du manuscrit initial, collecte des données, analyse.

Elise Paven : collecte des données, révisions du manuscrit, analyse.

Basile Henriot : révisions du manuscrit, analyse.

Nicolas Belhomme : révisions du manuscrit, analyse.

Audrey Le Bot : révisions du manuscrit, analyse.

Alice Ballerie : révisions du manuscrit, analyse.

Patrick Jégo : conception du projet, analyse, révisions du manuscrit, suivi du projet.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] I. Uthman, M.H.A. Noureldine, G. Ruiz-Irastorza and M. Khamashta, Management of antiphospholipid syndrome, *Ann Rheum Dis* **78**, 2019, 155-161.
- [2] S. Miyakis, M.D. Lockshin, T. Atsumi, D.W. Branch, R.L. Brey, R. Cervera, et al., International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS), *J Thromb Haemost* **4**, 2006, 295-306.
- [3] V. Joste, M.-A. Dragon-Durey and L. Darnige, Diagnostic biologique du syndrome des antiphospholipides: des critères à la pratique, *Rev Med Interne* **39**, 2018, 34-41.
- [4] M.G. Tektonidou, L. Andreoli, M. Limper, Z. Amoura, R. Cervera, N. Costedoat-Chalumeau, et al., EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults, *Ann Rheum Dis* **78**, 2019, 1296-1304.
- [5] D. Erkan, C.L. Aguiar, D. Andrade, H. Cohen, M.J. Cuadrado, A. Danowski, et al., 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies: task force report on antiphospholipid syndrome treatment trends, *Autoimmun Rev* **13**, 2014, 685-696.
- [6] S. Sciascia, C. Lopez-Pedrerá, I. Cecchi, C. Pecoraro, D. Roccatello, M.J. Cuadrado and K. Non-vitamin, antagonist oral anticoagulants and antiphospholipid syndrome, *Rheumatology (Oxford)* **55**, 2016, 1726-1735.
- [7] E. Galve, J. Candell-Riera, C. Pigrau, G. Permanyer-Miralda, H. Garcia-Del-Castillo and J. Soler-Soler, Prevalence, morphologic types, and evolution of cardiac valvular disease in systemic lupus erythematosus, *N Engl J Med* **319**, 1988, 817-823.
- [8] A. Le Bot, P. Jégo, E. Donal, E. Flécher, M. Revest and P. Tattevin, Les endocardites non infectieuses, *Rev Med Interne* **39**, 2018, 782-791.
- [9] Q. Quelven, B. Cador, M. Poinot, E. Fletcher, E. Le Mouel and P. Jégo, Végétation tricuspéidienne au cours d'une maladie de Still, une manifestation non infectieuse rare de lésion intracardiaque, *Rev Med Interne* **39**, 2018, 816-819.

- [10]** J.L. Lee, S.M. Naguwa, G.S. Cheema and M.E. Gershwin, Revisiting Libman-Sacks endocarditis: a historical review and update, *Clin Rev Allergy Immunol* **36**, 2009, 126-130.
- [11]** I. Moyssakis, M.G. Tektonidou, V.A. Vasilliou, M. Samarkos, V. Votteas and H.M. Moutsopoulos, Libman-Sacks endocarditis in systemic lupus erythematosus: prevalence, associations, and evolution, *Am J Med* **120**, 2007, 636-642.
- [12]** S. Morelli, M.L. Bernardo, F. Viganego, A. Sgreccia, P. De Marzio, F. Conti, et al., Left-sided heart valve abnormalities and risk of ischemic cerebrovascular accidents in patients with systemic lupus erythematosus, *Lupus* **12**, 2003, 805-812.
- [13]** E. Lipman and B. Sacks, A hitherto undescribed form of valvular and mural endocarditis, *Arch Intern Med* 1924, 701-737.
- [14]** P. Klemperer, A.D. Pollack and G. Baehr, Pathology of disseminated lupus erythematosus, *Arch Pathol* 1941, 569-631.
- [15]** E.N. Harris, A.E. Gharavi, M.L. Boey, B.M. Patel, C.G. Mackworth-Young, S. Loizou, et al., Anticardiolipin antibodies: detection by radioimmunoassay and association with thrombosis in systemic lupus erythematosus, *Lancet* **2**, 1983, 1211-1214.
- [16]** R. Cervera, M.A. Khamashta, J. Font, P.A. Reyes, J.L. Vianna, A. López-Soto, et al., High prevalence of significant heart valve lesions in patients with the "primary" antiphospholipid syndrome, *Lupus* **1**, 1991, 43-47.
- [17]** N.E. Doherty and R.J. Siegel, Cardiovascular manifestations of systemic lupus erythematosus, *Am Heart J* **110**, 1985, 1257-1265.
- [18]** S.A. Reisner, B. Brenner, N. Haim, Y. Edoute and W. Markiewicz, Echocardiography in nonbacterial thrombotic endocarditis: from autopsy to clinical entity, *J Am Soc Echocardiogr* **13**, 2000, 876-881.
- [19]** W.C. Roberts, A.Y. Lee, S.R. Lander, C.S. Roberts and B.L. Hamman, Libman-Sacks Endocarditis Involving a Bioprosthesis in the Aortic Valve Position in Systemic Lupus Erythematosus, *Am J Cardiol* **124**, 2019, 316-318
- [20]** L. Ziporen, I. Goldberg, M. Arad, M. Hojnik, J. Ordi-Ros, A. Afek, et al., Libman-Sacks endocarditis in the antiphospholipid syndrome: immunopathologic findings in deformed heart valves, *Lupus* **5**, 1996, 196-205.
- [21]** W. Bouma, T.J. Klinkenberg, I.C.C. van der Horst, I.J. Wijdh-den Hamer, M.E. Erasmus, M. Bijl, et al., Mitral valve surgery for mitral regurgitation caused by Libman-Sacks endocarditis: a report of four cases and a systematic review of the literature, *J Cardiothorac Surg* **5**, 2010, 13.
- [22]** M. Hojnik, J. George, L. Ziporen and Y. Shoenfeld, Heart valve involvement (Libman-Sacks endocarditis) in the antiphospholipid syndrome, *Circulation* **93**, 1996, 1579-1587.
- [23]** C.A. Roldan, K. Tolstrup, L. Macias, C.R. Qualls, D. Maynard, G. Charlton, et al., Libman-Sacks Endocarditis: Detection, Characterization, and Clinical Correlates by Three-Dimensional Transesophageal Echocardiography, *J Am Soc Echocardiogr* **28**, 2015, 770-779.
- [24]** R. Hoffman, H. Lethen, U. Zunker, F.A. Schöndube, N. Maurin and H.G. Sieberth, Rapid appearance of severe mitral regurgitation under high-dosage corticosteroid therapy in a patient with systemic lupus erythematosus, *Eur Heart J* **15**, 1994, 138-139.
- [25]** S.Z. Goldhaber, H. Eriksson, A. Kakkar, S. Schellong, M. Feuring, M. Fraessdorf, et al., Efficacy of dabigatran versus warfarin in patients with acute venous thromboembolism in the presence of thrombophilia: Findings from RE-COVER®, *RE-COVERTM II*, and *RE-MEDYTM*. *Vasc Med* **21**, 2016, 506-514.
- [26]** H. Cohen, B.J. Hunt, M. Efthymiou, D.R.J. Arachchillage, I.J. Mackie, S. Clawson, 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* **3**, 2016, e426-e436.
- [27]** Rivaroxaban versus warfarin to treat patients with thrombotic antiphospholipid syndrome. Dr. Hannah Cohen about the results of the RAPS trial (Lancet Haematol 2016; 3: e426-36), *Rheumatology (Oxford)* **56**, 2017, e23.
- [28]** K. Malec, T. Góralczyk and A. Undas, The use of direct oral anticoagulants in 56 patients with antiphospholipid syndrome, *Thromb Res* **152**, 2017, 93-97.
- [29]** A. Yazici, O. Unlu and D. Erkan, Comment on: "The use of direct oral anticoagulants in 56 patients with antiphospholipid syndrome." *Thromb Res*, **157**, 2017, 82-83.
- [30]** V. Pengo, G. Denas, G. Zoppellaro, S.P. Jose, A. Hoxha, A. Ruffatti, et al., Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome, *Blood* **132**, 2018, 1365-1371.

- [31]** J. Ordi-Ros, L. Sáez-Comet, M. Pérez-Conesa, X. Vidal, A. Riera-Mestre, A. Castro-Salomó, et al., Rivaroxaban Versus Vitamin K Antagonist in Antiphospholipid Syndrome: A Randomized Noninferiority Trial, *Ann Intern Med* **171**, 2019, 685-694.
- [32]** R. Stammli, P. Legendre, P. Cacoub, P. Blanche, J.-C. Piette and N. Costedoat-Chalumeau, Catastrophic antiphospholipid syndrome following the introduction of rivaroxaban, *Lupus* **29**, 2020, 787-790.