



**SFTH**  
SOCIÉTÉ FRANÇAISE  
DE THROMBOSE  
ET D'HÉMOSTASE

***Dans la fibrillation auriculaire, des concentrations résiduelles élevées d'anticoagulant oral direct sont associées à davantage de saignements précoces : l'étude MAS***

***More early bleeds associated with high baseline direct oral anticoagulant levels in atrial fibrillation: the MAS study***

Palareti G, Testa S, Legnani C, Dellanoce C, Cini M, Paoletti O, *et al.*  
*Blood Adv* 2024 ; 8 : 4913-23.

***Analyse commentée réalisée par Antoine BABUTY***

***Date de publication : 10 février 2025***

### ***JUSTIFICATIFS ET OBJECTIFS***

Les anticoagulants oraux directs (AOD) sont prescrits chez les patients atteints de fibrillation auriculaire (FA) non valvulaire afin de prévenir la survenue d'accident vasculaire cérébral. Les accidents hémorragiques restent une complication grave et redoutée de ce traitement.

L'étude *Measure and See* (MAS) visait à étudier la relation entre les concentrations plasmatiques précoces d'AOD et la survenue de complications thrombotiques et hémorragiques chez les patients atteints de FA. Les résultats relatifs aux événements thrombotiques montraient que ces complications se produisaient principalement chez les patients présentant des concentrations d'AOD basses (1). Cet article présente les résultats relatifs aux événements hémorragiques.

### ***METHODES***

Il s'agissait d'une étude multicentrique, observationnelle, et prospective de cohorte de patients atteints de FA traités par AOD (dabigatran, apixaban, edoxaban, rivaroxaban). Les concentrations d'AOD étaient mesurées 2 à 4 semaines après le début du traitement, en résiduel (avant la prochaine prise)  $\pm$  au pic (2 h après la prise). Les valeurs étaient standardisées pour représenter la distance de chacune par rapport à la moyenne tenant compte de la molécule et la posologie (dose pleine ou réduite). Les complications thromboemboliques, hémorragiques et les décès étaient recensés pendant 12 mois. Les observations étaient séparées en : 1-3 mois et > 3 mois.

## RESULTATS

Les analyses portaient sur 1 657 patients, traités par AOD à dose pleine (58 %) ou réduite (42 %). Au total, 50 événements hémorragiques (majeurs ou cliniquement pertinents) sont survenus (incidence 3,1 %/patient/an) dont 29 (58 %) chez les patients traités par AOD à dose réduite (4,3 %/patient/an) versus 21 (42 %) à pleine dose (2,2 %/patient/an ;  $p = 0,0160$ ).

L'incidence des saignements était de 4,97 %/patient/an (IC 95 % 2,8-8,2) chez les patients présentant les concentrations d'AOD standardisées les plus élevées ( $> 0,50$ ) en résiduel *versus* 2,69 %/patient/an (IC 95 % 1,9-3,7) pour les plus faibles ( $\leq -0,50$ ) ( $p = 0,0401$ ). L'incidence des saignements n'était pas statistiquement différente au pic.

L'analyse multivariée (tenant compte du score HAS-BLED, de la fonction rénale, du poids, du traitement antiplaquettaire concomitant, du centre et de la posologie d'AOD) montrait que les concentrations résiduelles élevées et l'utilisation d'AOD à dose réduite étaient associées de manière indépendante à un risque hémorragique accru, uniquement au cours des 3 premiers mois de traitement.

	<b>Evènements hémorragiques, nombre et incidence par patient et par an</b>
Traitement par AOD à pleine dose, n = 957	n = 21-2,2 %/patient/an
Traitement par AOD à dose réduite, n = 700	n = 29-4,3 %/patient/an
Concentration standardisée d'AOD en résiduel	
• $\leq -0,50$ (taux faible)	n = 15-2,92 %/patient/an (IC 95 % 1,7-4,8)
• $-0,49-0,50$ (taux intermédiaire)	n = 20-2,53 %/patient/an (IC 95 % 1,6-3,9)
• $> 0,50$ (taux élevé)	n = 15-4,97 %/patient/an (IC 95 % 2,8-8,2)
• Total	n = 50-3,11 %/patient/an (IC 95 % 2,3-4,1)
Concentration standardisée d'AOD au pic	
• $\leq -0,50$ (taux faible)	n = 14-3,16 %/patient/an (IC 95 % 1,7-5,3)
• $-0,49-0,50$ (taux intermédiaire)	n = 14-3,06 %/patient/an (IC 95 % 1,7-5,1)
• $> 0,50$ (taux élevé)	n = 11-3,06 %/patient/an (IC 95 % 1,5-5,5)
• Total	n = 39-3,09 %/patient/an (IC 95 % 2,2-4,2)

## AVIS D'EXPERT

La posologie des AOD, prescrite chez les patients souffrant de FA, doit être adaptée en fonction des caractéristiques cliniques du patient et du résumé des caractéristiques du produit (RCP) (2). Cependant, la prescription de doses inadéquates est fréquemment constatée dans la pratique clinique, avec une forte prévalence des sous-dosages (3). Les AOD ne nécessitent pas de surveillance biologique systématique et leurs posologies ne doivent pas être adaptées en fonction des concentrations plasmatiques, ce qui facilite grandement leur utilisation. Cependant, une grande variabilité interindividuelle de leurs concentrations plasmatiques est observée, notamment chez les patients âgés et ceux recevant une dose réduite (4).

L'étude MAS montre que des faibles concentrations plasmatiques résiduelles et précoces (i.e., 2 à 4 semaines après le début du traitement) d'AOD sont associés à un risque plus élevé de complications thrombotiques (1) et qu'inversement, des concentrations élevées sont associées à la survenue d'événements hémorragiques au cours des trois premiers mois de traitement. Le fait que cette

observation soit limitée aux seuls premiers mois de traitement confirme que le risque de complications hémorragiques au cours d'un traitement anticoagulant est multifactoriel.

Par ailleurs, l'étude MAS montre que l'utilisation d'une dose réduite d'AOD ne prévient pas des concentrations plasmatiques élevées d'AOD ni du risque de saignement. Cependant, le choix de l'AOD et de la dose était laissé à la discrétion des cliniciens dans cette étude. Ainsi, il est probable que les patients les plus fragiles (à haut risque hémorragique et/ou d'accumulation de médicaments), aient de préférence reçu une dose réduite d'AOD ce qui peut être une source de biais.

Tenant compte des résultats de l'étude MAS, il semble raisonnable d'envisager des recherches supplémentaires pour déterminer si la surveillance biologique du traitement par AOD peut améliorer la prise en charge des patients atteints de FA. L'impact de l'ajustement de la posologie d'un AOD en fonction de la concentration plasmatique résiduelle précoce (i.e., mesurée au cours des premières semaines du traitement) sur la survenue des complications thrombotiques et hémorragiques, notamment chez les patients les plus fragiles, reste à définir.

## RÉFÉRENCES

1. Testa S, Palareti G, Legnani C, Dellanoce C, Cini M, Paoletti O, *et al.* Thrombotic events associated with low baseline direct oral anticoagulant levels in atrial fibrillation: the MAS study. *Blood Adv* 2024 ; 8 : 1846-56.
2. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, *et al.* ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J* 2021 ; 42 : 373-498.
3. Poli D, Antonucci E, Ageno W, Berteotti M, Falanga A, Pengo V, *et al.* Start Af Study Group. Inappropriate Underdosing of Direct Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation Patients: Results from the START2-AF Registry. *J Clin Med* 2024 ; 13 : 2009.
4. Foulon-Pinto G, Lafuente-Lafuente C, Jourdi G, Guen JL, Tall F, Puymirat E, *et al.* Assessment of DOAC in GEriiatrics (Adage Study): Rivaroxaban/Apixaban Concentrations and Thrombin Generation Profiles in NVAf Very Elderly Patients. *Thromb Haemost* 2023 ; 123 : 402-14.