

LU POUR VOUS Rivaroxaban et risque de saignement digestif

Une étude de cohorte populationnelle à l'échelle nationale a été menée en Islande avec pour objectif la comparaison des taux de saignements digestifs pour l'apixaban, le dabigatran et le rivaroxaban. De 2014 à 2019, tous les patients ayant reçu une nouvelle prescription de ces ACOD ont été recensés. Au total, 2157 patients sous apixaban, 494 sous dabigatran et 3217 sous rivaroxaban ont été retenus. Globalement, 241 cas de saignement digestif ont été comptés. Par rapport à l'apixaban, le rivaroxaban a montré davantage de saignements gastro-intestinaux (3,2 vs 2,5 cas pour 100 personnes/année, HR: 1,42; IC 95%: 1,04-

1,93). Comparé au dabigatran, le rivaroxaban a également montré davantage de saignements (3,2 vs 1,9 cas pour 100 personnes/année HR: 1,63; IC 95%: 0,91-2,92), sachant que ce résultat est à interpréter dans un contexte de large intervalle de confiance. Si l'on considère uniquement les indications de fibrillation auriculaire, le rivaroxaban était encore une fois associé à un risque plus accru de saignement digestif en comparaison à l'apixaban (HR: 1,40; IC 95%: 1,01-1,94) et au dabigatran (HR: 2,04; IC 95%: 1,17-3,55). Les auteurs concluent que le rivaroxaban a montré des taux plus importants de saignements gastro-intestinaux indépendam-

ment de l'indication à l'anticoagulation.

Commentaire: Les limitations de cette étude comprennent de potentiels facteurs confondants (notamment la consommation d'alcool qui n'a pas été prise en compte, ni l'automédication par AINS/IPP) et le nombre relativement faible de patients recensés. Néanmoins, ces résultats semblent confirmer ce qui a été rapporté par d'autres études populationnelles menées ailleurs. La raison de l'augmentation du risque de saignement digestif sous rivaroxaban pourrait être liée au fait qu'il est administré une fois par jour (avec un pic de concentration plasmatique important), contrai-

rement aux deux autres ACOD ici étudiés qui sont prescrits deux fois par jour. Cette étude nous encourage à sélectionner de manière optimale l'ACOD le mieux adapté à nos patients, en particulier si un risque de saignement digestif est déjà présent.

Dre Sonia Aslan
Unisanté, Lausanne

Coordination: Dr Jean Perdrix,
Unisanté (jean.perdrix@unisanté.ch)

Ingason AB, et al. Rivaroxaban Is Associated With Higher Rates of Gastrointestinal Bleeding Than Other Direct Oral Anticoagulants: A Nationwide Propensity Score-Weighted Study, *Ann Intern Med* 2021;174:1493-502.

COVIDWATCH

NEUTRALISATION CROISÉE DES VARIANTS APRÈS UNE INFECTION SARS-COV-2 MALGRÉ LE VACCIN

Les campagnes de vaccination contre SARS-CoV-2, après une phase initiale de succès éclatant, sont suivies d'une résurgence d'infections malgré le vaccin (breakthrough), dont les causes vraisemblables sont la décroissance avec le temps des taux d'anticorps, en particulier neutralisants, et l'apparition de nouveaux variants dont l'inféctivité est augmentée et qui échappent dans une certaine mesure aux anticorps induits par le vaccin. De nombreuses

études ont analysé la relation entre taux d'anticorps après vaccination et risque de breakthrough. La présente étude est l'une des premières à suivre, après le breakthrough, l'évolution des patients ayant subi la séquence vaccination et infection.

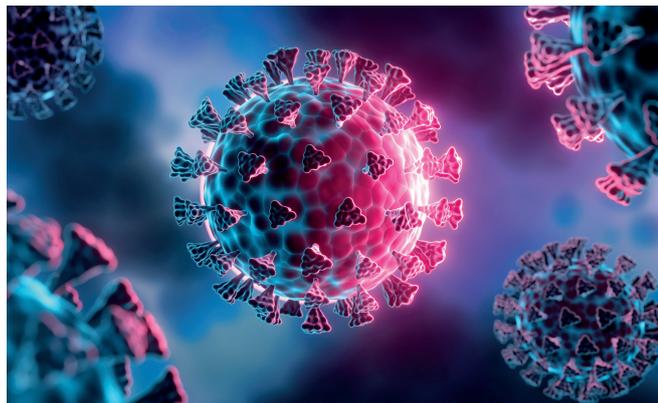
Des professionnels de la santé, sans infection préalable (prouvé par une sérologie anti-NP négative), vaccinés avec deux doses, et ayant développé une infection breakthrough prouvée

par PCR ont été enrôlés séquentiellement et appariés à des contrôles vaccinés mais non infectés. Leurs réponses anti-receptor binding domain (RBD) de Spike (ELISA pour les classes IgG, IgA et IgM) et neutralisantes (utilisant le virus original (WA1) et les variants α , β , γ et δ , dans un test de réduction de plaques) ont été mesurées à un délai comparable après la dernière exposition antigénique (que ce soit dose de vaccin ou infection, respectivement).

Vingt-six participants avec breakthrough (âge moyen, 38 ans; dont 20 (77%) femmes; 24 (92%) vaccinés avec BNT162b2, échantillonnés en médiane 28 jours après leur PCR positive et 213,5 jours après leur deuxième dose de vaccin); dont 21 (81%) avaient des symptômes bénins (mild) étaient appariés avec 26 contrôles (âge moyen, 39 ans; dont 21 (81%) femmes; 26 (100%) vaccinés avec BNT162b2,

échantillonnés en médiane 28 jours après la deuxième dose).

Comparé à ceux qui n'avaient pas été infectés, l'infection chez les vaccinés agissait comme un booster. Les Ig totales anti-RBD augmentaient après breakthrough avec une médiane EC₅₀ (unités ELISA relatives) de 2152 (IC 95%: 961-3596) comparée à 668 (IC 95%: 473- 892) chez les contrôles, correspondant à une augmentation de 322%; $p < 0,001$). La médiane EC₅₀ augmentait pour les IgG et les IgA. Par exemple, la médiane EC₅₀ des IgA après breakthrough était de 120 (IC 95%: 44-246), comparée avec 24 (IC 95%: 24-24) pour les contrôles (augmentation de 502%; $p < 0,001$). Par contre, les taux d'IgM n'étaient pas significativement différents entre les deux groupes. Parmi les cas de breakthrough documentés par séquençage, 10 étaient des variants Delta et 9 non-Delta. Concernant les anticorps



neutralisants, le titre médian réduisant de 50% le nombre de plaques (PRNT₅₀) contre le variant original WA1 était de 4646 (IC 95%: 2283-7053) vs 489 (IC 95%: 272-822) pour les contrôles (augmentation de 950%; $p < 0,001$). Les titres PRNT₅₀ pour les variants α , β et γ étaient également beaucoup plus élevés chez les patients suite à un breakthrough. Ainsi, le titre PRNT₅₀ médian contre le variant Delta était de 2482 (IC 95%: 1072-4923), comparé à 243 (IC 95%: 118-336) pour les contrôles (augmentation de 1021%; $p < 0,001$). Les sérums des cas de breakthrough Delta révélait une meilleure capacité de neutralisation contre le variant Delta, à 99% (IC 95%:

73-151) de la neutralisation de WA1, comparé avec 36% (IC 95%: 33-52) pour les breakthrough non-Delta et 41% (IC 95%: 24-56) pour les contrôles. **Commentaire:** Le présent article montre que la séquence vaccination → infection produit des taux d'anticorps très élevés, l'infection agissant comme un booster. Le résultat est assez comparable à celui de la séquence infection → vaccination (voir COVID alerte du 14 avril 2021, Rev Med Suisse 17:758-9). La présente étude, assez modeste, ne permet pas de présumer de la durée de cet effet booster, ni de son étendue en termes de variants, mais il paraît vraisemblable que le phénomène décrit ici pour Delta,

c'est-à-dire qu'une infection par ce variant amène à des taux neutralisants aussi bon pour ce variant que pour le variant WA1 d'origine, se reproduise à l'avenir, par exemple avec Omicron. Elle n'évalue pas non plus l'effet sur les réponses cellulaires, dont le rôle protecteur a été assez peu étudié. On peut cependant espérer que ce phénomène, à l'avenir, contribue de manière substantielle à produire des individus fortement immuns envers divers variants, en plus d'individus ayant reçu des vaccinations de rappel et/ou avec des vaccins mis à jour pour les variants, ainsi que des patients ayant été vaccinés après COVID, contribuant ainsi à la constitution

d'une immunité robuste de population, tout en minimisant le risque d'infection sévère grâce à la vaccination préalable. Ce phénomène pourrait contribuer à atténuer l'impact de la pandémie, jusqu'à en faire une autre infection respiratoire virale saisonnière. En ce début de nouvelle année, c'est tout le mal que le soussigné vous souhaite.

Pascal Meylan

Professeur honoraire
Faculté de biologie et de médecine
Université de Lausanne, 1015 Lausanne
pascal.meylan@unil.ch

Bates TA, et al. Antibody response and variant cross-neutralization after SARS-CoV-2 breakthrough infection. 2021. DOI:10.1001/jama.2021.22898 228. Online ahead of print.

CARTE BLANCHE



Dr Jean Martin

La Ruelle 6,
1026 Echandens
jeanmartin280@gmail.com

MAIS OÙ EST PASSÉ LE MONDE D'APRÈS ?

Virginie Oberholzer est une auteure lausannoise. À 48 ans, suite à une incapacité de travail prolongée, elle est «tombée à l'AI, comme un fruit trop mûr tombe de sa hauteur. À mon corps défendant». Sous le titre ci-dessus dans le journal *24 heures* du 18 décembre, elle écrit «Pour qui vivait depuis longtemps à l'ombre de la folie, l'arrivée de la pandémie a été formidable. On se sentait moins différent. Les angoisses existentielles se déconfinaient (...). La tyrannie du bonheur relâchait son étreinte. Chacun portait ses inquiétudes en bandoulière.» On débattait du monde d'après, un après «plus humain, plus climatique, plus inclusif.» C'était il y a près de deux

ans. Aujourd'hui, poursuit-elle, «On est sonné. On a cessé d'applaudir nos soignants et d'interroger notre condition de vivants. On a reconfiné le monde d'après.» Je lisais cela au moment de terminer un ouvrage passionnant, «L'écologie et la narration du pire», de Alice Canabate,¹ socio-anthropologue et historienne de l'Université Paris-Descartes. Elle pose un regard aiguisé sur la crise, l'anthropocène, la collapsologie. Une exposition-explicitation dense d'où nous en sommes. À propos de la période récente: «La crise sanitaire Covid a vu la bataille des "mondes d'après". Cette fusion est un gage de vitalité démocratique et d'engagement de la société civile mais contient également un risque fort d'éparpillement. Tribunes, appels et manifestes se sont multipliés qui ont tenté de constituer une voix commune.» **Effondrements. Émotions.** «Assurément, il y a effondrement: un effondrement lent et tragique de la capacité critique, de l'honnêteté et de la modestie, de nos capacités de réexamen. Hier politique et métaphysique entretenaient un amour passionnel, aujourd'hui ce lien s'est mué en un attachement infertile. Nous avons congédié cette saine alliance.» Sont discutées les émotions de la crise écologique

(solastalgie, éco-anxiété – p. 87-93). L'auteure cite André Gorz «Il est des époques où, parce que l'ordre se disloque, ne laissant subsister que ses contraintes vidées de sens, le réalisme ne consiste plus à vouloir gérer ce qui existe mais à imaginer, anticiper, amorcer les transformations fondamentales dont la possibilité est inscrite dans les mutations en cours» (c'est écrit en 1983...). Gorz réclame de savoir «conserver la foi dans un monde aux croyances effondrées, maintenir active une vitalité juvénile pourtant orpheline de son insouciance, savoir organiser le pessimisme». Canabate dans l'épilogue: «Nous avons sans doute à refuser de vivre en redoutant d'être demain, comme si le monde nous était extérieur, inaccessible (...). Le monde est création perpétuelle, *refus de rassasiement* [italiques de l'auteure] comme le disait Mansur Al-Hallaj, mystique Persan du IX^e siècle». **Agir sans promesses.** Le 14 novembre dernier, dans «À voix haute» du dimanche midi sur La Première, Manuela Salvi s'entretenait avec le pédopsychiatre et psychanalyste Miguel Bensayag, à propos de son livre «Les nouvelles figures de l'agir». Un fait de la vie aujourd'hui, dit-il, est qu'il faut agir sans promesses. Éviter aussi

bien les espoirs stupides que les désespoirs absolus. Faire des essais, on est dans une «époque de laboratoire». Pas collapsologue, Bensaysag veut remplacer la certitude du pire par l'incertitude du désir. Un observateur: «La vérité, c'est que les grandes idéologies qui ont structuré le XX^e siècle ne nous sont d'aucune utilité pour imaginer demain. Pour relever à la fois les défis du climat, de l'épuisement des ressources naturelles (...). Nous avons besoin d'une nouvelle narration. Imaginer un monde de coexistences, de transactions, de perméabilité ?»² Revenant à Virginie Oberholzer, elle met en exergue une phrase de Paul Valéry «Que serions-nous sans le secours de ce qui n'existe pas ?». Ce qui n'existe pas encore dans nos consciences et nos intelligences ? Enfin, en mode volontariste, la réponse du nobélisé Jacques Dubochet quand on l'interroge sur le pourquoi de son engagement pour le climat: «Parce que c'est nécessaire».

¹ Canabate A. *L'écologie et la narration du pire*. Paris: Les Éditions Utopia; 2021.
² Petignat Y. *Climat, covid: un pays en sursis*. Le Temps, 11 décembre 2021, p. 11.