

ANNÉE 2020

N°

**MÉMOIRE
DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES
DE PHARMACIE HOSPITALIÈRE**

Soutenu devant le jury interrégional

Le 19 Octobre 2020

Par Simon CESBRON

Conformément aux dispositions du Décret n° 2012-172 du 3 février

**THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

*Impact médico-économique de l'Apixaban en comparaison
à l'Enoxaparine en thromboprophylaxie après pose de
prothèse totale de hanche ou de genou du point de vue de
l'Assurance Maladie*

Président **Mme Christine HERRENKNECHT, Professeur des universités
de chimie analytique**

Membres du jury **Mme Solène SCHIRR-BONNANS, Economiste de la santé**

**M. Pascal LE CORRE, Professeur des universités – Praticien
hospitalier de la faculté de pharmacie de Rennes**

**M. Nicolas SERANDOUR, Praticien hospitalier en pharmacie
clinique**

REMERCIEMENTS

A Mme le professeur Christine Herrenknecht, pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury ainsi que pour les enseignements reçus au cours de mes études à la faculté des sciences pharmaceutiques et biologique de Nantes.

A Mr le professeur Pascal Le Corre, pour m'avoir ait l'honneur d'être membre de mon jury, veuillez trouver ici le témoignage de mon profond respect.

A Nicolas Serandour, pour m'avoir fait l'honneur d'être mon directeur de thèse. Merci pour ton encadrement, tes conseils avisés, tes encouragements et surtout ta bonne humeur.

A Solène Schirr-Bonnans, pour m'avoir fait l'honneur de faire partie de ce jury mais surtout pour ton investissement et ta détermination dans ce travail ainsi que pour ton expertise en médico-économie.

A toute l'équipe pharmaceutique du CHU de Nantes, merci pour votre accueil, votre disponibilité et tout ce que vous avez pu m'apporter durant ces quatre années d'internat

A mes co-internes du CHU de Nantes, pharmaciens comme biologistes, pour ces parties de baby-foot, ces after-works et autres festivités sans lesquels mon internat aurait été bien différent

A la Dream Team, Adeline, Alexandre, Barbara et Pierre, pour tous ces moments passés avec vous pendant ces années d'internat, ces week-ends et ces soirées au cours desquelles tout était possible. Nous partons tous pour des contrées éloignées mais rien ne nous séparera vraiment.

Adeline, tu risques de t'enterrer à Rennes mais c'est pas grave, la Bretagne c'est pas si terrible.

Alexandre, s'il ne plait ne casse pas tout à Lyon et reviens faire du babyfoot dans le coin.

Barbara, merci pour de nombreuses choses qui seraient trop longues à énumérer et aussi un peu pour ta patience, qui l'eu cru !

Pierre, bon vent à Saint-Martin, amuse-toi bien mais reviens nous quand même.

Aux clébardes, Alexis R., Alexis S., Benoit, Hugo, Ludo, Marc, Thomas, pour ces supers années de fac, qu'est ce qu'on s'est marré ! Une bonne équipe de pharmaciens que je prends plaisir à revoir chaque fois qu'on se retrouve.

A mes parents, Eric et Nora, pour votre soutien inconditionnel et indéfectible, pour votre générosité, votre patience également, ainsi que tout ce que vous avez pu m'apporter depuis toujours. Je suis fier d'être votre fils.

A mes grands-parents, Jean et Nicole, pour avoir toujours cru en moi et pour votre générosité. Je vous dois énormément.

A mes frères, Thomas et Antoine, pour m'avoir soutenu et écouté, aussi pour tous ces bons moments qu'on a partagé et qu'on continuera à partager. Ne changez pas !

A Morgane, pour ton soutien, ton amour, ta grande patience à mon égard. Tu partages ma vie depuis maintenant plus de six ans sans t'épuiser. Tu m'as fait grandir, devenir (presque) adulte. Je ne te remercierai probablement jamais assez pour tout ce que tu m'apportes mais je veux que tu saches que je t'aime.

LISTE DES FIGURES	1
LISTE DES TABLEAUX	2
LISTE DES ABREVIATIONS	3
INTRODUCTION.....	5
I. LE CONTEXTE.....	7
A. Le genou	7
1. L'anatomie du genou	7
2. L'arthroplastie du genou	12
3. Les complications	18
B. La hanche.....	24
1. L'anatomie de la hanche	24
2. L'Arthroplastie de hanche.....	29
3. Les complications	31
C. La récupération améliorée après chirurgie	32
1. Définition	32
2. Les aspects organisationnels	35
3. Le parcours patient.....	38
4. Les expérimentations internationales et françaises.....	40
D. La thromboprophylaxie péri-chirurgicale.....	42
1. Définition	42
2. L'évaluation du risque thromboembolique	42
3. La prise en charge	42
II. MATERIELS ET MÉTHODES.....	51
A. Le rationnel de l'étude	51
1. La recherche bibliographique	51
2. La stratégie de la recherche.....	51
3. La sélection des études.....	52
B. La méthodologie de l'étude	53
1. La structure de l'évaluation économique	54

2.	L'évaluation des résultats dans l'analyse de coût utilité.....	56
3.	La construction du parcours patient.....	56
4.	La modélisation de l'évaluation économique.....	61
III.	LES RÉSULTATS.....	69
A.	L'analyse de la recherche bibliographique.....	69
1.	L'origine géographique des études sélectionnées.....	69
2.	La méthodologie des études sélectionnées.....	69
3.	Les résultats des études sélectionnées.....	70
B.	Les postes de dépenses.....	73
1.	Les dépenses en ambulatoire.....	73
2.	Les dépenses hospitalières.....	78
C.	Le calcul des coûts par parcours patients.....	80
1.	Le parcours patient standard.....	80
2.	Le parcours patient avec TVP.....	81
3.	Le parcours patient avec EP traitée.....	82
4.	Le parcours patient avec EP fatale.....	83
5.	Le parcours patient avec saignement.....	84
D.	L'analyse cout-utilité.....	85
1.	La qualité de vie.....	85
2.	L'analyse de minimisation des coûts.....	86
3.	L'analyse de sensibilité univariée déterministe.....	86
E.	L'analyse d'impact budgétaire.....	88
1.	La population.....	88
2.	L'évolution des coûts en fonction du temps.....	89
F.	La discussion.....	92
	LA CONCLUSION.....	98
	LA BIBLIOGRAPHIE.....	99
	LA LISTE DES ANNEXES.....	107
	Table des matières.....	131

LISTE DES FIGURES

Figure 1 - Face antérieure du genou (2)	7
Figure 2 - Anatomie du genou (7)	10
Figure 3 - Vascularisation et innervation du genou (10).....	12
Figure 4 - Prothèse fémoro-patellaire (19).....	16
Figure 5 - Prothèse fémoro-tibiale (19).....	16
Figure 6 - Prothèse tri-compartimentale (19)	17
Figure 7 - Articulation coxo-fémorale, vue latérale ouverte (28)	25
Figure 8 - Articulation coxo-fémorale, vue postérieure (28)	25
Figure 9 - Articulation coxo-fémorale, vue antérieure (28)	26
Figure 10 - Muscles de l'articulation coxo-fémorale (32)	28
Figure 11 - Prothèse totale de hanche (34).....	30
Figure 12 - Facteurs influençant la convalescence post-opératoire (42).....	32
Figure 13 - TVP en chirurgie : prophylaxie (70).....	43
Figure 14 - La sélection des études	53
Figure 15 - Thromboprophylaxie par Enoxaparine dans la PTH (Arbre décisionnel). 62	
Figure 16 - Thromboprophylaxie par Enoxaparine dans la PTG (Arbre décisionnel). 63	
Figure 17 - Thromboprophylaxie par Apixaban dans la PTH (Arbre décisionnel)..... 64	
Figure 18 - Thromboprophylaxie par Apixaban dans la PTG (Arbre décisionnel)..... 65	
Figure 19 analyse de sensibilité univariée déterministe (Diagramme de Tornado) sur le différentiel de coûts entre les deux stratégies pour une PTH	87
Figure 20 - Analyse de sensibilité univariée déterministe (Diagramme de Tornado) sur le différentiel de coûts entre les deux stratégies pour une PTG	87
Figure 21 - Evolution du nombre de PTG et de PTH entre 2020 et 2024.....	88

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 - Etudes médico-économiques évaluant l'impact de la mise en place d'un programme de RAAC.....	34
Tableau 2 - Leviers et freins à la mise en place d'un programme de RAAC	37
Tableau 3 - HBPM utilisées en chirurgie orthopédique	46
Tableau 4 - les anticoagulants oraux directs commercialisés en France	49
Tableau 5 - Les différentes méthodes d'évaluation médico-économique.....	54
Tableau 6 - Valeurs d'utilités.....	56
Tableau 7 – Tarifs de l'Assurance Maladie et taux de remboursements.....	59
Tableau 8 - Ordonnances après arthroplasties.....	75
Tableau 9 - Ordonnances après réhospitalisation.....	76
Tableau 10 - Forfaits des actes infirmiers	77
Tableau 11 - Tarification 2019 des Groupes Homogènes de Malades.....	79
Tableau 12 - Coût du parcours standard prenant en compte le nombre de soins consommés et leur tarif de remboursement 2019 en euros	80
Tableau 13 - Coût du parcours TVP prenant en compte le nombre de soins consommés et leur tarif de remboursement 2019 en euros	81
Tableau 14 - Coût du parcours EP traitée prenant en compte le nombre de soins consommés et leur tarif de remboursement 2019 en euros	82
Tableau 15 - Coût du parcours embolie pulmonaire fatale prenant en compte le nombre de soins consommés et leur tarif de remboursement 2019 en euros	83
Tableau 16 - Coût du parcours saignement prenant en compte le nombre de soins consommés et leur tarif de remboursement 2019 en euros	84
Tableau 17 - QALY générées par chaque ETEV ou saignement.....	85
Tableau 18 - QALY générées par les stratégies de thromboprophylaxie.....	85
Tableau 19 - Résultats de la minimisation des coûts.....	86
Tableau 20 - Coûts de chaque stratégie en fonction du temps pour un taux d'augmentation de l'Apixaban de 10 % par an (scénario 1)	90
Tableau 21 - Coûts de chaque stratégie en fonction du temps pour un taux d'augmentation de l'Apixaban de 20 % par an (scénario 2)	90

LISTE DES ABREVIATIONS

AIB : Analyse d'impact budgétaire

AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdien

AM : Assurance Maladie

AMI : Acte médico-infirmier

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

AOD : Anticoagulant oral direct

ATIH : Agence technique de l'information sur l'hospitalisation

CG : Cockcroft-Gault

DFG : Débit de filtration glomérulaire

DMI : Dispositif médical implantable

ENC : Etude nationale des coûts

EP : Embolie pulmonaire

EPR : Evènement porteur de risque

ERAS : *Enhanced recovery after surgery*

ETEV : Evènement thrombo-embolique veineux

GHM : Groupe homogène de malades

GRACE : Groupe francophone de réhabilitation améliorée après chirurgie

HAS : Haute autorité de santé

HBPM : Héparine de bas poids moléculaire

HNF : Héparine non fractionnée

IDE : Infirmier diplômé d'état

IFD : Indemnité forfaitaire de déplacement

Ila : Facteur II activé de la coagulation

IRC : Insuffisance rénale chronique sévère

LAM : Laboratoire d'analyse médicale

LCA : Ligament croisé antérieur

LCP : Ligament croisé postérieur

MAU : Majoration d'acte unique

MTEV : Maladie thrombo-embolique veineuse

NHS : *National health system*

PO : *Per os*

PTG : Prothèse totale de genou

PTH : Prothèse totale de hanche

QALY : *Quality adjusted life-year*

RAAC : Récupération améliorée après chirurgie

RAD : Retour à domicile

RDCU : Ratio différentiel coût-utilité

SC : Sous-cutanée

SFAR : Société française d'anesthésie et réanimation

SMR : Service médical rendu

SSR : Soins de suite et de réadaptation

TIH : Thrombopénie induite par l'Héparine

TVP : Thrombose veineuse profonde

UI : Unité internationale

Xa : Facteur X activé de la coagulation

INTRODUCTION

Les arthroplasties totales de hanche et de genou sont des procédures chirurgicales de routine réalisées dans tous les centres hospitaliers et toutes les cliniques possédant un service de chirurgie orthopédique. En France, en 2019, le nombre de patients ayant bénéficié d'une prothèse totale s'élève à 127 988 pour la hanche et 115 061 (1) pour le genou. Ces chiffres sont en constante augmentation au fil des années (+ 1,6 points/an pour les prothèses de hanche et + 4,1 points/an pour les prothèses de genou entre 2015 et 2019 (1)).

Ces interventions comportent peu de risques, aussi bien en peri-opératoire qu'en post-opératoire. Les patients y sont de plus en plus préparés, notamment grâce à la mise en place de programmes de récupération améliorés après chirurgie, appelés programmes RAAC. Certains chirurgiens pratiquent même ces gestes en ambulatoire avec un retour à domicile du patient dans la journée de l'opération. Cependant, le risque thrombotique, induit par l'intervention chirurgicale ainsi que la réduction de mobilité des patients due à l'atteinte d'un membre inférieur, reste majeur pour ces deux interventions et doit être prévenu.

C'est pourquoi une thromboprophylaxie par anticoagulant est mise en place. Le traitement de référence est l'administration sous-cutanée d'une Héparine de Bas Poids Moléculaire (HBPM) ou de Fondaparinux.

Depuis une dizaine d'années, trois molécules ont été introduites sur le marché français des médicaments. Il s'agit d'anticoagulants oraux, dont deux inhibiteurs du Facteur X activé (Xa) de la coagulation, le Rivaroxaban et l'Apixaban, et un inhibiteur du facteur II activé (IIa) de la coagulation, le Dabigatran. Ces anticoagulants oraux directs (AOD) sont indiqués dans « *la prévention des évènements thromboemboliques veineux (ETEVE) chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou* ».

Le service de chirurgie orthopédique et traumatologique de notre centre hospitalier a décidé de revoir, en 2019, ses pratiques concernant la thromboprophylaxie après arthroplastie totale de hanche et de genou pour les patients programmés. Les chirurgiens et les anesthésistes se sont mis d'accord sur l'utilisation de l'Apixaban, pour les patients âgés de 18 ans et plus, sans insuffisance hépatique, ni rénale, ou autre situation contre-indiquant son utilisation. Ce choix a été motivé par le risque moins important de survenue de saignement sous Apixaban en comparaison aux autres AOD.

Les essais cliniques ayant permis la mise sur le marché de l'Apixaban ont montré une supériorité de son efficacité en comparaison à l'Enoxaparine, une HBPM. Nous souhaitons, par

ce travail, apporter une dimension économique à cette comparaison. Nous avons alors décidé de mener une étude médico-économique selon la méthode de la Haute Autorité de Santé (HAS).

Ce travail fait, dans un premier temps, un rappel sur les prothèses de hanche et de genou, la thromboprophylaxie et la récupération améliorée après chirurgie. Il présente dans un second temps l'analyse médico-économique et conclut sur l'intérêt de l'utilisation de l'Apixaban par les chirurgiens orthopédistes de notre centre.

I. LE CONTEXTE

A. Le genou

1. L'anatomie du genou

a) Définition

Le genou est une zone articulaire qui fait la jonction entre la jambe et la cuisse. Il permet la mobilité du membre inférieur dans deux plans de l'espace, des mouvements de flexion-extension et de rotation interne-externe (seulement quand l'articulation est en flexion). Cette zone articulaire est à la fois stable, flexible et portante, ce qui autorise la station debout et la marche. C'est donc une des articulations majeures du corps humain qui conditionne l'autonomie et la vie sociale de l'individu. Son atteinte engendre un handicap physique et a un retentissement psychologique.

b) Les structures articulaires

L'articulation du genou est une des articulations les plus complexes de l'organisme, aussi bien du point de vue anatomique que fonctionnel (voir figure 1). Elle est constituée de trois os, le fémur, le tibia et la patella, organisés en deux articulations recouvertes par deux types de cartilage :

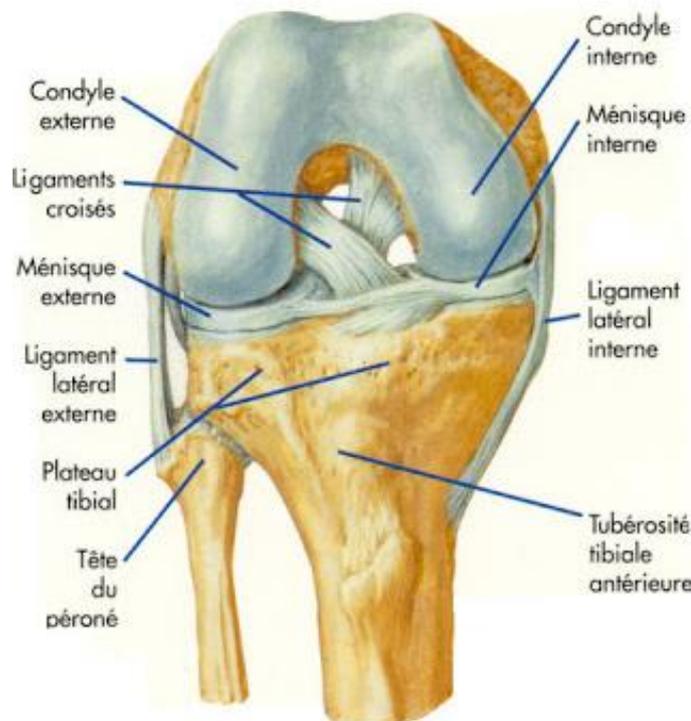


Figure 1 - Face antérieure du genou (2)

(1) *Le fémur*

Le fémur est inclus dans les deux articulations composant le genou par son épiphyse distale. Cette épiphyse distale est composée d'une trochlée et de deux condyles asymétriques séparés par une échancrure. Par la trochlée à sa face antérieure distale il forme l'articulation fémoro-patellaire avec la face dorsale de la patella. Par son épiphyse distale, il forme la double-articulation fémoro-tibiale avec l'épiphyse proximale du tibia, aussi appelé plateau tibial. Il s'agit d'un ginglyme, en effet cette articulation ne permet les mouvements que dans un seul plan de l'espace, la flexion-extension. Cependant, dans le cas où le genou est fléchi, il est également possible d'effectuer des mouvements de rotation interne-externe car la surface articulaire tibiale n'est pas parfaitement complémentaire à celle du fémur (3-5).

(2) *Le tibia*

Le tibia est impliqué dans l'articulation du genou par son épiphyse proximale, constituée de deux condyles, aussi appelés glènes, qui forment les plateaux tibiaux. Le condyle latéral est large et convexe tandis que le condyle médial est étroit et concave. Entre ces deux condyles se trouve une éminence intercondyloire comportant deux tubercules intercondyloires, un médial et un latéral. A la face dorsolatérale de l'épiphyse proximale tibiale se trouve l'articulation tibio-fibulaire supérieure. A sa face ventrale se trouve la tubérosité tibiale (3-5).

(3) *La patella*

La patella, également appelée rotule, a une forme de châtaigne. C'est un os sésamoïde situé entre le tendon fémoral et le tendon rotulien. Sa face antérieure est rugueuse avec des rainures verticales tandis que sa face postérieure est lisse, car recouverte de cartilage. Elle permet de centraliser les forces subies par l'articulations, de protéger le genou et d'améliorer l'extension de la jambe (3-5).

(4) *Les ménisques*

Les ménisques sont constitués de cartilage fibreux et se trouvent entre les surfaces cartilagineuses du fémur et du tibia. Ils sont en forme de « C » et sont plus épais dans leur partie externe que dans leur partie interne. Ces structures cartilagineuses permettent d'amortir les chocs subis par l'articulation, de diffuser le liquide synovial, d'augmenter la congruence entre le fémur et le tibia en accentuant la concavité des glènes tibiales et de limiter la rotation de l'articulation (3-5).

(5) *Le cartilage hyalin*

Le cartilage hyalin recouvre l'ensemble des surfaces articulaires des os en jeu (la trochlée fémorale, les condyles fémoraux, la face postérieure de la patella, les ménisques, les glènes du plateau tibial) dans l'articulation pour réduire les frottements lors des mouvements. En effet, pendant un mouvement, le cartilage est comprimé et le liquide synovial le recouvrant est chassé en avant de la capsule articulaire. Une fois le mouvement terminé, le cartilage, n'étant plus soumis à des forces de compression, réabsorbe le liquide synovial (3–5).

c) Le maintien de l'articulation

De nombreux éléments anatomiques permettent le maintien des structures osseuses de l'articulation du genou tout en lui autorisant une liberté de mouvement nécessaire à la station debout et la marche :

(1) *Les ligaments collatéraux*

Les ligaments collatéraux bloquent les mouvements d'inclinaison latérale du tibia sur le genou. Ces ligaments subissent une tension maximale en extension et sont totalement relâchés lors de la flexion (3,4,6). Ils sont au nombre de deux :

- Le ligament collatéral tibial (médial) qui provient de la surface externe du condyle médial fémoral et s'insère sur la zone externe du tibia. Il est situé à l'extérieur de la capsule articulaire et se fixe au ménisque médial. Ce ligament est plus long et plus fin que le collatéral fibulaire ;
- Le ligament collatéral fibulaire (latéral) qui prend son origine sur l'épicondyle latéral fémoral et s'insère sur la partie externe de la tête de la fibula. Il se divise en une couche profonde et une couche superficielle.

(2) *Les ligaments croisés*

Les ligaments croisés ont la fonction de pivot central sur lesquels l'articulation se déplace (3,4,6). Il en existe deux :

- Le ligament croisé antérieur (LCA) qui s'insère sur l'avant de l'épine tibiale et se termine sur la face médiale du condyle externe fémoral. Ce ligament est peu vascularisé et relativement fragile. Il limite l'hyperextension et la rotation interne et réduit le déplacement en avant du tibia par rapport au fémur pendant la flexion ;
- Le ligament croisé postérieur (LCP) qui s'insère dans l'aire inter-condylienne du tibia et se termine dans la partie interne du condyle médiale du fémur. Il est bien irrigué et

plus solide que le LCA. Il limite la rotation externe et réduit le déplacement en arrière du tibia par rapport au fémur pendant l'extension.

(3) *Le ligament rotulien*

Le ligament rotulien fait partie, avec le ligament poplité arqué, des ligaments assurant la stabilité du plan sagittal. Il se trouve en avant de l'articulation, indissociable du tendon quadricipital. Il s'étend de l'apex de la patella à la tubérosité tibiale antérieure (3,4,6).

(4) *La patte d'oie*

La patte d'oie est un tendon commun à trois muscles : le sartorius, le gracile et le semi. Ce tendon empêche les rotations externes excessives (3,4,6).

(5) *La capsule articulaire*

La capsule articulaire prend la forme d'un manchon entourant l'ensemble de l'articulation du genou. Elle naît de la partie postérieure du fémur, juste au-dessus des surfaces articulaires des condyles. Elle s'insère sur les côtés de la rotule et sur termine sur les surfaces articulaires du tibia. Elle est renforcée en avant de l'articulation, notamment entre la rotule et le tibia pour former le tendon rotulien. Cette structure est directement en contact avec la membrane synoviale (3,4,6).

(6) *La membrane synoviale*

La membrane synoviale est constituée de tissu conjonctif fibreux et produit le liquide synovial, un liquide nourrissant le cartilage et lubrifiant l'articulation. Elle est dans cette articulation répartie en différentes bourses (3,4,6) (voir figure 2) :

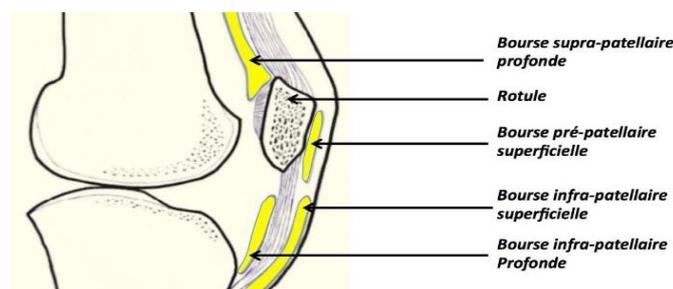


Figure 2 - Anatomie du genou (7)

- La bourse synoviale pré-patellaire située entre la peau et la rotule sur la face avant du genou ;
- La bourse rotulienne située entre la rotule, le tendon quadricipital et le fémur ;
- La bourse infra-patellaire profonde entre le ligament rotulien et le tibia ;
- La bourse infra-patellaire superficielle entre le ligament rotulien et la peau.

d) La composition musculaire

Les muscles permettant les mouvements de l'articulation du genou sont les muscles les plus volumineux du corps.

Les mouvements dans le plan sagittal sont assurés par deux types de groupements musculaires (3) (8) (9) :

- Les extenseurs (tenseur du fascia lata, quadriceps fémoral lui-même regroupant le droit fémoral et les vastes latérale, intermédiaire et médial) ;
- Les fléchisseurs (sartorius, quadriceps fémoral, biceps fémoral, semi-tendineux, semi-membraneux, gracile, poplité, gastrocnémien).

Les mouvements dans le plan horizontal sont quant à eux assurés par de autres groupes musculaires :

- Les rotateurs internes (semi-tendineux, semi-membraneux, gracile, poplité, gastrocnémien, sartorius) ;
- Les rotateurs externes (biceps fémoral, tenseur du fascia lata).

e) L'innervation

Le genou est principalement innervé par quatre nerfs. Le nerf fémoral innerve la face antérieure de l'articulation, le nerf tibial, aussi appelé nerf sciatique poplité interne, prend en charge sa face postérieure. Le nerf fibulaire, ou nerf sciatique poplité externe, innerve sa face latérale. L'innervation de la face médiale est assurée par deux nerfs, l'obturateur et le saphène (9,10).

f) La vascularisation

La vascularisation du genou est essentiellement assurée par l'artère et la veine poplitée se trouvant à la face postérieure de l'articulation. L'artère poplitée se ramifie en plusieurs artères de plus petit diamètre : les artères articulaires supérieures médiale et latérale, l'artère articulaire moyenne, les artères gastrocnémiennes irriguant la partie fémorale de l'articulation, les artères articulaires inférieures médiale et latérale, l'artère récurrente tibiale et l'artère récurrente fibulaire desservant la partie tibiale. L'artère poplitée se divise ensuite en deux pour donner naissance aux artères tibiales antérieure et postérieure qui assurent la vascularisation de la partie distale du membre inférieur. La veine poplitée va quant à elle traverser l'articulation en suivant le trajet de l'artère poplitée puis de l'artère tibiale postérieure. La veine petite saphène vient se jeter dans la veine poplitée en arrière de la diaphyse fémorale. Ce réseau veineux est inclus dans la fosse poplitée avec les nerfs tibial et fibulaire. Cette fosse est

délimitée dans sa partie supérieure par le tendon du biceps fémoral et les muscles semi-tendineux et semi-membraneux. Sa partie inférieure est quant à elle délimitée par les deux chefs du muscle gastrocnémien (voir figure 3) (10).

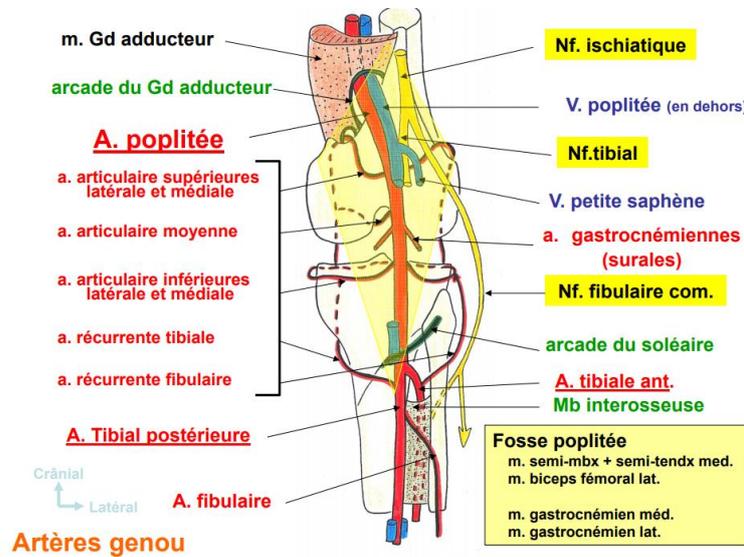


Figure 3 - Vascularisation et innervation du genou (10)

2. L'arthroplastie du genou

a) Définition générale de la prothèse

Une prothèse est un dispositif artificiel destiné à remplacer un membre, un organe ou une articulation. Dans le cas d'une amputation de membre, une prothèse externe également appelée exo-prothèse sera mise en place. En revanche, quand seule une partie d'un membre est atteinte, comme par exemple une articulation, une endoprothèse est alors utilisée. C'est le cas notamment de la prothèse de genou. L'élaboration de ce type de dispositif est conditionnée par la manière dont elle simule l'action de la partie remplacée, sa biocompatibilité dans l'organisme, sa dégradation (physico-chimique, mécanique, biologique) et son esthétique. Ce type de prothèse est un Dispositif Médical Implantable (DMI) appartenant à la classe III (la plus à risque lors de l'utilisation) des dispositifs médicaux. Ces dispositifs sont conçus pour être implantés dans l'organisme par geste chirurgicale et destinés à y rester (11).

b) Objectif

La PTG est un implant articulaire interne remplaçant les surfaces articulaires défaillantes de l'articulation initiales pour permettre un appui stable ainsi qu'une récupération des mouvements de flexion-extension (et de rotation interne-externe selon le type de prothèse utilisé). À terme l'objectif principal de ce type d'intervention est de récupérer un bon périmètre de marche. Cette chirurgie intervient en dernière ligne après échec des recommandations hygiéno-diététiques et des traitements antalgiques systémiques et locaux.

c) Le déroulement de l'arthroplastie

L'intervention dure en moyenne entre 60 et 80 minutes, se fait sous rachianesthésie ou anesthésie générale et nécessite environ cinq jours d'hospitalisation post-opératoire (12).

(1) *La technique opératoire*

Une incision d'environ quinze centimètres est réalisée en avant du genou. L'abord se fait au niveau de la partie interne de la patella qui est alors poussée sur le côté pour pouvoir accéder à l'articulation. Le cartilage usé de l'articulation est repéré puis retiré avec les tissus inflammatoires et les excroissances osseuses. Des coupes osseuses, définies avant intervention par radiographie, au niveau de la diaphyse fémorale et de l'épiphyse tibiale sont réalisées pour permettre la pose la plus adaptée possible de la prothèse. Des implants d'essai sont mis en place avant la prothèse définitive pour régler la balance ligamentaire de l'articulation, vérifier la course patellaire, avec si besoin un resurfaçage de la patella, ainsi que l'axe mécanique du membre inférieur (12).

(2) *L'assistance par ordinateur*

Cette chirurgie peut être assistée par ordinateur grâce à des systèmes de navigation avec ou sans imagerie préopératoire.

(a) Les systèmes de navigation avec imagerie préopératoire

Les systèmes de navigation utilisant une imagerie préopératoire permettent de mieux préparer l'intervention par des simulations en prenant en compte les déformations. Cependant, cela augmente le temps de préparation préopératoire et le complexifie en cas de présence de matériel métallique. Les systèmes de navigation sans imagerie préopératoire intègre l'anatomie du patient en tri-dimensionnel ainsi que la position dans l'espace des instruments chirurgicaux.

(b) Les systèmes de navigation sans imagerie préopératoire

La navigation sans imagerie préopératoire nécessite dans un premier temps le calibrage du membre inférieur. Les mouvements du plateau tibial, des condyles fémoraux et de la cheville sont évalués pour établir les points définissant l'axe mécanique du membre inférieur. Ces points représentent le centre de la tête fémorale, le centre du genou et le centre de la cheville. Une fois ces points établis, les guides de coupe peuvent être mis en place pour réaliser la résection.

(c) Les éléments des systèmes de navigation

Ces systèmes de navigation sont constitués de (13) :

- Un procédé de recueil et d'enregistrement des images préopératoires par radiographie, les images per-opératoires obtenues par fluoroscopie ou ultrasons et de l'orientation préopératoire des instruments chirurgicaux (seulement pour les systèmes de navigation avec image per-opératoire) ;
- Un procédé de fusion des données faisant correspondre les images préopératoires avec les données per-opératoires pour la navigation avec imagerie préopératoire ;
- Un système d'aide à la décision permettant de planifier le geste opératoire ;
- Un système d'aide à la réalisation du geste opératoire.

d) Les indications

Les indications principales pour la pose d'une PTH sont l'arthrose évoluée, la polyarthrite rhumatoïde ainsi que les traumatismes du genou. Ces pathologies provoquent la destruction du cartilage de l'articulation entraînant des douleurs à la mobilisation ainsi qu'une gêne fonctionnelle (14–16).

(3) *La gonarthrose*

La gonarthrose est une usure du cartilage de l'articulation du genou le plus souvent due au vieillissement ou à la sollicitation trop importante de cette articulation. Elle est plus fréquente chez la femme avec une augmentation de la fréquence d'apparition après la ménopause. Il existe une composante génétique qui prédispose à la gonarthrose « familiale ». Cette arthrose est environ trois fois plus fréquente que la coxarthrose, l'arthrose de l'articulation de la hanche. La zone du genou la plus touchée est la région fémoro-tibiale avec 50 % des cas. Le compartiment fémoro-patellaire est atteint dans 35 % des cas. Les 15 % restants correspondent à l'atteinte des deux compartiments (17).

(4) *La polyarthrite rhumatoïde*

La polyarthrite rhumatoïde est une maladie auto-immune inflammatoire chronique qui évolue par alternance de poussées et de phases de rémission. Elle peut toucher toutes les articulations de l'organisme le plus souvent de façon symétrique et bilatérale. Les femmes sont plus touchées que les hommes et il existe une composante génétique qui prédispose à l'apparition de cette pathologie. L'antigène HLA DR1/DR4 peut être recherché pour appuyer le diagnostic. Une perturbation psychologique (deuil, rupture sentimentale) ou l'accouchement font partie des facteurs déclenchants de la maladie (18).

(5) *Les destructions du cartilage d'origine traumatique*

La destruction du cartilage peut apparaître à la suite d'un traumatisme tel qu'une chute ou un écrasement avec une force de compression suffisante.

e) Les constituants de la prothèse

Le type de prothèse ainsi que le type de matériaux la constituant est choisi selon le profil du patient et le contexte de la chirurgie, tout en prenant en compte l'état ligamentaire de l'articulation. La pose de la prothèse peut éventuellement être consolidée par l'utilisation d'un ciment chirurgical à base de polyméthyle-méthylacrylate. Les prothèses sont classées en fonction des compartiments de l'articulation qu'elles remplacent (14,16) :

(1) *Les prothèses unicompartmentales*

Les prothèses unicompartmentales ne remplacent que deux des trois compartiments de l'articulation. Il en existe deux types :

- Les prothèses unicompartmentales de l'articulation fémoro-patellaires comportent un implant trochléen métallique et un implant rotulien en polyéthylène (voir figure 4).



Figure 4 - Prothèse fémoro-patellaire (19)

- Les prothèses unicompartmentales de l'articulation fémoro-tibiale comportent un implant fémoral uni-condylien le plus souvent métallique et un implant tibial unicompartmental le plus souvent en polyéthylène (voir figure 5).



Figure 5 - Prothèse fémoro-tibiale (19)

(2) *Les prothèses tri-compartmentales (prothèses totales de genou)*

Les prothèses tri-compartmentales comportent un implant fémoral bi-condylien, un implant tibial bi-compartmental et un implant patellaire (non systématiquement posé, voir figure 6). Ce type de prothèse se décompose en deux groupes :

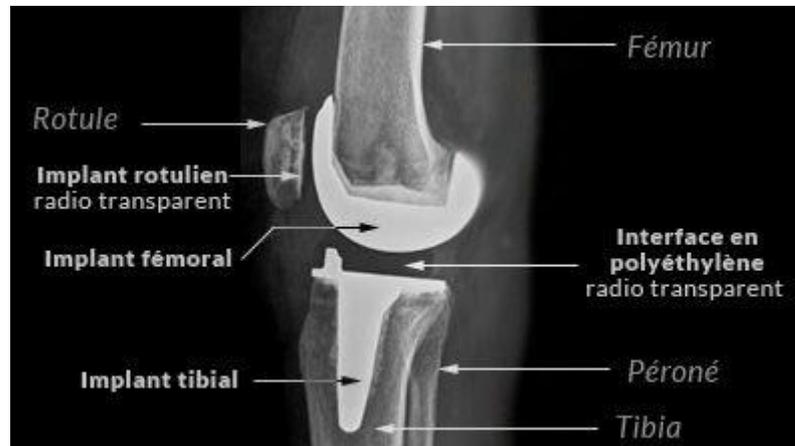


Figure 6 - Prothèse tri-compartmentale (19)

(a) Les prothèses tri-compartmentales à glissement contraintes

Les prothèses à glissement sont actuellement les prothèses les plus utilisées. Elles se caractérisent par l'absence de moyen d'union fixe entre les implants fémoral et tibial. Leur stabilité est assurée par les formations ligamentaires du patient qui sont maintenues et préservées lors de la chirurgie. Le maintien du ligament croisé postérieur étant controversé, il existe différents modèles de prothèse à glissement :

- Les prothèses conservant les deux ligaments croisés ;
- Les prothèses conservant le LCP et sacrifiant le LCA ;
- Les prothèses postérostabilisées sacrifiant les deux ligaments croisés et stabilisées par une came fémorale en zone intercondylienne. Cette came glisse sur un pivot central de l'implant tibial en polyéthylène lors de la flexion. Une cage de postérostabilisation est creusée en zone intercondylienne pour assurer le maintien global ;
- Les prothèses ultra-congruentes sacrifiant les deux ligaments croisés et stabilisées par leur implant tibial en forme de cuvette, renforcé de lèvres antérieures et/ou postérieures qui augmentent la surface de contact.

(b) Les prothèses tri-compartmentales à charnière

Les prothèses à charnière comportent une pièce fixe ou rotatoire, la charnière, faisant le lien entre l'implant fémoral et l'implant tibial. Une charnière fixe ne permet que les mouvements de flexion-extension. La charnière permet une rotation lorsque la prothèse est fléchie.

f) Les matériaux

(1) *Les matériaux des implants fémoraux*

Des alliages métalliques sont le plus souvent utilisés pour ces implants. Les propriétés recherchées sont la résistance, l'élasticité et la biocompatibilité. L'alliage le plus représenté est le chrome-cobalt. Sont également utilisés le titane, l'acier inoxydable, l'oxyde de zirconium ou la céramique.

(2) *Les matériaux des implants tibiaux*

Il existe deux configurations d'implant tibial : les implants monoblocs tout en polyéthylène qui nécessiteront une fixation cimentée et les implants constitués d'une embase métallique (titane, chrome-cobalt ou tantale) sur laquelle repose un insert en polyéthylène.

(3) *Les matériaux des implants patellaires*

Les implants patellaires sont soit monobloc en polyéthylène soit modulaires avec un insert en polyéthylène fixé sur une pièce métallique, appelée *metal back*, en chrome-cobalt ou en titane.

Au total, une prothèse de genou sera définie par les compartiments qu'elle substitue, ses contraintes (charnière/glissement), sa fixation (cimentée ou non), sa stabilisation (conservation ou non des ligaments croisés), la nature de ses implants et leurs matériaux

3. Les complications

Elles surviennent surtout chez les populations de patients polypathologiques ou avec comorbidités associées.

a) Les complications per-opératoires

(1) *Le risque thromboembolique péri-opératoire*

Le risque thromboembolique est un risque per-opératoire et post-opératoire. En per-opératoire, ce sont essentiellement les embolies (gazeuses, graisseuses ou thrombotiques) qui sont responsables de thrombose. Ils sont provoqués par l'alésage des structures osseuses lors de la procédure chirurgicale et l'hyperpression induite par le garrot au niveau fémoral (18,20,21).

(2) *Les lésions nerveuses*

Si les nerfs sont lésés lors de la procédure certains signes cliniques tels que des douleurs, des pertes de sensibilité, des paresthésies peuvent apparaître (18,20,21).

(3) *Les lésions vasculaires*

Le risque de lésion vasculaire est intrinsèque à la chirurgie. Lors d'une intervention chirurgicale, le chirurgien coupe à travers les tissus pour atteindre la zone à traiter, et se faisant, provoque des lésions vasculaires qui amènent des saignements. Ces saignements sont dans la très grande majorité des cas contrôlés, cependant un vaisseau sanguin de gros calibre peut être touché et amener à un saignement important voir une hémorragie (18,20,21).

(4) *Les hématomes*

Les hématomes sont généralement minimes et soulagés par l'application de froid. Cependant, si l'hématome est trop volumineux, une ponction ou un geste chirurgical d'évacuation peut être réalisée (18,20,21).

(5) *Les fractures*

Les fractures peuvent survenir lors de la pose de la prothèse chez les patients dont le capital osseux est inférieur à la population générale (18,20,21).

(6) *La désunion cicatricielle*

Une désunion cicatricielle peut être observée lorsque les tissus du site opératoire lâchent ou nécrosent au niveau de la suture. Les désunions superficielles minimes ne nécessitent pas d'intervention, cependant, selon la gravité il peut être nécessaire de reprendre le patient au bloc opératoire et mettre en place une antibiothérapie le plus rapidement possible (18,20,21).

b) Les complications post-opératoires

(1) *Le risque thromboembolique post-opératoire*

Le risque thrombotique post-opératoire survient suite à la chirurgie. Il se traduit par la possible apparition d'une thrombose veineuse profonde (TVP) ou d'une embolie pulmonaire (EP). Il est favorisé par trois phénomènes formant la triade de Virchow : l'état inflammatoire et les lésions vasculaires induits par l'intervention chirurgicale et l'alitement du patient par perte de mobilité provoquant une stase veineuse. Ce risque est prévenu par la mise en place d'une thromboprophylaxie par héparine de bas poids moléculaire (18,20,21).

a) La thrombose veineuse profonde

La TVP, aussi appelée phlébite, correspond à l'obstruction complète ou partielle d'une veine profonde de gros calibre, au niveau des membres inférieurs, par un thrombus (caillot sanguin) qui vient adhérer à la paroi vasculaire. Les TVP sont classées en deux types selon leur localisation : proximale (veine poplitée, fémorale, iliaque ou cave) ou distale (veines tibiales antérieures et postérieures, fibulaires, surales, soléaires et gastrocnémiennes).

L'obstruction de la veine par le thrombus se traduit par des symptômes peu spécifiques (rougeur, œdème, douleur au niveau de l'obstruction) ou peut être asymptomatique. Le caillot peut se résorber naturellement par le phénomène physiologique de fibrinolyse et est alors sans incidence pour le patient. Le diagnostic peut se faire par un examen d'imagerie : l'écho-doppler. Il est également possible de réaliser un dosage sanguin des D-dimères (produits de dégradation de la fibrine signant un processus de thrombose) qui en cas de négativité exclu la thrombose. Une fois le diagnostic établi, une prise en charge est assurée pour limiter les conséquences de l'épisode thrombotique et réduire le risque de récurrence. La TVP ne peut être dissociée d'une de ses complications les plus fréquentes, l'embolie pulmonaire qu'un diagnostic réalisé suffisamment tôt permet d'éviter. Le traitement de la TVP est médicamenteux par une Héparine non fractionnée (HNF), une HBPM à dose curative, le fondaparinux ou un AOD (Apixaban, Dabigatran ou Rivaroxaban). La TVP ne doit pas être confondue avec la thrombose veineuse superficielle qui touche les veines superficielles dans le tissu sous-cutané (22,23).

b) L'embolie pulmonaire

L'EP est la conséquence de la migration du thrombus d'une TVP vers les artères pulmonaires ou leurs branches. Elle apparaît dans la semaine suivant le début d'une TVP et peut être mortelle rapidement. Les TVP proximales sont plus à risque d'engendrer une EP que les TVP distales. Une EP pulmonaire asymptomatique pouvant être découverte fortuitement est associée à une TVP. Elle devient symptomatique lorsque que 30 à 50 % du lit artériel pulmonaire est occlus. Une EP engendre des troubles hémodynamiques : hypertension artérielle pulmonaire, surpression des cavités droites du cœur, baisse du débit cardiaque, vasoconstriction réactionnelle pour stabiliser la pression artérielle, augmentation de la demande en oxygène par le myocarde, baisse de la perfusion coronaire droite. Ces troubles hémodynamiques ont pour conséquence une ischémie du ventricule droit, la mise en place d'un shunt droit-gauche modifiant le rapport ventilation/perfusion et entraînant ainsi une hypoxie pouvant être fatale. L'EP peut également être responsable d'hémoptysies, d'épanchement pleural voire d'infarctus pulmonaire si elle s'étend en intra-alvéolaire. L'examen de référence permettant le diagnostic d'une EP est l'angioscanner pulmonaire associé à un dosage des D-dimères. Le traitement de l'embolie pulmonaire est le même que celui de la TVP. En cas d'EP grave, une thrombolyse par Altéplase associé à une HNF en IV peut être réalisée (22,23).

(2) *Les infections*

C'est l'un des risques les plus redoutés car les infections ostéoarticulaires nécessitent une prise en charge relativement complexe. Ce risque est cependant grandement réduit par la mise en place d'une antibioprophylaxie protocolisée per-opératoire. En cas de survenue, le chirurgien réalise un lavage articulaire et met en route une antibiothérapie probabiliste ajustée au poids du patient selon la sévérité. Si l'infection est prise en charge tardivement, le chirurgien pourra être amené à déposer la prothèse pour en poser une nouvelle et instaurer un traitement antibiotique sur plusieurs semaines (18,20,21).

(3) *Les luxations*

Les luxations sont le plus souvent dues à un problème de positionnement de la prothèse, une faiblesse musculaire lors de la récupération ou en cas de comportement imprudent du patient. Elles n'impliquent pas forcément une reprise chirurgicale (18,20,21).

(4) *La différence de longueur des membres inférieurs*

La différence de longueur des membres inférieurs est une complication qui peut nécessiter une reprise si le différentiel entre les deux membres est trop important. Cette différence de longueur peut également être corrigée par le port de semelles compensatrices (18,20,21).

c) Les complications tardives

(1) *Descellement mécanique aseptique*

Le descellement mécanique provoque une instabilité articulaire et des douleurs qui amènent le patient à recontacter le service de chirurgie. Les fixations de la prothèse, qu'elle soit cimentée ou non, gagnent progressivement en mobilité à cause de la porosité osseuse et vont finir par ne plus pouvoir retenir la prothèse (24). En 1974, La raison des descellements est enfin élucidée. Ce phénomène n'est pas dû au ciment ou à la prothèse mais aux débris des frottements métal-métal qui induisent une activation macrophagique. Les macrophages éliminent les particules métalliques et attaquent dans le même temps l'os environnant, provoquant alors une ostéolyse et fragilisant la fixation de la prothèse (25). Le descellement mécanique peut également être dû à l'usure des structures osseuses (18,20,21).

(2) *Descellement septique*

En cas de sepsis de l'articulation, l'organisme déclenche une réaction inflammatoire qui tente de contrôler l'infection. Cette réaction inflammatoire entraîne également une suractivation des ostéoclastes qui lysent la matrice osseuse. La prothèse va alors gagner en mobilité et risque de se desceller (18,20,21).

(3) *Usure du matériau*

L'usure de la prothèse est inévitable. Sa progression dépend du type de matériau employé dans la conception de la prothèse (18,20,21).

(4) *La calcification*

La calcification est due à un *trun-over* osseux perturbé. Le calcium osseux est moins réintégré à l'hydroxyapatite des os et vient se fixer sur les autres structures de l'articulation, notamment la capsule ou les muscles, entraînant une perte de mobilité (18,20,21).

(5) *Fractures péri-prothétiques*

Les fractures péri-prothétiques sont dues à l'action traumatique de la prothèse, cette dernière étant plus solide que l'os. La prothèse est alors à l'origine de la fracture. Ce type de fracture apparaît sur des prothèses en place depuis longtemps (18,20,21).

B. La hanche

1. L'anatomie de la hanche

a) Définition

La hanche, aussi appelée articulation coxo-fémorale, est une articulation sphéroïde permettant les mouvements dans les trois plans de l'espace et faisant le lien entre le bassin et le membre inférieur. Elle permet une répartition uniforme des forces et une optimisation de l'amplitude du mouvement. Comme le genou, cette articulation conditionne l'autonomie et la vie sociale de l'individu.

b) Les structures articulaires

D'un point de vue anatomique (26,27), cette articulation est constituée de trois éléments : la tête du fémur, l'acétabulum et le bourrelet acétabulaire.

(1) *La tête du fémur*

La tête du fémur est une sphère d'environ 45 millimètres de diamètre, presque entièrement recouverte de cartilage à l'exception d'une partie située en arrière et en dessous de son centre appelée *Fovea capitis*. Cette « fossette de la tête » permet l'insertion du ligament rond de la tête fémorale.

(2) *L'acétabulum*

Aussi appelé cotyle, l'acétabulum est une cavité en forme de croissant ouverte vers le bas, en dehors, en avant et dans laquelle vient s'insérer la tête fémorale. Il se situe sur la face latérale de l'os iliaque.

(3) *Le bourrelet acétabulaire*

Le bourrelet acétabulaire est une couche de fibrocartilage en forme d'anneau, recouvrant le pourtour de l'acétabulum. Il présente trois faces, une face osseuse fixée sur l'acétabulum, une face périphérique où s'insère la capsule articulaire et une face libre recouverte de cartilage hyalin en continuité avec l'acétabulum. Il permet le maintien de la tête fémorale dans l'articulation et augmente la surface articulaire.

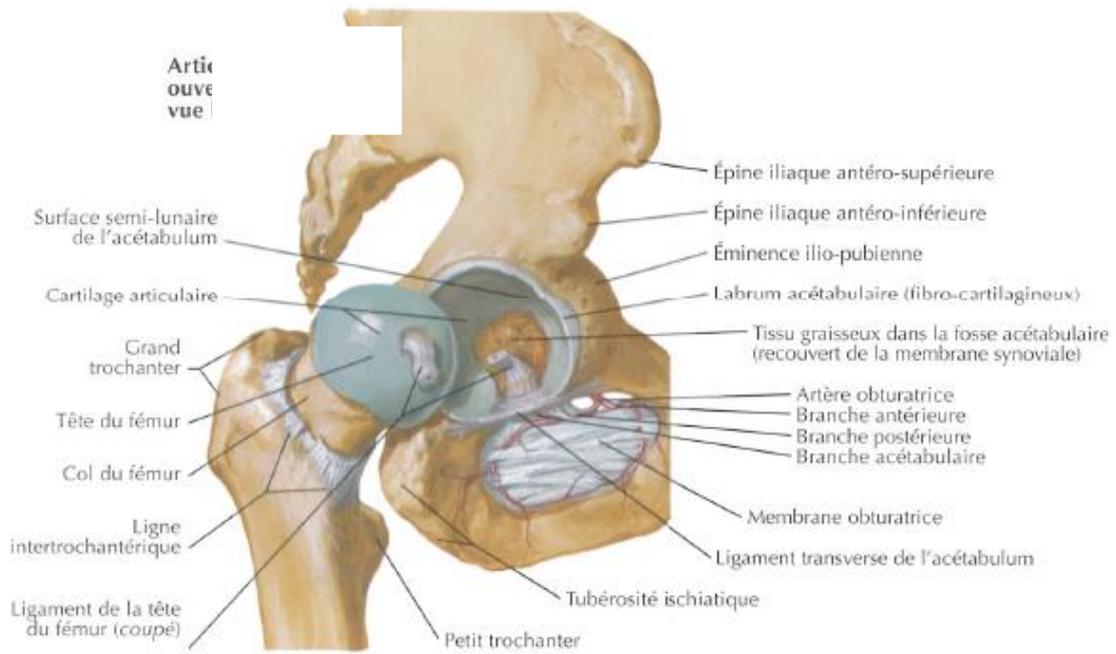


Figure 7 - Articulation coxo-fémorale, vue latérale ouverte (28)

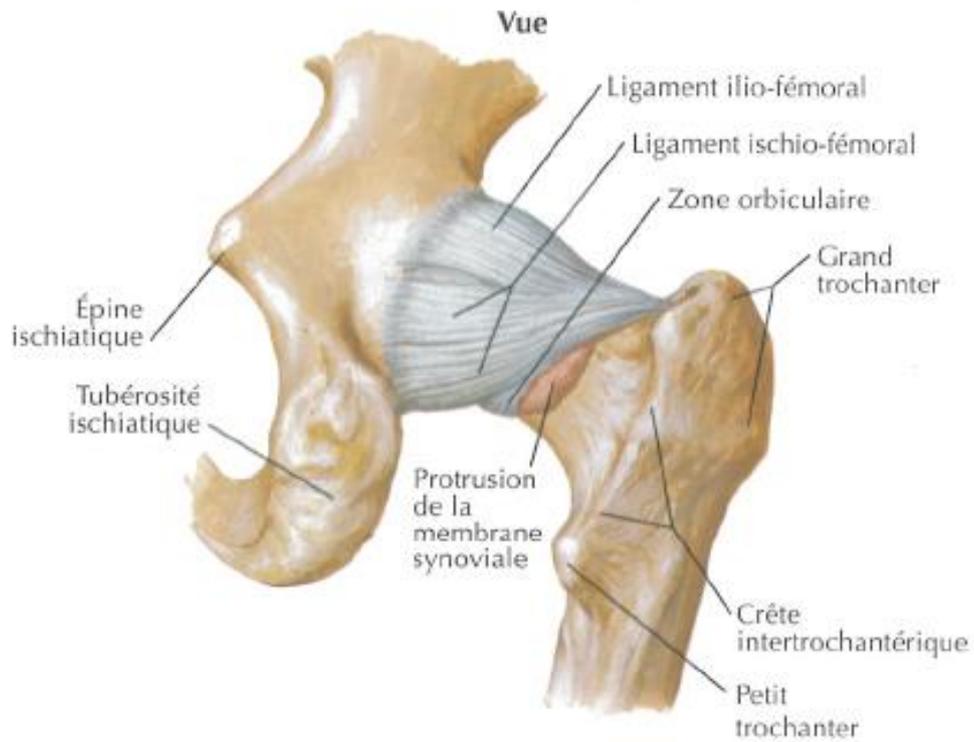


Figure 8 - Articulation coxo-fémorale, vue postérieure (28)

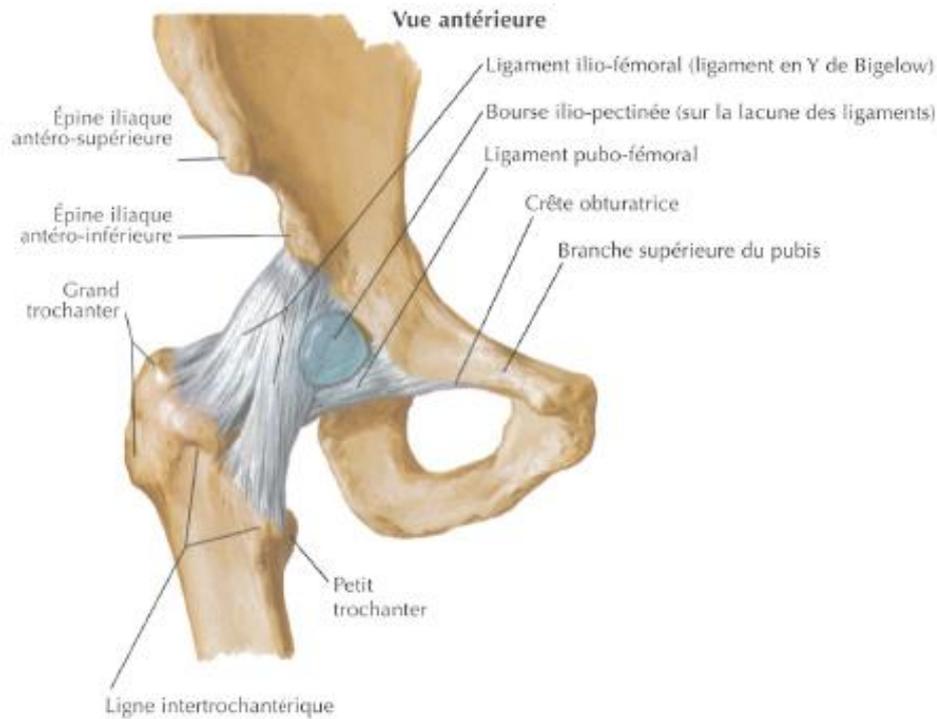


Figure 9 - Articulation coxo-fémorale, vue antérieure (28)

c) Le maintien de l'articulation coxo-fémorale

L'articulation coxo-fémorale est maintenue en place par la capsule articulaire, elle-même renforcée par des ligaments (26,27,29).

(1) *La capsule articulaire*

La capsule articulaire est un manchon fibreux tendu entre le bourrelet acétabulaire et le col fémoral qui entoure toute l'articulation. Elle contient le liquide synovial permettant la lubrification et l'apport nutritif de l'articulation. Elle est constituée de trois types de fibres :

- Les fibres superficielles longitudinales faisant le lien entre le fémur et l'os coxal ;
- Les fibres profondes circulaires formant un faisceau épais (aussi appelé zone orbiculaire) favorisant l'enchâssement de la tête fémorale ;
- Les fibres récurrentes aussi appelées freins capsulaires.

(2) *Le ligament rond de la tête fémorale*

Le ligament rond de la tête fémorale ne participe pas à proprement parler au maintien, mais joue le rôle de « porte-vaisseaux » pour vasculariser la tête fémorale et son cartilage. Il s'insère sur la *Fovea capitis* puis se divise en trois faisceaux :

- Le faisceau antérieur se fixant sur la corne antérieure de l'acétabulum ;
- Le faisceau postérieur se fixant sur la corne postérieure ;
- Le faisceau moyen se fixant sur le ligament transverse.

C'est également un amortisseur élastique qui répartit le liquide synovial dans la cavité articulaire (voir figure 11).

(3) *Les autres ligaments de l'articulation*

Il existe quatre autres ligaments permettant le maintien de l'articulation :

- le ligament ilio-fémoral ;
- le ligament ischio-fémoral ;
- le ligament pubo-fémoral ;
- le ligament transverse acétabulaire.

d) La composition musculaire

L'articulation de la hanche permet une amplitude importante dans les trois plans de l'espace. Pour ce faire, elle possède de nombreux muscles (voir figure 10) (29–32).

Les mouvements dans le plan sagittal sont assurés par :

- Les Fléchisseurs (psoas iliaque, droit antérieur, tenseur du fascia lata, petit fessier, moyen fessier, sartorius, petit adducteur, moyen adducteur, pectiné, droit interne) ;
- Les Extenseurs (grand fessier, long biceps, semi-membraneux, semi-tendineux, moyen fessier, grand adducteur).

Les mouvements du plan frontal sont assurés par :

- Les Adducteurs (grand adducteur, pectiné, petit adducteur, moyen adducteur, droit interne, psoas-iliaque, long biceps, grand fessier) ;
- Les Abducteurs (moyen fessier, petit fessier, grand fessier, tenseur du fascia lata, pyramidal, obturateur interne, obturateur externe, jumeaux, couturier).

Les mouvements du plan horizontal sont assurés par :

- Les Rotateurs internes (petit fessier, moyen fessier, tenseur du fascia lata) ;
- Les Rotateurs externes (pyramidal, obturateur interne, obturateur externe, jumeaux, carré crural, grand fessier, long biceps, grand adducteur, moyen adducteur, petit adducteur).

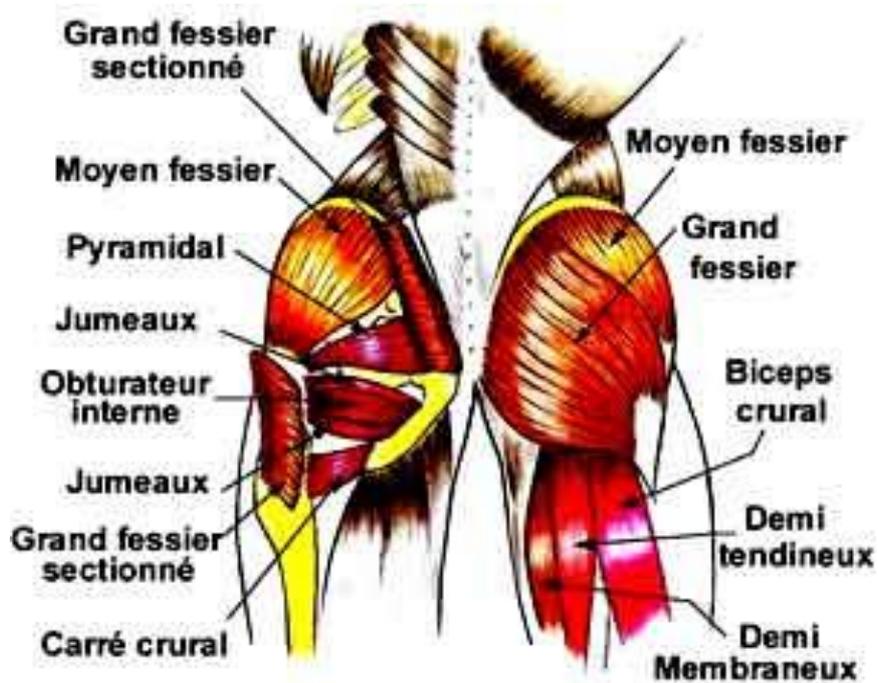


Figure 10 - Muscles de l'articulation coxo-fémorale (32)

e) L'innervation

La hanche est principalement innervée par quatre nerfs (31), le nerf fémoral qui innerve sa face antérieure, le nerf obturateur pour sa face intérieure, le nerf du muscle carré crural pour sa face postérieure et le nerf sciatique pour sa face supérieure.

f) La vascularisation

L'articulation coxo-fémorale est vascularisée principalement par deux artères (29) : l'artère obturatrice et l'artère fémorale.

(1) *L'artère obturatrice*

L'artère obturatrice irrigue directement l'acétabulum et la tête fémorale.

(2) *L'artère fémorale*

L'artère fémorale se divise en une branche superficielle et une branche profonde qui se divise elle-même au niveau du fémur pour donner naissance aux artères circonflexes. Ces artères circonflexes font le tour du col fémoral et leurs ramifications, appelées artères rétinaculaires, s'infiltrant sous la capsule articulaire pour aller vasculariser le col et la tête fémorale.

2. L'Arthroplastie de hanche

a) Définition

Elle correspond à la mise en place d'une endoprothèse articulaire pour remplacer les zones d'os et de cartilage de la hanche qui ne remplit alors plus ses fonctions et entraîne des douleurs (raideurs, diminution du périmètre de marche) dans le but d'améliorer la mobilité. Elle intervient après échec des traitements médicamenteux, notamment antalgiques et anti-inflammatoires. Une confirmation par une radiographie montrant un pincement de l'interligne qui traduit l'atteinte articulaire est nécessaire pour confirmer l'indication de l'arthroplastie.

b) L'objectif

Le résultat final est de retrouver une marche quasi-normale et sans douleur en quelques semaines. La durée de vie moyenne d'une prothèse de hanche est d'environ 20 ans. L'intervention dure entre 45 et 90 minutes en moyenne. Elle nécessite une hospitalisation d'environ trois jours.

c) Les indications

Les principales indications (33) pour la PTH sont :

(1) *La fracture du col du fémur*

La fracture du col du fémur est le plus souvent due à une chute ou à un choc violent. Elle est favorisée chez les patients atteints de fragilité osseuse (corticothérapie au long cours, ménopause, métastases osseuses, chimiothérapie, exogénose...). Ce type de fracture est évalué par la classification de Garden en quatre stades, les stades III et IV étant ceux pour lesquels une pose de prothèse de hanche est majoritairement indiquée. Sur ces stades de fractures, les vaisseaux irriguant la tête fémorale sont sectionnés, ce qui majore fortement son risque de nécrose.

(2) *La coxarthrose*

La coxarthrose est la pathologie la plus fréquente de la hanche, observée généralement chez l'adulte âgé de plus de 60 ans avec une prédominance féminine. Elle correspond à une usure irréversible du cartilage de l'articulation généralement due au vieillissement par hyper-utilisation de l'articulation ou au surpoids. Cette usure réduit le glissement de l'articulation et s'accompagne du remaniement de l'os de la tête du fémur et de l'acétabulum avec la formation de géodes osseuses. Ces modifications de l'articulation engendrent des douleurs au niveau de la hanche, un enraidissement progressif et donc une boiterie à la marche qui doivent être paliées

par l'utilisation d'antalgiques et d'anti-inflammatoires. L'utilisation d'une canne peut parfois être nécessaire.

(3) *Les autres indications*

La fracture de l'acétabulum, l'arthrite septique, les dysplasies coxo-fémorales arthrosiques et les coxopathies rapidement destructrices idiopathiques sont les principales autres indications à une arthroplastie totale de hanche.

d) Les constituants de la prothèse

Les PTH actuelles sont constituées de quatre éléments : une tige supportant une sphère mimant la tête fémorale, une cupule se fixant dans l'os coxal et contenant un insert dans lequel vient se loger la sphère (voir figure 11).

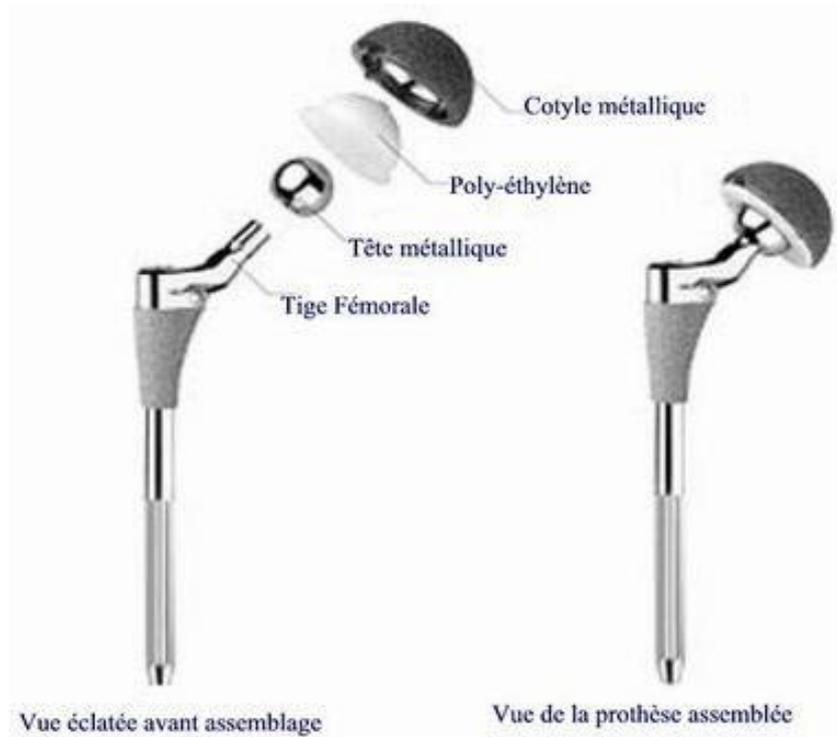


Figure 11 - Prothèse totale de hanche (34)

Le choix du matériau de l'implant se fera en fonction de l'âge, des caractéristiques morphologiques et des activités de chaque patient. Quatre matériaux sont généralement utilisés dans la conception des prothèses (33) :

- L'acier inoxydable, un matériau peu couteux mais qui s'use rapidement. Il sert à la fabrication de la tête et de l'insert de la pièce cotyloïdienne ;
- Le titane, extrêmement solide mais est très couteux et sensible à la corrosion de l'organisme. Il est utilisé dans la conception de la tige ;
- Le polyéthylène, qui possède la même densité que l'os ce qui favorise l'ostéosynthèse et permet un très bon glissement. Il est utilisé pour les inserts ;
- La céramique, un matériau inusable mais fragile et difficile à produire. Elle est utilisée pour la tête et l'insert.

Actuellement quatre couples tête/insert sont utilisés : métal-métal, métal-polyéthylène, céramique polyéthylène, céramique-céramique (35).

3. Les complications

Les complications de la pose de prothèse de hanche sont les mêmes que celles pour la pose de prothèse de genou, notamment (20,36,37) :

a) Les complications per-opératoires

Sont retrouvées parmi les complications per-opératoires les lésions nerveuses, tendineuses et/ou vasculaires, les fractures, les hématomes, les hémorragies et la désunion cicatricielle.

b) Les complications post-opératoires précoces

Comme pour la chirurgie du genou, l'infection est une complication. Elle est prévenue par une antibiothérapie per-opératoire. Si elle survient précocement, un lavage de l'articulation est réalisé. De plus, une antibiothérapie (d'abord probabiliste puis adaptée à l'antibiogramme des germes incriminés) doit être débutée le plus rapidement possible. Les risque de luxation de prothèse et de différence de longueur des membres sont également à risque d'apparition. Il existe quelques recommandations à donner au patient en post-opératoire pour limiter le risque de luxation : ne pas plier la hanche dans un angle supérieur à 90°, demander de l'aide pour se laver/chausser/habiller, mettre un coussin entre les jambes pour dormir (on cherche à éviter la position d'adduction), ne pas s'asseoir dans le fond de la baignoire (38).

c) Les complications post-opératoires tardives

Comme pour les prothèses de genou, les descellements, les fractures péri-prothétiques, les raideurs articulaires, les instabilités ligamentaires, et la calcification de l'articulation sont les principales complications post-opératoires tardives retrouvées chez les patients opérés.

C. La récupération améliorée après chirurgie

1. Définition

a) L'impact de la chirurgie

La chirurgie est une source de stress nécessitant une période de convalescence influencée par plusieurs facteurs, notamment l'âge du patient, l'optimisation de ses fonctions vitales, la gestion de sa température corporelle, de son inflammation, de sa douleur, de son alimentation, de son oxygénation, de ses nausées et de ses vomissements (voir figure 12). La convalescence sera également impactée par les soins apportés pendant l'hospitalisation et par le délai de remobilisation après chirurgie (39–41).

Facteurs favorables/accélérant la convalescence	Facteurs défavorables ralentissant la convalescence
<ul style="list-style-type: none">▶ Préparation psychologique▶ Information▶ Optimisation des fonctions vitales▶ Réduction du stress métabolique▶ Normo-thermie▶ Réduction de la cascade inflammatoire▶ Renutrition postopératoire rapide▶ Analgésie optimale▶ Epargne des morphiniques▶ Blocs péri-médullaires▶ Prévention nausées et vomissements *	<ul style="list-style-type: none">▶ Douleurs, nausées, vomissements▶ Stress (métabolique, physique, psychique)▶ Score ASA* >2▶ Retard de transit, immobilisation▶ Hypoxie, hypothermie, perturbation du sommeil, fatigue▶ Sondes (nasogastriques, urinaires) et drains, cathéters▶ Dénutrition, jeûne prolongé

Avec : score ASA American Society of Anesthesiologists class²

² Score ASA (adapté SFAR): 1 : Patient normal, 2 : Patient avec anomalie systémique modérée, 3 : Patient avec anomalie systémique sévère, 4 : Patient avec anomalie systémique sévère représentant une menace vitale constante, 5 : Patient moribond dont la survie est improbable sans l'intervention, 6 : Patient déclaré en état de mort cérébrale dont on prélève les organes pour greffe.

Figure 12 - Facteurs influençant la convalescence post-opératoire (42)

b) Le programme de récupération améliorée

Dans les années 1990 est apparue au Danemark une approche de prise en charge multidisciplinaire appelée RAAC. Elle est centrée sur le patient, cherche à favoriser le rétablissement précoce de ses capacités physiques et psychiques après l'intervention et concerne toutes les phases de la chirurgie, en pré, per et post-opératoire. Il est attendu du patient son implication active dans cette prise en charge.

Le programme de RAAC doit être inclus dans un projet d'établissement et peut être applicable à tous les patients, cependant chaque type de chirurgie aura un programme de récupération améliorée qui lui sera propre. Il est également important d'impliquer dans ce programme les praticiens de ville et de communiquer avec eux. Un programme de RAAC est pluri-professionnel avec une base formée le plus généralement d'un chirurgien, d'une Infirmière Diplômée d'Etat (IDE) et d'un anesthésiste. D'autres professionnels (pharmaciens, masseurs-kinésithérapeutes, diététiciens...) peuvent ensuite être intégrés au programme en fonction des besoins (43).

c) Les objectifs

La RAAC consiste à informer et former le patient, anticiper l'organisation des soins et sa sortie, minimiser les conséquences du stress chirurgical, contrôler sa douleur dans toutes les circonstances afin de favoriser et stimuler son autonomie. Ses objectifs sont l'amélioration de la satisfaction du patient concernant sa prise en charge, la réduction des complications post-opératoires et la réduction des durées de séjour (avec diminution du coût d'hospitalisation). Il est à noter que ce genre de programmes est consommateur de temps et de ressources (41). Cependant, par cette diminution des coûts d'hospitalisation il est générateur d'économies importantes pour le système de santé. Quelques études médico-économiques (44–50) internationales montrent une économie directe et importante avec une diminution de la durée moyenne de séjour sans augmentation du taux de ré-hospitalisation par rapport aux interventions chirurgicales standards (voir Tableau 1) (42).

Tableau 1 - Etudes médico-économiques évaluant l'impact de la mise en place d'un programme de RAAC

Etude	Méthode	Résultats
Nelson et Al. (44)	<ul style="list-style-type: none"> - Analyse de minimisation des coûts - Etude cas-témoins : 350 patients avant mise en place d'un programme de RAAC vs 983 patients inclus dans le programme de RAAC - Chirurgie colorectale 	<ul style="list-style-type: none"> - Diminution de la durée médiane d'hospitalisation (6 jours vs 45 jours) - Risque relatif de ré-hospitalisation x1.71 chez les patients n'ayant pas bénéficié du programme - Diminution du risque de complication de 11.7 % - Economie globale = 2800 à 5900 \$/patient
Relph et Al. (47)	<ul style="list-style-type: none"> - Analyse de minimisation des coûts - Etude cas-témoins : patientes avant mise en place d'un programme de RAAC vs patientes incluses dans le programme - 45 patientes dans chaque bras - Hystérectomie 	<ul style="list-style-type: none"> - Diminution de la fréquence d'utilisation de cathéter (94,4 % vs 85,6 %) - Diminution de la durée médiane de séjour (42,9 h vs 23,5 h) - Augmentation du risque de réadmission aux urgences pour symptômes mineurs (0 % vs 15,6 %) - Taux de ré-hospitalisation similaire (0 % vs 6,7 %, différence non significative) - Economie globale = 164,86 £/patient
Sammour et Al. (48)	<ul style="list-style-type: none"> - Analyse de minimisation des coûts - Etude cas-témoins : patients avant mise en place d'un programme de RAAC vs patients inclus dans le programme - 50 patients dans chaque bras - Chirurgie colique 	<ul style="list-style-type: none"> - Coût total d'implémentation du programme = 102 000 \$ - Economie globale = 6900 \$/patient
Roulin et Al. (49)	<ul style="list-style-type: none"> - Analyse de minimisation des coûts - Etude cas-témoins : patients avant mise en place d'un programme de RAAC vs patients inclus dans le programme - 50 patients dans chaque bras - Chirurgie colorectale 	<ul style="list-style-type: none"> - Diminution de la durée médiane de séjour (10 jours vs 7 jours) - Taux de réadmission similaire - Diminution de la proportion de complications graves (20 % vs 12 %) - Morbidité globale similaire - Economie globale = 1651 €/patient
Joliat et Al. (50)	<ul style="list-style-type: none"> - Analyse de minimisation des coûts - Etude cas-témoins : 350 patients avant mise en place d'un programme de RAAC vs 983 patients inclus dans le programme de RAAC - Chirurgie colorectale 	<ul style="list-style-type: none"> - Diminution du taux global de complication (82 % vs 68 %) - Diminution de la durée médiane d'hospitalisation (19 jours vs 15 jours) - Coût total moyen par patient similaire (63 821 € vs 56 083 €, différence non significative)

d) Les enjeux de la RAAC

Les enjeux concernent aussi bien les patients que le personnel soignant. Sont recherchés (42) :

- L'amélioration de la qualité et de la sécurité des soins pour les patients, c'est-à-dire une diminution du stress dû à l'intervention, une meilleure récupération physique et psychique, une convalescence plus courte et une diminution de la mortalité péri-opératoire ;
- La promotion des pratiques coopératives entre les professionnels de santé ;
- La promotion de la coopération ville-hôpital.

2. Les aspects organisationnels

a) La mise en place

La mise en place sera optimale grâce à une équipe pluriprofessionnelle où les rôles de chacun seront définis pour chaque étape de la prise en charge du patient. Une fois cette équipe définie, elle doit rédiger et valider des protocoles pour une implémentation progressive sur une période à définir avec des points d'étape. Une évaluation par des audits doit également être intégrée au processus pour permettre de déceler les éventuels freins inhérents à l'organisation du service et permettre de les lever (42).

b) La coordination

La coordination peut être assurée soit par une personne référente, le plus généralement un IDE, soit par une équipe incluant une coordination médicale stratégique et une coordination opérationnelle, selon les structures déjà existantes dans le service. Elle évolue de manière dynamique et doit être régulièrement réévaluée (42).

c) La formation des équipes

Les programmes de RAAC étant à l'origine de modifications importantes dans les pratiques des services, des formations spécifiques sont nécessaires à ses différents acteurs (42). La formation initiale passe par un enseignement spécifique au sein de l'université et des différentes écoles de formation des professionnels de santé. Elle doit décrire les enjeux et les principaux moyens associés aux programmes de RAAC (51). La formation continue est quand-à-elle assurée essentiellement par des congrès organisés par les sociétés savantes de chirurgie ou d'anesthésie. Il existe également un diplôme universitaire de « Médecine périopératoire de récupération améliorée précoce et de chirurgie ambulatoire » organisé par l'Université de Paris

Descartes (52). Le développement personnel continu peut aussi être un vecteur de cette formation continue.

d) Les indicateurs

Les indicateurs vont permettre de mesurer l'impact de la RAAC sur l'organisation des équipes et sur la qualité et l'efficacité des soins (42).

(1) *Les indicateurs de processus*

Les indicateurs de processus permettent de valider la pertinence de la mise en place du protocole de RAAC. Sont évalués :

- Le taux de consultations préopératoires dédiées ;
- Le taux d'inclusion dans les programmes de RAAC ;
- Le taux de participation à l'audit ;
- Le taux d'observance ;
- Le taux de soins de suite et de réadaptation (SSR) ;
- Les durées de séjour ;
- Le taux de ré-hospitalisation avant le trentième jour post-opératoire ;
- Le taux d'appels.

(2) *Les indicateurs de résultats*

Les indicateurs de résultats montrent l'impact global du programme de RAAC pour ses aspects médicaux, organisationnels et économiques. Sont mesurés :

- Les morbidités ;
- Le taux de ré-hospitalisation ;
- Le taux de re-consultations non programmées ;
- Les résultats cliniques patients ;
- Les résultats de satisfaction de prise en charge ;
- Les résultats économiques.

e) Les moyens d'action de la RAAC

Les moyens d'action à la mise en place d'un programme de RAAC peuvent être répartis en quatre domaines : patient, équipe de santé, bonnes pratiques, ressource. Il a été mis en évidence pour chacun de ces domaines des leviers et des freins (voir Tableau 2) (53,54).

Tableau 2 - Leviers et freins à la mise en place d'un programme de RAAC

	Leviers	Freins
Patients	<ul style="list-style-type: none"> - Formation et information - Implication dans la prise en charge 	<ul style="list-style-type: none"> - Réticence au changement - Reste à charge¹
Equipes de santé	<ul style="list-style-type: none"> - Volonté d'optimisation de la prise en charge - Coordinateur de projet - Equipe pluriprofessionnelle de travail - Formation continue 	<ul style="list-style-type: none"> - Réticence au changement - Turn-over du personnel - Mauvaise coordination ville-hôpital - Investissement important en temps
Bonnes pratiques	<ul style="list-style-type: none"> - Protocoles de prise en charge - Procédures - Système de management de la qualité 	<ul style="list-style-type: none"> - Mauvaise coordination ville-hôpital - Contraintes juridiques concernant les Evènements Porteurs de Risques (EPR)² - Consultations de contrôle plus précoces
Ressources		<ul style="list-style-type: none"> - Manque de soutien/financement par les directions - Défaut d'accès aux outils - Investissement important en temps - Réduction du remboursement hospitalier³ - Absence de valorisation des consultations infirmières - Absence de rémunération pour les soins en ville⁴

¹ Certaines mutuelles réduisent la prise en charge en cas de sortie avant une durée d'hospitalisation minimale

² Les EPR sont les évènements indésirables associés aux soins qui n'ont pas causé de dommage grave au patient, par exclusion des Evènements Indésirables Graves (EIG) mentionnés à l'article L. 1413-14 du Code de la Santé Publique

³ La rémunération des hôpitaux dépend de la cotation des séjours en Groupements Homogènes de Séjours. Ces cotations peuvent varier selon la durée de séjour des patients

⁴ Dans le cadre de la RAAC

3. Le parcours patient

La prise en charge de chaque patient va conditionner sa capacité à récupérer une fois l'intervention chirurgicale réalisée. C'est pourquoi elle doit être optimale avant cette intervention, pendant puis après (41,55–57).

a) La phase préopératoire

Le patient étant au cœur du programme de RAAC, il bénéficie d'une consultation préopératoire avec un IDE sur une vingtaine de minutes en plus des consultations de chirurgie et d'anesthésie. Cette consultation aborde les informations et précisions complémentaires liées à l'intervention chirurgicale (*via* des documents papier ou numériques, des vidéos), le contexte médico-social du patient, l'anticipation et la préparation de sa sortie et son accompagnement après sa sortie. Lors de celle-ci, les comorbidités ainsi que le traitement chronique sont également évalués pour :

- Corriger une anémie et/ou des troubles nutritionnels ;
- Gérer les sevrages notamment tabagique (la consommation de tabac entraînant un retard à la cicatrisation) et alcoolique ;
- Adapter les traitements interagissant avec les médicaments de l'anesthésie et les médicaments non adaptés à la réalisation d'une intervention chirurgicale.

Le patient peut recevoir un carnet de suivi résumant les informations utiles du programme, les différentes étapes, ses objectifs et l'organisation de la sortie. Cette consultation est essentielle à l'adhésion du patient au programme (58). Elle nécessite toutefois que le patient se déplace une fois supplémentaire, ce qui peut être une limite selon sa situation géographique.

Le matin de l'intervention, le patient doit être à jeun. La dernière prise d'aliments solides peut se faire au plus tard six heures avant l'horaire de la chirurgie. Concernant les liquides, ils sont autorisés jusqu'à deux heures avant l'intervention. Il recevra des apports hydriques et glucidiques par voie parentérale et devra prendre une douche désinfectante pour le préparer à l'intervention et diminuer le risque infectieux.

b) La phase per-opératoire

L'anesthésiste va prévenir l'hypothermie, les nausées et les vomissements per-opératoires et mettra en place une analgésie multimodale en limitant l'utilisation des morphiniques et en préférant la mise en place de blocs périmerveux. Cette pratique est appelée *Opioid Free Analgesia*.

Lors de la procédure, les chirurgiens préféreront une approche mini-invasive limitant la taille des incisions et conservant les différentes structures anatomiques de la zone opérée. Les drains ainsi que les sondes naso-gastriques seront limités autant que possible.

c) La phase post-opératoire

La phase post-opératoire s'étend du réveil après intervention à la récupération complète du patient quelques mois plus tard. Elle a pour but principal la récupération le plus rapidement possible de l'autonomie du patient.

(1) *La mobilisation*

L'analgésie multimodale est poursuivie en post-opératoire. Une reprise de l'alimentation *per os* (PO) est ensuite recherchée le plus rapidement possible. Le patient est également incité à se lever et reprendre une mobilisation dès que possible. Une thromboprophylaxie par anticoagulant est ensuite instaurée pour prévenir tout risque d'évènement thrombo-embolique.

(2) *L'orientation vers un retour à domicile (RAD)*

Les interventions de PTG et de PTH ne nécessitent pas forcément une hospitalisation en SSR. Selon le profil du patient, il peut retourner à son domicile une fois que son état le permet. Pour que le RAD puisse se faire, le patient doit, en plus de critères médicaux et chirurgicaux :

- Vouloir rentrer chez lui après l'intervention en ayant été informé des limites et des risques potentiels ;
- Avoir les ressources notamment économiques et logistiques ;
- Avoir un accès à des IDE et des Masseurs-kinésithérapeutes ;
- Bénéficier d'un entourage familial, amical et professionnel disponible et proche.

Les comptes-rendus opératoires doivent être mis à disposition des professionnels libéraux (médecin traitant, pharmacien, IDE, masseur-kinésithérapeute...) pour assurer la transmission des informations relatives au patient (59).

(3) *La sortie*

La sortie est permise quand le patient est déperfusé, mobile, ne présente pas de signe infectieux ni cicatriciel problématique, et qu'il a repris un transit normal et une alimentation solide. Une prise en charge PO de la douleur est mise en place et l'anticoagulation est poursuivie pendant quelques semaines soit par voie sous-cutanée avec administration quotidienne le plus souvent par une IDE libérale soit PO selon le profil du patient.

(4) *Le suivi*

Une fois le patient rentré à domicile, le service s'assure de la reprise de ses activités et du suivi avec les praticiens de ville. Sont évalués la douleur, la force musculaire, l'apparition d'œdèmes, le périmètre de marche, l'équilibre avec ou sans aide à la marche, les transferts, les montées d'escaliers ainsi que la qualité de vie globale. Certaines études comme celle menée par C.R.Grodon et Al. ont montré un intérêt dans le suivi et la satisfaction une fois le patient sorti d'hospitalisation via l'envoi de SMS. Dans cette étude, les patients inclus s'inscrivent sur un site internet sécurisé qui leur distribuent, ainsi qu'à des proches qu'ils auront désignés, des nouvelles pendant le séjour à l'hôpital. La satisfaction a été évaluée en post-opératoire et dans plus de 90 % des cas, que ce soit les patients ou les proches, les participants ont apprécié le logiciel, se sont sentis plus connectés pendant l'hospitalisation et ont déclaré avoir bénéficié d'une « meilleure expérience hospitalière » (59,60).

(5) *La rééducation*

La rééducation est en grande partie assurée par le patient lui-même à son domicile, en lien avec son masseur-kinésithérapeute. Elle est donc personnalisée et propre à chaque patient. Elle a cinq objectifs principaux : la diminution de la douleur, la surveillance de l'évolution clinique, l'amélioration de l'amplitude, l'obtention de la stabilité et l'obtention d'un contrôle actif de l'articulation. Il existe de nombreuses techniques de rééducation : massages, cryothérapie, électrostimulation antalgique ou excitomotrice, mobilisation passive manuelle ou par arthromoteur, mobilisation active, rétroaction musculaire, reprogrammation proprioceptive, rééducation fonctionnelle, balnéothérapie (59)...

4. Les expérimentations internationales et françaises

Plusieurs expérimentations et mises en place de programmes ont été initiées et se sont implantées depuis quelques années en Europe notamment, afin de proposer une aide à la mise en place de programmes de RAAC en milieu hospitalier

a) Le Groupe francophone de Réhabilitation Améliorée après Chirurgie

Le Groupe francophone de Réhabilitation Amélioré après Chirurgie (GRACE) s'est créé en 2014 et regroupe des professionnels de santé français, belges et suisses de toutes disciplines. Il promeut l'implémentation de la RAAC et la recherche dans ce domaine. Le principal objectif de ce groupe est de labelliser des centres de références régionaux qui diffuseront l'approche de la RAAC auprès des praticiens locaux. Ils ont à disposition une base de données gratuite

permettant la réalisation d'audits et leurs équipes sont formées (formation initiale puis continue) pour accompagner les professionnels de santé dans l'élaboration et la mise en place d'un programme de RAAC. Le suivi de l'avancement des déploiements se fait grâce à un logiciel d'audit fourni par la GRACE (61).

b) L'Eras Society

La Société *Enhanced Recovery After Surgery* (ERAS) est une société européenne créée en 2010 (62). Elle a pour objectif de développer les soins préopératoires, d'améliorer la récupération post-opératoire par des programmes de recherche, d'audit, d'apprentissage et d'implémentation de la RAAC. Elle propose l'élaboration de recommandations de bonnes pratiques sur la RAAC (63–69). Elle a également développé un processus complet, le système de soin ERAS comprenant des protocoles, un système d'audit et un processus d'implémentation. Comme le GRACE, la société ERAS labellise des centres de référence qui sont évalués annuellement.

D. La thromboprophylaxie péri-chirurgicale

1. Définition

La thromboprophylaxie peri-chirurgicale permet de prévenir le risque d'apparition d'ETEV à la suite d'une chirurgie, à risque thromboembolique, ainsi que pendant la période de convalescence durant laquelle un patient est alité. La position alitée entraîne une stase veineuse qui peut éventuellement conduire à la formation d'un thrombus, par hypercoagulabilité, pouvant se compliquer d'une phlébite, voire d'une TVP ou d'une EP potentiellement létales. La thromboprophylaxie va permettre de faire diminuer le risque d'apparition d'un ETEV qui passe alors de 40 % à 1 % (70).

2. L'évaluation du risque thromboembolique

Quatre paramètres sont pris en compte pour estimer le risque thromboembolique d'un patient et adapter ainsi la prise en charge (voir figure 18) :

- Les antécédents médico-chirurgicaux concernant le risque thromboembolique (ETEV précédents, accidents vasculaires cérébraux), les antécédents familiaux et les comorbidités du patient (âge, indice de masse corporelle, activité physique, fonction rénale, fonction cardiaque, fonction respiratoire, cancer, contraception, post-partum traitements en cours...);
- Le risque hémorragique du patient (saignement récent, thrombopénie, anémie, médicaments à risque hémorragique, insuffisance hépato-cellulaire, troubles de l'hémostase connus) (70) ;
- Le risque thromboembolique lié au geste chirurgical qui pourra être faible (chirurgie mineure pour des patients mobiles), modéré (actes de chirurgie générales) ou élevé (chirurgie lourde) ;
- Le risque hémorragique lié au geste chirurgical dont la sévérité est classée de la même manière que pour le risque thromboembolique.

3. La prise en charge

La prise en charge des patients va différer selon le risque thromboembolique préalablement déterminé (voir figure 13) :

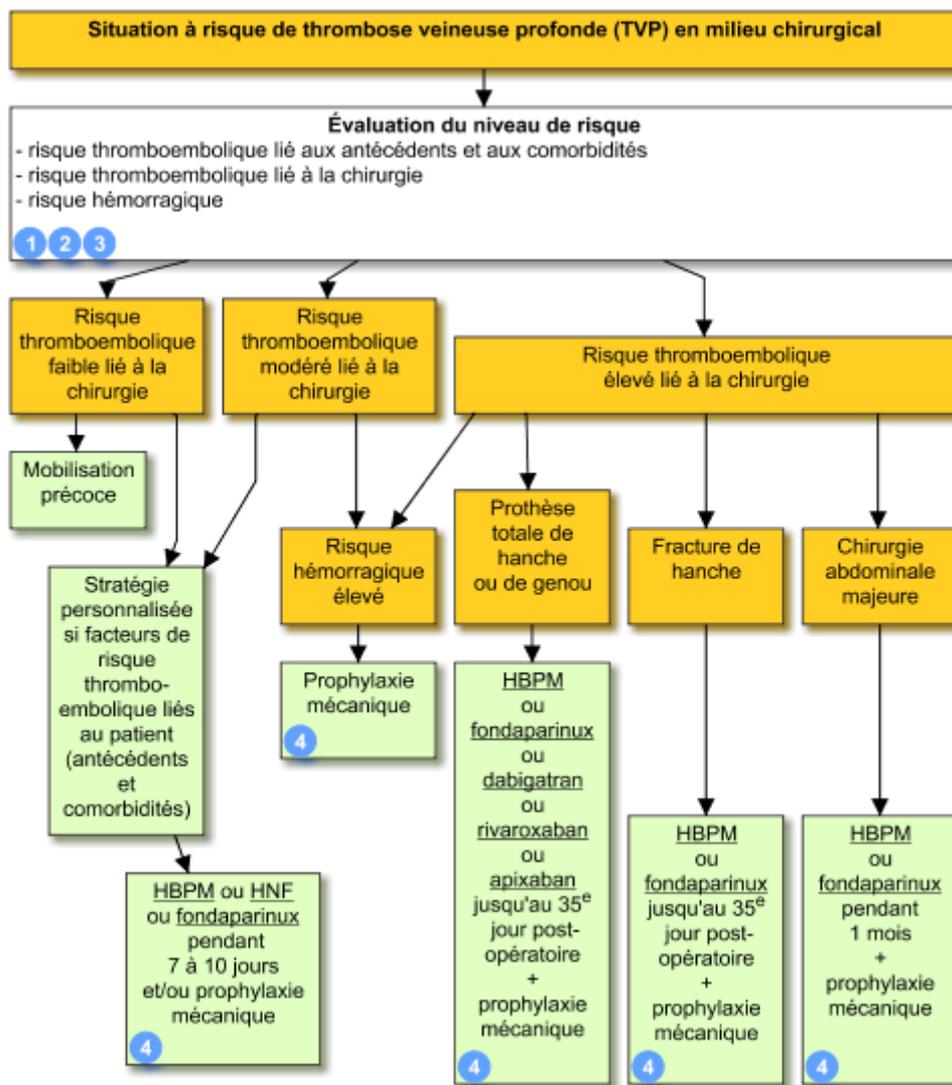


Figure 13 - TVP en chirurgie : prophylaxie (70)

Elle pourra être médicamenteuse, non médicamenteuse ou une association des deux. Tous les patients bénéficiant d'une chirurgie à risque d'ETEVE modéré ou élevé doivent être mis sous thomboprophylaxie médicamenteuse quels que soit leurs antécédents. Il existe quelques cas de prise en charge particulière, notamment pour :

- La chirurgie thoracique, pour laquelle une prophylaxie par HBPM est systématique. Si le patient est à risque hémorragique élevé, une prophylaxie mécanique par bas de contention ou compression mécanique sera mise en place transitoirement ;
- La hernie discale, pour laquelle il n'est pas recommandé de mettre en place ce type de prise en charge. Cependant en présence de facteurs de risques additionnels ou de voie d'abord antérieure, il est recommandé d'associé une héparine (fractionnée ou non) à une prophylaxie mécanique.

Les patients doivent être informés du risque de saignement majoré par la thromboprophylaxie. La survenue d'un saignement nécessite alors un avis médical. De plus, il faut également déconseiller l'utilisation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sans avis médical (70). En effet les AINS ont une action d'antiagrégant plaquettaire qui va accroître le risque de saignement s'ils sont associés à la thromboprophylaxie.

Les traitements médicamenteux sont indiqués en première intention. Ils ont pour vocation de prévenir la formation d'un thrombus veineux et de limiter son extension au prix d'une augmentation du risque hémorragique. Cette augmentation du risque est considérée comme acceptable au vu du bénéfice de ces médicaments, sous réserve de leur bon usage (indications, contre-indications, posologies, durée de traitement, surveillance, interactions médicamenteuses) (70).

a) Les héparines

Les héparines sont des anticoagulants largement utilisés par voie parentérale pour diverses indications en cardiologie. Comme tous les anticoagulants, ces molécules sont contre-indiquées dans certaines situations bien définies telles que les maladies hémorragiques constitutionnelles, les lésions organiques susceptibles de saigner, les manifestations hémorragiques liées à des troubles de l'hémostase et les hémorragies intracérébrales. Elles peuvent également provoquer des thrombopénies qui sont appelées thrombopénies induites par l'héparine (TIH) et qui vont alors contre-indiquer leur réutilisation chez le patient. Ces TIH apparaissent plus fréquemment avec les HNF qu'avec les HBPM. La surveillance de l'apparition des TIH se fera généralement et selon les héparines par une numération plaquettaire deux fois par semaine pendant trois semaines puis une fois par semaine jusqu'à la fin du traitement

(1) *Les Héparines de bas poids moléculaire*

Les HBPM constituent le traitement de référence de la thromboprophylaxie après arthroplastie totale de hanche ou de genou. Il en existe quatre sur le marché français : la Daltéparine sodique (FRAGMINE®), l'Enoxaparine sodique (LOVENOX®, INHIXA®), la Nadroparine calcique (FRAXIPARINE®, FRAXODI®) et la Tinzaparine sodique (INNOHEP®).

Ces molécules s'administrent par voie sous-cutanée (SC). La posologie varie en fonction de la molécule utilisée et du degré du risque thromboembolique (voir tableau 3). Leur utilisation est contre-indiquée en cas d'insuffisance rénale, il faut alors utiliser les HNF, mais elles peuvent être utilisées chez la femme enceinte.

Les HBPM ont une activité anticoagulante par inhibition du facteur Xa principalement et du facteur IIa dans une moindre mesure. Le traitement dure entre sept et quatorze jours pour une chirurgie à risque modéré et entre 30 et 35 jours pour une chirurgie à risque élevé. En cas de besoin, il est possible de mesurer l'activité anti-Xa quatre heures après l'administration pour évaluer l'effet anticoagulant (70). En cas de surdosage, il existe un antidote, la Protamine, pouvant être utilisé pour toutes les héparines.

Tableau 3 - HBPM utilisées en chirurgie orthopédique

Molécule	Voie d'administration	Posologie
Daltéparine sodique	SC	- Traitement prophylactique de la Maladie Thrombo-embolique Veineuse (MTEV) en chirurgie à risque modéré : 2500 Unités Internationales (UI)/jour en une injection - Traitement prophylactique de la METV en chirurgie à risque élevé : 5000 UI/jour en une injection
Enoxaparine sodique	SC	- Traitement prophylactique de la MTEV en chirurgie à risque modéré : 2000 UI/jour en une injection - Traitement prophylactique de la METV en chirurgie à risque élevé : 4000 UI/jour en une injection - En cas de Débit de Filtration Glomérulaire (DFG) compris entre 15 mL/min et 30 mL/min, une injection de 2000 UI/jour est recommandée quelque-soit le risque thrombotique de la chirurgie
Nadroparine calcique	SC	- Traitement prophylactique de la MTEV en chirurgie à risque modéré : 2850 UI/jour en une injection - Traitement prophylactique de la MTEV en chirurgie à risque élevé : 38 UI/kg toutes les 24h du J1 ou J3 post-opératoire puis 57 UI/kg toutes les 24h
Tinzaparine sodique	SC	- Traitement prophylactique de la MTEV en chirurgie à risque modéré : 3500 UI/jour en une injection - Traitement prophylactique de la METV en chirurgie à risque élevé : 4500 UI/jour en une injection

(2) *Les Héparines Non Fractionnées*

Les HNF sont utilisées pour les patients insuffisants rénaux chroniques sévères dont le DFG est inférieur à 30 mL/min selon l'estimation par la formule de Cockcroft-Gault (CG) en alternative aux HBPM. En effet, la Société Française d'anesthésie et de Réanimation (SFAR) recommande de ne pas utiliser les HNF en première intention car elles sont moins efficaces que les HBPM (71). Ces molécules peuvent être utilisées chez la femme enceinte. Contrairement aux HBPM, elles ont une activité anti-IIa équivalente à leur activité anti-Xa.

Il existe actuellement deux sels d'héparine sur le marché français : l'Héparine sodique (HEPARINE CHOAY®) et l'Héparine calcique (CALCIPARINE®). Cependant, seule cette dernière est utilisée en thromboprophylaxie post-chirurgicale (l'Héparine sodique étant utilisée en cardiologie par voie intra-veineuse). L'Héparine calcique s'administre en SC, deux fois par jour à la dose de 5000 UI pendant au moins dix jours après l'intervention. En cas de haut risque thromboembolique la posologie pourra être augmentée à 5000 UI toutes les huit heures. Comme pour les HBPM, la Protamine peut être utilisée en cas de surdosage en Héparine calcique. Une dose de 1000 UI de Protamine neutralise environ 1000 UI d'Héparine (70).

(3) *Le Fondaparinux*

Le Fondaparinux (ARIXTRA®) est un pentasaccharide dérivé de la partie de l'héparine se liant à l'antithrombine et possédant une activité sélective inhibitrice du facteur Xa qui peut être utilisé en première intention selon la SFAR (71). Il a la particularité de ne pas induire de TIH et peut donc être utilisé en cas d'antécédent connu de TIH. Il ne nécessite donc pas non plus de surveillance des plaquettes au cours du traitement. Il est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale chronique sévère (IRC) avec un DFG inférieur à 30 mL/min selon l'estimation par la formule de CG, ne doit pas être utilisé pendant la grossesse et ne possède pas d'antidote.

Ce médicament s'administre par voie SC à la dose de 2,5 mg/0,5 mL en une injection par jour. Comme pour les HBPM, le traitement s'étend sur quatorze jours en cas de chirurgie à risque modéré et trente-cinq jours pour les chirurgies à risque élevé (70). Il a montré une efficacité supérieure dans la prévention des ETEV par rapport aux HBPM mais augmente également le risque de saignement⁵.

⁵ Le Fondaparinux est associé à une fréquence d'apparition d'évènements hémorragiques majeurs de 4.5 %

b) Les anticoagulants oraux directs (AOD)

Il existe actuellement trois anticoagulants oraux directs disponibles en France, deux inhibiteurs directs du facteur Xa, le Rivaroxaban (XARELTO[®]) et l'Apixaban (ELIQUIS[®]), et un inhibiteur direct du facteur IIa, le Dabigatran (PRADAXA[®]). Ces médicaments, à l'instar du Fondaparinux, n'induisent pas de TIH et ne nécessitent pas de surveillance des plaquettes. Un antidote existe pour le Dabigatran, l'Idarucizumab, mais les deux autres AOD n'en possèdent pas.

Ils sont contre-indiqués en cas d'insuffisance rénale chronique sévère avec un DFG inférieur à 30 mL/min pour le Dabigatran et inférieur à 15 mL/min pour l'Apixaban et le Rivaroxaban. Ces traitements sont indiqués en dans le traitement prophylactique de la MTEV dans le cadre des arthroplasties totales de genou et sont administrés PO.

La posologie ainsi que la durée de traitement varient selon la molécule employée (voir tableau 4). Dans le cadre de la chirurgie orthopédique pour prévenir un risque thromboembolique surajouté lié au patient, le Rivaroxaban et l'Apixaban seront préférés (71–73). En effet, le Dabigatran qui n'aurait montré qu'une non infériorité à l'Enoxaparine avec un service médical rendu (SMR) moyen alors que les anti-Xa ont montré une efficacité supérieure sans augmentation du risque hémorragique avec donc un SMR rendu important. La SFAR recommande de n'utiliser que l'Apixaban en cas de risque hémorragique élevé (71) car il serait moins à risque hémorragique que les autres AOD (70).

Tableau 4 - Les anticoagulants oraux directs commercialisés en France

Molécule	Activité anti-coagulante	Posologie	Adaptation posologique	Durée de traitement
Apixaban	Anti-Xa	2,5 mg matin et soir	Pas d'adaptation posologique	PTG : 10-14 jours PTH : 32-38 jours
Dabigatran	Anti-IIa	Une dose de 110 mg après la chirurgie puis 220 mg en une prise par jour	Une dose de 75 mg après la chirurgie puis 150 mg en une prise par jour pour : - les patients \geq 75 ans - les patients traités par inhibiteur de la glycoprotéine P ⁶ - un DFG compris entre 30 et 50 mL/min selon CG	PTG : 10 jours PTH : 28-35 jours
Rivaroxaban	Anti-Xa	10 mg en une prise par jour	Pas d'adaptation posologique	PTG : 14 jours PTH : 35 jours

⁶ Inhibiteurs de la P-gp : Amiodarone, Quinidine, Vérapamil

c) La prophylaxie mécanique

La prophylaxie mécanique par compression veineuse est utilisée essentiellement pour les situations où une thromboprophylaxie médicamenteuse est contre-indiquée mais peut également être un complément de celle-ci dans d'autres cas pour apporter une protection antithrombotique supplémentaire. Elle a pour but de réduire la stase veineuse pour prévenir le risque de formation de thrombus veineux. Il existe deux types de matériel de compression (70) :

- Les bas de contention pour lesquels une compression entre 20 et 30 mmHg est généralement recherchée. Ce type de prise en charge n'a que peu de contre-indications parmi lesquelles sont retrouvées l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs symptomatique, les microangiopathies diabétiques sévères, les neuropathies, les troubles de la sensibilité périphérique et l'insuffisance cardiaque décompensée. Pour une efficacité maximale, les bas de contention doivent être parfaitement adaptés à l'anatomie du patient. En effet, s'ils sont trop petits donc trop serrés, un effet garrot apparaît. Au contraire s'ils sont trop lâches, la compression est incomplète et le risque d'ETEVE augmente ;
- La compression pneumatique intermittente permettant de réduire la stase veineuse et d'augmenter la circulation veineuse. Le dispositif se compose d'une pompe générant des cycles intermittents au niveau de deux jambières. Elle est contre-indiquée en cas d'ulcère des jambes, d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs symptomatique et d'insuffisance cardiaque décompensée.

II. MATERIELS ET MÉTHODES

A. Le rationnel de l'étude

1. La recherche bibliographique

La première partie de ce travail se concentre sur une recherche bibliographique permettant de passer en revue les publications abordant « l'impact médico-économique de différentes stratégies de thromboprophylaxie pour les patients sortant d'hospitalisation vers leur domicile après avoir bénéficié d'une arthroplastie totale de hanche ou de genou » et ainsi de faire le point sur les pistes déjà explorées. Pour réaliser cette revue de la bibliographie, une équation de recherche est élaborée selon la méthode PICO :

- P, pour *patients*, représente la population à l'étude. Ici la population concernée se compose des patients adultes de plus de dix-huit ans ayant eu une arthroplastie totale de hanche ou de genou ;
- I, pour *interventions*, représente le paramètre d'intérêt, c'est à dire l'utilisation d'anticoagulants oraux directs en thromboprophylaxie des arthroplasties totales de hanches ou de genou ;
- C, pour *comparison*, représente l'élément de comparaison. Cet élément est l'utilisation d'anticoagulants injectables en thromboprophylaxie des arthroplasties totales de hanche ou de genou ;
- O, pour *outcomes*, représente les conséquences du paramètre d'intérêt et de l'élément de comparaison. Sont ici recherchées les retombées économiques sur le système économique de la santé d'un pays selon l'utilisation d'une stratégie thérapeutique par rapport à l'autre.

2. La stratégie de la recherche

Les publications issues de la recherche bibliographique s'étendent sur une période allant du 1er janvier 2007 au 30 avril 2020 dans la base de données Pubmed.gov à partir de l'équation suivante :

```
((((((((((((arthroplasty, replacement, hip[MeSH Terms]) OR (arthroplasty, replacement, knee[MeSH Terms])) OR (arthroplasty, replacement, hip / economics[MeSH Terms])) OR (arthroplasty, replacement, knee / economics[MeSH Terms]))) OR ("total hip replacement")) OR ("total knee replacement")) OR ("total hip prosthesis")) OR ("total knee prosthesis")) OR ("hip prosthesis")) OR ("knee prosthesis")) OR ("joint prosthesis")) AND (((((((dabigatran[MeSH Terms]) OR (rivaroxaban[MeSH Terms])) OR (factor xa
```

inhibitors[MeSH Terms])) OR ("direct oral anticoagulant")) OR ("direct oral anticoagulation")) OR ("novel oral anticoagulant")) OR ("novel oral anticoagulation")) OR ("apixaban")) OR ("eliquis")) AND (((((((((heparin[MeSH Terms]) OR (heparin, low molecular weight[MeSH Terms])) OR (fondaparinux[MeSH Terms])) OR (dalteparin[MeSH Terms])) OR (enoxaparin[MeSH Terms])) OR (nadroparin[MeSH Terms])) OR (tinzaparin[MeSH Terms])) OR ("injectable anticoagulation")) OR ("injectable anticoagulant")) AND ((((((economics[MeSH Terms]) OR (health care economics and organizations[MeSH Terms])) OR (cost-benefit analysis[MeSH Terms])) OR (costs and cost analysis[MeSH Terms])) OR (cost benefit[MeSH Terms])) OR (cost effectiveness[MeSH Terms]))

Cette recherche permet d'obtenir trente résultats.

3. La sélection des études

À la suite de cette recherche, seuls les résultats dont les résumés (*abstracts*) rédigés en français ou en anglais sont retenus. La lecture des résumés permet ensuite d'exclure les études ne relevant pas du sujet ainsi que les doublons. Sont également exclus les résumés dont la publication n'a pu être retrouvée en version intégrale. Cette sélection est réalisée par l'auteur de la recherche bibliographique, qui détermine l'inclusion ou non de chaque étude. Elle est résumée dans la figure 14 :

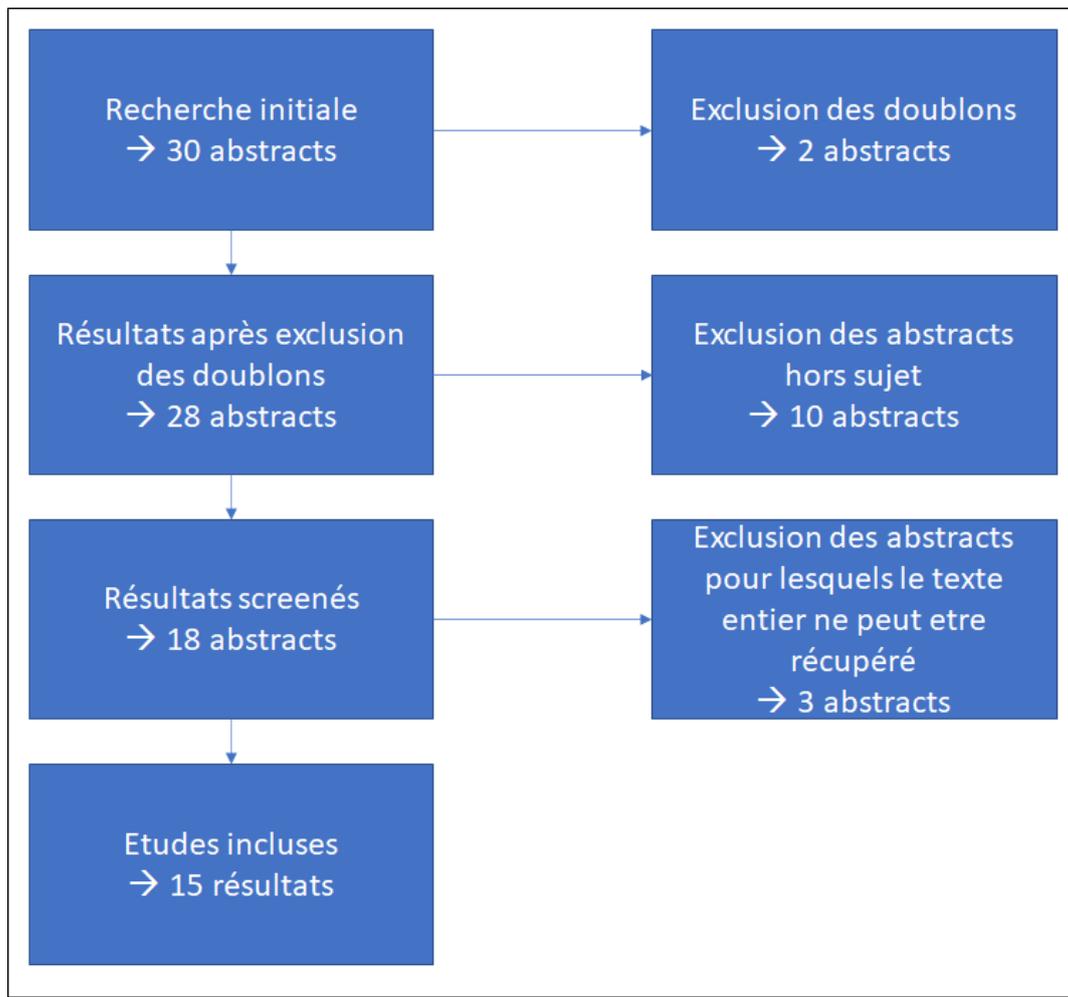


Figure 14 - La sélection des études

Les quinze articles sélectionnés (74–88) s’intéressent aux anticoagulants oraux, l’Apixaban, le Dabigatran, et le Rivaroxaban en comparaison aux héparines utilisées dans la prise en charge prophylactique des thromboses suite à une arthroplastie totale de hanche ou de genou d’un point de vue médico-économique.

B. La méthodologie de l’étude

La seconde partie de ce travail cherche à mesurer l’impact du changement de pratique opéré dans notre centre hospitalier concernant la thromboprophylaxie après PTH ou PTG en proposant une évaluation médico-économique. Cette évaluation est basée sur la création de parcours patient recensant les consommations de soins en post-opératoire dès la sortie d’hospitalisation associé aux risques de survenus d’évènements indésirables sur une période de 42 jours. La création des parcours s’appuie sur les données de la littérature. La modélisation des coûts est quand-à-elle réalisée à l’aide d’un logiciel prévu à cet effet.

1. La structure de l'évaluation économique

a) Le choix du type d'évaluation économique

Il est décidé de réaliser une analyse coût-utilité, une méthode d'évaluation médico-économique de référence recommandée par la HAS (89). La durée de vie après intervention ainsi que la qualité de vie sont évaluées. Une Analyse d'Impact Budgétaire (AIB) est également réalisée en complément, afin de déterminer l'impact financier pour l'AM de la diffusion de l'Apixaban à long terme. Les AIB sont le plus souvent réalisées secondairement à une analyse coût-utilité ou coût-efficacité

Tableau 5 - Les différentes méthodes d'évaluation médico-économique

Méthode	Paramètre d'importance	Critère à privilégier	Outils d'évaluation
Analyse coût-utilité	- Qualité de vie des patients - Coûts des soins	Différentiel de coûts rapporté à la durée de vie ajustée sur la qualité de vie	- Instrument descriptif générique décrivant les états de santé (ex : EQ-5D) - Scores de préférence associés à l'instrument → validés en France
Analyse coût-efficacité	- Efficacité des traitements - Coûts des soins	Différentiel de coûts rapporté à la durée de vie en rapport avec la mortalité toutes causes	- Survie de la population à l'étude issue de la littérature - Tables d'espérance de vie de l'INSEE applicables à la population française
Analyse de minimisation des coûts	Coûts des soins	Différentiel de coûts entre deux groupes	

Il est décidé de ne pas réaliser d'analyse coût-efficacité. En effet concernant la mortalité des patients bénéficiant d'une PTH ou d'une PTG, des études comme celle menée par Berstock et al. (90) montrent une mortalité légèrement augmentée dans les trente premiers jours suivant la chirurgie. À plus long terme, la mortalité semble rejoindre celle de la population générale. Ces données sont confortées par les travaux de Lie et al. (91) pour la mortalité à court terme et Pedersen et al. (92) pour la mortalité à long terme. Même en simulant une durée de vie moyenne par stratégie de thromboprophylaxie dans le cadre de notre analyse, en se basant sur les tables d'espérance de vie et de l'Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques (INSEE) (93), le risque de survenue des complications à partir des études ADVANCE-2 et ADVANCE-3 (94,95) et les données de mortalité selon le type de complication obtenues à partir de la littérature internationale (96–98), nous n'observons pas de différentiel significatif de survie entre les deux stratégies.

b) Le choix de la perspective

L'étude se place du point de vue de l'AM pour évaluer la consommation de soins des patients bénéficiant d'une prothèse totale de hanche ou de genou après leur sortie d'hospitalisation pendant toute la durée de leur thromboprophylaxie. La perspective de l'AM signifie qu'est pris en compte l'ensemble des dépenses extra-hospitalières qui sont facturées à l'Assurance Maladie pour remboursement de produits de santé ou suite à la réalisation de soins et de prestations de santé dans le cadre de la prise en charge des patients en sortie d'hospitalisation après chirurgie. Ces dépenses concernent aussi bien celles en ambulatoires que celles résultant d'éventuelles réhospitalisations. Les coûts pris en charges par les organismes de mutuelle complémentaire, le reste-à-charge des patients ainsi que les dépenses autres ne sont pas pris en compte. Est ainsi évalué l'impact médico-économique de chaque stratégie de thromboprophylaxie sur le système de remboursement français des soins.

c) Le choix de la population

La population étudiée est une population théorique se composant de patients âgés de dix-huit ans et plus sans insuffisance rénale et/ou hépatique, bénéficiant d'une première pose de prothèse totale de hanche ou de genou et sortant d'hospitalisation pour une prise en charge ambulatoire par des professionnels libéraux et un retour à domicile.

d) Le choix des interventions

Une évaluation du coût et de la qualité de vie est réalisée selon les stratégies médicamenteuses utilisées dans le cadre de la thromboprophylaxie après chirurgie orthopédique à risque majeur de saignement, c'est-à-dire :

- Une stratégie mise en place dans notre centre depuis janvier 2019, la prise bi-quotidienne d'un comprimé d'Apixaban dosé à 2,5 mg pendant 35 jours en cas de prothèse totale de hanche ou 14 jours pour une prothèse totale de genou ou ;
- la stratégie de référence, une injection sous-cutanée quotidienne de 4000 UI d'Enoxaparine pendant 35 jours quelque-soit l'intervention.

e) Le choix de l'horizon temporel

L'horizon temporel s'étend sur 42 jours, durée maximale de la thromboprophylaxie après une intervention chirurgicale à risque de saignement majeur en orthopédie. C'est sur cet horizon temporel que les conséquences des deux stratégies utilisées sont attendues.

2. L'évaluation des résultats dans l'analyse de coût utilité

Le résultat choisi pour l'analyse coût-utilité est la qualité de vie. Un des outils de mesure de la qualité de vie recommandé en économie de la santé est le questionnaire EQ-5D (voir annexe 9). A chaque score du questionnaire, selon la dimension étudiée (mobilité, autonomie, activités courantes, douleur/inconfort, anxiété/dépression) sont associées des valeurs d'utilité. Ces valeurs d'utilité représentent une préférence pour un état de santé à un instant donné et varient de 0 (décès) à 1 (meilleur état de santé possible). Associées à une durée de vie, les valeurs d'utilité permettent de calculer des *Quality Adjusted Life-Years* (QALY ou années de vie pondérées par la qualité). Une recherche dans la littérature n'ayant pas permis de trouver de valeurs d'utilité pour la population française dans le cadre des arthroplasties totales de hanche ou de genou, les données utilisées dans notre étude proviennent donc de travaux issus de la littérature étrangère. Les QALY sont recalculées selon notre horizon temporel de 42 jours.

Tableau 6 - Valeurs d'utilités

Identification des valeurs d'utilité	Valeurs d'utilité	Temps	Minimum	Maximum
Population générale / TVP ou EP asymptomatique / Saignement sans conséquence clinique	0,941		0,75	1
TVP symptomatique	0,81	3 mois	0,55	0,94
Embolie pulmonaire	0,75	6 mois	0,45	0,91
Saignement majeur	0,55	1 semaine	0,15	0,86
PTH (6 mois)	0,805	6 mois	0,604	1
PTH (2 ans)	0,88	2 ans	0,74	1,02
PTH (préopératoire)	0,63	Préopératoire	0,74	0,82
PTG (6 mois)	0,807	6 mois	0,605	1
PTG (2 ans)	0,84	2 ans	0,69	0,99
PTG (préopératoire)	0,68	Préopératoire	0,51	0,85

3. La construction du parcours patient

L'évaluation des coûts est effectuée en trois étapes : dans un premier temps l'identification et la quantification des ressources de soins consommées, ensuite la valorisation monétaire des consommations de soins par une recherche des tarifs ou prix unitaires de chaque ressource consommée, puis le calcul des coûts, en multipliant le nombre de ressources consommées par leur valeur monétaire unitaire.

a) L'identification et la quantification des ressources de soins consommés

Des parcours théoriques sont créés pour représenter la prise en charge standard des patients en sortie d'hospitalisation après arthroplastie totale de hanche ou de genou selon les risques de complications ou d'évènements indésirables potentiels. Ces parcours permettent d'estimer la consommation de soins des patients et ainsi évaluer, au plus proche de la réalité, les coûts engendrés par chaque stratégie de thromboprophylaxie, en fonction de leur risque de complication. Ces risques de complication sont issus des résultats agrégés (99) des essais cliniques pivots sur l'Apixaban utilisé en thromboprophylaxie après arthroplastie totale de hanche ou de genou comparé à l'Enoxaparine : ADVANCE-2 (94) et ADVANCE-3 (95). Cinq parcours patients sont ainsi identifiés (voir les parcours détaillés en annexe 4, 5, 6, 7, 8) :

- Un parcours standard de prise en charge sans complications (voir annexe 4), c'est-à-dire ne nécessitant pas de soins supplémentaires ou de ré-hospitalisation. Il concerne également les patients présentant une TVP ou une EP asymptomatique et les patients avec un saignement non cliniquement significatif. Il est construit à partir d'une prescription théorique de sortie d'hospitalisation répondant aux diverses recommandations en vigueur en France :
 - Concernant la prescription : elle regroupe plusieurs catégories de soins, notamment les médicaments de thromboprophylaxie, les antalgiques, les sets de pansements, les séances de soins infirmiers (injections, prélèvements sanguins, ablation des fils de suture), les séances de rééducation par un masseur-kinésithérapeute et les examens de biologie médicale. Elle nécessite une dispensation dans une pharmacie d'officine, le jour de sortie d'hospitalisation ou le lendemain ;
 - Concernant la thromboprophylaxie : la mise en place du traitement prophylactique se base sur les recommandations de la SFAR (71) et sur le résumé des caractéristique du produit de l'Enoxaparine (100) et de l'Apixaban (101). Ces recommandations préconisent 35 jours d'Enoxaparine pour la prothèse totale de hanche comme de genou ou 35 jours d'Apixaban pour la prothèse totale de hanche et 14 jours pour la prothèse totale de genou ;
 - Concernant les soins infirmiers : le traitement par Enoxaparine nécessite un passage infirmier quotidien pour son administration. Des prélèvements sanguins à intervalle régulier seront également effectués dans le cadre de la surveillance plaquettaire pour prévenir le risque de TIH sous Enoxaparine (100). Enfin un

infirmier d'état s'occupe également de la réfection des pansements toutes les 48 à 72 heures ainsi que de l'ablation des fils au quinzième jour post-opératoire ;

- Concernant la biologie médicale : comme évoqué précédemment, l'Enoxaparine nécessite une surveillance des plaquettes réalisée deux fois par semaines pendant les trois premières semaines post-opératoires puis une fois par semaine jusqu'à la fin du traitement ;
 - Concernant la rééducation : elle est basée sur les recommandations de Ribnik et al. qui proposent un bilan en début de prise en charge pour les trente premières séances puis des séances trois fois par semaines pendant les six premières semaines post-opératoires (102–104).
- Un parcours avec apparition d'une TVP symptomatique, cliniquement significative, nécessitant une hospitalisation (voir annexe 5) ;
 - Un parcours avec apparition d'une EP symptomatique, nécessitant une hospitalisation (voir annexe 6),
 - Un parcours avec apparition d'un saignement d'origine iatrogène due à la thromboprophylaxie et nécessitant une hospitalisation (voir annexe 7) ;
 - Un parcours avec apparition d'une complication nécessitant une hospitalisation et conduisant au décès du patient durant la période de thromboprophylaxie soit dans les 42 premiers jours post-opératoires (voir annexe 8).

Concernant l'ensemble des parcours, quelques simplifications ont été faites, après avis d'expert auprès d'un chirurgien orthopédiste, d'un médecin de médecine polyvalente, d'une infirmière libérale et d'un masseur-kinésithérapeute. Bien que dans la pratique, chaque prescription soit adaptée à un patient donné, nous considérons que chaque patient sort d'hospitalisation avec une ordonnance identique tant en termes de molécules prescrites, de durée des traitements anticoagulants et antalgiques que de type et de taille de matériel prescrit.

Nous considérons également que chaque patient reçoit le même nombre de séance de soins infirmiers et de séances de soins de rééducation. De plus la distance entre le domicile des patients et leur cabinet d'infirmiers libéraux ou de masseur-kinésithérapeute n'est pas prise en compte, nous considérons que l'ensemble des patients habite en ville pour appliquer l'indemnité forfaitaire de déplacement prévu pour ce type de déplacements.

En termes de soins, nous considérons que, pour tous les patients concernés, l'administration de l'Enoxaparine est réalisée par un IDE⁷. De même, nous considérons que

⁷ En France la majorité des patients ont recours à un IDE pour l'administration des HBPM, ce qui n'est pas le cas dans d'autres pays européens (différence de remboursement par les systèmes de santé selon les pays)

tous les patients font faire leur prélèvement sanguin par l'IDE et qu'aucun ne va directement dans un laboratoire d'analyse médicale (LAM) pour réaliser le prélèvement et l'analyse.

Concernant les parcours impliquant une complication (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire, saignement ou hospitalisation avec décès) au cours de la convalescence, dans un souci de simplification, nous considérons que l'apparition de la complication se faisait à la moitié du parcours patient c'est-à-dire au 22^{ème} jour post-opératoire. De plus, comme pour le parcours standard, nous considérons que les patients réhospitalisés ressortant à domicile ont tous une prescription identique.

b) La valorisation monétaire des consommations de soins

La valorisation monétaire des ressources de soins consommées selon la perspective de l'AM est réalisée à l'aide des tarifs de remboursements de l'AM de l'année 2019 : les tarifs des médicaments, du matériel médical, des honoraires de dispensation, des actes médico-techniques et paramédicaux, des actes de biologie médicale et des groupes homogènes de malades (GHM). Ils sont résumés dans le tableau ci-après :

Tableau 7 – Tarifs de l'Assurance Maladie et taux de remboursements (en euros 2020)

<u>Ressource</u>	<u>Tarif de remboursement par l'AM (€)</u>	<u>Taux de remboursement par l'AM</u>
Médicaments⁸		
Apixaban 2,5 mg (boite, 10 comprimés)	10,50	0,65
Apixaban 2,5 mg (boite, 20 comprimés)	20,95	0,65
Apixaban 2,5 mg (boite, 60 comprimés)	62,26	0,65
Apixaban 5 mg (boite, 60 comprimés)	62,26	0,65
Enoxaparine 4000 UI (boite, 2 seringues)	9,43	0,65
Enoxaparine 4000 UI (boite, 6 seringues)	28,14	0,65
Enoxaparine 8000 UI (boite, 10 seringues)	60,03	0,65
Paracétamol 1000 mg (boite, 8 comprimés)	1,16	0,65
Tramadol 50 mg (boite, 30 comprimés)	3,42	0,65
Tramadol LP 100 mg (boite, 30 comprimés)	5,67	0,65
MEDISET POSTOP plaies moyennes	9,10	1
MEPILEX BORDER 6 x 12 cm (boite, 10 pansements)	13,96	1
Matériel médical⁹		
Canne métallique réglable avec appui antébrachial/poignet en T	12,20	1
Contention élastique en un sens (bas cuisse – classe 2)	24,03	1

⁸ Tarifs issus de la Base des Médicaments et Informations Tarifaires (BdM IT) (105)

⁹ Tarifs issus de Liste des produits et prestations remboursables (LPP) (106)

Honoraires de dispensation¹⁰		
Honoraire par conditionnement de médicament remboursable et facturé à l'AM	1,02	1
Honoraire pour toute dispensation donnant lieu à l'exécution d'une prescription comportant au moins 5 lignes différentes de spécialités pharmaceutiques remboursables et facturées à l'Assurance Maladie en une seule délivrance	0,51	1
Honoraire de dispensation pour toute exécution d'ordonnance de médicament remboursable et facturé à l'assurance maladie	0,31	1
Actes médico-techniques et para-médicaux¹¹		
Acte médico-infirmier (AMI) 1 (injection sous-cutanée)	3,15	1
AMI 1,5 (prélèvement sanguin)	4,73	1
AMI 2 (réfection de pansement, ablation des fils de suture)	6,30	1
AMK 10,7 (bilan-diagnostique du masseur-kinésithérapeute)	23,01	1
AMS 7,5 (séance de rééducation d'un membre)	16,63	1
Majoration d'acte unique (MAU)	1,35	1
Indemnité forfaitaire de déplacement (IFD)	2,50	1
Actes de biologie médicale¹²		
B25 (Hémogramme y compris plaquettes)	6,75	1
Réhospitalisations¹³		
GHM embolie pulmonaire 04M10(1/2/3/4/T)	3390,13	1
GHM affection de l'appareil respiratoire avec décès 04M24E	746,56	1
GHM Thrombophlébite veineuse 05M07(1/2/3/4/T)	2708,95	1
GHM autres troubles de la coagulation 16M13(1/2/3/4/T) ¹⁴	4600,87	1

c) Le calcul des coûts

L'ensemble de ces tarifs multiplié par le nombre de ressources consommées permet ainsi de déterminer le coût moyen par patient de chaque parcours théorique de prise en charge.

¹⁰ Tarifs issus de l'Avis relatif à l'avenant n° 20 à la convention nationale du 4 avril 2012 organisant les rapports entre les pharmaciens titulaires d'officine et l'assurance maladie (107)

¹¹ Tarifs issus de la Nomenclature Générale des Actes Professionnels (NGAP) restant en vigueur depuis la décision UNCAM du 11 mars 2005 (version du 1^{er} mai 2020) (102)

¹² Tarifs issus de la Table nationale de biologie, base de référence (version 62 du 02 06 2020) (108)

¹³ Tarifs et données issus de l'ENC(109), le tarif d'un GHM étant défini par la durée de séjour de chaque patient (de 1, courts séjours, à 4, long séjours et T pour les très courts séjours), les tarifs présentés dans ce tableau sont obtenus par pondération du coût de chaque GHM par le nombre de patient y ayant eu recours en 2019.

¹⁴ Le GHM autres troubles de la coagulation regroupe les troubles hémorragiques (hématomes, hémorragies, chocs hémorragiques) dus à des anticoagulants circulants

4. La modélisation de l'évaluation économique

a) La structure de la modélisation

L'évaluation économique est modélisée au travers d'un arbre décisionnel réalisé grâce au logiciel TreeAge Pro 2018[®]. Celui-ci est construit de façon à représenter pour un patient son parcours de soin selon les pourcentages de risques de survenue d'une complication durant la période de thromboprophylaxie en tenant compte de la stratégie de thromboprophylaxie envisagée. En voici la représentation sous forme de quatre figures (figures 15-18) :

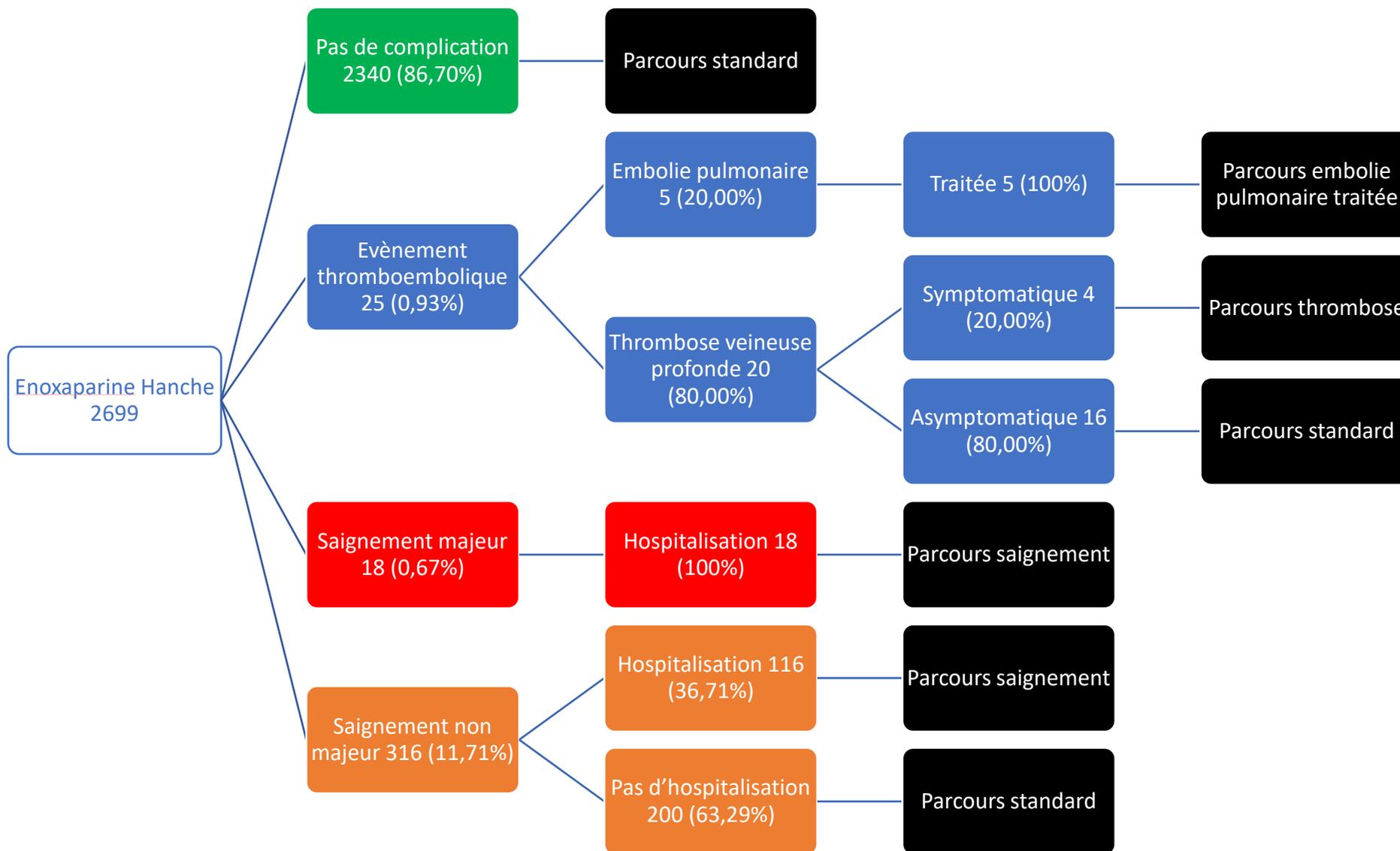


Figure 15 - Thromboprophylaxie par Enoxaparine dans la PTH (Arbre décisionnel)

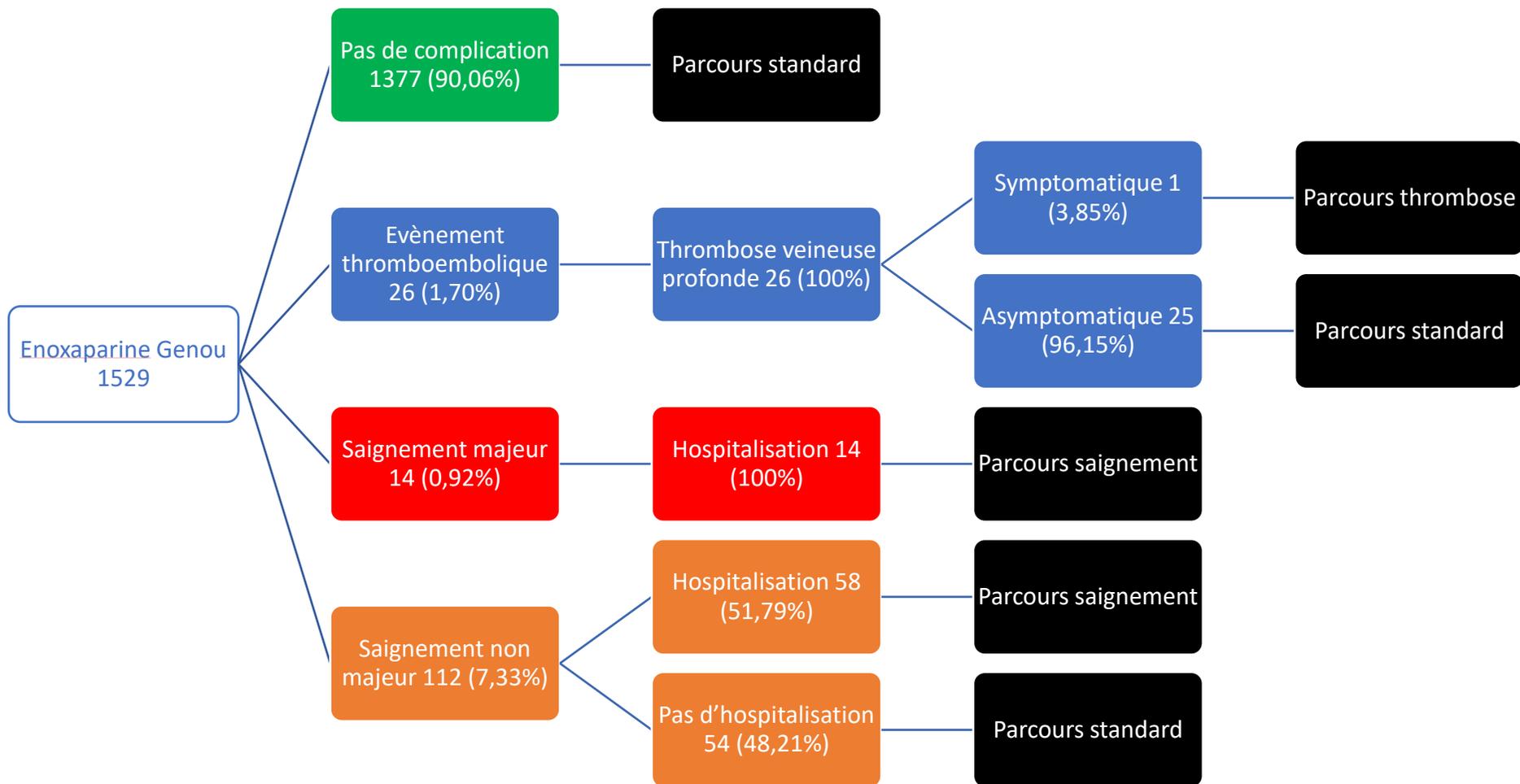


Figure 16 - Thromboprophylaxie par Enoxaparine dans la PTG (Arbre décisionnel)

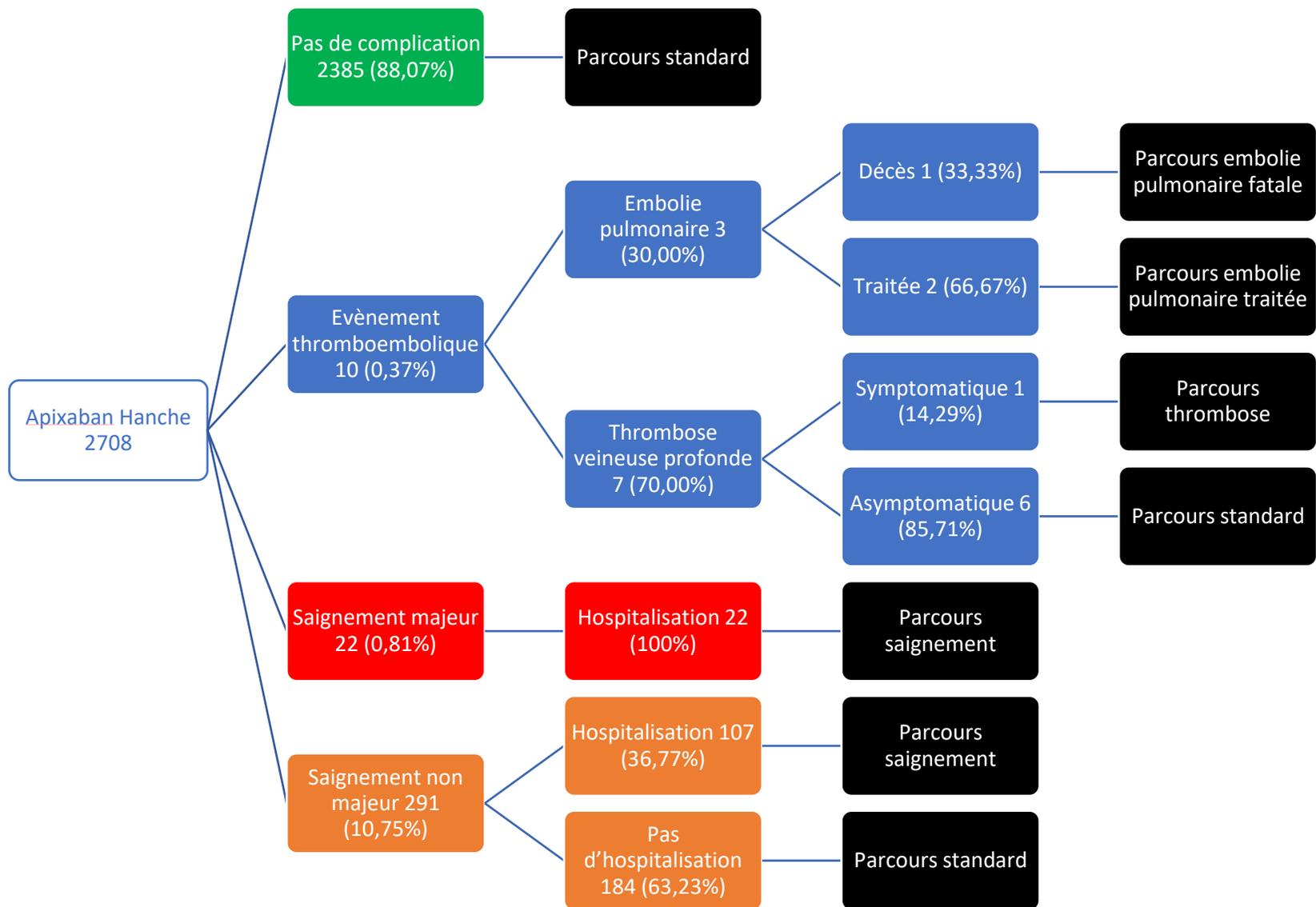


Figure 17 - Thromboprophylaxie par Apixaban dans la PTH (Arbre décisionnel)

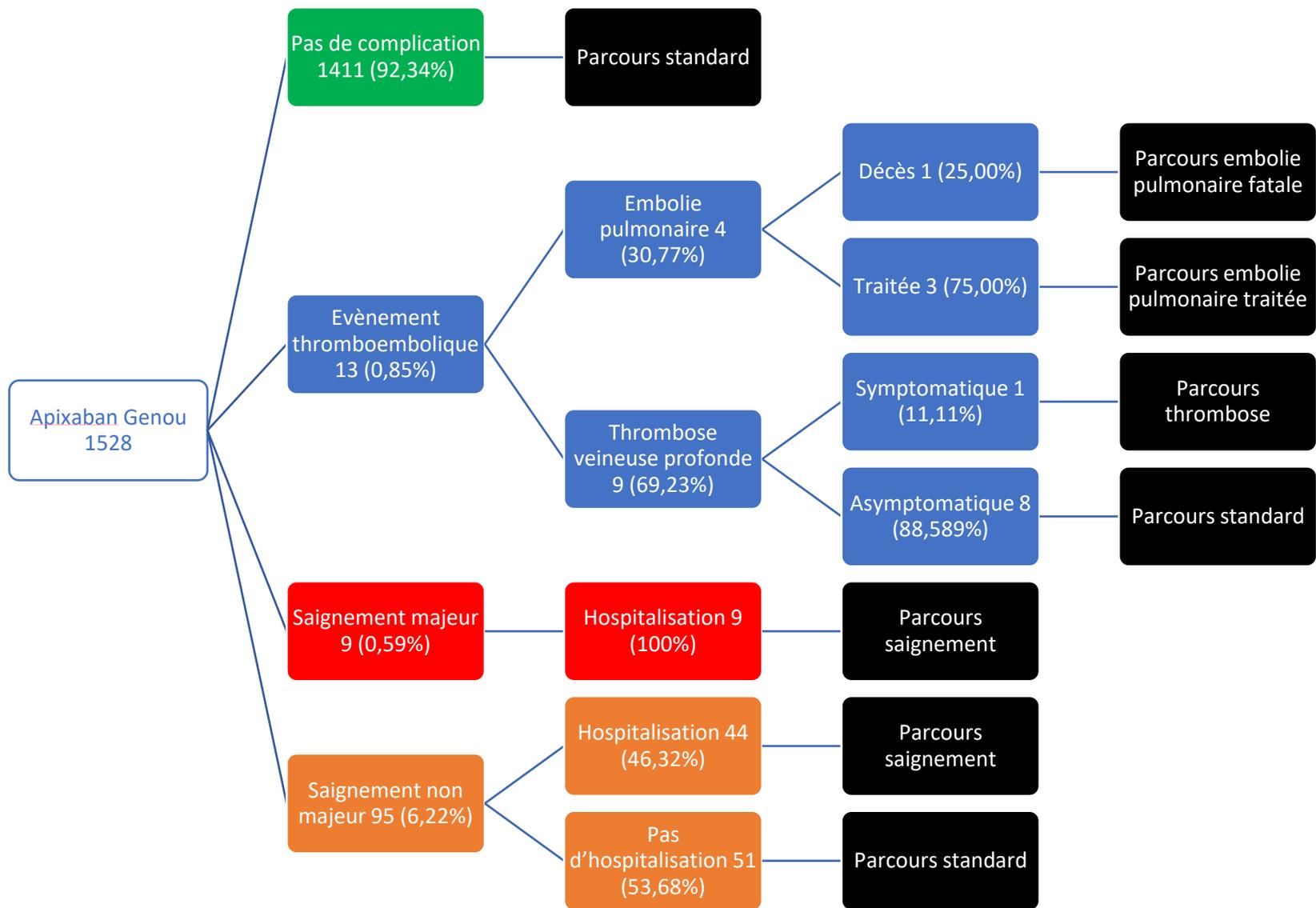


Figure 18 - Thromboprophylaxie par Apixaban dans la PTG (Arbre décisionnel)

La première case de chaque arbre présente le choix de thromboprophylaxie après intervention chirurgicale.

L'arborescence se développe ensuite selon les différentes complications pouvant survenir ou non pendant la durée de la thromboprophylaxie et leur taux de survenue. Ces taux sont issues des essais cliniques pivot comparant l'Apixaban à l'Enoxaparine en thromboprophylaxie après prothèse totale de hanche ou de genou : ADVANCE-2 (94) et ADVANCE-3 (95). Ces complications sont la thromboembolie veineuse, le saignement majeur et le saignement non majeur. La grande majorité des patients ne déclare pas de complication.

La thromboembolie se divise en deux catégories : l'EP et la TVP. L'EP est une complication de la TVP grave nécessitant une hospitalisation et aboutit à deux issues, la guérison après traitement ou le décès. Il existe des EP asymptomatiques, cependant elles n'ont pas été recherchées dans les essais pivots et ne sont donc pas représentées dans notre modélisation, nous considérons donc les patients présentant une EP symptomatiques comme des patients sans complications. La TVP ne nécessite quand-à-elle pas forcément une hospitalisation. La majorité des TVP reste asymptomatique, sans conséquences cliniques, elles sont donc considérées comme n'entraînant pas de coûts supplémentaires ou d'impact sur la qualité de vie. Ces TVP asymptomatiques sont détectées par un examen d'échographie doppler à la fin de la période de thromboprophylaxie dans les essais cliniques, ce qui n'est pas fait en pratique courante. Il est donc décidé que les patients ayant une TVP asymptomatique sont assimilés à des patients sans complication. Les TVP symptomatiques sont des TVP proximales nécessitant quant à elles une hospitalisation.

Les saignements majeurs, définis comme étant mortels ou survenant sur un organe critique, nécessitent forcément une hospitalisation.

Les saignements non majeurs ne nécessitent pas toujours une hospitalisation. Comme pour les TVP asymptomatiques, les patients présentant un saignement non majeur sans retentissement clinique ne nécessitant pas d'hospitalisation sont assimilés à des patients sans complication. Les patients présentant un saignement non majeur nécessitant une hospitalisation sont eux assimilés à des patients présentant un saignement majeur.

Au total le logiciel TreeAge Pro 2018[®] permet de calculer un cout moyen par patient pour chaque stratégie de thromboprophylaxie pour la PTH comme la PTG à l'aide des tarifs associés à chaque parcours et des pourcentages de survenue d'évènements associés à chaque branche de l'arbre de décision.

b) La présentation des résultats

Le résultat de l'analyse coût-utilité se formalise par un ratio différentiel coût-utilité (RDCU) présenté en coût par gain de QALY en choisissant la stratégie à l'étude plutôt que la stratégie de référence. Si le différentiel de QALYs entre les deux groupes est égal à zéro, il n'est pas possible de calculer le RDCU. Dans ce cas, une analyse de minimisation de coûts est réalisée, consistant à calculer un différentiel de coûts entre les deux stratégies. Afin de calculer le RDCU, le coût moyen de chaque prise en charge et les QALYs moyens de chaque prise en charge sont préalablement évalués. Une analyse de sensibilité est ensuite réalisée afin de vérifier la robustesse des résultats.

c) L'évaluation de la robustesse du modèle

Pour valider la robustesse de la modélisation, une analyse de sensibilité déterministe univariée est réalisée sur les valeurs de plusieurs paramètres :

- le coût moyen pondéré par leurs effectifs des GHM que l'on fait varier par leur écart-type, en tenant compte des effectifs associé à chaque GHM sur l'année 2018 (109)
- le coût de l'Apixaban que l'on fait varier plus ou moins 30 % ;
- le coût de l'Enoxaparine que l'on fait aussi varier de plus ou moins 30 %.

L'impact de ces variations sur le résultat est représenté sous la forme d'un diagramme de Tornado.

d) L'analyse d'impact budgétaire

L'analyse d'impact budgétaire (AIB) est menée secondairement à l'analyse d'efficience économique. Les paramètres nécessaires pour mener l'AIB sont l'implantation initiale des stratégies de thromboprophylaxie dans la pratique française ainsi que sur l'évolution de l'utilisation de ces stratégies dans le temps, l'estimation de la population initiale cible et de son évolution (en fonction du nombre de PTH et PTG réalisées sur une année et leur taux de variation d'une année à l'autre). Un horizon temporel de 5 ans est choisi du point de vue de l'Assurance Maladie.

L'Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation (ATIH) (1) permet d'obtenir le nombre de PTH et de PTG posées sur les années 2015 à 2019 pour estimer la prévalence et l'incidence par années de notre population cible.

Nous nous appuyons sur une étude menée par l'ANSM entre 2013 et 2014 (110) sur l'utilisation d'anticoagulants ainsi qu'un document de l'ANSM (111) pour déterminer le nombre de patients traités par Apixaban ou par Enoxaparine par rapport aux autres traitements

potentiellement utilisables (autres AOD, autres HBPM, anti-vitamines K). Seule cette proportion de patients traités par Enoxaparine ou Apixaban est incluse dans l'AIB.

La part de marché initiale des deux stratégies est choisie arbitrairement et fixée à 5 % pour l'Apixaban et 95 % pour l'Enoxaparine. Deux scénarios sont ainsi réalisés en parallèle. Le premier projette l'évolution des coûts avec une augmentation des parts de marché de l'Apixaban de 10 % (hypothèse 1) par an sur cinq ans. Le second scénario rend compte de l'évolution des coûts avec une augmentation des parts de marché de l'Apixaban de 20 % (hypothèse 2) par an sur cinq ans. Ces scénarios permettent d'observer l'évolution de l'impact financier pour l'AM pour chaque stratégie selon l'évolution de leurs parts de marché.

Une analyse de sensibilité déterministe univariée est réalisée. Nous nous affranchissons des autres traitements utilisés dans la thromboprophylaxie post-chirurgicale (autres AOD, autres HBPM, Fondaparinux) pour ne conserver que l'Apixaban et l'Enoxaparine et considérons que l'ensemble des PTH et des PTG sur 2019 et les cinq années suivantes ne peut être pris en charge que par l'un de ces deux traitements.

III. LES RÉSULTATS

A. L'analyse de la recherche bibliographique

1. L'origine géographique des études sélectionnées

Il est important de s'intéresser à l'origine géographique des études sélectionnées, car les systèmes de santé, les profils de populations et les pratiques médicales et paramédicales peuvent être très différents selon les régions du monde.

Parmi les quinze articles sélectionnés, sept émanent de pays européens dont un pour la France (78), un pour le Royaume-Uni (86), un pour l'Irlande (75), un pour la Suède (84), un pour l'Allemagne (77) et un pour l'Espagne (87). Une des publications (80) est rédigée par une équipe européenne avec des données françaises, italiennes et espagnoles.

Cinq publications proviennent d'Amérique du Nord, dont trois pour les Etats-Unis (79,85,88) et deux pour le Canada (74,83).

Les trois publications les plus récentes sont issues quant à elles de l'Asie avec deux articles chinois (81,82) et un article thaïlandais (76).

2. La méthodologie des études sélectionnées

Différents types d'études médico-économiques sont retrouvés. La quasi-totalité (14/15) de ces études (74–77,79–88) sont des études de efficacité économique. Douze d'entre elles (74–76,80–88) proposent une évaluation coût-utilité tandis que deux autres proposent une évaluation coût efficacité. Une analyse d'impact budgétaire (78) est également sélectionnée.

Les différentes analyses médico-économiques recensées ici suivent la même construction. Elles se basent sur :

- Un horizon temporel défini (de 90 jours à cinq ans) ;
- Les données des essais cliniques réalisés avant mise sur le marché par les laboratoires pharmaceutiques commercialisant les molécules. Ces essais cliniques renseignent les complications des inhibiteurs de facteur Xa en comparaison à l'Enoxaparine pendant la période de thromboprophylaxie suite à une arthroplastie de hanche ou de genou :
 - o Les études RECORD 1, 2, 3 et 4 pour le Rivaroxaban ;
 - o Les études RE-NOVATE et RE-MODEL pour le Dabigatran ;
 - o Les études ADVANCE 1, 2 et 3 pour l'Apixaban.

- Les évènements de ces études : les évènements thromboemboliques veineux (embolies pulmonaires, thromboses veineuses profondes distales/proximales fatales ou non) et les saignements (majeurs ou non) :
- Un modèle d'analyse des données représenté par un arbre décisionnel et composé d'un ou plusieurs modules dont les durées varie selon les auteurs des études et qui représentent la période de thromboprophylaxie et la période post-thromboprophylaxie à moyen terme. Un modèle de Markov est parfois ajouté en module supplémentaire pour prendre en compte les complications à long terme (sur plusieurs années en modélisant des cycles d'un an) ;
- Un recueil des différents coûts impliqués dans la prise en charge postopératoire du patient : séjours hospitaliers post-opératoires, coût des médicaments de la thromboprophylaxie, administrations par du personnel infirmier, surveillance biologique, diagnostic des complications thromboemboliques et/ou hémorragiques, traitements des complications, ré-hospitalisations... Ces coûts sont actualisés pour les études s'étalant sur plus d'une année ;
- Un recueil de valeurs d'utilité pour les études coût-utilités. Ces valeurs, le plus souvent issues de la littérature, permettent d'évaluer la qualité de vie suite à l'intervention chirurgicale ;
- Une analyse de sensibilité univariée déterministe au cours de laquelle on fait varier un-à-un chaque paramètre d'intérêt pouvant *a priori* influencer les résultats (souvent plus ou moins leur écart-type) pour valider la robustesse de la modélisation. Cette analyse est le plus souvent associée à une analyse de sensibilité probabiliste réalisée à partir d'une simulation de Monte Carlo prenant en compte la distribution des probabilités des paramètres d'intérêt.

L'étude de Bouée et al. (78), seule analyse d'impact budgétaire, compare le Dabigatran à l'Enoxaparine dans la thromboprophylaxie suite à une pose de prothèse hanche ou de genou. Elle a pour but de simuler les conséquences budgétaires de l'utilisation de chacune des deux stratégies pendant 35 jours pour la prothèse de hanche et huit jours pour la prothèse de genou et déterminer laquelle est la plus intéressante du point de vue de l'Assurance Maladie (AM). Seuls les coûts extra-hospitaliers sont pris en compte dans cette étude.

3. Les résultats des études sélectionnées

L'anticoagulant oral le plus retrouvé dans les publications sélectionnées est le Rivaroxaban. En effet, il est retrouvé dans dix publications. Dans cinq d'entre elles (77,79,83–85) il est comparé seul à l'Enoxaparine ; dans les cinq autres (75,80,81,87,88) il est comparé à

l'Enoxaparine et au moins un des autres anticoagulants oraux directs. Le Dabigatran est retrouvé dans six publications (75,76,78,80,86,87) dont trois (76,78,86) où il est comparé seul à l'Enoxaparine. L'Apixaban est quant à lui retrouvé dans cinq publications (74,81,82,87,88) dont deux (74,82) où il est comparé seul à l'Enoxaparine. Une publication présente également l'Edoxaban, un inhibiteur direct du facteur Xa non commercialisé sur le marché français (88).

a) Concernant le Dabigatran

Parmi les études pour lesquelles le Dabigatran est comparé seul à l'Enoxaparine, l'étude d'impact budgétaire française (78) conclut à une économie importante de 36 330 € pour 1000 prothèses de hanche en utilisant le Dabigatran en prophylaxie d'un point de vue purement budgétaire pour le système de santé français sur les coûts extra-hospitaliers. C'est le premier AOD à avoir été étudié (à la fin des années 2000) car il est le premier à avoir été mis sur le marché.

Dans les deux analyses médico-économiques où il est comparé seul à l'Enoxaparine il est considéré coût-utile (Royaume-Uni et Thaïlande) (76,86). Dans l'étude irlandaise (75) où il est comparé à l'Enoxaparine et au Rivaroxaban, il est coût-utile en comparaison à l'Enoxaparine mais le Rivaroxaban semble meilleur à tous les points de vue (moins coûteux, moins d'évènements thromboemboliques veineux et de saignement, plus de QALY).

Dans l'étude européenne regroupant des données espagnoles, françaises et italiennes (80), le Dabigatran est considéré inférieur au Rivaroxaban. Dans l'étude espagnole (87) comparant les trois anticoagulants oraux directs et l'Enoxaparine, le Dabigatran génère moins de coûts que l'Enoxaparine mais plus que le Rivaroxaban et que l'Apixaban pour le système de santé espagnol. Il ne génère pas moins d'évènements thromboemboliques veineux et de saignements que l'Enoxaparine mais plus que l'Apixaban et surtout que le Rivaroxaban.

Parmi les études concernant le Dabigatran, deux équipes d'auteurs déclarent des conflits d'intérêts avec le laboratoire commercialisant la spécialité contenant du Dabigatran (76,86). Les deux équipes montrant une supériorité du Rivaroxaban sur le Dabigatran déclarent des conflits d'intérêt avec le laboratoire commercialisant le Rivaroxaban (80,87). Une équipe précise ne pas avoir de conflits d'intérêt (75), et une ne le précise pas (78).

b) Concernant le Rivaroxaban

Parmi les cinq études pour lesquelles le Rivaroxaban est comparé seul à l'Enoxaparine (77,79,83–85), il génère moins de coûts pour le système de santé du pays concerné (Canada, Suède, Etats-Unis, Allemagne), moins d'évènements thromboemboliques veineux et de

saignement et plus de QALY que l'Enoxaparine et est donc considéré coût-efficace, c'est-à-dire qu'il est à minima aussi efficace que l'Enoxaparine tout en étant moins coûteux. Il est l'AOD le plus étudié en médico-économie pour la thromboprophylaxie notamment au début des années 2010 (notamment en 2011 et 2012).

Dans les études où il est comparé à plusieurs autres anticoagulants, il est considéré coût-utile par rapport au Dabigatran et à l'Enoxaparine en Irlande (75) et pour une population représentant trois pays Européens (Espagne, France et Italie) (80). En Espagne (87), il semble générer plus de coûts que l'Apixaban mais moins que le Dabigatran, et génère moins d'évènements thromboembolique que les deux autres. Dans une étude s'appliquant au système de santé chinois, le Rivaroxaban est considéré comme dominé par l'Enoxaparine et l'Apixaban en terme de coût-utilité (81).

Il faut également prendre en compte le fait que les auteurs de six des études dans lesquelles le Rivaroxaban est impliqué (79,80,83–85,87) déclarent des conflits d'intérêt avec le laboratoire pharmaceutique commercialisant la seule spécialité à base de Rivaroxaban. D'un autre côté, dans la seule étude démontrant la supériorité de l'Enoxaparine sur le Rivaroxaban, les auteurs déclarent des conflits d'intérêt avec le laboratoire commercialisant une spécialité d'Enoxaparine (81). Enfin deux équipes d'auteurs déclare n'avoir aucun conflit d'intérêt (75,77) et une autre ne le précise pas (88).

c) Concernant l'Apixaban

L'étude de l'Apixaban en médico-économie est plus récente que pour les autres AOD (à partir de 2013). Parmi les deux études pour lesquelles l'Apixaban est comparé seul à l'Enoxaparine (74,82), l'étude canadienne (74) montre que l'Apixaban génère moins de coûts pour le système de santé, moins d'évènements thromboemboliques et veineux et plus de QALY. En revanche l'une des études chinoises (82) montre que l'Apixaban génère plus de QALY mais également plus de coûts pour le système de santé et conclut que l'Enoxaparine est coût-efficace par rapport à l'Apixaban. L'Etude de Mamouhdi et al. (88) conclut que les anticoagulants oraux directs sont coût-utiles par rapport à l'Enoxaparine mais ne précise pas lequel est dominant par rapport à l'autre.

Dans l'étude chinoise comparant l'Apixaban, le Rivaroxaban et l'Enoxaparine (81), les auteurs montrent que le Rivaroxaban est inférieur à l'Enoxaparine. L'Apixaban génère également plus de coûts pour le système de santé mais génère aussi plus de QALY. Au total, ils en concluent que l'Apixaban n'est pas coût-utile et que le Rivaroxaban est inférieur à l'Enoxaparine. Pour l'étude espagnole (87), l'Apixaban est la molécule la moins couteuse parmi

les trois anticoagulants oraux directs pour le système de santé espagnol. Il entraîne également moins d'ETEV et de saignements dans la PTG (pour la PTH, il n'est pas retrouvé de différence d'occurrence d'ETEV par rapport à l'Enoxaparine) contrairement au Rivaroxaban qui diminue le taux d'évènements pour les prothèses de genou comme de hanche. Il est considéré supérieur au Dabigatran qui ne diminue pas le risque d'évènements par rapport à l'Enoxaparine et semble plus coûteux.

Parmi ces études, deux équipes d'auteurs déclarent des conflits d'intérêt avec le laboratoire commercialisant la spécialité contenant l'Apixaban (74,87). L'équipe démontrant la supériorité de l'Enoxaparine sur l'Apixaban déclarent des conflits d'intérêt avec le laboratoire commercialisant une spécialité d'Enoxaparine (81,82). Une équipe ne précise pas d'éventuels conflits d'intérêt (88).

B. Les postes de dépenses

Nous présentons ici le calcul du coût de prise en charge par postes de dépenses :

- Les consommations de soins ambulatoires prescrites en sortie d'hospitalisation pour PTH ou PTG et en sortie de réhospitalisation après un ETEV ou un saignement majeur (prescriptions exécutées en villes, actes médico-techniques et para-médicaux, biologie médicale)
- Les consommations de soins lors d'une réhospitalisation suite à un ETEV ou un saignement et décrites par leur GHM et leur GHS

1. Les dépenses en ambulatoire

a) Les prescriptions en sortie d'hospitalisation

Les différentes prescriptions en sortie d'hospitalisation peuvent être réparties en deux groupes : celles après l'arthroplastie de hanche ou de genou et celles rédigées après une réhospitalisation. Elles comprennent plusieurs médicaments dont le tarif est pondéré par leur taux de remboursement, du matériel médical (sets de pansements, bas de contention, canne anglaise). De plus, toute dispensation est soumise à des honoraires lors de la délivrance officine.

Les prescriptions après arthroplastie totale de hanche ou de genou comprennent plusieurs médicaments dont le tarif est pondéré par leur taux de remboursement, du matériel médical, des séances de soins infirmiers et de kinésithérapie ainsi que la surveillance biologique si applicable (voir tableau 8). De plus, toute dispensation est soumise à des honoraires lors de la délivrance officine. Au total, trois types de prescriptions peuvent être rédigées :

- Celles comprenant de l'Enoxaparine après PTH ou PTG et dont le coût s'élève à 224,91 € ;
- Celles comprenant l'Apixaban après PTH dont le coût s'élève à 162,45 € ;
- Celles comprenant l'Apixaban après PTG dont le coût s'élève à 135,60 €.

Les prescriptions après réhospitalisation sont, quant à elles, différentes selon le type de complication qu'elles prennent en charge (voir tableau 9). Deux types de prescriptions peuvent être rédigées :

- Celles comprenant l'Apixaban après un ETEV (EP ou TVP) dont le coût s'élève à 47,54 € ;
- Celles comprenant l'Enoxaparine après un ETEV (EP ou TVP) dont le coût s'élève à 124,13 € ;

Ces prescriptions sont élaborées à partir des recommandations de prise en charge des TVP et des EP émises par la Société Française de Cardiologie (23), elles-mêmes issues des recommandations américaines (112).

Tableau 8 - Ordonnances après arthroplasties

	Tarif (€)	Prescription A ¹⁵ après PTH	Prescription A après PTG	Prescription E ¹⁶ après PTH/PTG
Boite Apixaban 2,5mg (10 cp)	6,83	1	1	0
Boite Apixaban 2,5mg (20 cp)	13,62	0	1	0
Boite Apixaban 2,5mg (60 cp)	40,47	1	0	0
Boite Apixaban 5 mg (60 cp)	40,47	0	0	0
Boite Enoxaparine 4000 UI (2 seringues)	6,13	0	0	0
Boite Enoxaparine 4000 UI (6 seringues)	18,29	0	0	6
Boite Enoxaparine 8000 UI (10 seringues)	39,02	0	0	0
Boite Paracétamol 1000 mg (8 cp)	0,75	6	6	6
Boite Tramadol 50 mg (30 cp)	3,42	2	2	2
Boite Tramadol 100 mg LP (30 cp)	3,69	1	1	1
KIT MEDiset	9,1	1	1	1
Boite MEPILEX 10 pansements	13,96	1	1	1
Canne anglaise	12,2	2	2	2
Bas de contention classe 2 (cuisse)	24,03	2	2	2
Honoraire de dispensation/boite	1,02	4	4	4
Honoraire de dispensation/ordonnance complexe	0,31	0	0	0
Honoraire de dispensation/ordonnance totale	0,51	1	1	1
Coût total de l'ordonnance (€)		162,45	135,60	224,91

¹⁵ Prescription comportant de l'Apixaban

¹⁶ Prescription comportant de l'Enoxaparine

Tableau 9 - Ordonnances après réhospitalisation

	Tarif (€)	Prescription A après ETEV	Prescription E après ETEV
Boite Apixaban 2,5mg (10 cp)	6,83	0	0
Boite Apixaban 2,5mg (20 cp)	13,62	0	0
Boite Apixaban 2,5mg (60 cp)	40,47	0	0
Boite Apixaban 5 mg (60 cp)	40,47	1	0
Boite Enoxaparine 4000 UI (2 seringues)	6,13	0	0
Boite Enoxaparine 4000 UI (6 seringues)	18,29	0	0
Boite Enoxaparine 8000 UI (10 seringues)	39,02	0	3
Boite Paracétamol 1000 mg (8 cp)	0,75	6	6
Boite Tramadol 50 mg (30 cp)	3,42	0	0
Boite Tramadol 100 mg LP (30 cp)	3,69	0	0
KIT MEDISSET	9,1	0	0
Boite MEPILEX 10 pansements	13,96	0	0
Canne anglaise	12,2	0	0
Bas de contention classe 2 (cuisse)	24,03	0	0
Honoraire de dispensation/boite	1,02	2	2
Honoraire de dispensation/ordonnance complexe	0,31	0	0
Honoraire de dispensation/ordonnance totale	0,51	1	1
Coût total de l'ordonnance (€)		47,54	124,13

b) Les séances de soins infirmiers

Le remboursement des séances de soins infirmiers obéit à l'article 11B des Dispositions générales de la nomenclature générale des actes professionnels (NGAP) restant en vigueur depuis la décision de l'Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie (UNCAM) du 11 mars 2005. Cet article stipule que « *lorsqu'au cours d'une même séance, plusieurs actes inscrits à la Nomenclature sont effectués sur un même malade par le même praticien, l'acte du coefficient le plus important est seul inscrit avec son coefficient propre. Le deuxième acte est ensuite noté à 50 % de son coefficient. Les actes suivant le second ne donnent pas lieu à honoraires* » (102).

En cas de déplacement de l'IDE pour un seul acte coté AMI 1 ou AMI 1,5, une MAU est appliquée à hauteur de 1,50 €.

Une IFD de 2,50 € est également facturée pour tout déplacement d'un IDE.

Dans le cadre des parcours patient, les IDE sont amenés à réaliser plusieurs actes selon les jours de traitement. Le tableau 10 résume les différents forfaits pouvant s'appliquer aux actes infirmiers pratiqués lors de la période de thromboprophylaxie.

Tableau 10 - Forfaits des actes infirmiers

	Tarif (€)	Forfait AMI 1	Forfait AMI 2	Forfait AMI 1,5 + AMI 1	Forfait AMI 2 + AMI 1	Forfait AMI 2 + AMI 1,5
AMI 1	3,15	1		0,5	0,5	
AMI 1,5	4,73			1		0,5
AMI 2	6,3		1		1	1
MAU	1,35	1				
IFD	2,5	1	1	1	1	1
Total forfait (€)		7	8,8	8,8	10,38	11,16

c) Les séances de rééducation d'un membre

Les séances de rééducation d'un membre sont assurées par un masseurs-kinésithérapeute. Il propose d'abord une séance bilan pour définir avec le patient des objectifs à atteindre et programmer les séances. Cette séance bilan est facturée différemment des séances classiques (voir tableau 7). Comme pour les actes infirmiers, le tarif de chaque séance est majoré par l'IFD de 2,50 €.

d) Les actes de biologie médicale

Les prélèvements sanguins sont réalisés par un IDE et sont transmis à un LAM dans le cadre de la surveillance plaquettaire du traitement par Enoxaparine (voir tableau 7). Il sont cotés B25 c'est-à-dire 25 fois la valeur du B (27 centimes d'euros) codant pour les actes de biologie

2. Les dépenses hospitalières

Les hospitalisations pour les patients ayant une complication au cours de la période de thromboprophylaxie sont décrites par leur GHM et leur Groupe Homogène de Séjour (GHS) selon la classification par la tarification à l'activité (T2A) dans le cadre du programme de médicalisation des systèmes d'informatisation (PMSI).

Etant donné que plusieurs GHM peuvent être associées à une même complication, notamment en raison des différents niveaux de sévérité associés, les tarifs GHS utilisés pour les parcours patients sont pondérés par les effectifs de l'année 2018 (données les plus récentes fournies par l'ATIH (109)) pour obtenir des tarifs moyens applicable à l'ensemble des patients par la formule suivante : $\sum(\text{Tarif GHS} \times \text{Effectif GHM}) / \sum(\text{Effectifs GHM de même racine})$

Par exemple pour la racine GHM 04M10 :

$$(2729,67*5134 + 3493,69*8035 + 4940,14*9279 + 6657,77*1480 + 840,77*6535) / (5134+8035+9279+1480+6535) = 3390,13$$

Le tableau 11 résume les tarifs moyens de chaque GHM :

Tableau 11 - Tarification 2019 des Groupes Homogènes de Malades

Code CIM 10	GHM	Intitulé GHM	Tarif GHS 2019 (€)	Effectifs 2018	Tarif GHS moyen (€)
I269	04M101	Embolie pulmonaire niveau 1	2729,67	5134	3390,13
I269	04M102	Embolie pulmonaire niveau 2	3493,69	8035	
I269	04M103	Embolie pulmonaire niveau 3	4940,14	9279	
I269	04M104	Embolie pulmonaire niveau 4	6657,77	1480	
I269	04M10T	Embolie pulmonaire très courte durée	840,77	6535	
I269	04M24E	Affections de la CMD 04 avec décès : séjour de moins de 2 jours	746,56	249	746,56
I801	05M071	Thrombophlébites veineuses profondes niveau 1	2448,4	760	2708,95
I802					
I803					
I801	05M072	Thrombophlébites veineuses profondes niveau 2	2790,61	1554	
I802					
I803					
I801	05M073	Thrombophlébites veineuses profondes niveau 3	3871,16	3949	
I802					
I803					
I801	05M074	Thrombophlébites veineuses profondes niveau 4	5745,23	293	
I802					
I803					
I801	05M07T	Thrombophlébites veineuses profondes très courte durée	701,51	2694	
I802					
I803					
D683	16M131	Autres troubles de la coagulation niveau 1	909,44	454	4600,87
D683	16M132	Autres troubles de la coagulation niveau 2	3172,86	354	
D683	16M133	Autres troubles de la coagulation niveau 3	5454,73	631	
D683	16M134	Autres troubles de la coagulation niveau 4	7561,81	657	
D683	16M13T	Autres troubles de la coagulation très courte durée	909,44	82	

C. Le calcul des coûts par parcours patients

À partir du calcul des coûts des consommations de soins hospitalières et de ville que nous venons de décrire, nous pouvons calculer un coût par parcours de soins pour la PTH et la PTG. Cinq parcours sont identifiés : un parcours standard sans complication, un parcours avec survenue de TVP, un parcours avec survenue d'EP traitée, un parcours avec EP fatale et un parcours saignement majeur traité. Ces coûts par parcours sont ensuite incrémentés dans le logiciel TreeAge Pro 2018.

1. Le parcours patient standard

Ce parcours représente une prise en charge classique, sans complication et ne nécessite pas de réhospitalisation. Il s'applique à des patients ne déclarant aucune complication dans les 42 jours de suivi ou à des patients déclarant un évènement thromboembolique veineux ou un saignement sans conséquence clinique. Le tableau 12 reprend les tarifs de chaque évènement apparaissant au cours de la période de suivi ainsi que le nombre de consommations de soins associées à chaque type (voir annexe 4).

Tableau 12 - Coût du parcours standard prenant en compte le nombre de soins consommés et leur tarif de remboursement 2019 en euros

	Tarif (€)	Enoxaparine Hanche/Genou	Apixaban Hanche	Apixaban Genou
Prescription A après PTH	162,45	0	1	0
Prescription A après PTG	135,6	0	0	1
Prescription E après PTH/PTG	224,91	1	0	0
Forfait AMI 1	7	22	0	0
Forfait AMI 2	8,8	0	8	8
Forfait AMI 1,5 + AMI 1	8,8	5	0	0
Forfait AMI 2 + AMI 1	10,38	5	0	0
Forfait AMI 2 + AMI 1,5	11,16	3	0	0
Forfait AMK 10,7	25,51	1	1	1
Forfait AMS 7,5	18,63	17	17	17
Acte de biologie B25	6,75	8	0	0
Coût total parcours (€ 2019)		904,40	574,98	548,13

2. Le parcours patient avec TVP

Ce parcours s'applique aux patients déclarant une TVP pendant la période de thromboprophylaxie nécessitant une hospitalisation. Le tableau 13 reprend les tarifs de chaque évènement impliqué dans la prise en charge pendant les quarante-deux jours de suivi ainsi que le nombre de consommations de soins associées à chaque type (voir annexe 5).

Tableau 13 - Coût du parcours TVP prenant en compte le nombre de soins consommés et leur tarif de remboursement 2019 en euros

	Tarif (€)	Enoxaparine Hanche/Genou	Apixaban Hanche	Apixaban Genou
Prescription A après PTH	162,45	0	1	0
Prescription A après PTG	135,6	0	0	1
Prescription E après PTH/PTG	224,91	1	0	0
Prescription A après TVP	47,54	0	1	1
Prescription E après TVP	123,14	1	0	0
Forfait AMI 1	7	21	0	0
Forfait AMI 2	8,8	0	8	8
Forfait AMI 1,5 + AMI 1	8,8	8	0	0
Forfait AMI 2 + AMI 1	10,38	5	0	0
Forfait AMI 2 + AMI 1,5	11,16	3	0	0
Forfait AMK 10,7	25,51	1	1	1
Forfait AMS 7,5	18,63	14	14	14
Acte de biologie B25	6,75	10	0	0
Racine GHM 05M07	2708,95	1	1	1
Coût total parcours (€ 2019)		3714,51	3228,06	3201,21

3. Le parcours patient avec EP traitée

Ce parcours s'applique aux patients déclarant une EP pendant la période de thromboprophylaxie, nécessitant une hospitalisation et dont le résultat est la guérison. Le tableau 14 reprend les tarifs de chaque évènement impliqué dans la prise en charge pendant les quarante-deux jours de suivi ainsi que le nombre de consommations de soins associées à chaque type (voir annexe 6).

Tableau 14 - Coût du parcours EP traitée prenant en compte le nombre de soins consommés et leur tarif de remboursement 2019 en euros

	Tarif (€)	Enoxaparine Hanche/Genou	Apixaban Hanche	Apixaban Genou
Prescription A après PTH	162,45	0	1	0
Prescription A après PTG	135,6	0	0	1
Prescription E après PTH/PTG	224,91	1	0	0
Prescription A après ETEV	47,54	0	1	1
Prescription E après ETEV	124,13	1	0	0
Forfait AMI 1	7	20	0	0
Forfait AMI 2	8,8	0	8	8
Forfait AMI 1,5 + AMI 1	8,8	7	0	0
Forfait AMI 2 + AMI 1	10,38	5	0	0
Forfait AMI 2 + AMI 1,5	11,16	3	0	0
Forfait AMK 10,7	25,51	1	1	1
Forfait AMS 7,5	18,63	14	14	14
Acte de biologie B25	6,75	10	0	0
Racine GHM 04M10	3390,13	1	1	1
Coût total parcours (€ 2019)		4379,89	3956,77	3929,92

4. Le parcours patient avec EP fatale

Ce parcours s'applique aux patients déclarant une EP pendant la période de thromboprophylaxie nécessitant une hospitalisation mais conduisant au décès sous 48 heures après le début de l'hospitalisation. Le tableau 15 reprend les tarifs de chaque évènement impliqué dans la prise en charge jusqu'au décès ainsi que le nombre de consommations de soins associées à chaque type (voir annexe 8).

Tableau 15 - Coût du parcours embolie pulmonaire fatale prenant en compte le nombre de soins consommés et leur tarif de remboursement 2019 en euros

	Tarif (€)	Enoxaparine Hanche/Genou	Apixaban Hanche	Apixaban Genou
Prescription A après PTH	162,45	0	1	0
Prescription A après PTG	135,6	0	0	1
Prescription E après PTH/PTG	224,91	1	0	0
Forfait AMI 1	7	10	0	0
Forfait AMI 2	8,8	0	8	8
Forfait AMI 1,5 + AMI 1	8,8	3	0	0
Forfait AMI 2 + AMI 1	10,38	5	0	0
Forfait AMI 2 + AMI 1,5	11,16	3	0	0
Forfait AMK 10,7	25,51	1	1	1
Forfait AMS 7,5	18,63	8	8	8
Acte de biologie B25	6,75	6	0	0
Racine GHM 04M24	746,56	1	1	1
Coût total parcours (€ 2019)		1368,24	1153,92	1127,07

5. Le parcours patient avec saignement

Ce parcours s'applique aux patients déclarant un saignement cliniquement significatif pendant la période de thromboprophylaxie nécessitant une hospitalisation. Le tableau 16 reprend les tarifs de chaque évènement impliqué dans la prise en charge pendant les 42 jours de suivi ainsi que le nombre de consommations de soins associées à chaque type (voir annexe 7).

Tableau 16 - Coût du parcours saignement prenant en compte le nombre de soins consommés et leur tarif de remboursement 2019 en euros

		Enoxaparine Hanche	Eliquis Hanche	Eliquis Genou
Prescription A après PTH	162,45	0	1	0
Prescription A après PTG	135,6	0	0	1
Prescription E après PTH/PTG	224,91	1	0	0
Forfait AMI 1	47,54	0	0	0
Forfait AMI 2	27,52	0	0	0
Forfait AMI 1,5 + AMI 1	61,95	0	0	0
Forfait AMI 2 + AMI 1	7	15	0	0
Forfait AMI 2 + AMI 1,5	8,8	0	8	8
Forfait AMK 10,7	8,8	3	0	0
Forfait AMS 7,5	10,38	5	0	0
Acte de biologie B25	11,16	3	0	0
Prescription A après PTH	25,51	1	1	1
Prescription A après PTG	18,63	13	13	13
Prescription E après PTH/PTG	6,75	6	0	0
Racine GHM16M13	4600,87	1	1	1
Coût total parcours (€ 2019)		5350,67	5101,35	5074,50

D. L'analyse cout-utilité

Toutes les données calculées préalablement (coûts, QALY) sont implémentées dans le logiciel TreeAge Pro® pour obtenir les résultats ci-dessous.

1. La qualité de vie

Les valeurs d'utilité issues de la littérature (81,82) permettent de calculer les QALY de chaque parcours patient, résumées dans le tableau 17 :

Tableau 17 - QALY générées par chaque ETEV ou saignement

	QALY PTH à 42 jours	QALY PTG à 42 jours
Population générale / TVP asymptomatique / Saignement sans conséquence clinique	0,0826	0,0856
TVP symptomatique	0,0828	0,0857
Embolie pulmonaire traitée	0,0794	0,0823
Embolie pulmonaire fatale	0,0181	0,0196
Saignement avec conséquences cliniques	0,0725	0,0782

Ces QALY sont intégrées dans le logiciel TreeAge Pro 2018® pour obtenir, selon la stratégie employée, les résultats résumés dans le tableau 18 :

Tableau 18 - QALY générées par les stratégies de thromboprophylaxie

	QALY PTG 42 jours		QALY PTH 42 jours	
	Moyenne	Ecart-type	Moyenne	Ecart-type
Groupe Apixaban	0,09	0	0,08	0
Groupe Enoxaparine	0,09	0	0,08	0
Différence moyenne [Groupe Apixaban – Groupe Enoxaparine]	0,00		0,00	

Au total, aucune différence de QALY entre les deux stratégies n'est observée, quelque soit l'intervention. Au vu de ce résultat, il n'est pas possible de calculer un ratio coût-utilité (Différentiel de coûts divisé par le différentiel de QALYs entre les deux stratégies étudiées), le dénominateur étant égal à zéro. Nous nous orientons donc vers une analyse de minimisation de coûts. Le résultat de notre analyse porte donc sur un différentiel de coûts moyen entre les deux stratégies.

2. L'analyse de minimisation des coûts

Les coûts agrégés calculés par parcours patient sont implémentés dans le logiciel TreeAge Pro 2018[®] pour obtenir les résultats résumés dans le tableau 19.

Tableau 19 - Résultats de la minimisation des coûts

	Coût PTG à 42 jours		Coût PTH à 42 jours	
	Moyenne	Ecart-type	Moyenne	Ecart-type
Groupe Apixaban	713,99	843,15	794,26	968,97
Groupe Enoxaparine	1115,70	944,38	1135,86	981,10
Différence moyenne [Groupe Apixaban – Groupe Enoxaparine]	-401,71		-341,60	

L'Apixaban entraîne un coût moyen de 794,26 € (+/- 968,97) par patient pour la prise en charge d'une PTH et 713,99 € (+/- 843,15) par patient pour celle d'une PTG. L'Enoxaparine entraîne un coût moyen de 1135,86 € (+/- 981,10) par patient pour la prise en charge de la PTH et 1115,70 € (+/- 944,38) par patient pour celle de la PTG. La stratégie par Apixaban permet donc une économie sur les coûts directs de 341,60 € par patient pour la PTH et de 401,71 € par patient pour la PTG comparée à la stratégie avec Enoxaparine. Ces résultats sont résumés dans le tableau 18 :

Au total, l'Apixaban génère moins de coûts à l'AM que l'Enoxaparine quelle que soit l'intervention.

3. L'analyse de sensibilité univariée déterministe

Les diagrammes de Tornado suivants (voir figures 19 et 20) représentent les valeurs que prendrait le différentiel de coût entre les deux stratégies de thromboprophylaxie (voir tableau 19) en fonction des variations de coûts d'un des trois paramètres définis précédemment.

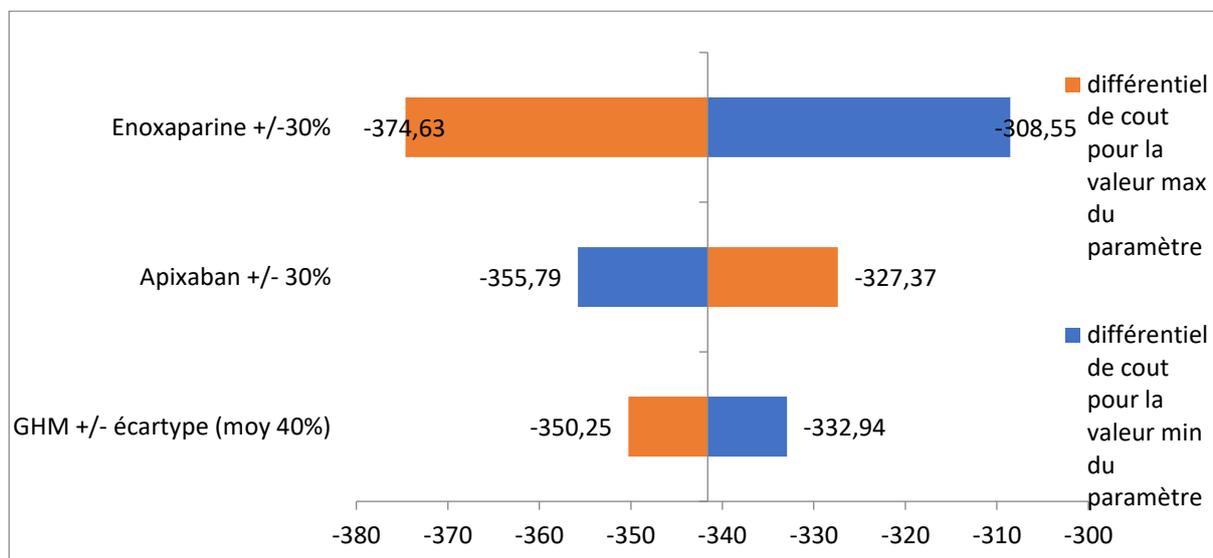


Figure 19 - analyse de sensibilité univariée déterministe (Diagramme de Tornado) sur le différentiel de coûts entre les deux stratégies pour une PTH

Concernant la PTH, le coût de l'Enoxaparine est le paramètre ayant le plus d'impact sur le différentiel entre les stratégies qu'il fait varier de plus ou moins 33,03 € soit une variation de plus ou moins 9,7 %. Le coût de l'Apixaban fait quant à lui varier le différentiel de plus ou moins 14,19 € (4,2 %). Enfin le tarif des GHM fait varier le différentiel de façon la plus minime, soit plus ou moins 8,65 € (2,5 %).

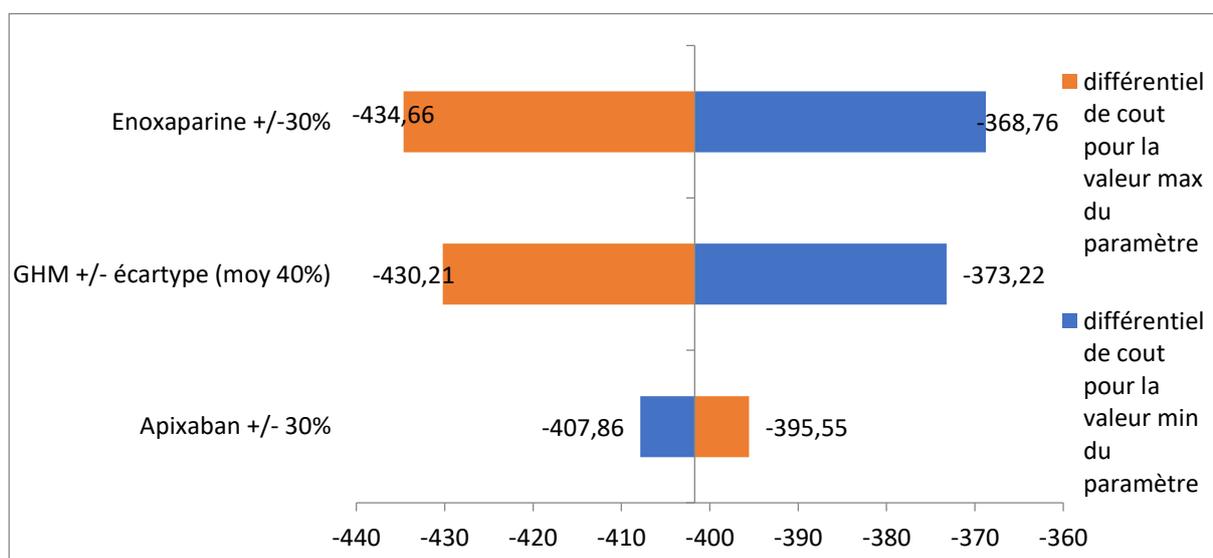


Figure 20 - Analyse de sensibilité univariée déterministe (Diagramme de Tornado) sur le différentiel de coûts entre les deux stratégies pour une PTG

Comme pour la PTH, le paramètre ayant le plus d'impact sur le différentiel de coût entre les stratégies de prise en charge est le coût de l'Enoxaparine qui entraîne une variation de plus ou moins 32,95 € soit 8,2 %. En revanche, le second paramètre n'est plus le coût de l'Apixaban qui ne fait varier le différentiel de 6,16 € (1,5 %) mais le tarif des GHM qui entraîne une variation de plus ou moins 28,50 € soit 7,1 %.

E. L'analyse d'impact budgétaire

1. La population

Les bases de données mises à disposition par l'ATIH permettent d'obtenir le nombre de patients ayant bénéficié d'une PTH ou d'une PTG en 2019 ainsi que le taux de variation du nombre d'interventions réalisées chaque année. Au total, 114 664 PTG (109) et 110 014 PTH (109) ont été réalisées en 2019 dans le contexte de l'analyse (première pose de prothèse totale dans un contexte de chirurgie programmée, hors urgence). Une étude menée par la HAS entre 2013 et 2014 (110,111) ainsi qu'un document de l'ANSM nous permettent d'estimer que la proportion de patient traitée par Apixaban ou Enoxaparine est de 39,1 % pour la PTH et de 38,8 % pour la PTG. Nous considérons ces taux fixes au cours du temps. Le nombre de patients concerné ayant une PTH ou une PTG est alors respectivement de 43 015 et 44 490.

Le nombre de PTH est en augmentation de 1,63 points par an entre 2015 et 2019 (109). Celui des PTG est en augmentation de 4,16 points par an entre 2015 et 2019 (109). Une projection du nombre de PTH et de PTG sur 2020, 2021, 2022, 2023 et 2024 (voir figure 21) est ainsi réalisée.

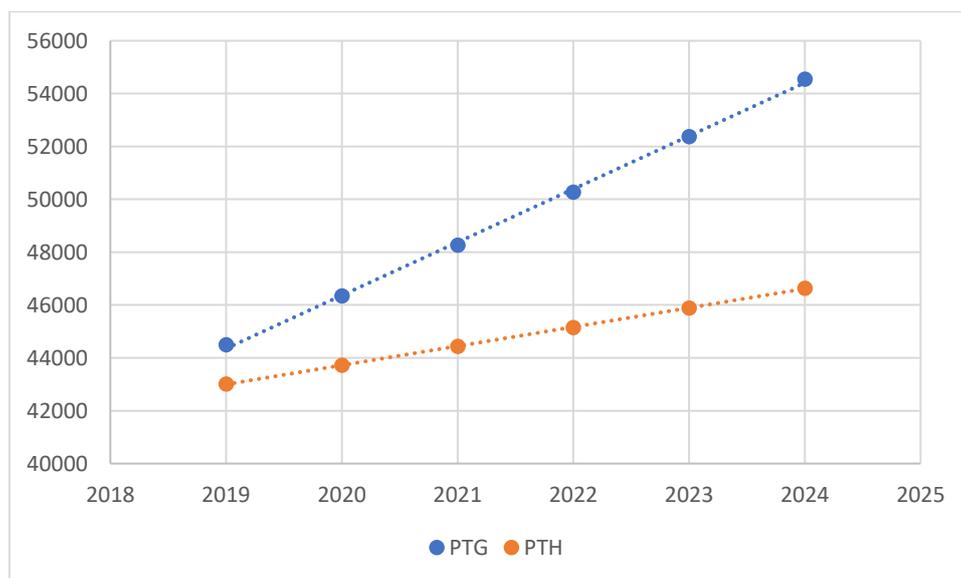


Figure 21 - Evolution du nombre de PTG et de PTH entre 2020 et 2024

2. L'évolution des coûts en fonction du temps

L'évolution des coûts totaux de prise en charge de l'ensemble des patients bénéficiant d'une thromboprophylaxie après la pose d'une PTH ou d'une PTG lorsque les parts de marché de l'Apixaban augmentent de 10 % par an (scénario 1) et de 20 % par an (scénario 2) est représentée dans les tableaux 20 et 21. La part de marché initiale de l'apixaban est fixée à 5 % et celle de l'enoxaparine à 95 %, en 2019, dans les deux scénarii. Avec ces hypothèses, la part de marché de l'apixaban atteint 50 % en 2024 dans le scénario 1, et 100 % en 2024 dans le scénario 2. Ces projections permettent d'observer l'évolution l'impact financier de la diffusion de l'apixaban pour l'AM à cinq ans entre 2020 et 2024, selon deux scénarii, et avec le différentiel entre les deux scénarii :

Tableau 20 - Coûts de chaque stratégie en fonction du temps pour un taux d'augmentation de l'Apixaban de 10 % par an (scénario 1)

	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2020-2024
Parts de marché Apixaban	5 %	10 %	20 %	30 %	40 %	50 %	
Coût total Apixaban PTH	1,71 M€	3,47 M€	7,06 M€	10,76 M€	14,58 M€	18,52 M€	54,39 M€
Coût total Apixaban PTG	1,59 M€	3,31 M€	6,89 M€	10,77 M€	14,96 M€	19,47 M€	55,40 M€
Parts de marché Enoxaparine	95 %	90 %	80 %	70 %	60%	50 %	
Coût total Enoxaparine PTH	46,40 M€	44,67 M€	40,36 M€	35,89 M€	31,26 M€	26,48 M€	178,66 M€
Coût total Enoxaparine PTG	47,15 M€	46,53 M€	43,08 M€	39,26 M€	35,05 M€	30,43 M€	194,35 M€
Parts de marché Apixaban + Enoxaparine	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	
Coût PTH Apixaban + Enoxaparine	48,11 M€	48,14 M€	47,41 M€	46,65 M€	45,84 M€	45,00 M€	233,04 M€
Coût PTG Apixaban + Enoxaparine	48,74 M€	49,84 M€	49,97 M€	50,03 M€	50,01 M€	49,90 M€	249,75 M€

Tableau 21 - Coûts de chaque stratégie en fonction du temps pour un taux d'augmentation de l'Apixaban de 20 % par an (scénario 2)

	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2020-2024
Parts de marché Apixaban	5 %	20 %	40 %	60 %	80 %	100 %	
Coût total Apixaban PTH	1,71 M€	6,94 M€	14,12 M€	21,52 M€	29,16 M€	39,04 M€	110,78 M€
Coût total Apixaban PTG	1,59 M€	6,62 M€	13,79 M€	21,54 M€	29,91 M€	38,95 M€	110,81 M€
Parts de marché Enoxaparine	95 %	80 %	60 %	40 %	20 %	0 %	
Coût total Enoxaparine PTH	46,40 M€	39,71 M€	30,27 M€	20,51 M€	10,42 M€	0	100,91 M€
Coût total Enoxaparine PTG	47,15 M€	41,36 M€	32,31 M€	22,44 M€	11,68 M€	0	107,79 M€
Parts de marché Apixaban + Enoxaparine	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	
Coût PTH Apixaban + Enoxaparine	48,11 M€	46,65 M€	44,38 M€	42,02 M€	39,58 M€	37,04 M€	209,67 M€
Coût PTG Apixaban + Enoxaparine	48,74 M€	47,98 M€	46,10 M€	43,98 M€	41,60 M€	38,95 M€	218,61 M€

Pour une augmentation de 10 % par an des parts de marché de l'Apixaban (voir tableau 20), le coût de prise en charge de la thromboprophylaxie reste stable à hauteur d'environ 50 M€ par an pour la PTG. Pour la PTH le coût de la prise en charge diminue au fil du temps, passant de 48,1 M€ en 2020 à 45 M€ en 2024 soit une diminution de 3,1 M€ (6,4 %) en 5 ans malgré l'augmentation du nombre de pose de prothèse dans ce laps de temps.

Au fil des années, le coût global de la prise en charge diminue, à hauteur d'environ 11,1 M€ (20,8 %) dans le cadre de la PTH et d'environ 9,8 M€ (20,1 %) dans le cadre de la PTG quand le taux d'Apixaban augmente de 20 % par année (voir tableau 21).

Au total, en comparant les coûts totaux des deux scénarii sur la période 2020-2024, une augmentation des parts de marché de l'Apixaban de 20 % par an permet d'économiser 23,4 M€ pour les PTH (Coût PTH scénario 1 – Coût PTH scénario 2 soit 233,04 – 209,67) et 31,2 M€ pour les PTG (Coût PTG scénario 1 – Coût PTG scénario 2 soit 249,75 – 218,61) par rapport à une augmentation des parts de marché de l'Apixaban de 10 % du point de vue de l'AM.

Pour l'analyse de sensibilité de l'AIB, l'hypothèse émise est la suivante : tous les patients bénéficiant d'une PTG ou d'une PTH ne peuvent être traité que par Apixaban ou Enoxaparine. Nous nous affranchissons des autres traitements utilisés dans la thromboprophylaxie post-chirurgicale (autres AOD, autres HBPM, Fondaparinux). Le nombre de patients concernés correspond alors à l'ensemble des patients bénéficiant d'une PTH ou d'une PTG et est donc de 110 014 pour la PTH et 114 664 pour la PTG. Les mêmes taux d'évolution des prothèses et des parts de marché de l'Apixaban que pour l'analyse de base sont appliqués.

Pour une augmentation de 10 % de part de marché d'Apixaban par an (voir annexe 10) le coût global de pour les PTG reste stable aux alentours de 128 M€. Pour la PTH, une diminution de 7,9 M€ (6,4 %) est observée sur cinq ans.

Pour une augmentation de 20 % de part de marché d'Apixaban par an (voir annexe 11) le coût global de thromboprophylaxie post-PTH diminue de 24,6 M€ (20,0 %) et celui de la thromboprophylaxie post-PTG diminue de 23,3 M€ (18,6 %) sur cinq ans.

Au total entre 2020 et 2024, en comparant les coûts totaux des deux scénarii, l'augmentation des parts de marchés de l'Apixaban de 20 % par an permet une économie de 59,7 M€ pour la PTH et 80,3 M€ pour la PTG par rapport à une augmentation des parts de marchés de l'Apixaban de 10 % par an.

F. La discussion

L'étude des AOD en médico-économie est relativement récente. Elle est corrélée à leur date de mise sur le marché (Dabigatran en octobre 2010, Rivaroxaban en juillet 2011 et Apixaban en décembre 2012). Les analyses de coût-efficacité ou coût-utilité sont relativement nombreuses et d'horizons différents (Amérique du nord, Asie et Europe) pour le Rivaroxaban et le Dabigatran, avec pour certaines des données françaises. Pour l'Apixaban, en revanche les études ont été faites majoritairement en Amérique du Nord et en Asie (une seule étude espagnole pour l'Europe). Il n'existe à ce jour pas d'étude se basant sur des données françaises. De plus, toutes les études ne parviennent pas à la même conclusion, par exemple les études menées sur le système de santé chinois (81,82) démontrent que l'Enoxaparine est coût-efficace par rapport aux AOD. Cela peut s'expliquer en partie par le fait que cette HBPM est moins coûteuse que les AOD pour le système de santé chinois. En effet en incluant les frais d'administration, elle reste moins coûteuse d'environ 30 %. Il est également à noter que ces études sont parfois financées par les laboratoires commercialisant les molécules à l'étude (voir annexe 2). Il semble donc intéressant d'étudier l'impact médico-économique de l'Apixaban dans le cadre de la thromboprophylaxie après arthroplastie totale de hanche ou de genou sur le système de santé français du point de vue de l'AM.

Notre analyse médico-économique passe dans un premier temps par l'analyse de la consommation des soins. Trois postes principaux de dépenses sont ainsi identifiés : les prescriptions en sortie d'hospitalisation et après réhospitalisation, les prestations des professionnels libéraux notamment LAM, infirmiers et masseurs-kinésithérapeutes et les séjours de réhospitalisation. Ces trois postes de dépenses permettent la construction des parcours patient qui sont à la base de l'analyse médico-économique.

Les différents parcours patients conduisent tous au même constat : l'utilisation de l'Apixaban réduit le coût de la prise en charge de façon importante, de 214,32 € à 486,46 € pour la PTH et 241,17 € à 513,31 € pour la PTG selon les parcours. Le parcours d'un patient pris en charge par Apixaban coûte en moyenne 794,26 € contre 1135,86 € par Enoxaparine pour une PTH (soit un écart d'environ 30 %) et 713,99 € contre 1115,70 € pour une PTG (soit un écart d'environ 36 %). Le cœur de l'analyse de coût-utilité est alors de définir le coût moyen de la prise en charge en pondérant le poids économique de chaque parcours par sa probabilité d'être emprunté par un patient en fonction des risques de complications.

L'analyse coût-utilité repose sur le risque de mortalité associé à la qualité de vie survenant pendant la période de thromboprophylaxie soit 42 jours. Sur cette période relativement courte, la durée de vie des patients, pour l'Apixaban comme pour l'Enoxaparine, varie très peu quel que soit le profil de patients. Ce constat semble cohérent, au regard du peu de décès et de complications observés dans les études ADVANCE-2 et ADVANCE-3. Aucune différence de QALY n'est mise en évidence entre les deux stratégies de thromboprophylaxie. Il faut tout d'abord prendre en compte le fait que nous utilisons des données issues de publications internationales donc non strictement transposables à la population française, car nous ne disposons pas de données françaises. Sur notre horizon temporel, relativement court, l'utilisation des QALY à travers le questionnaire EQ-5D ne nous semble pas adaptée car basée sur des années de vie et rattaché directement à la mortalité. Notre horizon temporel s'étendant sur des jours et non des années, l'indicateur QALY ne nous apparaît pas assez adapté pour relever des différences sur une temporalité si restreinte. Ce qui nous apparaît intéressant en revanche sur un horizon temporel court proche de l'intervention chirurgicale est la qualité de vie des patients en termes de « confort ». Il est en effet possible d'envisager qu'un traitement comme l'Apixaban en prise orale soit plus confortable pour un patient qu'un traitement par Enoxaparine nécessitant une administration parentérale et implique donc un geste d'injection. Cependant, cette notion de « confort » ne semble pas prise en compte (ou tout du moins minimisée) par les scores obtenus via les questionnaires EQ-5D.

Comme vu dans différentes autres études médico-économiques (74,80–86), une différence de QALY peut être observée sur un horizon temporel plus long. Cependant, ce type d'analyse nécessite des données supplémentaires ainsi que la réalisation d'une modélisation à long terme sur le risque de survenue ou de réapparitions de complications *via* un modèle de Markov. Il demande donc des ressources dont nous ne disposons en pas, tant en termes de moyens que de temps.

Au total, cette étude médico-économique ne montre pas d'infériorité de l'Apixaban par rapport à l'Enoxaparine sur les 42 jours de suivi du point de vue de l'utilité. En revanche, elle suggère une diminution du coût de la prise en charge suite à l'utilisation d'Apixaban, notamment par des économies réalisées sur les coûts directs impliqués. En effet, l'utilisation de cet AOD permet de s'affranchir des coûts engendrés par la biologie médicale pour la surveillance des TIH pouvant être provoquées par une HBPM et d'une partie des coûts infirmiers quel que soit le parcours du patient. En effet, l'Enoxaparine nécessite un passage infirmier régulier, a minima pour la réfection des pansements. Ce passage peut être quotidien pour les patients ne pouvant ou ne souhaitant pas s'auto-administrer le traitement. L'Apixaban

nécessite quant à lui une prise orale que le patient peut gérer seul. Ainsi, les résultats tendent à montrer que l'Apixaban est dominant par rapport à l'Enoxaparine et est donc coût-utile, que ce soit dans le cadre des arthroplasties totales de hanche ou de genou. La diminution des coûts engendrée par l'Apixaban semble plus importante dans le cas des PTG, probablement en lien avec la durée de thromboprophylaxie plus courte que pour les PTH.

L'analyse de sensibilité univariée déterministe réalisée pour valider le modèle d'analyse coût-utilité utilisé dans cette étude ne met pas évidence, pour les paramètres testés, de scénario dans lequel une variation pourrait invalider ou contredire les conclusions apportées l'étude médico-économique. En effet, quelque-soit la modification envisagée, l'avantage médico-économique sera toujours en faveur de l'Apixaban. Nous pouvons donc avancer que notre modèle d'analyse est robuste.

Concernant l'analyse d'impact budgétaire, Nous avons choisi arbitrairement de fixer le taux de départ de l'Apixaban à 5 % car il nous semblait refléter la situation actuelle en France sachant qu'en 2014, son taux d'utilisation pour les PTH et les PTG était d'environ 3 % d'après la HAS (110). Il est à noter que le nombre de PTG progresse plus vite que le nombre de PTH chaque année. De manière globale, le coût de la prise en charge diminue quand le taux de parts de marché de l'Apixaban augmente. Ce coût diminue d'autant plus que le taux de parts de marché augmente rapidement. Il est intéressant de noter que l'augmentation du nombre de procédures chirurgicales chaque année ne compense pas la diminution du coût global de prise en charge. L'analyse de sensibilité déterministe univariée montre que, même en faisant varier le nombre de PTH ou de PTG bénéficiant de ces stratégies de thromboprophylaxie, les résultats restent superposables. Cependant, il existe des freins à la diffusion de l'Apixaban dans ces indications. Le premier d'entre eux est l'apparition récente des AOD sur le marché contrairement aux héparines dont l'utilisation est ancienne et bien connue. De plus, certains chirurgiens orthopédistes peuvent être réticents à la prescription des AOD car en cas de nécessité de reprendre un patient au bloc, le délai d'opérabilité est plus long car il n'existe pas d'antidote au AOD contrairement aux héparines. Cela peut également avoir pour conséquence un risque de rallonger l'hospitalisation.

Notre étude doit être nuancée sur plusieurs points. Tout d'abord, concernant les publications de la littérature fournissant des données sur les caractéristiques d'une population, la plupart ne concerne pas la population française dont les données ne sont pas disponibles ou n'ont pas été explorées.

L'horizon temporel choisi d'après les essais cliniques pivots ADVANCE-2 et ADVANCE-3 étant relativement restreint, les effets s'inscrivant dans la durée ne sont pas pris en compte avec pour risque de sous-estimer le potentiel de qualité de vie gagnée. Des données complémentaires sur les complications à long terme (plusieurs mois, voire plusieurs années) seraient pertinentes pour estimer l'impact coût-efficacité au-delà de la prise en charge. À partir de ces données, nous nous attendons alors à observer la majorité des conséquences dans la période observée avec des données suffisamment précises et actuelles et nous considérons que les évènements survenant après la période de thromboprophylaxie sont sans lien avec le choix de l'anticoagulant curatif et relèvent plutôt des co-morbidités et de la santé générale des patients.

Dans un second temps, certaines simplifications ont été faites pour construire les différents modèles et ainsi limiter le nombre de variables à celles qui nous paraissent indispensables. Ces simplifications sont justifiées sur avis d'experts, notamment des professionnels du secteur libéral. Une des simplifications faites concernant l'administration de l'Enoxaparine peut être discutée. Nous avons considéré qu'elle était systématiquement réalisée par un IDE. En pratique, certains patients s'auto-administrent l'anti-coagulant. Cette pratique ne concerne pas la majorité des patients et il existe probablement une marge de progression sur l'autonomie de l'utilisation des HBPM, avec des patients acteurs de leur santé mais nécessitant un temps d'explication et de formation. En effet, outre les patients qui ne sont pas en capacité de le faire, beaucoup de patients ne se sentent pas aptes administrer eux-mêmes ce genre de traitement ou ne souhaitent pas le faire pour diverses raisons (peur de l'aiguille ou de la douleur, droit aux séances de soins infirmiers, sensation de geste insurmontable...).

À propos des prestations des professionnels libéraux, nous avons considéré que tous les patients étaient domiciliés en ville, zone pour laquelle l'indemnité forfaitaire de déplacement est la même pour tous et ne prend pas en compte la distance entre le domicile du patient et le cabinet infirmier comme c'est le cas pour les zones rurales ou non urbaines. Dans la pratique, de nombreux patients n'habitent pas en ville et à une distance plus ou moins importante d'un cabinet infirmier.

Concernant notre AIB, nous avons pris en compte des données de 2014 figurant dans le rapport de 2016 de l'ANSM. Nous avons considéré qu'ils n'avaient pas évolué depuis, bien que cela semble peu probable, avec notamment une part plus importante de l'Apixaban par rapport à l'Enoxaparine ainsi qu'une augmentation de l'utilisation des deux molécules dans les pratiques actuelles. Ce rapport est cependant la dernière mise à jour des données d'utilisation des AOD en France.

Enfin, les données de notre étude sont basées sur les essais cliniques pivots précédemment cités que sur des données de vie réelle. Il serait intéressant de comparer nos données avec une étude prospective réalisée sur des données de vie réelle qui pourrait prendre en compte l'ensemble des variables pour lesquelles nous avons choisi de faire des simplifications.

Malgré ces nuances à apporter pour une bonne lecture de l'analyse médico-économique, notre étude repose sur une méthode validée au niveau national par la Haute Autorité de Santé. Une aide importante nous a été fournie par la cellule médico-économique de la direction de la recherche de notre centre hospitalier ainsi que par les professionnels de santé du service de chirurgie orthopédique afin d'obtenir une bonne compréhension des différentes problématiques auxquelles nous avons été confrontés au cours de la réalisation de cette étude et pouvoir produire une analyse robuste. De même, nos résultats sont obtenus à l'aide d'un logiciel fiable, reconnu au niveau international et utilisé couramment en médico-économie.

Une étude prospective a été élaborée et débutée en recueillant les recours aux prestations de soins par les patients sortant d'hospitalisation après une arthroplastie totale de hanche ou de genou et pour lesquels une prophylaxie par Apixaban était mise en place. Elle se faisait en accord avec les chirurgiens et les anesthésistes du service

Chaque patient âgé de 18 à 80 ans, sans insuffisance rénale, bénéficiant d'une chirurgie programmée de PTH ou de PTG et ayant une prescription d'Apixaban post-chirurgicale pouvait participer à cette étude après recueil de son accord oral. Le patient se voyait remettre un carnet de suivi dans lequel il devait renseigner chaque soin auquel il avait recours (dispensation à l'officine, séances de soins infirmiers, séances de kinésithérapie, consultation chez le médecin traitant...) ainsi que les éventuels évènements indésirables constatés au cours de la période de traitement. Il recevait également un appel téléphonique deux jours et sept jours après sa sortie d'hospitalisation puis au dernier jour de sa thromboprophylaxie pour faire un point sur le déroulement du traitement. Cet appel téléphonique était également l'occasion de lui faire compléter un questionnaire EQ-5D permettant d'évaluer sa qualité de vie post-opératoire pendant la durée du traitement.

Ces données nous étaient ensuite transmises par le patient pour implémentation dans une base de données anonymisée. Elles étaient ensuite analysées afin d'évaluer le coût de chaque patient du point de vue de l'Assurance Maladie. Ces données auraient été comparées à des données rétrospectives issues de l'Echantillon Généraliste des Bénéficiaires, une base de données exploitant une partie des données de l'Assurance maladie (échantillon au 1/97^{ème} de la population couverte par l'Assurance Maladie en France, qu'elle ait eu un remboursement de

soins ou non). Les consommations de soins de patients traités par Enoxaparine pour une thromboprophylaxie après prothèse de hanche ou de genou au cours de l'année 2018 auraient ainsi pu être récupérées et analysées de la même façon que les données prospectives pour permettre une comparaison et ainsi déterminer la stratégie de traitement entraînant la plus importante réduction de coûts pour l'Assurance Maladie.

Quelques patients ont pu être inclus dans cette étude, malheureusement, elle a été démarrée au mois de février 2020, quelques semaines avant la pandémie de COVID-19. La grande majorité des chirurgies programmées a été annulée et reprogrammée ultérieurement. Nous avons donc été contraint d'interrompre l'étude et avons décidé de nous réorienter vers une étude médico-économique théorique, basée sur des données de la littérature.

LA CONCLUSION

Les chirurgiens et les anesthésistes du service d'orthopédie et traumatologie de notre centre hospitalier ont souhaité modifier leurs pratiques de prise en charge de la thromboprophylaxie après arthroplastie totale de hanche et de genou. Au début de l'année 2019, ils ont fait le choix de prescrire un anticoagulant oral direct dans l'optique d'améliorer le confort des patients et des soignants.

Notre travail se compose d'une analyse médico-économique qui s'inscrit dans la lignée des études déjà menées dans de nombreux pays à propos du poids économique de l'utilisation des AOD en thromboprophylaxie après arthroplastie totale de hanche ou de genou. C'est un travail complémentaire à une analyse de risque de l'Apixaban réalisée par l'équipe médicale du service de chirurgie orthopédique. Il répond aux exigences de la HAS concernant les études médico-économiques à travers une analyse de coût-utilité du point de vue de l'Assurance Maladie. Il se différencie en revanche par une analyse d'impact budgétaire, associée à l'analyse coût-utilité, permettant d'évaluer l'intérêt d'une implantation croissante des parts de marché de l'Apixaban.

La présente analyse médico-économique ne met pas en évidence de différence d'utilité entre l'Apixaban et l'Enoxaparine. L'indicateur QALY utilisé pour mesurer cette utilité n'est probablement pas adapté à notre horizon temporel court en post-opératoire. Cette analyse montre cependant une importante réduction des coûts dans la prise en charge. Une économie de 341,60 € est réalisée pour la PTH et de 401,70 € pour a PTG en moyenne par patient grâce à l'Apixaban par rapport à l'Enoxaparine. Cette différence s'explique par le coût de l'Apixaban, moins élevé que celui de l'Enoxaparine, ainsi que par le recours à plus ou moins de prestations de soins selon la molécule employée. Entre autres, une administration orale de l'Apixaban ne requiert pas les interventions de soins nécessaires à l'administration sous-cutanée ni la surveillance biologique de l'Enoxaparine. Nous estimons donc que l'Apixaban est coût-utilité dans le cadre de la thromboprophylaxie après arthroplastie totale de hanche ou de genou.

L'analyse d'impact budgétaire à cinq ans, réalisée en parallèle dans ce travail, montre une réduction des coûts générés importante en fonction de l'évolution des parts de marché de l'Apixaban. Une généralisation de la prescription d'Apixaban à la place de l'Enoxaparine, pour les patients pouvant recevoir ce traitement, dans le cadre de la thromboprophylaxie après une pose de PTH ou de PTG serait donc une source d'économies à long terme pour l'Assurance Maladie. Il serait cependant intéressant de confronter ces résultats avec d'autres AOD.

LA BIBLIOGRAPHIE

1. ATIH - Agence technique de l'information sur l'hospitalisation. Référentiel national de coûts des prises en charges (ENC) [Internet]. [cité 30 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.scansante.fr/applications/donnees-de-couts>
2. ThStudies. Aérobie et spinning [Internet]. ThStudies. 2020 [cité 8 mars 2020]. Disponible sur: <https://thstudies.blogspot.com/p/aerobie-et-spinning.html>
3. Defilippo M. Anatomie du genou [Internet]. Physiotherapie pour tous. 2020. Disponible sur: <https://www.physiotherapiepourtous.com/anatomie-du-genou/>
4. Ency education. Articulation du genou [Internet]. 2019 [cité 9 févr 2020]. Disponible sur: <http://univ.ency-education.com/>
5. Cattan D. Anatomie du genou [Internet]. [cité 21 févr 2020]. Disponible sur: <http://www.institut-genou.com/anatomie-douleurs-genou.html>
6. Cantin O, Peltier A, Neyret P. Anatomie et role des ligaments du genou. Congrès Isakos 2015 [Internet]. 2015 [cité 9 févr 2020]; Disponible sur: <http://orthopedie-lyon.fr/>
7. Clinique ostéo-articulaire des cèdres. Anatomie du genou. 2020.
8. Versier G. Biomécanique du genou [Internet]. 2020 [cité 21 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.clubortho.fr/>
9. Poitevin C. Anatomie : origine – terminaison – action - innervation [Internet]. 2020 [cité 22 févr 2020]. Disponible sur: <http://cyril.poitevin.free.fr/>
10. Palombi O. Vascularisation du membre inférieur. 2012;9.
11. AFMPS. Qu'est-ce qu'un dispositif médical? [Internet]. 2017 [cité 9 janv 2020]. Disponible sur: https://www.afmps.be/fr/public_information/dispositifs_medicaux/qu_est-ce_qu_un_dispositif_medical_
12. Jugnet PM. Traitement de l'arthrose de genou par prothèse totale [Internet]. 2020 [cité 2 mars 2020]. Disponible sur: http://chirurgie-orthopedique-nice.com/pathologies/chirurgie_genou/arthrose-prothese-genou/
13. Haute Autorité de Santé (HAS). Chirurgie prothétique du genou assistée par ordianteur : Apport de la navigation. Haute Autorité de Santé; 2009 juin p. 50.
14. Haute Autorité de Santé (HAS). Révision des descriptions génériques de la liste des produits et prestations remboursables - Implants articulaires du genou. Haute Autorité de Santé; 2012 nov p. 202. Report No.: 978-2-11-128574-3.
15. ANSM. Surveillance des dispositifs médicaux à risque : Prothèses totales de genou [Internet]. 2015 juill [cité 23 févr 2020]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr>
16. Haute Autorité de Santé (HAS). Rapport d'évaluation technologique - Eléments concourant à la décision d'arthroplastie du genou et du choix de la prothèse. févr 2013;38.
17. Assurance Maladie. Qu'est-ce que l'arthrose du genou? [Internet]. 2019. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/arthrose-genou/definition-facteurs-favorisants>

18. Assurance Maladie. Comprendre la polyarthrite rhumatoïde [Internet]. 2020. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/polyarthrite-rhumatoide/comprendre-polyarthrite-rhumatoide>
19. Centre de chirurgie orthopédique et de traumatologie du sport Keraudan. Prothèse de genou [Internet]. 2020 [cité 10 mars 2020]. Disponible sur: <http://www.orthopedie-brest.fr/information-medicales/genou/prothese-de-genou.html>
20. Amplitude. Complication de la chirurgie orthopédique [Internet]. 2019 [cité 21 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.amplitude-ortho.com/fr/complications-de-la-chirurgie-orthopedique>
21. Eyrolle L, Rosencher N. Anesthésie pour fracture du col du fémur : Que nous apportent l'étude ESCORTE ? Conférence d'actualisation [Internet]. 2002 [cité 29 juill 2020]; Disponible sur: http://jpmiss2.free.fr/Divers/SFAR_2006/ca02/html/ca02_12/CA02_12.htm
22. Girard F, Baene L. La thrombose veineuse profonde des membres inférieurs [Internet]. [cité 19 août 2020]. Disponible sur: <https://www.caducee.net/DossierSpecialises/cardiologie/thrombose-veineuse.asp>
23. Société Française de Cardiologie. Thrombose veineuse et embolie pulmonaire [Internet]. 2019 [cité 19 août 2020]. Disponible sur: https://sfc cardio.fr/sites/default/files/2019-11/2015-2e_Ref_Cardio_ch21_maladie_veineuse_te.pdf
24. Groupe Hospitalier de Cochin - Pôle ostéo-articulaire. Prothèse articulaire en 100 questions : Qu'est-ce qu'un descellement de prothèse ? [Internet]. 2005 [cité 3 déc 2019]. Disponible sur: https://www.rhumatismes.net/index.php?id_q=441
25. Fischer L-P, Planchamp W, Fischer B, Chauvin F. Les premières prothèses de la hanche chez l'homme. *Hist Sci Médicales*. 2000;24(1):57-70.
26. Hamzaoui B. Articulation coxo-femorale [Internet]. 2009 [cité 8 janv 2020]. Disponible sur: <http://univ.ency-education.com/>
27. UNF3S, Université Claude Bernard. L'articulation coxo-fémorale (ou la hanche) [Internet]. 2016 [cité 9 janv 2020]. Disponible sur: <http://spiralconnect.univ-lyon1.fr/>
28. Chappuis J. Anatomie de la hanche [Internet]. Disponible sur: <http://www.drjulienchappuis.com/pathologies/hanche/>
29. Oberlin. Hanche et Cuisse, Anatomie et Biomécanique [Internet]. 2012 [cité 2 déc 2019]. Disponible sur: <https://12bichat2011-2012.weebly.com/>
30. Dubuc J-E, Cauter MV, Cornu O. Abords chirurgicaux de la hanche. 2013 [cité 30 nov 2019]; Disponible sur: <https://oer.uclouvain.be/jspui>
31. Chevet-Noël A. L'innervation de l'articulation coxo-fémorale [Internet]. Nantes; 2008 [cité 27 nov 2019]. Disponible sur: <http://charlesnoel666.free.fr/>
32. Chauzi B. Anatomie et mouvements de la hanche [Internet]. 2019 [cité 4 déc 2019]. Disponible sur: <https://entrainement-sportif.fr/hanche.htm>

33. Haute Autorité de Santé (HAS). Evaluation des prothèses de hanche [Internet]. 2007 [cité 13 janv 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2006405/fr/evaluation-des-protheses-de-hanche
34. prothese-de-hanche.jpg (412×341) [Internet]. [cité 17 sept 2020]. Disponible sur: <http://www.primante3d.com/wp-content/uploads/2014/02/proth%C3%A8se-de-hanche.jpg>
35. Christofilopoulos P, Lübbecke A, Peter R, Hoffmeyer P. Le point sur la prothèse totale de hanche. 2010 [cité 26 déc 2019]; Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2010/RMS-276/Le-point-sur-la-prothese-totale-de-hanche>
36. Azarkane M, Boussakri H, Shimi M, Elibrahimi A, Elmrini A. Les complications tardives de prothèse totale de la hanche: à propos de 42 cas. *Pan Afr Med J*. 2013;2.
37. Jugnet PM, CHU de Nice. Traitement de l'arthrose de hanche par prothèse totale [Internet]. 2010. Disponible sur: http://www.chirurgie-orthopedique-nice.com/arthrose_prothese_hanche.html
38. SOFCOT. Informations concernant les prothèses totales de hanche [Internet]. 2019 [cité 21 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.sofcot.fr/>
39. Scott MJ, Baldini G, Fearon KCH, Feldheiser A, Feldman LS, Gan TJ, et al. Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) for gastrointestinal surgery, part 1: pathophysiological considerations. *Acta Anaesthesiol Scand*. nov 2015;59(10):1212-31.
40. Feroci F, Lenzi E, Baraghini M, Garzi A, Vannucchi A, Cantafio S, et al. Fast-track Surgery in Real Life: How Patient Factors Influence Outcomes and Compliance With an Enhanced Recovery Clinical Pathway After Colorectal Surgery. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 1 juin 2013;23:259-65.
41. Alfonsi P, Slim K, Chauvin M, Mariani P, Faucheron J-L, Fletcher D. Réhabilitation rapide après une chirurgie colorectale programmée. *Ann Fr Anesth Réanimation*. mai 2014;33(5):370-84.
42. Haute Autorité de Santé (HAS). Rapport d'orientation - Programmes de récupération améliorée après chirurgie (RAAC) : état des lieux et perspectives. 2016.
43. Kehlet H, Slim K. The future of fast-track surgery. *BJS Br J Surg*. 2012;99(8):1025-6.
44. Nelson G, Kiyang LN, Crumley ET, Chuck A, Nguyen T, Faris P, et al. Implementation of Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Across a Provincial Healthcare System: The ERAS Alberta Colorectal Surgery Experience. *World J Surg*. 1 mai 2016;40(5):1092-103.
45. Lee L, Li C, Landry T, Latimer E, Carli F, Fried GM, et al. A Systematic Review of Economic Evaluations of Enhanced Recovery Pathways for Colorectal Surgery. *Ann Surg*. avr 2014;259(4):670–676.
46. Lemanu DP, Singh PP, Stowers MDJ, Hill AG. A systematic review to assess cost effectiveness of enhanced recovery after surgery programmes in colorectal surgery. *Colorectal Dis*. 2014;16(5):338-46.
47. Relph S, Bell A, Sivashanmugarajan V, Munro K, Chigwidden K, Lloyd S, et al. Cost effectiveness of enhanced recovery after surgery programme for vaginal hysterectomy: a

- comparison of pre and post-implementation expenditures. *Int J Health Plann Manage.* 2014;29(4):399-406.
48. Sammour T, Zargar-Shoshtari K, Bhat A, Kahokehr A, Hill A. A programme of Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) is a cost-effective intervention in elective colonic surgery. *N Z Med J.* 30 juill 2010;123:61-70.
 49. Roulin D, Donadini A, Gander S, Griesser A-C, Blanc C, Hübner M, et al. Cost-effectiveness of the implementation of an enhanced recovery protocol for colorectal surgery. *BJS Br J Surg.* 2013;100(8):1108-14.
 50. Joliat G-R, Labgaa I, Petermann D, Hübner M, Griesser A-C, Demartines N, et al. Cost-benefit analysis of an enhanced recovery protocol for pancreaticoduodenectomy. *BJS Br J Surg.* 2015;102(13):1676-83.
 51. Kahokehr AA, Thompson L, Thompson M, Soop M, Hill AG. Enhanced recovery after surgery (ERAS) workshop: effect on attitudes of the perioperative care team. *J Perioper Pract.* juill 2012;22(7):237-41.
 52. Université Paris Descartes. DU Médecine péri-opératoire, de réhabilitation précoce et de chirurgie ambulatoire [Internet]. 2019 [cité 6 avr 2020]. Disponible sur: https://odf.parisdescartes.fr/fr/formations/feuilleter-le-catalogue/sciences-technologies-sante-STS/diplome-d-universite-1/du-medecine-peri-operatoire-de-rehabilitation-precoce-et-de-chirurgie-ambulatoire-XUT2_141.html
 53. Lyon A, Solomon MJ, Harrison JD. A Qualitative Study Assessing the Barriers to Implementation of Enhanced Recovery After Surgery. *World J Surg.* 1 juin 2014;38(6):1374-80.
 54. Pearsall E, Meghji Z, Pitzul K, Aarts M-A, McKenzie M, McLeod R, et al. A Qualitative Study to Understand the Barriers and Enablers in Implementing an Enhanced Recovery After Surgery Program. *Ann Surg.* janv 2015;261(1):92-6.
 55. Mortensen K, Nilsson M, Slim K, Schäfer M, Mariette C, Braga M, et al. Consensus guidelines for enhanced recovery after gastrectomy. *BJS Br J Surg.* 2014;101(10):1209-29.
 56. Kehlet H. Future perspectives and research initiatives in fast-track surgery. *Langenbecks Arch Surg.* 1 sept 2006;391(5):495-8.
 57. Findlay JM, Gillies RS, Millo J, Sgromo B, Marshall REK, Maynard ND. Enhanced recovery for esophagectomy: a systematic review and evidence-based guidelines. *Ann Surg.* mars 2014;259(3):413-31.
 58. Bernard H, Foss M. The impact of the enhanced recovery after surgery (ERAS) programme on community nursing. *Br J Community Nurs.* 2 avr 2014;19(4):184-8.
 59. Haute Autorité de Santé (HAS). Critères de suivi en rééducation et d'orientation en ambulatoire ou en SSR après arthroplastie totale du genou. 2008.
 60. Gordon CR, Rezzadeh KS, Li A, Vardanian A, Zelken J, Shores JT, et al. Digital mobile technology facilitates HIPAA-sensitive perioperative messaging, improves physician-patient communication, and streamlines patient care. *Patient Saf Surg* [Internet]. 23 mai 2015 [cité 13 mars 2020];9. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4487585/>

61. Groupe francophone de Réhabilitation Améliorée après Chirurgie. Grace Asso [Internet]. 2020 [cité 19 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.grace-asso.fr/>
62. ERAS society. ERAS society Website [Internet]. 2020 [cité 19 mars 2020]. Disponible sur: <https://erassociety.org/>
63. Cerantola Y, Valerio M, Persson B, Jichlinski P, Ljungqvist O, Hubner M, et al. Guidelines for perioperative care after radical cystectomy for bladder cancer: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) society recommendations. *Clin Nutr.* 1 déc 2013;32(6):879-87.
64. Lassen K, Coolsen MME, Slim K, Carli F, de Aguilar-Nascimento JE, Schäfer M, et al. Guidelines for Perioperative Care for Pancreaticoduodenectomy: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society Recommendations. *World J Surg.* 1 févr 2013;37(2):240-58.
65. Thorell A, MacCormick AD, Awad S, Reynolds N, Roulin D, Demartines N, et al. Guidelines for Perioperative Care in Bariatric Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society Recommendations. *World J Surg.* sept 2016;40(9):2065-83.
66. Gustafsson UO, Scott MJ, Schwenk W, Demartines N, Roulin D, Francis N, et al. Guidelines for perioperative care in elective colonic surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society recommendations. *World J Surg.* févr 2013;37(2):259-84.
67. Nygren J, Thacker J, Carli F, Fearon KCH, Norderval S, Lobo DN, et al. Guidelines for perioperative care in elective rectal/pelvic surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society recommendations. *Clin Nutr.* 1 déc 2012;31(6):801-16.
68. Nelson G, Bakkum-Gamez J, Kalogera E, Glaser G, Altman A, Meyer LA, et al. Guidelines for perioperative care in gynecologic/oncology: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society recommendations—2019 update. *Int J Gynecol Cancer* [Internet]. 1 mai 2019 [cité 17 mars 2020];29(4). Disponible sur: <https://ijgc.bmj.com/content/29/4/651>
69. Nelson G, Altman AD, Nick A, Meyer LA, Ramirez PT, Achantari C, et al. Guidelines for pre- and intra-operative care in gynecologic/oncology surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society recommendations — Part I. *Gynecol Oncol.* 1 févr 2016;140(2):313-22.
70. Vidal. Thrombose veineuse profonde : prophylaxie en chirurgie. 2020.
71. Samama C-M, Gafsou B, Jeandel T, Laporte S, Steib A, Marret E, et al. Prévention de la maladie thromboembolique veineuse postopératoire. Actualisation 2011. Texte court. *Ann Fr Anesth Réanimation.* déc 2011;30(12):947-51.
72. Haute Autorité de Santé (HAS). Commission de transparence : Rivaroxaban. 2018 janv.
73. Haute Autorité de Santé (HAS). Commission de transparence : Apixaban. 2018 janv.
74. Revankar N, Patterson J, Kadambi A, Raymond V, El-Hadi W. A canadian study of cost-effectiveness of Apixaban compared with Enoxaparin for postsurgical venous thromboembolism prevention. *Postgrad Med.* juill 2013;125(4):141-54.
75. McCullagh L, Tilson L, Walsh C, Barry M. A cost-effectiveness model comparing Rivaroxaban and Dabigatran etexilate with Enoxaparin sodium as thromboprophylaxis after total hip and total knee replacement in the Irish healthcare system setting. *Pharmacoeconomics.* 2009;27(10):829-46.

76. Kotirum S, Chongmelaxme B, Chaiyakunapruk N. A cost-utility analysis of Dabigatran, Enoxaparine, and usual care for venous thromboprophylaxis after hip or knee replacement surgery in Thailand. *J Thromb Thrombolysis*. 4 oct 2016;
77. Zindel S, Stock S, Muller D, Stollenwerk B. A multi-perspective cost-effectiveness analysis comparing Rivaroxaban with Enoxaparin sodium for thromboprophylaxis after total hip and knee replacement in the German healthcare setting. *BioMed Cent Health Serv Res*. 2012;12(192):1-14.
78. Bouee S, Zufferey P, Fagnani F. Bénéfice économique de Pradaxa en thromboprophylaxie après prothèse totale de hanche ou de genou. *Thérapie*. 24 mai 2009;64(4):249-57.
79. Duran A, Sengupta N, Diamantopoulos A, Forster F, Kwong LM, Lees M. Cost outcomes associated with Rivaroxaban vs Enoxaparin for the prevention of postsurgical venous thromboembolism from a US payer's perspective. *J Med Econ*. 24 oct 2011;14(6):824-34.
80. Monreal M, Folkerts K, Diamantopoulos A, Imberti D, Brosa M. Cost-effectiveness impact of Rivaroxaban versus new and existing prophylaxis for the prevention of thromboembolism after total knee or hip replacement surgery in France, Italy and Spain. *Thromb Haemost*. 22 août 2013;110:987-94.
81. Yan X, Gu X, Xu Z. Cost-effectiveness of different strategies for the prevention of venous thromboembolism after total hip replacement in China. *Adv Ther*. 18 sept 2016;34:466-80.
82. Yan X, Gu X, Zhou L, Lin H, Wu B. Cost-effectiveness of Apixaban and Enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement in China. *Clin Drug Investig*. 31 août 2016;
83. Diamantopoulos A, Lees M, Wells PS, Forster F, Ananthapavan J, McDonald H. Cost-effectiveness of Rivaroxaban versus Enoxaparin for the prevention of postsurgical venous thromboembolism in Canada. *Thromb Haemost*. 30 août 2010;(104):760-70.
84. Rytberg L, Diamantopoulos A, Forster F, Lees M, Fräschke A, Björholt I. Cost-effectiveness of Rivaroxaban versus Heparins for prevention of venous thromboembolism after total hip or knee surgery in Sweden. *PharmacoEconomics*. 2011;11(5):601-15.
85. Duran A, Sengupta N, Diamantopoulos A, Forster F, Kwong LM, Lees M. Cost-effectiveness of Rivaroxaban vs Enoxaparin for prevention of post-surgical venous thromboembolism from a US payer's perspective. *PharmacoEconomics*. 2012;30(2):87-101.
86. Wolowacz SE, Roskell NS, Maciver F, Beard SM, Robinson PA, Plumb JM, et al. Economic evaluation of Dabigatran etexilate for the prevention of venous thromboembolism after total knee and hip replacement surgery. *Clin Ther*. 2009;31(1):194-212.
87. Gomez-Outes A, Avendano-Sola C, Terleira-Fernandez AI, Vargas-Castrillon E. Pharmacoeconomic evaluation of Dabigatran, Rivaroxaban and Apixaban versus Enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee or hip replacement in Spain. *PharmacoEconomics*. 4 juin 2014;
88. Mahmoudi M, Sobieraj DM. The cost-effectiveness of direct oral factor Xa inhibitors compared with Low Molecular Weight Heparin for the prevention of venous

- thromboembolism prophylaxis in total hip or knee replacement surgery. *Pharmacotherapy*. 2013;
89. Haute Autorité de Santé (HAS). Guide méthodologique - Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS. 2011.
 90. Berstock JR, Beswick AD, Lenguerrand E, Whitehouse MR, Blom AW. Mortality after total hip replacement surgery. *Bone Jt Res*. 1 juin 2014;3(6):175-82.
 91. Lie SA, Pratt N, Ryan P, Engesaeter LB, Havelin LI, Furnes O, et al. Duration of the increase in early postoperative mortality after elective hip and knee replacement. *J Bone Jt Surg Am*. 2010;92(1):58-63.
 92. Pedersen AB, Baron JA, Overgaard S, Johnsen SP. Short- and long-term mortality following primary total hip replacement for osteoarthritis: A danish nationwide epidemiological study. *J Bone Jt Surg Am*. févr 2011;93(2):172-7.
 93. Institut national de la statistique et des études économiques (INSEE). Espérance de vie à divers âges - Données annuelles de 1994 à 2019 [Internet]. 2020 [cité 2 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2416631#tableau-figure1>
 94. Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, Pineo G, Chen D, Hornick P. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomised double-blind trial. *The Lancet*. mars 2010;375(9717):807-15.
 95. Lassen MR, Gallus A, Raskob GE, Pineo G, Chen D, Ramirez LM. Apixaban versus Enoxaparin for Thromboprophylaxis after Hip Replacement. *N Engl J Med*. 23 déc 2010;363(26):2487-98.
 96. Morris MF, Gardner BA, Gotway MB, Thomsen KM, Scott Harmsen W, Araoz PA. CT Findings and Long-Term Mortality after Pulmonary Embolism. *AJR*. juin 2012;(198):1346-52.
 97. Prandoni P, Lensing AW, Prins MR. Long-term outcomes after deep venous thrombosis of the lower extremities. *Vasc Med*. 1998;(3):57-60.
 98. Hunt LP, Ben-Sholmo Y, Whitehouse MR, Porter ML, Blom AW. The Main Cause of Death Following Primary Total Hip and Knee Replacement for Osteoarthritis. *J Bone Jt Surg Am*. 5 avr 2017;99(7):565-75.
 99. Raskob GE, Gallus AS, Pineo GF, Chen D, Ramirez L-M, Wright RT, et al. Apixaban *versus* enoxaparin for thromboprophylaxis after hip or knee replacement: pooled analysis of major venous thromboembolism and bleeding in 8464 patients from the ADVANCE-2 and ADVANCE-3 trials. *J Bone Joint Surg Br*. févr 2012;94-B(2):257-64.
 100. Résumé des caractéristiques du produit - LOVENOX 4 000 UI (40 mg)/0,4 ml, solution injectable en seringue préremplie - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 30 avr 2020]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60782303&typedoc=R>
 101. Ministère de la santé et des solidarités. Fiche info - ELIQUIS 2,5 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 30 avr 2020]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=69340279>

102. Assurance Maladie. Nomenclature Générale des Actes Professionnels (NGAP) restant en vigueur depuis la décision UNCAM du 11 mars 2005. 2020.
103. Ribinik P, Le Moine F, de Korvin G, Coudeyre E, Genty M, Rannou F, et al. Physical and Rehabilitation Medicine (PRM) care pathways: “Patients after total hip arthroplasty”. *Ann Phys Rehabil Med.* nov 2012;55(8):540-5.
104. Ribinik P, Le Moine F, de Korvin G, Coudeyre E, Genty M, Rannou F, et al. Physical and Rehabilitation Medicine (PRM) care pathways: “Patients after total knee arthroplasty”. *Ann Phys Rehabil Med.* nov 2012;55(8):533-9.
105. Assurance Maladie. Base de médicaments et Informations tarifaires [Internet]. [cité 30 avr 2020]. Disponible sur: http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/bdm_it/index_presentation.php?p_site=AMELI
106. Sécurité Sociale. Liste des produits et prestations remboursables prévue à l’article 165-1 du code de la Sécurité Sociale. 2020.
107. Ministère de la santé et des solidarités. Avis relatif à l’avenant n° 20 à la convention nationale du 04 avril 2012 organisant les rapports entre les pharmaciens titulaires d’officine et l’assurance maladie. mai 29, 2020.
108. Assurance Maladie. Table nationale de biologie base de référence (version 62 du 02/06/2020).
109. ATIH - Agence technique de l’information sur l’hospitalisation. MCO par GHM ou racine [Internet]. [cité 30 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.scansante.fr/applications/statistiques-activite-MCO-par-GHM>
110. Haute Autorité de Santé (HAS). Annexe - Commission de la transparence - Rapport d’évaluation des médicaments anticoagulants oraux. 2018 p. 1-128.
111. Agence Nationale des Médicaments et autres produit de Santé. Les anticoagulants en France en 2014 : Etat des lieux, Synthèse et Surveillance. 2014 avr p. 1-78.
112. Keanon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, et al. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* févr 2012;141(2):419-96.

LA LISTE DES ANNEXES

Annexe 1 : Les études issues de la recherche bibliographique	108
Annexe 2 : La méthodologie des études issues de la recherche bibliographique.....	110
Annexe 3 : Les résultats des études issues de la recherche bibliographique.....	112
Annexe 4 : Le parcours patient standard	114
Annexe 5 : Le parcours patient TVP	117
Annexe 6 : Le parcours patient EP traitée	120
Annexe 7 : Le parcours patient saignement	123
Annexe 8 : Le parcours patient EP fatale	125
Annexe 9 : Le questionnaire EQ-5D	127
Annexe 10 : Coûts de chaque stratégie en fonction du temps pour un taux d'augmentation de l'Apixaban de 10 % par an - Analyse de sensibilité.....	129
Annexe 11 : Coûts de chaque stratégie en fonction du temps pour un taux d'augmentation de l'Apixaban de 20 % par an - Analyse de sensibilité.....	130

Annexe 1 : Les études issues de la recherche bibliographique

Pays de la population étudiée	Auteurs	Articles	Code littéral attribué
Allemagne	Zindel S, Stock S, Muller D, Stollenwerk B.	<i>A multi-perspective cost-effectiveness analysis comparing Rivaroxaban with Enoxaparin sodium for thromboprophylaxis after total hip and knee replacement in the German healthcare setting</i>	A
Espagne	Gomez-Outes A, Avendano-Sola C, Terleira-Fernandez AI, Vargas-Castrillon E.	<i>Pharmacoeconomic evaluation of Dabigatran, Rivaroxaban and Apixaban versus Enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee or hip replacement in Spain</i>	B
France	Bouee S, Zufferey P, Fagnani F.	<i>Bénéfice économique de Pradaxa en thromboprophylaxie après prothèse totale de hanche ou de genou</i>	C
Irlande	McCullagh L, Tilson L, Walsh C, Barry M.	<i>A cost-effectiveness model comparing Rivaroxaban and Dabigatran etexilate with Enoxaparin sodium as thromboprophylaxis after total hip and total knee replacement in the Irish healthcare system setting</i>	D
Royaume-Uni	Wolowacz SE, Roskell NS, Maciver F, Beard SM, Robinson PA, Plumb JM, et al.	<i>Economic evaluation of Dabigatran etexilate for the prevention of venous thromboembolism after total knee and hip replacement surgery</i>	E
Suède	Ryttberg L, Diamantopoulos A, Forster F, Lees M, Fraschke A, Björholt I.	<i>Cost-effectiveness of Rivaroxaban versus Heparins for prevention of venous thromboembolism after total hip or knee surgery in Sweden</i>	F
Européenne	Monreal M, Folkerts K, Diamantopoulos A, Imberti D, Brosa M.	<i>Cost-effectiveness impact of Rivaroxaban versus new and existing prophylaxis for the prevention of thromboembolism after total knee or hip replacement surgery in France, Italy and Spain</i>	G

Canada	Revankar N, Patterson J, Kadambi A, Raymond V, El-Hadi W.	<i>A canadian study of cost-effectiveness of Apixaban compared with Enoxaparin for postsurgical venous thromboembolism prevention</i>	H
	Diamantopoulos A, Lees M, Wells PS, Forster F, Ananthapavan J, McDonald H.	<i>Cost-effectiveness of Rivaroxaban versus Enoxaparin for the prevention of postsurgical venous thromboembolism in Canada</i>	I
Etats-Unis	Duran A, Sengupta N, Diamantopoulos A, Forster F, Kwong LM, Lees M.	<i>Cost outcomes associated with Rivaroxaban vs Enoxaparin for the prevention of postsurgical venous thromboembolism from a US payer's perspective</i>	J
	Duran A, Sengupta N, Diamantopoulos A, Forster F, Kwong LM, Lees M.	<i>Cost-effectiveness of Rivaroxaban vs Enoxaparin for prevention of post-surgical venous thromboembolism from a US payer's perspective</i>	K
	Mahmoudi M, Sobieraj DM.	<i>The cost-effectiveness of direct oral factor Xa inhibitors compared with Low Molecular Weight Heparin for the prevention of venous thromboembolism prophylaxis in total hip or knee replacement surgery</i>	L
Chine	Yan X, Gu X, Xu Z.	<i>Cost-effectiveness of different strategies for the prevention of venous thromboembolism after total hip replacement in China</i>	M
	Yan X, Gu X, Zhou L, Lin H, Wu B.	<i>Cost-effectiveness of Apixaban and Enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement in China</i>	N
Thaïlande	Kotirum S, Chongmelaxme B, Chaiyakunapruk N.	<i>A cost-utility analysis of Dabigatran, Enoxaparine, and usual care for venous thromboprophylaxis after hip or knee replacement surgery in Thailand</i>	O

Annexe 2 : La méthodologie des études issues de la recherche bibliographique

Etude	Analyse	Prothèse totale	Module 1	Module 2	Module Markov (cycle=1 an)	AOD étudiés	Etudes pivots utilisées	Conflits d'intérêts (enlever les noms)
A	Coût-efficacité	Hanche Genou	90 jours 90 jours			Rivaroxaban	RECORD 1 ; 3	Non
B	Coût-utilité	Hanche Genou	90 jours 90 jours			Rivaroxaban Dabigatran Apixaban	Autre source	Laboratoires commercialisant le Rivaroxaban et l'Apixaban
C	Impact budgétaire	Hanche Genou	33 jours 8 jours			Dabigatran	Autre source	Non renseigné
D	Coût-utilité	Hanche Genou	180 jours 180 jours			Rivaroxaban Dabigatran	RECORD 2 ; 3 RE-NOVATE RE-MODEL	Non
E	Coût-utilité	Hanche Genou	70 jours 70 jours		Jusqu'au décès	Dabigatran	RE-NOVATE RE-MODEL	Laboratoire commercialisant le Dabigatran
F	Coût-utilité	Hanche Genou	35 jours 14 jours	55 jours 76 jours	5 ans	Rivaroxaban	RECORD 2 ; 3	Laboratoire commercialisant le Rivaroxaban
G	Coût-utilité	Hanche Genou	35 jours 35 jours	55 jours 55 jours	5 ans	Rivaroxaban Dabigatran	RECORD 1 ; 2 ; 3 RE-NOVATE RE-MODEL	Laboratoire commercialisant le Rivaroxaban
H	Coût-utilité	Hanche Genou	90 jours 90 jours		5 ans	Apixaban	ADVANCE 1 ; 2 ; 3	Plusieurs laboratoires dont ceux commercialisant l'Apixaban et l'Enoxaparine

I	Coût- utilité	Hanche Genou	90 jours 90 jours		5 ans	Rivaroxaban	RECORD 1 ; 3	Plusieurs laboratoires dont ceux commercialisant le Rivaroxaban et l'Enoxaparine
J	Coût- efficacité	Hanche Genou	35 jours 14 jours	55 jours 76 jours	5 ans	Rivaroxaban	RECORD 1 ; 2 ; 3 ; 4	Plusieurs laboratoires dont celui commercialisant le Rivaroxaban
K	Coût- utilité	Hanche Genou	35 jours 14 jours	55 jours 76 jours	5 ans	Rivaroxaban	RECORD 1 ; 2 ; 3 ; 4	Plusieurs laboratoires dont ceux commercialisant le Rivaroxaban et l'Enoxaparine
L	Coût- utilité	Hanche Genou	180 jours 180 jours			Rivaroxaban Apixaban	RECORD 2 ; 3 ; 4 ADVANCE 2 ; 3	Non renseigné
M	Coût- utilité	Hanche	180 jours		5 ans	Rivaroxaban Apixaban	RECORD 1 ADVANCE 3	Laboratoire commercialisant l'Enoxaparine
N	Coût- utilité	Genou	180 jours		5 ans	Apixaban	ADVANCE 2	Laboratoire commercialisant l'Enoxaparine
O	Coût- utilité	Hanche Genou	90 jours 90 jours			Dabigatran	Autre source	Laboratoire commercialisant le Dabigatran

Annexe 3 : Les résultats des études issues de la recherche bibliographique

<u>Etude</u>	<u>ETEV engendrés</u>	<u>Saignements engendrés</u>	<u>QALY</u>	<u>Coûts engendrés</u>	<u>Conclusion vs Enoxaparine</u>
A	Rivaroxaban < Enoxaparine			Rivaroxaban < Enoxaparine	Rivaroxaban coût-efficace
B	Rivaroxaban < Enoxaparine Dabigatran < Enoxaparine (PTG) Dabigatran = Enoxaparine (PTH) Apixaban = Enoxaparine		Rivaroxaban = Enoxaparine Dabigatran = Enoxaparine Apixaban = Enoxaparine	Rivaroxaban < Enoxaparine Dabigatran < Enoxaparine Apixaban < Enoxaparine, Rivaroxaban, Dabigatran	Rivaroxaban coût-utile Dabigatran coût-utile Apixaban coût-utile
D			Rivaroxaban > Enoxaparine, Dabigatran	Rivaroxaban < Enoxaparine, Dabigatran	Rivaroxaban coût-utile
E	Dabigatran = Enoxaparine	Dabigatran = Enoxaparine	Dabigatran = Enoxaparine	Dabigatran < Enoxaparine	Dabigatran coût-utile
F			Rivaroxaban > Enoxaparine, Daltéparine	Rivaroxaban < Enoxaparine, Daltéparine	Rivaroxaban coût-utile
G	Rivaroxaban < Enoxaparine, Dabigatran		Rivaroxaban > Enoxaparine, Dabigatran	Rivaroxaban < Enoxaparine, Dabigatran	Rivaroxaban coût-utile
H	Apixaban < Enoxaparine	Apixaban > Enoxaparine	Apixaban > Enoxaparine	Apixaban < Enoxaparine	Apixaban coût-utile
I	Rivaroxaban < Enoxaparine		Rivaroxaban > Enoxaparine	Rivaroxaban < Enoxaparine	Rivaroxaban coût-utile
J	Rivaroxaban < Enoxaparine			Rivaroxaban < Enoxaparine	Rivaroxaban coût-efficace
K	Rivaroxaban < Enoxaparine		Rivaroxaban > Enoxaparine	Rivaroxaban < Enoxaparine	Rivaroxaban coût-utile
L			Rivaroxaban > Enoxaparine Apixaban > Enoxaparine	Rivaroxaban < Enoxaparine Apixaban < Enoxaparine	Rivaroxaban coût-utile Apixaban coût-utile

M			Rivaroxaban < Enoxaparine Apixaban > Enoxaparine	Rivaroxaban > Enoxaparine Apixaban > Enoxaparine	Rivaroxaban dominé Apixaban non coût-utile
N			Apixaban > Enoxaparine	Apixaban > Enoxaparine	Apixaban dominé
O	Dabigatran < Enoxaparine	Dabigatran > Enoxaparine	Dabigatran > Enoxaparine	Dabigatran < Enoxaparine	Dabigatran coût-utile

Annexe 4 : Le parcours patient standard

	Stratégie Enoxaparine Hanche et Genou	Stratégie Apixaban Hanche	Stratégie Apixaban Hanche
J1	Dispensation à l'officine (médicaments, matériel, honoraires de dispensation) Début du traitement Injection sous-cutanée (AMI1) Prélèvement sanguin (AMI1,5/B25) Bilan de rééducation (AMK10,7)	Dispensation à l'officine (médicaments, matériel, honoraires de dispensation) Début du traitement Bilan de rééducation (AMK10,7)	Dispensation à l'officine (médicaments, matériel, honoraires de dispensation) Début du traitement Bilan de rééducation (AMK10,7)
J2	Injection sous-cutanée (AMI1) Réfection de pansement (AMI2)	Réfection de pansement (AMI2)	Réfection de pansement (AMI2)
J3	Injection sous-cutanée (AMI1)		
J4	Injection sous-cutanée (AMI1) Prélèvement sanguin (AMI1,5/B25) Réfection de pansement (AMI2) Séance de rééducation (AMS7,5)	Réfection de pansement (AMI2) Séance de rééducation (AMS7,5)	Réfection de pansement (AMI2) Séance de rééducation (AMS7,5)
J5	Injection sous-cutanée (AMI1)		
J6	Injection sous-cutanée (AMI1) Réfection de pansement (AMI2) Séance de rééducation (AMS7,5)	Réfection de pansement (AMI2) Séance de rééducation (AMS7,5)	Réfection de pansement (AMI2) Séance de rééducation (AMS7,5)
J7	Injection sous-cutanée (AMI1)		
J8	Injection sous-cutanée (AMI1) Prélèvement sanguin (AMI1,5/B25) Réfection de pansement (AMI2) Séance de rééducation (AMS7,5)	Réfection de pansement (AMI2) Séance de rééducation (AMS7,5)	Réfection de pansement (AMI2) Séance de rééducation (AMS7,5)
J9	Injection sous-cutanée (AMI1)		
J10	Injection sous-cutanée (AMI1) Réfection de pansement (AMI2)	Réfection de pansement (AMI2)	Réfection de pansement (AMI2)
J11	Injection sous-cutanée (AMI1) Prélèvement sanguin (AMI1,5/B25)	Séance de rééducation (AMS7,5)	Séance de rééducation (AMS7,5)

	Séance de rééducation (AMS7,5)		
J12	Injection sous-cutanée (AMI1) Réfection de pansement (AMI2)	Réfection de pansement (AMI2)	Réfection de pansement (AMI2)
J13	Injection sous-cutanée (AMI1) Séance de rééducation (AMS7,5)	Séance de rééducation (AMS7,5)	Séance de rééducation (AMS7,5)
J14	Injection sous-cutanée (AMI1) Réfection de pansement (AMI2)	Réfection de pansement (AMI2)	Réfection de pansement (AMI2) Fin du traitement
J15	Injection sous-cutanée (AMI1) Ablation des fils (AMI2) Prélèvement sanguin (AMI1,5/B25) Séance de rééducation (AMS7,5)	Ablation des fils (AMI2) Séance de rééducation (AMS7,5)	Ablation des fils (AMI2) Séance de rééducation (AMS7,5)
J16	Injection sous-cutanée (AMI1)		
J17	Injection sous-cutanée (AMI1)		
J18	Injection sous-cutanée (AMI1) Séance de rééducation (AMS7,5)	Séance de rééducation (AMS7,5)	Séance de rééducation (AMS7,5)
J19	Injection sous-cutanée (AMI1) Prélèvement sanguin (AMI1,5/B25)		
J20	Injection sous-cutanée (AMI1) Séance de rééducation (AMS7,5)	Séance de rééducation (AMS7,5)	Séance de rééducation (AMS7,5)
J21	Injection sous-cutanée (AMI1)		
J22	Injection sous-cutanée (AMI1) Prélèvement sanguin (AMI1,5/B25) Séance de rééducation (AMS7,5)	Séance de rééducation (AMS7,5)	Séance de rééducation (AMS7,5)
J23	Injection sous-cutanée (AMI1)		
J24	Injection sous-cutanée (AMI1)		
J25	Injection sous-cutanée (AMI1) Séance de rééducation (AMS7,5)	Séance de rééducation (AMS7,5)	Séance de rééducation (AMS7,5)
J26	Injection sous-cutanée (AMI1)		
J27	Injection sous-cutanée (AMI1) Séance de rééducation (AMS7,5)	Séance de rééducation (AMS7,5)	Séance de rééducation (AMS7,5)
J28	Injection sous-cutanée (AMI1)		

J29	Injection sous-cutanée (AMI1) Prélèvement sanguin (AMI1,5/B25) Séance de rééducation (AMS7,5)	Séance de rééducation (AMS7,5)	Séance de rééducation (AMS7,5)
J30	Injection sous-cutanée (AMI1)		
J31	Injection sous-cutanée (AMI1)		
J32	Injection sous-cutanée (AMI1) Séance de rééducation (AMS7,5)	Séance de rééducation (AMS7,5)	Séance de rééducation (AMS7,5)
J33	Injection sous-cutanée (AMI1)		
J34	Injection sous-cutanée (AMI1) Séance de rééducation (AMS7,5)	Séance de rééducation (AMS7,5)	Séance de rééducation (AMS7,5)
J35	Injection sous-cutanée (AMI1) Fin du traitement	Fin du traitement	
J36	Séance de rééducation (AMS7,5)	Séance de rééducation (AMS7,5)	Séance de rééducation (AMS7,5)
J37			
J38			
J39	Séance de rééducation (AMS7,5)	Séance de rééducation (AMS7,5)	Séance de rééducation (AMS7,5)
J40			
J41	Séance de rééducation (AMS7,5)	Séance de rééducation (AMS7,5)	Séance de rééducation (AMS7,5)
J42			

Annexe 5 : Le parcours patient TVP

	Stratégie Enoxaparine Hanche et Genou	Stratégie Apixaban Hanche	Stratégie Apixaban Hanche
J1	Dispensation à l'officine (médicaments, matériel, honoraires de dispensation) Début du traitement Injection sous-cutanée (AMI1) Prélèvement sanguin (AMI1,5/B25) Bilan de rééducation (AMK10,7)	Dispensation à l'officine (médicaments, matériel, honoraires de dispensation) Début du traitement Bilan de rééducation (AMK10,7)	Dispensation à l'officine (médicaments, matériel, honoraires de dispensation) Début du traitement Bilan de rééducation (AMK10,7)
J2	Injection sous-cutanée (AMI1) Réfection de pansement (AMI2)	Réfection de pansement (AMI2)	Réfection de pansement (AMI2)
J3	Injection sous-cutanée (AMI1)		
J4	Injection sous-cutanée (AMI1) Prélèvement sanguin (AMI1,5/B25) Réfection de pansement (AMI2) Séance de rééducation (AMS7,5)	Réfection de pansement (AMI2) Séance de rééducation (AMS7,5)	Réfection de pansement (AMI2) Séance de rééducation (AMS7,5)
J5	Injection sous-cutanée (AMI1)		
J6	Injection sous-cutanée (AMI1) Réfection de pansement (AMI2) Séance de rééducation (AMS7,5)	Réfection de pansement (AMI2) Séance de rééducation (AMS7,5)	Réfection de pansement (AMI2) Séance de rééducation (AMS7,5)
J7	Injection sous-cutanée (AMI1)		
J8	Injection sous-cutanée (AMI1) Prélèvement sanguin (AMI1,5/B25) Réfection de pansement (AMI2) Séance de rééducation (AMS7,5)	Réfection de pansement (AMI2) Séance de rééducation (AMS7,5)	Réfection de pansement (AMI2) Séance de rééducation (AMS7,5)
J9	Injection sous-cutanée (AMI1)		
J10	Injection sous-cutanée (AMI1) Réfection de pansement (AMI2)	Réfection de pansement (AMI2)	Réfection de pansement (AMI2)
J11	Injection sous-cutanée (AMI1) Prélèvement sanguin (AMI1,5/B25) Séance de rééducation (AMS7,5)	Séance de rééducation (AMS7,5)	Séance de rééducation (AMS7,5)
J12	Injection sous-cutanée (AMI1) Réfection de pansement (AMI2)	Réfection de pansement (AMI2)	Réfection de pansement (AMI2)
J13	Injection sous-cutanée (AMI1)	Séance de rééducation (AMS7,5)	Séance de rééducation (AMS7,5)

	Séance de rééducation (AMS7,5)		
J14	Injection sous-cutanée (AMI1) Réfection de pansement (AMI2)	Réfection de pansement (AMI2)	Réfection de pansement (AMI2) Fin du traitement
J15	Injection sous-cutanée (AMI1) Ablation des fils (AMI2) Prélèvement sanguin (AMI1,5/B25) Séance de rééducation (AMS7,5)	Ablation des fils (AMI2) Séance de rééducation (AMS7,5)	Ablation des fils (AMI2) Séance de rééducation (AMS7,5)
J16	Injection sous-cutanée (AMI1)		
J17	Injection sous-cutanée (AMI1)		
J18	Injection sous-cutanée (AMI1) Séance de rééducation (AMS7,5)	Séance de rééducation (AMS7,5)	Séance de rééducation (AMS7,5)
J19	Injection sous-cutanée (AMI1) Prélèvement sanguin (AMI1,5/B25)		
J20	Injection sous-cutanée (AMI1) Séance de rééducation (AMS7,5)	Séance de rééducation (AMS7,5)	Séance de rééducation (AMS7,5)
J21	Injection sous-cutanée (AMI1)		
J22	Hospitalisation pour thrombophlébites veineuses (GHM05M07) Arrêt du traitement	Hospitalisation pour thrombophlébites veineuses (GHM05M07) Arrêt du traitement	Hopitalisation pour thrombophlébites veineuses (GHM05M07)
J23			
J24			
J25			
J26			
J27			
J28	Dispensation à l'officine (médicaments, honoraires de dispensation) Reprise du traitement, au long cours Injection sous-cutanée (AMI1) Prélèvement sanguin (AMI1,5/B25)	Dispensation à l'officine (médicaments, honoraires de dispensation) Reprise du traitement, au long cours	Dispensation à l'officine (médicaments, honoraires de dispensation) Instauration d'Apixaban au long cours
J29	Injection sous-cutanée (AMI1) Séance de rééducation (AMS7,5)	Séance de rééducation (AMS7,5)	Séance de rééducation (AMS7,5)
J30	Injection sous-cutanée (AMI1)		
J31	Injection sous-cutanée (AMI1) Prélèvement sanguin (AMI1,5/B25)		
J32	Injection sous-cutanée (AMI1) Séance de rééducation (AMS7,5)	Séance de rééducation (AMS7,5)	Séance de rééducation (AMS7,5)
J33	Injection sous-cutanée (AMI1)		
J34	Injection sous-cutanée (AMI1) Séance de rééducation (AMS7,5)	Séance de rééducation (AMS7,5)	Séance de rééducation (AMS7,5)
J35	Injection sous-cutanée (AMI1)		

	Prélèvement sanguin (AMI1,5/B25)		
J36	Injection sous-cutanée (AMI1) Séance de rééducation (AMS7,5)	Séance de rééducation (AMS7,5)	Séance de rééducation (AMS7,5)
J37	Injection sous-cutanée (AMI1)		
J38	Injection sous-cutanée (AMI1) Prélèvement sanguin (AMI1,5/B25)		
J39	Injection sous-cutanée (AMI1) Séance de rééducation (AMS7,5)	Séance de rééducation (AMS7,5)	Séance de rééducation (AMS7,5)
J40	Injection sous-cutanée (AMI1)		
J41	Injection sous-cutanée (AMI1) Séance de rééducation (AMS7,5)	Séance de rééducation (AMS7,5)	Séance de rééducation (AMS7,5)
J42	Injection sous-cutanée (AMI1) Prélèvement sanguin (AMI1,5/B25)		

Annexe 6 : Le parcours patient EP traitée

	Stratégie Enoxaparine Hanche et Genou	Stratégie Apixaban Hanche	Stratégie Apixaban Hanche
J1	Dispensation à l'officine (médicaments, matériel, honoraires de dispensation) Début du traitement Injection sous-cutanée (AMI1) Prélèvement sanguin (AMI1,5/B25) Bilan de rééducation (AMK10,7)	Dispensation à l'officine (médicaments, matériel, honoraires de dispensation) Début du traitement Bilan de rééducation (AMK10,7)	Dispensation à l'officine (médicaments, matériel, honoraires de dispensation) Début du traitement Bilan de rééducation (AMK10,7)
J2	Injection sous-cutanée (AMI1) Réfection de pansement (AMI2)	Réfection de pansement (AMI2)	Réfection de pansement (AMI2)
J3	Injection sous-cutanée (AMI1)		
J4	Injection sous-cutanée (AMI1) Prélèvement sanguin (AMI1,5/B25) Réfection de pansement (AMI2) Séance de rééducation (AMS7,5)	Réfection de pansement (AMI2) Séance de rééducation (AMS7,5)	Réfection de pansement (AMI2) Séance de rééducation (AMS7,5)
J5	Injection sous-cutanée (AMI1)		
J6	Injection sous-cutanée (AMI1) Réfection de pansement (AMI2) Séance de rééducation (AMS7,5)	Réfection de pansement (AMI2) Séance de rééducation (AMS7,5)	Réfection de pansement (AMI2) Séance de rééducation (AMS7,5)
J7	Injection sous-cutanée (AMI1)		
J8	Injection sous-cutanée (AMI1) Prélèvement sanguin (AMI1,5/B25) Réfection de pansement (AMI2) Séance de rééducation (AMS7,5)	Réfection de pansement (AMI2) Séance de rééducation (AMS7,5)	Réfection de pansement (AMI2) Séance de rééducation (AMS7,5)
J9	Injection sous-cutanée (AMI1)		
J10	Injection sous-cutanée (AMI1) Réfection de pansement (AMI2)	Réfection de pansement (AMI2)	Réfection de pansement (AMI2)
J11	Injection sous-cutanée (AMI1) Prélèvement sanguin (AMI1,5/B25) Séance de rééducation (AMS7,5)	Séance de rééducation (AMS7,5)	Séance de rééducation (AMS7,5)
J12	Injection sous-cutanée (AMI1) Réfection de pansement (AMI2)	Réfection de pansement (AMI2)	Réfection de pansement (AMI2)
J13	Injection sous-cutanée (AMI1)	Séance de rééducation (AMS7,5)	Séance de rééducation (AMS7,5)

	Séance de rééducation (AMS7,5)		
J14	Injection sous-cutanée (AMI1) Réfection de pansement (AMI2)	Réfection de pansement (AMI2)	Réfection de pansement (AMI2) Fin du traitement
J15	Injection sous-cutanée (AMI1) Ablation des fils (AMI2) Prélèvement sanguin (AMI1,5/B25) Séance de rééducation (AMS7,5)	Ablation des fils (AMI2) Séance de rééducation (AMS7,5)	Ablation des fils (AMI2) Séance de rééducation (AMS7,5)
J16	Injection sous-cutanée (AMI1)		
J17	Injection sous-cutanée (AMI1)		
J18	Injection sous-cutanée (AMI1) Séance de rééducation (AMS7,5)	Séance de rééducation (AMS7,5)	Séance de rééducation (AMS7,5)
J19	Injection sous-cutanée (AMI1) Prélèvement sanguin (AMI1,5/B25)		
J20	Injection sous-cutanée (AMI1) Séance de rééducation (AMS7,5)	Séance de rééducation (AMS7,5)	Séance de rééducation (AMS7,5)
J21	Injection sous-cutanée (AMI1)		
J22	Hospitalisation pour embolie pulmonaire (GHM04M10) Arrêt du traitement	Hospitalisation pour embolie pulmonaire (GHM04M10) Arrêt du traitement	Hospitalisation pour embolie pulmonaire (GHM04M10)
J23			
J24			
J25			
J26			
J27			
J28			
J29	Dispensation à l'officine (médicaments, honoraires de dispensation) Instauration d'Enoxaparine à dose curative Injection sous-cutanée (AMI1) Prélèvement sanguin (AMI1,5/B25)	Dispensation à l'officine (médicaments, honoraires de dispensation) Instauration d'Apixaban à dose curative	Dispensation à l'officine (médicaments, honoraires de dispensation) Instauration d'Apixaban à dose curative
J30	Injection sous-cutanée (AMI1) Séance de rééducation (AMS7,5)	Séance de rééducation (AMS7,5)	Séance de rééducation (AMS7,5)
J31	Injection sous-cutanée (AMI1)		
J32	Injection sous-cutanée (AMI1) Prélèvement sanguin (AMI1,5/B25)		
J33	Injection sous-cutanée (AMI1) Séance de rééducation (AMS7,5)	Séance de rééducation (AMS7,5)	Séance de rééducation (AMS7,5)
J34	Injection sous-cutanée (AMI1)		
J35	Injection sous-cutanée (AMI1) Séance de rééducation (AMS7,5)	Séance de rééducation (AMS7,5)	Séance de rééducation (AMS7,5)

J36	Injection sous-cutanée (AMI1) Prélèvement sanguin (AMI1,5/B25)		
J37	Injection sous-cutanée (AMI1) Séance de rééducation (AMS7,5)	Séance de rééducation (AMS7,5)	Séance de rééducation (AMS7,5)
J38	Injection sous-cutanée (AMI1)		
J39	Injection sous-cutanée (AMI1) Prélèvement sanguin (AMI1,5/B25)		
J40	Injection sous-cutanée (AMI1) Séance de rééducation (AMS7,5)	Séance de rééducation (AMS7,5)	Séance de rééducation (AMS7,5)
J41	Injection sous-cutanée (AMI1)		
J42	Injection sous-cutanée (AMI1) Séance de rééducation (AMS7,5)	Séance de rééducation (AMS7,5)	Séance de rééducation (AMS7,5)

Annexe 7 : Le parcours patient saignement

	Stratégie Enoxaparine Hanche et Genou	Stratégie Apixaban Hanche	Stratégie Apixaban Hanche
J1	Dispensation à l'officine (médicaments, matériel, honoraires de dispensation) Début du traitement Injection sous-cutanée (AMI1) Prélèvement sanguin (AMI1,5/B25) Bilan de rééducation (AMK10,7)	Dispensation à l'officine (médicaments, matériel, honoraires de dispensation) Début du traitement Bilan de rééducation (AMK10,7)	Dispensation à l'officine (médicaments, matériel, honoraires de dispensation) Début du traitement Bilan de rééducation (AMK10,7)
J2	Injection sous-cutanée (AMI1) Réfection de pansement (AMI2)	Réfection de pansement (AMI2)	Réfection de pansement (AMI2)
J3	Injection sous-cutanée (AMI1)		
J4	Injection sous-cutanée (AMI1) Prélèvement sanguin (AMI1,5/B25) Réfection de pansement (AMI2) Séance de rééducation (AMS7,5)	Réfection de pansement (AMI2) Séance de rééducation (AMS7,5)	Réfection de pansement (AMI2) Séance de rééducation (AMS7,5)
J5	Injection sous-cutanée (AMI1)		
J6	Injection sous-cutanée (AMI1) Réfection de pansement (AMI2) Séance de rééducation (AMS7,5)	Réfection de pansement (AMI2) Séance de rééducation (AMS7,5)	Réfection de pansement (AMI2) Séance de rééducation (AMS7,5)
J7	Injection sous-cutanée (AMI1)		
J8	Injection sous-cutanée (AMI1) Prélèvement sanguin (AMI1,5/B25) Réfection de pansement (AMI2) Séance de rééducation (AMS7,5)	Réfection de pansement (AMI2) Séance de rééducation (AMS7,5)	Réfection de pansement (AMI2) Séance de rééducation (AMS7,5)
J9	Injection sous-cutanée (AMI1)		
J10	Injection sous-cutanée (AMI1) Réfection de pansement (AMI2)	Réfection de pansement (AMI2)	Réfection de pansement (AMI2)
J11	Injection sous-cutanée (AMI1) Prélèvement sanguin (AMI1,5/B25) Séance de rééducation (AMS7,5)	Séance de rééducation (AMS7,5)	Séance de rééducation (AMS7,5)
J12	Injection sous-cutanée (AMI1) Réfection de pansement (AMI2)	Réfection de pansement (AMI2)	Réfection de pansement (AMI2)
J13	Injection sous-cutanée (AMI1) Séance de rééducation (AMS7,5)	Séance de rééducation (AMS7,5)	Séance de rééducation (AMS7,5)
J14	Injection sous-cutanée (AMI1) Réfection de pansement (AMI2)	Réfection de pansement (AMI2)	Réfection de pansement (AMI2) Fin du traitement
J15	Injection sous-cutanée (AMI1) Ablation des fils (AMI2) Prélèvement sanguin (AMI1,5/B25) Séance de rééducation (AMS7,5)	Ablation des fils (AMI2) Séance de rééducation (AMS7,5)	Ablation des fils (AMI2) Séance de rééducation (AMS7,5)
J16	Injection sous-cutanée (AMI1)		
J17	Injection sous-cutanée (AMI1)		

J18	Injection sous-cutanée (AMI1) Séance de rééducation (AMS7,5)	Séance de rééducation (AMS7,5)	Séance de rééducation (AMS7,5)
J19	Injection sous-cutanée (AMI1) Prélèvement sanguin (AMI1,5/B25)		
J20	Injection sous-cutanée (AMI1) Séance de rééducation (AMS7,5)	Séance de rééducation (AMS7,5)	Séance de rééducation (AMS7,5)
J21	Injection sous-cutanée (AMI1)		
J22	Hospitalisation pour autres troubles de la coagulation (GHM16M13)	Hospitalisation pour autres troubles de la coagulation (GHM16M13) Traitement suspendu	Hospitalisation pour autres troubles de la coagulation (GHM16M13)
J23			
J24			
J25			
J26			
J27			
J28			
J29			
J30			
J31	Injection sous-cutanée (AMI1)	Reprise du traitement	
J32	Injection sous-cutanée (AMI1) Séance de rééducation (AMS7,5)	Séance de rééducation (AMS7,5)	Séance de rééducation (AMS7,5)
J33	Injection sous-cutanée (AMI1)		
J34	Injection sous-cutanée (AMI1) Séance de rééducation (AMS7,5)	Séance de rééducation (AMS7,5)	Séance de rééducation (AMS7,5)
J35	Injection sous-cutanée (AMI1) Fin du traitement	Fin du traitement	
J36	Séance de rééducation (AMS7,5)	Séance de rééducation (AMS7,5)	Séance de rééducation (AMS7,5)
J37			
J38			
J39	Séance de rééducation (AMS7,5)	Séance de rééducation (AMS7,5)	Séance de rééducation (AMS7,5)
J40			
J41	Séance de rééducation (AMS7,5)	Séance de rééducation (AMS7,5)	Séance de rééducation (AMS7,5)
J42			

Annexe 8 : Le parcours patient EP fatale

	Stratégie Enoxaparine Hanche et Genou	Stratégie Apixaban Hanche	Stratégie Apixaban Hanche
J1	Dispensation à l'officine (médicaments, matériel, honoraires de dispensation) Début du traitement Injection sous-cutanée (AMI1) Prélèvement sanguin (AMI1,5/B25) Bilan de rééducation (AMK10,7)	Dispensation à l'officine (médicaments, matériel, honoraires de dispensation) Début du traitement Bilan de rééducation (AMK10,7)	Dispensation à l'officine (médicaments, matériel, honoraires de dispensation) Début du traitement Bilan de rééducation (AMK10,7)
J2	Injection sous-cutanée (AMI1) Réfection de pansement (AMI2)	Réfection de pansement (AMI2)	Réfection de pansement (AMI2)
J3	Injection sous-cutanée (AMI1)		
J4	Injection sous-cutanée (AMI1) Prélèvement sanguin (AMI1,5/B25) Réfection de pansement (AMI2) Séance de rééducation (AMS7,5)	Réfection de pansement (AMI2) Séance de rééducation (AMS7,5)	Réfection de pansement (AMI2) Séance de rééducation (AMS7,5)
J5	Injection sous-cutanée (AMI1)		
J6	Injection sous-cutanée (AMI1) Réfection de pansement (AMI2) Séance de rééducation (AMS7,5)	Réfection de pansement (AMI2) Séance de rééducation (AMS7,5)	Réfection de pansement (AMI2) Séance de rééducation (AMS7,5)
J7	Injection sous-cutanée (AMI1)		
J8	Injection sous-cutanée (AMI1) Prélèvement sanguin (AMI1,5/B25) Réfection de pansement (AMI2) Séance de rééducation (AMS7,5)	Réfection de pansement (AMI2) Séance de rééducation (AMS7,5)	Réfection de pansement (AMI2) Séance de rééducation (AMS7,5)
J9	Injection sous-cutanée (AMI1)		
J10	Injection sous-cutanée (AMI1) Réfection de pansement (AMI2)	Réfection de pansement (AMI2)	Réfection de pansement (AMI2)
J11	Injection sous-cutanée (AMI1) Prélèvement sanguin (AMI1,5/B25) Séance de rééducation (AMS7,5)	Séance de rééducation (AMS7,5)	Séance de rééducation (AMS7,5)
J12	Injection sous-cutanée (AMI1) Réfection de pansement (AMI2)	Réfection de pansement (AMI2)	Réfection de pansement (AMI2)
J13	Injection sous-cutanée (AMI1)	Séance de rééducation (AMS7,5)	Séance de rééducation (AMS7,5)

	Séance de rééducation (AMS7,5)		
J14	Injection sous-cutanée (AMI1) Réfection de pansement (AMI2)	Réfection de pansement (AMI2)	Réfection de pansement (AMI2) Fin du traitement
J15	Injection sous-cutanée (AMI1) Ablation des fils (AMI2) Prélèvement sanguin (AMI1,5/B25) Séance de rééducation (AMS7,5)	Ablation des fils (AMI2) Séance de rééducation (AMS7,5)	Ablation des fils (AMI2) Séance de rééducation (AMS7,5)
J16	Injection sous-cutanée (AMI1)		
J17	Injection sous-cutanée (AMI1)		
J18	Injection sous-cutanée (AMI1) Séance de rééducation (AMS7,5)	Séance de rééducation (AMS7,5)	Séance de rééducation (AMS7,5)
J19	Injection sous-cutanée (AMI1) Prélèvement sanguin (AMI1,5/B25)		
J20	Injection sous-cutanée (AMI1) Séance de rééducation (AMS7,5)	Séance de rééducation (AMS7,5)	Séance de rééducation (AMS7,5)
J21	Injection sous-cutanée (AMI1)		
J22	Hospitalisation avec décès sous 48h (GHM04M24E) Fin du traitement	Hospitalisation avec décès sous 48h (GHM04M24E) Fin du traitement	Hospitalisation avec décès sous 48h (GHM04M24E)

Annexe - Questionnaire de qualité de vie EQ-5D

Le questionnaire de qualité de vie ci-dessous vous sera soumis, lors de chaque appel téléphonique. Nous vous invitons à en prendre connaissance. Il n'est pas à remplir ici.

Veillez indiquer, pour chacune des rubriques suivantes, l'affirmation qui décrit le mieux votre état de santé aujourd'hui, en cochant la case appropriée.

Mobilité

- Je n'ai aucun problème pour me déplacer à pied
- J'ai des problèmes légers pour me déplacer à pied
- J'ai des problèmes modérés pour me déplacer à pied
- J'ai des problèmes sévères pour me déplacer à pied
- Je suis incapable de me déplacer à pied

Autonomie de la personne

- Je n'ai aucun problème pour me laver ou m'habiller tout(e) seul(e)
- J'ai des problèmes légers pour me laver ou m'habiller tout(e) seul(e)
- J'ai des problèmes modérés pour me laver ou m'habiller tout(e) seul(e)
- J'ai des problèmes sévères pour me laver ou m'habiller tout(e) seul(e)
- Je suis incapable de me laver ou de m'habiller tout(e) seul(e)

Activités courantes (*p. ex., travail, études, travaux domestiques, activités familiales ou loisirs*)

- Je n'ai aucun problème pour accomplir mes activités courantes
- J'ai des problèmes légers pour accomplir mes activités courantes
- J'ai des problèmes modérés pour accomplir mes activités courantes
- J'ai des problèmes sévères pour accomplir mes activités courantes
- Je suis incapable d'accomplir mes activités courantes

Douleurs / gêne

- Je n'ai ni douleur ni gêne
- J'ai des douleurs ou une gêne légère(s)
- J'ai des douleurs ou une gêne modérée(s)
- J'ai des douleurs ou une gêne sévère(s)
- J'ai des douleurs ou une gêne extrême(s)

Anxiété / Dépression

- Je ne suis ni anxieux(se) ni déprimé(e)
- Je suis légèrement anxieux(se) ou déprimé(e)
- Je suis modérément anxieux(se) ou déprimé(e)
- Je suis sévèrement anxieux(se) ou déprimé(e)
- Je suis extrêmement anxieux(se) ou déprimé(e)

Pour vous aider à indiquer dans quelle mesure tel ou tel état de santé est bon ou mauvais, nous avons tracé une échelle graduée (comme celle d'un thermomètre) sur laquelle 100 correspond au meilleur état de santé que vous puissiez imaginer et 0 au pire état de santé que vous puissiez imaginer.

Nous aimerions que vous indiquiez sur cette échelle où vous situez votre état de santé aujourd'hui. Pour cela, veuillez tracer une ligne allant de l'encadré ci-dessous à l'endroit qui, sur l'échelle, correspond à votre état de santé aujourd'hui.

<p>Votre état de santé aujourd'hui Score : / 100</p>



0

Pire état de santé
imaginable

Annexe 10 : Coûts de chaque stratégie en fonction du temps pour un taux d'augmentation de l'Apixaban de 10 % par an - Analyse de sensibilité

	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2020-2024
Parts de marché Apixaban	5 %	10 %	20 %	30 %	40 %	50 %	
Coût total Apixaban PTH	4,37 M€	8,88 M€	18,05 M€	27,52 M€	37,29 M€	47,37 M€	139,11 M€
Coût total Apixaban PTG	4,09 M€	8,53 M€	17,76 M€	27,76 M€	38,55 M€	50,19 M€	142,79 M€
Parts de marché Enoxaparine	95 %	90 %	80 %	70 %	60%	50 %	
Coût total Enoxaparine PTH	118,66 M€	114,25 M€	103,21 M€	91,78 M€	79,95 M€	67,71 M€	456,90 M€
Coût total Enoxaparine PTG	121,53 M€	119,92 M€	111,03 M€	101,20 M€	90,35 M€	78,42 M€	500,92 M€
Parts de marché Apixaban + Enoxaparine	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	
Coût PTH Apixaban + Enoxaparine	123,03 M€	123,13 M€	121,26 M€	119,30 M€	117,24 M€	115,08 M€	596,01 M€
Coût PTG Apixaban + Enoxaparine	125,62 M€	128,45 M€	128,80 M€	128,95 M€	128,90 M€	128,61 M€	643,71 M€

Annexe 11 : Coûts de chaque stratégie en fonction du temps pour un taux d'augmentation de l'Apixaban de 20 % par an - Analyse de sensibilité

	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2020-2024
Parts de marché Apixaban	5 %	20 %	40 %	60 %	80 %	100 %	
Coût total Apixaban PTH	4,37 M€	17,76 M€	36,10 M€	55,03 M€	74,58 M€	94,74 M€	278,18 M€
Coût total Apixaban PTG	4,09 M€	17,06 M€	35,53 M€	55,51 M€	77,09 M€	100,38 M€	285,57 M€
Parts de marché Enoxaparine	95 %	80 %	60 %	40 %	20 %	0 %	
Coût total Enoxaparine PTH	118,66 M€	101,55 M€	77,41 M€	52,45 M€	26,65 M€	0	258,06 M€
Coût total Enoxaparine PTG	121,53 M€	106,60 M€	83,27 M€	57,83 M€	30,12 M€	0	277,82 M€
Parts de marché Apixaban + Enoxaparine	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	
Coût PTH Apixaban + Enoxaparine	123,03 M€	119,32 M€	113,51 M€	107,48 M€	101,23 M€	94,74 M€	536,28 M€
Coût PTG Apixaban + Enoxaparine	125,62 M€	123,65 M€	118,80 M€	113,34 M€	107,21	100,38 M€	563,38 M€

Table des matières

LISTE DES FIGURES	1
LISTE DES TABLEAUX	2
LISTE DES ABREVIATIONS	3
INTRODUCTION.....	5
I. LE CONTEXTE.....	7
A. Le genou	7
1. L'anatomie du genou	7
a) Définition.....	7
b) Les structures articulaires	7
(1) Le fémur	8
(2) Le tibia	8
(3) La patella.....	8
(4) Les ménisques	8
(5) Le cartilage hyalin.....	9
c) Le maintien de l'articulation.....	9
(1) Les ligaments collatéraux.....	9
(2) Les ligaments croisés	9
(3) Le ligament rotulien	10
(4) La patte d'oie.....	10
(5) La capsule articulaire	10
(6) La membrane synoviale	10
d) La composition musculaire.....	11
e) L'innervation	11
f) La vascularisation.....	11
2. L'arthroplastie du genou	12
a) Définition générale de la prothèse	12
b) Objectif.....	13
c) Le déroulement de l'arthroplastie.....	13

(1) La technique opératoire.....	13
(2) L'assistance par ordinateur	13
(a) Les systèmes de navigation avec imagerie préopératoire	13
(b) Les systèmes de navigation sans imagerie préopératoire.....	14
(c) Les éléments des systèmes de navigation.....	14
d) Les indications.....	14
(3) La gonarthrose.....	14
(4) La polyarthrite rhumatoïde.....	15
(5) Les destructions du cartilage d'origine traumatique	15
e) Les constituants de la prothèse	15
(1) Les prothèses unicompartmentales	15
(2) Les prothèses tri-compartmentales (prothèses totales de genou).....	17
(a) Les prothèses tri-compartmentales à glissement contraintes	17
(b) Les prothèses tri-compartmentales à charnière.....	18
f) Les matériaux	18
(1) Les matériaux des implants fémoraux.....	18
(2) Les matériaux des implants tibiaux.....	18
(3) Les matériaux des implants patellaires	18
3. Les complications	18
a) Les complications per-opératoires	19
(1) Le risque thromboembolique péri-opératoire	19
(2) Les lésions nerveuses	19
(3) Les lésions vasculaires	19
(4) Les hématomes.....	19
(5) Les fractures	19
(6) La désunion cicatricielle	19
b) Les complications post-opératoires	20
(1) Le risque thromboembolique post-opératoire	20

a)	La thrombose veineuse profonde.....	20
b)	L'embolie pulmonaire	21
(2)	Les infections	21
(3)	Les luxations	21
(4)	La différence de longueur des membres inférieurs	22
c)	Les complications tardives	22
(1)	Descellement mécanique aseptique.....	22
(2)	Descellement septique.....	22
(3)	Usure du matériau	22
(4)	La calcification.....	22
(5)	Fractures péri-prothétiques.....	23
B.	La hanche.....	24
1.	L'anatomie de la hanche	24
a)	Définition.....	24
b)	Les structures articulaires	24
(1)	La tête du fémur	24
(2)	L'acétabulum.....	24
(3)	Le bourrelet acétabulaire.....	24
c)	Le maintien de l'articulation coxo-fémorale	26
(1)	La capsule articulaire	26
(2)	Le ligament rond de la tête fémorale.....	26
(3)	Les autres ligaments de l'articulation	27
d)	La composition musculaire.....	27
e)	L'innervation	28
f)	La vascularisation.....	28
(1)	L'artère obturatrice.....	28
(2)	L'artère fémorale.....	28
2.	L'Arthroplastie de hanche.....	29

a)	Définition.....	29
b)	L'objectif.....	29
c)	Les indications.....	29
(1)	La fracture du col du fémur.....	29
(2)	La coxarthrose.....	29
(3)	Les autres indications.....	30
d)	Les constituants de la prothèse.....	30
3.	Les complications.....	31
a)	Les complications per-opératoires.....	31
b)	Les complications post-opératoires précoces.....	31
c)	Les complications post-opératoires tardives.....	31
C.	La récupération améliorée après chirurgie.....	32
1.	Définition.....	32
a)	L'impact de la chirurgie.....	32
b)	Le programme de récupération améliorée.....	32
c)	Les objectifs.....	33
d)	Les enjeux de la RAAC.....	35
2.	Les aspects organisationnels.....	35
a)	La mise en place.....	35
b)	La coordination.....	35
c)	La formation des équipes.....	35
d)	Les indicateurs.....	36
(1)	Les indicateurs de processus.....	36
(2)	Les indicateurs de résultats.....	36
e)	Les moyens d'action de la RAAC.....	36
3.	Le parcours patient.....	38
a)	La phase préopératoire.....	38
b)	La phase per-opératoire.....	38

c)	La phase post-opératoire.....	39
(1)	La mobilisation	39
(2)	L'orientation vers un retour à domicile (RAD).....	39
(3)	La sortie.....	39
(4)	Le suivi.....	40
(5)	La rééducation	40
4.	Les expérimentations internationales et françaises.....	40
a)	Le Groupe francophone de Réhabilitation Améliorée après Chirurgie	40
b)	L'Eras Society	41
D.	La thromboprophylaxie péri-chirurgicale.....	42
1.	Définition	42
2.	L'évaluation du risque thromboembolique.....	42
3.	La prise en charge	42
a)	Les héparines	44
(1)	Les Héparines de bas poids moléculaire	44
(2)	Les Héparines Non Fractionnées	47
(3)	Le Fondaparinux	47
b)	Les anticoagulants oraux directs (AOD).....	48
c)	La prophylaxie mécanique.....	50
II.	MATERIELS ET MÉTHODES.....	51
A.	Le rationnel de l'étude	51
1.	La recherche bibliographique	51
2.	La stratégie de la recherche.....	51
3.	La sélection des études.....	52
B.	La méthodologie de l'étude	53
1.	La structure de l'évaluation économique	54
a)	Le choix du type d'évaluation économique.....	54
b)	Le choix de la perspective	55
c)	Le choix de la population	55

d)	Le choix des interventions.....	55
e)	Le choix de l'horizon temporel.....	55
2.	L'évaluation des résultats dans l'analyse de coût utilité.....	56
3.	La construction du parcours patient.....	56
a)	L'identification et la quantification des ressources de soins consommés .	57
b)	La valorisation monétaire des consommations de soins.....	59
c)	Le calcul des coûts.....	60
4.	La modélisation de l'évaluation économique.....	61
a)	La structure de la modélisation.....	61
b)	La présentation des résultats.....	67
c)	L'évaluation de la robustesse du modèle.....	67
d)	L'analyse d'impact budgétaire.....	67
III.	LES RÉSULTATS.....	69
A.	L'analyse de la recherche bibliographique.....	69
1.	L'origine géographique des études sélectionnées.....	69
2.	La méthodologie des études sélectionnées.....	69
3.	Les résultats des études sélectionnées.....	70
a)	Concernant le Dabigatran.....	71
b)	Concernant le Rivaroxaban.....	71
c)	Concernant l'Apixaban.....	72
B.	Les postes de dépenses.....	73
1.	Les dépenses en ambulatoire.....	73
a)	Les prescriptions en sortie d'hospitalisation.....	73
b)	Les séances de soins infirmiers.....	77
c)	Les séances de rééducation d'un membre.....	77
d)	Les actes de biologie médicale.....	78
2.	Les dépenses hospitalières.....	78
C.	Le calcul des coûts par parcours patients.....	80
1.	Le parcours patient standard.....	80

2.	Le parcours patient avec TVP.....	81
3.	Le parcours patient avec EP traitée.....	82
4.	Le parcours patient avec EP fatale.....	83
5.	Le parcours patient avec saignement.....	84
D.	L'analyse cout-utilité.....	85
1.	La qualité de vie.....	85
2.	L'analyse de minimisation des coûts.....	86
3.	L'analyse de sensibilité univariée déterministe.....	86
E.	L'analyse d'impact budgétaire.....	88
1.	La population.....	88
2.	L'évolution des coûts en fonction du temps.....	89
F.	La discussion.....	92
	LA CONCLUSION.....	98
	LA BIBLIOGRAPHIE.....	99
	LA LISTE DES ANNEXES.....	107
	Table des matières.....	131

Vu, le Président du jury,

Christine HERRENKNECHT

Vu, le Directeur de thèse,

Nicolas SERANDOUR

Vu, le Directeur de l'UFR,

Gaël GRIMANDI

Nom – Prénoms : CESBRON – Simon, Roger

Titre de la thèse :

Impact médico-économique de l'Apixaban en comparaison aux héparines en thromboprophylaxie après pose de prothèse totale de hanche ou de genou, du point de vue de l'Assurance Maladie

Résumé de la thèse :

Notre centre hospitalier a récemment changé ses pratiques en termes de thromboprophylaxie après arthroplastie totale de hanche ou de genou. Pour les patients majeurs sans insuffisance rénale, l'Apixaban, un anticoagulant oral direct, est prescrit. L'étude que nous proposons a pour but de mesurer l'impact économique de ce changement de pratique du point de vue de l'assurance maladie au travers d'une analyse cout-utilité couplée à une analyse d'impact budgétaire comparant l'Apixaban à l'Enoxaparine. Au total l'étude montre que l'Apixaban génère moins de dépenses à l'Assurance Maladie que l'Enoxaparine sans augmentation du risque de complication et qu'il est donc dominant face à l'Enoxaparine.

MOTS CLÉS :

ORTHOPÉDIE, PROTHESE TOTALE, PHARMACIE CLINIQUE, ANTICOAGULANT ORAL DIRECT, HÉPARINE, MÉDICO-ÉCONOMIE

JURY

PRÉSIDENT : Mme Christine HERRENKNECHT, Professeur des universités de chimie analytique
ASSESEURS : Mme Solène SCHIRR-BONNANS, Economiste de la santé du CHU de Nantes
M. Pascal LE CORRE, Professeur des universités – Praticien hospitalier de la faculté de pharmacie et du CHU de Rennes
M. Nicolas SERANDOUR, Praticien hospitalier en pharmacie clinique du CHU de Nantes

Adresse de l'auteur : 37 allée de la Civelière, 44200 Nantes