

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2021

THESE

pour le

DIPLÔME D'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE

EN ANESTHESIE-REANIMATION

par

Pierre Antoine COTINET

Né le 26 Mai 1992 à Sablé-sur-Sarthe

Présentée et soutenue publiquement le 06 Septembre 2021

**Évaluation d'un protocole de thromboprophylaxie par apixaban en
chirurgie prothétique programmée du genou et de la hanche**

Une étude monocentrique de type avant/après

Président du jury : Monsieur le Professeur Antoine ROQUILLY

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Antoine BOS

Table des Matières

Table des Matières.....	3
Liste des abréviations.....	5
Remerciements.....	6
Introduction.....	8
I – Chirurgie prothétique du genou et de la hanche en France.....	8
II – Thromboprophylaxie	9
1) Pourquoi ?.....	9
2) Comment ?.....	10
3) Avantages des AOD.....	14
4) Freins à l’utilisation des AOD	15
III – Hypothèse et objectif.....	16
Matériels et méthode	18
I – Type d’étude.....	18
II – Population	18
III – Phase avant : du 1^{er} Janvier 2018 au 31 Décembre 2018 (Groupe E)	19
IV – Phase après : du 1^{er} Janvier 2019 au 31 Décembre 2019 (Groupe A).....	19
1) Mise en place du protocole de thromboprophylaxie par apixaban.....	19
2) Description du protocole de thromboprophylaxie par apixaban.....	20
V – Critères de jugement	21
VI – Collecte des données	21
VII – Analyses statistiques	22
VII – Éthique	23
Résultats.....	24
I – Population de l’étude.....	24
II – Applicabilité du protocole	27
III – Critère de jugement principal : taux de complications hémorragiques majeures dans les 30 jours postopératoires	27
IV – Critères de jugement secondaires	28
1) Taux d’évènements thromboemboliques dans les 30 jours postopératoires.....	28
2) Taux de transfusion dans les 30 jours postopératoires.....	29
3) Taux d’évènements hémorragiques mineurs dans les 30 jours postopératoires	29
Discussion	30

Conclusion	35
Bibliographie	36
Résumé.....	40

Liste des abréviations

PTH : Prothèse Totale de Hanche
PTG : Prothèse Totale de Genou
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
MTEV : Maladie Thrombo-Embolique Veineuse
TVP : Thrombose Veineuse Profonde
EP : Embolie Pulmonaire
HBPM : Héparines de Bas Poids Moléculaire
HNF : Héparine Non Fractionnée
SC : Sous-Cutané
TIH : Thrombopénie Induite par l'Héparine
AOD : Anticoagulants Oraux Directs
NACO : Nouveaux Anticoagulants Oraux
Cmax : Concentration maximale
ETEVEV : Évènements Thrombo-Emboliques Veineux
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
GIHP : Groupe d'Intérêt en Hémostase Péri-Opératoire
CCP : Concentré de Complexes Pro-thrombiniques
CHU : Centre Hospitalo-Universitaire
IHC : Insuffisance Hépato-Cellulaire
TP : Taux de Prothrombine
PLQ : Plaquettes
MAR : Médecin Anesthésiste-Réanimateur
AG : Anesthésie Générale
ALR : Anesthésie Loco-Régionale
RAAC : Réhabilitation Accélérée Après Chirurgie

Remerciements

Mes remerciements vont tout d'abord aux membres du jury :

À Monsieur le Professeur Antoine ROQUILLY, vous me faites l'honneur de présider ce jury, acceptez pour cela mes plus sincères remerciements.

À Madame le Professeur Corinne LEJUS BOURDEAU, vous me faites l'honneur d'accepter de juger ce travail et en cela je vous en suis reconnaissant.

À Monsieur le Professeur Karim ASEHNOUNE, vous me faites l'honneur d'accepter de juger ce travail et en cela je vous suis reconnaissant.

À Monsieur le Docteur Antoine BOS, merci d'avoir accepté d'être mon directeur de thèse et de m'avoir guidé dans ce travail. Merci d'avoir pris autant de temps pour la relecture de cette thèse alors que tu avais bien d'autres choses à faire. Pour toutes ces raisons, je t'en serais éternellement reconnaissant.

Mes remerciements vont également à mes proches :

À Reyes, mon cœur, merci infiniment pour tout l'amour que tu m'apportes, à ta gentillesse, à ta patience. Sans toi, ces années d'internat auraient été bien plus difficiles. Merci pour le soutien sans faille que tu m'apportes malgré la distance qui nous sépare depuis bien trop longtemps.

À mes parents, Valérie et Jean-Paul, merci pour votre soutien que j'ai ressenti durant toutes ces années d'études. Vous m'avez toujours poussé à atteindre mes objectifs. Merci infiniment pour l'amour inconditionnel que vous me portez et pour les formidables valeurs que vous m'avez transmises. Vous ne pouvez imaginer la fierté que je ressens.

À ma sœur et à mon frère, Anaïs et Guillaume, merci pour tout. Pour votre soutien, votre bienveillance, votre amour, votre patience. Je suis si fier de vous avoir comme frère et sœur, vous êtes des personnes formidables, sachez-le. Chaque moment passé à vos côtés sont formidables et j'espère pouvoir en passer encore de nombreux autres.

À toute ma famille, pour tous ces moments partagés passés et à venir, je vous aime. Une pensée particulière à mon Grand Tonton, depuis tout petit tu ne cesses de m'inspirer, je t'aime fort.

À mes amis proches, Benoit, Vincent, Charlène, Yoann, Marie, Marin, Clément, Quentin, Alexis, Simon, pour lesquels l'éloignement physique n'a jamais été un frein à l'amitié que nous partageons.

À tous mes co-internes, avec lesquels j'ai partagé de superbes moments lors de notre formation et en dehors : Rémy, Aurélien, Thibaut, Cécile, Alexiane, Nicolas, Laureen, Tara, Inès, Claire, Marie, Jules, Adèle, Augustin, Ségolène, et tous les autres...

Mes remerciements vont aussi à mes chefs et aux différents IADE, IDE, AS que j'ai pu rencontrer au cours de ma formation. Un énorme merci aux équipes du CH du Mans, du CHD de La Roche sur Yon, aux équipes de la maternité du CHU de Nantes, mais également aux équipes du TEC, de la CTCV, de la réanimation chirurgicale et médicale.

Introduction

I – Chirurgie prothétique du genou et de la hanche en France

Une prothèse est définie comme « *un dispositif implanté dans l'organisme pour suppléer un organe manquant ou pour restaurer une fonction compromise* ». En orthopédie, l'objectif de la mise en place de prothèses est de remplacer le cartilage usé des articulations par une surface de glissement artificielle (métal/plastique, céramique/plastique, céramique/céramique, etc...) ; afin de récupérer une fonction satisfaisante.

A l'heure actuelle, ces techniques se sont largement démocratisées et leur nombre ne cesse de croître chaque année(1). En France, en 2018, il y a eu 203 672 séjours hospitaliers avec au moins 1 acte codé de prothèse totale de hanche (PTH) (hors fracture) ou de prothèse totale de genou (PTG) contre 200 555 en 2017 et 195 262 en 2016(2). Ceci est en grande partie expliqué par le vieillissement de la population ainsi que l'augmentation du taux d'incidence de l'obésité, qui sont les deux principaux facteurs de risque d'arthrose(3) ; elle-même principale indication à la chirurgie prothétique(4). Selon Putman et al, l'âge moyen des patients ayant recours à une chirurgie prothétique est de 72,8 ans en France, avec une majorité de femmes (60%)(5). Ces chiffres sont sensiblement les mêmes dans les différents registres nationaux des pays occidentaux(1,6).

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), d'ici à 2050, la proportion des 60 ans et plus dans la population mondiale va presque doubler, passant de 12% à 22%(7). Parallèlement, la prévalence de l'obésité va également augmenter, touchant quasiment un adulte sur deux d'ici à 2030(8). L'avenir est donc

probablement à une poursuite de l'augmentation d'actes de PTH et de PTG. Ainsi, aux États-Unis, l'équipe de Kurtz et al, prévoyait une augmentation, entre 2005 et 2030, de 174% de PTH et de 673% de PTG(9).

II – Thromboprophylaxie

1) Pourquoi ?

La maladie thromboembolique veineuse (MTEV) est un problème de santé majeur dont les deux manifestations symptomatiques sont la thrombose veineuse profonde (TVP) et l'embolie pulmonaire (EP). C'est une complication post-opératoire potentiellement fatale qui serait responsable de 10% de tous les décès liés à l'hôpital(10). La véritable incidence des MTEV reste incertaine, mais elle pourrait concerner jusqu'à 25% des patients hospitalisés pour une chirurgie(11). Les interventions chirurgicales majeures sont le principal facteur de risque de MTEV(12), mais le risque post-opératoire varie considérablement en fonction du type de chirurgie, avec une plus forte incidence rapportée en cas de PTH, PTG et de chirurgie carcinologique(13). Ainsi, l'incidence des événements thromboemboliques symptomatiques est estimée entre 2,5 et 3,4% pour les PTH et entre 1,8 et 2,4% pour les PTG(14). Cette augmentation d'incidence dans le post-opératoire peut s'expliquer par la survenue de trois facteurs. Le premier étant l'alitement qui va favoriser la stase veineuse. Le second, est la présence d'anomalies pariétales, provoquées par les traumatismes vasculaires per-opératoires. Enfin, le troisième et dernier facteur est la survenue d'un état inflammatoire secondaire à la chirurgie, et provoquant une activation plaquettaire ainsi qu'un état d'hypercoagulabilité. Ces différents facteurs réalisent la triade de Virchow et favorisent ainsi la constitution de thrombose.

La thromboprophylaxie est donc primordiale pour prévenir le risque d'EP fatale, mais également les complications post-MTEV comme le syndrome post-thrombotique et l'hypertension pulmonaire chronique. En effet, ces complications, une fois présentes, peuvent grandement altérer la qualité de vie des patients par la survenue d'ulcère de jambe ou d'insuffisance cardiaque droite. De plus, la survenue de la MTEV entraîne un coût supplémentaire pour la société. Celui-ci a été estimé à 12 000\$ par cas aux États-Unis(15).

2) Comment ?

Historiquement, les héparines de bas poids moléculaires (HBPM) sont les molécules de référence pour la thromboprophylaxie des chirurgies prothétiques(16,17). Elles sont à la disposition du corps médical depuis 1985 et comprennent la daltéparine (Fragmine®), l'énoxaparine (Lovenox®), et la tinzaparine (Innohep®) pour les plus connues.

Le mode d'action des héparines réside dans l'accélération de la vitesse d'action de l'antithrombine (AT), inhibiteur physiologique de la coagulation. En fonction de la longueur de la chaîne polysaccharidique de l'héparine, son action sera soit orientée vers une inhibition du facteur X activé (anti-Xa), soit orientée vers une inhibition du facteur II activé aussi appelé thrombine (anti-IIa).

Les HBPM sont obtenues à partir de la dépolymérisation d'héparine non fractionnée (HNF). Une méta-analyse d'essais randomisés contrôlés montrait une efficacité similaire entre les HNF et les HBPM concernant la prévention des

TVP, sans différence sur le risque hémorragique mais avec une réduction de la mortalité (OR 0,71) en faveur des HBPM(18).

La posologie dépend de la molécule utilisée et du poids du patient. L'injection quant à elle se fait en sous-cutané (SC). Pour un sujet non obèse, les posologies recommandées selon le Vidal®, sont de 5 000UI/j pour la dalteparine, de 4 000UI/j pour l'énoxaprine et de 50-75UI/kg pour la tinzaparine. Un traitement par HBPM impose une surveillance plaquettaire régulière pour dépister une éventuelle thrombopénie induite par l'héparines (TIH)(16).

Depuis le début des années 2000, une nouvelle classe d'anticoagulant a vu son apparition : les anticoagulants oraux directs (AOD) anciennement appelés nouveaux anticoagulants oraux (NACO). Aujourd'hui, cette classe comporte trois molécules principales : apixaban (Eliquis®), rivaroxaban (Xarelto®) et dabigatran (Pradaxa®).

Ces molécules sont des inhibiteurs spécifiques et directs des facteurs de la coagulation activés, qui sont la thrombine ou facteur IIa (dabigatran), et la prothrombinase ou facteur Xa (rivaroxaban et apixaban) (figure 1).

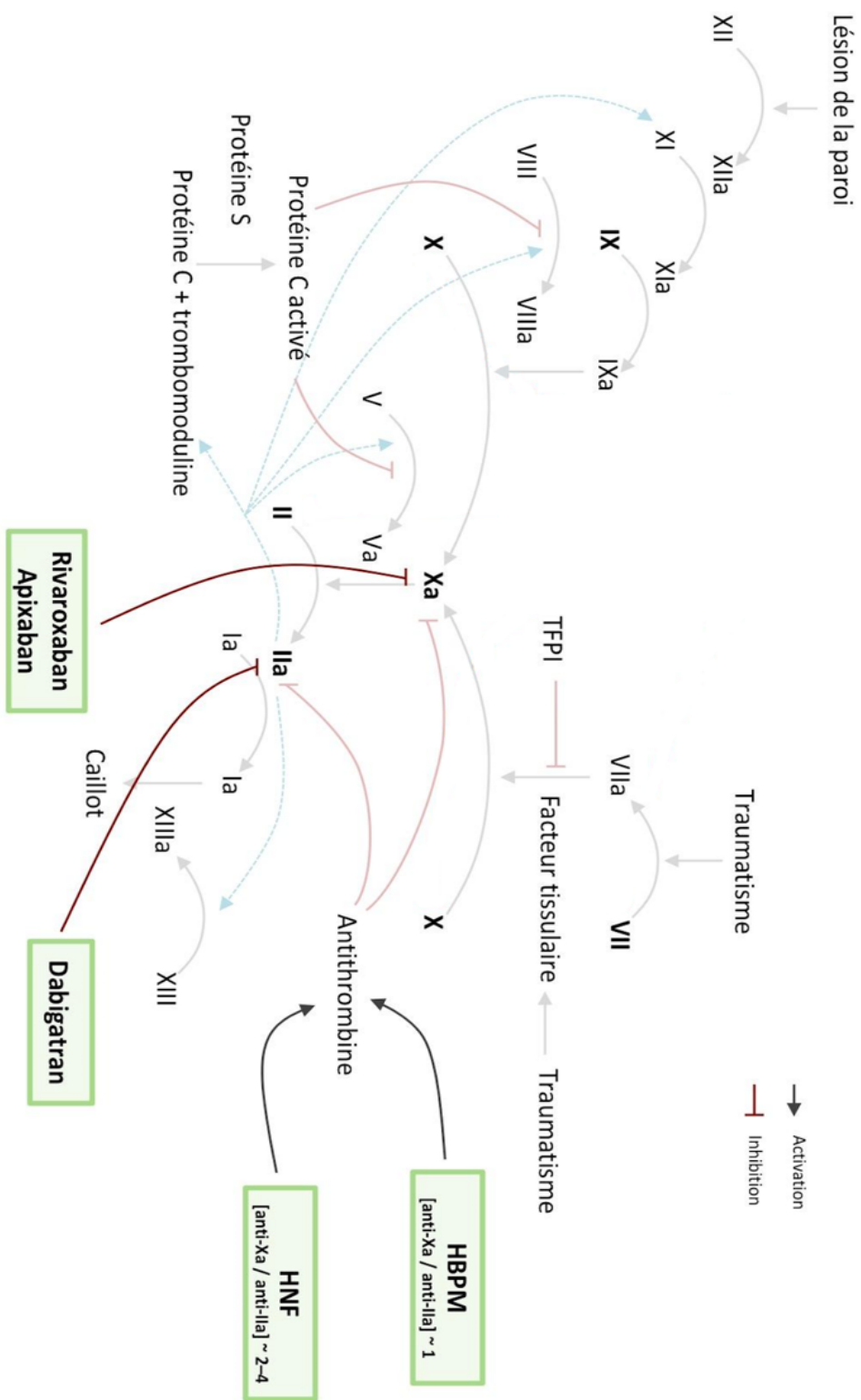


Figure 1 : Mode d'action des principaux anticoagulants

D'un point de vue pharmacocinétique, les AOD sont rapidement absorbés et les concentrations maximales (C_{max}) sont obtenues 1 à 4 heures après la prise du comprimé par voie orale. Tous les AOD sont des substrats de la glycoprotéine-P et sont donc à risque d'interactions médicamenteuses. Leur demi-vie d'élimination est globalement similaire, de l'ordre de 10 à 12 heures. Enfin, tous les AOD ont une élimination majoritairement rénale (80-85% pour le dabigatran, 30% pour le rivaroxaban et l'apixaban).

De nombreuses études se sont intéressées à l'efficacité des AOD comme thromboprophylaxie pour les chirurgies prothétiques de hanche et de genou. Les études RE-MODEL(19) pour la PTG et RE-NOVATE-II(20) pour la PTH démontraient une non-infériorité du dabigatran 150-220mg/j par rapport à l'énoxaparine 4000UI/j. Il en va de même pour les études RECORD 1(21) et RECORD 3(22) pour l'évaluation du rivaroxaban 10mg/j dans cette situation. Concernant l'apixaban, les études ADVANCE-2(23) et ADVANCE-3(24) démontraient toutes deux une supériorité significative de l'apixaban 2,5mg deux fois par jour par rapport à l'énoxaparine 4000 UI/j pour la prévention des évènements thromboemboliques veineux (ETEVE) (RR = 0,62 dans la PTG ; RR = 0,36 dans la PTH), sans majoration du risque hémorragique majeur (4% vs 5%, p = 0,09 dans la PTG ; 4,8% vs 5%, p = 0,72).

Le dabigatran a obtenu l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) en 2008(25) pour « prévention primaire des évènements thromboemboliques veineux chez les patients adultes ayant bénéficiés d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou ». Le rivaroxaban a obtenu l'AMM dans cette même indication également en 2008(26). L'apixaban est le dernier des AOD à avoir obtenu l'AMM pour la thromboprophylaxie en chirurgie orthopédique, en 2011(27).

A l'heure actuelle, selon les recommandations françaises et européennes sur la thromboprophylaxie(16,28), les HBPM et les AOD font parties des molécules à utiliser en première intention pour la prophylaxie des ETEV lors des chirurgies orthopédiques majeures.

3) Avantages des AOD

Les AOD possèdent de nombreux avantages. Le premier d'entre eux réside dans le confort du patient. En effet, à la différence de l'enoxaparine qui nécessite des injections SC, les AOD sont de prise *per os*. De plus, les injections SC exposent à des réactions locales, à type d'hématomes, lipodystrophies, nécroses cutanées mais surtout à des douleurs. Tout ceci pouvant conduire à une inobservance du patient(29).

Un second avantage des AOD est l'absence de nécessité d'une surveillance biologique. En effet, il n'existe pas de risque de TIH et leur profil pharmacocinétique est peu variable d'un individu à l'autre. La surveillance de la numération plaquettaire ou des concentrations circulantes sont donc inutiles.

Enfin, les AOD permettent de diminuer le coût global du traitement antithrombotique. En effet, selon Gómez-Outes et al., le coût pour 1 000 patients traités par enoxaparine est plus important qu'un traitement par AOD, que ce soit dans la chirurgie de hanche ou de genou(30). Ce coût, correspond au coût pour le système de santé espagnol, incluant le coût d'administration, celui du médicament et celui de la prise en charge des complications (saignement, TVP, TIH). Pour exemple, chez un patient opéré d'une PTG, le coût moyen total du traitement par HBPM était de 336€ contre 201€ pour apixaban. En ce qui

concerne la PTH, ce coût était de 435€ pour un traitement par HBPM contre 212€ pour apixaban.

4) Freins à l'utilisation des AOD

Le principal frein à l'utilisation des AOD, est l'absence d'antidote spécifique qui complique leur gestion en cas de nécessité de reprise chirurgicale en urgence ou de complication hémorragique. A l'heure actuelle, seul le dabigatran possède un antidote commercialisé : l'idarucizumab (Praxbind®). Le rivaroxaban et l'apixaban ne possèdent toujours pas d'antidote, bien que des études de phase III soient en cours(31,32).

Ainsi, le groupe d'intérêt en hémostase péri-opératoire (GIHP) recommande, en cas de geste invasif urgent avec risque hémorragique élevé, chez un patient sous AOD de mesurer sa concentration résiduelle. La stratégie thérapeutique dépendra de cette concentration et de la possibilité de différer ou non le geste chirurgical (figure 2)(33).

[Apixaban] ≤ 30 ng/mL	• Opérer
30 ng/mL < [Apixaban] ≤ 200 ng/mL	• Attendre jusqu'à 12 h* puis nouveau dosage** ou (si délai incompatible avec l'urgence) • Opérer, si saignement anormal : antagoniser l'effet anti-coagulant***
200ng/mL < [Apixaban] ≤ 400 ng/mL	• Attendre 12-24 h puis nouveau dosage** ou (si délai incompatible avec l'urgence) • Retarder au maximum l'intervention • Opérer, si saignement anormal : antagoniser***
[Apixaban] > 400 ng/mL	• Surdosage-Risque hémorragique majeur



*Il n'est pas possible de déterminer avec précision le délai d'obtention d'un seuil de 30 ng/mL, d'où la mention « jusqu'à 12 h ».

**Ce deuxième dosage peut permettre d'estimer le temps nécessaire à l'obtention du seuil de 30 ng/mL.

***Cette proposition s'applique essentiellement dans les situations d'urgence où l'on ne peut pas attendre :

CCP = 25-50 UI/kg ou Feiba® = 30-50 UI/Kg en fonction de la disponibilité.

Pas de données disponibles sur le risque thrombotique de fortes doses de CCP ou de Feiba®.

L'antagonisation par CCP ou Feiba® ne corrige pas complètement les anomalies biologiques de l'hémostase.

Le rFVIIa n'est pas envisagé en première intention.

CCP : concentrés de complexe prothrombinique non activés ; Feiba® : facteurs de coagulation court-circuitant l'inhibiteur du facteur VIII.

Figure 2 : Recommandations du GIHP de 2013 concernant la gestion d'apixaban en cas de chirurgie urgente

III – Hypothèse et objectif

La thromboprohylaxie est primordiale dans les suites d'une chirurgie prothétique du genou ou de la hanche. Bien que de nombreuses études aient été publiées sur l'efficacité et la sécurité des AOD pour la prévention des évènements thromboemboliques dans cette situation, leur utilisation reste encore inférieure à l'énoxaparine. En effet, selon l'étude ATTOS, 55% des patients sortaient d'hospitalisation sous HBPM contre 25% sous AOD(34). Pourtant, les premières études traitant de la thromboprohylaxie par AOD dans les chirurgies prothétiques de hanche ou de genou datent de plus de quinze ans(35), ce qui permet d'avoir un recul suffisant vis-à-vis de ces molécules aujourd'hui.

Notre hypothèse est que l'implémentation d'un protocole de thromboprophylaxie par apixaban permettrait d'en augmenter la prescription en post-opératoire sans pour autant augmenter le risque hémorragique dans les chirurgies prothétiques de hanche ou de genou programmées.

L'objectif de cette étude avant-après est d'évaluer la sécurité d'un protocole de thromboprophylaxie par apixaban dans les chirurgies programmées de PTH et PTG.

Matériels et méthode

I – Type d'étude

Nous avons mené une étude rétrospective monocentrique de type avant-après, évaluant la sécurité d'un protocole de thromboprophylaxie par apixaban mis en place en janvier 2019. Aucune modification de prise en charge n'était imposée par l'étude. Les données recueillies des patients inclus concernaient les complications hémorragiques et thromboemboliques. Un groupe contrôle (groupe E), avant mise en place du protocole, a été comparé à un second groupe ayant reçu le protocole de thromboprophylaxie par apixaban (groupe A).

II – Population

Nous avons inclus dans notre étude des patients adultes âgés de 18 à 80 ans, opérés soit d'une chirurgie de remplacement de l'articulation du genou par prothèse tricompartmentaire soit d'une chirurgie de remplacement de l'articulation coxofémorale par prothèse totale, au centre hospitalo-universitaire (CHU) de Nantes. Les données recueillies concernaient des patients opérés entre le 1^{er} janvier 2018 et le 31 décembre 2019. Les patients étaient exclus de l'étude s'ils présentaient une insuffisance rénale chronique sévère, définie par une clairance selon Cockcroft-Gault < 30 mL/min, une anticoagulation curative pré-opératoire ou une insuffisance hépato-cellulaire (IHC) définie par un taux de prothrombine (TP) < 50% et ou un taux de plaquettes (PLQ) < 80 G/L.

III – Phase avant : du 1^{er} Janvier 2018 au 31 Décembre 2018 (Groupe E)

Au CHU de Nantes, jusqu'à fin décembre 2018, aucun protocole de thromboprophylaxie spécifique aux PTH et PTG programmées n'existait. Ainsi, l'énoxaparine était la molécule majoritairement prescrite par les médecins anesthésistes-réanimateurs (MAR), à la posologie de 4 000 UI/j en SC. La première injection était réalisée 6 heures après la fin de la chirurgie. Le traitement était poursuivi par le chirurgien pour une durée de 14 jours pour les PTG et de 35 jours pour les PTH avec un contrôle plaquettaire bi-hebdomadaire pour toute la durée du traitement.

IV – Phase après : du 1^{er} Janvier 2019 au 31 Décembre 2019 (Groupe A)

1) Mise en place du protocole de thromboprophylaxie par apixaban

Le protocole de thromboprophylaxie par apixaban, mis en place dans le cadre de la chirurgie prothétique de hanche et du genou programmée, a été validé collégialement par les chirurgiens orthopédiques et les MAR travaillant dans le secteur d'orthopédie. Il a fait l'objet d'une procédure écrite accessible par tout médecin sur la base de données partagée du CHU. Ce protocole était affiché dans les salles de consultations d'anesthésie et était reporté sur la consultation d'anesthésie si le patient était inclus.

2) Description du protocole de thromboprophylaxie par apixaban

Tout patient âgé de 18 à 80 ans et opéré d'une chirurgie de remplacement articulaire de hanche ou de genou de première intention était inclus dans l'étude.

Étaient exclus du protocole les patients présentant un ou plusieurs critères suivants :

- Age < 18 ans ou > 80 ans
- Anticoagulation curative préopératoire
- Insuffisance rénale chronique stade 4 ou plus définie par une clairance selon Cockcroft-Gault < 30 mL/min
- Insuffisance hépatocellulaire définie par un TP < 50% et/ou un taux plaquettaire < 80 G/L

Concernant les modalités pratiques, la thromboprophylaxie par apixaban était prescrite par le MAR en charge du patient au bloc opératoire à la posologie de 2,5 mg, matin et soir, par voie *per os*. La première prise se faisait à 8 heures le lendemain de l'intervention et ce quelle que soit l'heure de fin de chirurgie.

Aucune surveillance biologique supplémentaire systématique n'était demandée en plus de la numération-formule sanguine et du taux plaquettaire réalisés à J1 et J3 de la chirurgie.

A la sortie du patient, le chirurgien prescrivait la poursuite du traitement par apixaban 2,5 mg matin et soir *per os* pour une durée totale de 14 jours pour les PTG et de 35 jours pour les PTH.

En cas de reprise chirurgicale, un délai de 24 heures après la dernière prise d'apixaban devait être respecté. En cas de doute, un dosage spécifique

d'apixaban < 30ng/ml permettait de s'assurer d'un risque hémorragique standard.

En accord avec les dernières recommandations européennes(28), l'utilisation de contentions élastiques graduées à visée thromboprophylactique n'était pas recommandée.

V – Critères de jugement

Le critère de jugement principal était la survenue d'une complication hémorragique majeure définie par un hématome nécessitant une reprise chirurgicale, un hématome compliqué d'un syndrome des loges, un saignement intracrânien ou intraoculaire, dans les 30 jours suivant la chirurgie.

Les critères de jugements secondaires étaient le taux d'ETEVI dans les 30 jours post-opératoire, le taux de transfusion dans les 30 jours post-opératoire, le taux d'évènements hémorragiques mineurs (hématome non chirurgical, épistaxis, saignement digestif ou urinaire) dans les 30 jours post-opératoire et le taux d'application du protocole.

VI – Collecte des données

Les données préopératoires étaient obtenues via la consultation d'anesthésie accessible sur le logiciel « Pégase® ». Pour chaque patient inclus dans notre étude, nous avons recueilli les données suivantes : âge, poids, taille, créatininémie, clairance de la créatininémie selon Cockcroft et Gault, TP,

numération plaquettaire, la prise d'antiagrégants plaquettaires, la prise d'une anticoagulation curative, l'hémoglobine initiale et l'intitulé de la chirurgie.

Les données peropératoires étaient obtenues via le logiciel d'anesthésie « Pégase® ». Nous avons recueilli le type d'anesthésie (anesthésie générale (AG), AG et anesthésie locorégionale (ALR), rachianesthésie, rachianesthésie et ALR), la durée de chirurgie, la notion de transfusion per opératoire ainsi que le nombre de culots globulaires transfusés, la quantité de saignement, l'administration d'acide tranexamique.

Concernant les données postopératoires, celles-ci ont été obtenues dans le dossier papier du patient ainsi que dans son dossier informatisé disponible sur le logiciel « Millenium® ». Nous avons recueilli le taux d'hémoglobine, de plaquettes et la créatininémie à J1 et J3, la quantité de sang dans les drains à J1, J3 et à l'ablation de ceux-ci, l'application du protocole par la prescription d'apixaban à J1 et la durée totale de prise du médicament, les complications hémorragiques et évènements thromboemboliques, la notion de reprise chirurgicale ainsi que la notion de transfusion de culots globulaires.

VII – Analyses statistiques

L'analyse du critère de jugement principal a été conduite selon le principe de l'intention de traiter. Un test de Fisher a été réalisé. Une analyse de sensibilité du critère principal a également été réalisée afin de prendre en compte les facteurs de confusion identifiés (modèle de régression logistique multivarié).

Les critères de jugement secondaire ont été analysés de la manière suivante : à l'aide de modèles de régression linéaire pour les variables quantitatives et à l'aide de modèles de régression logistique pour les variables qualitatives.

Le degré de signification statistique était de 5%. Les tests statistiques ont été réalisés avec le logiciel SAS 9.4®.

VII – Éthique

Du fait de son caractère rétrospectif, elle ne soulevait pas de problème éthique particulier et ne relevait pas du domaine d'application de la réglementation régissant les recherches impliquant la personne humaine. Aucun consentement n'était donc nécessaire. L'ensemble des patients du CHU de Nantes ont reçu cependant une information sur l'utilisation potentielle de leurs données médicales à des fins de recherche clinique et avaient la possibilité de s'y opposer.

Résultats

I – Population de l'étude

Sur la période de janvier 2018 à décembre 2019, 536 patients ont été opérés d'une chirurgie prothétique programmée de hanche ou de genou au CHU de Nantes. Après retrait des patients présentant au moins un critère d'exclusion, nous avons inclus un total de 440 patients dans notre étude (figure 3).

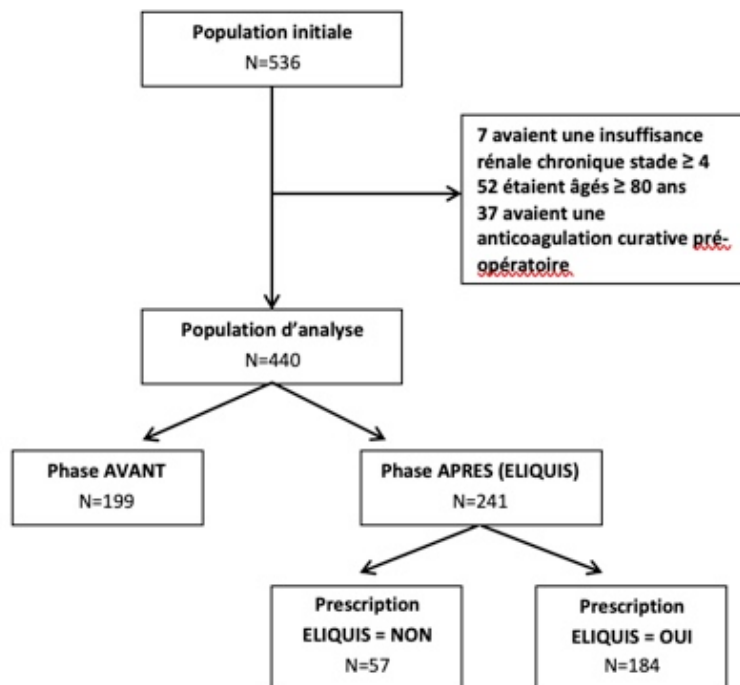


Figure 3 : Flow chart

La comparaison des caractéristiques des patients des deux groupes (tableau 1) ne retrouvait pas de différence d'âge, de sexe, de poids et de taille. Il en est de même pour la créatininémie et la clairance préopératoire ainsi que la prise d'antiagrégant plaquettaire. En revanche, le taux d'hémoglobine préopératoire

était plus élevé dans le groupe E que dans le groupe A ($14,02 \pm 1,27$ g/dL vs $13,68 \pm 1,28$ g/dL ; $p = 0,0057$).

Concernant les données peropératoires (tableau 2), les deux groupes étaient en tout point comparable, à l'exception du type d'anesthésie ($p = 0,0078$) et du saignement peropératoire ($p = 0,0104$). En effet, il y a eu 22 (9,13%) rachianesthésies associées à un geste d'ALR dans le groupe A contre 5 (2,51%) dans le groupe E. Il y a également eu plus de saignement dans le groupe E ($217,74 \pm 135,30$ mL) que dans le groupe A ($178,12 \pm 123,43$ mL)

Tableau 1: Données démographiques à l'inclusion

		Groupe E (n = 199)	Groupe A (n = 241)	Total (n = 440)	P value
Age	Moyenne +/- ET	65.03+/-10.33	65.65+/-9.88	65.37+/-10.08	0,5250
Sexe	Femme	104 (52.26%)	135 (56.02%)	239 (54.32%)	0.4312
	Homme	95 (47.74%)	106 (43.98%)	201 (45.68%)	
Poids	Moyenne +/- ET	82.11+/-17.06	79.62+/-16.94	80.75+/-17.02	0,1281
Taille	Moyenne +/- ET	166.78+/-8.42	166.24+/-9.16	166.48+/-8.83	0,5146
Créatininémie préopératoire (μ mol/L)	Moyenne +/- ET	74.19+/-17.91	72.91+/-16.98	73.48+/-17.39	0,4909
Clairance préopératoire (mL/min)	Moyenne +/- ET	83.48+/-17.47	84.82+/-19.59	84.22+/-18.66	0,4962
Antiagrégant préopératoire	Monothérapie	38 (19.10%)	39 (16.18%)	77 (17.50%)	0,6933
	Bithérapie ou Prasugrel ou Ticagrélor	4 (2.01%)	4 (1.66%)	8 (1.82%)	
	Aucun	157 (78.89%)	198 (82.16%)	355 (80.68%)	
Hémoglobine préopératoire (g/dL)	Moyenne +/- ET	14.02+/-1.27	13.68+/-1.28	13.83+/-1.29	0,0057

Tableau 2: Données peropératoires

		Groupe E (n = 199)	Groupe A (n = 241)	Total (n = 440)	P value
Type de chirurgie	PTH	96 (48.24%)	97 (40.25%)	4193 (43.86%)	0,0926
	PTG	103 (51.76%)	144 (59.75%)	247 (56.14%)	
Type d'anesthésie	AG	92 (46.23%)	88 (36.51%)	180 (40.91%)	0,0078
	Rachianesthésie	4 (2.01%)	9 (3.73%)	13 (2.95%)	
	AG + ALR	98 (49.25%)	122 (50.62%)	220 (50.00%)	
	Rachi + ALR	5 (2.51%)	22 (9.13%)	27 (6.14%)	
Durée de chirurgie (min)	Moyenne +/- ET	77.84+/-30.95	82.24+/-30.17	80.25+/-30.57	0,1350
Transfusion peropératoire	Oui	2 (1.01%)	6 (2.50%)	8 (1.82%)	0,3018
	Non	197 (98.99%)	234 (97.50%)	431 (98.18%)	
Nombre de culot transfusé	0	197 (98.99%)	234 (97.50%)	431 (98.18%)	0,6935
	1	0 (0.00%)	1 (0.42%)	1 (0.23%)	
	2	2 (1.01%)	3 (1.25%)	5 (1.14%)	
	3	0 (0.00%)	2 (0.83%)	2 (0.46%)	
Saignement peropératoire (mL)	Moyenne +/- ET	217.74+/- 135.30	178.12+/- 123.43	197.10+/- 130.54	0,0104
Exacyl peropératoire	Oui	186 (93.94%)	231 (96.25%)	417 (95.21%)	0,2599
	Non	12 (6.06%)	9 (3.75%)	21 (4.79%)	

II – Applicabilité du protocole

L'ensemble des patients du groupe E a reçu de l'énoxaparine comme moyen thromboprophylactique.

Sur les 241 patients du groupe A, 184 (76,35%) ont reçu une dose d'apixaban à J1. Le reste des patients du groupe A, soit 57 patients (23,65%), a reçu de l'énoxaparine.

III – Critère de jugement principal : taux de complications hémorragiques majeures dans les 30 jours postopératoires

En analyse univariée, il n'a pas été mis en évidence de différence significative concernant les complications hémorragiques majeures dans les 30 jours postopératoires entre la phase avant (groupe E) et après (groupe A) mise en place du protocole (tableau 3). Par ailleurs, il n'a pas été rapporté d'hématome associé à un syndrome de loge ou de saignement intracrânien ou intraoculaire.

	E (n = 199)	A (n = 241)	Odds Ratio [IC95%]	P value
Saignement majeur	2 (1,01%)	2 (0,83%)	1,21 [0,09 ; 16,90]	1,000

Tableau 3: Nombre d'évènements hémorragiques majeurs

Après ajustement sur les facteurs de confusion, qui sont, la prise d'antiagrégant préopératoire, la durée de la chirurgie et le saignement peropératoire, il n'a pas été mis en évidence de différence sur le taux de complications hémorragiques majeures dans les 30 jours postopératoires entre les groupes E et A (tableau 4).

Variable	OR	IC	P value
Prise d'apixaban	1.34	[0.07 ; 26.03]	0.8483
Saignement peropératoire (mL)	1.00	[0.99 ; 1.01]	0.6743
Prise d'antiagrégant préopératoire	3.99	[0.24 ; 66.92]	0.3367
Durée de chirurgie (min)	0.98	[0.93 ; 1.04]	0.5498

Tableau 4: Ajustement sur les facteurs de confusion (saignement peropératoire, prise d'antiagrégant préopératoire, durée de chirurgie)

IV – Critères de jugement secondaires

1) Taux d'évènements thromboemboliques dans les 30 jours postopératoires

Un total de cinq évènements thromboemboliques a été rapporté au cours de l'étude (tableau 5). Plus précisément, deux patients ont présenté une TVP dans le groupe E. Dans le groupe A, 3 patients ont présenté un évènement thromboembolique. Pour deux d'entre eux, il s'agissait d'une TVP, pour le troisième, il s'agissait d'une TVP associée à une EP. Après analyse statistique, il n'a pas été mis en évidence de différence statistiquement significative ($p = 1,000$).

	Groupe E (n = 199)	Groupe A (n = 241)	Total (n = 440)	P value
Évènements thromboemboliques	2 (1.01%)	3 (1.24%)	5 (1.14%)	1,000

Tableau 5: Nombre d'évènements thromboemboliques dans les 30 jours postopératoires

2) Taux de transfusion dans les 30 jours postopératoires

Le taux de transfusion était comparable entre les deux groupes ($p = 0,6960$) avec 8 (4,02%) transfusions réalisées dans le groupe E et 8 (3,32%) dans le groupe A (tableau 6).

	Groupe E (n = 199)	Groupe A (n = 241)	Total (n = 440)	P value
Transfusion postopératoire	8 (4.02%)	8 (3.32%)	16 (3.64%)	0,6960

Tableau 6: Nombre de transfusion dans les 30 jours postopératoires

3) Taux d'évènements hémorragiques mineurs dans les 30 jours postopératoires

Il n'a pas été mis en évidence de différence significative concernant le nombre d'évènements hémorragiques mineurs (hématome non chirurgical, épistaxis, saignement digestif ou urinaire) entre les groupes E et A ($p = 0,5888$). En effet, le nombre d'évènements rapportés était similaire dans les deux groupes, avec 23 (11,56%) évènements dans le groupe E contre 24 (9,96%) dans le groupe A (tableau 7). La nature de ces évènements était la survenue d'un hématome non chirurgical. Au cours de l'étude, il n'a pas été rapporté d'épistaxis, de saignement digestif ou urinaire.

	Groupe E (n = 199)	Groupe A (n = 241)	Total (n = 440)	P value
Saignements mineurs	23 (11.56%)	24 (9.96%)	47 (10.68%)	0,5888

Tableau 7: Nombre de saignements mineurs (hématome non chirurgical, épistaxis, saignement digestif ou urinaire) dans les 30 jours postopératoires

Discussion

Notre étude, ne met pas en évidence d'augmentation du risque de complication hémorragique en post-opératoire de chirurgie de PTH ou PTG en utilisant une thromboprophylaxie par apixaban versus par enoxaparine. En effet, il n'y avait pas de différence statistiquement significative concernant la survenue d'une complication hémorragique majeure ou mineure dans les 30 jours après intervention. L'analyse multivariée confirmait ces résultats.

La mise en place d'une stratégie de thromboprophylaxie par AOD est facile et ne nécessite pas de changement majeur dans les pratiques. Cela permettrait plutôt de simplifier la prise en charge. En effet, ce changement de pratique n'a pas pour conséquence la prescription de molécule ou de bilan biologique supplémentaire. Au contraire, cela simplifie l'organisation post-opératoire en supprimant la surveillance plaquettaire ainsi que le passage à domicile d'un(e) Infirmier(e) Diplômé(e) d'État pour la réalisation des injections SC. La conséquence de ces changements est un plus grand confort pour le patient ainsi qu'une réduction globale des coûts. Ainsi, une étude médico-économique menée en parallèle de la nôtre, retrouve une réduction des coûts dans la prise en charge, estimé à 341,60€ par PTH et à 401,70€ par PTG(36).

Un autre point intéressant que nous pouvons mettre en évidence est qu'il n'est pas nécessaire d'apprendre de geste technique ou une nouvelle modalité d'administration au personnel paramédical du service. En effet, le médicament apixaban se présente sous la forme d'un simple comprimé.

Par ailleurs, la stratégie de thromboprophylaxie par AOD s'inscrit parfaitement dans le concept de réhabilitation précoce améliorée après chirurgie (RAAC). Pour rappel, ce concept, introduit en 1997 par Henrik Kehlet(37), vise à supprimer les

facteurs limitant l'autonomie des patients opérés afin de limiter l'impact de l'intervention. Ainsi, l'utilisation d'apixaban n'entrave en aucun cas ce concept déjà bien établi dans les services de chirurgie orthopédique. Au cours de notre étude, il n'y avait pas de différence significative concernant la durée d'hospitalisation entre les deux groupes (6,8 jours vs 6,4 jours ; $p = 0,125$). Pour rappel, en 2018, en France, la durée moyenne de séjour après une chirurgie prothétique de hanche ou de genou était de 5,5 jours(2).

Cependant, il nous paraît nécessaire d'anticiper la gestion de la thromboprophylaxie par apixaban en cas de nécessité de reprise chirurgicale en urgence. En effet, l'absence d'antidote peut rendre délicate la gestion de cette situation et limiter l'adhésion au protocole. Ainsi, la mise en place de consignes, conjointement avec les chirurgiens orthopédistes lors d'un staff médico-chirurgical, permet d'avoir une marche à suivre claire le cas échéant.

D'autre part, la mise en place d'un protocole est primordiale pour l'obtention d'un changement durable des pratiques en permettant une harmonisation de celles-ci. En effet, comme le rappelle l'HAS, un protocole est le schéma d'une prise en charge optimale par une équipe pluri-professionnelle qui reflète l'expression d'un accord local et documenté, pour proposer des solutions aux problèmes de prise en charge et favoriser l'harmonisation des pratiques(38).

Concernant, les complications hémorragiques, nous observons un taux d'incidence comparable à celui de l'étude ADVANCE-3(24) qui rapportait également 0,8% d'évènements hémorragiques majeurs. D'un point de vue transfusionnel, nous observons un faible taux de transfusion de culots globulaires dans le postopératoire. Ceci peut s'expliquer par une utilisation quasi systématique d'acide tranexamique en peropératoire ainsi que la présence, au sein du CHU de Nantes, d'un protocole d'épargne sanguine préopératoire

permettant l'obtention d'une hémoglobine préopératoire largement supérieure à 13g/dL dans les deux groupes.

Concernant le risque thrombotique, nous avons recueilli un nombre d'EDEV similaire entre les deux groupes. Si l'on compare nos résultats aux principales études traitant du sujet(23,24), le taux d'EDEV symptomatique est plus élevé dans notre étude. En effet, nous retrouvons un taux d'EDEV symptomatiques de 1,24% dans le groupe apixaban contre 0,46% dans l'étude ADVANCE-2(23) et 0,1% pour ADVANCE-3(24). Dans le groupe enoxaparine, ce taux est de 1,01% dans notre étude contre 0,46% pour ADVANCE-2 et 0,4% pour ADVANCE-3. On ne peut que s'étonner du faible taux d'incidence des EDEV symptomatiques dans ces deux études car ce taux, sous prophylaxie recommandée, reste relativement élevé après la pose d'une PTH (0,5%) ou d'une PTG (1%) (2). Dans notre étude, qui avait vocation à étudier la mise en place d'un protocole au cours de soins courants, les critères d'exclusion étaient limités aux strictes contre-indications de l'apixaban. De ce fait, la population de notre étude se rapproche au plus près de la réalité, raison pour laquelle, notre taux d'incidence est plus élevé que les études ADVANCE-2 et 3 dont les critères d'exclusion étaient plus larges.

Concernant le choix de l'AOD, nous avons choisi d'utiliser l'apixaban plutôt que le dabigatran ou le rivaroxaban pour conduire notre étude. Par rapport au dabigatran, l'apixaban nous paraissait plus simple d'utilisation pour la thromboprophylaxie des arthroplasties de hanche ou de genou. En effet, même si le dabigatran est le seul AOD à avoir un antidote, sa gestion est plus délicate en cas d'insuffisance rénale(33). De plus, à la différence de l'apixaban, le dabigatran nécessite d'être débuté à demi-dose lors de la première administration. L'utilisation de l'apixaban simplifie donc le schéma d'administration postopératoire et réduit ainsi le risque d'erreur. Concernant le

rivaroxaban, il est l'AOD le plus utilisé en thromboprophylaxie, toute situation confondue, d'après l'enquête de l'HAS menée en 2016(39). Cependant, plusieurs études dont une méta analyse(40) ont rapporté un risque hémorragique plus important du rivaroxaban par rapport à l'apixaban.

Cependant, notre étude présente plusieurs limites. La première concerne le mode de recueil des données qui a été réalisé de façon rétrospective. Sur les 440 patients inclus, nous n'avons cependant quasiment aucune donnée manquante, la plupart de celles-ci étant disponibles dans le dossier informatisé et papier des patients, ce qui limite les biais inhérents à ce type d'étude. La seconde concerne le faible effectif de notre population conduisant à un manque de puissance. Cependant, du fait d'une moindre sélection des patients pour notre étude qui voulait s'inscrire dans une logique d'évaluation d'un protocole au cours de soins courants, notre population est plus proche de la pratique clinique que les populations de plus grosses études industrielles. Ceci permettant une généralisation plus aisée de nos résultats. La troisième limite concerne la difficulté d'obtenir des données une fois le patient sortit de l'hôpital. En effet, il n'était pas prévu de rappel systématique au cours de notre protocole. Cependant, du fait d'une consultation chirurgicale systématique à 3 mois postopératoire, peu d'évènements hémorragiques majeurs ont pu nous échapper. En revanche, le nombre d'ETEVE et d'évènements hémorragiques mineurs a pu être plus grandement impacté par cette lacune du protocole.

Finalement, les résultats observés au cours de notre étude sont similaires à ceux d'études randomisées prospectives de plus grande ampleur et semblent confirmer l'efficacité et la sécurité, en soins courants, de la thromboprophylaxie par apixaban dans les suites d'une chirurgie prothétique du genou ou de la hanche. Les indications à l'utilisation des AOD sont amenées à s'élargir à d'autres

spécialités mais également à des chirurgies orthopédiques à risque hémorragique plus important. Nous pouvons ainsi citer l'exemple de chirurgie redux, carcinologique ou encore septique.

Enfin, il est nécessaire de rappeler que tout changement des pratiques doit passer par la mise en place de protocoles et d'évaluations régulières de ceux-ci si l'on veut que ces changements soient durables et acceptés par tous.

Conclusion

La mise en place, en soins courants, d'un protocole de thromboprophylaxie par apixaban dans les suites d'une chirurgie prothétique programmée de la hanche ou du genou n'augmente pas le risque hémorragique. Notre étude suggère que nous pouvons utiliser en toute sécurité l'apixaban comme moyen thromboprophylactique en postopératoire de chirurgie programmée de PTH ou de PTG.

Bibliographie

1. Price AJ, Alvand A, Troelsen A, Katz JN, Hooper G, Gray A, et al. Knee replacement. *The Lancet*. nov 2018;392(10158):1672-82.
2. Haute Autorité de Santé. Indicateurs de qualité et de sécurité des soins. Mesure des évènements thrombo-emboliques après pose de prothèse totale de hanche ou de genou. Résultats nationaux 2019 (données 2018).
3. Glyn-Jones S, Palmer AJ, Agricola R, Price AJ, Vincent TL, Weinans H, Carr AJ. Osteoarthritis. *Lancet*. 2015 Jul 25;386(9991):376-87.
4. Dieppe P, Lim K, Lohmander S. Who should have knee joint replacement surgery for osteoarthritis?: Knee joint replacement for OA. *International Journal of Rheumatic Diseases*. mai 2011;14(2):175-80.
5. Putman S, Girier N, Girard J, Pasquier G, Migaud H, Chazard E. Épidémiologie des prothèses de hanche en France : analyse de la base nationale du PMSI de 2008 à 2014. *Revue de Chirurgie Orthopédique et Traumatologique*. nov 2017;103(7):S90.
6. Ferguson RJ, Palmer AJ, Taylor A, Porter ML, Malchau H, Glyn-Jones S. Hip replacement. *The Lancet*. nov 2018;392(10158):1662-71.
7. Organisation Mondiale de la Santé. Rapport mondial sur le vieillissement et la santé. 2016.
8. Ward ZJ, Bleich SN, Cradock AL, Barrett JL, Giles CM, Flax C, et al. Projected U.S. State-Level Prevalence of Adult Obesity and Severe Obesity. *N Engl J Med*. 19 déc 2019;381(25):2440-50.
9. Kurtz S, Ong K, Lau E, Mowat F, Halpern M. Projections of Primary and Revision Hip and Knee Arthroplasty in the United States from 2005 to 2030: *The Journal of Bone & Joint Surgery*. avr 2007;89(4):780-5.
10. The Surgeon General's Call to Action to Prevent Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism (2008).
11. Gordon RJ, Lombard FW. Perioperative Venous Thromboembolism: A Review. *Anesthesia & Analgesia*. août 2017;125(2):403-12.
12. Heit JA. The Epidemiology of Venous Thromboembolism in the Community. *ATVB*. mars 2008;28(3):370-2.
13. Sweetland S, Green J, Liu B, Berrington de Gonzalez A, Canonico M, Reeves G, et al. Duration and magnitude of the postoperative risk of venous thromboembolism in middle aged women: prospective cohort study. *BMJ*. 3 déc 2009;339(dec03 1):b4583-b4583.
14. Heit JA. Estimating the Incidence of Symptomatic Postoperative Venous Thromboembolism: The Importance of Perspective. *JAMA [Internet]*. 18 janv 2012 [cité 9 janv 2021];307(3). Disponible sur: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2011.2013>

15. Cohoon KP, Leibson CL, Ransom JE, Ashrani AA, Park MS, Petterson TM, et al. Direct medical costs attributable to venous thromboembolism among persons hospitalized for major operation: A population-based longitudinal study. *Surgery*. mars 2015;157(3):423-31.
16. 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. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*. déc 2011;30(12):947-51.
17. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease. *Chest*. févr 2012;141(2):e419S-e496S.
18. Gould MK, Dembitzer AD, Doyle RL, Hastie TJ, Garber AM. Low-Molecular-Weight Heparins Compared with Unfractionated Heparin for Treatment of Acute Deep Venous Thrombosis. *Chest*. 1992;100(10):1390-7.
19. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, Van Dijk CN, Frostick SP, et al. Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. *J Thromb Haemost*. nov 2007;5(11):2178-85.
20. Eriksson BI, Dahl OE, Huo MH, Kurth AA, Hantel S, Hermansson K, et al. Oral dabigatran versus enoxaparin for thromboprophylaxis after primary total hip arthroplasty (RE-NOVATE II*). *Thrombosis and Haemostasis*. 2011;91(1):10-17.
21. Eriksson BI, Huisman MV, Muehlhofer E. Rivaroxaban versus Enoxaparin for Thromboprophylaxis after Hip Arthroplasty. *n engl j med*. 2008;359(1):1-9.
22. Lassen MR, Ageno W, Borris LC, Lieberman JR, Rosencher N, Bandel TJ, et al. Rivaroxaban versus Enoxaparin for Thromboprophylaxis after Total Knee Arthroplasty. *N Engl J Med*. 26 juin 2008;358(26):2776-86.
23. 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. *Lancet*. 2010;375(9722):1089-97.
24. 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.
25. Haute Autorité de Santé (HAS). Commission de la transparence concernant le dabigatran. Avis 17 décembre 2014.
26. Haute Autorité de Santé (HAS). Commission de la transparence concernant le rivaroxaban. Avis 17 octobre 2018.
27. Haute Autorité de Santé (HAS). Commission de la transparence concernant l'apixaban. Avis 24 janvier 2018.
28. Afshari A, Ageno W, Ahmed A, Duranteau J, Faraoni D, Kozek-Langenecker S, et al. European Guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis: Executive summary. *European Journal of Anaesthesiology*. févr 2018;35(2):77-83.
29. Bolge S, Goren A, Tandon N. Reasons for discontinuation of subcutaneous biologic therapy in the treatment of rheumatoid arthritis: a patient perspective. *PPA*. janv 2015;121(1):10-14.

30. Gómez-Outes A, Avendaño-Solá C, Terleira-Fernández AI, Vargas-Castrillón E. Pharmacoeconomic Evaluation of Dabigatran, Rivaroxaban and Apixaban versus Enoxaparin for the Prevention of Venous Thromboembolism After Total Hip or Knee Replacement in Spain. *Pharmacoeconomics*. sept 2014;32(9):919-36.
31. Siegal DM, Curnutte JT, Connolly SJ, Lu G, Conley PB, Wiens BL, et al. Andexanet Alfa for the Reversal of Factor Xa Inhibitor Activity. *N Engl J Med*. 17 déc 2015;373(25):2413-24.
32. Connolly SJ, Milling TJ, Eikelboom JW, Gibson CM, Curnutte JT, Gold A, et al. Andexanet Alfa for Acute Major Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. *N Engl J Med*. 22 sept 2016;375(12):1131-41.
33. Steib A, Tacquard C, Cinca E, Albaladejo P. Gestion des anticoagulants oraux directs en situation de chirurgie programmée ou urgente Nouvelles propositions du Groupe d'intérêt en hémostase périopératoire. 2017;29(3):11.
34. Sautet A, Blin P, Samama M, Mismetti P, Benichou J, Lignot S, et al. Bénéfice et risques des anticoagulants oraux directs comparativement aux héparines de bas poids moléculaire dans la prévention thromboembolique après une prothèse totale du genou, cohorte française de près de 50 000 patients issus de la base nationale du SNIIRAM. *Revue de Chirurgie Orthopédique et Traumatologique*. nov 2017;103(7):S79.
35. Eriksson BI, Dahl OE, Ahnfelt L, Kälebo P, Stangier J, Nehmiz G, et al. Dose escalating safety study of a new oral direct thrombin inhibitor, dabigatran etexilate, in patients undergoing total hip replacement: BISTRO I: Dabigatran etexilate for prevention of VTE in total hip replacement. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 26 août 2004;2(9):1573-80.
36. Herrenknecht MC. 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. *chimie analytique*. 2020;145.
37. Kehlet H. Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation. *British Journal of Anaesthesia*. mai 1997;78(5):606-17.
38. Haute Autorité de santé (HAS). Protocoles pluri professionnels des soins de premier recours. Saint Denis la Plaine (France) : HAS, Guide pratique d'élaboration de la Haute Autorité de santé ; 2011.
39. Haute Autorité de santé (HAS). Rapport d'évaluation des médicaments anticoagulants oraux. 2016.
40. Gomez-Outes A, Terleira-Fernandez AI, Suarez-Gea ML, Vargas-Castrillon E. Dabigatran, rivaroxaban, or apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total hip or knee replacement: systematic review, meta-analysis, and indirect treatment comparisons. *BMJ*. 14 juin 2012;344(jun14 1):e3675-e3675.

NOM : COTINET

PRÉNOM : Pierre-Antoine

Évaluation d'un protocole de thromboprophylaxie par apixaban en chirurgie prothétique programmée du genou et de la hanche

Une étude monocentrique de type avant/après

Résumé

Introduction : Les patients opérés d'une chirurgie prothétique de hanche (PTH) ou de genou (PTG) sont à haut risque de développer une maladie thromboembolique veineuse (MTEV) dans le post-opératoire. Celle-ci serait responsable de 10% de tous les décès liés à l'hôpital. La thromboprophylaxie est donc primordiale et est habituellement assurée par les héparines de bas poids moléculaires (HBPM). Depuis quelques années, les anticoagulants oraux directs (AOD), sont également recommandés en première intention pour la thromboprophylaxie des PTH et PTG. Ils possèdent de nombreux avantages (confort du patient, absence de surveillance biologique, diminution du coût global du traitement, ...), mais leur utilisation reste encore inférieure aux HBPM.

Matériels et Méthodes : Nous avons mené une étude rétrospective monocentrique de type avant-après, évaluant la sécurité d'un protocole de thromboprophylaxie par apixaban en post-opératoire d'une chirurgie prothétique de hanche ou de genou programmée. Lors de la phase « avant », les patients recevaient en post-opératoire de l'énoxaparine 4000 UI/j. Lors de la phase « après », les patients recevaient en post-opératoire de l'apixaban 2,5 mg matin et soir. La durée totale de traitement prévue était de 14 jours après PTG et de 35 jours après PTH. Le critère de jugement principal était la survenue d'une complication hémorragique majeure. Les critères de jugement secondaires étaient le taux d'événements thromboemboliques veineux (ETEVE), le taux de transfusion et le taux d'événements hémorragiques mineurs dans les 30 jours post-opératoire ainsi que le taux d'application du protocole.

Résultats : 440 patients ont été inclus. Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative de complications hémorragiques majeures dans les 30 jours postopératoires entre la phase avant (groupe E) et après (groupe A) mise en place du protocole (OR 1,21 IC95% [0,09 ; 16,90], $p = 1,000$). Après ajustement sur les facteurs de confusion, il n'a pas été mis en évidence de différence significative concernant le taux de complications hémorragiques majeures. Par ailleurs, nous n'avons pas mis en évidence de différence significative concernant le taux d'événements thromboemboliques ($p = 1,000$), le taux de transfusion ($p = 0,6960$) ou le taux de saignements mineurs ($p = 0,5888$) dans les 30 jours postopératoires.

Conclusion : Notre étude suggère donc que nous pouvons utiliser en toute sécurité l'apixaban comme moyen thromboprophylactique en postopératoire de chirurgie programmée de PTH ou de PTG.

MOTS-CLES

Chirurgie prothétique, PTG, PTH, Thromboprophylaxie, Héparines de bas poids moléculaire, Anticoagulants oraux directs, Apixaban, Hémorragie, Maladie thromboembolique veineuse