



**HAL**  
open science

# Multiplex detection and dynamics of IgG antibodies to SARS-CoV2 and the highly pathogenic human coronaviruses SARS-CoV and MERS-CoV

Ahidjo Ayouba, Guillaume Thaurignac, David Morquin, Edouard Tuillon, Raisa Raulino, Antoine Nkuba, Audrey Lacroix, Nicole Vidal, Vincent Foulongne, Vincent Le Moing, et al.

## ► To cite this version:

Ahidjo Ayouba, Guillaume Thaurignac, David Morquin, Edouard Tuillon, Raisa Raulino, et al.. Multiplex detection and dynamics of IgG antibodies to SARS-CoV2 and the highly pathogenic human coronaviruses SARS-CoV and MERS-CoV. *Journal of Clinical Virology*, 2020, 129, pp.104521 - 10.1016/j.jcv.2020.104521 . hal-03492085

**HAL Id: hal-03492085**

**<https://hal.science/hal-03492085>**

Submitted on 15 Jul 2022

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

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



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

**Mémoire original**

**Risques thrombotique et hémorragique de la prophylaxie antithrombotique conventionnelle après prothèse totale de hanche et de genou incluses dans une procédure de récupération accélérée.**

**Bleeding and thromboembolism risk of standard antithrombotic prophylaxis after hip or knee replacement within an enhanced recovery program**

Jean-Yves **JENNY**<sup>a,\*</sup>, Yassine **BULAID**<sup>b</sup>, Philippe **BOISRENOULT**<sup>c</sup>, Nicolas **BONIN**<sup>d</sup>, Pierre **HENKY**<sup>e</sup>, Philippe **TRACOL**<sup>f</sup>, Julien **CHOUTEAU**<sup>g</sup>, Cyril **COURTIN**<sup>h</sup>, Marc-Pierre **HENRY**<sup>i</sup>, Claude **SCHWARTZ**<sup>j</sup>, Patrice **MERTL**<sup>b</sup>, Aymard **DE LADOUCKETTE**<sup>k</sup> ; La Société Française de Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (SofCOT)<sup>l</sup>

a Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, 1 avenue Molière, 67200 Strasbourg, France

b Centre Hospitalier Universitaire Amiens-Picardie, 80054 Amiens Cedex 1, France

c Center Hospitalier de Versailles, 177 rue de Versailles, 78150 Le Chesnay, France

d Lyon Ortho Clinic, 29B avenue des Sources, 69009 Lyon, France

e Clinique Rhéna, 10 rue François Epailly, 67000 Strasbourg, France

f Cité Santé Plus, 1021 av Pierre Mendès France, 84300 Cavailon, France

g Clinique d'Argonay, 685 route des Menthonnex, 74370 Argonay, France

h Hospices Civils de Lyon – Hôpital Lyon Sud, 165 Chemin du Grand Revoyet  
69495 Pierre-Bénite, France

i Centre Hospitalier Régional Universitaire de Brest, 2 avenue Foch,  
29609 Brest Cedex, France

j Polyclinique des Trois Frontières, 8 rue Saint-Damien, 68300 Saint-Louis, France

k Clinique de l'Union, bd Ratalens, 31240 St Jean, France

<sup>1</sup> SOFCOT, 56, rue Boissonade, 75014 Paris, France

\* Correspondance : Jean-Yves JENNY,

Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, 1 avenue Molière, 67200 Strasbourg, France, Email

jean-yves.jenny@chru-strasbourg.fr,

Tel +33368765287

Ne pas utiliser, pour citation, la référence française de cet article, mais celle de l'article original paru dans *Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research*, en utilisant le DOI ci-dessus.

## RESUME

### *Introduction*

Le traitement préventif des complications thrombo-embolique est généralement réalisé par héparine de bas poids moléculaire (HBPM) ou anticoagulants oraux directs (AOD) après prothèse totale de hanche (PTH) et de genou (PTG). Les procédures de récupération améliorée après chirurgie (RAAC) pourraient diminuer le risque thrombotique après ces interventions. L'objectif de cette étude était de comparer le risque thrombotique et le risque hémorragique dans une population non sélectionnée de PTH et PTG de première intention ayant suivi une procédure de RAAC.

### *Hypothèse*

Le risque de complication thromboembolique postopératoire après PTH et PTG primaire était inférieur au risque de complications hémorragiques avec une procédure de RAAC.

### *Matériel et méthodes*

Une étude prospective observationnelle a été menée à l'échelle nationale. Tous les patients opérés d'une PTH ou d'une PTG primaire unilatérale dans les 11 centres participants entre octobre 2016 et octobre 2017 ont été inclus et suivis pendant 3 mois. La survenue d'une complication thrombo-embolique ou d'une complication hémorragique a été colligée. Aucun patient n'a été perdu de vue à 3 mois.

### *Résultats*

Sur les 1.110 PTH, 5 complications thrombo-emboliques (0,4%) et 19 complications hémorragiques (1,7%) ont été recensées (1,7%). Sur les 839 PTG, 9 complications thrombo-emboliques (1,0%) et 14 complications hémorragiques (1,7%) ont été recensées. Il n'existait pas de différence significative entre le taux de complications thrombo-emboliques et les taux de complications hémorragiques après PTH et PTG. Le taux global de complications hémorragiques (1,7%) était significativement supérieur au taux global de complications

thrombo-emboliques (0,7%) ( $p=0,005$ ). Ceci était également observé pour les PTH individuellement ( $p=0,004$ ) mais pas pour les PTG.

### *Discussion*

L'enseignement principal de cette étude est que les complications hémorragiques étaient significativement plus fréquentes que les complications thrombo-emboliques après l'implantation d'une PTH ou d'une PTG avec une procédure de RAAC. Les résultats de la présente étude suggèrent donc de réévaluer le rapport coût-bénéfice des traitements préventifs par HBPM ou AOD dans cette situation.

Niveau de preuve : IV ; Etude prospective de cohorte sans groupe contrôle

Mots-clés : Prothèse totale de hanche, Prothèse totale de genou, complication thromboembolique, prophylaxie, hémorragie

## **1. Introduction**

La thrombose veineuse est une complication potentiellement grave après prothèse totale de hanche (PTH) et de genou (PTG), justifiant diverses mesures prophylactiques [1,2,3]. Si les recommandations internationales en la matière ne sont pas unanimes [4,5,6], une prophylaxie agressive par héparine de bas poids moléculaire (HBPM) ou anticoagulants oraux directs (AOD) est recommandée en France [7], au prix d'un risque hémorragique implicitement assumé mais souvent mal évalué [8,9].

Toutefois l'introduction des procédures de récupération améliorée après chirurgie (RAAC) [10,11,12,13] pourrait diminuer le risque thrombotique sans modifier le risque hémorragique [3,14], et de ce fait dégrader le rapport coût-bénéfice des recommandations actuelles [15].

L'objectif primaire de cette étude était de comparer le risque thrombotique et le risque hémorragique dans une population non sélectionnée de PTH et PTG de première intention ayant suivi une procédure de RAAC. Les objectifs secondaires étaient de tenter d'extraire des facteurs de risque thrombotiques ou hémorragiques spécifiques à la RAAC. L'hypothèse primaire de ce travail était que le risque de complication thromboembolique postopératoire après PTH et PTG de première intention était inférieur au risque de complications hémorragiques lorsque l'opéré suit une procédure de RAAC.

## **2. Matériel et méthodes**

### **2.1. Dessin de l'étude**

Une étude prospective observationnelle a été menée à l'échelle nationale, respectant les recommandations de la déclaration d'Helsinki, et après avis favorable du comité d'éthique des facultés de médecine, d'odontologie, de pharmacie, des écoles d'infirmières, de kinésithérapie, de maïeutique et des Hôpitaux de Strasbourg. Tous les centres participants ont été sélectionnés sur une base volontaire. Tous les centres avaient déjà mis en œuvre un

programme de RAAC après PTH et PTG préalablement à cette étude, et aucune modification du protocole de chaque centre n'a été faite pour cette étude. Les points communs des différents programmes de réadaptation accélérée étaient l'utilisation d'une analgésie péri-opératoire multimodale [16,17], la déambulation précoce (dans les 24 heures après l'intervention) [14,18] et la rééducation libre sans limitation des amplitudes articulaires ou de la mise en charge. La sortie était autorisée lorsque l'opéré était autonome pour la marche avec des douleurs maîtrisées ; la sortie directe à domicile était favorisée [10,17].

## **2.2. Patients**

Tous les patients opérés d'une PTH ou d'une PTG primaire unilatérale dans les 11 centres participants entre octobre 2016 et octobre 2017 étaient éligibles pour cette étude après avoir donné leur consentement écrit. Tous les patients ont été inclus dans le programme de RAAC de l'établissement, et aucun refus de participation n'a été observé. Une série de 1.949 patients a été analysée de façon prospective. Il s'agissait de 1.136 femmes (58%) et 813 hommes (42%), d'un âge moyen de 70 ans  $\pm$  11 ans (extrêmes, 19 et 97 ans) (tableau 1) avec un terrain médical habituel pour ce type d'intervention. Le tableau 2 rapporte les facteurs de risques thrombo-emboliques et hémorragiques. Dans le détail, 1.110 patients (57%) ont été opérés pour mise en place d'une PTH, et 839 (43%) pour mise en place d'une PTG. Tous les patients ont suivi une procédure de RAAC incluant notamment un lever dans les 24 heures après l'intervention, et 1.559 patients (80%) ont regagné leur domicile après l'hospitalisation chirurgicale, d'une durée moyenne de 3,3  $\pm$  2,9 jours (extrêmes, 1 et 35 jours) pour les PTH et 4,4  $\pm$  3,3 jours (extrêmes, 1 et 30 jours) pour les PTG. La prophylaxie antithrombotique était assurée par des HBPM ou molécules similaires dans 1.651 cas (85%) et par des AOD dans 298 cas (15%). Cette prophylaxie était débutée le jour de l'intervention dans 681 cas (61%) et

le lendemain dans 429 cas (39%). De plus, 1.594 patients ont reçu de l'acide tranexamique par voie générale (82%).

### **2.3.Méthodes d'évaluation**

Tous les patients ont été examinés après 3 mois, sans perdus de vue (Figure 1). La survenue d'une des complications suivantes a été notée :

Complications thrombo-emboliques :

- thrombose veineuse proximale ou distale avec symptômes cliniques et confirmation échographique ;
- embolie pulmonaire avec symptômes cliniques et confirmation à l'imagerie scanographique ou IRM.

Complications hémorragiques :

- hématome du site opératoire nécessitant une modification thérapeutique (renforcement du traitement antalgique, modification de la rééducation, modification du traitement anticoagulant ou anti-agrégant, ponction, drainage percutané, évacuation chirurgicale ;
- hémorragie extériorisée du site opératoire nécessitant une modification thérapeutique (*cf. ci-dessus*) ;
- écoulement cicatriciel non tari spontanément après 5 jours d'évolution ;
- hémorragie d'un autre site (digestive, oculaire, cérébrale...)
- nécessité d'une transfusion homologe quel qu'en soit le motif.

Le traitement éventuel de la complication et son influence sur l'évolution ultérieure ont également été colligés.

### **2.4.Analyse statistique**

Les calculs statistiques ont été effectués sur un tableur Excel™ (Microsoft, Issy-les-Moulineaux, France) avec l'extension XLSTAT™ (Addinsoft, Bordeaux, France). Les effectifs de l'étude ont été calculés avec les données de base suivantes : risque  $\alpha = 0,05$ , risque  $\beta = 0.20$ , fréquence attendue des complications hémorragiques = 4%, différence minimale cliniquement significative = 1%, donnant un effectif minimal de 798 observations. Les taux de complications thrombo-emboliques et hémorragiques ont été comparés par un test de Chi<sup>2</sup> pour la population globale puis séparément pour les PTH et les PTG. L'influence des variables pronostiques potentielles choisies *a priori* et listées dans les tableaux 1 et 2, ainsi que l'influence du type de traitement préventif administré ont été analysées. Les données ont été comparées entre les différents centres pour rechercher un effet centre éventuel. Les données catégorielles ont été analysées par un test de Chi<sup>2</sup>. Tous les tests statistiques ont été réalisés au seuil de 5%.

### 3. RESULTATS

Sur les 1.110 PTH, 5 complications thrombo-emboliques ont été recensées (0,4%) (2 embolies pulmonaires non mortelles et 3 thromboses veineuses), toutes traitées médicalement et sans retentissement sur l'évolution ultérieure. Dix-neuf complications hémorragiques ont été recensées (1,7%) (10 hématomes significatifs dont 5 ont nécessité une évacuation chirurgicale et 3 se sont compliqués d'infection, 9 anémies avec 4 transfusions).

Sur les 839 PTG, 9 complications thrombo-emboliques ont été recensées (1,0%) (4 embolies pulmonaires non mortelles et 5 thromboses veineuses), toutes traitées médicalement sans retentissement sur le résultat final. Quatorze complications hémorragiques ont été recensées (1,7%) (8 hématomes dont 4 ont nécessité une évacuation chirurgicale et 2 se sont compliqués d'infection, 6 anémies avec 5 transfusions).

Le taux global de complications hémorragiques (1,7%) était significativement supérieur au taux global de complications thrombo-emboliques (0,7%) ( $p=0,005$ ). Ceci était également observé pour les PTH individuellement ( $p=0,004$ ) mais pas pour les PTG. Il n'existait pas de différence significative entre le taux de complications thrombo-emboliques et les taux de complications hémorragiques après PTH et PTG.

Aucun des facteurs de risque analysés n'a eu une influence significative sur le risque de complications thrombo-emboliques (tableau 3) et hémorragiques (tableau 4), sauf la prise d'un traitement anti-agrégant plaquettaire ou anticoagulant précédent l'intervention sur le risque hémorragique (tableau 4). Notamment, le type de traitement préventif administré et l'utilisation ou non d'acide tranexamique n'avait pas d'influence significative (tableaux 3 et 4). Il n'existait par ailleurs pas de différence significative entre les taux de complications thrombo-emboliques et hémorragiques des différents centres participants (tableau 5).

#### **4. Discussion**

L'hypothèse primaire a été confirmée : le risque de complication thromboembolique postopératoire après PTH et PTG de première intention était significativement inférieur au risque de complications hémorragiques lorsque l'opéré suit une procédure de RAAC. Un enseignement de cette étude est que les complications thrombo-emboliques cliniquement symptomatiques après PTH et PTG suivant une procédure de RAAC sont devenues exceptionnelles, avec un taux de 0,7%. Ce taux très faible est notablement inférieur à celui publié après des procédures de rééducation conventionnelles [8,20,21,22,23] pour des populations pourtant comparables et avec un traitement prophylactique similaire (tableau 6). Notamment, une étude française sur une population similaire avec une thromboprophylaxie conventionnelle retrouvait un taux de complications thrombo-emboliques de 1,3% après PTH et de 2,8% après PTG [24]. D'autres études ont rapporté des résultats comparables après des

procédures de RAAC similaires [25], parfois même avec un traitement prophylactique allégé [26] ou raccourci [27] (Tableau 3). Enfin, l'aspirine pourrait retrouver une place dans le traitement antithrombotique prophylactique [26]. Tous ces résultats suggèrent que les procédures de RAAC entraînent par elles-mêmes une diminution du risque de complication thrombo-embolique [14,25], et ce sans doute grâce au lever précoce qui réactive précocement la pompe musculaire [14], car les autres composantes des procédures de RAAC, notamment l'analgésie multimodale non morphinique, ne sont pas réputées pour influencer le risque thrombo-embolique postopératoire. On peut même émettre l'hypothèse que la réalisation de ces gestes en ambulatoire, encore exceptionnelle en France à ce jour mais sans doute en devenir, pourrait encore diminuer ce risque [28,29], mais la présente étude ne permet pas d'analyser ce point. En tout état de cause, en l'absence de toute complication identifiée spécifique aux procédures de RAAC [25], tous ces éléments confirment que ces procédures devraient aujourd'hui être le traitement postopératoire standard après PTH et PTG de première intention. Les difficultés de mise en place de ces procédures, essentiellement d'ordre organisationnel mais aussi liées aux obstacles psychologiques au changement, ne doivent pas être de nature à freiner cette évolution [30].

L'autre enseignement est que les complications hémorragiques étaient significativement plus fréquentes que les complications thrombo-emboliques, avec un taux de 1,7%. Ce taux n'est pas, en valeur absolue, rédhibitoire, et est similaire à d'autres publications récentes [8,20,22,31]. On ne peut donc pas suspecter une modification du risque hémorragique par les procédures de RAAC. Mais la diminution de la fréquence des complications thrombo-emboliques modifie évidemment le rapport coût-efficacité de la prophylaxie par HBPM ou AOD, car ces complications requièrent de façon très fréquente un traitement propre, et parfois une réintervention [32], qui retentissent sur la rapidité de récupération et potentiellement sur le résultat final de l'intervention. Il faut notamment évoquer les incidents cicatriciels avec

écoulement prolongé, favorisés par le traitement anticoagulant, et qui font le lit de l'infection de site opératoire avec toutes les difficultés thérapeutiques bien connues [33]. Il faut également mentionner les difficultés de compliance au traitement, notamment après prescription d'AOD, qui majorent potentiellement les risques de complications iatrogènes [34]. Les résultats de la présente étude suggèrent donc de réévaluer le rapport coût-bénéfice des traitements préventifs par HBPM ou AOD après PTH et PTG suivant une procédure de RAAC [21]. Il semble souhaitable d'individualiser la prophylaxie antithrombotique postopératoire selon les risques respectifs de thrombose veineuse et de saignement postopératoire [6,20,35]. L'utilisation de l'aspirine pourrait représenter un compromis acceptable chez les patients sans facteurs de risques thrombotiques majeurs [6,22,26,28,36]. Mais la littérature ne permet pas de préconiser un protocole particulier [27,28,37], et le choix doit donc se faire de façon individuelle en analysant les risques respectifs de l'intervention et ceux liés au patient [6]. Mais les critères de ce choix ne sont actuellement pas validés.

Aucun facteur de risque de la survenue d'une complication thrombo-embolique ou hémorragique spécifique aux procédures de RAAC n'a pu être mis en évidence. De multiples facteurs de risque de complications thrombo-emboliques ont été évoqués dans la littérature : âge élevé, sexe féminin, obésité, antécédents personnels ou familiaux d'évènement thrombo-embolique, cancer évolutif, temps de garrot, durée de l'intervention... [38-40]. Parallèlement, de multiples facteurs de risque de complication hémorragique ont été décrits : âge élevé, poids faible ou élevé, insuffisance rénale... [40,41]. Mais aucun de ces facteurs n'a eu d'influence significative sur le taux de complications thrombo-embolique ou hémorragique dans cette étude. Ceci n'est guère surprenant en raison de la faible incidence de ces complications. Un effectif beaucoup plus important aurait été nécessaire, mais ceci ne semble pas réalisable en dehors d'une méta-analyse.

Cette étude présente plusieurs limitations. 1) Il s'agit d'une étude multicentrique purement observationnelle, incluant de ce fait des biais potentiels non contrôlés. Par exemple, les protocoles de RAAC étaient potentiellement variables selon les centres, et les taux de complications observés pourraient être le reflet de ces pratiques différentes plutôt que de l'application de la RAAC elle-même. Cependant les principes directeurs étaient identiques et appliqués de façon systématique dans tous les centres. 2) Les complications ont pu être recensées et leur gravité appréciée de façon différente dans les centres participants ; mais un critère de jugement univoque ou par un observateur unique semble irréaliste. Cette étude représente toutefois une véritable analyse des pratiques des équipes ayant participé, avec un recrutement universitaire et libéral dans des grandes agglomérations ou des villes moyennes, qui pourrait être un reflet acceptable de la pratique nationale française. 3) L'effectif reste limité pour une analyse de la survenue d'événements à faible probabilité, mais a été calculé comme suffisant pour détecter l'effet recherché. Ceci ne remet pas en cause le caractère significatif de la différence observée, et ne serait un réel inconvénient que si aucune différence n'avait été observée. Mais le faible effectif peut expliquer la négativité de la recherche des facteurs de risque de complication thrombo-embolique ou hémorragique.

## **5. Conclusion**

La prescription d'HBPM ou d'AOD après PTH ou PTG de première intention avec procédure de RAAC pourrait exposer à un risque hémorragique significativement supérieur au risque thrombotique. Une individualisation de la prophylaxie antithrombotique dans le cadre de la RAAC semble donc souhaitable, mais ses critères restent à définir [6].

*Financement* : Aucun financement n'a été reçu pour cette étude.

*Conflicts d'intérêt* : Jean-Yves Jenny : Royalties de B-Braun, consultant rémunéré de FH Orthopedics, membre du bureau de CAOS-International et de l'ISTA et du GECO. Aymar de Ladoucette : En dehors de ce travail est consultant pour Microport et membre du bureau de la SFHG. Patrice Mertl : est président de la SFHG et consultant rémunéré de Stryker et DePuy, Soutien éducatif de de Stryker et DePuy, Royalties de X-Nov et Adler. Marc-Pierre Henry : Consultant rémunéré de Medacta. Nicolas Bonin : Royalties de Dediene Santé, consultant rémunéré de Stryker et Conmed. Philippe Tracol : Royalties de Stryker. Philippe Boisrenoult, Cyril Courtin, Yacine Bulaid et Pierre Henky and Julien Chouteau : Pas de conflit en relation ou en dehors de ce travail.

*Contribution des auteurs* : JYJ and ADL : conception de l'étude, collecte des données, analyse des données, relecture du manuscrit

PM et YB: collecte des données, analyse des données, relecture du manuscrit

MPH : collecte des données, analyse des données, relecture du manuscrit

NB : collecte des données, analyse des données, relecture du manuscrit

PT : collecte des données, analyse des données, relecture du manuscrit

CC : collecte des données, analyse des données, relecture du manuscrit

JC : collecte des données, analyse des données, relecture du manuscrit

PH : collecte des données, analyse des données, relecture du manuscrit

PB : collecte des données, analyse des données, relecture du manuscrit

CS : collecte des données, analyse des données, relecture du manuscrit

## Références

1. Parvizi J, Parmar R, Raphael I, Restrepo C, Rothman R. Proximal deep venous thrombosis and pulmonary embolus following total joint arthroplasty. *J Arthroplasty* 2014;29:1846–8.
2. Pierce T, Cherian J, Jauregui J, Elmallah R, Lieberman J, Mont M. A current review of mechanical compression and its role in venous thromboembolic prophylaxis in total knee and total hip arthroplasty. *J Arthroplasty* 2015;30:2279–84.
3. Lieberman J, Cheng V, Cote M. Pulmonary embolism rates following total hip arthroplasty with prophylactic anticoagulation: Some pulmonary emboli cannot be avoided. *J Arthroplasty* 2017;3:980-6.
4. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, Curley C, Dahl OE, Schulman S, Ortel TL, Pauker SG, Colwell CW Jr. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141:e278S-e325S.
5. Runner RP, Gottschalk MB, Staley CA, Pour AE, Roberson JR. Utilization patterns, efficacy, and complications of venous thromboembolism prophylaxis strategies in primary hip and knee arthroplasty as reported by American Board of Orthopedic Surgery Part II Candidates. *J Arthroplasty* 2019;34:729-34.
6. Venclauskas L, Llau JV, Jenny JY, Kjaersgaard-Andersen P, Jans Ø; ESA VTE Guidelines Task Force. European guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis: Day surgery and fast-track surgery. *Eur J Anaesthesiol* 2018;35:134-8.
7. Samama MC, Gafsou B, Jeandel T, Laporte S, Steib A, et al. Recommandations Formalisées d'Experts. Prévention de la maladie thromboembolique veineuse postopératoire. Actualisation 2011. Texte court. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation* 2011;30:947–51.

8. Vielpau C. La recherche du juste équilibre entre efficacité et risque hémorragique. *Rev Chir Orthop Traumatol* 2010;96:10-5.
9. Cafri G, Paxton E, Chen Y, Cheetham C, Gould M, Sluggett J, Bini S, Khatod M. Comparative effectiveness and safety of drug prophylaxis for prevention of venous thromboembolism after total knee arthroplasty. *J Arthroplasty* 2017;32:3524-8.
10. Husted H, Holm G. Fast track in total hip and knee arthroplasty – experiences from Hvidovre University Hospital, Denmark. *Injury* 2006;37 Suppl 5:S31-5.
11. Husted H, Jensen CM, Solgaard S, Kehlet H. Reduced length of stay following hip and knee arthroplasty in Denmark 2000-2009: from research to implementation. *Arch Orthop Trauma Surg* 2012;132:101-4.
12. Larsen K, Hansen T, Thomsen P, Christiansen T, Søballe K. Cost-effectiveness of accelerated perioperative care and rehabilitation after total hip and knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 2009;91:761-72.
13. Haute Autorité de Santé. Programmes de récupération améliorée après chirurgie (RAAC). [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1763416/fr/programmes-de-recuperation-amelioree-apres-chirurgie-raac](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1763416/fr/programmes-de-recuperation-amelioree-apres-chirurgie-raac).
14. Pearse E, Caldwell F, Lockwood R, Hollard J. Early mobilisation after conventional knee replacement may reduce the risk of postoperative venous thromboembolism. *J Bone Joint Surg Br* 2007;89:316-22.
15. Kapoor A, Ellis A, Shaffer N, Gurwitz J, Chandramohan A, Saulino J and al. Comparative effectiveness of venous thromboembolism prophylaxis options for the patient undergoing total hip and knee replacement: A network meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2017;15:284-94.
16. Golladay GJ, Balch KR, Dalury DF, Satpathy J, Jiranek WA. Oral multimodal analgesia for total joint arthroplasty. *J Arthroplasty* 2017;32:S69-S73.

17. Beverly A, Kaye AD, Ljungqvist O, Urman RD. Essential elements of multimodal analgesia in enhanced recovery after surgery (ERAS) guidelines. *Anesthesiol Clin* 2017;35:e115-e143.
18. Guerra ML, Singh PJ, Taylor NF. Early mobilization of patients who have had a hip or knee joint replacement reduces length of stay in hospital: a systematic review. *Clin Rehabil* 2015;29:844-54.
19. Gholson JJ, Pugely AJ, Bedard NA, Duchman KR, Anthony CA, Callaghan JJ. Can we predict discharge status after total joint arthroplasty? A calculator to predict home discharge. *J Arthroplasty* 2016;31:2705-9.
20. Kulshrestha V, Kumar S. DVT Prophylaxis after TKA: Routine anticoagulation vs risk screening approach — A randomized study. *J Arthroplasty* 2013;28:1868–73.
21. Aynardi M, Post Z, Ong A, Orozco F, Sukin D. Outpatient surgery as a means of cost reduction in total hip arthroplasty: A case-control study. *HSS J* 2014;10:252–5.
22. Odeh K, Doran J, Yu S, Bolz N, Bosco J, Iorio R. Risk-stratified venous thromboembolism prophylaxis after total joint arthroplasty: Aspirin and sequential pneumatic compression devices vs aggressive chemoprophylaxis. *J Arthroplasty* 2016;31:78-82.
23. Colwell Jr C, Froimson M, Anseth S, Giori N, Hamilton W, Barrack R, Buehler KC, Mont MA, Padgett DE, Pulido PA, Barnes CL. A mobile compression device for thrombosis prevention in hip and knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 2014;96:177-83.
24. Samama CM, Ravaud P, Parent F, Barré J, Mertl P, Mismetti P. Epidemiology of venous thromboembolism after lower limb arthroplasty: the FOTO study. *J Thromb Haemost* 2007;5:2360-7.

25. Grosso M, Neuwirth A, Boddapati V, Shah R, Cooper J, Geller J. Decreasing length of hospital stay and postoperative complications after primary total hip arthroplasty: A decade analysis from 2006 to 2016. *J Arthroplasty* 2019;34:422-5.
26. Anderson D, Dunbar M, Murnaghan J, Kahn S, Gross P, et al. Aspirin or Rivaroxaban for VTE prophylaxis after hip or knee arthroplasty. *N Engl J Med* 2018;378:699-707.
27. Jørgensen CC, Jacobsen MK, Soeballe K, Hansen TB, Husted H, et al. Thromboprophylaxis only during hospitalisation in fast-track hip and knee arthroplasty, a prospective cohort study. *BMJ Open* 2013;3:e003965. doi: 10.1136/bmjopen-2013-003965.
28. Cassard X, Garnault V, Corin B, Claverie D, Murgier J. Outpatient total knee arthroplasty: Readmission and complication rates on day 30 in 61 patients. *Orthop Traumatol Surg Res* 2018;104:967-70.
29. Crawford DA, Adams JB, Berend KR, Lombardi AV Jr. Low complication rates in outpatient total knee arthroplasty. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2019 [Epub ahead of print]. doi: 10.1007/s00167-019-05538-8.
30. Vendittoli PA, Pellei K, Desmeules F, Massé V, Loubert C, Lavigne M, Fafard J, Fortier LP. Enhanced recovery short-stay hip and knee joint replacement program improves patients outcomes while reducing hospital costs. *Orthop Traumatol Surg Res* 2019;105:1237-43.
31. Nam D, Sadhu A, Hirsh J, Keeney J, Nunley R, Barrack R. The use of Warfarin for DVT prophylaxis following hip and knee arthroplasty: How often are patients within their target INR range? *J Arthroplasty* 2015;30:315-9.
32. Pujol N, Merrer J, Lemaire B, Boisrenoult P, Desmoineaux P, Oger P, Lebas C, Beaufils P. Unplanned return to theater: A quality of care and risk management index? *Orthop Traumatol Surg Res* 2015;101:399-403.

33. Haute Autorité de Santé (HAS). Prothèse de hanche ou de genou : diagnostic et prise en charge de l'infection dans le mois suivant l'implantation. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-04/rbp\\_reco2clics\\_protheses\\_infectees.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-04/rbp_reco2clics_protheses_infectees.pdf).
34. Lebel B, Malherbe M, Gouzy S, Parienti JJ, Dutheil JJ, Barrellier MT, Vielpeau C. Oral thromboprophylaxis following total hip replacement: The issue of compliance. *Orthop Traumatol Surg Res* 2012;98:186-92.
35. Parvizi J, Huang R, Rezapoor M, Bagheri B, Maltenfort M. Individualized risk model for venous thromboembolism after total joint arthroplasty. *J Arthroplasty* 2016;31:S180-S186.
36. Jenny JY, Pabinger I, Samama CM; ESA VTE Guidelines Task Force. European guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis: Aspirin. *Eur J Anaesthesiol* 2018;35:123-9.
37. AAOS. Venous Thromboembolic Disease in Elective TKA and THA (Prevention). [https://www.aaos.org/research/guidelines/VTE/VTE\\_full\\_guideline.pdf](https://www.aaos.org/research/guidelines/VTE/VTE_full_guideline.pdf).
38. Zhang J, Chen Z, Zheng J, Breusch SJ, Tian J. Risk factors for venous thromboembolism after total hip and total knee arthroplasty: a meta-analysis. *Arch Orthop Trauma Surg* 2015;135:759-72.
39. Plante S, Belzile EL, Fréchette D, Lefebvre J. Analysis of contributing factors influencing thromboembolic events after total knee arthroplasty. *Can J Surg* 2017;60:30-6.
40. Masrouha KZ, Hoballah JJ, Tamim HM, Sagherian BH. Comparing the 30-day risk of venous thromboembolism and bleeding in simultaneous bilateral vs unilateral total knee arthroplasty. *J Arthroplasty* 2018;33:3273-80.
41. Fuji T, Akagi M, Abe Y, Oda E, Matsubayashi D, et al. Incidence of venous thromboembolism and bleeding events in patients with lower extremity orthopedic

surgery: a retrospective analysis of a Japanese healthcare database. *J Orthop Surg Res* 2017;12:55. doi: 10.1186/s13018-017-0549-4.

Tableau 1 : Population de l'étude.

	PTH (N=1.110)	PTG (N=839)	Global (N=1.949)
Age (moyenne $\pm$ écart-type, extrêmes)	65 $\pm$ 12 ans (16 – 94)	70 $\pm$ 9 ans (12 – 97)	69 $\pm$ 11 ans (12 – 97)
Sexe : hommes / femmes (nombre, pourcentage)	499 (45%) / 611 (55%)	314 (37%) / 525 (63%)	813 (42%) / 1.136 (58%)
IMC (moyenne, écart-type, extrêmes)	27,7 $\pm$ 5,4 kg/m <sup>2</sup> (12,9 – 60,2)	29,9 $\pm$ 5,6 kg/m <sup>2</sup> (17,6 – 56,5)	28,7 $\pm$ 5,6 kg/m <sup>2</sup> (12,9 – 60,2)
Durée de séjour (moyenne, écart-type, extrêmes)	3,3 $\pm$ 2,9 jours (1 – 35)	4,4 $\pm$ 3,3 jours (1 – 30)	3,8 $\pm$ 3,1 jours (1 – 35)
Retour à domicile (nombre, pourcentage)	903 (81%)	584 (70%)	1.487 (76%)
HBPM – AOD (nombre, pourcentage)	910 – 200 (82% – 18%)	741 – 98 (88% – 12%)	1651 – 298 (85% – 15%)
Début de la thromboprophylaxie à J0 (nombre, pourcentage)	681 – 429 (61% – 39%)	527 – 312 (63% – 37%)	1208 – 741 (62% – 38%)
Administration d'acide tranexamique (nombre, pourcentage)	848 (76%)	746 (89%)	1.612 (83%)

PTH: Prothèse totale de hanche, PTG : Prothèse totale de genou, IMC : Indice de Masse Corporelle. HBPM : Héparine de bas poids moléculaire. AOD : Anticoagulants directs oraux.

Tableau 2 : Comorbidités significatives

	PTH (N=1.110)	PTG (N=839)	Global (N=1.949)
Age > 75 ans (nombre, pourcentage)	300 (27%)	261 (31%)	561 (29%)
Sexe féminin (nombre, pourcentage)	611 (55%)	525 (63%)	1.136 (58%)
IMC > 25 kg/m <sup>2</sup> (nombre, pourcentage)	743 (67%)	666 (79%)	1.409 (72%)
Poids < 40 kg ou > 120 kg (nombre, pourcentage)	24 (2%)	20 (2%)	44 (2%)
Cancer évolutif (nombre, pourcentage)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
ASA 1-2-3 (nombre, pourcentage)	228 – 667 – 215 (21% - 60% - 19%)	90 – 551 – 198 (11% - 66% - 23%)	318 – 1.218 – 413 (16% - 63% - 21%)
Antécédent thrombo-embolique (nombre, pourcentage)	17 (2%)	9 (1%)	26 (1%)
Garrot (nombre, pourcentage)	Sans objet	321 (38%)	321 (29%)
Traitement anticoagulant ou anti-agrégant habituel (nombre, pourcentage)	258 (23%)	104 (12%)	362 (19%)

PTH: Prothèse totale de hanche, PTG : Prothèse totale de genou, IMC : Indice de Masse Corporelle.

Tableau 3 : Facteurs de risque de complications thrombo-emboliques.

	Complication thrombo-embolique	Pas de complication thrombo-embolique	Signification
Age $\geq$ 75 ans	4 (1%)	610 (99%)	NS
Age < 75 ans	10 (1%)	1325 (99%)	
Sexe féminin	11 (1%)	1125 (99%)	NS
Sexe masculin	3 (0,4%)	810 (99,6%)	
IMC $\geq$ 25 kg/m <sup>2</sup>	11 (1%)	1427 (99%)	NS
IMC < 25 kg/m <sup>2</sup>	3 (1%)	508 (99%)	
Cancer évolutif	0	0	NS
Pas de cancer évolutif	14 (1%)	1935 (99%)	
Antécédent thrombo-embolique	0 (0%)	15 (100%)	NS
Pas d'antécédent thrombo-embolique	14 (1%)	1920 (99%)	
Garrot (PTG)	4 (1%)	263 (99%)	NS
Pas de garrot (PTG)	5 (1%)	567 (99%)	
Traitement anti-agrégant plaquettaire ou anticoagulant préalable	0	362 (100%)	NS
Pas de traitement anti-agrégant plaquettaire ou anticoagulant préalable	14 (0,9%)	1573 (99,1%)	
Prophylaxie par HBPM	12 (0,7%)	1639 (99,3%)	NS
Prophylaxie par AOD	2 (0,7%)	296 (99,3%)	
Administration d'acide tranexamique	11 (0,7%)	1583 (99,3%)	NS
Pas d'administration d'acide tranexamique	3 (0,8%)	352 (99,2%)	

PTG : Prothèse totale de genou, IMC : Indice de Masse Corporelle. HBPM : Héparines de bas poids moléculaire, AOD : Anticoagulants oraux directs

Tableau 4 : Facteurs de risque de complications hémorragiques

	Complication hémorragique	Pas de complication hémorragique	Signification
Age $\geq$ 75 ans	15 (2%)	599 (98%)	NS
Age < 75 ans	18 (1%)	1317 (99%)	
Poids $\leq$ 40 kg ou $\geq$ 120 kg	0	61 (100%)	NS
40 kg < Poids < 120 kg	33 (2%)	1855 (98%)	
Insuffisance rénale	1 (%)	66 (99%)	NS
Pas d'insuffisance rénale	32 (2%)	1850 (98%)	
Intervention préalable	3 (3%)	91 (97%)	NS
Pas d'intervention préalable	29 (2%)	1826 (98%)	
Traitement anti-agrégant plaquettaire ou anticoagulant préalable	11 (3,0%)	351 (97,0%)	p = 0,03
Pas de traitement anti-agrégant plaquettaire ou anticoagulant préalable	22 (1,4%)	1565 (98,6%)	
Prophylaxie par HBPM	27 (1,6%)	1624 (98,4%)	NS
Prophylaxie par AOD	6 (1,7%)	349 (98,3%)	
Administration d'acide tranexamique	28 (1,8%)	1566 (98,2%)	NS
Pas d'administration d'acide tranexamique	5 (1,4%)	350 (98,6%)	

HBPM : Héparines de bas poids moléculaire, AOD : Anticoagulants oraux directs

Tableau 5 : Comparaison des taux de complications thrombo-emboliques et hémorragiques dans les centres participants

Centre	Nombre de cas	Complications thrombo-emboliques (nombre – pourcentage)	Complications hémorragiques (nombre – pourcentage)
Amiens	638	4 (0,6%)	8 (1,3%)
Anecy	111	0	0
Brest	36	0	0
Cavaillon	161	4 (2,5%)	5 (3,1%)
Lyon	192	2 (1,0%)	1 (0,5%)
Lyon CHU	42	0	0
Saint-Louis	31	0	0
Strasbourg	183	0	1 (0,5%)
Strasbourg CHU	124	0	4 (3,2%)
Toulouse	165	0	5 (3,0%)
Versailles	266	4 (1,5%)	9 (3,4%)
Total	1949	14 (0,7%)	33 (1,7%)
Signification		NS	NS

Tableau 6 : Données de la littérature.

Auteurs	Année de publication	Procédure	Complications thrombo-emboliques	Complications hémorragiques	Remarques
Samama et al. [24]	2007	Conventionnelle	1,8%	1,0%	1080 cas – PTH + PTG
Kulshrestha et Kumar [20]	2013	Conventionnelle	2,1%	6,4%	900 cas - PTG
Aynardi et al. [21]	2014	Ambulatoire vs Conventionnelle	0		197 cas – PTH
Colwell et al. [23]	2014	Conventionnelle	0,9%		3060 cas – PTH + PTG
Odeh et al. [22]	2016	Conventionnelle	1,5%	0,5%	2611 cas – PTH + PTG
Jørgensen et al. [27]	2013	RAAC	0,4%		4924 cas – PTH + PTG
Anderson et al. [23]	2018	RAAC	0,7%	0,4%	3424 cas – PTH + PTG
Grosso et al. [25]	2019	RAAC	0,4%		86099 cas – PTH
Présente série	2020	RAAC	0,4%	1,7%	1949 cas – PTH + PTG

PTH: Prothèse totale de hanche, PTG : Prothèse totale de genou, IMC : Indice de Masse Corporelle RAAC : Procédures de récupération améliorée après chirurgie.

#### LEGENDES DES FIGURES

Figure 1 : Déroulement de l'étude



Fig.1

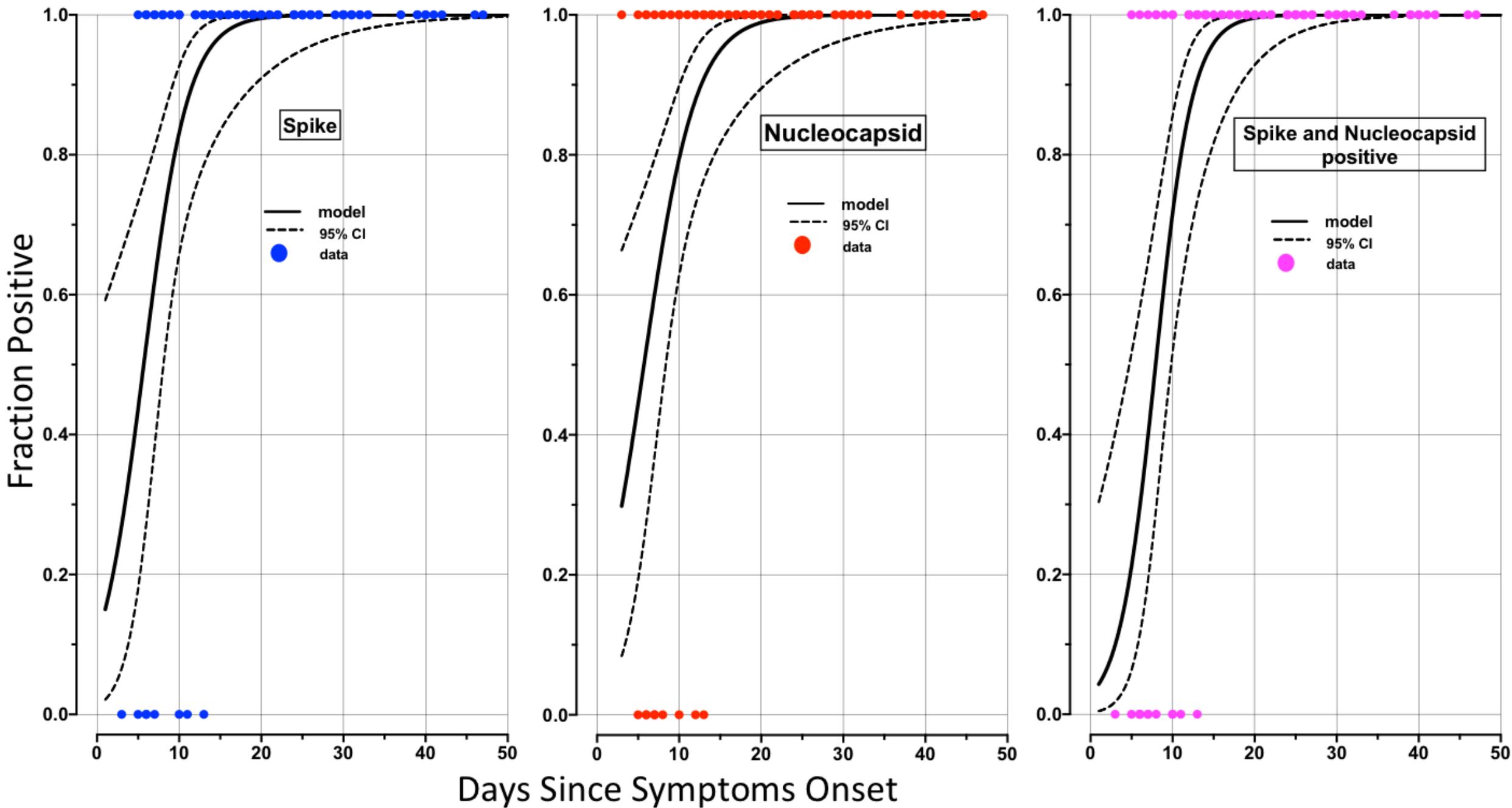


Fig.2

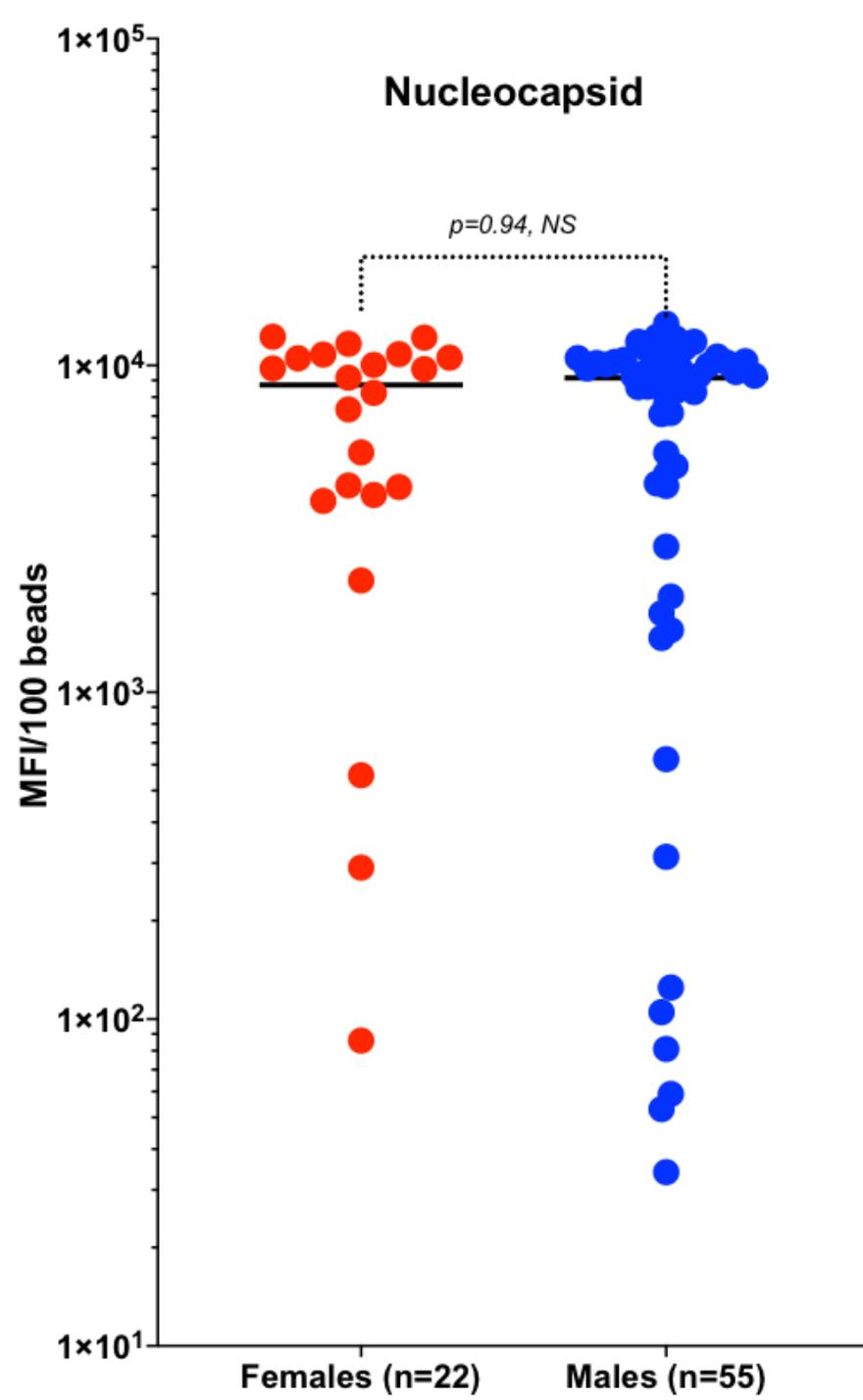
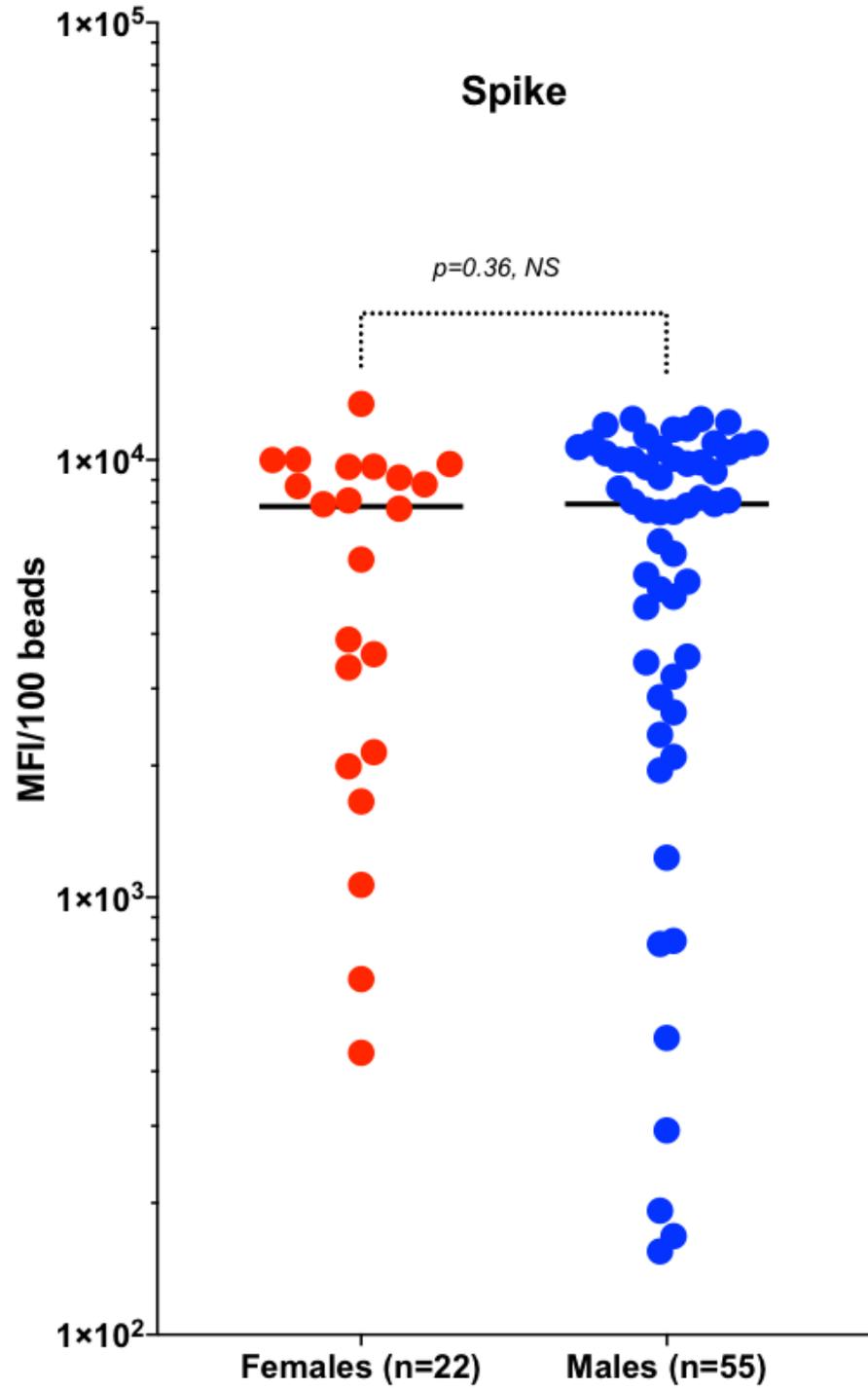
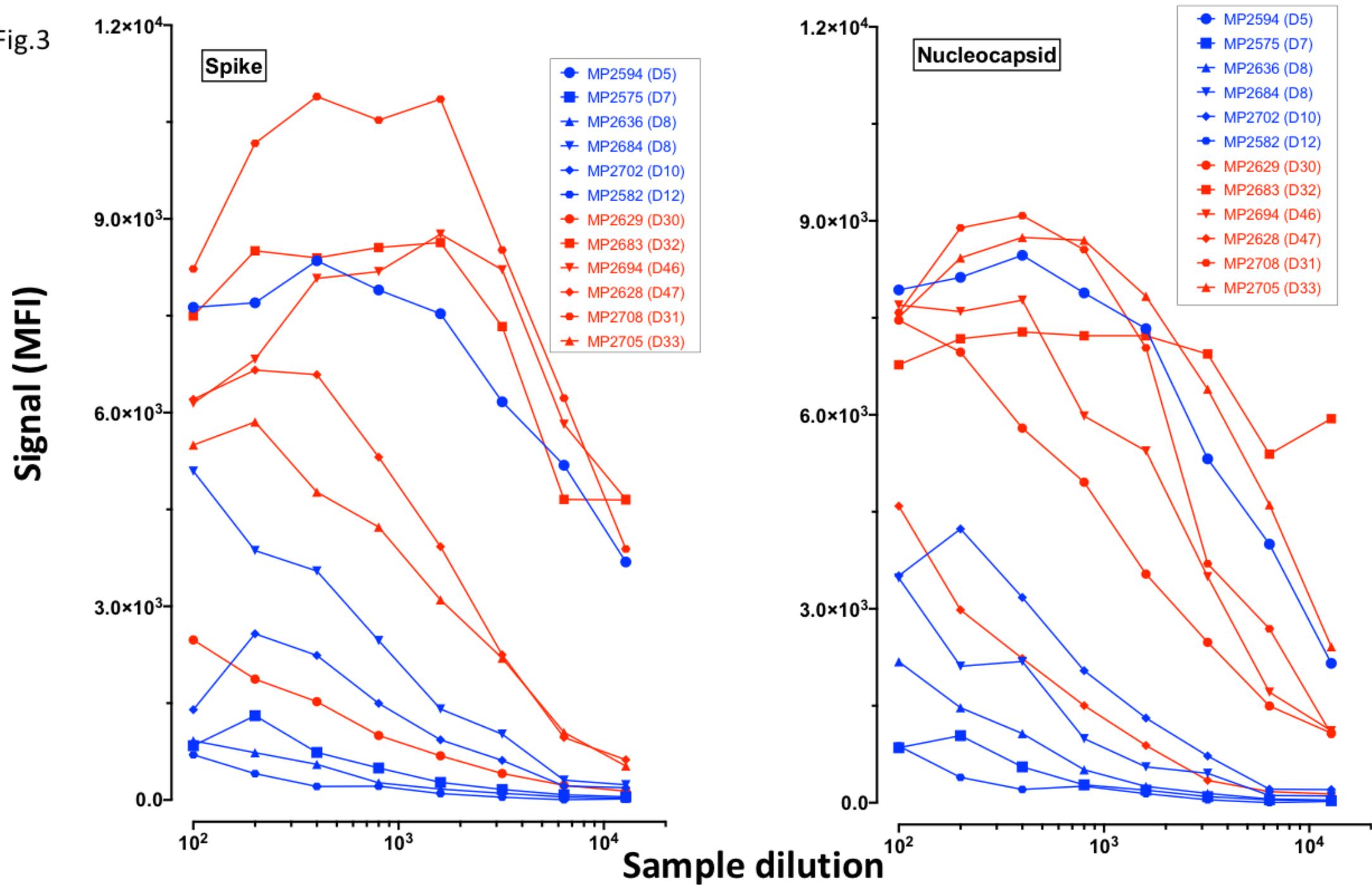


Fig.3



**Table1:** Characteristics of convalescent and negative control samples used in the study.

---

<i>Convalescents</i>	
Sample collection date	26/03/2020-25/04/2020
Number included	90
Gender	
Male	55
Female	22
Unspecified	13
Age (years)	
median	72
Range	33-99
Days since symptoms onset (days)	
Median	19
Range	3-47
 <i>Negative controls</i>	
Collection date	December 2015
Number included	77

---

**Table 2:** Sensitivity, specificity and accuracy of the xMAP assay to detect IgG to SARS-CoV2 antigens in 138 samples; 77 negative control samples and 61 samples from COVID-19 patients  $\geq$  days after onset of symptoms

	Spike		Nucleocapsid (NC)		Spike+ and NC+	
	$\geq$ Day14	95% CI	$\geq$ Day14	95% CI	$\geq$ Day14	95% CI
	(n=138)		(n=138)		(n=138)	
Sensitivity (%)	100.0	92.7-100	100.0	92.7-100	100.0	94.-100
Specificity (%)	100.0	94.2-100	98.7	92.2-100	100.0	95.2-100
Accuracy (%)	100.0	100.0-100	99.9	99.7-100	100.0	97.3-100
PPV (%)	100.0	94.1-100	98.4	91.4-99.7	100.0	94.1-100
NPV (%)	100.0	95.2-100	100.0	95.2-100	100.0	95.2-100

**Table 3:** Sensitivity of the xMAP assay to detect IgG anti SARS-CoV2 antigens stratified by time since symptoms onset

Time since symptoms onset	N	IgG anti-NC Positive n positive (%)	IgG anti-SP n positive (%)	NC+SP+ n positive (%)
$\leq$ Day 7	10	5 (50)	5 (50)	3 (30)
Day8-Day13	19	15 (78.9)	16 (84.2)	15 (78.9)
After Day13	61	61 (100)	61 (100)	61(100)
Total	90	81 (90)	82 (91.1)	79 (87.7)

**Table 4:** End-point dilution titers of IgG antibodies to SARS-CoV2 Spike and Nucleocapsid recombinant proteins in a subset of early and later phase samples.

Sample ID	Age	Gender	Time since symptoms onset	IgG titer	
				Spike	Nucleocapsid
MP2594	60	F	5	>12800	>12800
MP2575	55	M	7	200	400
MP2636	75	F	8	<100	800
MP2684	75	F	8	3200	3200
MP2702	74	F	10	800	6400
MP2582	NA	NA	12	<100	100
MP2629	NA	F	30	800	>12800
MP2708	74	M	31	>12800	>12800
MP2683	71	F	32	>12800	>12800
MP2705	73	M	33	3200	1600
MP2694	75	F	46	>12800	>12800
MP2628	68	M	47	6400	>12800

**Table 5:** Cross-reactions of 61 SARS-CoV2 convalescent samples (> 2weeks after onset of symptoms) with SARS-CoV1 and MERS-CoV antigens.

	N positive/N tested	%
SARS-CoV1-NC+	61	100
SARS-CoV1-SP+	28	45.9
MERS-CoV-NC+	2	3.3