



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**ÉVALUATION DE
L'ASSISTANCE CIRCULATOIRE MÉCANIQUE**

Hors dispositifs légers

JANVIER 2008

Service évaluation des dispositifs

Service évaluation des actes professionnels

Service évaluation médico-économique et santé publique

Ce dossier est téléchargeable sur
www.has-sante.fr

Haute Autorité de Santé
Service communication
2 avenue du Stade de France – F 93218 Saint-Denis La Plaine CEDEX
Tél. : + 33 (0)1 55 93 70 00 – Fax : + 33 (0)1 55 93 74 00

Ce document a été validé par le Collège de la Haute Autorité de Santé en **janvier 2008**.

© Haute Autorité de Santé – **2008**

L'ÉQUIPE

Ce dossier a été réalisé par :

Le Service évaluation des dispositifs :

- Anne-Sophie Grenouilleau (docteur en Pharmacie) : chef de projet, responsable du projet ;
- Emmanuelle Schapiro (docteur en Pharmacie) : chef de projet, analyse et critique de la littérature médicale (technologie, actes, dispositifs et population cible).

Le Service évaluation des actes professionnels :

- Fabienne Quentin (docteur ès Sciences) : chef de projet.

Le Service évaluation médico-économique et santé publique :

- Anne-Isabelle Poullié (économiste de la santé) : chef de projet.

La recherche documentaire a été effectuée par Sophie Despeyroux, documentaliste, avec l'aide de Renée Cardoso, assistante-documentaliste, sous la direction de Frédérique Pagès, (docteur ès sciences), responsable du Service documentation.

L'organisation des réunions et le secrétariat ont été réalisés par Félix Muller et Jessica Ramdine.

Pour tout contact au sujet de ce dossier :

Secrétariat de la CEPP

Tél. : 01 55 93 37 41

Fax : 01 55 93 37 09

Responsables hiérarchiques :

Le Service évaluation des dispositifs :

- Catherine Denis (docteur en Médecine) : chef du service ;
- Hubert Galmiche (docteur en Pharmacie) : adjoint au chef du service.

Le Service évaluation des actes professionnels :

- Sun Hae Lee-Robin (docteur en Médecine) : chef du service ;
- Denis Jean David (docteur ès Sciences) : adjoint au chef du service.

Le Service évaluation médico-économique et santé publique :

- Catherine Rumeau-Pichon (économiste de la santé) : chef du service.

TABLE DES MATIÈRES

L'ÉQUIPE	3
TABLE DES MATIÈRES	4
LISTE DES ABRÉVIATIONS	6
SYNTHÈSE.....	7
INTRODUCTION	12
CONTEXTE	13
I. INSUFFISANCE CARDIAQUE	13
I.1. Insuffisance cardiaque aiguë	13
I.2. Insuffisance cardiaque chronique	14
I.3. Données épidémiologiques	14
I.4. Thérapeutiques disponibles	15
<i>I.4.1. Mesures et conseils d'ordre général</i>	<i>15</i>
<i>I.4.2. Traitement pharmacologique.....</i>	<i>15</i>
<i>I.4.3. Procédures chirurgicales.....</i>	<i>16</i>
<i>I.4.4. Stimulation cardiaque.....</i>	<i>16</i>
<i>I.4.5. Défibrillation cardiaque.....</i>	<i>16</i>
<i>I.4.6. Transplantation cardiaque.....</i>	<i>16</i>
<i>I.4.7. Assistance circulatoire mécanique</i>	<i>16</i>
II. ÉTAT DE LA TRANSPLANTATION EN FRANCE.....	17
III. ASSISTANCE CIRCULATOIRE MÉCANIQUE	18
III.1. Description de la technique.....	18
<i>III.1.1. Classification des DACM.....</i>	<i>18</i>
<i>III.1.2. Geste opératoire.....</i>	<i>19</i>
III.2. Champ de l'évaluation.....	19
III.3. Actes évalués.....	20
III.4. Dispositifs évalués	20
IV. CONDITIONS ACTUELLES DE LA PRISE EN CHARGE EN FRANCE	21
ÉVALUATION.....	22
I. DONNÉES DE LA LITTÉRATURE.....	22
I.1. Recherche documentaire et sélection de la littérature	22
<i>I.1.1. Pour l'évaluation générale de l'ACM (actes et dispositifs)</i>	<i>22</i>
<i>I.1.2. Pour les dispositifs faisant l'objet d'une demande de prise en charge par l'Assurance maladie.....</i>	<i>25</i>
<i>I.1.3. Pour l'évaluation médico-économique</i>	<i>26</i>
I.2. Évaluation médicale	28
<i>I.2.1. Générale de l'ACM (actes et dispositifs)</i>	<i>28</i>
<i>I.2.2. Évaluation des actes d'ACM décrits à la CCAM</i>	<i>54</i>
<i>I.2.3. Évaluation médicale des dispositifs par classe</i>	<i>57</i>
<i>I.2.4. Évaluation médicale des dispositifs faisant l'objet d'une demande de prise en charge par l'Assurance maladie</i>	<i>57</i>
I.3. Évaluation médico-économique.....	72
<i>I.3.1. Littérature analysée.....</i>	<i>72</i>
<i>I.3.2. Conclusion sur les données médico-économiques</i>	<i>82</i>

II.	POSITION DU GROUPE DE TRAVAIL	84
II.1.	Position générale concernant l'ACM (actes et dispositifs).....	84
II.1.1.	<i>Commentaires généraux sur la littérature.....</i>	84
II.1.2.	<i>Efficacité – sécurité.....</i>	85
II.1.3.	<i>Indications.....</i>	85
II.1.4.	<i>Contre-indications.....</i>	86
II.1.5.	<i>Place dans la stratégie thérapeutique</i>	86
II.1.6.	<i>Conditions d'exécution et de prescription</i>	89
II.2.	Position sur les actes d'ACM décrits à la CCAM	91
II.2.1.	<i>Libellés de pose d'assistance circulatoire.....</i>	91
II.2.2.	<i>Libellés de changement d'assistance circulatoire.....</i>	93
II.2.3.	<i>Libellés d'ablation d'assistance circulatoire</i>	93
II.2.4.	<i>Libellé de surveillance en réanimation (suppléance hémodynamique)</i>	93
II.2.5.	<i>Remarques</i>	93
II.3.	Position sur les dispositifs faisant l'objet de demandes de prise en charge par l'Assurance maladie	94
II.3.1.	<i>Exigences appliquées aux dossiers (en plus des données cliniques)</i>	94
II.3.2.	<i>Évaluation des dossiers déposés par les fabricants.....</i>	96
II.4.	Position sur les données médico-économiques.....	102
III.	ESTIMATION DE LA POPULATION CIBLE	103
III.1.	Population rejointe.....	103
III.2.	Population cible	103
	CONCLUSION	104
	ANNEXES	106
I.	MÉTHODE GÉNÉRALE D'ÉVALUATION DES ACTES ET DES DISPOSITIFS MÉDICAUX PAR LA HAS	106
I.1.	Analyse des données identifiées dans la littérature.....	106
I.2.	Position de professionnels réunis dans un groupe de travail.....	107
II.	MEMBRES DU GROUPE DE TRAVAIL	108
III.	DÉCLARATIONS D'INTÉRÊTS.....	108
IV.	CONTEXTE RÉGLEMENTAIRE	109
IV.1.	Réglementation de la chirurgie cardiaque.....	109
IV.2.	Réglementation de la transplantation cardiaque	109
IV.3.	Identification des actes dans les nomenclatures étrangères	110
V.	QUESTIONNAIRE 1	112
VI.	QUESTIONNAIRE 2	114
VII.	SYNTHÈSE DES RÉPONSES DES MEMBRES DU GROUPE DE TRAVAIL	115
VIII.	RECHERCHE DE RECOMMANDATIONS ET/OU D'ÉVALUATIONS TECHNOLOGIQUES SUR INTERNET : LISTE DES SITES INTERNET CONSULTÉS	117
IX.	ÉTUDES ANALYSÉES	119
	RÉFÉRENCES.....	127

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ACM : Assistance circulatoire mécanique
AFSSAPS : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
Anaes : Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé
CCAM : Classification commune des actes médicaux
CEAP : Commission d'évaluation des actes professionnels
CEC : Circulation extracorporelle
CEPP : Commission d'évaluation des produits et prestations
CSP : Code de la santé publique
DACM : Dispositifs d'assistance circulatoire mécanique
DHOS : Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins
DSS : Direction de la sécurité sociale
ECLS: *Extracorporeal life support*
ECMO: *Extracorporeal membrane oxygenation*
EPICAL : Épidémiologie de l'insuffisance cardiaque avancée en Lorraine
FDA: *Food and drug administration*
FEVG : Fraction d'éjection ventriculaire gauche
GHM : Groupe homogène de malades
HAS : Haute Autorité de Santé
HTA: *Health technology assessment*
IC : Insuffisance cardiaque
IEC : Inhibiteurs de l'enzyme de conversion
INTERMACS: *Interagency registry for mechanical assisted circulatory support*
LPPR : Liste des produits et prestations remboursables
MCSD : *Mechanical circulatory support database*
MIGAC : Mission d'intérêt général et d'aide à la contractualisation
NA : Non applicable
NICE: *National institute for health and clinical excellence*
NIHR: *National institute for health research*
NR : Non renseigné
NYHA: *New York heart association*
OMH: *Ontario ministry of health*
PA : Patients-années
PM : Patients-mois
QALY: *Quality adjusted life years*
REMATCH: *Randomized evaluation of mechanical assistance for the treatment of congestive heart failure*
RR : Risque relatif
SA : Service attendu
Uncam : Union nationale des caisses d'assurance maladie
VO₂ max : Consommation maximale d'oxygène

SYNTHÈSE

INTRODUCTION

En 2007, la Commission d'évaluation des produits et prestations (CEPP) a reçu des demandes d'inscription sur la Liste des produits et prestations remboursables (LPPR) pour 4 dispositifs d'assistance circulatoire mécanique (DACM). Les actes n'étant pas inscrits à la Classification commune des actes médicaux (CCAM) pris en charge, une autosaisine de la Haute Autorité de Santé (HAS) a eu lieu pour que soient évalués dans le même temps les actes et les dispositifs.

CHAMP DE L'ÉVALUATION

Cette évaluation concerne l'assistance circulatoire mécanique (ACM) y compris par le cœur artificiel. Les DACM dits « légers » ne sont pas évalués. Tous les actes correspondant sont évalués. En revanche, seuls les dispositifs ayant fait l'objet d'une demande de prise en charge par l'Assurance maladie au 31/07/2007 ont fait l'objet d'une évaluation spécifique. Il s'agit des THORATEC PVAD et IVAD, et HEARTMATE XVE et II. Une mise à jour est prévue afin de prendre en compte les éventuelles nouvelles demandes.

CONTEXTE

L'ACM est utilisée dans le traitement de l'insuffisance cardiaque dans des situations aiguës de décompensation (myocardite fulminante, choc cardiogénique, etc.) ou au stade terminal de cette maladie.

En plus des mesures hygiéno-diététiques, les thérapeutiques disponibles sont les médicaments, les techniques chirurgicales pour les étiologies curables, les traitements électriques (stimulation biventriculaire et défibrillateurs), la greffe cardiaque et les DACM. La transplantation est le traitement de choix dans la majorité des cas, mais la France, comme la plupart des pays occidentaux, est en situation de pénurie de greffons. En 2005, la durée médiane nationale de séjour en liste d'attente avant greffe de cœur était de 4,7 mois, et seulement la moitié (47,2 %) des besoins en greffons était couverte. En 2005, sur les 718 patients candidats à la greffe cardiaque, 67 sont décédés en liste d'attente. Cette pénurie d'organes s'accroît progressivement.

En France, l'ACM est financée jusqu'à présent dans les hôpitaux publics via les missions d'intérêt général et d'aide à la contractualisation (MIGAC).

ÉVALUATION

La méthode proposée par la HAS pour évaluer le Service attendu des actes professionnels et des dispositifs médicaux est fondée sur l'analyse critique des données scientifiques et médico-économiques identifiées, et la position de professionnels réunis dans un groupe de travail. Une recherche documentaire depuis 1997 et jusqu'à juillet 2007 a été effectuée par interrogation des principales bases de données bibliographiques médicales (Medline, Pascal, *The Cochrane Library*, *National guideline clearinghouse* et *HTA Database*). Une évaluation complète de la technologie, des actes correspondants, et des dispositifs proposés par les fabricants au remboursement a été menée.

Recherche documentaire

Pour la technologie (actes et dispositifs), la recherche documentaire a retrouvé 771 références d'études cliniques et 37 rapports d'évaluation technologique et recommandations. Des critères de sélection ont été définis. Quatre évaluations technologiques ont été sélectionnées. Douze études cliniques correspondent à la mise à jour (1 étude comparative randomisée, 7 études comparatives non randomisées, dont 4 *versus* traitement médical seul et 3 *versus* autre dispositif, 2 séries de cas prospectives, et 2 registres, dont 1 non publié).

Une recherche documentaire spécifique à l'acte « pose d'une prothèse mécanique biventriculaire orthotopique par thoracotomie avec CEC » a été réalisée. Pour cet acte 2 études ont été retrouvées.

Pour l'évaluation de la spécificité de chaque DACM, la recherche a porté sur les études fournies dans le dossier déposé par le fabricant dans le cadre des demandes de remboursement, et sur les données de la recherche complémentaire réalisée par la HAS. Seules les données postérieures à 2000 ont été prises en compte.

Deux cas ont été distingués en fonction desquels s'appliquent des critères spécifiques de sélection : soit le DACM est un produit nouveau ou comporte une modification importante d'un dispositif existant, dans ces cas le minimum requis est une série prospective multicentrique sur 50 patients ; soit le DACM a une modification incrémentale, et le minimum requis est une série prospective sur 10 patients avec mention des études des dispositifs précédents.

La recherche documentaire de données médico-économiques a abouti à 76 références traitant d'analyse de coûts. Huit articles ont été retenus pour l'analyse, dont 2 revues de synthèse pour leur valeur informative, en plus du rapport d'évaluation de l'Anaes de 2001.

Population étudiée

La littérature analysée distingue le plus souvent trois situations pouvant justifier l'implantation : attente de transplantation, attente de récupération myocardique, alternative à la transplantation. Ce découpage *a priori* est artificiel : les limites entre les groupes de patients sont floues, ainsi certains patients en attente de transplantation ont *a posteriori* récupéré leur fonction myocardique. Cela est dû à l'absence de facteur prédictif identifié de l'évolution de la maladie. En revanche, les 2 registres analysés rapportent les résultats de façon globale.

Évaluation médicale de la technologie

Les données analysées fournissent une revue exhaustive de la littérature concernant environ 6 000 patients sur la période allant de 1997 à 2007. Les résultats doivent être interprétés avec prudence, en raison de l'hétérogénéité des populations de patients inclus et des nombreux biais liés à la méthodologie des études.

Efficacité

Les données les plus fiables proviennent des registres MCSD et INTERMACS et de l'étude REMATCH. Ces registres sont multicentriques et exhaustifs. Ils fournissent un échantillon représentatif de la population de patients sous ACM. REMATCH est une étude randomisée comparant l'ACM au traitement médical optimal, menée en intention de thérapie définitive chez des patients en insuffisance cardiaque chronique non éligibles à la transplantation. C'est l'étude clinique disponible qui a le meilleur niveau de preuve.

Les résultats sont concordants, et mettent en évidence une amélioration de 50 % de la survie globale à 1 an et de la survie jusqu'à transplantation ou explantation. Les taux de transplantés et d'explantés sont de 30 et de 3 % à 6 mois (les explantations peuvent être « terminales » au décès du patient ou « thérapeutiques » après récupération ou pour transplantation).

Sécurité

Les complications sont principalement infectieuses (29 à 32 % des patients, taux d'incidence de 79 pour 100 Patients–Années PA) et hémorragiques (26 % des patients, taux d'incidence de 38 pour 100 PA), emboliques centrales (14 à 15 % des patients, taux d'incidence de 9 pour 100 PA). Les défaillances mécaniques concernent 9 % des implantations (taux d'incidence de 9 pour 100 PA).

La mortalité liée à ces complications est respectivement de 8, 15, 10 et 0 %.

Évaluation des actes

Deux études permettent de vérifier que les résultats observés pour l'acte « pose d'une prothèse mécanique biventriculaire orthotopique par thoracotomie avec CEC » (au travers du CARDIOWEST) sont comparables à ceux de l'ensemble de la littérature analysée pour l'évaluation de la technologie. Pour les autres actes, c'est l'analyse de la littérature pour l'évaluation de la technologie qui s'applique.

Évaluation des dispositifs faisant l'objet d'une demande de prise en charge

Les données recueillies satisfont aux critères d'exigence retenus et permettent l'évaluation du THORATEC PVAD, du HEARTMATE XVE et du HEARTMATE II. Elles sont de faible qualité méthodologique, mais permettent de vérifier que les résultats mesurés avec chaque DACM sont comparables à ceux de l'ensemble de la littérature analysée pour l'évaluation de la technologie. Une seule étude de moins de 50 patients est disponible concernant le THORATEC IVAD. Elle ne satisfait pas aux critères de sélection retenus.

En revanche, ces données ne permettent pas de définir la place particulière d'un dispositif dans la stratégie thérapeutique, par rapport aux autres.

Évaluation médico-économique

La rigueur méthodologique des articles économiques sélectionnés est faible. Les estimations du rapport coût/efficacité de l'utilisation des DACM varient considérablement selon les situations dans lesquelles ils sont employés et les hypothèses faites en regard de ces estimations. Des études économiques supplémentaires seraient nécessaires en France pour mieux définir le rapport coût/efficacité de cette technique.

En attente de récupération myocardique, aucune étude de coûts n'a été retrouvée. En attente de transplantation cardiaque, le coût moyen total est plus élevé pour les patients sous ACM que pour ceux sous inotropes, mais la durée de survie est plus longue, et le QALY moyen inférieur. En alternative à la transplantation cardiaque, l'analyse met en évidence le fait qu'au cours de la première année, le coût moyen des patients placés sous ACM est supérieur à celui des patients transplantés.

Globalement, les données mettent en évidence un rapport coût/efficacité défavorable pour l'ACM, qui doit être mis en balance avec le contexte de pénurie de greffons actuel, et les questions éthiques que cela soulève.

Position du groupe de travail

Le groupe de travail était composé de sept chirurgiens thoraciques et cardio-vasculaires, deux cardiologues, un réanimateur médical, deux anesthésistes-réanimateurs, un perfusionniste. Parmi ces treize experts, dix exercent dans le secteur public, deux dans le secteur privé et un a une activité mixte publique/privée.

Les experts réunis en groupe de travail ont souligné que le découpage de la littérature en 3 situations n'est pas représentatif du schéma de décision d'implantation d'un DACM qui repose d'abord sur l'état du patient. C'est l'évolution de l'état du patient sous ACM qui permet de savoir s'il relève d'une des 3 situations : transplantation, récupération myocardique, thérapie définitive.

Les indications de l'ACM proposées par le groupe de travail sont :

- Indication en situation aiguë : défaillance aiguë mono ou biventriculaire chez l'insuffisant cardiaque, non contrôlée par un traitement optimal, en l'absence d'alternative thérapeutique conventionnelle (médicamenteuse et/ou interventionnelle et/ou chirurgicale) ;
- Indication élective : insuffisance cardiaque chronique évoluée avec défaillance mono ou biventriculaire, lorsque la vie est menacée malgré un traitement optimal, et au terme d'une concertation pluridisciplinaire.

- Les contre-indications sont : l'insuffisance respiratoire sévère, l'hypertension artérielle pulmonaire fixée, l'insuffisance hépatique sévère (cirrhose, hypertension portale, etc.), les troubles majeurs de la crase sanguine, les hémorragies incontrôlées, les syndromes septique et inflammatoire systémiques non contrôlés, les lésions irréversibles documentées du système nerveux central, un accident vasculaire cérébral récent, la cachexie, les maladies systémiques avec atteinte de plusieurs organes, les désordres psychiatriques mettant en péril l'observance du traitement, manque de coopération, une affection de mauvais pronostic lorsque l'espérance de vie est inférieure à 2 ans, l'âge ≥ 70 ans.

Place dans la stratégie thérapeutique : une fois l'ACM implantée, les patients éligibles à la transplantation sont transplantés si un greffon est disponible. En revanche, les patients non éligibles, ou ceux pour lesquels il n'y a pas de greffon disponible, sont maintenus sous ACM. Moins de 10 % d'entre eux récupèrent leur fonction myocardique. Le DACM peut alors être explanté. La probabilité d'une récupération myocardique est difficilement évaluable *a priori*, car il n'existe pas de facteur prédictif connu.

Conditionnement et prestation associée : le groupe de travail demande que les fabricants mettent sur le marché des kits permettant l'autonomisation du patient pendant 1 an. Toutes les pièces détachées, notamment les batteries doivent pouvoir être acquises et remboursées séparément. Les fabricants doivent aussi proposer des prestations associées aux DACM suffisantes (délais, *hot-line*, formation, maintenance, etc.).

Conditions d'exécution et de prescription : le groupe de travail recommande dans un premier temps de limiter l'activité d'ACM aux 26 équipes agréées pour la transplantation cardiaque, sous réserve qu'elles satisfassent à certaines conditions (moyens humains supplémentaires, formation, continuité des soins, suivi des patients, participation à un registre national). Ces équipes devraient pouvoir couvrir le besoin dans les 3 à 5 années à venir, et permettraient de proposer au patient le meilleur traitement dans les situations aiguës actuellement majoritaires.

En revanche, le groupe est convaincu qu'il faut d'ores et déjà mettre en place les bases solides d'une organisation afin d'assurer dans le futur la couverture du besoin médical. Il recommande donc d'autoriser d'ici 3 à 5 ans de nouvelles équipes, non autorisées pour la transplantation cardiaque, qui mettraient en place une convention écrite avec un établissement la pratiquant. Ces conventions pourraient concerner aussi bien des centres de soins publics que privés. Elles devront prévoir la discussion des indications au sein d'un comité local pluridisciplinaire, et répartir les tâches.

Population cible

L'activité d'ACM en France est de l'ordre de 100 à 150 implantations annuelles, tous types de DACM confondus.

Il est difficile d'identifier la proportion de sujets susceptibles d'être implantés d'un DACM. L'incidence est estimée entre 100 000 et 270 000 nouveaux cas d'insuffisants cardiaques par an en France. Or, d'après les experts, les DACM ne peuvent être utilisés que chez les sujets de moins de 70 ans. Sachant qu'un tiers des sujets atteints d'insuffisance cardiaque ont moins de 70 ans, le nombre de nouveaux cas par an chez ces patients est estimé entre 30 000 et 90 000 patients. D'après des données nord-américaines, on peut estimer que 2 % des patients en insuffisance cardiaque seraient potentiellement candidats à l'implantation, puisqu'en situation d'insuffisance cardiaque non contrôlée par le traitement optimal. En appliquant ce taux à la population française d'insuffisants cardiaques, le nombre de nouveaux patients susceptibles d'être implantés d'un DACM est estimé entre 600 à 1 800 cas par an.

L'estimation concorde avec l'avis des experts selon lesquels, le nombre d'implantations devrait évoluer vers 500 implantations annuelles d'ici 5 à 10 ans en France, et peut être beaucoup plus du fait de l'optimisation des matériels, de l'augmentation du nombre d'insuffisants cardiaques,

et de la pénurie de greffons. Dans ce cas, la part des implantations programmées pourrait augmenter considérablement, et le nombre total pourrait atteindre 1 000 à 2 000 cas par an.

CONCLUSION

Au vu de l'ensemble de ces éléments, la HAS a estimé que l'ACM est une technologie validée et recommande sa prise en charge dans les indications suivantes :

- situation aiguë : défaillance aiguë mono ou biventriculaire chez l'insuffisant cardiaque, non contrôlée par un traitement optimal, en l'absence d'alternative thérapeutique conventionnelle (médicamenteuse et/ou interventionnelle et/ou chirurgicale) ;
- situation élective : insuffisance cardiaque chronique évoluée avec défaillance mono ou biventriculaire, lorsque la vie est menacée malgré un traitement optimal, et au terme d'une concertation pluridisciplinaire (cardiologues spécialistes de l'insuffisance cardiaque, chirurgiens, anesthésistes, réanimateurs).

En l'absence d'alternative disponible pour ces malades et compte tenu de la gravité de la pathologie, la HAS considère que l'ACM apporte un fort niveau de progrès thérapeutique dans ces indications.

La population cible estimée correspondante est comprise entre 600 et 1 800 patients par an.

Les données manquantes à recueillir nécessitent la mise en place d'une étude dans les conditions réelles d'utilisation, avec un protocole national commun de suivi prospectif et exhaustif de toutes les implantations de DACM. Les objectifs sont de connaître :

- le nombre d'implantations ;
- les caractéristiques de l'ensemble des patients implantés ;
- les données d'efficacité et de sécurité ;
- et les données de qualité de vie.

L'ACM nécessite des centres satisfaisant à des critères de moyens, de compétences, et d'organisation particuliers, à savoir :

- que les équipes autorisées pour la transplantation cardiaque puissent pratiquer l'ACM, sous réserve qu'elles en fassent la demande et qu'elles satisfassent à l'ensemble des conditions sus-décrites. Cette organisation permet, dans un contexte de pénurie de greffons, de disposer dans un même centre de l'ensemble des alternatives dans les situations aiguës, actuellement majoritaires ;
- que les autorisations de centres et les besoins à couvrir soient réévalués dans 3 ans ;
- qu'en fonction de l'évolution des besoins et de leur couverture, les modalités de sélection des centres autorisés à pratiquer l'ACM soient réévaluées ;
- que la participation des centres au protocole de suivi national soit rendue obligatoire.

INTRODUCTION

Parmi les missions qui lui sont confiées, la Haute Autorité de Santé (HAS) procède à l'évaluation du Service attendu (SA) des produits de santé (article L. 165-1 du Code de la sécurité sociale) et des actes professionnels (article R. 162-1-7 du Code de la sécurité sociale). Elle émet un avis sur les conditions de prise en charge des produits et des actes. Par ses avis, elle permet à l'Assurance maladie de prendre des décisions quant à l'inscription, au remboursement et à la prise en charge des actes professionnels. Pour les dispositifs médicaux, l'avis de la HAS permet au Comité économique des produits de santé et au ministre de décider du niveau de prise en charge par l'Assurance maladie.

L'évaluation du SA d'un produit de santé et d'un acte prend en compte l'intérêt diagnostique ou thérapeutique et l'intérêt de santé publique. Dans l'appréciation de l'intérêt diagnostique ou thérapeutique, sont considérées l'efficacité, la sécurité et la place du produit ou de l'acte dans la stratégie diagnostique ou thérapeutique. L'intérêt de santé publique est évalué en termes d'impact sur la santé de la population (mortalité, morbidité, qualité de vie, besoin thérapeutique non couvert eu égard à la gravité de la pathologie), d'impact sur le système de soins, et d'impact sur les programmes et politiques de santé publique. Ces différents critères d'évaluation du SA du produit et de l'acte sont respectivement définis dans les articles R. 165-2 et R. 162-52-1 du Code de la sécurité sociale.

La Commission d'évaluation des produits et prestations (CEPP) est chargée, notamment, d'évaluer le service attendu des dispositifs médicaux pour lesquels une demande d'inscription sur la Liste des produits et prestations remboursables (LPPR) est réalisée. Elle émet un avis consultatif au ministre chargé de la Sécurité sociale, à qui revient la décision de remboursement.

La HAS, *via* la Commission d'évaluation des actes professionnels (CEAP) évalue le Service attendu des actes professionnels. L'avis de la HAS est ensuite transmis à l'Union nationale des caisses d'assurance maladie (Uncam), qui prend la décision d'inscrire, de modifier les conditions d'inscription ou de radier les actes.

Cette évaluation concerne l'assistance circulatoire mécanique (ACM), y compris le cœur artificiel. Les actes correspondant sont évalués en vue de leur prise en charge par l'Assurance maladie, ainsi que certains dispositifs ayant fait l'objet d'une demande par le fabricant ou le distributeur en France (4 demandes en 2007).

CONTEXTE

I. INSUFFISANCE CARDIAQUE

L'insuffisance cardiaque (IC) est un syndrome dû à l'atteinte d'une ou plusieurs des cavités cardiaques, entraînant une incapacité du cœur à adapter le débit sanguin aux besoins métaboliques et fonctionnels des différents organes (1,2). Elle entraîne un dysfonctionnement des organes extracardiaques.

Les étiologies de l'IC sont multiples (3):

- chez 2/3 des patients, il s'agit de pathologies cardiaques ischémiques ;
- chez 1/3 des patients, il s'agit de cardiopathies dilatées idiopathiques, de cardiomyopathies virales, du *post-partum*, de myocardites.

L'évolution de l'IC n'est pas progressive, des périodes de relative stabilité alternent avec des épisodes aigus de déstabilisation.

Il existe plusieurs classifications permettant d'évaluer la gravité de l'IC. Celle de la *New York Heart Association* (NYHA) est la plus utilisée (cf. *tableau 1*) (1,4,5).

Tableau 1. Classification de la *New York Heart Association* (NYHA) (6)

classe I	Aucune limitation de l'activité physique. L'activité normale n'occasionne ni fatigue, ni dyspnée, ni palpitation, ni douleur angineuse. Les symptômes ne surviennent qu'à l'effort intense
classe II	Légère diminution de l'activité physique. L'activité physique normale (montée de plus de deux étages) est responsable d'une fatigue, de palpitations ; d'une dyspnée ou de douleur angineuse
classe III	Limitation nette de l'activité physique sans symptôme au repos. Une activité moins que normale entraîne fatigue, palpitations, dyspnée ou douleur angineuse
classe IV	Impossibilité de faire un effort sans ressentir un symptôme. Les symptômes peuvent exister au repos. Tout effort entraîne une aggravation des symptômes

Au dernier stade de l'IC, les patients présentent souvent une cachexie et un épuisement avancé, rendant impossible une activité quotidienne normale. Ces patients nécessitent le plus souvent des hospitalisations répétées (5,7,8).

Le pronostic de l'IC est mauvais si une étiologie curable n'est pas rapidement diagnostiquée et traitée. La moitié des patients décèdent dans les 4 ans (5). Aux États-Unis, la mortalité due à l'IC a été estimée à 300 000 par an.

I.1. Insuffisance cardiaque aiguë

L'IC aiguë ou décompensée est un ensemble hétérogène de syndromes associés à une morbidité et une mortalité importante. Plusieurs classifications existent basées sur la physiopathologie ou le tableau clinique. C'est un motif fréquent d'hospitalisation en urgence, notamment chez les personnes âgées. Le plus souvent, elle est liée à une pathologie coronaire (9-11).

Malgré les progrès technologiques récents (revascularisation par angioplastie coronaire, assistance circulatoire), la mortalité après un épisode d'insuffisance cardiaque aiguë nécessitant une hospitalisation reste élevée (> 40 %). Pour les patients les plus graves admis en unité de soins intensifs, la mortalité hospitalière est de 28 % (10-12).

L'âge moyen de survenue varie entre 70 et 75 ans, et le pourcentage d'hommes atteints varie entre 48 et 61 %. La majorité des patients atteints d'IC aiguë souffre d'une IC chronique décompensée (10).

L'IC gauche aiguë peut compliquer un infarctus du myocarde, une ischémie avec ou sans insuffisance mitrale aiguë, une cardiopathie hypertensive, une valvulopathie ou une cardiomyopathie dilatée non ischémique, plus rarement une cardiomyopathie hypertrophique.

Au total, l'IC aiguë est une pathologie grave, engageant le pronostic vital à court terme.

I.2. Insuffisance cardiaque chronique

Les premières manifestations de l'IC chronique sont une limitation de la tolérance à l'effort, puis apparaissent dyspnée et fatigue, pour des efforts de moins en moins importants (4).

Cependant, dans l'IC évoluée, l'évaluation du pronostic du patient nécessite une classification du risque qui fait appel aux paramètres cliniques (âge, cardiopathie ischémique ou non, fréquence cardiaque, classe NYHA, etc.), mais aussi paracliniques (critères échographiques, consommation maximale d'oxygène [VO₂ max], taux de *natriuretic peptide type B*).

D'autres facteurs, comme l'utilisation ou non de bêtabloquant ou le moment de leur examen, influencent la valeur pronostique de ces paramètres.

La survie à long terme est mauvaise (7,13) : elle est comprise entre 50 et 90 % à 1 an, et entre 25 et 75 % à 5 ans en fonction de la sévérité de l'atteinte. Le risque de mort subite cardiaque est 6 à 9 fois supérieur chez les patients en IC que dans la population générale.

Au total, l'IC chronique évoluée est une pathologie grave et handicapante, engageant le pronostic vital.

I.3. Données épidémiologiques

Les multiples appellations de l'IC (aiguë ou chronique, gauche ou droite, congestive ou non congestive, systolique ou diastolique), associées à l'absence de critères diagnostiques clairs, rendent difficile l'obtention de données épidémiologiques précises (7). Les données épidémiologiques regroupent les différentes appellations de l'IC.

En Europe, la prévalence de l'IC dans la population générale est estimée entre 0,4 % et 2 % (7,14). Elle varie avec l'âge : 5 % entre 70 et 79 ans et 10 % après 80 ans (7). L'âge moyen de survenue de l'IC est de 74 ans (5).

La prévalence de l'IC s'est accrue durant les deux dernières décennies. Elle devrait continuer à augmenter, en raison de l'allongement de la durée de vie des patients ayant une pathologie coronaire et du vieillissement de la population (15).

Le pronostic de l'IC est mauvais si la pathologie sous-jacente n'est pas diagnostiquée et traitée. La moitié des patients décéderont dans les 4 ans (5). Aux États-Unis, la mortalité due à l'IC a été estimée à 280 000 par an (16).

Des registres américains et européens, publiés entre 2001 et 2005, fournissent des données d'incidence de l'IC. Les taux annuels sont compris entre 2,4 et 4,4 pour 1 000 hommes, et entre 1,7 et 4,2 pour 1 000 femmes (17).

En France, l'étude EPICAL publiée en 1998 décrit l'épidémiologie des patients hospitalisés pour IC en région Lorraine. À partir des 499 patients atteints inclus (composé majoritairement d'hommes et ayant un âge moyen de 64,4 ans), l'incidence annuelle de l'IC a été estimée à 225 cas par million d'habitants (8).

I.4. Thérapeutiques disponibles

L'insuffisance cardiaque est un syndrome regroupant une grande diversité de situations cliniques. Il est donc difficile de schématiser sa prise en charge.

Le traitement de l'IC peut être divisé en 5 composantes :

- les mesures générales ;
- la correction de la cause sous-jacente ;
- la réduction des facteurs déclenchants ;
- la prévention de la détérioration de la fonction cardiaque ;
- le contrôle de la volémie.

Les mesures d'ordre général et le traitement pharmacologique sont utilisés en première intention, et à toutes les phases du traitement.

Les autres moyens disponibles pour assurer le traitement sont :

- les techniques chirurgicales ;
- les traitements électriques (stimulateurs et défibrillateurs) ;
- la greffe d'organe ;
- et les DACM.

Le choix est fonction de la gravité de l'IC, de son étiologie, du patient et du contexte (4,9,13,18).

L'amélioration constante des résultats des différentes techniques en termes de morbi-mortalité doit faire reconsidérer régulièrement leurs indications respectives, afin de garantir l'orientation des patients vers une prise en charge optimale. Celle-ci doit intégrer les spécificités techniques, indications, contre-indications, résultats et limites de l'ensemble des méthodes disponibles.

C'est pourquoi, la prise en charge de ces patients nécessite des équipes pluridisciplinaires (anesthésistes-réanimateurs, cardiologues, chirurgiens).

I.4.1. Mesures et conseils d'ordre général

Le traitement non médicamenteux a une importance capitale. L'éducation des patients et de leur famille doit tenir une place prépondérante. Il s'agit de mesures et de conseils d'ordre général : surveillance régulière du poids, règles nutritionnelles (régime hyposodé, restriction hydrique pour les IC réfractaires avec hyponatrémie de dilution, sevrage tabagique, etc.), contrôle de l'activité physique en l'adaptant aux capacités du patient (4,5,9,13,18).

I.4.2. Traitement pharmacologique

D'après les recommandations des sociétés savantes américaines, européennes et françaises, le traitement pharmacologique optimal est obtenu avec (4,5,9,13,18,19) :

- les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) : en première intention chez tous les patients ayant une FEVG inférieure à 40 – 45 % ;
- les diurétiques ;
 - diurétiques de l'anse, thiazidiques et métolazone : en présence d'une surcharge hydrique avec surcharge pulmonaire ou œdèmes périphériques,
 - diurétiques épargneurs de potassium : si l'hypokaliémie persiste malgré un traitement par IEC, ou en cas d'IC sévère, malgré l'association d'un IEC et de spironolactone,

- les antagonistes des récepteurs bêta-adrénergiques : chez tous les patients du stade II au stade IV de la classification NYHA ;
- les inhibiteurs de l'aldostérone : dans l'IC aux stades III et IV de la NYHA, en plus des IEC et des diurétiques ;
- les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine : en cas d'intolérance aux IEC, ou en association avec eux chez les patients qui demeurent symptomatiques ;
- les glycosides cardiaques : dans le traitement de la fibrillation auriculaire et dans l'IC symptomatique quel qu'en soit le stade, que la dysfonction ventriculaire gauche en soit ou non la cause ;
- les antithrombotiques : dans l'IC chronique associée à une fibrillation auriculaire, à des antécédents d'évènements thromboemboliques ou à un thrombus mobile du ventricule gauche.

Dans la majorité des cas, l'IC réfractaire (aiguë ou chronique) nécessite une hospitalisation et oblige à la prise de décisions thérapeutiques souvent agressives. Le traitement repose sur l'administration de drogues vasoactives et/ou tonicardiaques.

I.4.3. Procédures chirurgicales

Une étiologie curable chirurgicalement doit être systématiquement recherchée lorsque des signes cliniques d'IC sont présents (4,5,13,18).

I.4.4. Stimulation cardiaque

La stimulation classique du ventricule droit est utilisée dans l'IC dans certaines situations de bradycardie. La resynchronisation par stimulation atriobiventriculaire (avec des stimulateurs dits triple chambre ou multisites) peut être envisagée lorsque le patient est en insuffisance cardiaque de classe NYHA III ou IV et reste symptomatique sous traitement médical optimal, avec FEVG $\leq 35\%$ et durée du QRS > 120 ms (4,5,9,13,18,20).

I.4.5. Défibrillation cardiaque

La pose d'un défibrillateur cardiaque implantable peut être envisagée chez certains patients à haut risque de mort subite (4,5,9,13,18,21).

I.4.6. Transplantation cardiaque

La transplantation cardiaque est indiquée chez les patients en IC sévère sans alternative thérapeutique (4,5,9,13,18). Toutefois, le traitement médical associé (médicaments immunosuppresseurs surtout) est lourd, et le pronostic incertain.

En France, la demande d'organes pour la transplantation dépasse toujours largement le nombre d'organes disponibles. En raison de cet écart, il a fallu déterminer un mode d'établissement des listes d'attente.

Le choix du receveur s'effectue donc en fonction de critères médicaux précis, comme la compatibilité des organes (taille, poids), le groupe sanguin, mais aussi la durée d'inscription sur la liste d'attente, le degré d'urgence et la proximité géographique.

La réglementation concernant cette activité est présentée en annexe (*annexe IV*).

I.4.7. Assistance circulatoire mécanique

Les DACM substituent une pompe au(x) ventricule(s) défaillant(s). L'objectif est d'améliorer la perfusion tissulaire et ainsi de restaurer les principales fonctions. À terme, l'assistance circulatoire mécanique (ACM) doit assurer la survie du patient, soit jusqu'à la récupération d'une fonction cardiaque autonome, jusqu'à la transplantation cardiaque ou sur du long terme en cas d'impossibilité de transplanter (4,5,13,18).

L'ACM peut être utilisée :

- Soit temporairement :
 - en attente de transplantation (*bridge to transplant*),
 - en attente de récupération myocardique (*bridge to recovery*)
- Soit définitivement : en alternative à la transplantation (*destination therapy*).

Les cas de pont à la transplantation sont les plus fréquents.

Les cas de récupération sont principalement :

- les patients avec une fonction ventriculaire gauche au préalable normale que l'on ne parvient pas à sevrer de circulation extracorporelle (CEC) et qui ont en général une récupération dans les 48 à 72 heures ;
- les patients avec une myocardite fulminante qui ont des temps d'assistance d'une à deux semaines ;
- les patients avec une cardiopathie dilatée idiopathique qui peuvent récupérer après plusieurs mois sous ACM.
- L'utilisation de l'ACM comme traitement définitif est plus récente. Il s'agit de patients non éligibles à la transplantation.

Il existe différents types d'assistance circulatoire : gauche, droite ou combinée, pulsatile ou à débit continu, implantable ou paracorporelle, par des systèmes plus ou moins lourds.

La prise en charge des situations d'extrême urgence (arrêt cardiaque, infarctus aigu du myocarde en choc cardiogénique, intoxication médicamenteuse, myocardite aiguë, défaillance postopératoire et défaillance ventriculaire droite posttransplantation), peut être faite par des systèmes d'assistance circulatoire légers de type ECMO (*Extracorporeal Membrane Oxygenation*) et ECLS (*Extracorporeal Life Support*), dès la salle de cathétérisme ou au lit du malade en réanimation.

Ces systèmes permettent de stabiliser une situation hémodynamique, afin de passer un cap difficile et de pouvoir sevrer les malades en cas de récupération de la fonction myocardique.

Il est aussi possible d'envisager pour ces malades des assistances circulatoires plus lourdes permettant d'attendre la récupération ou la transplantation, sur de plus longues durées.

Les indications seront discutées dans la suite de ce rapport d'évaluation.

II. ÉTAT DE LA TRANSPLANTATION EN FRANCE

Le seul indicateur de besoin en greffons disponible à l'échelon national est le nombre de malades inscrits par chacune des équipes de greffe, sur la Liste nationale d'attente de greffe cardiaque gérée depuis 2005 par l'Agence de la biomédecine. Cet indicateur représente les besoins exprimés par les professionnels et non pas les besoins réels.

Les données suivantes sont issues d'un document de synthèse de l'Agence de la biomédecine portant sur le bilan réalisé en 2006 des activités de prélèvement et de greffe en France (22).

En 2006, 455 nouveaux inscrits se sont ajoutés aux 253 patients déjà inscrits sur liste d'attente pour greffe cardiaque au 31/12/2005, portant ainsi à 708 le nombre de candidats.

Au total, 358 greffons cardiaques prélevés en 2006 chez des donneurs décédés en état de mort encéphalique ont été greffés. Ils ne couvraient les besoins que de 50,6 % des inscrits sur liste d'attente en 2006.

Cette pénurie d'organes est à l'origine d'une augmentation progressive des délais d'attente. En 1999, la durée médiane nationale de séjour en liste d'attente avant greffe de cœur était de 3,3 mois (intervalle de confiance de 95 % de 3,1 à 3,6 mois) ; elle était de 4,1 mois en 2006 (intervalle de confiance de 95 % de 3,7 à 4,4). Cette durée médiane varie selon le groupe sanguin et l'âge du receveur notamment. Ces délais varient aussi en fonction des équipes (1,3 à 28,2 mois). Cela est lié en partie aux variations importantes des caractéristiques des patients inscrits, et dépend des politiques d'inscription et de transplantation qui diffèrent selon les équipes. Cette prolongation des délais est susceptible d'entraîner une dégradation de l'état clinique des patients, et donc une transplantation en urgence, voire leur décès.

En 2006, sur les 788 patients candidats à la greffe cardiaque, 71 (10 %) sont décédés en liste d'attente.

Pour les receveurs, la survie à 1 an après la transplantation est de 76 %, et de 67,3 % à 5 ans, pour les transplantations réalisées entre 2000 et 2005.

III. ASSISTANCE CIRCULATOIRE MÉCANIQUE

III.1. Description de la technique

III.1.1. Classification des DACM

Les termes de première, deuxième et troisième génération sont parfois utilisés. Leurs définitions ne sont pas consensuelles. Les DACM se distinguent selon qu'ils permettent une assistance mono ou biventriculaire, qu'ils soient paracorporels ou implantables (hétéro ou orthotopiques), pulsatiles ou non (3,13,18,23-27).

La classification suivante est donc retenue :

- DACM légers : ECMO, ECLS (hors champ de cette évaluation) ;
- DACM lourds :
 - Pulsatile :
 - Pneumatique :
 - paracorporel (mono ou biventriculaire) ;
 - intracorporel :
 - hétérotopique (mono ou biventriculaire) ;
 - orthotopique ;
 - Électromécanique (tous intracorporels) :
 - hétérotopique : monoventriculaire (il n'existe pas de biventriculaire actuellement dans cette catégorie) ;
 - cœur artificiel total (orthotopique) ;
 - à débit continu (non pulsatiles, tous intracorporels) :
 - à pompe axiale : monoventriculaire (il n'existe pas de biventriculaire actuellement dans cette catégorie) ;
 - centrifuge : monoventriculaire (il n'existe pas de biventriculaire actuellement dans cette catégorie).

Des exemples de dispositifs sont cités dans le *tableau 2*. Certains d'entre eux ne sont plus disponibles actuellement, mais sont retrouvés dans la littérature analysée.

Tableau 2. Exemples de dispositifs (liste non exhaustive)

pulsatiles					à débit continu			
pneumatiques				électromécaniques				
paracorporels		intracorporels		intracorporels		intracorporels		
		hétérotopiques	orthotopiques	hétérotopiques	orthotopiques	à pompe axiale	centrifuges	
MonoV	BiV	MonoV		BiV	MonoV		MonoV	MonoV
THORATEC PVAD		THORATEC IVAD		CARDIOWEST	NOVACOR	ABIOCOR	HEARTMATE II	
EXCOR & MEDOS		HEARTMATE IP			HEARTMATE XVE ou VE		JARVIK 2000	VENTRASSIST
TOYOBO & ZEON					LIONHEART		MICROMED	DURAHEART
BVS 5000							INCOR	

MonoV : monoventriculaire ;
BiV : biventriculaire.

III.1.2. Geste opératoire

Le geste de pose d'une ACM dépend du type de DACM utilisé.

La mise en place d'une ACM est réalisée sous anesthésie générale, avec ou sans circulation extracorporelle. L'implantation du DACM débute par une incision thoracique. Il est ensuite connecté au réseau sanguin parallèlement aux ventricules natifs au moyen de canules. L'assistance ventriculaire gauche est placée entre le ventricule gauche et l'aorte. L'assistance biventriculaire est placée entre le ventricule gauche et l'aorte, et entre l'oreillette droite et l'artère pulmonaire (1,18).

La pose d'un cœur artificiel total se distingue de celle des autres dispositifs, car il est implanté en lieu et place des ventricules. Il est rattaché d'une part aux oreillettes et d'autre part aux artères (1).

III.2. Champ de l'évaluation

De nombreuses assistances circulatoires existent qui utilisent des technologies très différentes. Ces choix de conception ont un impact direct sur la durée possible d'utilisation du dispositif, sa souplesse de mise en œuvre, l'autonomie du patient, le coût global et donc sur l'indication d'utilisation du dispositif.

Pour cette évaluation, nous distinguerons deux familles d'assistance circulatoire (1,23,28) :

- **les systèmes « légers »** (de type ECMO et ECLS), qui sont utilisés sur de courtes durées et peuvent aider à passer un cap difficile ;
- **les systèmes d'ACM « lourds »**, qui ont été mis au point pour suppléer la fonction circulatoire et assurer la survie des patients sur une plus longue durée. Ces systèmes sont évalués dans ce rapport.

Le champ de ce rapport d'évaluation est limité aux systèmes d'ACM lourds.

III.3. Actes évalués

Les libellés des actes d'ACM de la CCAM à évaluer sont les suivants :

- « Pose d'une assistance circulatoire mécanique » ;
 - « Pose d'une assistance circulatoire mécanique monoventriculaire externe, par thoracotomie sans CEC » (EQLA003) ;
 - « Pose d'une assistance circulatoire mécanique monoventriculaire externe, par thoracotomie avec CEC » (EQLA004) ;
 - « Pose d'une assistance circulatoire mécanique biventriculaire externe, par thoracotomie sans CEC » (EQLA005) ;
 - « Pose d'une assistance circulatoire mécanique biventriculaire externe, par thoracotomie avec CEC » (EQLA006) ;
 - « Pose d'une assistance circulatoire mécanique monoventriculaire interne, par thoracotomie sans CEC » (EQLA007) ;
 - « Pose d'une assistance circulatoire mécanique monoventriculaire interne, par thoracotomie avec CEC » (EQLA008) ;
 - « Pose d'une assistance circulatoire mécanique biventriculaire interne, par thoracotomie sans CEC » (EQLA009) ;
 - « Pose d'une assistance circulatoire mécanique biventriculaire interne, par thoracotomie avec CEC » (non codé) ;
 - « Pose d'une prothèse mécanique biventriculaire orthotopique, par thoracotomie avec CEC » (EQLA010) ;
- « Changement d'un système d'assistance circulatoire mécanique ventriculaire » ;
 - « Changement d'un système d'assistance circulatoire mécanique ventriculaire, par thoracotomie sans CEC » (EQKA003) ;
 - « Changement d'un système d'assistance circulatoire mécanique ventriculaire, par thoracotomie avec CEC » (EQKA002) ;
- « Ablation d'un dispositif d'assistance circulatoire » ;
 - « Ablation d'un dispositif d'assistance circulatoire interne ou externe, en dehors d'un dispositif de contreimpulsion diastolique intra-aortique, par thoracotomie sans CEC » (EQGA003) ;
 - « Ablation d'un dispositif d'assistance circulatoire interne ou externe, en dehors d'un dispositif de contreimpulsion diastolique intra-aortique, par thoracotomie avec CEC » (EQGA004).

III.4. Dispositifs évalués

À la date du 11 juin 2007, seule la firme Thoratec Corporation a déposé une demande de prise en charge pour ses dispositifs. Il s'agit des DACM :

- THORATEC PVAD : pulsatile pneumatique paracorporel ;
- THORATEC IVAD : pulsatile pneumatique intracorporel ;
- HEARTMATE XVE : pulsatile électromécanique intracorporel ;
- HEARTMATE II : à débit continu intracorporel à pompe axiale.

Une mise à jour de ce rapport est prévue afin de prendre en compte les éventuelles nouvelles demandes de remboursement.

IV. CONDITIONS ACTUELLES DE LA PRISE EN CHARGE EN FRANCE

Les actes à évaluer sont décrits dans la CCAM, mais ne sont pas pris en charge par l'Assurance maladie.

Aucun DACM n'est inscrit sur la LPPR.

Actuellement, l'ACM est financée sur le budget des hôpitaux publics qui la pratiquent. Il n'existe pas de groupe homogène de malades (GHM) dédié à cette activité. La prise en charge se fait via les MIGAC (Missions d'intérêt général et d'aide à la contractualisation).

La circulaire conjointe de la DHOS et de la Direction de la sécurité sociale (DSS) du 2 février 2004, relative à la campagne budgétaire pour 2004 des établissements sanitaires financés par dotation globale (29), définit la Liste des produits et prestations pour lesquels les établissements recevront les crédits correspondant à la totalité des dépenses. Les DACM y figurent sous le terme « cœurs artificiels », dans la rubrique des produits soumis ou à soumettre à la procédure d'inscription.

L'identification des actes dans les nomenclatures étrangères figure en annexe (*annexe IV*).

ÉVALUATION

La méthode proposée par la HAS (*annexe I*) pour évaluer le Service attendu des actes et des dispositifs associés est fondée sur :

- l'analyse critique des données de la littérature scientifique et médico-économique,
- l'analyse des dossiers déposés par les fabricants,
- la position des professionnels réunis dans un groupe de travail.

I. DONNÉES DE LA LITTÉRATURE

I.1. Recherche documentaire et sélection de la littérature

I.1.1. Pour l'évaluation générale de l'ACM (actes et dispositifs)

I.1.1.1. Sources d'informations :

Bases de données bibliographiques consultées

- Medline (*National Library of Medicine*, États-Unis) ;
- Embase (Elsevier, Pays-Bas) ;
- Pascal (Institut national de l'information scientifique et technique, France) ;
- Banque de Données Santé Publique (École nationale de santé publique, France) ;
- *The Cochrane Library* (Royaume-Uni).

Autres sources :

- Sites d'organismes publiant des recommandations et des rapports d'évaluation technologique (*annexe VII*) ;
- Sites Internet des sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié (*annexe VII*) ;
- Bibliographie des experts et bibliographie des articles et documents sélectionnés.

I.1.1.2. Stratégie et résultats de la recherche

La recherche a porté sur les types d'études ou sujets définis avec le chef de projet et les chargés de projet.

La stratégie de recherche est construite en utilisant, pour chaque sujet, soit des termes issus d'un thésaurus (descripteurs du MESH par exemple pour Medline), soit des termes du titre ou du résumé (mots libres). Ils sont combinés en autant d'étapes que nécessaire à l'aide des opérateurs « ET » « OU » « SAUF ». Ils sont également combinés avec les termes descripteurs de type d'étude.

Seules les publications en langue française et anglaise ont été recherchées ;

Le *tableau 3* présente la stratégie de recherche dans les bases de données Medline, Pascal et Embase. Les résultats obtenus en termes de nombre de références (par type d'étude et par sujet sur une période donnée) sont repris dans le tableau.

Tableau 3. Stratégie de recherche documentaire dans les bases de données Medline, Pascal et Embase

Type d'étude/sujet Termes utilisés	Période	Nombre de références
Recommandations	janv 1997-mars 2007	M : 15
Étape 1 ET Étape 2		
(heart, artificial OU heart-assist devices)/descripteur OU (ventricular assist device* OU ventricle assist device* OU VAD OU artificial heart OU heart assist pump* OU blood pump* OU mechanical circulatory assist* OU mechanical circulatory support* OU AB5000 OU abiocor OU abiomed OU akatsu OU axi pump OU berlin heart OU berlin incor OU biomedicus biopump OU BVS 5000 OU cardiowest OU rotodynamic pump OU cora valveless pulsatile pump OU coraide heart assist OU debakey VAD OU delta stream OU dura heart OU duraheart OU evaheart OU gyro pump OU heartquest OU IAB OU intra aortic balloon OU impella OU jarvik OU heartmate OU heartsaver OU hemopump OU lionheart OU medos OU micromed debakey OU nimbus OU novacor OU pennstate OU penn state OU pierce-donachy OU sarns OU tandemheart OU thoratec OU ventrassist OU xemex)/titre, résumé OU ventricular assist/titre		
(guidelines OU health planning guidelines OU practice guidelines OU consensus development conferences OU consensus development conferences, NIH)/descripteur OU (recommendation* OU guideline*)/titre OU (practice guideline OU guideline OU consensus development conference OU consensus development conference, NIH)/type de publication		
Méta-analyses	janv 1997-mars 2007	M : 2
Étape 1 ET Étape 3		
meta-analysis/descripteur OU (metaanalysis OU meta-analysis OU meta analysis)/titre OU meta-analysis/type de publication OU systematic review/titre, résumé		
Essais contrôlés randomisés	janv 1997-mars 2007	M : 31
Étape 1 ET Étape 4		
(randomized controlled trials OU random allocation OU double-blind method OU single-blind method OU cross-over studies)/descripteur OU randomized controlled trial/type de publication OU random*/titre		
Études de cohortes	janv 1997-mars 2007	M : 133
Étape 1 ET Étape 5 Étape 6		
(cardiomyopathy, dilated OU hypertrophy, left ventricular OU hypertrophy, right ventricular OU heart transplantation OU cardiomyopathy, hypertrophic OU ventricular dysfunction OU ventricular dysfunction, right OU ventricular dysfunction, left OU myocardial infarction OU myocardial stunning OU shock, cardiogenic OU myocarditis OU heart failure, congestive)/descripteur OU (cardiomyopath* OU myocarditis OU heart failure OU ventricular dystroph* OU heart graft OU heart transplant* OU cardiogenic shock OU post-cardiotomy shock OU ventricular dysfunction)/titre, résumé		
(cohort studies OU longitudinal studies OU follow-up studies OU prospective studies)/descripteur OU (cohort study OU cohort studies)/titre		

Tableau 3 (suite) : Stratégie de recherche documentaire dans les bases de données Medline, Pascal et Embase

Essais cliniques, études comparatives, études de cas contrôlés	janv 1997-mars 2007	M : 233
Étape 1 ET Étape 5 ET Étape 7 (comparative study OU clinical trial)/type de publication OU (clinical trials OU case-control studies OU retrospective studies)/descripteur OU (clinical trial OU retrospective stud* OU comparative stud*)/titre		
ET		
Revues	janv 1997-mars 2007	M : 219
Étape 1 ET Étape 5 ET Étape 8 review literature/descripteur OU review of literature/titre OU review/type de publication		
Qualité de vie		
Tous types de d'études	janv 1997-mars 2007	M : 41
Étape 1 ET Étape 5 ET Étape 9 (quality of life OU patient satisfaction OU patient care management OU quality-adjusted life years OU disease management OU activities of daily living OU health status OU health status indicators OU sickness impact profile OU apache OU severity of illness index OU work capacity evaluation OU disability evaluation OU absenteeism OU socioeconomic factors OU value of life)/descripteur OU quality of life/titre, résumé		
Épidémiologie		
Tous types d'études	janv 1997-mars 2007	M : 61
Étape 1 ET Étape 5 ET Étape 10 (mortality OU epidemiology OU morbidity OU incidence OU prevalence)/descripteur OU (epidemiology OU mortality)/subheading		
Épidémiologie : données françaises		
Tous types d'études	janv 1997-sept 2007	E + M + P : 51
Étape 11 (heart failure, congestive OU cardiomyopathy, dilated OU dyspnea, paroxysmal OU edema, cardiac OU insuffisance cardiaque OU acute heart failure)/descripteur OU (acute heart failure OU acute heart insufficiency OU insuffisance cardiaque aigue)/titre, résumé		
ET Étape 12 (morbidity OU morbidite OU mortality OU mortalite OU prevalence OU incidence)/descripteur OU (epidemiolog* OU morbidit* OU mortalit* OU prevalence OU incidence)/titre		
ET Étape 13 france/descripteur OU france/mots du texte		

* troncature ; E : Embase ; M : Medline ; P : Pascal ; /mots du texte : recherche effectuée dans tous les champs interrogeables.

La recherche documentaire a retrouvé 771 références d'études cliniques et 37 rapports d'évaluation technologique et recommandations.

Les critères généraux d'exclusion suivants ont été utilisés :

- études portant sur les dispositifs légers (ECMO, ECLS) ;
- études portant sur les enfants, car l'évaluation des technologies ne diffère pas de celle de l'adulte et les données disponibles chez l'enfant sont peu nombreuses.

I.1.1.3. Stratégie de sélection

I.1.1.3.1 Évaluations technologiques et recommandations

Les critères de sélection des évaluations technologiques et recommandations étaient les suivants :

- publications postérieures à l'année 2000 ou évaluation la plus récente lorsqu'il en existe plusieurs provenant de la même source ;
- recherche exhaustive des données de la littérature et définition précise des critères de sélection (période de recherche et critères d'inclusion des articles) ;
- mention des critères de jugement retenus et de l'argumentaire les concernant, c'est-à-dire efficacité (taux de survie, paramètres hémodynamiques, qualité de vie) et sécurité (taux de complications).

I.1.1.3.2 Études cliniques

Une actualisation de la recherche bibliographique a été réalisée à partir des évaluations technologiques retenues.

Pour les études cliniques publiées dans des revues à comité de lecture, les critères de sélection étaient les suivants :

- publication à partir d'avril 2005 pour l'assistance ventriculaire gauche para ou intracorporelle ; à partir de février 2004 pour l'assistance mono ou biventriculaire et para ou intracorporelle, à partir de mars 2001 pour le cœur orthotopique biventriculaire intracorporel ; (les périodes de recherche correspondent aux mises à jour des évaluations retenues. Elles diffèrent donc selon le type d'assistance) ;
- étude comparative randomisée ou non de plus de 90 patients (groupe de patients implantés d'un DACM *versus* groupe contrôle sous traitement médical adapté ou *versus* un autre DACM) ;
- registre multicentrique de plus de 100 patients implantés mentionnant le protocole d'étude.

Cas particulier de l'attente de récupération myocardique : dans cette situation, les seules études identifiées à l'issue de la recherche bibliographique sont des séries de cas. Afin de pouvoir l'évaluer, le critère de sélection retenu est le suivant :

- série de cas prospective de plus de 10 patients.

Des études non publiées dans les revues de comités de lecture étaient sélectionnées si leur niveau de preuve n'était pas inférieur à celui des études cliniques retenues avec les critères de sélection présentés ci-dessus.

I.1.2. Pour les dispositifs faisant l'objet d'une demande de prise en charge par l'Assurance maladie

I.1.2.1. Stratégie et résultat de la recherche

La recherche a porté sur les études fournies dans les dossiers du dispositif faisant l'objet de la demande de remboursement. Une recherche complémentaire a été réalisée au sein de la littérature de l'évaluation technologique, afin de disposer de l'ensemble des données sur le dispositif.

Les résultats de la recherche seront présentés pour chaque dispositif dans la suite de ce rapport.

1.1.2.2. Stratégie de sélection

Les critères généraux de sélection des études concernant un dispositif sont les suivants :

- Postérieure à l'année 2000 ;
- Série de cas prospective et/ou études comparatives randomisées ou non comparant le groupe de patients implantés de l'appareil à évaluer, avec un groupe contrôle de patients sous traitement médical optimal ou implantés par autre appareil ;
- Population d'étude définie (critères d'inclusion, de non-inclusion, caractéristiques initiales) ;
- Protocole d'étude renseigné (modalités de recueil des données, durée de suivi, etc.) ;
- Critères de jugements mesurés :
 - Efficacité (taux de survie, pourcentage de malades transplantés, sevrés, toujours sous assistance, retour à domicile, durée de l'assistance) ;
 - Sécurité (complications liées ou non au dispositif) ;
 - Défaillances techniques (changement de matériel ou panne mineure) ;
 - Autonomie des sources d'énergie.

1.1.3. Pour l'évaluation médico-économique

1.1.3.1. Sources d'information

Les bases de données bibliographiques suivantes ont été consultées sur la période janvier 2000 – mai 2007 :

- Medline (*National Library of Medicine*, États-Unis) ;
- *The Cochrane Library* (Royaume-Uni).

D'autres sources ont également été interrogées :

- Sites d'organismes publiant des recommandations et des rapports d'évaluation technologique ;
- Sites Internet des sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié ;
- Bibliographie des experts et bibliographie des articles et documents sélectionnés.

1.1.3.2. Stratégie et résultats de la recherche

La stratégie de recherche a été construite en utilisant des termes issus du thésaurus (descripteurs du MESH pour Medline), soit des termes du titre ou du résumé (mots libres). Ils sont combinés en autant d'étapes que nécessaire à l'aide des opérateurs « ET » « OU » « SAUF ». Ils sont également combinés avec les termes descripteurs de type d'étude.

Seules les publications en langue française et anglaise ont été recherchées.

Le *tableau 4* présente la stratégie de recherche documentaire dans la base de données Medline. Les résultats obtenus en termes de nombre de références (par type d'étude et par sujet sur une période donnée) sont repris dans le tableau.

Tableau 4. Stratégie de recherche documentaire dans Medline – Données économiques

Type d'étude/sujet	Termes utilisés	Période	Nombre de références
Données économiques			
Données économiques, recommandations			
Étape 1	(heart, artificial OU heart-assist devices)/descripteur OU (ventricular assist device* OU ventricle assist device* OU VAD OU artificial heart OU artificial heart OU heart assist pump* OU blood pump* OU mechanical circulatory assist* OU mechanical circulatory support* OU AB5000 OU abiocor OU abiomed OU akatsu OU axi pump OU berlin heart OU berlin incor OU biomedicus biopump OU BVS 5000 OU cardiowest OU rotodynamic pump OU cora valveless pulsatile pump OU coraide heart assist OU debakey VAD OU delta stream OU dura heart OU duraheart OU evaheart OU gyro pump OU heartquest OU IAB OU intra aortic balloon OU impella OU jarvik OU heartmate OU heartsaver OU hemopump OU lionheart OU medos OU micromed debakey OU nimbus OU novacor OU pennstate OU penn state OU pierce-donachy OU sarns OU tandemheart OU thoratec OU ventrassist OU xemex)/titre, résumé OU ventricular assist/titre	janv 2000-mai 2007	M : 0
ET			
Étape 2	(guidelines OU health planning guidelines OU practice guidelines OU consensus development conferences OU consensus development conferences, NIH)/descripteur OU (recommendation* OU guideline*)/titre OU (practice guideline OU guideline OU consensus development conference OU consensus development conference, NIH)/type de publication		
ET			
Étape 3	(cost allocation OU cost-benefit analysis OU cost control OU cost of illness OU cost savings OU costs and cost analysis OU hospital costs OU length of stay OU economics OU health care costs)/descripteur OU economics/subheading		
Données économiques, méta-analyses			
Étape 1 ET Étape 3		janv 2000-mai 2007	M : 3
ET			
Étape 4	meta-analysis/descripteur OU (metaanalysis OU meta-analysis OU meta analysis)/titre OU meta-analysis/type de publication OU systematic review/titre, résumé		
Données économiques, essais contrôlés			
Étape 1 ET Étape 3		janv 2000-mai 2007	M : 3
ET			
Étape 5	(controlled clinical trial OU randomized controlled trial)/type de publication OU (controlled clinical trials OU randomized controlled trials OU random allocation OU double-blind method OU single-blind method OU cross-over studies)/descripteur OU random*/titre		
Données économiques, études de cohortes			
Étape 1 ET Étape 3		janv 2000-mai 2007	M : 10
ET			
Étape 6	(cohort studies OU longitudinal studies OU follow-up studies OU prospective studies)/descripteur OU (cohort study OU cohort studies)/titre		
Données économiques, essais cliniques, études comparatives, études de cas contrôlés			
Étape 1 ET Étape 3		janv 2000-mai 2007	M : 17
ET			
Étape 7	(comparative study OU clinical trial)/type de publication OU (clinical trials OU case-control studies OU retrospective studies)/descripteur OU (clinical trial OU retrospective stud* OU comparative stud*)/titre		

Tableau 4. (suite) Stratégie de recherche documentaire dans Medline – Données économiques

Données économiques, revues	janv 2000-mai 2007	M : 13
Étape 1 ET Étape 3 ET Étape 8	review literature/descripteur OU review of literature/titre OU review/type de publication	
Données économiques, autres documents	janv 2000-mai 2007	M : 30
Étape 1 ET Étape 3 SAUF Étape 2 OU Étape 4 OU Étape 5 OU Étape 6 OU Étape 7 OU Étape 8		

*troncature ; M : Medline.

I.2. Évaluation médicale

I.2.1. Générale de l'ACM (actes et dispositifs)

I.2.1.1. Données analysées

I.2.1.1.1 Évaluations technologiques et recommandations

Au total quatre évaluations technologiques (1,7,13,18) ont été sélectionnées (*tableau 5*).

L'évaluation technologique de l'*Ontario Ministry of Health* (OMH) (13) a fait une recherche complémentaire jusqu'en janvier 2004 à partir du rapport de l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (Anaes) (1). Le rapport concerne l'assistance monoventriculaire (gauche ou droite) ou biventriculaire et para ou intracorporelle.

L'évaluation technologique du *National institute for health and clinical excellence* (NICE) (18) a fait une recherche bibliographique complémentaire à partir du rapport de l'HTA de 2005 (7). C'est pourquoi seules les études issues de la recherche complémentaire seront présentées pour l'évaluation du NICE (18).

L'évaluation technologique du *National Institute for Health Research* (NIHR) en 2006 (3) a actualisé sa recherche complémentaire à partir de son rapport de 2005 en faisant une synthèse des résultats.

Les évaluations du *National Institute for Health Research* (NIHR) et du NICE portent sur l'ACM monoventriculaire gauche para ou intracorporelle avec l'exhaustivité des DACM existants en 2005 et 2006.

Seul le rapport de l'Anaes de 2001 procède à une recherche bibliographique incluant le cœur orthotopique intracorporel biventriculaire (CARDIOWEST) (1).

Tableau 5. Caractéristiques des évaluations technologiques retenues

	Période de recherche	Recherche à partir de	Type de DACM analysés	DACM analysés
Anaes, 2001 (1)	1995-2001	études cliniques	pulsatile intra ou paracorporel mono ou biventriculaire	Heartmate IP et VE ; Novacor ; Thoratec PVAD CARDIOWEST
OMH, 2004 (13)	2002-2004	Anaes		Novacor ; Heartmate IP et VE ; Thoratec PVAD ; BVS 5000 ; Micromed
NICE, 2005 (18)	2003-2005	HTA,2005		Novacor ; Heartmate IP et VE ; Micromed, Thoratec PVAD
NIHR, 2006 (3)	2003-2005	HTA,2005	pulsatile ou non pulsatile intra ou paracorporel monocorporel gauche	Heartmate IP, VE ; Novacor ; Thoratec IVAD ; Toyobo ; BVS 5000 ; Medos, LionHeart ; Incor, Excor ; Micromed ; Jarvik 2000 ;

Les évaluations technologiques classent et analysent les études cliniques selon trois situations :

- attente de transplantation (*bridge to transplant*) ;
- attente de récupération myocardique (*bridge to myocardial recovery*) ;
- thérapie définitive (*destination therapy, alternative to heart transplantation ou long term circulatory support*).

Les patients correspondant à chacune des situations sont définis dans 3 des évaluations technologiques :

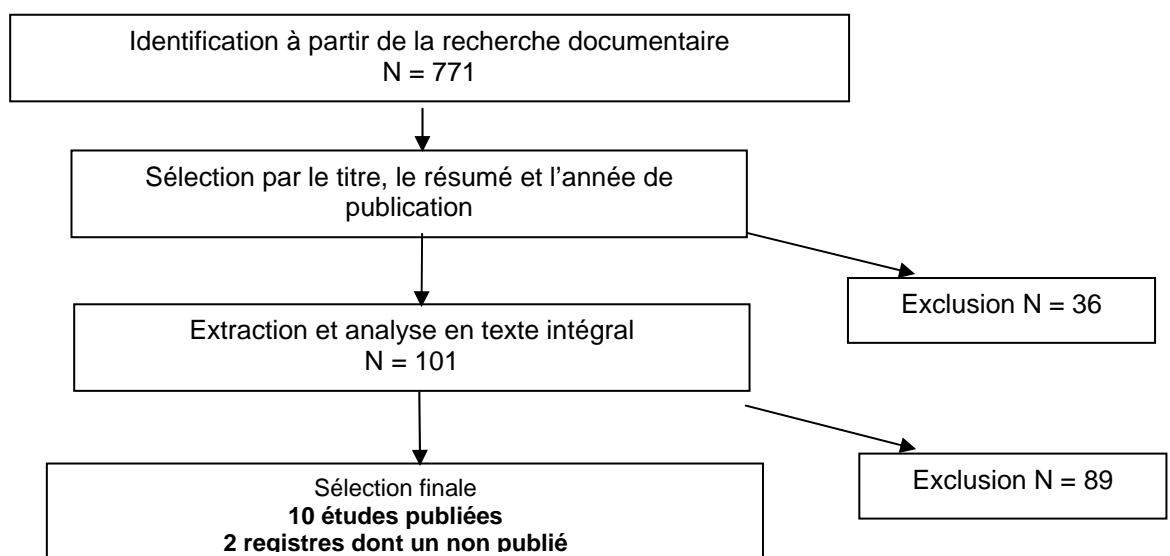
- pour l'attente de transplantation : candidats à la transplantation, réfractaires au traitement médical :
 - dont la vie est menacée et avec une classe NYHA III ou IV pour l'OMH (2004) (13),
 - quelle que soit l'étiologie pour le NICE (2005) (18) ;
- pour l'attente de récupération myocardique : en choc postcardiotomique, choc cardiogénique ou autres défaillances aiguës dont la récupération myocardique et l'explantation sont prévisibles (13,18) ou non sevrables par une CEC (18) ;
- pour la thérapie définitive : en IC terminale avec une classe NYHA III ou IV, réfractaire au traitement pharmacologique ou chirurgical et recevant un DACM en raison de la pénurie de greffons (13).

L'évaluation du NIHR de 2006 ne définit pas les patients selon la situation, mais explicite les situations par rapport à l'évolution de l'utilisation des DACM dans les centres implantateurs. Les DACM ont tout d'abord été utilisés comme support chez les candidats à la transplantation ayant une défaillance circulatoire aiguë et un taux de survie faible. Puis, en raison de l'évolution des technologies, les centres expérimentés les ont utilisés chez des patients inéligibles à la transplantation ouvrant la porte à la thérapie définitive. Certains patients ayant récupéré leurs fonctions myocardiques ont pu être explantés.

I.2.1.1.2 Études cliniques

La stratégie de sélection des études cliniques est présentée dans le *schéma 1*.

Schéma 1 : Stratégie de sélection des études cliniques issues de la recherche complémentaire (N : nombre d'études).



Au total, 12 études cliniques ont été sélectionnées :

- 1 étude **randomisée** comparant un DACM au traitement médical optimal¹ : Park 2005 (30) ;
- 4 études **non randomisées** comparant un DACM au traitement médical optimal¹ : Sharples, 2007 (31) ; Drakos, 2006 (32) ; Milano, 2006 (33) ; Copeland, 2004 (34) ;
- 3 études **non randomisées** comparant un DACM à un autre DACM : Copeland 2001 (35) ; Schulman, 2007 (36) ; Klotz, 2006 (37) ;
- **2 registres** de plus de 100 patients implantés : Deng, 2005 (38) ; Young 2007 (39) ;
- **2 séries de cas prospectives** en attente de récupération myocardique : Birks, 2006 (40) ; Dandel, 2005 (41).

Le registre de Young 2007 n'est pas publié, mais dispose d'un rapport d'étude.

Comme les évaluations technologiques, dix des 12 études cliniques issues de la recherche complémentaire reprennent les résultats selon les 3 situations (attente de transplantation, attente de récupération myocardique et thérapie définitive) (*tableau 6*).

Cinq études comparent un DACM au traitement médical optimal. Il s'agit soit d'inotropes intraveineux soit du traitement conventionnel utilisé dans la prise en charge de l'IC avancée sans plus de précision. Elles concernent les situations d'attente de transplantation et de thérapie définitive (30-34).

Trois études comparent différents DACM. La variabilité de ces derniers (en termes de types et de générations) soulève la difficulté d'évaluer un type de DACM par rapport à un autre. Elles ne concernent que la situation d'attente de transplantation (35-37).

Les 2 séries de cas prospectives concernent des patients en attente de récupération myocardique implantés de DACM de différents types (40,41).

Tableau 6. Caractéristiques des 10 études issues de la recherche complémentaire

	Type d'études	Nombre de patients	Type de DACM analysés	DACM évalués
EN ATTENTE DE TRANSPLANTATION				
Sharples, 2007 (31)	Non randomisée PROSPECTIVE	DACM : 70 vs Traitement médical : 250	pulsatiles ou non pulsatiles, intra ou paracorporels mono ou biventriculaires	Heartmate VE, II Thoratec PVAD, IVAD Jarvik 2000
Copeland, 2004 (34)	Non randomisée PROSPECTIVE	DACM : 81 vs Traitement médical : 35	biventriculaires	CARDIOWEST
Drakos, 2006 (32)	Non randomisée RÉTROSPECTIVE	DACM : 72 vs Traitement médical : 206	pulsatiles, intracorporels monoventriculaires gauches et biV	Heartmate IP, VE CARDIOWEST
Copeland, 2001 (35)	Non randomisée RÉTROSPECTIVE	DACM 1 : 43 vs DACM 2 : 23 vs DACM 3 : 26	pulsatiles intra ou paracorporels mono ou biventriculaires	1. CARDIOWEST 2. Novacor 3. Thoratec PVAD
Schulman, 2006 (36)	Non randomisée RÉTROSPECTIVE	DACM pulsatiles : 65 vs DACM non pulsatiles : 27	pulsatiles ou non pulsatiles, intracorporels monoventriculaires gauches	Heartmate I, II DeBakey, Micromed
Klotz, 2006 (37)	Non randomisée RÉTROSPECTIVE	DACM pulsatiles : 80 vs DACM non pulsatiles : 50		Heartmate, Novacor Micromed, Incor
EN ATTENTE DE RÉCUPÉRATION MYOCARDIQUE				
Birks, 2006 (40)	Série de Cas PROSPECTIVE	DACM : 15	pulsatiles ou non pulsatiles intracorporels monoventriculaires gauches	Heartmate I, II
Dandel, 2005 (41)	Série de Cas PROSPECTIVE	DACM : 32	pulsatiles intracorporels monoventriculaires gauches	Novacor Incor ; Heartmate
EN SITUATION DE THÉRAPIE DÉFINITIVE				
Park, 2005 (30)	Randomisée PROSPECTIVE	DACM : 68 vs Traitement médical : 61	pulsatile intracorporel monoventriculaires gauches	Heartmate VE
Milano, 2006 (33)	Non randomisée PROSPECTIVE	DACM : 15 vs Traitement médical : 61	pulsatiles ou non pulsatiles intracorporels monoventriculaires gauches	Heartmate I, II

¹ inotropes intraveineux ou traitement médical conventionnel de l'insuffisance cardiaque avancée

Les 2 études restantes sont des registres de patients implantés de DACM :

- le registre international *Mechanical Circulatory Support Database* (MCSD) (38);
- le registre américain *Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support* (INTERMACS) (39).

MCSD, créé par l'*International Society of Heart and Lung transplantation* (ISHLT) a recueilli des données de patients implantés de DACM entre février 2002 et décembre 2004. Les objectifs du registre étaient de :

- recueillir des données notamment américaines et européennes concernant l'implantation et le devenir de patients porteurs d'un DACM depuis plus de 30 jours ;
- identifier les facteurs de risque de complications ;
- améliorer la sélection de patients et la prise en charge avant et après implantation du dispositif ;
- identifier les meilleures pratiques.

INTERMACS a été conçu par des institutions américaines : *National Heart Lung and Blood Institute* (NHLBI), les *Centers for Medicare and Medicaid Services* et la *Food and drug administration* (FDA), ainsi que par les cliniciens, chercheurs et industriels concernés. Il a débuté en 2006 aux États-Unis. L'objectif du registre est de collecter les données d'efficacité et de sécurité des DACM chez les patients en stade avancé d'IC.

Tableau 7. Caractéristiques des registres issus de la recherche complémentaire

TOUTES SITUATIONS CONFONDUES			
Deng, 2005 (38)	Registre PROSPECTIF MCSD	DACM : 655	pulsatiles ou non pulsatiles intra ou paracorporels mono ou biventriculaires Heartmate IP VE, XVE Novacor PC, PCq Thoratec PVAD BVS 5000, Biomedicus, Medos Micromed, Jarvik 2000 CARDIOWEST
Young, 2007 (39)	Registre PROSPECTIF INTERMACS	DACM : 156	Abiocor TAH, CARDIOWEST Heartmate IP VE, XVE Novacor PC, PCq Thoratec PVAD, IVAD BVS 500 Excor, Incor Micromed, Ventrassist Medos, Orqis, Toyobo Heartware, Jarvik 2000, LionHeart

Contrairement aux autres études cliniques, les registres rapportent les résultats toutes situations confondues. C'est pourquoi, ils seront détaillés séparément des évaluations technologiques et des autres études issues de la recherche complémentaire (*tableau 7*).

I.2.1.2. Analyse critique des évaluations technologiques et des études issues de la recherche complémentaire (hors registres)

I.2.1.2.1 Analyse méthodologique des évaluations technologiques (tableau 8)

Les points forts et les limites sont présentés *tableau 8*.

Tableau 8. Qualité méthodologique des 4 évaluations technologiques

Évaluations technologiques	Points forts	Limites
Anaes, 2001 (1)	-résumés tabulés des études sélectionnées	- ne concerne que les dispositifs utilisés en France en 2001 - manque de précision sur la méthode de sélection des études - absence d'analyse critique des données
OMH, 2004 (13)	-analyse critique des données -tableaux de synthèse des études sélectionnées	- ne concerne que des dispositifs approuvés par Santé Canada ou la FDA - ne mentionne pas les membres du groupe de travail
NICE, 2005 (18)	-détail précis de la stratégie de recherche documentaire -tableaux de synthèse des études sélectionnées -liste des études non retenues dans l'analyse et justifications	- absence d'analyse critique des données
NIHR, 2006 (3)	-limitation du biais de sélection et d'évaluation des études(3 chargés de projet) -analyse méthodologique des données	- manque de précisions sur la méthode de recherche complémentaire à HTA, 2005 - absence des tableaux de synthèse des études

Anaes, 2001 : L'évaluation présente une synthèse de la littérature uniquement pour la situation d'attente de transplantation, malgré la mention des autres situations cliniques. Elle ne s'intéresse qu'aux dispositifs disponibles en France en 2001. Les résumés tabulés des études sélectionnées sont fournis. La méthode de sélection des études n'est pas clairement détaillée, et il n'y a pas d'analyse critique des données.

OMH, 2004 : L'évaluation fait une analyse critique des données dans les 3 situations. Les données ne concernent que les DACM approuvés par la FDA ou Santé Canada. Des tableaux de synthèse reprennent chaque étude sélectionnée. La composition du groupe de travail n'est pas mentionnée dans le rapport.

NICE, 2005 : L'évaluation présente une synthèse de la littérature pour la situation d'attente de transplantation, malgré la mention des autres situations cliniques. Elle détaille précisément la stratégie de recherche documentaire. Elle fournit les résumés tabulés des études retenues et les tableaux de synthèse des études non retenues. Néanmoins, elle ne fait pas l'analyse critique des données.

NIHR, 2006 : L'évaluation présente dans les 3 situations une analyse critique des données en classant les dispositifs en DACM pulsatiles et non pulsatiles. Elle rapporte l'analyse méthodologique exhaustive qui a été faite dans le rapport HTA de 2005. Elle présente un biais de sélection et d'évaluation limitée des études retenues en raison de la méthode employée (analyse par 2 *reviewers* et en cas de discordances, intervention d'un 3^e *reviewer*). Toutefois, la méthode de recherche complémentaire à partir de celle du rapport HTA de 2005 n'est pas clairement détaillée. Les tableaux de synthèse des études ne sont pas faits ; la majorité d'entre eux l'avaient été dans le rapport de 2005.

I.2.1.2.2 Analyse méthodologique des études issues de la recherche complémentaire (hors registres)

Critères de jugement

Le décès, toutes causes confondues, est le premier critère de jugement d'efficacité retrouvé dans les études analysées. C'est un critère fiable, pertinent et objectif. L'analyse statistique est faite selon les méthodes actuarielles soit de façon globale soit jusqu'à la transplantation soit après la transplantation.

D'autres critères d'efficacité objectifs et fiables, comme le taux d'explantés pour récupération et d'implantés à la fin du suivi, la classe fonctionnelle NYHA, le test de marche, la consommation maximale d'oxygène, la durée d'hospitalisation ont été utilisés.

Le taux de transplantés est un critère moins fiable que les autres ; car théoriquement, il est toujours possible de transplanter les patients. En fonction de leur état, certains patients transplantés peuvent décéder dans un délai court après leur transplantation.

Le retour à domicile est un critère peu fiable, car il dépend de l'ACM utilisée, des habitudes des centres planteurs et des conditions socio-économiques du patient et de son entourage.

Le critère de jugement de qualité de vie est rapporté dans quelques études, mais il n'a pas été retenu. Il est mesuré à l'aide d'autoquestionnaires utilisant des échelles de mesures plus ou moins standardisées (score Minnesota, échelles de mesures propres à l'étude). Il est moins pertinent cliniquement que les autres critères d'efficacité, car il ne peut être évalué que chez une fraction de patients ayant la capacité de répondre seuls aux questions.

Les complications survenant chez les patients implantés sont dans les études des critères de jugements secondaires. Malgré la pertinence clinique de ces critères, leurs définitions ne sont pas standardisées, et leurs mesures manquent de précision dans la majorité des études.

Biais éventuels

De nombreux biais existent dans les études analysées. Ils sont liés au protocole de l'étude (biais d'allocation), à la sélection initiale du ou des groupes de patients analysés (biais de sélection), à la prise en compte ou non d'éventuels facteurs de confusion (biais de confusion), aux modalités de recueil des données (biais de suivi et d'évaluation), aux informations manquantes (biais d'attrition) et à l'analyse statistique des éventuels écarts au protocole (analyse per protocole ou en indication) (*tableau 9*). La plausibilité statistique des études doit prendre en compte le risque de première espèce alpha (risque de conclure à tort à une différence qui en réalité est due au hasard) et la puissance 1-bêta (qui permet de ne pas passer à côté d'une différence qui existe réellement) (42).

➤ Étude randomisée

L'étude REMATCH est la seule étude randomisée identifiée au sein de la littérature analysée (30).

Le risque de biais d'allocation est modéré en raison du caractère randomisé selon une méthode assurant l'égalité des bras, stratifié par centre et multicentrique.

Le risque de biais de sélection est élevé. L'essai concerne un échantillon de patients représentatif de la population de patients non éligibles à la transplantation, grâce aux critères d'inclusion et de non-inclusion définis *a priori*. Néanmoins, les modifications des critères d'inclusion pendant le recrutement (comme par exemple la durée des symptômes d'IC, la valeur seuil de la consommation d'oxygène) ont pu influencer la sélection des patients. L'essai ne montre pas de différence des caractéristiques cliniques à l'inclusion entre les bras réduisant le risque de biais de confusion.

Le risque de biais de suivi est élevé puisqu'il n'est notamment pas précisé si l'évaluation des critères de jugement est faite en aveugle ou non pendant le suivi.

Le risque de biais d'évaluation est élevé puisque l'essai ne rapporte pas les modalités de recueil des critères de jugement. Il est difficile de critiquer la façon dont ils sont mesurés.

Le risque de biais d'attrition est faible, car l'essai identifie le nombre de perdus de vue et les causes associées.

Enfin, l'analyse est faite en intention de traiter.

Le risque alpha fixé à 5 % est sous-estimé en raison d'analyses en sous-groupes non prévues dans le protocole.

➤ Études non randomisées

Elles sont soumises à un risque de biais d'allocation modéré à fort. Le risque est modéré lorsque le protocole de l'étude est renseigné malgré l'absence de randomisation des groupes. C'est le cas de 2 études comparatives prospectives non randomisées et d'une série de cas sur les 10 études analysées (31,34,40).

Le risque de biais de sélection est particulièrement élevé en raison du manque d'informations sur la sélection des groupes comparés ou sur la représentativité de la population d'étude avec la population cible (31-33,35-37). Seules 1 étude non randomisée et deux séries de cas ont un biais de sélection modéré, car elles fournissent des informations sur la sélection des patients (34,40,41).

Le risque de biais de confusion est élevé pour les études dans lesquelles (lorsque cela est renseigné). Il y a des différences importantes liées aux caractéristiques cliniques des groupes comparés (citons par exemple l'âge, les paramètres hémodynamiques, les étiologies, les traitements concomitants, la durée de suivi). Les différences entre centres ne sont pas renseignées dans les études multicentriques (31,33,40,41). Aucune étude ne prend en compte de façon statistique ces différences.

Les risques de biais de suivi et d'évaluation sont élevés quelles que soient les études pour l'ensemble des critères de jugement. Cela est en partie lié au manque d'information concernant les modalités de recueil des données dans les études. Notons que la plupart des études comparatives ne fournissent pas d'information détaillée sur le traitement du groupe contrôle (définition du traitement médical optimal) (31,32,35,37).

Le risque de biais d'attrition peut être fort ou faible, selon la façon dont sont rapportés les données manquantes ou les perdus de vue. Il est faible dans les deux séries de cas prospectives (40,41). Il est fort dans l'étude de Sharples : 17 à 56 % de données manquantes chez les 70 patients implantés.

Enfin, aucune des études non randomisées ne rapporte d'analyse en intention de traiter, excepté l'étude de Copeland de 2004 (34).

Dans les études de Drakos, Copeland 2001, Klotz et Schulman, les biais de confusion, d'attrition et l'analyse en intention de traiter ne peuvent pas être analysés en raison du caractère rétrospectif des études (32,35-37).

Le risque alpha est sous-estimé en raison du manque de définition précise des critères de jugement secondaires. La puissance n'est pas estimée.

Tableau 9. Qualité méthodologique des 10 études évaluant l'assistance circulatoire mécanique (hors registres)

Type et nombre d'études (N)		Biais						Intention de traiter	
Type	N	d'allocation	de sélection	de confusion	de suivi	d'évaluation	d'attrition		
Étude randomisée	REMATCH	1	modéré	fort	faible	fort	fort	faible	oui
Études comparatives non randomisées	Prospectives	3	modéré à fort	modéré à fort	fort	fort	fort	faible à fort	Non rapportée
	Rétrospectives	4	fort	fort	NA	fort	fort	NA	NA
Études non comparatives	Séries de cas prospectives	2	modéré à fort	modéré à fort	NA	fort	fort	faible	Non rapportée

NA : non applicable.

Au total, les études cliniques issues de la recherche complémentaire (hors registres) sont de même niveau méthodologique que celles analysées dans les évaluations technologiques antérieures qui en soulignaient la faible qualité méthodologique des études. Notamment, l'évaluation du NIHR rapportait un fort biais de publication concernant les études incluant un petit nombre de patients.

Seul l'essai randomisé REMATCH est de bonne qualité méthodologique.

Les données provenant des évaluations technologiques et de la recherche complémentaire hors registres sont donc présentées de façon globale, en individualisant uniquement celles provenant de l'essai REMATCH.

I.2.1.2.3 Populations étudiées

Les populations étudiées dans les études issues de la recherche complémentaire sont les mêmes que celles décrites dans les évaluations technologiques. Elles couvrent les 3 situations (attente de transplantation, attente de récupération myocardique et thérapie définitive).

Quelle que soit cette situation, la population des études est composée en majorité d'hommes.

L'âge moyen des patients en attente de transplantation se situe autour de 40-55 ans. Il est compris entre 16 et 73 ans chez les patients en situation de récupération myocardique. Ceux en situation de thérapie définitive sont en moyenne plus âgés (plus de 60 ans) que ceux se retrouvant dans les autres situations.

La durée de suivi de la population est souvent mal renseignée. Peu d'études la rapportent. Elle varie de 1 mois à 5 ans. Elle va jusqu'à 12 ans en attente de transplantation. En situation de thérapie définitive, elle est de 2 ans (30).

La durée moyenne d'implantation est globalement de quelques mois quelle que soit la situation. Cela rend difficile l'extrapolation des résultats pour des assistances à long terme (3,13,30,40,41). (tableau 10).

Tableau 10. Caractéristiques de la population d'étude selon la situation

	Attente de transplantation		Attente de récupération myocardique		Thérapie définitive		
	ÉVALUATIONS (1,3,13,18)	ÉTUDES CLINIQUES (31,32,34-37)	ÉVALUATIONS (3,13)	ÉTUDES CLINIQUES (40,41)	ÉVALUATIONS (3)	ÉTUDES CLINIQUES (33)	REMATCH (30)
Nombre de patients implantés	de 3 à 1 458	de 43 à 80	de 2 à 95	de 15 à 32	de 6 à 27	18	68
Âge moyen (ans)	de 39 à 55	de 42 à 52	de 16 à 73	de 15 à 42	de 56 à 65	66	64
Hommes (%)	de 63 à 100	de 62 à 95	de 70 à 75	93	100	67	> 80
Durée de suivi	3,5 et 12 ans**	3 et 10 ans**	1 mois à 5,5 ans*	de 3 à 5 ans	NR	NR	2 ans
Durée moyenne d'implantation	de 14 j à 8 mois	de 1,5 à 10 mois	8 j et 2 mois**	de 4,5 à 11 mois	8 mois	NR	8 mois

NR : non renseigné ; * dans 1 étude ; ** dans 2 études.

1.2.1.2.4 Données d'efficacité

Le *tableau 11* présente les données d'efficacité de la littérature analysée hors registres selon la situation.

Tableau 11. Données d'efficacité selon la situation

	Attente de transplantation		Attente de récupération myocardique		Thérapie définitive	
	ÉVALUATIONS (1,3,13,18)	ÉTUDES CLINIQUES (31,32,34-37)	ÉVALUATIONS (3,13)	ÉTUDES CLINIQUES (40,41)	ÉVALUATION (3)	ÉTUDES CLINIQUES (33) REMATCH (30)
Survie jusqu'à TRANSPLANTATION Ou EXPLANTATION (%)	de 52 à 93	de 52 à 79	de 0 à 100			
Survie après TRANSPLANTATION Ou EXPLANTATION (%)						
1 an	de 70 à 90	de 68 à 84	86	91		
3 et 4 ans	de 60 à 95		82	82		
5 ans	de 70 à 85	de 64	77	78		
10 ans	de 33 à 40					
Survie GLOBALE après IMPLANTATION (%) 1 an	de 52 à 80	de 52 à 70			de 22 à 3/6 (50 %)	60 52*
TRANSPLANTES (%)	de 39 à 90	de 44 à 86	de 14 à 50	de 4/15 (27 %) à 11/32 (34 %)		
EXPLANTES (%)	de 0 à 9	6	de 0 à 36	11/15 (73 %)		
Durée moyenne d'hospitalisation (jours)		66				21 88**
Retour à domicile sous implantation (%)	de 9 à 64	41				16/18 (89 %)

* vs 25 % dans le groupe contrôle sous inotropes intraveineux, $p < 0,05$;

** vs 24 jours dans le groupe contrôle sous inotropes intraveineux, différence non renseignée.

Survie après transplantation (attente de transplantation)

La survie posttransplantation est comprise entre 70 et 90 % à 1 an et entre 70 à 85 à 5 ans (1,3,13,18,31,36,37). Les taux observés à 1 an dans les groupes contrôles sont compris entre 0 et 100 % dans les évaluations technologiques et entre 69 et 83 % dans les études issues de la recherche complémentaire. La difficulté d'interprétation des résultats est la même que celle évoquée pour les résultats des taux de survie jusqu'à transplantation. Enfin, la survie posttransplantation est de l'ordre de 33 à 40 % à 10 ans après transplantation dans 2 évaluations technologiques (1,3).

Dans les 4 évaluations technologiques et 2 études non randomisées, jusqu'à 9 % des patients devant être transplantés ayant récupéré leurs fonctions myocardiques ont pu être explantés (1,3,13,18,31,37).

Dans une étude comparative rétrospective de 278 patients, Drakos *et al.* concluent que l'implantation d'un DACM n'influe pas sur le devenir des patients après transplantation. La survie à 1 mois et 1 an après transplantation ne diffère pas entre les groupes de patients implantés et non implantés, les caractéristiques cliniques initiales étant similaires entre les 2 groupes. Aucune différence n'est observée concernant les événements posttransplantation tels que la durée de séjour en unité de soins intensifs (32).

Survie jusqu'à explantation (attente de récupération myocardique)

Chez les patients en attente de récupération myocardique, les taux de survie jusqu'à explantation sont rapportés dans 2 évaluations technologiques. Ils sont très variables (de 0 à 100 %) et concernent au total une centaine de patients (3,13) :

- Entre 39 et 52 % des patients sous assistance monoventriculaire requièrent une assistance biventriculaire avant explantation (au total 100 patients environ) (13).
- Entre 0 et 36 % des patients sont explantés (au total 300 patients environ) (3,13). Dans la série de Birks menée chez 15 patients ayant comme étiologie une cardiomyopathie dilatée, 11 ont pu être explantés (40).

Survie après explantation (attente de récupération myocardique)

La survie après explantation est d'environ 90 % à 1 an et de 80 % à 5 ans (3,13,40,41). Néanmoins, 2 évaluations technologiques montrent que dans 14 à 50 % une transplantation est nécessaire après explantation du DACM (environ 100 patients au total) (3,13).

Survie globale postimplantation (attente de transplantation et thérapie définitive)

La survie globale postimplantation est un critère peu évalué dans les études.

Chez les patients en attente de transplantation, le taux de survie globale est compris entre 52 et 80 %, 1 an après implantation d'après l'évaluation technologique de Sharples *et al.* en 2006 (3). L'étude non randomisée de Copeland met en évidence un taux de survie globale de 70 % à 1 an (34).

Un taux de survie globale est de 52 % à 1 an est rapporté dans l'étude non randomisée prospective de Sharples au Royaume-Uni (70 patients implantés) (31). La comparaison avec le groupe contrôle n'est pas renseignée.

Le taux de survie globale est de 80 % à 1 an dans une étude rapportée par l'évaluation technologique du NIHR en 2006 (3). Il est significativement meilleur chez les patients implantés que chez ceux sous traitement médical optimal (80 % *versus* 56 % à 1 an et 77 *versus* 44 à 3 et 4 ans). Cependant, l'évaluation technologique insiste sur le fait que l'étude de type rétrospectif est soumise à de fort biais de sélection et de confusion rendant difficile l'interprétation des résultats.

Dans l'essai contrôlé randomisé REMATCH (*Randomized evaluation of mechanical assistance for the treatment of congestive heart failure*), mené chez des patients en thérapie définitive, la survie est significativement supérieure à 1 an dans le groupe implantés (68 patients) comparé au groupe contrôle (61 patients) (52 versus 25 %) (30). Elle est comprise entre 22 et 50 % dans l'évaluation technologique du NIHRC de 2006 pour une trentaine de patients (3). Dans l'étude de Milano menée chez 18 patients implantés, la survie globale est de 60 % à 1 an après implantation (33).

Paramètre fonctionnel: Classe NYHA (attente de transplantation, de récupération myocardique et thérapie définitive)

Dans les 4 évaluations technologiques et l'étude de Sharples (70 malades implantés en attente de transplantation), une nette amélioration de la classe fonctionnelle NYHA (passage de la classe III ou IV vers la classe I ou II) a été mise en évidence chez plus de 70 % des malades après transplantation (différence non renseignée) (1,3,13,18,31).

Dans la série de cas de Birks, la totalité des 15 patients en attente de récupération myocardique sont passés de la classe IV à la classe I après implantation (40). Dans l'autre série de cas de 32 patients, 19 patients explantés n'ayant pas fait de décompensation de leur insuffisance cardiaque sont en classe II après 3 ans de suivi (41).

Dans l'essai REMATCH mené chez 129 malades en situation de thérapie définitive, 71 % des malades implantés ont une amélioration de la classe fonctionnelle NYHA (passage de la classe IV vers la classe II ou I) comparés à 17 % des malades du groupe contrôle (différence non renseignée). À un an, tous les malades implantés ayant survécu et interrogeables (au total 24) sont en classe II NYHA. Dans le groupe contrôle, 7 parmi les 11 malades du groupe contrôle sont en classe IV ($p < 0,001$) (30).

Autres paramètres fonctionnels (attente de transplantation et de récupération myocardique)

L'évaluation de l'Anaes rapporte une amélioration de la capacité d'effort chez 54 malades implantés par rapport au groupe contrôle de malades en insuffisance cardiaque, modérée à sévère sous inotropes :

- périmètre de marche $1\ 562 \pm 404$ versus 948 ± 241 pieds, $p < 0,01$;
- consommation maximale d'oxygène $16,3 \pm 6,5$ versus $9,8 \pm 4,8$ ml/kg/min, $p < 0,5$ (1).

La capacité d'effort mesurée par la consommation maximale d'oxygène s'améliore 59 mois après explantation, dans la série de Birks chez les patients en attente de récupération myocardique :

- $20,7 \pm 6,1$ ml/kg/min avant implantation ;
- $26,3 \pm 6$ ml/kg/min 59 mois après explantation.

Durée moyenne d'hospitalisation et retour à domicile (attente de transplantation et thérapie définitive)

Entre 9 et 64 % des patients implantés sont retournés à domicile en attendant la transplantation dans les évaluations de l'OMH et de l'Anaes (environ 900 patients implantés au total) (1,13). L'étude prospective de Sharples rapporte 41 % de retour à domicile chez les 70 patients implantés (chiffre absolu non renseigné) (31).

Selon l'évaluation de l'OMH, 41 à 49 % des patients ayant une assistance monoventriculaire ont repris des activités professionnelles et de loisirs ; le délai de retour à domicile est compris en moyenne entre 35 et 86 jours. Ce délai concorde avec la durée moyenne d'hospitalisation de 66 jours rapportée dans l'étude de Sharples (31).

Le retour à domicile serait influencé par le type d'assistance mono ou biventriculaire. Dans l'étude de Sharples, 50 % des 46 patients sous assistance monoventriculaire sont

retournés à domicile comparés à 25 % des 24 patients sous assistance biventriculaire ($p = 0,007$) (chiffres absolus non précisés).

Aucune information dans les études ne permet de savoir si le retour à domicile est influencé par le type d'assistance para ou intracorporel.

La durée moyenne d'assistance à domicile est comprise entre 82 et 184 jours d'après 2 évaluations technologiques (1,13).

Seize des 18 patients implantés en thérapie définitive sont retournés à domicile dans l'étude comparative de Milano menée chez 79 patients (33). Dans l'essai REMATCH, la durée moyenne d'hospitalisation était de 88 jours dans le groupe implanté *versus* 24 jours dans le groupe contrôle (différence non renseignée). La durée moyenne de séjour hors de l'hôpital est de 340 jours dans le groupe de patients implantés *versus* 106 dans le groupe contrôle (différence non renseignée). Néanmoins, aucune information n'est fournie sur le nombre de patients retournés à domicile. Les données sur la durée sont à mettre en parallèle avec la médiane de survie de 408 jours dans le groupe implanté du DACM *versus* 150 jours dans le groupe contrôle (30).

Le retour à domicile n'est envisageable que pour un certain nombre de dispositifs portables, avec une bonne coopération du patient et de son entourage.

Dans deux évaluations technologiques concernant environ 400 patients, ces derniers devaient remplir les conditions suivantes :

- Durée d'assistance ventriculaire en milieu hospitalier d'au moins 30 jours ;
- Classe I NYHA ;
- Contractilité ventriculaire vérifiée par échographie ;
- Information au patient et à une personne de son entourage du DACM implanté (test de connaissance du dispositif, maintenance du dispositif, soins de base) ;
- Proximité du lieu de résidence du patient avec le centre planteur (1,13).

1.2.1.2.5 Données de sécurité

Le *tableau 12* présente les données de sécurité de la littérature analysée hors registres, selon la situation.

Les définitions des données de sécurité varient, et sont plus ou moins précises selon les études. Afin de pouvoir comparer les études entre elles, les critères d'Edmunds établis initialement pour les valves cardiaques ont été appliqués aux résultats des études hors registres et des évaluations technologiques (43). Ainsi les définitions sont les suivantes :

- infections : toutes infections liées au DACM ou non et ses conséquences (cultures positives, signes cliniques) ;
- hémorragies : létales ou nécessitant hospitalisation ou transfusion, conséquences cliniques permanentes, ne regroupe pas les complications d'accidents vasculaires cérébraux (AVC) ;
- embolies centrales : accidents ischémiques transitoires (AIT), AVC, déficits neurologiques ischémiques et psychomoteurs ;
- embolies périphériques : obstruction partielle ou complète des artères périphériques ;
- défaillances mécaniques du DACM : dysfonctionnements ou détériorations d'un ou plusieurs composants du DACM et ses conséquences. Différents types de défaillances peuvent être distingués :
- suspectées,

- confirmées sans conséquences cliniques graves,
- nécessitant une réadmission, une réintervention ou un remplacement,
- modifiant la fonction propre du DACM d'amélioration de la perfusion tissulaire (appelé échec du système) ;
- cas particulier d'échec du système : thrombose (issue de la pompe) et arrêt du DACM.

Les données disponibles chez les patients en situation d'attente de transplantation ou de thérapie définitive sont retrouvées dans 4 évaluations technologiques (environ 4 300 patients au total) (1,3,13), 7 études non randomisées (430 patients au total) (31-37) et 1 étude randomisée REMATCH (30).

En situation d'attente de récupération myocardique, les données disponibles sont des séries de cas de moins de 45 patients (13,40,41).

Les infections, les hémorragies et les embolies centrales sont les principales complications rapportées chez les patients implantés. Les fréquences des complications retrouvées ne sont pas spécifiques de la situation des patients (*tableau 12*).

Infections

L'évaluation de l'OMH rapporte une étude non randomisée, menée chez 280 patients implantés selon laquelle les complications liées aux infections de tous types sont significativement supérieures comparé au groupe contrôle (66 *versus* 46 %, $p < 0,001$) (chiffres absolus non renseignés) (13). L'étude de Drakos menée chez 278 patients implantés ne montre pas de différence de survenue d'infections sévères entre les deux groupes (9 *versus* 12 %) (32).

Entre 8 et 34 % des infections liées au DACM sont sévères (sepsis ou septicémie, médiastinite et endocardite) (1,3,13,31,32,34). Les infections sévères surviennent le plus souvent au niveau des câbles (1,3,13,31,32,34). La plupart sont facilement curables, mais 5 à 20 % sont responsables de décès (1,3,13). Deux à neuf pour-cent d'entre elles surviennent dans la période opératoire (35). L'évaluation de l'OMH souligne que dans une étude menée chez 53 patients, 26 d'entre eux sont décédés d'une endocardite liée au DACM (13).

Dans l'essai REMATCH, les complications infectieuses sévères sont de 30 pour 100 Patients-Années (PA) implantés. Les patients implantés ont un risque relatif (RR) de survenue d'infections environ deux fois plus élevé que le groupe contrôle (à la limite de la significativité) (RR = 1,9 [1,0-4,0]). Vingt et un d'entre eux (37 %) décèdent contre un seul dans le groupe sous inotropes intraveineux (30).

Tableau 12. Taux de complications sous assistance circulatoire mécanique selon la situation

		Attente de transplantation		Attente de récupération myocardique avant explantation		Thérapie définitive	
		ÉVALUATIONS (1, 3, 13)	ÉTUDES CLINIQUES (31, 32, 34-37)	ÉVALUATIONS (13)	ÉTUDES CLINIQUES (40, 41)	ÉVALUATIONS (3)	ÉTUDES CLINIQUES REMATCH (30)
Sepsis ou septicémie	Morbidité	de 8 à 34 %	de 8 à 30 % < 1 mois : 9 % 2-12 mois : 15 % 24 % PM	de 20 à 26 %			51 %, 30 % PA RR = 1,9 [1-4.0]
		de 2 à 14 %				1/18 (6 %)	
Endocardite, médiastinite							
Infektions liées aux câbles	Morbidité	de 4 à 45 % de 2,5 à 16 % PM	de 3 à 14 %				35 %, 41 % PA
Infektions liées à la poche ou pompe	Morbidité	de 2 à 21 % 8 % PM	de 0 à 15 %				19 %, 23 % PA
	Mortalité	de 5 à 20 %	de 5 à 13 %	20 %	1 (10 %)	11/27 (41 %)	21/57 (37 %)
Hémorragies, tamponnades*	Morbidité	de 5 à 34 %	18 pour 100 PM	de 62 à 78 %		1/6 (17 %)	2/18 (11 %)
	Mortalité	de 3 à 10 %	de 1 à 14 %			1/6 (17 %)	41 %, 46 % PA RR = 8 [2,4-25] 1/57 (1,5 %)
Embolies centrales	Morbidité	de 2 à 28 % de 0,7 à 5 % PM	< 1 mois : 5 % 2-12 mois : 1 % de 3 à 33 % PM	38 %		5/27 (19 %)	4/18 (22 %)
	Mortalité	de 2 à 7 %	de 0 à 10 %	22 %			44 %, 39 % PA RR = 3,3 [1,3-9] 7/57 (12 %)
Défaillances mécaniques du DACM	Morbidité	Sans conséquences : de 10 à 70 %			1 (7 %)		Suspectées : 75 % PA
		Réintervention : de 2 à 9 % PM	Réintervention : 4 %			Réadmissions : 3/6 (50 %)	Réadmissions : 9/18 (50 %)
		Remplacement : de 3 à 15 %					
		Échec du système : 8 %	Échec du système : 6 % PM			Arrêt du DACM : 3/27 (11 %)	Échec du système : 10 %, 8 % PA Thrombose : 4 %, 6 % PA
		Absence de survenue : 90 % à 3 mois 82 % à 1 an	Absence de survenue : 85 % à 1 mois 67 % à 6 mois		Absence de survenue : 100 % à 1 an 89 % à 4 ans		
	Mortalité	de 1 à 2 %	de 0 à 4 %	6 %			11/57 (19 %)

* contribuant au décès, retardant la transplantation ou nécessitant ré-opération ; %PM : pour 100 Patients-Mois, %PA : pour 100 Patients-Années, RR : Risque Relatif.

Hémorragies-tamponnades

Les hémorragies ou tamponnades nécessitant une nouvelle intervention sont rapportées chez 5 à 34 % des patients implantés. La mortalité concerne 1 à 14 % des patients implantés principalement pendant la période opératoire (1,3,13,31,34,37).

Dans l'essai REMATCH, les complications hémorragiques sont de 46 pour 100 PA implantés. Les patients implantés ont un risque relatif huit fois plus élevé (RR = 8 [2,4-25]), mais la largeur de l'intervalle de confiance rend le résultat peu précis et difficilement interprétable. La mortalité liée à la complication concerne 1 patient (1,5 % des décès). Aucune complication hémorragique n'est rapportée dans le groupe contrôle (30).

Embolies centrales

Les embolies centrales sont rapportées chez 2 à 33 % patients implantés. Elles sont responsables de décès dans moins de 10 % des cas pendant et après la période opératoire (1,3,13,31,32,34,35,37).

Dans l'essai REMATCH, les complications emboliques centrales sont de 39 pour 100 PA. Elles regroupent les accidents vasculaires cérébraux, les accidents ischémiques transitoires et les encéphalopathies métaboliques et toxiques. Les patients implantés ont un risque relatif 3 fois plus élevé (RR = 3,3 [1,3-9]). Sept d'entre eux (12 % des décès) décèdent d'embolies centrales. Aucune embolie centrale n'est retrouvée dans le groupe contrôle (30).

Défaillances mécaniques

Les défaillances mécaniques sont sans conséquence clinique grave lorsqu'elles impliquent des composants externes (module de contrôle, défaillances des câbles, etc.). Elles concernent 10 à 70 % des patients implantés. Les réinterventions liées à un problème mécanique sont peu renseignées et concernent 4 à 9 % des patients. Les défaillances mécaniques sont responsables du décès chez 1 à 4 % des patients implantés. Elles peuvent impliquer une déconnexion du système d'assemblage, une obstruction de la canule sortante, un défaut d'adaptation du DACM, une défaillance du diaphragme ou encore un arrêt de la pompe (1,3,13,31,34,35).

Dans l'essai REMATCH, les défaillances mécaniques suspectées sont de 75 pour 100 PA implantés. Elles surviennent principalement au cours de la seconde année de suivi. Quatre-vingt-sept pour-cent des patients ne nécessitent pas de remplacement de composants du DACM à 1 an et 37 % à 2 ans. Les défaillances mécaniques liées à une thrombose ou un échec du système sont de 6 à 8 pour 100 PA. La mortalité liée à ces complications concerne 11 patients implantés (19 % des décès) (30).

Enfin, les causes les plus fréquentes de réadmission à l'hôpital sont liées à des infections ou des défaillances mécaniques du DACM (1 série de cas de 134 patients) (13).

Autres complications

D'autres complications sont rapportées comme le risque d'hémolyse (0 à 20 % des patients) (1,13,34), d'embolies périphériques (2 à 5 % des patients)(1,32,34).

I.2.1.2.6 Interprétation des résultats

Les études non randomisées mettent en évidence une grande variabilité des résultats qui s'explique par :

- l'existence de nombreux biais liés à la faiblesse méthodologique des études (variabilité intra-études et interétudes). La survie et les complications peuvent être notamment influencées par l'état clinique du patient avant implantation, la sélection des patients les plus à risques, l'existence ou la survenue d'une

défaillance multiviscérale (12 à 84 % des patients décèdent de défaillances multiviscérales après implantation) (13,18,35,37) ;

- la difficulté de définir des groupes de patients homogènes (critères d'inclusion et de non-inclusion, caractéristiques de la population peu ou pas détaillées) ;
- la variabilité intercentre dans les études (différentes durées de suivi, différents types et générations de DACM, traitements concomitants différents) ;
- les éventuels conflits d'intérêts non renseignés, excepté pour une série de cas et une étude comparative prospective (34,40).

Les variations importantes des taux de complications observées, quelle que soit la situation clinique du patient, s'expliquent par :

- les différences concernant l'administration de traitements concomitants (anticoagulants, anti-infectieux, etc.) entre études ou entre groupes comparés au sein d'une même étude comparative ;
- l'hétérogénéité des populations de patients, dont l'état clinique avant implantation est très variable ;
- probablement le type de matériel utilisé.

Tous ces éléments rendent difficile l'interprétation des résultats.

Les évaluations du NIHR, du NICE et de l'OMH soulignent les mêmes difficultés :

- en situation d'attente de transplantation
 - les populations de patients sont mal définies. À cela, s'ajoute un risque initial de décès élevé chez ces patients en insuffisance cardiaque avancée ;
 - le traitement du groupe contrôle (notamment le type d'inotropes utilisés) est mal renseigné ;
 - les DACM sont de générations différentes, et les protocoles thérapeutiques de prise en charge différents ;
 - les critères de jugement ne sont pas définis de façon standardisée ;
 - la durée du suivi est peu renseignée.
- en situation d'attente de récupération myocardique
 - les résultats sont exploratoires en raison de la faiblesse méthodologique des études.
- en situation de thérapie définitive
 - les données disponibles proviennent d'un seul essai randomisé REMATCH. Elles rendent difficiles l'extrapolation des résultats à une autre population que celle de l'essai d'après le NIHR.
 - d'autres résultats exploratoires provenant de séries de cas vont dans le même sens que ceux de l'essai. L'évaluation de l'OMH souligne que les effets à long terme ne sont pas connus (recul maximum de 2 ans).

I.2.1.2.7 Généralisation des résultats

Elle s'évalue en comparant les caractéristiques des populations d'étude dans chaque situation (*tableau 10*).

Le manque d'information sur la population d'étude des patients en attente de transplantation limite les comparaisons (critères d'inclusion et de non-inclusion mal définis). Les études concernent des patients de sexe masculin (plus de 60 %), âgés entre 40 et 50 ans environ, ayant une classe fonctionnelle NYHA IV et comme

étiologies des cardiopathies ischémiques, non ischémiques (idiopathique, dilatée, valvulaire, congénitale, etc.) ou autres (après chimiothérapie par exemple).

Chez les patients en attente de récupération myocardique, les études sont peu nombreuses (moins de 50 patients) et concernent quelques DACM. Les patients inclus sont principalement des hommes, âgés entre 15 et 40 ans environ, ayant comme étiologies des cardiopathies non ischémiques (idiopathique, dilatée, après chimiothérapie). Les patients atteints de cardiopathies ischémiques ne sont pas inclus dans les études issues de la recherche complémentaire contrairement à ceux rapportés dans l'évaluation de l'OMH (choc cardiogénique suite à une myocardite ou un IDM aigu et choc postcardiotomique). L'évaluation du NIHR ne mentionne pas les étiologies des patients dans cette situation clinique.

L'essai REMATCH évalue des patients ayant un DACM comme thérapie définitive, en précisant que ce sont des patients en IC chronique. Ces sujets sont en moyenne plus âgés que les patients correspondants aux autres situations. Ce sont en majorité des hommes (78 % dans le bras implantés par un DACM *versus* 82 % dans le bras contrôle). Ils ont une classe fonctionnelle IV avec une étiologie majoritairement ischémique (78 % dans le bras implantés *versus* 69 % dans le bras contrôle). L'étude non randomisée de Milano concerne 67 % d'hommes. Cinquante pour-cent des patients sont inclus pour des étiologies non ischémiques (33).

Les caractéristiques des patients ne diffèrent donc pas entre les 3 situations. Il n'est pas possible d'identifier un groupe de patients représentatifs pour chacune de situations. C'est pourquoi la généralisation des résultats selon la situation n'est pas envisageable.

Par ailleurs, les résultats de la littérature ne font pas la distinction entre les types d'assistance mono ou biventriculaires et para ou intracorporels (1,3,13). C'est pourquoi la généralisation des résultats selon le type d'assistance n'est pas possible.

1.2.1.3. Analyse des registres MCSD et INTERMACS

1.2.1.3.1 Analyse méthodologique des registres MCSD et INTERMACS

Critères de jugement

Les définitions des critères de jugement d'efficacité et de sécurité est précise, objective, pertinente dans les registres INTERMACS et MCSD. Le critère de jugement principal d'efficacité est le décès toutes causes confondues. Les critères de jugement secondaires sont les complications postimplantation.

Biais

Les mêmes types de biais que ceux détaillés pour les études de la recherche complémentaire sont retrouvés. La qualité méthodologique des deux registres s'appuie sur l'exactitude et l'exhaustivité des données recueillies. Ces dernières sont conditionnées par les biais de suivi, d'évaluation et ceux liés au protocole d'étude.

Le registre MSCD est exposé à un risque modéré de biais lié au protocole d'étude, car le protocole est détaillé, mais certains points manquent de précision (par exemple le recueil des données n'était pas défini de façon précise [quand et par qui notamment]). Le registre INTERMACS, dont le protocole d'étude est bien détaillé, a un risque faible de biais.

Le risque de biais de sélection est modéré. En effet, le nombre de centres implantateurs est élevé même si la participation de ces centres est basée sur le volontariat. Dans le registre INTERMACS, le recueil des données ne se fait qu'après accord de l'établissement de santé, ce qui introduit éventuellement un biais de sélection supplémentaire.

Le risque de biais de confusion est modéré dans les registres en raison de l'analyse univariée des facteurs de confusion éventuels liés à l'état clinique du patient avant implantation.

Le risque des biais de suivi est modéré. En effet, au vu de la gravité de la maladie, la population de patients est stable. Il faut néanmoins souligner que le suivi des patients reste basé sur le volontariat des équipes soignantes. Dans INTERMACS, le croisement prévu des données avec celles des industriels permet de s'assurer d'un suivi exhaustif.

Le risque de biais d'évaluation est modéré dans le registre MCS D, car les modalités de recueil des données sont moins précises. Il est faible dans le registre INTERMACS, car les modalités de recueil des données sont détaillées dans le protocole d'étude. Le recueil informatisé est réalisé au moment de l'implantation, à 1, 3, 6 mois et tous les 6 mois après implantation. Les données recueillies sont sociodémographiques, professionnelles, relatives au statut clinique, aux comorbidités, aux événements survenant pendant et après hospitalisation (lieu, date, type d'évènements et conséquences cliniques), au type de DACM implantés. La mise en place de contrôle de qualité, au travers d'audits programmés, et le support d'aide aux centres en difficulté permettent de garantir des données de qualité.

Dans les deux registres, les résultats se rapportent aux DACM de première implantation, bien que les protocoles d'études ne le mentionnent pas. L'analyse est donc réalisée en intention de traiter (*tableau 13*).

Tableau 13. Qualité méthodologique des registres de patients implantés

	Biais				Intention de traiter	
	lié au protocole d'étude	de sélection	de confusion	de suivi	d'évaluation	
MCS D (38)	modéré	modéré	modéré	modéré	modéré	oui
INTERMACS (39)	faible	modéré	modéré	modéré	faible	oui

I.2.1.3.2 Populations étudiées

Le registre MCS D concerne 655 patients, et INTERMACS concerne 156 patients suivis jusqu'en mars 2007.

Les patients sont majoritairement des hommes âgés de plus de 40 ans (38,39).

Dans le registre INTERMACS, environ la moitié des patients est en choc cardiogénique aigu et l'autre moitié a une dégradation progressive de la fonction cardiaque (39).

Plus de 80 % des patients reçoivent en première implantation un DACM monoventriculaire gauche. Parmi eux, 90 % reçoivent un DACM pulsatile d'après le registre MCS D. L'assistance biventriculaire représente 15 à 18 % des premières implantations, et le cœur orthotopique intracorporel biventriculaire 2 à 3 %.

Les registres présentent les résultats sur les données d'efficacité et de sécurité toutes situations confondues, bien qu'elles soient indiquées dans les caractéristiques initiales de la population étudiée (*tableau 14*) (38,39).

Tableau 14. Caractéristiques des patients suivis dans les registres

		MCS D (38)	INTERMACS (39)
Période d'étude		janv. 2002-déc. 2004	mars 06-mars 07
Nombre de centres inclus à la fin de la période d'étude		60 internationaux	90 américains
Nombre de patients suivis pendant la période d'étude		655	156
Âge moyen à l'implantation (ans)		50 ± 0,7	NR
Patients de plus de 40 ans à l'implantation (%)			77
Hommes (%)		81	78
Étiologies (%)	Cardiomyopathies ischémiques	41	
	Cardiomyopathies dilatées	50	
	Cardiopathies congénitales	0,5	
État clinique avant implantation (%)	Choc cardiogénique aigu		41
	Déclin progressif de la fonction cardiaque		40
	Stable sous inotropes ou IC avancée récurrente		13
	Sous dispositifs d'assistance ventriculaire légers	44	
	Sous dialyse ou ultrafiltration	6	
Objectif du traitement (%)	Attente de transplantation	513 (78 %)	121 (77 %)
	Attente de récupération myocardique	35 (5,5 %)	10 (6 %)
	Thérapie définitive	78 (12 %)	25 (17 %)
Type de DACM première implantation (%)	DACM gauche	542 (83 %)	79
	DACM biventriculaire	100 (15 %)	18
	Cœur orthotopique intracorporel biventriculaire	13 (2 %)	3

IC : insuffisance cardiaque ;
NR : non renseigné.

I.2.1.3.3 Données d'efficacité

Les registres ne fournissent pas d'information sur la survie globale postimplantation. Les données de survie sont statistiquement censurées à la date de transplantation ou d'explantation, à la date de point ou au moment du décès.

La survie actuarielle jusqu'à transplantation ou explantation est similaire dans les deux registres : elle est d'environ 70 % à 6 mois et de 50 % à 1 an.

La survie dépend de l'état clinique du patient avant implantation : 42 % de patients implantés survivent suite à un choc cardiogénique contre 30 % des patients ayant un déclin progressif de leurs fonctions cardiaques.

Il n'est pas possible de comparer la survie postimplantation selon le type d'ACM, car les survies sont mesurées à des moments différents pour chaque type de DACM.

Trente et un pour-cent des patients sont transplantés à 6 mois ; 49 % pour les DACM gauche contre 29 % pour les DACM biventriculaire.

Trois pour-cent des patients sont explantés à 6 mois. Ce taux est plus élevé sous assistance biventriculaire par rapport à celui sous assistance monoventriculaire gauche. Il est plus élevé pour les implantations faisant suite à un choc cardiogénique (7 %) que pour celles liées à un déclin progressif de la fonction cardiaque (2 %).

Quarante-quatre pour-cent des patients sont toujours implantés à 6 mois. Ce taux est plus élevé sous assistance gauche par rapport à l'assistance biventriculaire sans que la publication permette de savoir quelle était selon le type d'assistance, l'objectif initial du traitement. Le taux est également plus élevé chez les patients implantés suite à un déclin progressif de leurs fonctions cardiaques par rapport à ceux ayant fait un choc cardiogénique (*tableaux 15, 16, 17*).

Cinquante-huit pour-cent des patients du registre INTERMACS retournent à domicile sans précision sur le fait qu'ils soient toujours implantés d'un DACM. Par ailleurs, 86 % étaient en classe NYHA IV avant implantation, et 96 % passent en classe NYHA I 3 mois après implantation (39). Ces registres ne fournissent pas de données sur la durée moyenne d'implantation et d'hospitalisation (38,39).

Tableau 15. Taux de survie de transplantés, d'explantés et de patients toujours implantés sous assistance circulatoire mécanique dans les registres (en mois)

	mois	MCS D (38) n = 655	INTERMACS (39) n = 156
SURVIE jusqu'à TRANSPLANTATION Ou EXPLANTATION (%)	1	83	86
	3	74	78
	6	67	74
	12	50	
TRANSPLANTÉS (%)	3		23
	6		31
EXPLANTÉS (%)	3		1
	6		3
TOUJOURS IMPLANTÉS (%)	3		54
	6		44

Tableau 16. Taux de survie, de transplantés, d'explantés et de patients toujours implantés selon le type d'assistance circulatoire mécanique dans INTERMACS (en mois)

INTERMACS (39)	Mois	DACM gauche (n = 117)	DACM biventriculaire (n = 30)	Cœur orthotopique intracorporel biventriculaire (n = 6)	DACM droit (n = 3)
SURVIE jusqu'à TRANSPLANTATION ou EXPLANTATION (%)	½ -3	85 à 2 mois	60 à 3 mois	55 à 1 mois	0 à ½ mois
TRANSPLANTÉS (%)	3	20	29		
	6	49	29		
EXPLANTÉS (%)	3	0	7		
	6	2	7		
TOUJOURS IMPLANTÉS (%)	3	63	33		
	6	31	22		

Tableau 17. Taux de survie, de transplantés, d'explantés et de patients toujours implantés selon l'état clinique du patient avant assistance circulatoire mécanique dans le registre INTERMACS (en mois)

INTERMACS (39)	mois	Choc Cardiogénique aigu (n = 61)	Déclin progressif de la fonction cardiaque (n = 67)	Autres situations cliniques (n = 28)
SURVIE jusqu'à TRANSPLANTATION ou EXPLANTATION (%)	2-3	71	85	80
TRANSPLANTÉS (%)	3	33	18	
	6	42	30	
EXPLANTÉS (%)	3	1	2	
	6	7	2	
TOUJOURS IMPLANTÉS (%)	3	37	63	
	6	18	50	

I.2.1.3.4 Données de sécurité

Les infections sévères, les hémorragies majeures sont les complications les plus fréquemment retrouvées ; la fréquence de survenue augmente 1 mois après implantation. Elles concernent 30 % des patients implantés et sont responsables de 8 à 15 % des décès (38,39).

Les embolies centrales et périphériques surviennent respectivement chez environ 4 % à 15 % des patients. La fréquence des embolies centrales est plus élevée dans les 30 jours après implantation. Elles sont responsables de 5 à 10 % des décès (38).

Les défaillances mécaniques surviennent chez 10 % des patients implantés, avec un taux plus élevé 30 jours après implantation. Ces défaillances peu nombreuses sont respectivement pour les DACM biventriculaire et gauche de 13 et 9 %. Les causes sont principalement des défaillances du système de contrôle extérieur (environ 40 %), liées au module de contrôle (17 à 37 %), au compresseur (8 à 17 %), ou encore à une thrombose du dispositif (13 à 16 %) (38,39). Aucun cas de décès n'est rapporté (38).

Le taux de patients sans complication diminue au cours des 6 premiers mois. Il ne diffère pas significativement selon le type mono ou biventriculaire de l'assistance. Néanmoins, l'absence de survenue à 1 mois de la première hémorragie est plus importante chez les patients sous assistance ventriculaire gauche que chez ceux sous assistance biventriculaire (80 *versus* 55 %, $p = 0,01$) (38,39) (tableau 18).

Tableau 18. Taux de complications sous assistance circulatoire mécanique dans les deux registres retenus (%)

		MCS D (38) n = 655	INTERMACS (39) n = 156
Sepsis, septicémie, médiastinite, infections liées DACM (aux câbles, poche, canules/valves cardiaques)	Morbidité	32 %	45 (29 %) < 30 j : 21 % de patients ≥ 30 j : 79 pour 100 PA
	Absence de survenue	NR	78 à 1 mois, 68 à 3 mois, 60 à 6 mois
	Mortalité	14/178 (8 %)	NR
Hémorragies nécessitant une nouvelle opération ou contribuant au décès	Morbidité	33 %	40 (26 %) < 30 j : 25 % de patients ≥ 30 : 38 pour 100 PA,
	Absence de survenue	NR	77 à 1 mois, 73 à 3 mois, 73 à 6 mois DACM gauche (80 %) vs biV (55 %) 1 mois (p = 0,01)
	Mortalité	27/178 (15 %)	NR
Embolies centrales	Morbidité	14 %	24 (15 %), 33 événements < 30 j : 13,5 % de patients ≥ 30 j : 9 pour 100 PA
	Absence de survenue		85 à 1 mois, 83 à 3 mois, 81 à 6 mois
	Mortalité	18/178 (10 %)	NR
Embolies périphériques	Morbidité	4,4 %	NR
	Mortalité	9/178 (5 %)	NR
Défaillances mécaniques du DACM	Morbidité	10 %	14 (9 %) < 30 j : 4 % de patients ≥ 30 j : 19 pour 100 PA
	Absence de survenue	95 % à 1 mois, 92 % à 3 mois 84 % à 6 mois	96 % à 1 mois 92 % à 3 mois 80 % à 6 mois
	Mortalité	0	NR
	Causes nombre d'évènements	N = 83 module de contrôle 31 (37 %), compresseur 14 (17 %) thrombose 13 (16 %)	N = 24 système de contrôle extérieur 10 (42 %) module de contrôle 4 (17 %) compresseur 2 (8 %) 4 thrombose 3 (13 %)
Défaillance multiviscérale	Mortalité postimplantation	62 (35 %)	NR
Décès toutes causes	Nombre total	178	52

biV : biventriculaire ; PA : Patients-Années ; chiffres absolus non renseignés pour les pourcentages.

Facteurs de risque de décès sous assistance circulatoire mécanique

Les facteurs liés au décès sont identifiés dans les deux registres. Ce sont : l'implantation d'un DACM monoventriculaire droit, un âge avancé, une créatinine élevée avant implantation. Ces deux derniers propres au patient sont des facteurs de confusion éventuels (*tableau 19*) (38,39).

Il existe une forte interaction entre l'âge à l'implantation et le type d'assistance mono ou biventriculaire. Chez les patients de plus de 60 ans sous assistance biventriculaire, le taux de mortalité à 6 mois est supérieur à 30 %

Tableau 19. Facteurs de risque de décès sous assistance circulatoire mécanique dans les registres retenus (risque relatif)

	MCS D (38) n = 655	p	INTERMACS (39) n = 156	p
DACM droit	5*	< 0,0001	2,3	0,03
Âge élevé	3*	< 0,0001	1,3	0,02
Sexe féminin	2,5*	0,0003		
Diabète avant implantation	2**	0,01		
Ventilation pré implantation	1,8**	0,03		
Créatinine élevée avant implantation	1,6**	0,05	1,7	0,05
Choc cardiogénique aiguë avant implantation			2,0	0,05

Intervalle de confiance non précisé pour les risques relatifs ;

* dans les 2 mois postimplantation ;

** plus de 2 mois postimplantation.

I.2.1.3.5 Interprétation et généralisation des résultats

Les résultats sont cohérents entre les deux registres, et concordants avec ceux retrouvés dans l'essai REMATCH. Les registres sont de qualité méthodologique satisfaisante, ils ne permettent pas de comparer l'ACM au traitement médical optimal.

La population décrite dans les deux registres fournit un échantillon détaillé de la population implantée d'un DACM en pratique, malgré l'absence de preuve concernant la représentativité des centres planteurs inclus dans les registres.

Les registres concernent des patients le plus souvent de sexe masculin (environ 80 %), dont l'âge moyen est de 50 ans avec 41 % d'étiologies ischémiques et 50 % dilatées.

Les registres couvrent toutes les catégories de patients classés par situation (en attente de transplantation : 77 % ; attente de récupération myocardique : 6 %, thérapie définitive : 17 %). Ils permettent d'apporter des données sur l'IC aiguë et chronique. En effet, ils montrent notamment que 40 % des patients avant implantation sont soit en choc cardiogénique (faisant partie de l'IC aiguë) soit en déclin progressif de la fonction cardiaque (retrouvé plutôt dans l'IC chronique).

I.2.1.4. Conclusion

Les évaluations technologiques de l'Anaes, du NICE, du NIHR et de l'OMH, ainsi que les 12 études cliniques issues de la recherche complémentaire fournissent une revue exhaustive de la littérature concernant environ 6 000 patients au total sur la période allant de 1995 à 2007.

L'utilisation de l'ACM est décrite dans trois situations : l'attente de transplantation, l'attente de récupération myocardique et la thérapie définitive.

Les conclusions des évaluations technologiques retenues sont rapportées en fonction de ce découpage.

En attente de transplantation

En 2001, l'Anaes concluait que les taux de survie observés dans la littérature devaient être rapportés à la survie quasi nulle de ce type de patients, en l'absence d'implantation ou de transplantation. Elle soulignait que l'ACM restait une technique lourde dont les risques étaient responsables d'une morbidité encore significative. L'évaluation insistait sur la nécessité de mettre en place un système d'information permettant d'évaluer cette activité en France (1).

En 2004, l'OMH, concluait que l'assistance mono et/ou biventriculaire avait une efficacité comparée au groupe contrôle. Il soulignait que les résultats des études comparatives n'étaient pas différents de ceux retrouvés dans les études non comparatives. Concernant les risques associés à l'implantation, l'OMH relevait les infections, les complications thromboemboliques (diminuant avec la durée de l'implantation), les hémorragies (survenant plus fréquemment en peropératoire) et les défaillances multiviscérales (13).

En 2005, le NICE retenait que les preuves de l'efficacité et de la sécurité de l'assistance ventriculaire gauche étaient limitées. Il soulignait que cette technologie évolue rapidement et insistait sur la nécessité :

- du travail en équipe multidisciplinaire dans des centres spécialisés ;
- d'informer les patients des complications associées à cette mesure que le NICE qualifie de temporaire ;
- de mettre en place des registres spécifiques à chaque DACM (18).

En 2006, le NIHR concluait que l'ACM monoventriculaire gauche avait une efficacité potentiellement supérieure au traitement médical seul, mais que la mortalité restait élevée dans le mois suivant l'implantation. Les risques associés étaient élevés, mais leurs définitions étaient très différentes selon les études (3).

En attente de récupération myocardique

L'OMH conclut à une efficacité de l'assistance mono ou biventriculaire limitée avec des effets inconnus à long terme. Il insiste sur la difficulté de définir les patients susceptibles de récupérer leurs fonctions cardiaques. Les risques associés sont comparables à ceux retrouvés chez les patients en attente de transplantation (13).

De même, le NIHR conclut que l'efficacité de l'assistance ventriculaire gauche est limitée, et qu'il n'existe pas de preuve d'amélioration de la qualité de vie ou de la classe fonctionnelle. Les risques associés sont peu documentés, car ils ne sont pas rapportés ou analysés dans les études (3).

Comme thérapie définitive

Le NIHR concluait que l'assistance monoventriculaire était significativement supérieure au traitement médical chez les patients non-candidats à la transplantation. Les risques associés étaient deux fois plus élevés que ceux observés dans le groupe contrôle (3).

Les études issues de la recherche complémentaire fournissent des résultats comparables à ceux analysés dans les évaluations technologiques. À part les 2 registres retenus, elles sont aussi présentées en fonction des 3 situations précédentes.

L'essai REMATCH (déjà publié en 2001 et pris en compte dans 2 des évaluations technologiques retenues) est le seul essai thérapeutique contrôlé randomisé de bonne qualité méthodologique rapporté par la recherche documentaire, (3,18,44). La publication de Park en 2005 sur REMATCH concerne une extension de suivi de l'étude au-delà des 2 ans initialement prévus pour les données de sécurité. L'essai concerne des patients âgés en IC chronique chez lesquels la transplantation est contre-indiquée, et implantés en intention de thérapie définitive.

Les résultats montrent que la survie globale à 1 an est significativement améliorée chez 52 % des patients implantés comparée à 25 % des patients sous inotropes intraveineux (30).

Les complications des patients implantés dans l'essai sont de même type que celles relevées dans les autres études, et dans la synthèse de la littérature des évaluations technologiques antérieures.

Les résultats de REMATCH fournissent des données de qualité. Toutefois, ils sont difficilement extrapolables, car ils se rapportent à des patients non éligibles à la transplantation, à une catégorie donnée de DACM (pulsatile intracorporel, monoventriculaire gauche) et avec une durée de suivi courte (2 ans). De plus, l'étude ne fournit pas d'information sur le retour à domicile des patients (30).

L'analyse des populations étudiées met en évidence que ce découpage en 3 situations n'est pas clair, en raison du passage de patients d'une situation à une autre *a posteriori*. Par exemple, 14 à 50 % des patients initialement implantés dans le but d'une récupération myocardique sont transplantés, et jusqu'à 9 % des patients initialement inscrits sur la liste d'attente de transplantation récupèrent finalement leur fonction myocardique. Cela s'explique par la difficulté de définir *a priori* des groupes de patients, du fait de l'absence de facteur prédictif identifié de l'évaluation de la maladie.

C'est pourquoi, dans ce rapport, les données issues des évaluations technologiques et des études retrouvées par la recherche complémentaire (hors registres) ont été présentées de façon globale.

Au total, la survie globale à 1 an après implantation est en moyenne de 50 %. Les patients ont une amélioration significative de leur classe fonctionnelle NYHA et de leur capacité d'effort. Environ 45 % retournent à domicile et reprennent des activités professionnelles et de loisirs.

Les principales complications après implantation sont infectieuses, hémorragiques et emboliques centrales ; elles sont responsables du décès chez environ 20 % des patients implantés.

Dans tous les cas, ces résultats doivent être interprétés avec prudence, en raison de l'hétérogénéité des populations de patients inclus et de la faible qualité méthodologique des études.

La revue de la littérature a également permis d'identifier deux registres satisfaisant aux critères de sélection retenus (38,39). Ils fournissent un échantillon représentatif de la population de patients sous ACM : ils sont en majorité de sexe masculin, âgés en moyenne de 50 ans et ont comme étiologies une cardiomyopathie soit ischémique soit dilatée. Environ la moitié a une indication d'ACM en situation aiguë, et l'autre en situation chronique.

Les résultats des registres montrent que 50 % des patients implantés survivent jusqu'à transplantation ou explantation à 1 an. Environ 30 % des patients ont des complications infectieuses et hémorragiques, 15 % des embolies centrales et 10 % des défaillances mécaniques. Le risque de survenue de la première complication augmente sur une durée de 6 mois (38,39).

Les résultats, issus de ces deux registres de qualité méthodologique satisfaisante, sont concordants entre eux et avec ceux retrouvés dans l'essai REMATCH (30). Ces registres permettent d'obtenir des données sur la population bénéficiant actuellement de ces dispositifs et leurs résultats immédiats (38,39).

En conclusion, les études récentes confirment l'analyse des évaluations technologiques antérieures (1,3,13,18) ; elles fournissent des données sur l'ACM comme thérapie définitive (30) et en vie réelle (38,39).

L'ACM est une technologie dont le rapport efficacité/risques est favorable à son utilisation dans le traitement de l'insuffisance cardiaque, pour des patients dont le pronostic vital est menacé.

1.2.2. Évaluation des actes d'ACM décrits à la CCAM

1.2.2.1. Données analysées

Les données de la littérature concernant la technologie ne permettent pas de faire une analyse acte par acte, excepté dans le cas de l'acte « pose d'une prothèse mécanique biventriculaire orthotopique par thoracotomie avec CEC ».

1.2.2.2. Actes de pose d'une ACM mono ou biventriculaire, intra ou extracorporelle, avec ou sans CEC (EQLA 3 à 9)

Pour ces actes de pose, l'évaluation est basée sur l'interprétation de la littérature générale.

1.2.2.3. Actes de changement et d'ablation

Aucune donnée n'a été identifiée.

1.2.2.4. Acte pose d'une prothèse mécanique biventriculaire orthotopique par thoracotomie avec CEC

Pour cet acte, 2 études sont identifiées (34,35). Elles correspondent au dispositif CARDIOWEST, seul DACM encore disponible.

1.2.2.4.1 Population étudiée

Une étude rétrospective (35) et une étude prospective (34) sont menées chez une centaine de patients au total qui sont en attente de greffe.

Dans l'étude rétrospective, le groupe de patients sous CARDIOWEST est comparé à d'autres DACM. Dans l'étude prospective, il est comparé à un groupe contrôle historique de 35 patients non implantés, sélectionnés dans les bases de données des centres participants sur la période 1993-2001. Dans cette étude, la durée de suivi n'est pas renseignée (*tableau 20*).

Tableau 20. Caractéristiques de la population dans les études retenues concernant CARDIOWEST

	Type d'études	Nombre de patients	Période de l'étude	Âge (ans)	Surface corporelle (m ²)	Durée moyenne d'implantation (jours)
Copeland, 2001 (35)	Comparative rétrospective	CARDIOWEST : 43 vs PVAD : 26 (BiV : 18) vs NOVACOR : 23	1994-2000	43**	1,8*	CARDIOWEST 84 vs PVAD* : 45 vs NOVACOR** : 86
Copeland, 2004 (34)	Comparative prospective groupe contrôle historique	CARDIOWEST : 81 vs traitement médical : 35	1993-2002	51	2	79

biV : biventriculaire ; *différence significative, $p < 0,05$; **différence non significative.

Dans les deux études, l'âge moyen, la surface corporelle et les durées moyennes d'implantation sont comparables.

Copeland en 2001 étudie rétrospectivement 43 patients implantés d'un CARDIOWEST. Ces patients sont décrits en IC avancée, dépendants aux inotropes et ayant une défaillance progressive. Les critères d'implantation étaient une forte dose d'inotropes, une

diminution de la fonction rénale en dépit de diurétiques et de dopamine, et une baisse de la conscience (35).

Copeland en 2004 décrit de façon précise les critères d'inclusion et de non-inclusion des patients de l'étude.

Les critères d'inclusion sont les suivants :

- patients éligibles à la transplantation ;
- classe NYHA IV ;
- surface corporelle comprise entre 1,7 et 2,5 m² ;
- insuffisance hémodynamique définie par des paramètres comme l'indice cardiaque, la pression systolique ou veineuse centrale ;
- au moins deux inotropes intraveineux.

Les critères de non-inclusion sont l'emploi de dispositifs d'assistances vasculaires, une résistance pulmonaire vasculaire élevée, l'existence d'une insuffisance rénale ou d'une cirrhose.

I.2.2.4.2 Efficacité

Les deux études fournissent des données d'efficacité comparables (survie jusqu'à transplantation). Elles ne rapportent pas de donnée sur le taux de patients transplantés, explantés ou sur le retour à domicile (*tableau 21*).

Tableau 21. Données d'efficacité concernant CARDIOWEST.

	Nombre de patients sous CARDIOWEST	Survie jusqu'à TRANSPLANTATION (%)	Survie après TRANSPLANTATION (%)	Survie globale après IMPLANTATION (%)
Copeland, 2001 (35)	43	75*		
Copeland, 2004 (34)	81	79**	1 an : 86 [§] 5 ans : 64 [§]	70***

* vs THORATEC PVAD 38 % et NOVACOR 57 %, différence significative, $p < 0,05$; ** vs traitement médical 46 %, différence significative, $p < 0,05$; *** vs traitement médical 31 %, différence significative, $p < 0,05$; [§] différence non renseignée.

Survie jusqu'à transplantation

Le taux de survie sous ACM avec CARDIOWEST est de l'ordre de 75 %. Il est significativement supérieur à celui observé avec d'autres DACM ou sous traitement médical optimal. Néanmoins, la comparaison doit être interprétée avec prudence, en raison de l'existence de biais de sélection ou de confusion dans les deux études.

Survie après transplantation

L'étude de Copeland en 2004 montre un taux de survie après transplantation de 86 % à 1 an.

Survie globale après implantation

L'étude de Copeland en 2004 montre un taux de survie globale de 70 % sous ACM significativement supérieur au traitement optimal (31 %). Cependant, la même remarque que celle faite pour les résultats de taux de survie jusqu'à transplantation est à considérer pour l'interprétation de cette comparaison.

I.2.2.4.3 Sécurité

Les taux de complications rapportés dans les deux études sont comparables (*tableau 22*).

Les infections sévères concernent 2 (3 %) à 8 (20 %) patients sous CARDIOWEST. Le taux de 20 % correspond à l'étude de Copeland de 2001 menée avec un petit effectif. Elles sont responsables de 1 à 5 % des décès.

Aucun patient de l'étude de 2001 ne présente d'hémorragie grave contrairement à l'étude de 2004 dans laquelle 8 patients (10 %) en présentent.

Tableau 22. Données de sécurité concernant CARDIOWEST.

	Nombre de patients sous CARDIOWEST	Infections		Hémorragies nécessitant opération		Embolies centrales		Défaillances mécaniques	
		Morbidité	Mortalité	Morbidité	Mortalité	Morbidité	Mortalité	Morbidité	Mortalité
Copeland, 2001 [£] (35)	43	Sepsis : 8 (20 %)	2 (5 %) opératoire			4 %PM	0		1 (2 %)
Copeland, 2004 (34)	81	Câble : 2 (3 %) Septicémie, médiastinite : 2 (3 %) à 1 mois	1 (1 %)	8 (10 %) à 1 mois	1 (1 %) opératoire	5 (6 %)	0	3 (4 %)	1 (1 %)

[£] 3 patients implantés décédés avant transplantation ont été exclus de l'analyse ; % PM : pour 100 Patients-Mois.

Le taux d'incidence des embolies centrales est de 4 % Patients Mois (PM) dans l'étude de Copeland de 2001. Dans l'étude de Copeland de 2004, la complication concerne 5 des 81 patients (6 %).

Les défaillances mécaniques sont responsables de 1 à 2 % des décès dans les deux études. Les causes sont une rupture du diaphragme après 145 jours d'implantation, et un défaut de positionnement du CARDIOWEST à 124 jours d'implantation.

Les deux études rapportent la notion de migration du cathéter veineux central, responsable du décès de 2 patients par arrêt du dispositif dans l'étude de 2001 et d'un patient dans l'étude de 2004.

Globalement, ces résultats sont comparables à ceux observés dans le registre INTERMACS pour ce dispositif (39), et sont du même ordre de grandeur que ceux relevés sur la technologie dans l'ensemble de la littérature.

I.2.2.4.4 Analyse méthodologique des données

Les résultats comparatifs intra-études doivent être interprétés avec prudence, en raison de biais de sélection et de confusion dans les deux études. En effet, les groupes ne sont pas comparables (sexe ratio, âge, poids, surface corporelle, pression veineuse centrale, index cardiaque).

L'étude de 2004 est de qualité méthodologique modérée. Le protocole d'étude et les conflits d'intérêts concernant le CARDIOWEST sont bien renseignés. L'étude de Copeland, de 2004, présente des biais de sélection maîtrisés en raison de l'appariement sur les critères d'inclusion du groupe contrôle avec le groupe sous CARDIOWEST. Par ailleurs, l'analyse est faite en intention de traiter.

Au total, ces études permettent de vérifier que les résultats observés pour l'acte « pose d'une prothèse mécanique biventriculaire orthotopique, par thoracotomie avec CEC » (au travers du CARDIOWEST) sont comparables à ceux de l'ensemble de la littérature analysée pour l'évaluation de la technologie.

I.2.3. Évaluation médicale des dispositifs par classe

Les données de la littérature concernent principalement des DACM pulsatiles intracorporels mono et biventriculaires.

Les DACM pulsatiles intracorporels ventriculaires gauches sont comparés entre eux dans l'évaluation technologique du NIHR. Le taux de survie jusqu'à transplantation, des taux d'hémorragies majeures et d'embolies centrales sont comparables : respectivement 60 *versus* 65 % ; 6 (30 %) *versus* 4 (20 %) ; 4(20 %) *versus* 0 (3).

Les autres évaluations technologiques retenues ne font pas cette analyse.

Deux études rétrospectives issues de la recherche complémentaire (222 patients au total) (36,37) et une évaluation technologique (environ 180 patients au total) (3) sont disponibles pour les DACM non pulsatiles. Les taux de transplantation sont compris entre 41 et 83 % (3), et le taux d'explantation est de 6 % dans l'étude de Klotz (37).

Les résultats d'efficacité et de sécurité ne montrent pas de différence majeure entre les DACM pulsatiles et non pulsatiles (3,36,37).

Au total, les données de la littérature ne permettent pas de faire la distinction entre les types d'assistance mono ou biventriculaires et para ou intracorporels. Seules quelques études se sont intéressées à comparer des dispositifs non pulsatiles de génération plus récente avec des dispositifs pulsatiles. Les premiers résultats ne montrent pas de différence en termes d'efficacité et d'évènements indésirables entre les deux types de dispositifs. Cependant, ces études sont difficilement interprétables, car les comparaisons ne sont pas contemporaines et comportent de nombreux biais (comme par exemple des différences de prises en charge). De plus, elles concernent un nombre limité de patients, et il est difficile d'extrapoler les données à toute la catégorie de produits.

I.2.4. Évaluation médicale des dispositifs faisant l'objet d'une demande de prise en charge par l'Assurance maladie

Deux cas sont distingués. À chacun s'appliquent les critères généraux de sélection (cf. I.1.2.1.3) auxquels s'ajoutent un à deux critères de sélection spécifiques.

- Cas 1 : le DACM pour lequel le remboursement est demandé est un nouveau produit ou comporte une modification importante d'un dispositif existant. Dans ce cas, les critères de sélection supplémentaires sont :
 - Étude multicentrique ;
 - Au minimum 50 patients implantés avec le DACM.
- Cas 2 : le DACM pour lequel le remboursement est demandé comporte une modification incrémentale par rapport à un dispositif existant ayant fait l'objet d'une évaluation clinique satisfaisante. Dans ce cas, les critères de sélection supplémentaire sont :
 - Études cliniques des dispositifs précédents ;
 - Au minimum 10 patients implantés avec le DACM.

I.2.4.1. Dossier THORATEC PVAD

Le dossier THORATEC PVAD a été considéré comme appartenant au cas 2, car le dispositif ne présente pas de modification importante par rapport aux DACM antérieurs.

I.2.4.1.1 Description du dispositif

THORATEC PVAD est un DACM pulsatile pneumatique paracorporel. Il est constitué d'une pompe à sang, de canules, de câbles pneumatiques et électriques, et d'une console

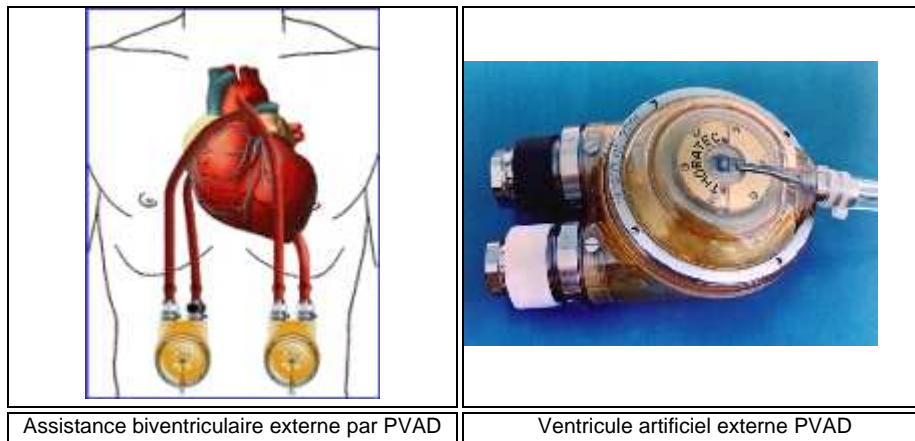
de commande pneumatique. Il peut être utilisé pour une assistance monoventriculaire droite ou gauche, ou biventriculaire (dans ce cas, deux ventricules sont posés).

La pompe est composée d'un boîtier en plastique rigide qui contient un sac en polymère de polyuréthane pour la réception du sang. La console pneumatique génère une pression pour comprimer ce sac afin d'éjecter le sang, puis une aspiration pour un remplissage actif du sac. Des valves mécaniques contrôlent le flux. Les canules raccordant la pompe au cœur et aux gros vaisseaux sont tunnelisées à travers la peau.

La pompe est raccordée à la console de commande pneumatique par un câble pneumatique et un câble électrique.

Figure 1 : THORATEC PVAD

©Thoratec



La pompe pulsatile peut générer un volume d'éjection de 65 ml, et selon les conditions atteindre un débit de 6,5 l/min pour une fréquence de 100 bpm.

Deux consoles sont disponibles :

- la console à double commande (Dual drive console, DDC) : utilisée à l'hôpital ;
- la console de commande portable TLC II, interchangeable avec la précédente, munie de batteries elle est utilisée à domicile.

Figure 2 : Consoles des appareils THORATEC PVAD et IVAD ; sortie des canules

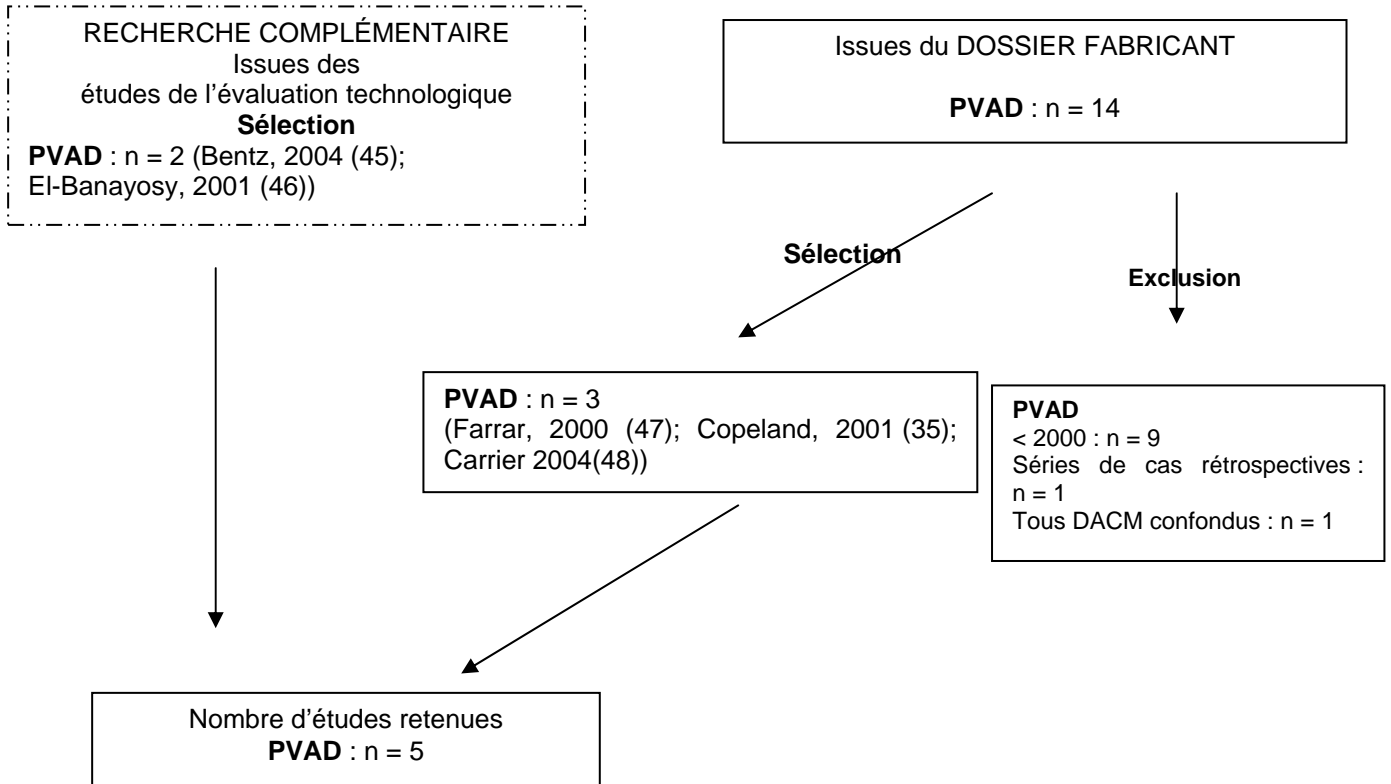
©Thoratec



I.2.4.1.2 Données analysées

Au total, cinq études concernant le modèle PVAD ont été sélectionnées après avoir appliqué les critères de sélection énoncés en I.2.4 (schéma 2).

Schéma 2 : Résultats de la recherche (n : nombre d'études) pour le dispositif THORATEC PVAD



I.2.4.1.3 Population étudiée

Un registre prospectif (47) et 4 études comparatives rétrospectives (35,45,46,48) sont rapportés pour le THORATEC PVAD et concernent au total 1 178 patients. Une étude comprenant 16 patients implantés en attente de greffe compare le PVAD au traitement médical (48). Les 3 autres études comparent le PVAD avec d'autres DACM.

La durée de suivi est peu renseignée. L'âge moyen varie entre 40 et 53 ans. Le pourcentage d'hommes varie entre 46 et 85 %. La durée moyenne d'implantation est variable (tableau 23).

La population étudiée est définie de façon peu précise dans les études. Les critères d'inclusion et de non-inclusion ne sont pas toujours bien renseignés. Dans le registre de Farrar en 2000, 797 patients implantés d'un PVAD étaient à haut risque de décès en attente de greffon, et 195 étaient en postcardiotomie non sevrables de la CEC. Les caractéristiques des patients en postcardiotomie n'ont pas été décrites, excepté la durée moyenne d'implantation variant de 10 à 90 jours (47).

Tableau 23. Caractéristiques de la population dans les études retenues concernant THORATEC PVAD

	Type d'études	Nombre de patients	Période de l'étude	Âge (ans)	Surface corporelle (m ²)	Durée moyenne d'implantation (jours)
Farrar, 2000 (47)	Registre multicentrique	Attente de greffon : 797 Gauche : 312 Droit : 29 BiV : 456 Postcardiotomie : 195	2000-	45	1,9	de 7 à 515 de 10 à 90
Copeland, 2001 (35)	Comparative rétrospective	PVAD : 26 (biV : 18) vs NOVACOR : 23 vs CARDIOWEST : 43	1994-2000	43**	1,8*	PVAD : 45 vs NOVACOR : 86 vs CARDIOWEST 84**
El Banayosy 2001 (46)	Comparative rétrospective	PVAD : 144 (biV : 65) vs NOVACOR : 85 vs Heartmate : 54	1987-2000	49		PVAD : 53 vs NOVACOR 154 vs Heartmate 143**
Carrier 2004 (48)	Comparative rétrospective	PVAD : 16 vs traitement médical : 20	2000-2002	40*		
Bentz 2004 (45)	Comparative rétrospective	PVAD : 41 vs Heartmate : 49	1985-2000	53		

BiV : biventriculaire ;

* différence significative, $p < 0,05$; ** différence non significative.

Copeland en 2001 étudie rétrospectivement 26 patients implantés d'un PVAD, dont 18 sous assistance biventriculaire. Ces patients sont décrits en IC avancée, dépendants aux inotropes et ayant une défaillance progressive. Les critères d'implantation étaient une forte dose d'inotropes, une altération de la fonction rénale en dépit de diurétiques et de dopamine et une baisse de la conscience. La pression veineuse moyenne centrale était de 15 mmHG, et l'indice cardiaque moyen de 2,3 l/min/m² (35).

L'étude de El Banayosy en 2001 fournit les critères d'inclusion des patients implantés par le PVAD : pression veineuse centrale supérieure à 20 mmHg, un gradient pression pulmonaire artérielle-pression veineuse centrale inférieure à 4 mmHg, défaillance organique (hépatique, rénale ou intestinale) ou arythmie réfractaire au traitement médical. D'autres patients ont reçu le PVAD si la durée moyenne d'implantation était estimée inférieure à 6 mois (46).

L'étude rétrospective de Carrier en 2004, menée chez 16 patients en état de choc cardiogénique rapporte uniquement leurs étiologies : myocardite aiguë [n=6], cardiopathies congestives [n=5], virales [n=2], *post partum* [n=1] et non sevrables de la CEC [n=] (48).

Enfin, Bentz en 2004 étudie de façon rétrospective 41 patients sur une période de 16 ans sans donner plus de précision sur leurs caractéristiques, excepté qu'ils sont en attente de transplantation (45).

I.2.4.1.4 Efficacité

Quatre des 5 études retenues pour le THORATEC PVAD évaluent son efficacité (tableau 24).

Tableau 24. Données d'efficacité concernant THORATEC PVAD.

	Nombre de patients sous PVAD	Survie jusqu'à (%)	Survie après TRANS-PLANTATION (%)	TRANSPLANTÉS	EXPLANTÉS [§]	Toujours implantés à la fin du suivi	Retour à domicile
Farrar, 2000 (47)	312 29 456	Attente de greffon PVAD Gauche : 68 PVAD Droit : 41 PVAD Biventriculaire : 55		475 (60 %)			
	195	Postcardiotomie PVAD			74 (38 %)		Explantés 44 (59 %)
Copeland, 2001 (35)	26	PVAD : 38*				0	
El Banayosy, 2001 (46)	144						PVAD 0 Non disponibilité de la console portable
Carrier, 2004 (48)	16		1 an : PVAD 84** 13 patients	13 (81 %)			

* vs CARDIOWEST 75 % et NOVACOR 57 % différence significative, $p < 0,05$;

** différence non significative ;

§ pour récupération myocardique, transplantation ou suite au décès.

Survie jusqu'à transplantation

Le taux de survie sous ACM (jusqu'à transplantation) est compris entre 38 et 68 % (35,48). Le taux de survie jusqu'à transplantation de 38 % observé dans l'étude de Copeland chez 26 patients en IC avancée, dépendants aux inotropes et implantés d'un PVAD, est moins bon qu'avec les autres DACM analysés (CARDIOWEST 75 % et NOVACOR 57 %, $p < 0,05$) (35).

Néanmoins, les taux observés dans l'étude de Farrar de 2000, de plus grand effectif, sont comparables à ceux observés dans les registres MCSD et INTERMACS qui sont de l'ordre de 50 % (38,39).

Survie post transplantation

La survie posttransplantation est de 84 % à 1 an dans l'étude de Carrier en 2004 (48). Ce résultat n'est pas significativement différent de celui observé dans le groupe transplanté sans ACM préalable (90 %, $p = 0,6$), mais il concerne un petit nombre de patients.

Retour à domicile

Plus de la moitié (59 %) des patients explantés d'un PVAD en postcardiotomie retourne à domicile (47), mais aucun dans l'étude de El Banayosy en raison de la non-disponibilité de la console portable avant 2000 (46).

Toutefois, les 59 % observés dans l'étude de Farrar en 2000 sont proches des 58 % du registre INTERMACS (39).

Taux de transplantés ou d'explantés

Le taux de transplantés varie entre 60 et 81 % (47,48), celui d'explantés est de 38 % chez les patients en postcardiotomie (47).

Durée d'hospitalisation

Aucune donnée n'est retrouvée sur la durée moyenne d'hospitalisation.

I.2.4.1.5 Sécurité

Quatre des 5 études retenues pour le THORATEC PVAD évaluent sa sécurité (tableau 25).

Tableau 25. Données de sécurité concernant THORATEC PVAD

	Nombre de patients sous PVAD	Infections		Hémorragies nécessitant opération		Embolies centrales		Défaillances mécaniques	
		Morbidité	Mortalité	Morbidité	Mortalité	Morbidité	Mortalité	Morbidité	Mortalité
Copeland, 2001 (35)	26	Sepsis* : 2 (8 %) 5,4 % PM	1 (4 %)			9 % PM	2 (8 %)		0
El Banayosy, 2001 (46)	144	Câbles** : 13 (9 %) 5 % PM Poche : 0		33 (23 %)		22* (15 %) 9 % PM			
Carrier, 2004 (48)	13 [£]	1 (8 %)		4 (31 %)		1 (8 %)			
Bentz, 2004 (45)	41	Du dispositif* : 4 (10 %)		4 (10 %)**		11 (27 %)**			

* différence significative, $p < 0,05$; ** différence non significative ;

[£] 3 patients implantés décédés avant transplantation ont été exclus de l'analyse ;

%PM : pour 100 Patients-Mois.

Des infections tous types confondus concernent 8 à 10 % des patients (35,45,46,48). Dans l'étude de Copeland en 2001, les infections graves sont moins nombreuses qu'avec les autres DACM évalués (8 % *versus* 20 % avec CARDIOWEST et 30 % avec NOVACOR), mais la différence statistique n'est pas renseignée. Cette dernière n'est pas significative lorsque les taux d'infections sont rapportés pour 100 Patients-Mois (5,4 *versus* 7,8 et 10,8 respectivement).

Dans cette étude, les infections graves sont responsables de 4 % des décès (35).

De même, dans les études de Bentz et El Banayosy, le taux d'infections est inférieur à celui observé avec le comparateur HEARTMATE (9 *versus* 30 %) (46) (10 *versus* 29 %, $p < 0,05$) (45). La différence n'est pas significative lorsque les taux sont rapportés pour 100 Patients-Mois (5 *versus* 6) (46).

Des hémorragies majeures surviennent dans 10 à 31 % des cas et des embolies centrales dans 8 à 27 % (35,45,46,48). Leur mortalité n'est pas renseignée ni la comparaison au traitement médical.

El Banayosy et Bentz montre des taux d'hémorragies comparables entre le THORATEC PVAD et les autres DACM HEARTMATE et NOVACOR (23 *versus* 35 et 22 % respectivement, p non renseigné) (46) (10 *versus* 14 % respectivement, $p > 0,05$) (45). Les taux d'embolies centrales sont aussi comparables (15 *versus* 7,4 et 28 % respectivement) (46) (27 *versus* 10 % respectivement, $p > 0,05$) (45). Cependant, dans l'étude de El Banayosy, la différence statistique est significative lorsque les taux d'embolies centrales sont rapportés en Patients-Mois (9 *versus* 2 et 6, $p < 0,05$) (46).

Globalement, ces taux sont comparables à ceux observés dans les registres MCSD et INTERMACS (38,39), sauf les taux d'infections qui sont faibles comparés aux 30 % des registres.

Ces taux d'infections sont néanmoins compris dans les intervalles de valeurs décrits dans les évaluations technologiques et les études de la recherche complémentaire.

Ces études ne fournissent pas de données sur les défaillances mécaniques, excepté une mortalité nulle dans l'étude de Copeland (35).

I.2.4.1.6 Analyse méthodologique des données

L'étude de Farrar fournit quelques éléments qui pourraient aider aux choix du mode d'assistance (mono ou biventriculaire), mais il s'agit d'un registre volontaire pour lequel le protocole d'étude n'est pas bien détaillé. De plus, dans cette étude, le choix de réaliser l'ACM en mono ou biventriculaire était fonction de la sévérité de la pathologie. En monoventriculaire gauche, l'ACM était plus souvent effectuée en urgence, et les résultats ne peuvent donc pas être interprétés de manière significative.

Dans l'étude de Copeland, les résultats de survie moins bons, observés avec le PVAD qu'avec les autres DACM évalués, peuvent être liés au mauvais état clinique des patients à l'inclusion. Par ailleurs, l'avantage apparent du PVAD concernant les infections graves n'est pas retrouvé lorsque les taux d'infections sont rapportés par PA. Ceci peut être expliqué par la durée d'implantation du PVAD qui est de moitié inférieure à celle des autres dispositifs testés dans cette étude. De plus, les groupes ne sont pas comparables dans cette étude (sexe ratio, âge, poids, surface corporelle, pression veineuse centrale, index cardiaque), et le taux de perdus de vue est élevé (35 %).

Le protocole d'étude est peu renseigné dans l'étude d'El Banayosy. La différence entre les groupes comparés n'est pas renseignée.

L'étude de Bentz fournit quelques éléments concernant la sécurité du THORATEC PVAD, mais les caractéristiques de la population étudiée sont peu renseignées.

Enfin dans l'étude de Carrier, l'effectif est faible. Les patients qui sont décédés de défaillance multiviscérale sous DACM (3/16 soit 19 %) ont été exclus de l'analyse de survie.

Au total, ces études sont de faible qualité méthodologique, et les biais sont de même type que ceux de la littérature analysée (important biais de sélection notamment). Elles permettent toutefois de vérifier que les résultats mesurés avec le THORATEC PVAD sont comparables à ceux de l'ensemble de la littérature analysée pour l'évaluation de la technique d'ACM. En revanche, ces données ne permettent pas de définir la place particulière de ce dispositif dans la stratégie thérapeutique, par rapport aux autres DACM.

Par ailleurs, les données analysées ne permettent pas de connaître l'influence de l'utilisation du PVAD en mono ou en biventriculaire sur l'efficacité ou la sécurité.

I.2.4.2. Dossier THORATEC IVAD

Le dossier THORATEC IVAD a été considéré comme appartenant au cas 1.

I.2.4.2.1 Description du dispositif

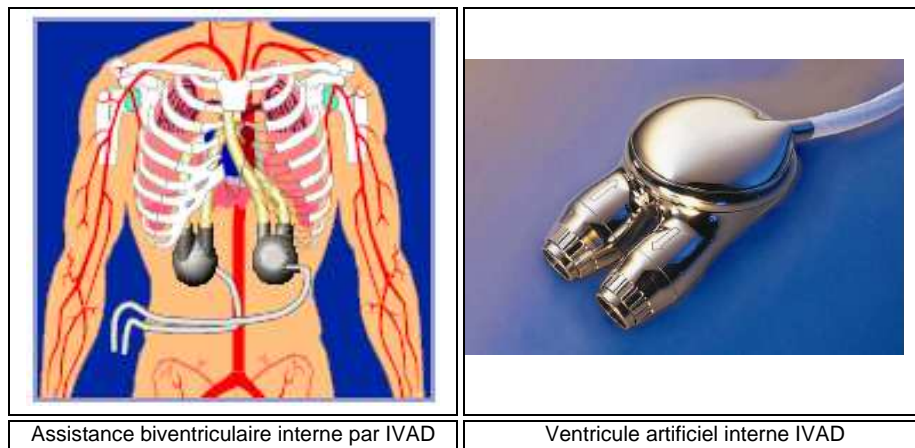
THORATEC IVAD est un DACM pulsatile pneumatique intracorporel. Il est constitué des mêmes éléments que le THORATEC PVAD, mais la pompe est composée d'un boîtier en alliage de titane. Il peut être utilisé pour une assistance monoventriculaire droite ou gauche, ou biventriculaire (dans ce cas, deux ventricules sont posés).

Le volume d'éjection et le débit générés par la pompe pulsatile sont identiques à ceux du THORATEC PVAD.

Les 2 consoles sont utilisables.

Figure 3 : THORATEC IVAD

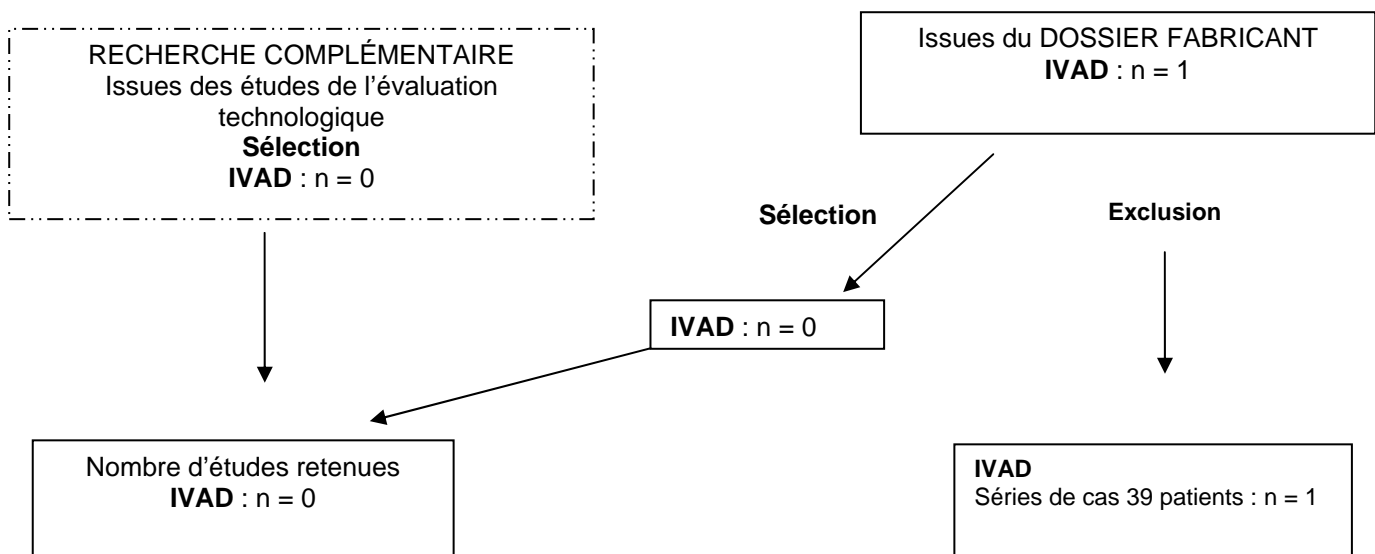
©Thoratec



I.2.4.2.2 Résultats de la sélection

Aucune étude n'a été retenue pour le modèle IVAD après avoir appliqué les critères de sélection énoncés en I.2.4, (schéma 3).

Schéma 3 : Résultats de la recherche (n : nombre d'études) pour le dispositif THORATEC IVAD



I.2.4.3. Dossier HEARTMATE XVE

Le dossier HEARTMATE XVE a été considéré comme appartenant au cas 1.

I.2.4.3.1 Description du dispositif

HEARTMATE XVE est un DACM pulsatile électrique intracorporel monoventriculaire. Il est constitué d'une pompe à sang, d'un contrôleur de système, d'une source d'alimentation et de modules de données.

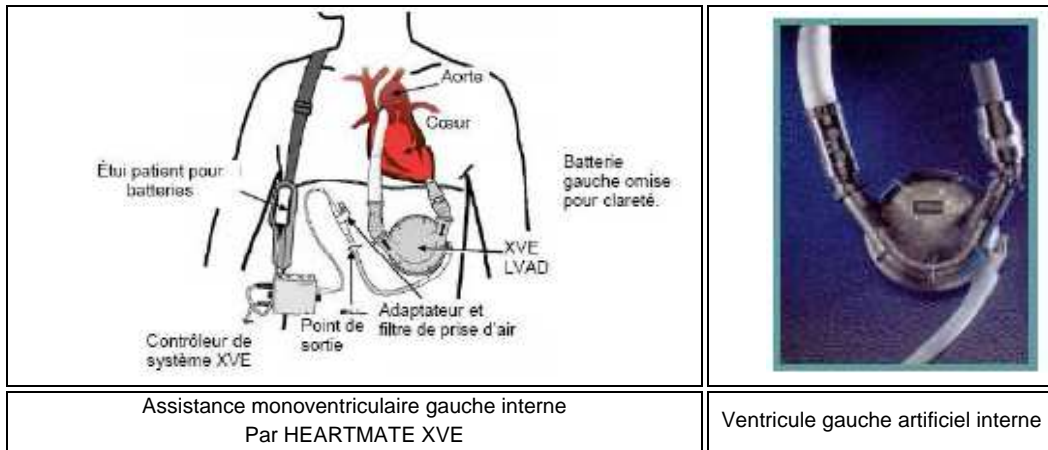
La pompe électrique de type plaque propulsive est composée d'un boîtier rigide en titane, divisé en deux par une membrane souple en polyuréthane délimitant un compartiment sanguin et un compartiment pour le moteur électrique, raccordé par une ligne percutanée aux composants externes du système.

Le déplacement de la membrane entraîné par la rotation du moteur active la fonction de réception du sang. Les raccords-valve d'entrée et de sortie de la pompe contiennent chacun une xénogreffe de valve porcine.

Le système d'entraînement électromécanique se compose d'un moteur couple à rotation lente et à commutation électronique qui alimente un actionneur. À l'éjection du sang, la pompe effectue une révolution et s'arrête en position de remplissage, jusqu'au signal de démarrage suivant.

Figure 4 : HEARTMATE XVE

©Thoratec



Le contrôleur de système XVE est porté par le patient à la ceinture ; il est raccordé à des câbles électriques dans la ligne percutanée qui transmettent les signaux de commande à la pompe.

La pompe pulsatile peut générer un volume d'éjection de 83 ml, et selon les conditions atteindre un débit de 10 l/min pour une fréquence de 120 bpm.

Sources d'alimentation :

Deux batteries rechargeables portables, fixées aux porte-batteries, reliées au contrôleur de système permettent une autonomie de 6,5 heures dans les conditions « normales » (débit de 6 l/min et pression artérielle moyenne de 115 mm Hg).

Le patient garde en permanence 6 à 12 batteries chargées sur lui, dans des étuis placés sous les bras ou dans une sacoche de ceinture.

Une unité d'alimentation est utilisée pendant le sommeil du patient, et les périodes de repos.

Une source d'alimentation de secours portable est disponible, elle doit être utilisée lors des éventuelles coupures de courant prolongées. Son autonomie est de 24 heures lorsqu'elle alimente le HEARTMATE XVE, et de 12 heures avec le HEARTMATE II.

Enfin, en cas d'arrêt du moteur, la pompe peut être actionnée en délivrant une impulsion pneumatique, par pompe à main ou par une console d'entraînement pneumatique.

Module de données :

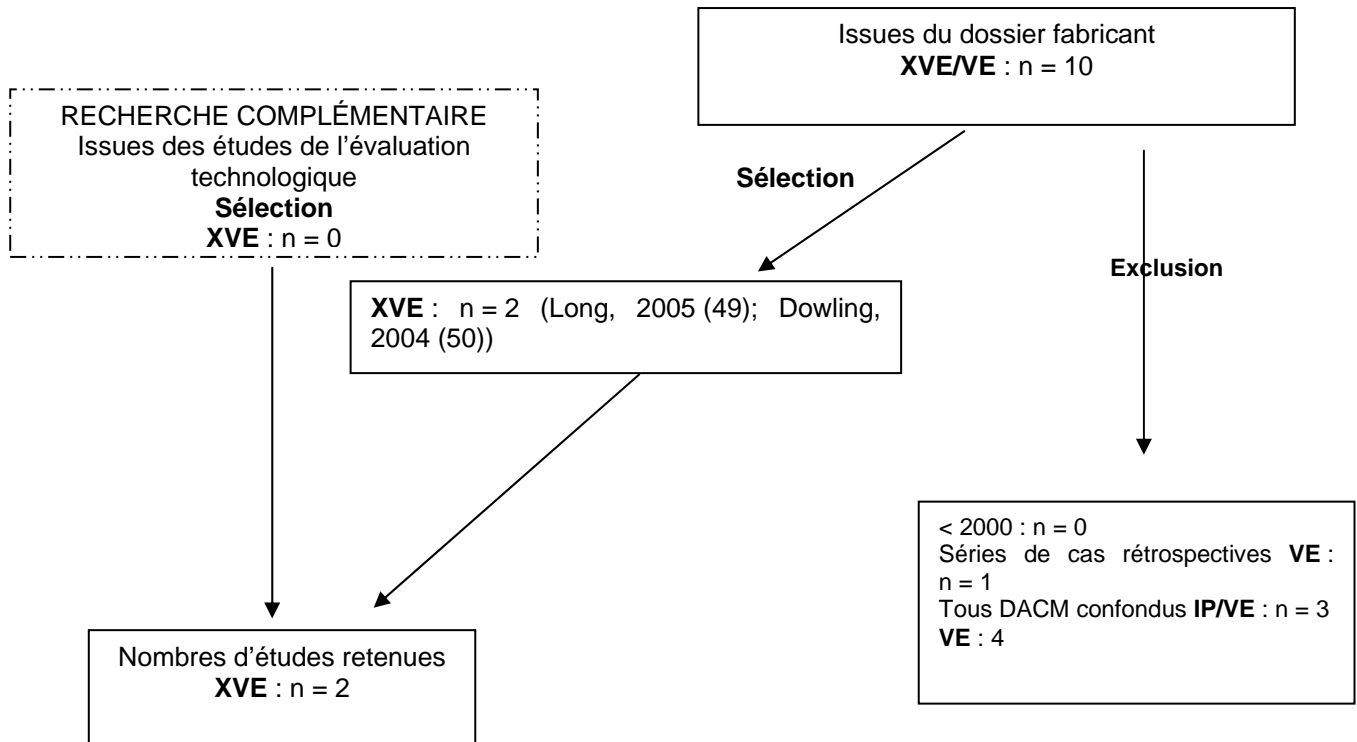
Un module d'affichage transmet au patient les données du contrôleur de système, et un moniteur de système, utilisé à l'hôpital, permet le contrôle du bon fonctionnement.

La durée de vie d'un système HEARTMATE XVE est d'environ 2 ans.

I.2.4.3.2 Résultats de la sélection

Deux études concernant le modèle XVE ont été retenues après avoir appliqué les critères de sélection énoncés en I.2.4. (*Schéma 4*).

Schéma 4: Résultats de la recherche (n : nombre d'études) pour le dispositif HEARTMATE XVE.



I.2.4.3.3 Population étudiée

Une étude non randomisée prospective (49) et 1 étude rétrospective (50) comparant le HEARMATE XVE au HEARTMATE VE ont été retenues.

L'étude de Long menée chez 42 patients implantés avec le modèle XVE fait la comparaison à un groupe historique de 68 patients ayant reçu le modèle VE provenant de l'essai REMATCH. Les patients étaient en IC terminale réfractaire à risque imminent de décès sans défaillance sévère des organes. Aucun des patients n'était candidat à la transplantation en raison de comorbidités associées (âge, diabète, obésité, insuffisance rénale, tabac, cancer, hypertension pulmonaire, etc.).

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- traitement médical optimal depuis au moins 90 jours ;
- espérance de vie de moins de 2 ans ;
- classe fonctionnelle NYHA IV ;
- FEVG < 25 % ;
- consommation maximale en oxygène < 12ml/kg/min.

Trente patients (71 %) étaient sous inotropes avant implantation ; 15 (36 %) sous bêtabloquants, 35 (83 %) sous diurétiques et 19 (45 %) sous IEC, sans différence

significative avec le groupe de l'essai REMATCH. Les étiologies étaient ischémiques pour 25 (63 %) des patients, et idiopathiques pour 13 (19 %) d'entre eux (49).

L'étude de Dowling, menée chez 407 patients bénéficiant du modèle XVE, fournit peu d'informations sur le protocole et la population d'étude. La durée de suivi renseignée est de 1 an, et la durée moyenne d'implantation d'environ 90 jours (50). (*tableau 26*)

Tableau 26. Caractéristiques de la population dans les études retenues concernant HEARTMATE XVE

	Type d'études	Nombre de patients	Période d'inclusion	Durée de suivi	Âge moyen (ans)	Surface corporelle (m ²)	Durée moyenne d'implantation (jours)
Long, 2005 (49)	Non randomisée PROSPECTIVE Multicentrique, 4 centres	XVE : 42 vs VE de REMATCH : 68	2003-2004	NR	63*	NR	232 vs 366
Dowling, 2004 (50)	Non randomisée RÉTROSPECTIVE multicentrique ^{NR}	XVE : 407 vs VE : 1457	1998-2003	1 an	NR	NR	85 vs 97

NR : non renseigné ;

* différence significative, $p < 0,05$

I.2.4.3.4 Efficacité

Seule l'étude de Long rapporte des données concernant l'efficacité du HEARTMATE XVE (49) (*tableau 27*).

Tableau 27. Données d'efficacité concernant HEARTMATE XVE.

	Nombre de patients sous XVE	Survie après TRANS-PLANTATION	Survie GLOBALE après IMPLANTATION (%)	TRANS-PLANTÉS	EXPLANTÉS	Toujours IMPLANTÉS à la fin du suivi	Durée moyenne d'hospitalisation	Retour à domicile sous implantation
Long, 2005 (49)	XVE : 42		30 jours : 90 1 an : 60 vs 51**			29 (69 %)		

** différence non significative.

La survie globale après implantation est de 90 % à 1 mois, et de 60 % à 1 an.

Les différences observées par rapport au modèle VE ne sont pas significatives, même rapportées à la durée d'implantation : taux de décès de 49 pour 100 Patients-Années dans le groupe XVE et de 84 pour 100 Patients-Années pour le modèle VE (RR = 0,58 [0,32-1,06]) (49).

Les autres critères d'efficacité habituellement utilisés ne sont pas renseignés.

I.2.4.3.5 Sécurité

Les 2 études retenues renseignent la sécurité du HEARTMATE XVE (49,50) (*tableau 28*).

Dans le groupe XVE, les causes de décès les plus fréquentes étaient les embolies centrales (23 %) et les défaillances multiviscérales (23 %), puis les défaillances mécaniques du DACM (15 %). Le sepsis et les causes cardiovasculaires représentaient chacun 8 % des cas.

Tableau 28. Données de sécurité concernant HEARTMATE XVE

	Nombre de patients sous XVE	Infections		Hémorragies périopératoires		Embolies centrales		Défaillances mécaniques du DACM	
		Morbidité	Mortalité	Morbidité	Mortalité	Morbidité	Mortalité	Morbidité	Mortalité
Long, 2005 (49)	XVE : 42	Sepsis* : 19 % PA Poche/ligne : 4 % PA Pompe : 0	1/13 (8 %)* 15 % PA**			0	3/13 (23 %)**	Suspectée : 4 % PA Confirmée** : 4 % PA	2/13 (15 %) **
Dowling, 2004 (50)	XVE : 407							Absence de défaillances : 6 mois : 97 % vs 92 %* 1 an : 82 % vs 73 %** Défaillances graves dans la 1 ^e année : 11 (2,7 %) Rupture de la ligne percutanée : 0 dysfonctionnement valve d'entrée : 10 (2,4 %)** usure mécanisme pompe : 1 (0,2 %) **	

* différence significative, $p < 0,05$; ** différence non significative ; %PA : pour 100 Patients-Années.

Ces résultats mettent en évidence une diminution du nombre de décès liés à une défaillance du dispositif par rapport au modèle VE (15 *versus* 19 %, RR = 0,46 [0,1-2,09]), mais non significative, et une réduction significative des décès par sepsis (8 *versus* 37 %, RR = 0,12 [0,02-0,90]) (49). Ces diminutions sont retrouvées en incidence auxquelles s'ajoutent les hémorragies. Les deux causes de décès par défaillances mécaniques étaient dues à l'arrêt de la pompe après retour à domicile et à la séparation du greffon de la partie métallique de la valve.

La deuxième étude (50) ne montre pas de défaillance mécanique du HEARTMATE XVE dans 97 % des cas à 6 mois et dans 82 % à 1 an. La différence avec le modèle VE est significative à 6 mois (92 %, $p = 0,0063$).

Au total, 134 défaillances graves sont survenues la première année, tous dispositifs confondus. L'analyse détaillée montre une diminution de celles-ci avec le modèle XVE (11/407 soit 2,7 % *versus* 123/1457 soit 8,4 %), mais seule la différence sur les ruptures de ligne percutanée est significative entre les 2 groupes (0 *versus* 1,9 %, $p < 0,001$).

1.2.4.3.6 Analyse méthodologique des données

Dans l'étude de Long (49), les groupes ne sont pas contemporains, mais sont néanmoins comparables (sauf pour l'âge : 63 *versus* 66 ans, $p < 0,05$), et les définitions des complications sont similaires entre les 2 groupes.

L'étude de Dowling (50) est issue de la base de données de la firme Thoratec obligatoire aux États-Unis, et basée sur le volontariat hors États-Unis. Elle n'évalue que les défaillances mécaniques afin de déterminer si les modifications apportées au HEARTMATE VE améliorent la fiabilité. Cependant l'interprétation des résultats est délicate, car les modifications techniques ont été progressives et sont présentes tantôt sur un modèle, tantôt sur l'autre, et parfois sur les 2. Une analyse a été menée pour comparer les défaillances, mais ne permet pas de conclure à la supériorité de la fiabilité du HEARTMATE XVE.

Au total, ces 2 études de faible qualité méthodologique rapportent des résultats comparables à ceux de l'ensemble de la littérature analysée pour l'évaluation de la technique d'ACM. En revanche, ces données ne permettent pas de définir la place particulière de ce dispositif dans la stratégie thérapeutique, par rapport aux autres DACM.

I.2.4.4. Dossier HEARTMATE II

Le dossier HEARTMATE II a été considéré comme appartenant au cas 1.

I.2.4.4.1 Description du dispositif

HEARTMATE II est un DACM à débit continu (non pulsatile) électrique intracorporel monoventriculaire gauche.

Il est constitué d'une pompe à sang, d'un contrôleur de système, d'une source d'alimentation et de modules de données.

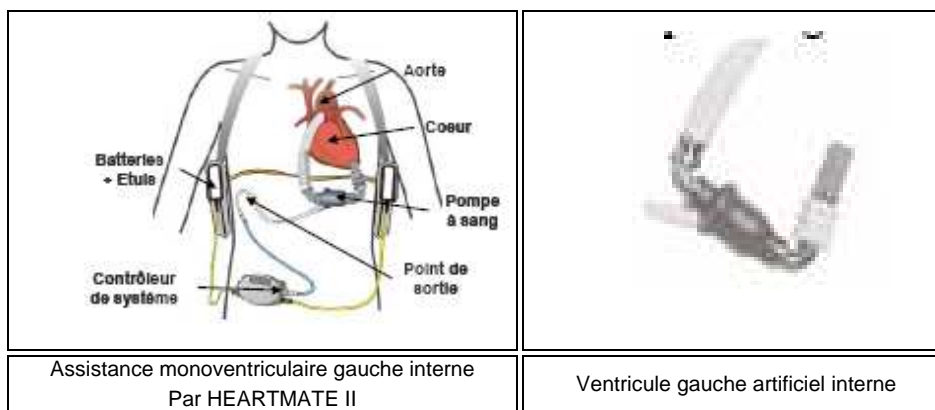
La pompe électrique rotative à débit axial est raccordée en parallèle à la circulation native.

À l'intérieur, un rotor à aimant dans un conduit en titane est actionné par la force électromotrice générée par le moteur intégré. Sa rotation fournit la force nécessaire pour faire circuler le sang depuis le ventricule gauche vers la circulation corporelle.

La pompe est raccordée aux composants externes du système par une ligne percutanée.

Figure 5 : HEARTMATE II

©Thoratec



Le contrôleur de système HEARTMATE II est porté par le patient à la ceinture ; il est raccordé à des câbles électriques dans la ligne percutanée qui transmettent les signaux de commande à la pompe qui fonctionne à vitesse fixe.

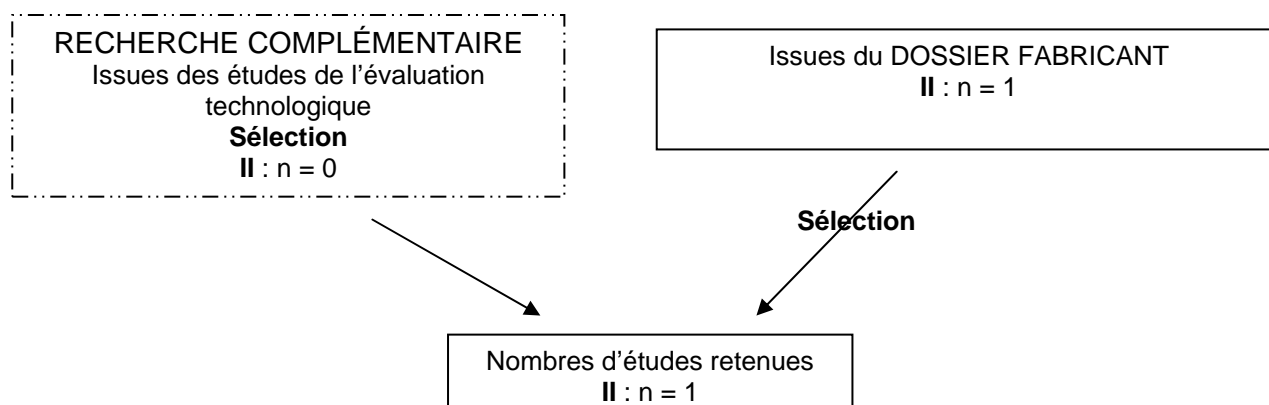
La pompe pulsatile peut atteindre un débit de 10 l/min.

Les sources d'alimentation et les modules de données sont identiques au HEARTMATE XVE. Cependant, l'autonomie de la source d'alimentation de secours portable n'est que de 12 heures avec le HEARTMATE II. Et contrairement au HEARTMATE XVE, en cas d'arrêt du moteur, la pompe ne peut pas être actionnée en délivrant une impulsion pneumatique.

La durée de vie d'un système HEARTMATE II est de 5 à 10 ans sur bancs d'essais.

I.2.4.4.2 Résultats de la sélection

Une étude concernant le modèle II a été retenue après avoir appliqué les critères de sélection énoncés en I.2.4 (schéma 5).

Schéma 5 : Résultats de la recherche (n : nombre d'études) pour le dispositif HEARTMATE II

I.2.4.4.3 Population étudiée

Une série de cas prospective (étude pilote de phase II) a été retenue pour le HEARTMATE II (51). Le protocole de l'étude est détaillé et la population d'étude est bien définie. Il s'agit de 133 patients en IC terminale ayant échappé au traitement médical, en majorité des hommes, de 50 ans en moyenne. Quarante-neuf d'entre eux avaient une cardiopathie ischémique pour 49 (37 %).

Les critères d'inclusion de l'étude étaient : classe IV NYHA ; prioritaire sur la liste d'attente à la transplantation. Les critères de non-inclusion étaient : insuffisance rénale, hépatique, pulmonaire sévère, infection non contrôlée, valve mécanique aortique, insuffisance aortique, anévrisme de l'aorte, ACM autres que le ballon intra-aortique, obstacle technique chirurgical rendant la pose à haut risque.

Les traitements concomitants de prise en charge de l'IC terminale ont été laissés au choix du centre implanteur. L'auteur rapporte que 55 (40 %) patients étaient sous ballon intra-aortique ; 33 (25 %) nécessitaient au moins un inotrope contre 118 (89 %) avant implantation. La durée moyenne du traitement sous inotropes après implantation était de 7 jours. Seize patients (11 %) ont nécessité un traitement de plus de 14 jours après l'implantation pour la fonction ventriculaire droite. Dans 5 cas (4 %), l'équipe médicale a eu recours à une assistance droite temporaire.

Les anticoagulants étaient administrés selon un protocole standardisé (initiation par l'héparine suivie de la coumadine, l'aspirine ou le dipyridamole). La durée moyenne d'implantation était de 168 jours, sachant que la date de censure était de 180 jours après implantation (*tableau 29*).

Tableau 29. Caractéristiques de la population dans l'étude retenue concernant HEARTMATE II

	Type d'études	Nombre de patients	Période d'inclusion	Durée de suivi	Âge (ans)	Surface corporelle (m ²)	Durée moyenne d'implantation (jours)
Miller, 2007 (51)	Série de cas PROSPECTIVE Multicentrique, 26 centres Étude pilote de phase II	HEARTMATE II : 133	2003-2006	Jusqu'à transplantation, explantation ou 6 mois après implantation	50	2	168 maximum : 600

I.2.4.4.4 Efficacité

Les données d'efficacité de l'étude de Miller (51) sont présentées dans le *tableau 30*.

Tableau 30. Données d'efficacité concernant HEARTMATE II.

	Nombre de patients sous Heartmate II	Survie GLOBALE après IMPLANTATION	TRANS-PLANTÉS	EXPLANTÉS ^{\$}	Toujours IMPLANTÉS à la fin du suivi	Durée moyenne d'hospitalisation	Retour à domicile sous ACM
Miller, 2007 (51)	133	6 mois : 75 %	6 mois : 56 (42 %)	6 mois : 1 (0,8 %)	6 mois : 43 (32 %)	25 jours	101 (75 %)

^{\$} pour récupération myocardique.

Survie globale après implantation

La survie globale après implantation est de 75 % à 6 mois. Chez les patients sous HEARTMATE II, la survie est de 89 %, 75 % et 68 % respectivement à 1,6 et 12 mois.

Taux de transplantés et d'explantés

À 6 mois, 1 patient (0,8 %) avait pu être explanté, car il avait recouvert une fonction cardiaque stable, 56 patients (42 %) avaient été transplantés, et les 43 autres (58 %) étaient toujours sous ACM.

Paramètres fonctionnels

Une nette amélioration de la classe fonctionnelle NYHA a été mise en évidence chez la majorité des patients : tous étaient en classe IV NYHA avant implantation (critère d'inclusion), et 87 % en classe I/II 3 mois après implantation ($p < 0,001$).

La capacité à l'effort mesurée par le test de marche à 6 minutes était améliorée sous HEARTMATE II (42 mètres avant implantation et 292 mètres 3 mois après, $p < 0,001$).

Durée d'hospitalisation et retour à domicile

Soixante-quinze pour-cent des patients ont pu retourner à domicile sous ACM après une durée moyenne d'hospitalisation de 25 jours. La durée moyenne hors de l'hôpital avant transplantation était de 60 jours

I.2.4.4.5 Sécurité

Quarante-quatre pour-cent des patients ayant pu retourner à domicile sous ACM ont nécessité des réhospitalisations pour complications, avec une durée moyenne de 4 jours (*tableau 31*).

Tableau 31. Données de sécurité concernant HEARTMATE II

	Nombre de patients sous Heartmate II	Infections		Hémorragies nécessitant réopération		Embolies centrales		Défaillances mécaniques du DACM	
		Morbidité	Mortalité	Morbidité	Mortalité	Morbidité	Mortalité	Morbidité	Mortalité
Miller, 2007 (51)	133	Sepsis : 27(20 %) Ligne percutanée 18 (14 %) Pompe : 0	5 (3,8 %)	41 (31 %)		16 (12 %)	8 (6 %)	Remplacement 5 (4 %) Thrombose 2 (2 %)	1 (0,75 %)

Miller rapportent des taux de complications comparables à ceux relevés dans la littérature (1,3,13,38,39).

Infections

Des infections liées au DACM sont décrites chez 14 % des patients, toutes sur la ligne percutanée, aucune ne concerne la pompe. Vingt-sept cas de sepsis (20 %) sont rapportés, et la mortalité liée aux infections est inférieure à 4 %.

Hémorragies

Un tiers des patients ont souffert d'hémorragies graves ayant nécessité une réopération. Aucun décès lié à la complication n'est mentionné dans l'étude.

Embolies centrales

Sur les 16 cas rapportés d'embolie centrale (12 %), 5 étaient dus à des accidents vasculaires cérébraux survenus dans les 2 jours après l'implantation du DACM. La moitié des embolies centrales ont été mortelles.

Défaillances mécaniques

Dans cette étude il a été procédé à 5 (4 %) remplacements du DACM dont 2 pour thromboses de la pompe et 3 liés à l'intervention chirurgicale. Un décès imputable au DACM a été rapporté causé par la torsion de la valve d'entrée durant l'implantation.

I.2.4.4.6 Analyse méthodologique

L'étude de Miller est sans conflit d'intérêt avec le fabricant. Son protocole, approuvé par la FDA, prévoit la validation des données (causes de décès, événements indésirables, classe NYHA) par un comité de médecins indépendants, limitant le biais d'évaluation.

Le recueil des données est bien détaillé.

Sur les 5 cas de remplacement du DACM HEARTMATE II, 3 patients ont bénéficié d'un autre dispositif (non précisé) et ont été exclus de l'analyse.

Au total, et comme pour les dispositifs précédents, cette étude menée chez 133 patients rapporte des résultats comparables à ceux de l'ensemble de la littérature analysée pour l'évaluation de la technique d'ACM. En revanche, ces données ne permettent pas de définir la place particulière de ce dispositif dans la stratégie thérapeutique, par rapport aux autres DACM.

I.3. Évaluation médico-économique

La rédaction de ce chapitre a porté sur l'évaluation médico-économique de la pratique de l'assistance circulatoire mécanique et non sur la comparaison de dispositifs entre eux.

I.3.1. Littérature analysée

La qualité méthodologique des études initialement identifiées a été analysée à partir de critères de sélection inspirés de la grille d'évaluation des articles économiques du Collège des économistes de la santé et de celle de Michaël Drummond.

I.3.1.1. Analyse quantitative

La recherche documentaire a abouti à 76 références traitant d'analyse de coûts dans le domaine de l'ACM sur la période janvier 2000 – mai 2007. Seuls les articles apportant des éléments d'information sur les points suivants ont été retenus :

- la nature et la pertinence des composantes du coût du traitement d'un patient par implantation d'un DACM (dans les situations d'attente à la transplantation ou de thérapie définitive) ;
- les détails des coûts de la technologie et de son implantation ;
- la détermination du rapport coût/efficacité de certains types de DACM.

Sur ces 20 articles analysés, 8 articles (52-59) ont pu servir de support à l'analyse de la littérature économique présentée dans ce rapport d'évaluation. Ces études regroupaient en effet le plus grand nombre de critères méthodologiques, issus de la grille d'évaluation des articles économiques du Collège des économistes de la santé et de celle de Michaël Drummond. Deux revues de synthèse (3,7) ont été conservées en raison de leur valeur informative (*tableau 18*).

I.3.1.2. Analyse critique des données médico-économiques

À l'image des essais cliniques sur le sujet, la rigueur méthodologique des articles économiques sélectionnés est faible.

I.3.1.2.1 Choix du comparateur

Dans chacune de ces études de coûts, l'analyse est comparative (patients sous ACM *versus* patients sous traitements médicamenteux, patients sous ACM prolongée *versus* patients transplantés).

Pour 5 de ces 8 études (53-55,57,58), deux options ou plus sont comparées, sans que les coûts et les conséquences des options envisagées soient examinées simultanément. Il s'agit d'analyse de coûts, les auteurs considérant implicitement que l'efficacité des stratégies l'une par rapport à l'autre est bien établie. Ces études sont des évaluations partielles, mais ne sont pourtant pas dénuées d'intérêt : elles peuvent constituer des étapes intermédiaires utiles à la compréhension des coûts et des conséquences des stratégies analysées. Cependant, elles ne peuvent répondre la question de l'efficience.

Les études de Sharples (52), de la *BlueCross and BlueShield Association* (56) et de Girling (59) prennent en compte les conséquences des options alternatives comparées. La *BlueCross and BlueShield Association* (56) a élaboré un modèle de Markov ; l'objet de l'étude de Girling (59) était de mettre en œuvre un modèle de Bayes ; Sharples (52) ont utilisé comme critère d'efficacité principal le taux de survie (à différents moments de la période de suivi des patients).

I.3.1.2.2 Limites méthodologiques et biais des études médico-économiques

Les données économiques issues de la littérature présentent des limites dont il est nécessaire de tenir compte. Les données de coûts dans ce domaine ne sont en effet pas collectées « en routine », comme le sont les preuves cliniques de l'efficacité des DACM :

- La question abordée dans l'étude était clairement posée dans l'ensemble des études analysées. Deux études (53,58) ne précisaient pas la perspective retenue pour l'analyse (perspective hospitalière implicite), limitant ainsi la portée des résultats. Quatre études (53,55,57,58) ne précisaient pas l'horizon temporel sur lequel était menée l'analyse ;
- Sur ces 8 études, seulement 2 (52,57) avaient un échantillon supérieur à 50 patients. Les échantillons de petites tailles ne permettent pas de donner des résultats robustes ; les auteurs suggèrent que les études n'avaient pas suffisamment de puissance pour mettre en évidence des différences significatives. Deux auteurs ne précisaient pas le nombre de patients sur lequel portait l'étude (56,59).
- L'ensemble des études décrivait le comparateur utilisé dans l'analyse, mais 4 (53-55,58) n'identifiaient pas les coûts pertinents et les conséquences associés à l'un ou l'autre bras ;
- Six des 8 études publiées étaient américaines ;

- La nature des coûts retenus était disparate selon l'origine géographique des études : factures hospitalières (prix facturés), coûts réels, paiements de la part des patients, remboursement des organismes d'assurance ;
- certaines études manquaient de précision quant aux coûts inclus et exclus de l'analyse ;
- le coût moyen d'utilisation des DACM était pris en compte dans la majorité des études analysées et non le coût incrémental de cette prise en charge (comparativement à un traitement médicamenteux dans un essai contrôlé).

Ces limites soulèvent deux questions : est-il possible de comparer les résultats provenant de ces différentes études ? Peut-on généraliser les résultats d'une étude d'un lieu ou d'un pays à l'autre ?

- Les études économiques comparatives analysées dans ce rapport proviennent de contextes différents. L'interprétation des résultats des évaluations économiques nécessite de savoir si ces résultats obtenus à l'étranger s'appliquent au contexte français. Les interventions chirurgicales notamment peuvent différer selon les chirurgiens et les pays dans lesquels ils pratiquent. Parfois, les critères de jugement clinique peuvent ne pas être totalement indépendants du contexte des soins. Pour ces raisons, la transposition des résultats des évaluations économiques d'un contexte à l'autre mérite d'être discutée, car elle pose des problèmes aussi bien entre différents pays qu'au sein d'un même pays.

Les essais cliniques contrôlés sont souvent organisés au niveau international pour recruter un nombre suffisant de patients. Ces essais incluent de plus en plus fréquemment le recueil de données économiques. La transposition des données économiques peut s'avérer difficile, particulièrement à cause des différences de disponibilité de traitements, de pratiques cliniques, de prix relatifs et de mesures incitatives concernant les professionnels de santé et les organisations.

1.3.1.2.3 Résultats économiques

Le manque de greffons disponibles dans les délais souhaitables associé aux difficultés de prise en charge financière de cette activité incitent les cliniciens et les industriels à s'intéresser aux coûts des DACM. L'utilisation de DACM représente en effet une pratique coûteuse ; elle pèse sur le budget des services hospitaliers qui en ont la charge, en raison de l'absence d'allocations spécifiques dédiées à cette activité, contrairement aux transplantations cardiaques.

La littérature économique internationale est présentée par situation ayant justifié l'implantation : attente de transplantation, attente de récupération myocardique, thérapie définitive. Cette présentation est schématique par rapport aux pratiques françaises habituelles où la décision d'implantation d'un DACM repose d'abord sur l'état du patient (choc cardiogénique brutal ou arrêt cardiaque, détérioration de l'état de santé d'un patient en insuffisance cardiaque chronique et en attente de transplantation), sans présager de l'utilisation à terme du DACM. Seule l'évolution de l'état de santé du patient sous DACM permettra de savoir s'il relève d'une des 3 situations décrites par la littérature plutôt que d'une autre.

Afin de permettre une analyse critique des études sélectionnées, nous conserverons la présentation par situation.

Les DACM en attente de récupération myocardique

Aucune étude de coûts n'a été retrouvée dans cette situation.

Les DACM en attente de transplantation cardiaque

Résultats de la littérature : rapport Anaes 2001

L'analyse de littérature a été menée sur la période janvier 1995 – février 2001 (1). Elle a mis en évidence qu'en situation d'attente de transplantation, les patients sous ACM restaient plus longtemps hospitalisés que les patients sous traitement médicamenteux, mais que leurs charges moyennes journalières étaient inférieures. Si la détermination de la durée de séjour hospitalier dans chacun des groupes était importante, la nature des services fréquentés lors de la prise en charge l'était tout autant puisqu'elle était souvent à l'origine de la différence de coûts existant entre les groupes. Ainsi, la durée moyenne de séjour en unité de soins intensifs (USI) avant transplantation était plus importante pour les patients sous traitement médicamenteux, justifiant les écarts de charges moyennes journalières entre les deux groupes considérés.

Par ailleurs, les données disponibles, issues de centres américains ou européens, montraient que les excédents de coûts, impliqués par l'utilisation des DACM comparativement à la transplantation cardiaque, étaient liés au coût du DACM en lui-même, à la durée de séjour en unités de soins intensifs et aux modalités de traitement suivies durant la période d'hospitalisation (stabilisation du patient et attente du don d'organe). Envisager de réduire les coûts de l'utilisation de DACM nécessitait d'agir sur plusieurs paramètres. Le coût du DACM devait être minimum, ce qui pouvait être rendu possible grâce à l'intervention du coût série (l'augmentation d'une série est un moyen puissant pour réduire les coûts) et aux nouvelles techniques de fabrication. La réduction maximale du temps d'attente de transplantation, désignée comme second paramètre de réduction des coûts, était remise en cause.

Depuis l'analyse de littérature menée sur la période janvier 1995 – 2001, aucune étude économique française n'a été publiée. L'actualisation de la recherche documentaire (sur la période janvier 2000 – mai 2007) a permis d'identifier 3 études (2 américaines et 1 anglaise) qui font l'objet d'une analyse dans le paragraphe suivant. Elles ont été classées par type d'études.

Analyse de coûts des DACM en attente de transplantation cardiaque

Deux analyses de coût comparatives ont été identifiées (53,54). L'une portait sur l'évaluation de patients éligibles à la transplantation cardiaque sous inotropes *versus* sous ACM (54) ; la seconde sur l'évaluation de patients éligibles à la transplantation cardiaque sous ACM, puis transplantés *versus* des patients transplantés (53).

L'étude de Bank (54) portait sur une population de 40 patients éligibles à la transplantation cardiaque traités par agents inotropes (n = 20) ou par implantation d'un DACM HEARTMATE (n = 20). Après transplantation cardiaque, les patients sous ACM ont augmenté leur survie de 6 mois comparativement au groupe sous inotropes, sans complications majeures, et ce, malgré la présence d'insuffisance cardiaque plus sévère dans le groupe sous ACM. Ces résultats ont été obtenus sous réserve d'un coût total plus élevé pour le groupe de patients sous ACM, mais à un coût journalier moyen similaire. Les facteurs prédictifs de l'augmentation du coût total étaient le coût du dispositif en lui-même, le coût de l'implantation et la plus longue durée de séjour hospitalier nécessaire avant transplantation cardiaque. Ce dernier paramètre était cependant biaisé : les patients sous ACM étaient momentanément sortis de la liste d'attente de transplantation cardiaque jusqu'à ce qu'ils aient récupéré de l'intervention et suivi une rééducation cardiaque. Les facteurs permettant de diminuer le coût total dans le groupe sous ACM incluaient la durée moindre séjour en unités de soins intensifs avant transplantation cardiaque et la diminution de l'incidence des complications après transplantation cardiaque.

Un paramètre influait sur l'analyse économique menée dans cette étude, sans que les auteurs aient pu le quantifier précisément : le nombre de patients décédés dans chaque groupe. Le groupe de patients sous inotropes comptait en effet plus de décès que ceux sous ACM ; les coûts totaux du groupe de patients sous inotropes étaient donc probablement sous estimés.

L'étude de DiGiorgi (53) évaluait le coût hospitalier de 36 patients américains, sortis de l'hôpital après implantation d'un DACM HEARTMATE, et réhospitalisés pour transplantation cardiaque entre décembre 1996 et juin 2000. Afin de permettre la distinction entre les hospitalisations liées au DACM et celles liées à la transplantation cardiaque, seuls les patients étant en ambulatoire avant transplantation cardiaque ont été inclus à l'analyse. L'utilisation des ressources incluait la durée de séjour pour l'ensemble des hospitalisations, les réhospitalisations et les services ambulatoires. Les coûts réels hospitaliers ont été utilisés. Les coûts hospitaliers moyens d'implantation d'un DACM excédaient de 30 % ceux d'une transplantation cardiaque, mettant en évidence une hospitalisation initiale (en pré et postopératoire) plus longue et des réhospitalisations plus fréquentes. Les auteurs reconnaissent qu'une population de patients plus malades durant la période d'implantation de dispositifs comparativement à la période de transplantation cardiaque pourrait expliquer ces différences de coûts.

Analyse coût-utilité des DACM en attente de transplantation cardiaque

Un programme de financement des DACM a été initié en 2002 dans 3 centres anglais destinés à prendre en charge des patients en attente de transplantation cardiaque (52) (NIHR). En l'absence d'étude randomisée, un modèle a été proposé ; il permettait de comparer 70 patients implantés d'un DACM entre avril 2002 et décembre 2004, et 71 patients inotropes-dépendants. Les dispositifs utilisés étaient : HEARTMATE VE (n = 14), THORATEC (n = 42), JARVIK 2000 (n = 13) et HEARTMATE II (n = 1). Un modèle d'analyse décisionnelle a été utilisé afin d'extrapoler les données de survie, d'utilité et les ressources consommées sur la durée de vie des patients. Les coûts et le nombre d'années de vie ajustées sur la qualité (QALY : *quality adjusted life years*) ont été estimés pour les 2 groupes (patients sous DACM et patients inotropes-dépendants) et pour un scénario hypothétique selon lequel les patients sous ACM décédaient sous 30 jours en l'absence de programme (« scénario hypothétique le pire »).

Tableau 32. Résultats en termes de coûts et de QALY pour chacun des groupes analysés

Groupe de patients	Coût moyen estimé sur la vie entière du patient (€, 2007) ²	QALY moyen
Patients sous DACM	257 348	3,27
Patients inotropes-dépendants	193 825	4,99

Les résultats de l'analyse menée (*tableau 19*) indiquaient que pour le groupe de patients implantés d'un DACM, la majorité des coûts était imputable à l'implantation du DACM (37 % en moyenne), à l'hospitalisation initiale en unité de soins intensifs et en service de chirurgie cardiaque (8 %). Les coûts diminuaient après le premier mois d'implantation.

Les patients sous DACM présentaient des coûts de transplantation cardiaque supérieurs à ceux du groupe de patients inotropes-dépendants, en raison du coût de l'explantation du dispositif et des coûts des soins posttransplantation plus élevés. Après le premier mois de transplantation, aucune différence significative de coûts n'était constatée entre les 2 groupes.

Les patients sous DACM présentaient :

- des coûts moyens supérieurs et un QALY moyen inférieur à ceux des patients inotropes-dépendants ;
- des coûts moyens supérieurs et une survie supérieure à ceux des patients suivant le « scénario hypothétique le pire », entraînant un coût moyen incrémental par QALY de 73 124 €.

² Le taux de conversion utilisé est le suivant : 1£, 2004 = 1,480714 €, 2007.

La difficulté principale liée à la modélisation du ratio coût-efficacité de l'utilisation des DACM réside dans le manque de données de comparaison adéquates. Clairement, ni le groupe de patients inotropes-dépendants, ni les patients suivant un scénario hypothétique ne représentent des comparateurs appropriés. En l'absence de dispositif, on pourrait s'attendre à ce que les patients se situent dans une position intermédiaire entre ces deux extrêmes.

Le manque de données comparatives randomisées et les données incomplètes recueillies concernant la qualité de vie ou les coûts, principalement pour les patients inotropes-dépendants, parmi lesquels seulement 13 sur 71 présentaient des données prétransplantation d'utilité et de ressources consommées, constituaient une limite supplémentaire à cette étude.

Synthèse sur l'ACM en attente de transplantation cardiaque

La littérature identifiée a permis l'analyse de deux études économiques originales et d'un modèle portant sur l'utilisation des DACM en attente de transplantation cardiaque.

Les résultats des 2 études et du modèle étaient en accord sur le fait que les patients sous DACM en attente de transplantation cardiaque présentaient des coûts moyens supérieurs à ceux de patients inotropes-dépendants candidats à la transplantation. En revanche, le modèle, contrairement aux 2 études économiques analysées, mettait en évidence une survie moindre des patients sous DACM comparativement aux patients sous agents inotropes.

Les DACM en thérapie définitive

Résultats de la littérature : rapport Anaes 2001

L'analyse de littérature menée sur la période janvier 1995 – février 2001 portait sur une seule étude concernant cette situation clinique (1). Celle-ci concluait que si la transplantation et l'implantation étaient deux traitements coûteux, les coûts totaux du traitement par ACM, utilisé comme traitement alternatif, étaient inférieurs à ceux du traitement conventionnel auquel s'ajoutait la transplantation.

Depuis l'analyse de cette étude, menée dans le cadre de la rédaction du rapport Anaes 2001, aucune étude économique française n'a été publiée. L'actualisation de la recherche documentaire (sur la période janvier 2000 – mai 2007) a permis d'identifier 5 études (4 américaines et 1 anglaise) qui font l'objet d'une analyse dans le paragraphe suivant. Elles ont été classées par type d'études.

Analyse de coûts des DACM en thérapie définitive

Trois analyses de coût comparatives ont été identifiées (55,57,58). Deux de ces études portaient sur l'évaluation d'un groupe de patients sous ACM de long terme *versus* un groupe de patients transplantés (55,58) ; la troisième sur l'évaluation de patients sous ACM parce que présentant une contre-indication à la transplantation cardiaque *versus* des patients sous traitement médicamenteux maximal (57).

Un centre de recherche américain a ainsi rapporté son expérience et les résultats de l'analyse économique menée sur l'implantation à long terme de DACM (58). Cette expérience était fondée sur 12 patients implantés d'un DACM électrique sur la période 1994-95. Seules les données concernant les patients implantés en 1995 ont servi à l'estimation des coûts ambulatoires. Un ratio « cost-to-charge »³ a été calculé pour chaque poste de coûts hospitaliers. Le coût hospitalier moyen d'implantation initiale était

³ Les prix facturés par l'hôpital peuvent être différents des coûts pour l'hôpital. Le ratio « cost-to-charge » (défini sur la base des coûts et des prix facturés dans les services de différents hôpitaux) permet de transformer les coûts en prix facturés et inversement. Il est ainsi envisageable de calculer quelle est la fraction du prix tarifaire qui correspond à une dépense réelle pour l'établissement hospitalier. C'est une formule simplifiée aidant à l'estimation grossière du coût d'opportunité des prises en charge.

de 103 583 € ± 13 573 €⁴. Les composantes principales du coût hospitalier étaient le coût du dispositif en lui-même, les honoraires des médecins et le coût de la durée de séjour en unité de soins intensifs.

Comparativement, les auteurs ont rapporté le coût de la transplantation cardiaque dans leur institution. Le coût hospitalier moyen pour cette intervention était de 100 662 €. Cette estimation était fondée sur l'analyse de 47 dossiers de patients ayant eu une transplantation cardiaque sur la période 1992-93.

Le coût total moyen du traitement par ACM durant la première année était de 163 094 €, honoraires de médecins inclus ou de 140 875 €, honoraires exclus. Il était de 129 476 €, honoraires de médecins exclus, pour le traitement par transplantation cardiaque.

Cette comparaison doit tenir compte de certaines remarques :

- l'ACM représentait dans cette étude une technologie émergente ; une réduction de la durée de séjour ou des taux de réhospitalisation qui lui étaient liés pouvaient être attendus ;
- le coût et les performances du dispositif étaient susceptibles de s'améliorer.

Deux équipes se sont fondées sur l'essai REMATCH pour mener leur analyse : l'étude de Oz (57) portait sur l'évaluation des coûts hospitaliers et de leurs déterminants pour une cohorte de patients suivis sur 1 an, implantés d'un DACM et recrutés dans l'essai américain REMATCH (n = 52) ; l'étude de Miller (55) portait sur l'analyse rétrospective de 23 patients implantés en thérapie définitive après l'essai REMATCH comparativement aux patients de l'essai REMATCH.

En 2001, le rapport Anaes précisait que la recherche s'orientait vers l'évaluation de l'assistance portable en alternative au traitement médical maximal chez des patients candidats à une transplantation, mais présentant des contre-indications. L'étude randomisée REMATCH comparait le dispositif HEARTMATE électrique au traitement médical. Cette étude devait permettre de préciser, à côté des performances techniques du système, d'une part le rapport bénéfice/risque procuré (allongement de la vie, qualité de la vie, risque infectieux et embolique) et le coût d'une telle solution. L'avenir de l'alternative à la transplantation était étroitement lié aux résultats à long terme de ces types d'études, mais également aux évolutions technologiques continues (dispositifs totalement implantables, miniaturisation).

Un ratio « cost-to-charge » a été calculé dans l'étude de Oz (57) pour chaque catégorie majeure de ressources, ce qui incluait le coût du dispositif, de l'implantation, de l'hospitalisation et des réhospitalisations dans des services de soins intensifs ou généraux. La durée moyenne de séjour liée à l'hospitalisation initiale pour implantation était de 43,5 jours, induisant un coût moyen de 154 096 €⁵. Les postes de coûts les plus importants correspondaient aux journées d'hospitalisation en unités de soins intensifs et en service général (33 % du coût total) et au coût du DACM (30 % du coût total). Un modèle de régression multiple a révélé que les septicémies, les infections liées au dispositif et les hémorragies périopératoires étaient les déterminants majeurs de coûts d'implantation, tandis que pour les patients survivant à l'implantation (n = 35), la période de dérivation, les hémorragies périopératoires et les saignements tardifs étaient les déterminants des coûts.

Durant la période de suivi, une moyenne de 4,5 réhospitalisations par patient survivant a été nécessaire, induisant un coût de réhospitalisation moyen de 22 454 €. Le coût annuel moyen de réhospitalisation par patient pour l'ensemble de la cohorte était de 77 218 €.

⁴ Le taux de conversion utilisé est le suivant : 1 US \$, 1995 = 0,733138 €, 2007.

⁵ Le taux de conversion utilisé est le suivant : 1 US \$, 2003 = 0,733138 €, 2007.

Oz *et al.* concluaient que les coûts de la pose à long terme d'un DACM entraînaient des coûts proportionnés aux autres techniques de transplantation d'organes permettant de sauver des vies.

Miller (55) ont analysé de manière rétrospective les dossiers de 23 patients ayant eu une implantation de HEARTMATE XVE comme thérapie définitive. Les auteurs ont évalué la survie à la sortie, la durée moyenne de séjour hospitalier, les coûts hospitaliers comparativement aux résultats de l'essai REMATCH. Le coût moyen hospitalier (de l'implantation à la sortie de l'hôpital) des patients implantés après l'essai REMATCH était de 40 % inférieur à celui des patients de l'étude REMATCH (93 903 €⁶ versus 154 096 €, $p < 0,01$). Les coûts d'hospitalisation des patients implantés après l'essai REMATCH ayant survécu à l'implantation étaient de 48 % inférieurs à ceux des patients n'ayant pas survécu ; ces résultats étaient similaires à ceux de l'essai REMATCH. Les patients implantés après l'essai REMATCH présentaient un taux de survie à la sortie supérieur à celui des patients de l'essai REMATCH.

Cette étude apportait des éléments d'information quant à l'évolution de l'utilisation de DACM en thérapie définitive et aux bénéfiques patients qui y sont liés. La comparaison des données de l'essai REMATCH et celles postérieures à l'essai REMATCH a mis en évidence une amélioration de la survie hospitalière et une diminution de la durée de séjour. L'amélioration des résultats cliniques et les coûts moindres constatés depuis l'essai REMATCH peuvent être attribués à plusieurs facteurs : la meilleure sélection des patients, la meilleure prise en charge de ces patients (particulièrement en termes de prévention des infections, qui représentaient la cause principale de morbidité et de mortalité dans l'essai REMATCH) et les améliorations techniques liées aux dispositifs.

Analyse coût-utilité des DACM en thérapie définitive

Deux modèles, visant à évaluer le ratio coût-utilité de l'utilisation des DACM en thérapie définitive, ont été identifiés (56,59).

L'étude de la BlueCross and BlueShield Association (56) a évalué en 2004 le ratio coût-utilité de l'utilisation des DACM en thérapie définitive comparativement au traitement médical optimal parmi des patients non éligibles à la transplantation cardiaque.

L'analyse économique menée était fondée sur un modèle de Markov suivant une cohorte hypothétique de patients sous ACM ou traitement médical (sans précision du nombre de patients) sur un horizon temporel de 3 ans. La perspective analysée dans cette étude était celle de la société (les coûts indirects n'ont pas été inclus mais les auteurs considéraient que cela ne modifiait en rien les résultats : selon eux, le retour au travail des patients ne pouvant être envisagé ni pour les patients ayant un DACM ni pour ceux ayant une prise en charge médicamenteuse optimale).

Les données de coût et d'utilité ont été actualisées à un taux de 3 %. Pour les patients sous ACM, le modèle donnait un coût total de 287 317 €⁷ pour 0,755 QALY ; pour les patients sous traitement médical, le coût total était de 38 875 € pour 0,332 QALY. Le coût incrémental par QALY pour le groupe DACM comparativement au groupe traitement médical était de 588 490 € par QALY. Ce ratio était particulièrement sensible à la variation d'utilité des classes I/II de la NYHA et à celle du coût d'implantation du dispositif. Il donnait la valeur pour laquelle le traitement par ACM pouvait être considéré coût efficace comparativement au traitement médical optimal (valeur (actualisée) d'un QALY supplémentaire supérieur aux coûts (actualisés) de traitement supplémentaire induits).

Cette analyse avait un certain nombre de limites :

- le modèle de Markov n'incluait que 2 états de santé (en vie ou décédé), ce qui ne lui permettait pas de montrer l'impact sur la qualité de vie des réadmissions dues aux

⁶ Le taux de conversion utilisé est le suivant : 1 US \$, 2003 = 0,733138 €, 2007.

⁷ Le taux de conversion utilisé est le suivant : 1 US \$, 2004 = 0,733138 €, 2007.

effets secondaires et au dysfonctionnement du dispositif (qui était significativement plus élevé pour les patients sous ACM dans l'essai REMATCH) ;

- les données d'utilité rapportées dans cette analyse pour les différentes classes NYHA ont été estimées à partir de celles de patients en attente de transplantation cardiaque. Ces données pouvaient s'avérer différentes de celles de patients utilisant les DACM en thérapie définitive, même au sein d'une même classe ;
- l'analyse utilisait les estimations de coûts mensuels de réhospitalisation et de coûts en ambulatoire issues d'études publiées portant uniquement sur des patients sous ACM ; l'hypothèse était faite que ces coûts étaient les mêmes pour les 2 groupes (sous ACM ou sous traitement médical). Cette hypothèse était probablement inexacte pour les coûts de réhospitalisation, puisque les résultats de l'essai REMATCH ont montré que les patients sous ACM avaient des taux d'effets secondaires et de dysfonctionnement des dispositifs plus élevés ;
- les probabilités de réhospitalisation utilisées dans le modèle étaient constantes dans le temps pour les 2 groupes de patients, ce qui est peu probable.

L'objet de l'étude menée par *Girling et al.* (59) était d'explorer un modèle portant sur l'évolution technologique des DACM. Les auteurs comparaient ainsi l'utilisation de dispositifs dits « de première génération » et « de deuxième génération ». Cette distinction revenait en fait à comparer les dispositifs pulsatiles et non pulsatiles (à débit continu). Puisque les définitions des termes de première et deuxième génération ne sont pas consensuelles, nous ne reprendrons pas cette classification dans l'analyse de cette étude, mais distinguerons les dispositifs pulsatiles des non pulsatiles (à débit continu).

Plusieurs questions étaient abordées dans cette étude : l'examen du bénéfice en termes de survie que l'utilisation de DACM devait générer pour que ces dispositifs soient jugés coût efficaces, l'évaluation de l'importance de ce bénéfice du point de vue du système de soins, au moyen d'un modèle bayésien.

Le seul essai contrôlé randomisé portant sur l'utilisation de DACM en thérapie définitive (essai REMATCH) a montré l'efficacité des dispositifs pulsatiles, mais a mis en évidence un ratio coût-efficacité en défaveur de l'utilisation des DACM comparativement au traitement médical optimal.

Les données du modèle concernant le traitement étaient fondées sur les analyses publiées de l'essai REMATCH utilisant des DACM pulsatiles. La population de patients analysée était définie à partir des critères de sélection des patients de cet essai : elle comprenait des adultes atteints d'insuffisance cardiaque sévère et non éligibles à la transplantation cardiaque. La survie des patients sous DACM non pulsatiles (à débit continu) a été estimée en utilisant les distributions de Bayes.

Le coût du traitement incluait le coût du DACM, de l'hospitalisation initiale, du suivi jusqu'au décès du patient. Les 2 premières composantes de coût étaient considérées comme des coûts fixes (indépendants de la survie) ; les coûts de suivi étaient proportionnels à la survie du patient après sa sortie de l'hôpital.

Les patients sous ACM étaient répartis en 2 groupes « succès » (ceux sortis de l'hôpital) et « échec » (ceux n'ayant jamais pu quitter l'hôpital).

- Les améliorations liées à l'utilisation des DACM permettraient d'augmenter à la fois la survie des patients et la proportion de patients dans le groupe « succès » ;
- Une augmentation de la taille du groupe « succès » entraînerait automatiquement une réduction des coûts d'hospitalisation par patient ;
- Parallèlement, une amélioration de la survie des patients augmenterait les coûts du suivi après sortie de l'hôpital.

Les probabilités pour que le dispositif devienne coût efficace à une certaine valeur par QALY ont été évaluées par le modèle. Elles confirmaient que les DACM ne représentaient pas un traitement susceptible d'être coût efficace à la valeur seuil par QALY définies au Royaume-Uni à 30 000 £⁸ si le coût du dispositif était de plus de 60 000 £.

La probabilité d'être coût efficace n'était pas de plus de 84 %, même dans le cas (improbable) où les coûts du dispositif seraient nuls.

Le modèle pouvait également être utilisé pour éclairer une décision temporaire de remboursement d'un DACM non pulsatile (à débit continu). A un seuil de 30 000 £, le choix pouvait ainsi être fait de ne pas rembourser un dispositif dont le coût est de 20 000 £, sachant qu'il existe une probabilité de 28 % pour que le traitement s'avère coût efficace en raison des incertitudes portant sur les paramètres concernant la survie.

Ce modèle était centré sur l'incertitude concernant les bénéfices en termes de survie générés par les DACM non pulsatiles (à débit continu) utilisés en thérapie définitive. La seconde source d'incertitude résidait dans le prix auquel le DACM devait être disponible ; le prix était considéré comme une variable exogène au modèle. Les coûts de traitement – excluant les coûts du DACM – ne figuraient pas dans l'analyse.

Synthèse sur l'ACM en thérapie définitive

L'analyse des études économiques portant sur l'utilisation des DACM en alternative à la transplantation cardiaque a mis en évidence :

- un coût moyen supérieur à celui de la transplantation cardiaque durant la première année ;
- des postes de coûts principaux correspondant au coût du dispositif en lui-même, aux journées d'hospitalisation en unité de soins intensifs ou en service général.

En absence de données économiques satisfaisantes, l'analyse de deux modèles confortait les résultats, selon lesquels l'utilisation de DACM en thérapie définitive induisait des coûts moyens supérieurs à ceux de patients sous traitement médical.

L'un de ces modèles (56) mettait en évidence que la pose d'un DACM en alternative à la transplantation cardiaque et comparativement à une prise en charge médicamenteuse permettait d'augmenter la survie de 7,4 mois, mais, parallèlement, les coûts de survie de manière considérable (de l'ordre de 588 500 € pour un QALY supplémentaire). Les résultats du second modèle (59) confirmaient que les DACM ne représentaient pas un traitement susceptible d'être coût efficace à la valeur seuil par QALY définies au Royaume-Uni à 30 000 £ si le coût du dispositif était de plus de 60 000 £⁹.

⁸ L'approche QALY est largement utilisée dans la littérature internationale, et elle constitue même, dans certains pays comme le Royaume-Uni, l'outil de référence exigé par les instances publiques en matière d'évaluation économique des technologies médicales. Des valeurs seuils ont été définies. Le NICE britannique considère ainsi qu'une valeur de 30 000 £ par QALY constitue une limite d'acceptabilité pour l'utilisation des nouveaux traitements (60).

⁹ Certaines institutions internationales ont suggéré qu'une intervention médicale pouvait être considérée comme efficiente pour des rations de coûts par année de vie gagnée en bonne santé inférieurs à la valeur du PIB par tête. La valeur correspondante pour les pays européens serait de l'ordre de 25 000 euros, ce qui correspond en fait à environ la moitié des valeurs seuils souvent utilisées de manière conventionnelle dans les travaux publiés s'appuyant sur un critère de ce type. L'ordre de grandeur du seuil souvent utilisé est donc de l'ordre de 50 000 euros (60).

I.3.2. Conclusion sur les données médico-économiques

La littérature économique internationale est présentée par situation ayant justifié l'implantation : attente de transplantation, attente de récupération myocardique, thérapie définitive. La revue de littérature menée dans ce rapport a suivi cette présentation.

Peu d'études économiques ont été publiées sur l'utilisation des DACM en attente ou en alternative à la transplantation cardiaque. La méthodologie était généralement peu rigoureuse.

Les estimations du rapport coût/efficacité de l'utilisation des DACM variaient considérablement selon les situations dans lesquelles ils étaient employés et les hypothèses faites en regard de ces estimations. Deux revues de synthèse viennent conforter les résultats de l'analyse de ces études originales : l'une de l'HTA (7) faisait état de 19 études analysant le coût ou le rapport coût/efficacité de l'implantation de DACM en attente ou alternative à la transplantation cardiaque. Les auteurs mettaient en évidence la faiblesse méthodologique de ces études et le manque d'études coût efficacité pertinentes. Selon les résultats de cette revue, l'implantation de DACM (attente ou alternative à la transplantation) ne représentait une intervention coût efficace dans aucune des situations identifiées ; la seconde du NIHR (3) (données collectées d'avril 2002 à décembre 2004) mettait en évidence les mêmes résultats : l'implantation de DACM n'est pas une intervention coût efficace.

À l'issue de cette synthèse de littérature dont les résultats s'avéraient peu satisfaisants, les deux équipes ont mené une analyse coût utilité fondée pour l'un (7) sur un modèle de décision analytique et pour l'autre sur un modèle multiétats (3).

Le NIHR a ainsi mis en évidence le fait que les patients sous ACM dans la situation de pont à la transplantation entraînaient des coûts moyens supérieurs aux patients transplantés et une survie moindre. Ces résultats étaient fondés sur un modèle statistique robuste, reflétant les pratiques courantes, alimenté par des données réelles anglaises et reposant sur des hypothèses variées. Les implications de cette analyse sont que les patients candidats à la transplantation ne devraient pas disposer d'ACM, à moins qu'ils ne puissent survivre jusqu'à la transplantation ou qu'ils ne puissent bénéficier d'une transplantation sans une période de récupération myocardique sous assistance mécanique. D'un point de vue éthique, le fait de proposer un pont à la transplantation, en l'absence de donneur, à des patients qui ne bénéficieront peut-être jamais de cette transplantation, peut poser question.

Quant à l'HTA (7), son analyse menée en Angleterre sur des patients en insuffisance cardiaque avancée a montré que l'utilisation de DACM comme pont ou alternative à la transplantation n'était pas coût efficace pour le système de soins (à un seuil d'acceptabilité de 30 000 £), comparativement à un traitement médical optimal.

Un manque de preuves cliniques et des faiblesses méthodologiques dans les études économiques analysées en limitent les résultats. Les DACM sont des technologies récentes, en évolution constante, dont la diffusion est limitée. Les études portant sur l'efficacité sont donc la plupart du temps observationnelles, rétrospectives et non comparatives ; les données disponibles pour les évaluations économiques en population sont imparfaites.

Aucune évaluation économique portant sur la situation de récupération myocardique n'a été identifiée. La prise en compte de cette situation clinique dans l'évaluation médico-économique des DACM impliquerait potentiellement des conclusions différentes de celles figurant dans ce document.

Finalement, des études économiques supplémentaires seraient nécessaires en France pour mieux définir le rapport coût/efficacité de ces techniques d'ACM. Ces évaluations des coûts devraient être mises en parallèle avec des indicateurs de résultats cliniques, sur des populations comparables.

Tableau 33. Études économiques publiées

Études originales				
Auteur, Année, Pays	Type de dispositif	Type d'analyse		Taille de l'échantillon
Attente de transplantation				
Sharples, 2006 (52) Royaume-Uni	HeartMate VE HeartMate II Thoratec Jarvik	Analyse coût utilité Modélisation		70 DACM 71 sous inotropes
DiGiorgi, 2003 (53), États-Unis	HeartMate	Analyse de coûts		36
Bank, 2000 (54) États-Unis	HeartMate	Analyse de coûts		40
Thérapie définitive				
Girling, 2007(59), Royaume-Uni	Non précisé	Analyse coût utilité Modèle de Bayes		NC
Miller, 2006 (55), États-Unis	HeartMate XVE	Analyse de coûts		23
BlueCross BlueShield Association, 2004 (56) États-Unis	HeartMate	Analyse coût utilité Modèle de Markov		NC
Oz 2003, (57), États-Unis	HeartMate	Analyse de coûts		52
Moskowitz, 2001 (58), États-Unis	Non précisé	Analyse de coûts		12 DACM 47 patients transplantés
Revue de synthèse				
Auteurs, Année, Pays	Organisme	Situations analysées	Type d'analyse	Nombre d'études économiques analysées
Sharples, 2006 (3) Royaume-Uni	NIHR	Attente de récupération myocardique Attente de transplantation Thérapie définitive	Revue de synthèse Modélisation propre au Royaume-Uni	17 études 7 résumés
Clegg, 2005 (7) Royaume-Uni	HTA	Attente de récupération myocardique Attente de transplantation Thérapie définitive	Revue de synthèse Modélisation propre au Royaume-Uni	19 études

II. POSITION DU GROUPE DE TRAVAIL

Treize professionnels (7 chirurgiens thoracique et cardio-vasculaire, 3 anesthésiste-réanimateur, 2 cardiologues, 1 perfusionniste) ont participé au groupe de travail (cf. liste en *annexe II*).

Un questionnaire préalable à la réunion a été envoyé pour préparer les discussions du groupe de travail. Dix personnes ont répondu. Les données de ce questionnaire sont présentées en annexe (*annexe V*). Il a permis de vérifier que l'avis des experts sur les thèmes abordés (indications, efficacité, sécurité de la technique) était globalement homogène.

II.1. Position générale concernant l'ACM (actes et dispositifs)

II.1.1. Commentaires généraux sur la littérature

L'analyse de la littérature a permis d'identifier trois situations dans lesquelles l'ACM est utilisée dans le traitement de l'IC avancée :

- En attente de transplantation ;
- En attente de récupération myocardique ;
- En alternative à la transplantation.

Le groupe de travail a expliqué que ces trois situations identifiées dans la littérature ne correspondent pas exactement à leur pratique professionnelle. Elles restent vraies, mais les limites entre elles ne sont pas strictes. En pratique, devant un patient présentant une IC avancée, les experts posent une ACM en fonction du caractère aigu ou électif de l'indication.

Dans leur pratique, les experts posent dans 80 à 90 % des cas une ACM dans l'espoir de la disponibilité d'un greffon, en général dans un contexte de choc cardiogénique ou d'IC terminale sous drogues (environ 90 % des cas).

Les implantations en attente de récupération représentent moins de 10 % des cas, et les assistances définitives, moins de 5 %.

Dans leur pratique, les professionnels utilisent pour moitié les DACM extracorporels (50 à 60 %) et des DACM intracorporels, le cœur orthotopique représentant 15 % des implantations, en moyenne, mais ces chiffres sont très dépendants des habitudes des centres qui ne peuvent avoir tous les dispositifs à leur disposition.

Dans plus de 70 % des cas, l'ACM est biventriculaire. Elle est monoventriculaire gauche dans 1/3 des cas ; l'assistance droite restant rare (moins de 5 %).

Selon les experts, l'évolution des indications et les progrès dans la prise en charge des malades laissent penser que les indications d'ACM monoventriculaire gauche pourraient s'élargir, certaines d'entre elles devant cependant encore bénéficier d'une assistance droite temporaire.

L'absence actuelle de dispositif biventriculaire assurant une bonne autonomie du patient constitue probablement un biais dans les indications à l'assistance monoventriculaire gauche. Pour être efficaces et entourées d'un haut pourcentage de succès elles doivent être implantées chez des patients dont la situation hémodynamique n'est pas catastrophique. Par ailleurs, les limites actuelles des thérapeutiques médicales font que de plus en plus les cardiologues considèrent qu'une assistance univentriculaire gauche implantable suffisamment miniaturisée pourrait être une bonne alternative en cas de défaillance du traitement médical optimal.

II.1.2. Efficacité – sécurité

Dans leur pratique, les experts observent une survie globale sous ACM de l'ordre de 45 % à 1 an, et reste ensuite assez stable.

Ils ont précisé que l'ACM permet une amélioration de la classe fonctionnelle NYHA. L'ACM intracorporelle conduit, dans certains cas, à une amélioration de la qualité de vie en permettant le retour à domicile des patients.

D'après leurs expériences professionnelles, les principales complications identifiées par les experts sont les infections, les hémorragies et les complications thromboemboliques. Ce dernier type d'événement n'a pas été retrouvé dans la littérature analysée. Plus l'état du malade est grave au moment de l'implantation, plus les accidents hémorragiques, thromboemboliques et infectieux seront fréquents.

Selon les experts, la variabilité des résultats rapportés dans la littérature est en partie liée à l'hétérogénéité de l'état préopératoire des patients, l'hétérogénéité des critères de jugement et à un mélange entre les événements mineurs et majeurs. Les experts précisent que pour toutes les complications, il faut distinguer celles qui sont liées au dispositif de celles qui ne le sont pas (liées au patient, à son état préopératoire, aux techniques de réanimation, etc.). Les infections notamment doivent être distinguées selon qu'elles sont liées aux canules, à la poche ou au câble du dispositif.

D'après les experts, l'utilisation d'un DACM mono ou biventriculaire, intra ou paracorporel n'aurait que peu d'influence sur ce type de complication et leur incidence.

Selon eux, les complications sont de même type et avec la même incidence en attente de récupération myocardique, de transplantation ou en thérapie définitive. Cependant, les risques hémorragiques, infectieux et thromboemboliques sont d'autant plus élevés que le malade implanté est dans un stade très avancé de l'insuffisance cardiaque. Il s'agit en effet de patients aux limites de la défaillance polyviscérale, et dans ces conditions les troubles de la coagulation sont majeurs et les risques infectieux également.

Il y a par ailleurs une intrication extrêmement étroite entre les phénomènes thromboemboliques et les phénomènes infectieux. Selon les experts, il est probable que si l'on implante ces dispositifs chez des patients dans un stade clinique moins évolué, les accidents et les complications seront très significativement moins fréquents.

II.1.3. Indications

Les indications proposées par le groupe de travail sont :

- Indication en situation aiguë : défaillance aiguë mono ou bi ventriculaire chez l'insuffisant cardiaque, non contrôlée par un traitement optimal, en l'absence d'alternative thérapeutique conventionnelle (médicamenteuse et/ou interventionnelle et/ou chirurgicale) ;
- Indication élective : insuffisance cardiaque chronique évoluée avec défaillance mono ou biventriculaire, lorsque la vie est menacée malgré un traitement optimal, et au terme d'une concertation pluridisciplinaire.

La première correspond le plus souvent au choc cardiogénique aigu, et la seconde au déclin progressif de la fonction cardiaque, qui représentent respectivement 41 et 40 % des patients suivis dans le registre INTERMACS.

Les experts ont précisé qu'il n'est pas possible de refaire l'analyse du reste de la littérature en fonction de cette nouvelle classification.

II.1.4. Contre-indications

II.1.4.1. Contre-indications communes à toutes les ACM :

Concernant les contre-indications, le groupe de travail s'est basé sur la littérature (5,61) et sur l'expérience des experts. Il en ressort que les contre-indications à l'ACM proposées sont :

- dysfonction pulmonaire sévère, hypertension artérielle pulmonaire fixée ;
- insuffisance hépatique sévère (cirrhose, hypertension portale, etc.) ;
- troubles majeurs de la crase sanguine ;
- hémorragie incontrôlée ;
- syndrome septique et inflammatoire systémique non contrôlé ;
- lésions irréversibles documentées du système nerveux central, accident vasculaire cérébral récent ;
- cachexie ;
- maladie systémique avec atteinte de plusieurs organes ;
- désordres psychiatriques mettant en péril l'observance du traitement, manque de coopération ;
- affection de mauvais pronostic lorsque l'espérance de vie est inférieure à 2 ans ;
- âge \geq 70 ans.

II.1.4.2. Contre-indications aux ACM lorsqu'elles ne sont pas réalisées avec un cœur orthotopique :

Les experts considèrent la rupture septale non traitée comme une contre-indication supplémentaire des ACM lorsqu'elles ne sont pas réalisées avec un cœur orthotopique.

II.1.4.3. Situations particulières

Dans certaines situations complexes : de rejet de greffe ou de prothèse(s) valvulaire(s) ou de régurgitation aortique ou de thrombus mural du ventricule gauche, l'ACM biventriculaire externe ou interne peut être discutée, il est notamment nécessaire d'évaluer la possibilité de l'implantation d'un cœur orthotopique.

II.1.5. Place dans la stratégie thérapeutique

Une fois l'ACM implantée, les patients éligibles à la transplantation sont transplantés si un greffon est disponible. En revanche, les patients non éligibles à la transplantation, ou ceux pour lesquels il n'y a pas de greffon disponible, sont maintenus sous ACM. Une faible proportion de ces patients (éligibles ou non à la transplantation) récupère leur fonction myocardique. Le DACM peut alors être explanté. La probabilité d'une récupération myocardique est difficilement évaluable *a priori*, car, à l'heure actuelle, il n'existe pas de facteur prédictif.

La place de l'ACM dans la stratégie thérapeutique est décrite par le *schéma 6*.

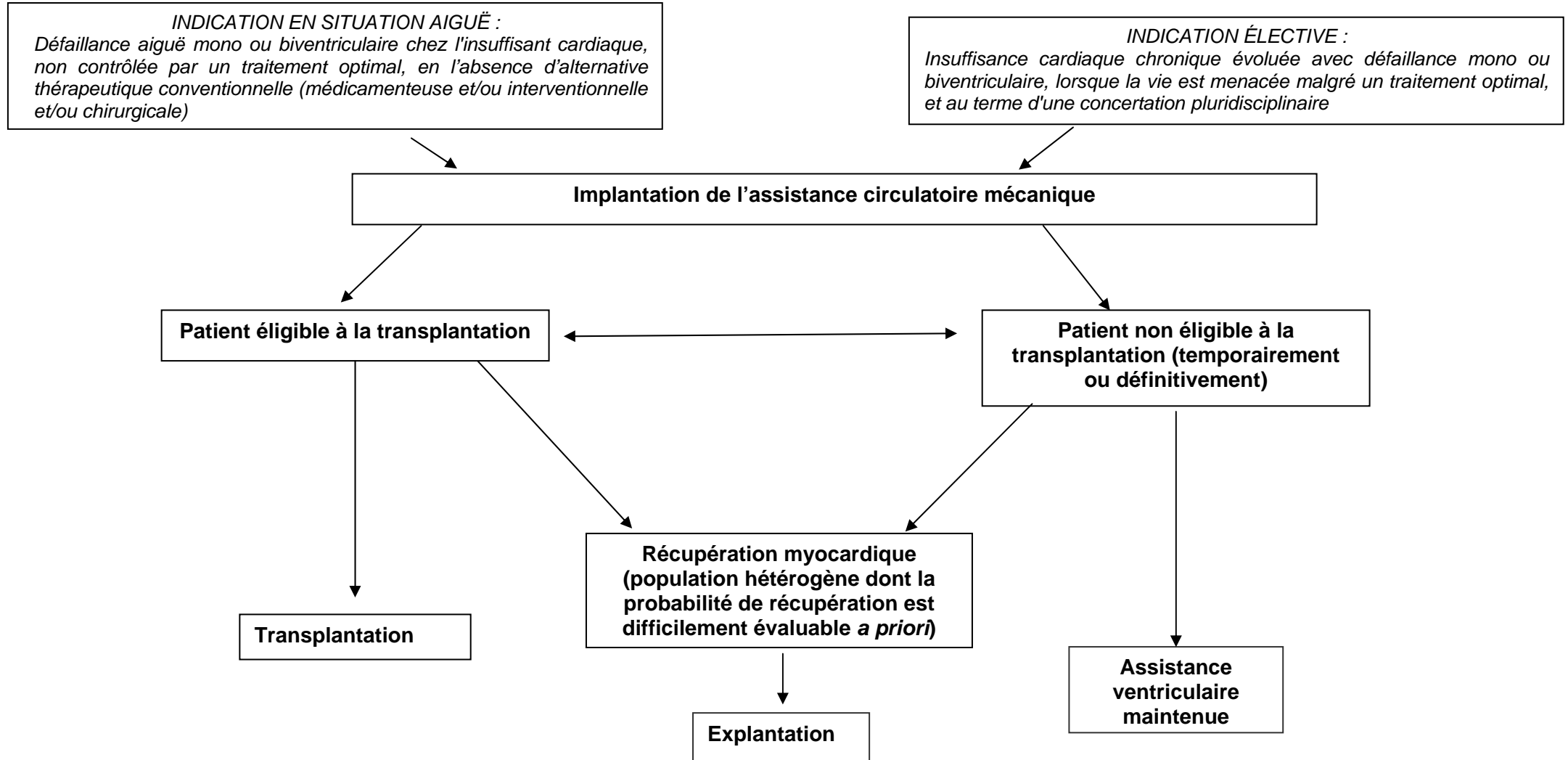
Les experts ont indiqué que le choix entre une assistance mono ou biventriculaire est fonction de l'atteinte des ventricules : elle sera monoventriculaire si un seul ventricule est atteint (majoritairement le gauche), biventriculaire si les deux ventricules sont atteints ou si la charge soumise par le ventricule gauche (sous assistance) au ventricule droit (pourtant sain) est trop importante pour être suivie.

Il est à noter que certaines défaillances biventriculaires peuvent être traitées par une assistance circulatoire mécanique monoventriculaire, car il n'existe pas de facteur prédictif identifié de l'évolution de la fonction ventriculaire droite après mise en place d'une assistance monoventriculaire gauche.

La pose d'un DACM peut être réalisée avec ou sans CEC. Ce choix dépend du dispositif utilisé, du chirurgien et de l'état du malade. Néanmoins en pratique, ces actes sont réalisés dans plus de 80 % des cas avec CEC.

Les experts ont précisé que le choix du type d'ACM dépend aussi des dispositifs disponibles en pratique dans chaque centre. En effet, il n'est actuellement pas possible de disposer des différents matériels sur le marché dans un même centre, du fait des contraintes financières et du système d'appel d'offres.

Schéma 6 : Place de l'assistance circulatoire mécanique dans la stratégie thérapeutique



II.1.6. Conditions d'exécution et de prescription

II.1.6.1. Aspects réglementaires

La réglementation en vigueur concernant la chirurgie cardiaque et la transplantation est résumée en annexe de ce rapport (*annexe IV*).

II.1.6.2. Avis du groupe préalable à la réunion

L'avis des experts a été recueilli individuellement avec un questionnaire spécifique (*annexe VI*). Les points abordés dans le questionnaire concernaient les moyens humains et techniques nécessaires à une activité d'ACM, la formation et la compétence des acteurs. Les réponses ont été colligées dans le tableau figurant en annexe à la suite du questionnaire.

II.1.6.3. Seuil d'activité moyen par centre

Le groupe considère qu'il n'est pas possible de fixer un seuil, tout au moins en l'état de diffusion de la technique (actuellement 100 à 150 implantations par an sont réalisées en France ; réparties sur 15 centres).

II.1.6.4. Moyens nécessaires

Concernant les moyens indispensables, le groupe de travail considère qu'en plus de tous les moyens requis pour la pratique d'une activité de chirurgie cardiaque, l'activité d'ACM nécessite :

- une unité de traitement de l'IC avec au moins 2 cardiologues formés à l'ACM ;
- une équipe chirurgicale formée à cette activité : 2 chirurgiens cardiaques, 2 anesthésistes réanimateurs, 2 perfusionnistes et 1 équipe paramédicale ;
- un comité pluridisciplinaire (cardiologues, chirurgiens cardiaques, anesthésistes réanimateurs, perfusionnistes, psychologue), dédié à l'ACM et à la greffe cardiaque, doit être mis en place afin de discuter l'indication ;
- que plusieurs DACM soient disponibles dans le centre, dont 1 au moins adapté aux petites surfaces corporelles ;
- que le centre assure la continuité des soins (7 j/7 et 24 h/24) à toutes les phases de traitement : chirurgicale, réanimation, hospitalisation, suivi (une analyse juridique est en cours).

II.1.6.5. Formation

L'équipe médico-chirurgicale (cardiologues, chirurgiens cardiaques, anesthésistes, réanimateurs, perfusionnistes, équipe paramédicale) doit acquérir (ou avoir acquis) et maintenir la connaissance nécessaire à cette activité.

Pour cela, une formation spécifique est indispensable.

II.1.6.5.1 Formation théorique

La formation initiale comportera le diplôme universitaire ou le diplôme interuniversitaire d'assistance circulatoire ou une autre formation universitaire donnant une connaissance théorique sur : les indications de l'ACM, ses contre-indications, le choix du dispositif, les complications, les réglages, le suivi, les traitements associés, etc. Des équivalences pourront être délivrées par la société savante ou l'université.

Cette formation pourrait être prise en considération dans le cadre de l'évaluation des pratiques professionnelles (EPP).

II.1.6.5.2 Formation en laboratoire

Les experts confirment la nécessité d'une formation en laboratoire par les fabricants sur les dispositifs de la firme implantés par le centre.

II.1.6.5.3 Formation pratique

Le groupe de travail propose que la formation pratique à la technique soit effectuée pour les nouvelles équipes par compagnonnage dans un centre agréé pour tous les acteurs : anesthésistes, réanimateurs, chirurgiens, perfusionnistes et équipe paramédicale.

II.1.6.6. *Suivi de la technique*

Le groupe de travail a précisé qu'un suivi national prospectif et exhaustif de toutes les implantations d'ACM évaluant les données d'efficacité et de sécurité est nécessaire, et qu'il faut rendre obligatoire la participation des centres à ce protocole.

Le groupe de travail recommande que tous les DACM fassent l'objet d'un protocole national commun de suivi : il s'agirait d'un suivi prospectif et exhaustif de toutes les implantations d'ACM.

Les objectifs sont de connaître en conditions normales d'utilisation :

- le nombre d'implantations ;
- les caractéristiques de l'ensemble des patients implantés ;
- les résultats obtenus.

Les données d'efficacité recueillies seront :

- taux de survie ;
- pourcentage de malades transplantés, sevrés ou toujours sous assistance ;
- durée de l'assistance ;
- données sur le retour à domicile.

Les données de sécurité recueillies seront :

- défaillances mécaniques
- complications (en distinguant si possible les complications directement liées au dispositif de celles qui ne le sont pas) :
 - hémorragiques ;
 - thromboemboliques ;
 - infectieuses.

Les experts signalent qu'un registre français des implantations de DACM est en place depuis 2000, à l'initiative de la Société française de chirurgie cardio-thoracique (registre GRAM). Selon le groupe de travail, ce registre, dont le protocole reste à définir, pourrait servir de base à un suivi national.

Par ailleurs, un travail européen est en cours de mise en place.

II.1.6.7. *Retour des patients à domicile*

Les experts soulignent les difficultés liées au retour du patient à domicile : aspects psychologiques, prise en charge médicale, difficultés matérielles (réseau EDF sécurisé, environnement, etc.) qui doivent être prises en compte dans l'évaluation de ces techniques. Une partie des réponses à ces questions devrait être apportée par le STIC (soutien aux technologies innovantes et coûteuses), dont les premières inclusions sont prévues en 2008.

En effet, au moment de son retour à domicile, le patient doit avoir connaissance des informations essentielles concernant son DACM, les consignes de vie, les recommandations d'environnement et avoir une liste des contacts potentiellement utiles pour les questions médicales (n° de la *hot-line*, du centre implanteur, du médecin traitant, du médecin de garde, du Samu, du Smur le plus proche, de l'infirmière, etc.) et non médicales (centre EDF, centre hospitalier proche disposant d'un groupe électrogène, etc.)

Les experts recommandent :

- un retour au domicile accompagné par un membre de l'équipe hospitalière, dans la mesure du possible ;
- la prise de contact et l'information par l'équipe hospitalière de l'ensemble des intervenants et de l'entourage du patient ;
- la remise au patient des informations importantes, sur un support adapté permettant d'en disposer facilement.

Les experts ont insisté sur l'importance d'un suivi du patient par le centre implanteur à intervalles réguliers.

II.1.6.8. Conclusion

Au total, le groupe de travail recommande, dans un premier temps, de limiter l'activité d'ACM aux 26 équipes agréées pour la transplantation cardiaque sous réserve qu'elles satisfassent à l'ensemble des conditions sus-décrites.

Cette conclusion est motivée par le fait que ce nombre semble suffisant aux experts pour couvrir le besoin dans les 3 à 5 années à venir, et permet de proposer au patient le meilleur traitement dans les situations aiguës actuellement majoritaires.

En revanche, le groupe est convaincu qu'il faut d'ores et déjà mettre en place les bases solides d'une organisation faisant participer l'ensemble de notre système de soins, afin d'assurer dans le futur la couverture du besoin médical.

Il recommande donc d'autoriser d'ici 3 à 5 ans de nouvelles équipes, non autorisées pour la transplantation cardiaque, qui mettraient en place une convention écrite avec un établissement la pratiquant. Ces conventions pourraient concerner aussi bien des centres de soins publics que privés. Elles devront prévoir la discussion des indications au sein d'un comité local pluridisciplinaire, et répartir les tâches.

II.2. Position sur les actes d'ACM décrits à la CCAM

D'après leurs pratiques professionnelles, les experts ont précisé les indications et la place dans la stratégie thérapeutique pour chacun des libellés d'actes d'ACM de la CCAM.

II.2.1. Libellés de pose d'assistance circulatoire

1. « Pose d'une assistance circulatoire mécanique mono ventriculaire externe ou interne, par thoracotomie avec ou sans CEC » (Codes : EQLA003, EQLA004, EQLA007, EQLA008) :

- Indications :
 - Indication en situation aiguë : défaillance aiguë mono ou biventriculaire chez l'insuffisant cardiaque, non contrôlée par un traitement optimal, en l'absence d'alternative thérapeutique conventionnelle (médicamenteuse et/ou interventionnelle et/ou chirurgicale) ;

- Indication électorive : insuffisance cardiaque chronique évoluée avec défaillance mono ou biventriculaire, lorsque la vie est menacée malgré un traitement optimal, et au terme d'une concertation pluridisciplinaire.
- Place dans la stratégie thérapeutique :
- en situation aiguë : lorsque les alternatives médicamenteuses et/ou interventionnelles et/ou chirurgicales ne peuvent être utilisées ;
 - indication électorive : en cas d'échec du traitement optimal.
2. « Pose d'une assistance circulatoire mécanique bi ventriculaire externe ou interne, par thoracotomie avec ou sans CEC » (Codes : EQLA005, EQLA00,6 EQLA009, non codé) :
- Indications :
- Indication en situation aiguë : défaillance aiguë biventriculaire chez l'insuffisant cardiaque, non contrôlée par un traitement optimal, en l'absence d'alternative thérapeutique conventionnelle (médicamenteuse et/ou interventionnelle et/ou chirurgicale). Dans certaines situations complexes : rejet de greffe ou de prothèse(s) valvulaire(s) ou de régurgitation aortique ou de thrombus mural du ventricule gauche, l'ACM biventriculaire externe ou interne peut être discutée, il est notamment nécessaire d'évaluer la possibilité de l'implantation d'un cœur orthotopique.
 - Indication électorive : insuffisance cardiaque chronique évoluée avec défaillance biventriculaire, lorsque la vie est menacée malgré un traitement optimal, et au terme d'une concertation pluridisciplinaire. Dans certaines situations complexes : rejet de greffe ou de prothèse(s) valvulaire(s) ou de régurgitation aortique ou de thrombus mural du ventricule gauche, l'ACM biventriculaire externe ou interne peut être discutée, il est notamment nécessaire d'évaluer la possibilité de l'implantation d'un cœur orthotopique.
- Place dans la stratégie thérapeutique :
- en situation aiguë : lorsque les alternatives médicamenteuses et/ou interventionnelles et/ou chirurgicales ne peuvent être utilisées ;
 - indication électorive : en cas d'échec du traitement optimal.
3. « Pose d'une prothèse mécanique biventriculaire orthotopique, par thoracotomie avec CEC » (EQLA010) :
- Indications : chez les mêmes patients que ceux pouvant être implantés par les dispositifs d'ACM biventriculaire : lorsque l'utilisation d'une ACM biventriculaire est plus complexe (en cas de rejet de greffe ou de prothèse(s) valvulaire(s) ou de régurgitation aortique ou de thrombus mural du ventricule gauche) ou contre-indiqué (rupture septale) ;
- Place dans la stratégie thérapeutique : en cas d'échec du traitement optimal.
- en situation aiguë : lorsque les alternatives médicamenteuses et/ou interventionnelles et/ou chirurgicales ne peuvent être utilisées ;
 - indication électorive : en cas d'échec du traitement optimal.

II.2.2. Libellés de changement d'assistance circulatoire

« Changement d'un système d'assistance circulatoire mécanique ventriculaire, par thoracotomie avec ou sans CEC » (EQKA002, EQKA003) :

- Indication : patient sous assistance circulatoire, dont le dispositif est défaillant ou en cas de complications liées au dispositif implanté ;
- Place dans la stratégie thérapeutique : en cas de défaillance du DACM posé.

II.2.3. Libellés d'ablation d'assistance circulatoire

« Ablation d'un dispositif d'assistance circulatoire interne ou externe, en dehors d'un dispositif de contre pulsion diastolique intra-aortique, par thoracotomie avec ou sans CEC » (EQGA003, EQGA004) :

- Indication : patient sous assistance circulatoire ayant récupéré la fonction myocardique ou devant être transplanté ;
- Place dans la stratégie thérapeutique : orientation vers la transplantation ou le sevrage.

II.2.4. Libellé de surveillance en réanimation (suppléance hémodynamique)

« Suppléance hémodynamique par assistance circulatoire mécanique ventriculaire, par 24 heures » (EQQP013)¹⁰ :

- Indication : activité de réanimation indispensable au suivi des patients après l'implantation d'assistance circulatoire ;
- Place dans la stratégie thérapeutique : après l'implantation d'assistance circulaire.

La durée de séjour en réanimation est variable.

Les experts précisent que cet acte est un acte marqueur de réanimation permettant d'obtenir le forfait supplémentaire réanimation.

II.2.5. Remarques

Les experts signalent que l'ACM nécessite aussi des soins infirmiers particuliers et recommandent la création d'un libellé d'acte infirmier spécifique afin de valoriser les soins. Il s'agit d'un pansement de fréquence variable (de quotidien à tous les 4 à 5 jours)¹¹. En l'absence de complication et après cicatrisation, ce pansement peut être réalisé par le patient lui-même. C'est surtout en cas de complication infectieuse du trajet du câble percutané que le pansement spécialisé est indispensable.

Les infirmières sont aussi éventuellement amenées à réaliser des traitements à domicile (antibiothérapie, anticoagulants, etc.)¹².

Le suivi des patients sous ACM nécessite une consultation pluridisciplinaire par le centre implanteur à intervalle régulier (cardiologue, anesthésiste réanimateur et chirurgien cardiovasculaire).

Au cours de ce suivi, les actes suivants sont réalisés :

- examen clinique ;
- échocardiographie ;
- bilan sanguin (ionogramme, coagulation, numération formule sanguine, marqueurs de l'inflammation, bilan hépatique, immunisation) ;

¹⁰ Cet acte est déjà pris en charge par l'Assurance maladie, il n'est donc pas évalué dans ce dossier.

¹¹ Cet acte est déjà codé à la NGAP.

¹² Ces actes sont déjà codés à la NGAP.

- maintenance de la machine et contrôle des constantes machine ;
- épreuves d'effort ;
- VO₂ max ;
- scanner thoracique (dépend de l'état du malade, des problèmes rencontrés, de la fréquence des contrôles etc.).

Les membres du groupe de travail souhaiteraient la création d'un libellé, pour le suivi des patients sous ACM. Actuellement, les actes réalisés pendant le suivi du patient peuvent être codés indépendamment. La création d'un libellé d'acte spécifique au suivi des patients permettrait d'identifier et de reconnaître la compétence des praticiens réalisant ces actes.

II.3. Position sur les dispositifs faisant l'objet de demandes de prise en charge par l'Assurance maladie

II.3.1. Exigences appliquées aux dossiers (en plus des données cliniques)

En plus des données cliniques (cf. page 25), le groupe de travail a distingué :

- cas 1 : le DACM est un nouveau produit ou comporte une modification importante d'un dispositif existant ;
- cas 2 : le DACM comporte une modification incrémentale d'un dispositif existant déjà bien évalué ;
- auxquels s'ajoute un 3^e cas qui pourra être envisagé après que les premiers dispositifs seront inscrits à la LPPR : le DACM pour lequel le remboursement est demandé comporte une modification mineure par rapport à un dispositif déjà inscrit. Dans ce cas, le dossier pourra bénéficier d'une instruction simplifiée.

S'il existe un historique du développement du produit, le fabricant devra le fournir.

Le dossier devra en outre comporter les résultats de tests de durabilité, au moins sur banc d'essai.

Concernant la langue du mode d'emploi et de la notice simplifiée, l'article R. 52-11-20 du Code de la santé publique précise qu'il est de la responsabilité du fabricant de les fournir en français. Concernant les écrans de contrôle, et les interfaces homme-machine, la directive CE précise qu'ils doivent pouvoir être compris par les utilisateurs. L'analyse de risque du marquage CE doit prendre en compte les différents utilisateurs et leur formation, et le fabricant doit s'assurer que les écrans et documents joints permettent la bonne compréhension.

Les experts souhaitent que le fabricant :

- assure la compatibilité de son dispositif aux systèmes français d'alimentation : prise de courant, circuits d'air comprimé hospitalier, etc. ;
- fournisse :
 - un kit d'implantation comprenant tout le matériel nécessaire à la mise en place du dispositif incluant les pièces de secours ;
 - un kit d'équipement permettant l'autonomisation du patient pendant 1 an à dater de l'implantation (batteries, chargeur, câbles, etc.) ;
 - toutes les pièces détachées, notamment les batteries qui devront pouvoir être remboursées séparément ;
 - des prestations associées aux DACM.

Prestations minimales :

Le groupe de travail a détaillé les prestations associées aux DACM qu'il considère comme minimales.

En permanence :

- une *hot-line* (24 h/24 h, 7 j/7 j) capable de répondre par téléphone aux questions techniques des utilisateurs et du patient ;
- un service de dépannage capable d'intervenir dans les 24 heures qui suivent la demande ;
- le fabricant doit fournir en double toutes les pièces indispensables au fonctionnement du système (ventricule, câble d'alimentation, console de contrôle, batteries et chargeur) afin de permettre le dépannage en urgence en cas de panne.

Avant l'implantation :

- le fabricant doit assurer une formation de l'ensemble des personnels amenés à intervenir sur le système d'assistance circulatoire.

À l'implantation :

- fournir le DACM dans les 24 heures qui suivent la demande ;
- le fabricant doit mettre à disposition, dans les 24 heures qui suivent la demande, une personne expérimentée compétente qui puisse être présente lors des premières implantations de l'équipe, et par la suite si l'équipe chirurgicale en exprime le besoin ;
- les experts souhaitent que le fabricant participe à la traçabilité des implantations. Cette obligation incombe aux établissements où ils sont utilisés conformément au décret n° 2006-1497 du 29 novembre 2006 définissant les règles particulières de matériovigilance (62) et à l'arrêté du 26 janvier 2007 qui fixe la liste des dispositifs concernés (63).

Du séjour en réanimation au retour à domicile :

- Les pièces indispensables fournies en double doivent suivre le patient lors de ses hospitalisations, puis en centre de rééducation, et ensuite à son domicile ;
- une prestation de maintenance doit être disponible, réalisée par le fabricant ou un autre prestataire de service formé à ces systèmes. La prestation minimale de maintenance doit comporter :
 - un service après vente pièces et main d'œuvre dont la durée est à préciser ;
 - une maintenance du dispositif implanté et de la partie extracorporelle ;
 - une maintenance de la console ;
 - le changement des batteries.

La durée de vie des patients sous assistance circulatoire étant amenée à augmenter, les experts soulignent la nécessité de prévoir la prise en charge de batteries au-delà de 1 an, éventuellement par des circuits directs patient-fabricant ou indirects *via* un fournisseur ou un prestataire, mais sans passer par le centre implanteur.

En résumé, les exigences formulées par le groupe de travail pour les demandes de prise en charge par l'Assurance maladie concernent :

- les données bibliographiques à produire ;
- l'historique du dispositif ;
- certaines spécifications techniques ;
- la présentation et le conditionnement ;
- la prestation associée.

II.3.2. Évaluation des dossiers déposés par les fabricants

Au vu des données fournies par le fabricant, de la bibliographie identifiée par la recherche complémentaire, et de leur connaissance de l'ACM, l'avis du groupe d'experts est détaillé ci-après pour chaque dispositif. Les avis de la CEPP fondés sur ce travail sont fournis à la suite de ce rapport.

II.3.2.1. Dossier THORATEC PVAD

II.3.2.1.1 Efficacité – sécurité

Les données analysées sur le THORATEC PVAD sont considérées comme suffisantes par les experts conformément aux exigences formulées *page 25*. Ils accordent une confiance suffisante au THORATEC PVAD et considèrent que l'intérêt thérapeutique de ce DACM est suffisant pour sa prise en charge.

II.3.2.1.2 Indications :

Le DACM THORATEC PVAD est indiqué lorsque la surface corporelle du patient est supérieure ou égale à 1,4 m² dans les situations suivantes :

- Indication en situation aiguë : défaillance aiguë mono ou biventriculaire chez l'insuffisant cardiaque, non contrôlée par un traitement optimal, en l'absence d'alternative thérapeutique conventionnelle (médicamenteuse et/ou interventionnelle et/ou chirurgicale) ;
- Indication électorale : insuffisance cardiaque chronique évoluée avec défaillance mono ou biventriculaire, lorsque la vie est menacée malgré un traitement optimal, et au terme d'une concertation pluridisciplinaire.

Il est à noter que certaines défaillances biventriculaires peuvent être traitées par une ACM monoventriculaire.

II.3.2.1.3 Contre-indications

Les contre-indications au THORATEC PVAD sont celles de l'ACM lorsqu'elle est réalisée avec un dispositif autre que le cœur orthotopique (cf. *page 86*) auxquelles s'ajoutent les cas où la surface corporelle est inférieure à 1,4 m².

II.3.2.1.4 Situations particulières

En cas de rejet de greffe, prothèse(s) valvulaire(s), régurgitation aortique, thrombus mural du ventricule gauche, l'implantation d'un DACM biventriculaire peut être discutée.

II.3.2.1.5 Place dans la stratégie thérapeutique

Le THORATEC PVAD intervient dans toutes les situations décrites (cf. *page 86*), lorsque la surface corporelle du patient permet son utilisation.

Chez les patients pour lesquels un retour à domicile est envisageable, le groupe a précisé que les dispositifs intracorporels sont à privilégier.

La durée de l'assistance, la présomption de transplantation à plus ou moins court terme et la morphologie du patient doivent aussi être prise en considération pour le choix du type de dispositifs à implanter.

En l'absence d'alternative disponible pour ces malades, et compte tenu de la gravité de la pathologie, le groupe de travail considère que l'ACM est un progrès thérapeutique majeur quelle que soit l'indication.

II.3.2.1.6 Modalités particulières d'utilisation et de prescription

Aucune n'est particulière au THORATEC PVAD.

II.3.2.1.7 Présentation et conditionnement

Le fabricant devra s'engager par écrit à satisfaire aux exigences formulées par les experts concernant les kits (*page 94*).

II.3.2.1.8 Documents joints

Ces documents sont fournis en français, et les experts n'ont pas soulevé de problème de compréhension *a priori*.

Dans la notice d'utilisation, il est fait mention de la possibilité d'utiliser du DEXTRAN pour son effet anticoagulant. Les experts demandent que soit supprimée la notion d'utilisation du Dextran, car son usage n'est pas recommandé en France.

Il est aussi fait mention de valeurs limites pour le temps de céphaline activée (TCA) et pour le rapport international normalisé (INR). Les experts souhaitent que ces valeurs soient supprimées, car elles ne sont pas validées par la littérature, et qu'il existe une grande variabilité inter et intra-individuelle. Ils proposent : « l'anticoagulation doit être guidée par les valeurs du TCA et de l'INR ».

Ces informations seront transmises à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS).

II.3.2.1.9 Contrat de maintenance et autres exigences

Le fabricant devra s'engager par écrit à satisfaire aux exigences formulées par les experts *page 94* : contrat de maintenance, compatibilité aux alimentations, etc.

II.3.2.1.10 Données manquantes

L'entreprise devra s'engager à participer à un protocole de suivi de toutes les implantations réalisées dans les établissements de santé autorisés.

II.3.2.1.11 Principales conclusions concernant le THORATEC PVAD

Indications : lorsque la surface corporelle du patient est supérieure ou égale à 1,4 m² :

Indication en situation aiguë : défaillance aiguë mono ou biventriculaire chez l'insuffisant cardiaque, non contrôlée par un traitement optimal, en l'absence d'alternative thérapeutique conventionnelle (médicamenteuse et/ou interventionnelle et/ou chirurgicale) ;

Indication électorive : insuffisance cardiaque chronique évoluée avec défaillance mono ou biventriculaire, lorsque la vie est menacée malgré un traitement optimal, et au terme d'une concertation pluridisciplinaire.

Contre-indications : celles de l'ACM lorsqu'elle est réalisée avec un dispositif autre que le cœur orthotopique auxquelles s'ajoutent les cas où la surface corporelle est inférieure à 1,4 m².

Modalités particulières d'utilisation et de prescription : aucune.

En l'absence d'alternative disponible pour ces malades, et compte tenu de la gravité de la pathologie, le groupe de travail considère que l'ACM est un progrès thérapeutique majeur quelle que soit l'indication.

L'entreprise devra s'engager à participer à un protocole de suivi de toutes les implantations réalisées dans les établissements de santé autorisés.

II.3.2.2. Dossier THORATEC IVAD

II.3.2.2.1 Efficacité – sécurité

Les données analysées sur le THORATEC IVAD sont insuffisantes au regard des exigences formulées *page 25* : ce dispositif n'est pas considéré comme une évolution incrémentale du PVAD, il s'agit d'une modification importante (passage d'un dispositif para à un dispositif intracorporel), et une seule série de cas de 39 patients (dont 14 implantés en biventriculaire) est disponible.

En conséquence, le groupe de travail considère l'intérêt thérapeutique ne peut être évalué, au regard des données portées à sa connaissance.

Il précise que l'acte « Pose d'une assistance biventriculaire intracorporelle » peut néanmoins être réalisé avec 2 DACM monoventriculaires, et que son intérêt thérapeutique n'est pas remis en cause.

II.3.2.2.2 Données manquantes

Des études complémentaires évaluant l'efficacité et la sécurité du THORATEC IVAD chez tous les patients implantés sont nécessaires pour pouvoir envisager sa prise en charge (soit exhaustivité France ou Europe ou monde).

Le nombre de dispositifs vendus dans l'espace considéré devra être précisé afin de vérifier l'exhaustivité des résultats fournis.

II.3.2.2.3 Principales conclusions concernant le THORATEC IVAD

Les données disponibles ne permettent pas de définir l'intérêt thérapeutique du THORATEC IVAD.

Des études complémentaires évaluant l'efficacité et la sécurité du THORATEC IVAD chez tous les patients implantés sont nécessaires pour pouvoir envisager sa prise en charge (soit exhaustivité France ou Europe ou monde).

II.3.2.3. Dossier HEARTMATE XVE

II.3.2.3.1 Efficacité – sécurité

Les données analysées sur le HEARTMATE XVE sont considérées comme suffisantes par les experts conformément aux exigences formulées *page 25*. Ils accordent une confiance suffisante au HEARTMATE XVE et considèrent que l'intérêt thérapeutique de ce DACM est suffisant pour sa prise en charge.

II.3.2.3.2 Indications

Le DACM HEARTMATE XVE est indiqué lorsque la surface corporelle du patient est supérieure ou égale à 1,5 m² dans les situations suivantes :

- Indication en situation aiguë : défaillance aiguë mono ou biventriculaire chez l'insuffisant cardiaque, non contrôlée par un traitement optimal, en l'absence d'alternative thérapeutique conventionnelle (médicamenteuse et/ou interventionnelle et/ou chirurgicale) ;
- Indication élective : insuffisance cardiaque chronique évoluée avec défaillance mono ou biventriculaire, lorsque la vie est menacée malgré un traitement optimal, et au terme d'une concertation pluridisciplinaire.

Il est à noter que certaines défaillances biventriculaires peuvent être traitées par une ACM monoventriculaire.

Les experts précisent que l'utilisation du HEARTMATE XVE n'est pas recommandée pour les patients non éligibles à la transplantation, car la durée de vie de l'appareil est inférieure à 2 ans.

II.3.2.3.3 Contre-indications

Les contre-indications au HEARTMATE XVE sont celles de l'ACM lorsqu'elle est réalisée avec un dispositif autre que le cœur orthotopique (cf. *page 86*) auxquelles s'ajoutent les cas où la surface corporelle est inférieure à 1,5 m².

II.3.2.3.4 Situations particulières

En cas de rejet de greffe, prothèse(s) valvulaire(s), régurgitation aortique, thrombus mural du ventricule gauche, l'implantation d'un DACM biventriculaire peut être discutée.

II.3.2.3.5 Place dans la stratégie thérapeutique

Le HEARTMATE XVE intervient dans toutes les situations décrites (cf. *page 86*), lorsque la surface corporelle du patient permet son utilisation.

Par rapport aux autres DACM, le HEARTMATE XVE n'est pas recommandé pour les patients non éligibles à la transplantation.

Comme tous les appareils monoventriculaires, son utilisation est à privilégier pour les défaillances monoventriculaires.

Chez les patients pour lesquels un retour à domicile est envisageable, le groupe a précisé que les dispositifs intracorporels sont à privilégier.

La durée de l'assistance, la présomption de transplantation à plus ou moins court terme et la morphologie du patient doivent aussi être prise en considération pour le choix du type de dispositifs à implanter.

En l'absence d'alternative disponible pour ces malades, et compte tenu de la gravité de la pathologie, le groupe de travail considère que l'ACM est un progrès thérapeutique majeur quelle que soit l'indication.

II.3.2.3.6 Modalités particulières d'utilisation et de prescription

Le HEARTMATE XVE est utilisable sans héparine dans certains cas (thrombocytopénie induite notamment), mais les experts précisent que cela ne doit pas être recommandé de façon systématique.

Les autres modalités d'utilisation et de prescription, communes aux DACM, sont décrites *page 89* et suivantes.

II.3.2.3.7 Présentation et conditionnement

Pas de remarque.

De plus, le fabricant devra s'engager par écrit à satisfaire aux exigences formulées par les experts concernant les kits (*page 94*).

II.3.2.3.8 Documents joints

Mêmes remarques que pour le THORATEC PVAD.

II.3.2.3.9 Contrat de maintenance et autres exigences

Le fabricant devra s'engager par écrit à satisfaire aux exigences formulées par les experts *page 94* : contrat de maintenance, compatibilité aux alimentations, etc.

II.3.2.3.10 Données manquantes

Mêmes remarques que pour le THORATEC PVAD.

II.3.2.3.11 Principales conclusions concernant le HEARTMATE XVE

Indications : lorsque la surface corporelle du patient est supérieure ou égale à 1,5 m² :

Indication en situation aiguë : défaillance aiguë mono ou biventriculaire chez l'insuffisant cardiaque, non contrôlée par un traitement optimal, en l'absence d'alternative thérapeutique conventionnelle (médicamenteuse et/ou interventionnelle et/ou chirurgicale) ;

Indication élective : insuffisance cardiaque chronique évoluée avec défaillance mono ou biventriculaire, lorsque la vie est menacée malgré un traitement optimal, et au terme d'une concertation pluridisciplinaire.

Contre-indications : celles de l'ACM lorsqu'elle est réalisée avec un dispositif autre que le cœur orthotopique auxquelles s'ajoutent les cas où la surface corporelle est inférieure à 1,5 m².

Place dans la stratégie thérapeutique : comme tous les appareils monoventriculaires, son utilisation est à privilégier pour les défaillances monoventriculaires. Par rapport aux autres DACM, le HEARTMATE XVE n'est pas recommandé pour les patients non éligibles à la transplantation.

Modalités particulières d'utilisation et de prescription : utilisation possible sans héparine, mais non recommandée.

En l'absence d'alternative disponible pour ces malades, et compte tenu de la gravité de la pathologie, le groupe de travail considère que l'ACM est un progrès thérapeutique majeur quelle que soit l'indication.

L'entreprise devra s'engager à participer à un protocole de suivi de toutes les implantations réalisées dans les établissements de santé autorisés.

II.3.2.4. Dossier HEARTMATE II

II.3.2.4.1 Efficacité – sécurité

Les données analysées sur le HEARTMATE II sont considérées comme suffisantes par les experts conformément aux exigences formulées *page 25*. Ils accordent une confiance suffisante au HEARTMATE II, et considèrent que l'intérêt thérapeutique de ce DACM est suffisant pour sa prise en charge.

II.3.2.4.2 Indications

Le DACM HEARTMATE II est indiqué lorsque la surface corporelle du patient est supérieure ou égale à 1,5 m² dans les situations suivantes :

- Indication en situation aiguë : défaillance aiguë mono ou biventriculaire chez l'insuffisant cardiaque, non contrôlée par un traitement optimal, en l'absence d'alternative thérapeutique conventionnelle (médicamenteuse et/ou interventionnelle et/ou chirurgicale) ;
- Indication élective : insuffisance cardiaque chronique évoluée avec défaillance mono ou biventriculaire, lorsque la vie est menacée malgré un traitement optimal, et au terme d'une concertation pluridisciplinaire.

Il est à noter que certaines défaillances biventriculaires peuvent être traitées par une ACM monoventriculaire.

II.3.2.4.3 Contre-indications

Les contre-indications au HEARTMATE II sont celles de l'ACM lorsqu'elle est réalisée avec un dispositif autre que le cœur orthotopique (cf. *page 86*) auxquelles s'ajoutent les cas où la surface corporelle est inférieure à 1,2 m².

II.3.2.4.4 Situations particulières

En cas de rejet de greffe, prothèse(s) valvulaire(s), régurgitation aortique, thrombus mural du ventricule gauche, l'implantation d'un DACM biventriculaire peut être discutée.

Lorsque la surface corporelle du patient est comprise entre 1,2 et 1,5 m², l'implantation d'un DACM HEARTMATE II peut être discutée.

II.3.2.4.5 Place dans la stratégie thérapeutique

Le HEARTMATE II intervient dans toutes les situations décrites (cf. *page 86*), lorsque la surface corporelle du patient permet son utilisation.

Comme tous les appareils monoventriculaires, son utilisation est à privilégier pour les défaillances monoventriculaires.

Chez les patients pour lesquels un retour à domicile est envisageable, le groupe a précisé que les dispositifs intracorporels sont à privilégier.

La durée de l'assistance, la présomption de transplantation à plus ou moins court terme et la morphologie du patient doivent aussi être prise en considération pour le choix du type de dispositifs à implanter.

En l'absence d'alternative disponible pour ces malades, et compte tenu de la gravité de la pathologie, le groupe de travail considère que l'ACM est un progrès thérapeutique majeur quelle que soit l'indication.

II.3.2.4.6 Modalités particulières d'utilisation et de prescription

Les modalités d'utilisation et de prescription communes aux DACM sont décrites *page 89* et suivantes. Aucune n'est particulière au HEARTMATE II.

II.3.2.4.7 Présentation et conditionnement

Pas de remarque.

De plus, le fabricant devra s'engager par écrit à satisfaire aux exigences formulées par les experts concernant les kits (*page 94*).

II.3.2.4.8 Documents joints

Mêmes remarques que pour le THORATEC PVAD.

II.3.2.4.9 Contrat de maintenance et autres exigences

Le fabricant devra s'engager par écrit à satisfaire aux exigences formulées par les experts *page 94* : contrat de maintenance, compatibilité aux alimentations, etc.

II.3.2.4.10 Données manquantes

Mêmes remarques que pour le THORATEC PVAD.

II.3.2.4.11 Principales conclusions concernant le HEARTMATE II

Indications : lorsque la surface corporelle du patient est supérieure ou égale à 1,5 m² :

Indication en situation aiguë : défaillance aiguë mono ou biventriculaire chez l'insuffisant cardiaque, non contrôlée par un traitement optimal, en l'absence d'alternative thérapeutique conventionnelle (médicamenteuse et/ou interventionnelle et/ou chirurgicale) ;

Indication électorale : insuffisance cardiaque chronique évoluée avec défaillance mono ou biventriculaire, lorsque la vie est menacée malgré un traitement optimal, et au terme d'une concertation pluridisciplinaire.

Contre-indications : celles de l'ACM lorsqu'elle est réalisée avec un dispositif autre que le cœur orthotopique auxquelles s'ajoutent les cas où la surface corporelle est inférieure à 1,2 m².

Place dans la stratégie thérapeutique : comme tous les appareils monoventriculaires, son utilisation est à privilégier pour les défaillances monoventriculaires.

Modalités particulières d'utilisation et de prescription : aucune.

En l'absence d'alternative disponible pour ces malades, et compte tenu de la gravité de la pathologie, le groupe de travail considère que l'ACM est un progrès thérapeutique majeur quelle que soit l'indication.

L'entreprise devra s'engager à participer à un protocole de suivi de toutes les implantations réalisées dans les établissements de santé autorisés.

II.4. Position sur les données médico-économiques

Aucune évaluation économique portant sur la situation de récupération myocardique n'a été identifiée. Les experts ont précisé que cette situation clinique correspondait en France :

- à des cardiomyopathies aiguës, pour lesquelles le bénéfice de l'ACM était assez bien connu, mais qui représentait peu de patients, qui de plus étaient le plus souvent traités par systèmes légers ;
- à des cardiopathies dilatées, dans lesquelles le bénéfice de l'ACM était incertain, car il n'existe pas de facteurs prédictifs de la récupération myocardique.

Concernant les études économiques supplémentaires qui seraient nécessaires en France pour mieux définir le rapport coût/efficacité de ces techniques d'ACM, les experts du groupe de travail ont fait mention de projets de programmes de soutien aux technologies innovantes et coûteuses (STIC) retenus en 2007, et qui pourraient aider à répondre à ces besoins. Ils concernent :

- l'évaluation médico-économique de l'assistance circulatoire, avec intention de retour à domicile, en attente ou non de transplantation, à l'aide d'un ventricule implantable de type turbine axiale en position gauche exclusive ;
- l'évaluation médico-économique des assistances circulatoires implantées en attente d'une récupération cardiaque ou en pont à la transplantation (en attente d'un greffon disponible et compatible) en chirurgie cardiaque pédiatrique.

III. ESTIMATION DE LA POPULATION CIBLE

III.1. Population rejointe

En 2005, le nombre d'actes EQLA003, EQLA004, EQLA005, EQLA006, EQLA007, EQLA008, EQLA009, EQLA010 recensés dans le secteur public et privé est de 127 (données PMSI).

D'après les données communiquées par la Société française de chirurgie cardiaque, l'activité en France en 2007 est de l'ordre de 100 à 150 implantations annuelles, tous types de DACM confondus. La majorité sont des implantations en situations aiguës. Selon les experts, il n'est pas possible de préciser la part des différents types d'appareils (mono/biventriculaires, intra/paracorporels, etc.).

La population rejointe actuelle est comprise entre 100 et 150 cas par an, tout type de DACM confondus.

III.2. Population cible

En France, les données épidémiologiques dont on dispose sont régionales (enquêtes des observatoires régionaux de santé, des réseaux sentinelles et de l'Assurance maladie). Cependant, elles ne permettent pas de renseigner l'incidence mais la prévalence de l'IC. Actuellement, aucune donnée ne permet de distinguer l'incidence de l'IC aiguë de celle de l'IC chronique.

Les registres américains et européens publiés entre 2001 et 2004 montrent des taux d'incidence annuels de l'IC compris entre 1,7 et 4,4 pour 1 000 habitants (17).

En appliquant ces taux à la population française de 2006, le nombre de nouveaux cas est compris entre 100 000 et 270 000. Il est difficile d'identifier la proportion de sujets susceptibles d'être implantés un DACM. En effet, les données épidémiologiques révèlent que l'IC est souvent enregistrée à un stade avancé de l'évolution de la maladie sans plus de précision (64). Or d'après les experts, les DACM ne sont indiqués que chez les sujets de moins de 70 ans. Sachant qu'un tiers des sujets atteints d'IC ont moins de 70 ans (64), l'estimation du nombre de nouveaux cas par an est compris entre 30 000 et 90 000.

Aux États-Unis, les données permettant d'identifier la proportion de sujets susceptibles d'être implantés sont plus précises. L'étude de Milano en 2006 rapporte que 5 millions d'Américains ont une IC. Environ 100 000 auraient une IC en phase terminale réfractaire aux thérapies standards sans précision de l'âge (33).

Ainsi d'après les données américaines, on peut estimer que 2 % des patients en IC seraient potentiellement candidats à l'implantation, puisqu'en situation d'IC non contrôlée par le traitement optimal.

En appliquant ce taux à la population française d'insuffisants cardiaques, l'estimation du nombre de nouveaux patients susceptibles d'être implantés d'un DACM est comprise entre 600 et 1 800 cas par an.

L'estimation concorde avec l'avis des experts selon lesquels le nombre d'implantations devrait évoluer vers 500 implantations annuelles d'ici 5 à 10 ans en France, et peut-être beaucoup plus du fait de l'optimisation des matériels, du vieillissement de la population, de l'augmentation des IC, et de la pénurie de greffons. Dans ce cas, la part des implantations programmées pourrait augmenter considérablement et le nombre total pourrait atteindre 1 000 à 2 000 cas par an).

La population cible est comprise entre 600 et 1 800 cas par an.

CONCLUSION

L'analyse de la littérature met en évidence que l'ACM est une technologie dont le rapport efficacité/risques est favorable à son utilisation dans le traitement de l'IC, pour des patients dont la vie est menacée, en attente de transplantation ou de récupération myocardique, ou comme thérapie définitive.

L'analyse économique met en évidence un rapport coût/efficacité défavorable de l'ACM en attente de transplantation ou comme thérapie définitive par rapport au traitement médical optimal. Aucune évaluation économique n'a été retrouvée pour l'attente de récupération myocardique, situation rare. Cependant, ces données sont à mettre en balance avec le contexte actuel de pénurie de greffons, et les questions éthiques d'abstention thérapeutique chez ces patients. De plus, ces données, comme les données médicales, sont de faible niveau méthodologique, ce qui renforce la nécessité – déjà soulignée dans les évaluations technologiques antérieures – d'études complémentaires.

L'avis des experts réunis en groupe de travail a permis de préciser les indications de l'ACM. Les données de la littérature renseignent sur son utilisation chez tous les types de patients dont la vie est menacée par leur IC. Cependant, le découpage en trois situations ne correspond pas à la réalité : certains patients peuvent *a posteriori* se trouver dans une situation différente de celle évoquée lors de la décision d'implantation d'une ACM (par exemple, certains patients classés en attente de transplantation ont *a posteriori* récupéré leur fonction myocardique). Cela est dû à l'absence de facteur prédictif identifié de l'évolution de la maladie. Ce découpage est donc artificiel.

Le groupe de travail a aussi précisé les contre-indications à l'ACM, sa place dans la stratégie thérapeutique, et a défini ses conditions d'exécution et de prescription. Il a insisté sur la nécessité d'un recueil exhaustif des données concernant l'ACM en France.

La littérature ne permet pas de différencier les actes d'ACM entre eux, sauf l'acte d'implantation d'un cœur artificiel (assistance biventriculaire orthotopique). Pour tous, les résultats sont comparables malgré les différences techniques entre appareils, leurs conséquences sur le geste opératoire, et sur les conditions de vie du patient. Le groupe de travail a d'ailleurs placé tous les DACM au même niveau de la stratégie thérapeutique.

Concernant les DACM proposés à la prise en charge par l'Assurance maladie, deux cas ont été distingués en fonction du caractère plus ou moins innovant des spécifications techniques de l'appareil, par rapport à l'existant. Ces deux cas conditionnent les exigences concernant les données à produire par le demandeur. Ainsi, pour l'un des quatre dispositifs ayant fait l'objet d'une demande de prise en charge, il n'a pas été retrouvé suffisamment de données pour pouvoir déterminer l'intérêt thérapeutique.

Pour chacun des trois autres dispositifs, les experts ont précisé les indications (surface corporelle notamment), les contre-indications, et les modalités particulières d'utilisation.

Par ailleurs, les experts ont détaillé les prestations minimales associées aux dispositifs, les éléments concernant le conditionnement et la présentation des produits, ainsi que les conditions dans lesquelles doit s'effectuer le retour à domicile du patient. La mise à disposition de pièces détachées permettant les réparations et la maintenance de l'ACM a été recommandée.

Le groupe a aussi décrit les conditions dans lesquelles l'ACM doit, selon eux, être pratiquée (personnels, environnement technique, formation, etc.) et proposé d'étendre cette activité en deux temps : d'abord aux équipes de transplantation cardiaque, puis à d'autres centres, sous réserve de la mise en place de conventions interéquipes

Au vu de l'ensemble de ces éléments, la HAS a estimé que l'ACM est une technologie validée dans les indications suivantes :

- situation aiguë : défaillance aiguë mono ou biventriculaire chez l'insuffisant cardiaque, non contrôlée par un traitement optimal, en l'absence d'alternative thérapeutique conventionnelle (médicamenteuse et/ou interventionnelle et/ou chirurgicale) ;
- situation élektive : insuffisance cardiaque chronique évoluée avec défaillance mono ou biventriculaire, lorsque la vie est menacée malgré un traitement optimal, et au terme d'une concertation pluridisciplinaire (cardiologues spécialistes de l'insuffisance cardiaque, chirurgiens, anesthésistes, réanimateurs).

En l'absence d'alternative disponible pour ces malades et compte tenu de la gravité de la pathologie, la HAS considère que l'ACM apporte un fort niveau de progrès thérapeutique dans ces indications.

La population cible estimée correspondante est comprise entre 600 et 1 800 patients par an.

Les données manquantes à recueillir nécessitent la mise en place d'une étude dans les conditions réelles d'utilisation, avec un protocole national commun de suivi prospectif et exhaustif de toutes les implantations de DACM. Les objectifs sont de connaître :

- le nombre d'implantations ;
- les caractéristiques de l'ensemble des patients implantés ;
- les données d'efficacité et de sécurité ;
- et de qualité de vie.

L'ACM nécessite des centres satisfaisant à des critères de moyens, de compétences, et d'organisation particuliers, à savoir :

- que les équipes autorisées pour la transplantation cardiaque puissent pratiquer l'ACM, sous réserve qu'elles en fassent la demande et qu'elles satisfassent à l'ensemble des conditions sus-décrites. Cette organisation permet, dans un contexte de pénurie de greffons, de disposer dans un même centre de l'ensemble des alternatives dans les situations aiguës actuellement majoritaires ;
- que les autorisations de centres et les besoins à couvrir soient réévalués dans 3 ans ;
- qu'en fonction de l'évolution des besoins et de leur couverture, les modalités de sélection des centres autorisés à pratiquer l'ACM soient réévaluées ;
- que la participation des centres au protocole de suivi national soit rendue obligatoire.

ANNEXES

I. MÉTHODE GÉNÉRALE D'ÉVALUATION DES ACTES ET DES DISPOSITIFS MÉDICAUX PAR LA HAS

Selon l'article R. 162-52-1 du Code de la sécurité sociale, l'avis de la Haute Autorité de Santé (HAS) précise le service médical de l'acte. La CEPP évalue le Service attendu du dispositif médical (article L. 165-1 du Code de la Sécurité Sociale). Ce service est évalué en fonction de :

- l'intérêt diagnostique ou thérapeutique de l'acte ou du DM : basé notamment sur sa sécurité, son efficacité et sa place dans la stratégie thérapeutique ;
- l'intérêt de santé publique de l'acte ou du DM : fonction notamment de son impact sur la morbi/mortalité liée à la pathologie traitée, sur la qualité de vie des patients, sur le système de soins, sur les politiques et les programmes de santé publique ; l'intérêt de santé publique est aussi fonction de la gravité de la pathologie traitée et de la capacité de l'acte à répondre à un besoin non couvert.

La méthode proposée par la HAS, pour rendre cet avis, est basée sur :

- l'analyse des données identifiées dans la littérature, et portant sur les critères cités ci-dessus ;
- l'avis sur ces mêmes critères émis par des professionnels réunis dans un groupe de travail.

I.1. Analyse des données identifiées dans la littérature

Une recherche documentaire est effectuée par interrogation systématique des bases de données bibliographiques médicales et scientifiques, sur une période adaptée à chaque thème. En fonction du thème traité, des bases de données spécifiques peuvent être consultées. Une étape commune à toutes les études consiste à rechercher systématiquement les recommandations pour la pratique clinique, conférences de consensus, revues systématiques, méta-analyses et autres travaux d'évaluation déjà publiés au plan national et international. Tous les sites Internet utiles (agences gouvernementales, organisations professionnelles, etc.) sont consultés. Les documents non accessibles par les circuits conventionnels de l'information (littérature grise) sont recherchés par tous les moyens disponibles. Par ailleurs, les textes législatifs et réglementaires pouvant avoir un rapport avec le thème sont consultés. Les recherches initiales sont mises à jour jusqu'au terme du projet. L'examen des références citées dans les articles analysés permet de sélectionner des articles non identifiés, lors de l'interrogation des différentes sources d'information. Enfin, les membres des groupes de travail et de lecture peuvent transmettre des articles de leur propre fonds bibliographique. Les langues retenues sont le français et l'anglais. Le paragraphe « Recherche documentaire » présente le détail des sources consultées ainsi que la stratégie de recherche propre à chaque acte ou groupe d'actes.

Chaque article est analysé selon les principes de la lecture critique de la littérature afin d'apprécier sa qualité méthodologique.

I.2. Position de professionnels réunis dans un groupe de travail

En plus de l'estimation du Service attendu de l'acte et du DM, l'avis de la HAS précise également (articles R. 162-52-1 et L.165-1 du Code de la sécurité sociale) :

- l'indication de l'acte et du DM ; leur place dans la stratégie thérapeutique ou diagnostique ;
- l'amélioration du Service attendu par rapport aux alternatives ;
- l'estimation du nombre de patients potentiellement bénéficiaires ;
- l'appréciation des modalités de mise en œuvre et des exigences de qualité et de sécurité ;
- le caractère de gravité de la pathologie ;
- si nécessaire, l'objectif d'études complémentaires pour mieux apprécier le service attendu de l'acte et du dispositif médical.

Les organisations professionnelles sont consultées pour connaître les travaux réalisés sur les produits concernés, et pour proposer une liste d'experts susceptibles de participer au groupe de travail. Ce dernier est composé de professionnels spécialistes et généralistes représentatifs de toutes les disciplines concernées, de différents modes d'exercice (CHU ou CHG, spécialistes libéraux), de différents « courants de pensée » et de différentes localisations géographiques. Un méthodologiste et un ingénieur biomédical font le plus souvent partie du groupe.

Lors des réunions, les membres du groupe de travail discutent, sur la base de leur expertise et de l'analyse de la littérature, des différents critères permettant de mesurer le Service attendu de l'acte ou du DM, et aboutissent, le cas échéant, à un consensus.

Au vu de l'analyse de la littérature et du recueil de la position des professionnels du groupe de travail coordonnés par des chefs de projet assurant l'encadrement méthodologique, la HAS, après examen et validation du dossier par la Commission d'évaluation des actes professionnels (CEAP), estime le Service attendu des actes concernés, et émet un avis quant à leur inscription à la liste des actes pris en charge par l'Assurance maladie.

La Commission d'évaluation des produits et prestations (CEPP) de la HAS estime le Service attendu et l'Amélioration du service attendu des dispositifs médicaux, en vue de l'inscription sur la LPPR.

II. MEMBRES DU GROUPE DE TRAVAIL

- **Professeur Alain BERNARD** – Chirurgien thoracique
HÔPITAL DU BOCAGE – 21 DIJON
- **Professeur Jean-Paul BESSOU** – Chirurgien thoracique et cardio-vasculaire
CHU DE ROUEN – 76 ROUEN
- **Professeur Alain COMBES** – Réanimateur médical
HÔPITAL DE LA PITIÉ-SALPÊTRIÈRE – 75 PARIS
- **Docteur Alain CURTIL** – Chirurgien thoracique et cardio-vasculaire
CLINIQUE DU TONKIN – 69 VILLEURBANNE
- **Professeur Jean-Luc DUBOIS-RANDE** – Cardiologue
HÔPITAL HENRI-MONDOR – 94 CRÉTEIL
- **Professeur Daniel DUVEAU** - Chirurgien thoracique et cardio-vasculaire
HÔPITAL LAENNEC – 44 NANTES
- **Docteur Jean-Michel GRINDA** – Chirurgien thoracique et cardio-vasculaire
HÔPITAL GEORGES-POMPIDOU – 75 PARIS
CLINIQUE AMBROISE-PARÉ – 92 NEUILLY-SUR-SEINE
- **Docteur Philippe LEGER** – Anesthésiste-réanimateur
HÔPITAL DE LA PITIÉ-SALPÊTRIÈRE – 75 PARIS
- **Docteur Pierre LENA** – Anesthésiste-réanimateur
FONDATION ARNAULT-TZANCK – 06 SAINT-LAURENT-DU-VAR
- **Docteur Pascal LEPRINCE** – Chirurgien thoracique et cardio-vasculaire
HÔPITAL DE LA PITIÉ-SALPÊTRIÈRE – 75 PARIS
- **Professeur Dan LONGROIS** – Perfusionniste
CHU DE NANCY-BRABOIS – 54 VANDŒUVRE-LÈS-NANCY
- **Docteur Laurent SEBBAG** – Cardiologue
GROUPE HOSPITALIER EST HÔPITAL LOUIS-PRADEL – 69 BRON
- **Docteur Denis TIXIER** – Chirurgien thoracique et cardio-vasculaire
HÔPITAL FOCH – 92 SURESNES

L'avis du groupe de travail présenté dans ce dossier a été validé par chacun de ses membres.

III. DÉCLARATIONS D'INTÉRÊTS

CONFLITS D'INTÉRÊT

Conformément au décret n°2004-1139 du 26 octobre 2004 (art. R. 161-84 à R. 161-86 du Code de la sécurité sociale), tous les membres du groupe ont rempli une déclaration publique d'intérêts, dont l'objet est de renseigner la HAS sur les éventuels conflits d'intérêts que certains des membres du groupe pourraient présenter avec un fabricant. Ces déclarations d'intérêts ont été rendues publiques au début de chaque réunion de groupe et lors de la présentation en CEPP de la position du groupe de travail.

Trois membres parmi les treize ont déclaré un conflit considéré comme « non majeur » selon les critères du « Guide des déclarations d'intérêts et de prévention des conflits de la HAS ». Selon ce même guide, un intérêt est considéré comme non majeur lorsque le risque d'engendrer un conflit d'intérêt est présumé faible, et est susceptible de n'avoir qu'un impact très limité sur l'évaluation. Le président du groupe n'a aucun conflit d'intérêt.

IV. CONTEXTE RÉGLEMENTAIRE

IV.1. Réglementation de la chirurgie cardiaque

La chirurgie cardiaque est une des 5 activités de soins soumises à autorisation (article R. 6122-25 10° en application de l'article L. 6121-4, du Code de la santé publique [CSP]), et pour lesquelles les agences régionales d'hospitalisation (ARH) doivent élaborer un schéma interrégional d'organisation sanitaire (circulaire de la Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins (DHOS)/O4 n°2006-293 du 3 juillet 2006) (65).

Les conditions d'implantation et les conditions techniques de fonctionnement relatives à l'activité de soins de chirurgie cardiaque ont été définies par les articles R. 6123-69 et suivants et R. 6124-121, et suivants du CSP.

La chirurgie cardiaque y est considérée comme impliquant une prise en charge lourde des patients, devant être assurée par une équipe médicale spécifique pluridisciplinaire (chirurgiens, anesthésistes-réanimateurs, médecins perfusionnistes, cardiologues, activités interventionnelles sous imagerie médicale par voie endovasculaire) et par une équipe paramédicale expérimentée.

La qualité des résultats étant étroitement liée à la cohésion de l'équipe médico-chirurgicale. Des protocoles sur les modalités de prise en charge doivent être formalisés entre les anesthésistes-réanimateurs et les chirurgiens.

Ceci implique des moyens de soins intensifs et de surveillance continue.

Les décrets n° 2006-77 et 2006-78 du 24 janvier 2006 et n° 2006-273 du 7 mars 2006 fixent des seuils d'activité minimale (66,67) :

- 400 interventions majeures sur des patients adultes/an/site de chirurgie (on entend par intervention majeure les actes pratiqués sous CEC ;
- 150 actes/an pour les sites spécialisés en chirurgie cardiaque pédiatrique.

Ces textes précisent aussi les conditions techniques de fonctionnement (plateau technique, équipe médicale et paramédicale) :

- hospitalisation, nombre de lits de réanimation ;
- nombre de salles d'intervention ;
- moyens en personnel ;
- équipements matériels au sein du bloc opératoire ;
- continuité des soins ;
- conditions particulières à la chirurgie cardiaque pédiatrique.

Trois rapports d'évaluation technologique (1,15,18) recommandent que l'ACM fasse l'objet d'un suivi particulier.

IV.2. Réglementation de la transplantation cardiaque

Les textes relatifs à la transplantation figurent dans la première partie du CSP relative à la protection générale de la santé. Dans le livre 2, relatif au don et à l'utilisation des éléments et produits du corps humain, le chapitre 4 du titre 3 concerne les greffes d'organes.

Par ailleurs, la cession et l'utilisation des éléments et produits du corps humain sont régies par les dispositions du chapitre II du titre I^{er} du livre I^{er} du Code civil.

« Les greffes d'organes sont effectuées dans les établissements de santé autorisés à cet effet dans des conditions prévues par les dispositions des chapitres I^{er} et II du titre II du

livre I^{er} de la partie VI du CSP, après avis de l'Agence de la biomédecine » (article L. 1234-2).

Peuvent recevoir l'autorisation d'effectuer des transplantations d'organes les établissements qui sont autorisés à effectuer des prélèvements d'organes en application de l'article L. 1233-1, et qui assurent, en outre, des activités d'enseignement médical et de recherche médicale selon les dispositions du chapitre II du titre IV du livre I^{er} de la partie VI du CSP, ainsi que les établissements de santé liés par convention aux précédents dans le cadre du service public hospitalier.

L'autorisation est accordée pour une durée de 5 ans, renouvelable.

« Aucune rémunération à l'acte ne peut être perçue par les praticiens effectuant des greffes d'organes au titre de ces activités » (article L. 1234-3).

« Peuvent seules bénéficier d'une greffe d'organe [...] les personnes, quel que soit leur lieu de résidence, qui sont inscrites sur une liste nationale par les centres autorisés à prélever et à transplanter » (article L. 1251-1).

Les règles de répartition des organes sont publiées au Journal Officiel de la République française. Ces règles sont complexes et leur application nécessite un logiciel (CRISTAL) prenant en compte les caractéristiques de tous les sujets en attente et celles du donneur.

Des priorités nationales sont d'abord prises en compte : supers urgences cœur et foie, sujets hyperimmunisés, enfants prioritaires pour les organes d'enfants ou de sujets jeunes.

En dehors de ces priorités, les greffons sont répartis puis attribués localement s'il y a des receveurs compatibles, puis régionalement, puis au niveau national en l'absence de receveur régional compatible. La proposition d'un organe peut sortir du cadre national (niveau européen).

Lorsqu'un donneur potentiel est signalé dans un centre non autorisé, il doit être transféré dans le centre hospitalier autorisé le plus proche.

IV.3. Identification des actes dans les nomenclatures étrangères

Les actes évalués ont été identifiés dans 3 des 4 nomenclatures étrangères consultées : américaine, australienne et canadienne. Ces nomenclatures ne précisent pas les indications et les conditions d'exécution de l'acte. Elles ne décrivent pas les actes avec le même niveau de précision : le caractère monoventriculaire/biventriculaire, intracorporelle/extracorporelle n'est pas systématiquement décrit.

Les libellés suivants ont été identifiés :

- États-Unis : la pose et l'ablation d'une ACM extracorporelle et la pose du cœur artificiel total ;
- Australie : la pose, l'ablation et le changement d'une ACM mono ou biventriculaire ;
- Québec : la pose, l'entretien et l'ablation d'une ACM totale ou partielle.

Nomenclature	Code	Libellé
Américaine (CPT 2005)	0048T	<i>Implantation of a ventricular assist device, extracorporeal, percutaneous transseptal access, single or dual cannulation</i>
	0050T	<i>Removal of a ventricular assist device, extracorporeal, percutaneous transseptal access, single or dual cannulation</i>
	0051T	<i>Implantation of a total replacement heart system (artificial heart) with recipient cardiectomy</i>
Australienne (MBS 2006)	38615	<i>Insertion of left or right ventricular assist device</i>
	38618	<i>Insertion of left and right ventricular assist device</i>
	38621	<i>Removal of left or right ventricular assist device, as an independent procedure</i>
	38624	<i>Removal of left and right ventricular assist device, as an independent procedure</i>
	38627	<i>Extra-corporeal membrane oxygenation, bypass or ventricular assist device cannulae, adjustment and re-positioning of, by open operation, in patients supported by these devices</i>
Belge (2005)		Non identifié
Québécoise (2005)		Support total ou partiel par Cœur mécanique (installation centrale) :
	04511	installation
	04512	surveillance
	04513	exérèse

V. QUESTIONNAIRE 1

[n] : nombre de réponse.

CONTEXTE

1- D'après votre expérience professionnelle, estimez-vous que l'assistance circulatoire mécanique est à évaluer chez les patients en insuffisance cardiaque en ? :

- attente de transplantation :

Oui [7].

Non renseigné [3].

- alternative à la transplantation :

Oui [8].

Non renseigné [2].

- attente de récupération :

Oui [8].

Non renseigné [2].

2- Pensez-vous qu'il existe d'autres indications ? Si oui, précisez lesquelles.

Non renseigné [6].

Bas débit cardiaque postinfarctus, myocardite infectieuse [1].

EFFICACITÉ

1- Quels sont les principaux critères de jugement de l'efficacité de l'assistance circulatoire mécanique ? :

- attente de transplantation :

Taux de survie globale [4].

Taux de survie posttransplantation [4].

Taux de survie jusqu'à transplantation [4].

Taux de survie postimplantation [2].

Récupération des fonctions vitales [1].

Qualité de vie [1].

- alternative à la transplantation :

Taux de survie postimplantation [7].

Qualité de vie [5].

Taux de survie globale [1].

Taux de survie à long terme [1].

Réhospitalisation [1].

- attente de récupération ;

Taux de survie postexplantation [4].

Taux de survie postimplantation jusqu'à explantation [3].

Qualité de vie [2].

Récidive pathologie initiale [1].

Durée de la récupération [1].

Taux de transplantation [1].

Réhospitalisation [1].

Récupération des fonctions vitales [1].

2- D'après votre expérience professionnelle, quels sont les principaux résultats de l'efficacité de l'assistance circulatoire mécanique ?

- taux de survie globale : 50 % [1], 60 % [1],
- taux de survie posttransplantation : 80 % [1],
- 70 à 75 % de patients transplantés [1].

3- Pensez-vous qu'à l'heure actuelle il manque des données pour mieux évaluer l'efficacité de l'assistance circulatoire mécanique ? Si oui, préciser lesquelles.

- oui [8] :
 - Registre français de l'assistance circulatoire mécanique en cours [2].
 - Pour les situations d'attente de récupération et d'implantation chronique [1].
 - La morbidité à court et moyen termes [1].
 - Le devenir des patients à long terme en termes de qualité de vie, etc.[1].
 - Manque des critères prédictifs de la récupération myocardique [1]
 - Pour les nouveaux dispositifs médicaux : confirmation de la faible mortalité et la survie à moyen et long terme [1].
 - Qualité de vie en situation postimplantation [1].
- non [1].
- non renseigné [1].

SÉCURITÉ

D'après votre expérience professionnelle, quelles sont les principales complications de l'assistance circulatoire mécanique ?

- type complications :
 - Complication thromboembolique [9].
 - Infection [7].
 - Défaillance du dispositif d'assistance circulatoire mécanique [2].
 - Hémorragie [5].
 - Défaillance multiviscérale [2].
- taux de mortalité :
 - Mortalité postimplantation inférieure à 15 % [1], 30 % [1].

PLACE DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE

D'après votre expérience professionnelle, quelle est la place de l'assistance circulatoire mécanique dans la stratégie thérapeutique de l'insuffisance cardiaque ?

- l'assistance circulatoire mécanique est à considérer en bout de chaîne thérapeutique [1].
- en situation chronique : après la pharmacologie, la chirurgie, les stimulateurs et lorsque la transplantation est impossible. En situation aiguë, dans les cas de super urgence cardiaque [1].
- en attente (ou alternative) à la transplantation, après échec des traitements médicaux [1].
- après optimisation du traitement médical en attente et/ou en alternative à la transplantation pour protéger le patient d'une défaillance multiviscérales [1].
- place indiscutable en complément thérapeutique [1].
- dès que l'espérance de vie est menacée par la défaillance hémodynamique ou la qualité de vie rendue inacceptable, en complément de l'une ou l'autre des thérapeutiques (traitements pharmacologiques, aux techniques chirurgicales, stimulateurs et défibrillateurs cardiaques implantables) [1].
- en attente de transplantation ou en alternative à la transplantation, si contre-indication à la transplantation : à proposer de façon précoce et programmée [1].
- non renseigné [3].

VI. QUESTIONNAIRE 2

- L'assistance circulatoire (hors ECMO) est une activité nécessitant des moyens plus importants que ceux habituellement disponibles dans les services de chirurgie cardiaque :
 - oui non
 - o l'assistance circulatoire nécessite que soit en place une unité de traitement de l'insuffisance cardiaque dans le centre, avec au moins 2 cardiologues
 - oui non
 - autre(s) acteur(s) indispensable(s) dans cette unité ?
 - o l'assistance circulatoire nécessite une équipe chirurgicale formée dédiée à cette activité, composée d'au moins 2 réanimateurs + 2 chirurgiens cardiaques + 2 perfusionnistes + 1 équipe paramédicale
 - oui non
 - autre(s) acteur(s) indispensable(s) dans cette équipe ?
 - composition de l'équipe paramédicale (si différente de l'équipe habituelle) ?
 - o moyens techniques supplémentaires indispensables :
 - Au bloc de chirurgie cardiaque : bloc standard/spécifique – combien ?
 - En réanimation ?
 - En hospitalisation ?
 - Équipements particuliers (en plus du système d'assistance circulatoire) ?
- une formation spécifique est nécessaire
 - oui non
 - o contenu de la formation théorique (si vous la jugez indispensable) ?
 - o quelle est la formation pratique qui vous paraît la plus adaptée ? :
 - les réanimateurs doivent avoir effectué un stage dans une équipe agréée et les chirurgiens doivent avoir pratiqué au moins 5 implantations aidées dans un centre agréé
 - les centres débutant leur activité doivent le faire sous le parrainage d'un centre déjà agréé pendant les 2 premières années
- si vous deviez définir un seuil d'activité par centre, quel serait le nombre moyen d'implantations annuel ?
- quel doit être selon vous le périmètre maximal de couverture d'un centre, pour que les malades puissent disposer d'une assistance circulatoire (hors ECMO) dans des conditions adaptées (en termes d'offre de soins) ?
 - en km.....
 - en temps de parcours.....

Conclusion :

- Votre avis est qu'il faut recommander de (une seule réponse possible) :
- limiter l'autorisation aux centres pratiquant déjà une activité d'assistance circulatoire de façon routinière (hors ECMO)
 - étendre à certains centres ne pratiquant pas encore cette activité :
 - o limiter aux centres agréés pour la transplantation dans ce cas merci de répondre à la dernière question
 - o limiter à des centres ayant mis en place une convention avec un centre agréé pour la transplantation.
 - si vous considérez qu'il faut augmenter le nombre de centre, pouvez-vous motiver cette proposition (élargissement de la population cible, dépassement probable des capacités des centres, problème de couverture du besoin en termes de périmètre, etc.) ?
 - quelle est selon vous la compétence supplémentaire d'un centre agréé à la transplantation ne pratiquant pas l'assistance circulatoire, par rapport à un centre de chirurgie cardiaque non gréé pour la transplantation, de même niveau d'activité ?

Remarques et commentaires libres :

.....
.....

VII. SYNTHÈSE DES RÉPONSES DES MEMBRES DU GROUPE DE TRAVAIL

Douze experts ont été interrogés par voie électronique.

Concernant les moyens :

Bloc standard de chirurgie cardiaque	12
Continuité des soins (7 j/7 et 24 h 24)	12
Moyens plus importants que ceux habituellement disponibles dans les services de chirurgie cardiaque : activité extrêmement lourde, chronophage (le suivi de ces patients est très lourd)	Pour : 9 Contre : 3
Unité de traitement de l'IC avec au moins 2 cardiologues : prise en charge multidisciplinaire	Pour : 11 Contre : 1
Équipe chirurgicale formée dédiée à cette activité : 2 chirurgiens cardiaques + 2 anesthésistes réanimateurs + 2 perfusionnistes + 1 équipe paramédicale	Pour : 9 Contre : 3
Moyens techniques supplémentaires indispensables :	
Aucun moyen technique supplémentaire	7
Centre hémodynamique	4
Hémodiafiltration ou dialyse ambulatoire	4
Unité de soins intensifs cardiologique	2
Kinésithérapeutes	2
Psychologue	2
Comité d'éthique	1
Service biomédical	2
Chirurgiens généraux : pour les complications	1
Échographiste formé	1
Banque de sang solide	2
Comité dédié assistance et greffe	1
Ventilation assistée en réanimation	1
Épuration extrarénale en réanimation	1
Nutrition parentérale en réanimation	1
Monoxyde d'azote en réanimation	1
Échographie portable ou mobile : pour le suivi au jour le jour	2
Système « mars » : en cas de défaillance hépatique	1
Surveillance tensionnelle par doppler	1

Les réponses sont très hétérogènes, les experts ayant pour la plupart davantage énuméré les moyens nécessaires selon eux à la pratique de l'ACM. Après vérification, la plupart de ces moyens sont déjà disponibles dans les centres de chirurgie cardiaque, et ne sont pas spécifiques à l'ACM.

Concernant la formation :

Formation spécifique nécessaire	12
Formation théorique	
DU DIU d'assistance circulatoire	2
Formation continue	1
Formation à l'utilisation de la CEC	1
Par les fabricants	1
Formation pratique	
Par les fabricants	1
Stage des réanimateurs + implantations des chirurgiens dans un centre agréé	1
Parrainage	3
Stage réanimateurs + implantations des chirurgiens dans un centre agréé + parrainage	7

Concernant le suivi de la technique :

Position commune : il faut dans tous les cas rendre obligatoire la participation à un protocole de suivi national de cette technologie (12 réponses).

Concernant le périmètre de couverture par un centre :

250 à 300 km	200 km	150 km
1	2	2

2 à 3 h	< 3 h	2 h	1 h 30
1	1	2	1

Ne se prononce pas : 7

Concernant le seuil d'activité moyen par centre :

5/an en moyenne	10	12	20	pas souhaitable	ne se prononce pas
3	2	1	1	1	3

Ne se prononce pas : 1

Position finale :

Position commune : il faut pouvoir proposer au patient le meilleur traitement et non celui dont on dispose (12 réponses).

limiter aux centres ayant déjà une activité ACM routinière	limiter aux centres agréés greffes cardiaques	limiter à des centres ayant mis en place une convention avec un centre agréé greffe cardiaque
1	5	6
élargir à de nouveaux centres est un danger majeur	logique de la filière insuffisance cardiaque avancée pour laquelle le gold standard est la transplantation	sous réserve de mise en place de convention intercentres (comités pluridisciplinaires discutant l'indication)

VIII. RECHERCHE DE RECOMMANDATIONS ET/OU D'ÉVALUATIONS TECHNOLOGIQUES SUR INTERNET : LISTE DES SITES INTERNET CONSULTÉS

Sites francophones référençant des recommandations et/ou des rapports d'évaluation technologique

- Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, France
- Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé, Canada
- Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé, Canada
- Bibliothèque médicale AF Lemanissier, France
- Bibliothèque interuniversitaire de Médecine, France
- Catalogue et index des sites médicaux Francophones, France
- Centre belge d'*Evidence based Medicine*, Belgique
- Centre fédéral d'expertise des soins de santé, Belgique
- Comité d'évaluation et de diffusion des innovations technologiques, France
- Haute Autorité de Santé, France
- Santé Canada, Canada

Sites anglophones référençant des recommandations et/ou des rapports d'évaluation technologique

- *Adelaide Health Technology Assessment*, Australie
- *Agency for Healthcare Research and Quality*, États-Unis
- *Alberta Heritage Foundation for Medical Research*, Canada
- *Australian Safety and Efficacy Register of New Interventional Procedures – Surgical*, Australie
- *Blue Cross Blue Shield Association Technology Evaluation Center*, États-Unis
- *Centre for Reviews and Dissemination*, Royaume-Uni
- *CMA Infobase*, Canada
- *Guideline Advisory Committee*, Canada
- *Guidelines International Network*
- *Health Services Technology Assessment Text*, États-Unis
- *Horizon Scanning*, Australie
- *Institute for Clinical Systems Improvement*, États-Unis
- *Institute for Health Economics Alberta*, Canada
- *International Network of Agencies for Health Technology Assessment*
- *Intute Health & Life Sciences*, Royaume-Uni
- *Medical Services Advisory Committee*, Australie

- *Medical Services Plan, Canada*
- *Minnesota Department of Health – health Technology Avisory Committee, États-Unis*
- *National Coordinating Centre for Health Technology Assessment, Royaume-Uni*
- *National Guideline Clearinghouse, États-Unis*
- *National Institute for Health and Clinical Excellence, Royaume-Uni*
- *National Health Services Scotland, Royaume-Uni*
- *National Horizon Scanning Centre, Royaume-Uni*
- *National Library for Health, États-Unis*
- *New Zealand Health technology Assessment, Nouvelle-Zélande*
- *Ontario Medical Advisory Secretariat, Canada*
- *Prodigy, Royaume-Uni*
- *Scottish Intercollegiate Guidelines Network, Royaume-Uni*
- *Veterans Affairs Technology Assessment Program, États-Unis*

Sites de sociétés savantes

- *American College of Cardiology, États-Unis*
- *European Society of Cardiology, Europe*
- *Société française de cardiologie, France*

IX. ÉTUDES ANALYSÉES

Données d'efficacité en attente de transplantation

Tableau 34. Évaluations technologiques de l'assistance circulatoire mécanique

Évaluation technologique, année	Méthodologie	Période de recherche	Nombre patients	Durée moyenne d'implantation (j)	Matériel	Survie globale (%)	Survie jusqu'à transplantation (%)	Survie après transplantation (%)	Transplantés (%)	Toujours implantés à la fin du suivi (%)	Explantés (%)	Retour à domicile (%)	Retour après implantation (j)	Durée de maintien à domicile (j)
Anaes, 2001 (1)	Revue systématique 18 études 6 multicentriques 3 comparatives non randomisées (2 prospectives, 1 rétrospective) 15 séries de cas	1995-2001	29-258	17-165	Heartmate IP et VE, NOVACOR, Thoratec PVAD, CARDIOWEST		52-93 (n = 39) (n = 27)	1 an : 89 3 ans : 94 5 ans : 85 10 ans : 33	51-90 (n = 118) (n = 27)	0-64 (n = 29) (n = 14)	0-9 (n = 39) (n = 38)	9-64 (n = 58) (n = 14)	35-86	108
OMH, 2004 (13)	Revue systématique 27 études 11 comparatives non randomisées (3 prospectives, 7 rétrospectives) 16 séries de cas	2002-2004	20-283	14-258	NOVACOR , Heartmate IP et VE, Thoratec PVAD, BVS 5000, Micromed		64-82 (n = 165) (n = 66)	1 an : 78-92 3 ans : 79-84 5 ans : 72-82	39-80 (n = 36) (n = 54)	0-19 (n = 280) (n = 104)	0-8 (n = 39) (n = 36)	26 (n = 283) - 49 (n = 90)		82-184
NICE, 2005 (18)	Revue systématique 1 comparative non randomisée rétrospective	2003-2005	41	215	NOVACOR , Heartmate, Micromed, Thoratec PVAD			1 an : 7	78		0			
NIHR, 2006 (3)	Revue systématique 13 études 4 comparatives non randomisées (2 prospectives, 2 rétrospectives) 9 séries de cas	2003-2005	3-1 458	17-235	Heartmate IP, VE, NOVACOR , Thoratec IVAD, Toyobo, BVS 5000, Medos, LionHeart, Micromed, Jarvik 2000, Incor	1 an 64-80 [80 vs 56*] 3 et 4 ans 77 [77 vs 44*] n = 66-277	60-65 (n = 40-277)	1 an : 64-9 3-4 ans : 60-85 5 ans : 70 10 ans : 40	57-89 (n = 1348) (n = 40)		0,5-1 (n = 1458) (n = 243)			

(n =) : nombre de patients correspondant au pourcentage indiqué.

Données d'efficacité en attente de transplantation (suite)

Tableau 35. Études comparatives non randomisées issues de la recherche complémentaire évaluant l'assistance circulatoire mécanique

Auteur, année	Pays	Période inclusion	Nombre patients	Matériel (%)	Durée moyenne d'implantation (j)	Survie globale (%)	Survie jusqu'à transplantation (%)	Survie après transplantation (%)	Transplantés (%)	Toujours implantés à la fin du suivi (%)	Explantés (%) Retour à domicile (%)
Sharples, 2007 (31) Multicentrique, prospective, contrôle contemporain	RU	2002-2004	70 implantés (> 30 jours) 250 sous inotropes 71 dépendants 179 peu dépendants	Heartmate I VE (20) ; Thoratec PVAD (36) et IVAD (24) Heartmate II (1) ; Jarvik 2000 (9)	82-292	1 an : 52 vs NR		1 an : 84 vs 83	44 vs 74	7	6 41 durée moyenne d'hospitalisation 66,5 j [27-190]
Drakos, 2006 (32) Monocentrique, rétrospective, contrôle	NR	1993-2002	72 implantés 206 non implantés	Heartmate IP VE (92) ; CARDIOWEST (8)	57-292			1 mois : 92 vs 97** 1 an : 85 vs 92**			
Copeland, 2004 (34) Multicentrique, prospective, contrôle historique	USA	1993-2002	81 implantés 35 sous inotropes	CARDIOWEST	79,1	1 an : 70 vs 31*	79 vs 46*	1 an : 86 vs 69 5 ans : 64 vs 34			
Copeland, 2001 (35) Monocentrique, rétrospective	USA	1994-2000	43 23 26	CARDIOWEST NOVACOR Thoratec	84 86 45		75 vs 57 vs 38*				
Schulman, 2007 (36) Monocentrique, rétrospective	NR	2003-2006	65 27	Heartmate I Heartmate II, Micromed	134 +/- 124 vs 130 +/- 118*			1 an : 70 vs 68**	70 vs 83**		
Klotz, 2006 (37) Monocentrique, rétrospective	NR	NR	80 50	Heartmate VE et Novaco Micromed et Berlin Heart Incor	128 +/- 106 vs 138 +/- 131*		56 vs 52**	78 vs 78**	56 vs 46**		NR vs 6

NR : non renseigné.

*différence significative, $p < 0,05$; **différence non significative.

Données de sécurité en attente de transplantation

Tableau 36. Évaluations technologiques de l'assistance circulatoire mécanique

Évaluation technologique, année	Méthodologie	Période de recherche	Nombre patients	Durée moyenne d'implantation (j)	Matériel	Infections			Hémorragies/Tamponades			Embolies centrales		Défaillances mécaniques
						Tous types	Liées au DACM	Décès	Tous types	Ré-opération	Décès	Tous types	Décès	
Anaes, 2001 (1)	Revue systématique de 18 études 6 multicentriques 3 comparatives non randomisées (2 prospectives, 1 rétrospective) 5 séries de cas	1995-2001	27-258	17-165	Heartmate IP et VE, NOVACOR, Thoratec PVAD, CARDIOWEST	25-54 %	câble : 8-19 (14-16 %) poche : 2-12 (2-10 %) bactériémie : 21 (18 %) endocardite/médastinite : 2-9 (7-14 %)	5-16 (5-13 %)	5-35 (9-35 %)	5 (9 %)	Peropératoire : 2-3 (3-10 %)	9-25 (18-33 %) 1,6 pour 100 Patients-Mois		sans conséquences cliniques : 40 % nécessitant réintervention : 4-13 %
OMH, 2004 (13)	revue systématique de 27 études 11 comparatives non randomisées (3 prospectives, 7 rétrospectives) 16 séries de cas	2002-2004	20-283	14-258	NOVACOR, Heartmate IP et VE, Thoratec PVAD, BVS 500, Micromed	15-75 % [66 vs 46*] 5,3-31 pour 100 Patients-Mois	10-40 % sepsis : 3-13 % câble : 4-30 % ; 16 pour 100 Patients-Mois poche : 3-21 % ; 8 pour 100 Patients-Mois bactériémie : 34 % endocardite : 2-8 % absence de survenue : 75 % à 1 an ; 58 % à 2 ans	5-14 %	9-48 % 2 pour 100 Patients-Mois peropératoire ; 40 %	11-34 %	2-28 % 0,7-5 pour 100 Patients-Mois	2-7 %	2-9 pour 100 Patients-Mois remplacement : 3-15 % échec du système : 8 % absence de survenue : 90 % à 3 mois 82 % à 1 an	
NIHR, 2006 (3)	revue systématique de 13 études 4 comparatives non randomisées (2 prospectives, 2 rétrospectives) 9 séries de cas	2003-2005	3-1 458	17-235	Heartmate IP, VE, NOVACOR, Thoratec IVAD, Toyobo, BVS 5000, Medos, LionHeart, Micromed, Jarvik 2000, Incor	8-83 %	20-55 % câble : 20-45 ; 2,5-15 pour 100 Patients-Mois poche/pompe : 7 pour 100 Patients-Mois	5-20 %	35-40 %	20-33 %		10-20 % 2,6 pour 100 Patients-Mois	4,5 %	module de contrôle : 10-70 % dysfonctionnement : 4-13 %

Données de sécurité en attente de transplantation (suite)

Tableau 37. Études issues de la recherche complémentaire évaluant l'assistance circulatoire mécanique

Auteur, année	Pays	Période inclusion	Nombre patients	Matériel	Durée moyenne d'implantation (j)	Infections		Hémorragies/Tamponade		Embolies centrales		Défaillances mécaniques
						Liées au matériel	Décès	Réopération	Décès	Tous types	Décès	
Sharples , 2007 (31) Multientrique, prospective, contrôle contemporain	Royaume-Uni	2002-2004	70 implantés (> 30 jours) 250 sous inotropes (71 dépendant et 179 peu dépendant)	Heartmate I VE (20) ; Thoratec PVAD (36) et IVAD (24) Heartmate II (1) ; Jarvik 2000 (9)	82-292	septicémie : 24 pour 100 PM		18 pour 100 PM	14 %	3 pour 100 PM	10 %	échec du système : 6 pour 100 PM
Drakos , 2006 (32) Monocentrique, rétrospective, contrôle		1993-2002	72 206	Heartmate IP VE (92) ; CARDIOWEST (8)	57-292	septicémie < 1 mois : 9 vs 12 %** 2-12 mois : 15 vs 20**				< 1 mois : 5 vs 2,5 %** 2-12 mois : 1 vs 2 %**		absence de survenue 85 à 1 mois ; 67 à 6 mois décès 2 %
Copeland , 2004 (34) Multicentrique, prospective, contrôle historique	États-Unis	1993-2002	81 35	CARDIOWEST	79,1	1 mois câble : 2 (3 %) septicémie, médiastinite : 2 (3 %)	1 (1 %)	1 mois : 8 (10 %)	opérateur : 1 (1 %)	5 (6 %)	0	3 (4 %) décès : 1 %
Copeland , 2001 (35) Monocentrique, rétrospective	États-Unis	1994-2000	43 23 26	CARDIOWEST NOVACOR Thoratec	84 vs 86 vs 45	Sepsis** : 8/41 (20 %) vs 7 (30 %) vs 2 (8 %)	opérateur : 2 vs 2 vs 1			4 vs 24 vs 9 pour 100 PM	opérateur : 0 vs 3 vs 2	décès : 1 vs 0 vs 0
Schulman ., 2007 (36) Monocentrique, rétrospective		2003-2006	65 27	Heartmate I Heartmate II, Micromed	134 +/- 124 vs 130 +/- 118*	poche : 15 vs 0 %* câbles : 14 vs 7 %** endocardites : 3 vs 4 %**						
Klotz , 2006 (37) Monocentrique, rétrospective			80 50	Heartmate VE et NOVACOR Micromed et Incor	128 +/- 106 vs 138 +/- 131*	sepsis : 5 vs 5 %**			3 vs 1 %**			décès : 0 vs 4 %**

*différence significative, p < 0,05 ;**différence non significative.

*Données d'efficacité en attente de récupération myocardique***Tableau 38.** Évaluations technologiques de l'assistance circulatoire mécanique

Évaluation technologique, année	Méthodologie	Période de recherche	Nombre patients	Durée moyenne d'implantation (j)	Causes de défaillances cardiaques	Matériel	Survie jusqu'à explantation	Survie après explantation	Explantés	Transplantés après explantation	Recours à une assistance biventriculaire avant explantation
OMH, 2004 (13)	revue systématique 9 séries de cas	2002-2004	22-95		choc cardiogénique défaillances post-cardiotomique CM dilatée	Thoratec, BVS 5000, paracorporels	33-64 %	1 an : 86 % 5 ans : 77 %	0-36 %	14-50 %	39-52 %
NIHR, 2006 (3)	revue systématique 7 séries de cas 5 cas rapportés	2003-2005	2-28	11-190j	NR	NOVACOR, Heartmate, Thoratec PVAD, BVS 5000, Micromed	0-100 (n = 2)- (n = 28)	sans durée : 14 (64 %) 1 mois - 5,5 ans : 16 (57 %) 4-6 mois : 2(100 %)		8 (29 %) absence de transplantation : 1 an : 86 % 5 ans : 77 %	

*Données de sécurité en attente de récupération myocardique***Tableau 39.** Études issues de la recherche complémentaire évaluant l'assistance circulatoire mécanique

Auteur, année	Méthodologie	Période inclusion	Nombre patients	Durée moyenne d'implantation (j)	Causes de défaillances cardiaques	Matériel	Survie jusqu'à explantation (%)	Survie après explantation	Explantés	Transplantés
Birks, 2006 (40)	Multicentrique, série de cas	1999-2001	15	320 +/- 186	CM idiopathique dilatée (87 %) post chimiothérapie ou partum (13 %)	Heartmate I (n = 14) Heartmate II (n = 1)		1 an : 91 % 4 ans : 82 %	11 (73 %)	4 (27 %)
Dandel, 2005 (41)	Multicentrique, série de cas	1995-2004	32	132 +/- 138	CM dilatée idiopathique (100 %)	NOVACOR (n = 27), Heartmate (n = 3) Incor (n = 2)		5 ans : 78,3 %		11 (34 %) 8/10 ont fait une IC 3/22 n'ont pas fait d'IC au cours des 3 ans après explantation

Tableau 40. Évaluations technologiques de l'assistance circulatoire mécanique

Évaluation technologique, année	Méthodologie	Période de recherche	Nombre patients	Causes de défaillances cardiaques	Matériel	Infections		Hémorragies	Embolies centrales	Défaillances mécaniques	
						Tous types	Liées au DACM				Décès
OMH, 2004 (13)	revue systématique 9 séries de cas	2002-2004	22-95	choc cardiogénique, défaillances post-cardiotomique CM dilatée	Thoratec, BVS 5000, paracorporels	20-80 %	septicémie : 26 % infection des canules : 20 %	20 %	62-78 %	38 % décès : 22 %	décès : 6 %

Tableau 41. Études issues de la recherche complémentaire évaluant l'assistance circulatoire mécanique

Auteur, année	Période inclusion	Nombre patients	Durée moyenne d'implantation (j)	Causes de défaillances cardiaques	Matériel	Infections sévères		Hémorragies/Tamponade		Embolies	Défaillances mécaniques nécessitant explantation
						À l'explantation	Décès	Ré-opération	Décès		
Birks, 2006 (40) Multicentrique, série de cas	1999-2001	15	320 +/- 186	CM idiopathique dilatée (87 %) postchimiothérapie ou partum (13 %)	Heartmate I (n = 14) Heartmate II (n = 1)	3 (20 %)					1 (7 %) taux d'absence de survenue : 1 an : 100 % 4 ans : 89 %
Dandel, 2005 (41) Multicentrique, série de cas	1995-2004	32	132 +/- 138	CM dilatée idiopathique (100 %)	NOVACOR (n = 27) Heartmate (n = 3) Incor (n = 2)		1 semaine avant explantation 1 (10 %) 2,5 ans après explantation 1 (10 %)	1 semaine avant explantation 1 (10 %)		pulmonaire 4 mois après explantation 1 (10 %)	

CM : cardiomyopathie.

Données d'efficacité en situation de thérapie définitive

Tableau 42. Études évaluant l'assistance circulatoire mécanique

Auteur, année	Pays	Période inclusion	Nombre patients	Matériel (%)	Durée moyenne d'implantation (j)	Survie globale (%)	Retour à domicile (n) et durée d'hospitalisation (j)
Park, 2005 (30) Multicentrique essai thérapeutique randomisé, contrôlé REMATCH	États-Unis	1999-2001	68 implantés 61 sous inotropes	Heartmate VE		1 an : 52 vs 25* 1998-1999 : 44 vs 23 2000-01 : 59 vs 35 < 60 ans : 74 vs 33* 60-69 ans : 47 vs 15* 2 ans : 29 vs 13* 1998-1999 : 21 vs 9 2000-01 : 38 vs 29	durée moyenne d'hospitalisation : 88 vs 24 médiane de survie : 408 vs 150 durée moyenne hors de l'hôpital : 340 vs 106
Milano, 2006 (33) Multicentrique prospective, contrôle non contemporain	États-Unis	2003-2005	18 implantés 61 sous inotropes essai REMATCH	Heartmate I (89 %) Heartmate II (11 %)		1 an : 60 vs 25	16 (89 %) durée moyenne d'hospitalisation : 21 [14-111]

Données de sécurité en situation de thérapie définitive

Tableau 43. Études évaluant l'assistance circulatoire mécanique

Auteur, année	Période inclusion	Nombre patients	Matériel	Infections			Hémorragies/Tamponade			Embolies centrales		Défaillances mécaniques	
				Non liées au matériel	Liées au matériel	Décès	Tous types	Ré-opération	Décès	Tous types	Décès	Tous types	Décès
Park, 2005 (30) Multicentrique, essai thérapeutique randomisé, contrôlé	2001-2003	68 implantés 61 sous inotropes	Heartmate VE	sepsis : 51 pour 100 PA	3 mois : 30 pour 100 PA, 51 % poche, câble : 41 pour 100 PA, 35 % pompe, greffons : 23 pour 100 PA, 19 %	21 (37%)	non liées au matériel : 60 pour 100 PA opératoire : 46 pour 100 PA, 41 %		Peropératoire : 1 (1,5 %)	39 pour 100 PA, 44 %	7 (10 %)	suspectées : 75 pour 100 PA composants internes 48 %, externes 52 % thrombose : 6 pour 100 PA, 4 % échec du système : 8 pour 100 PA, 10 % absence de remplacement : 1 an 87 % 2 ans 37 %	11 (16 %)
Milano, 2006 (33) Multicentrique, prospective, contrôle non contemporaine	2003-2005	18 implantés 61 sous inotropes essai REMATCH	Heartmate I (89 %), Heartmate II (11 %)		< 2 mois : 0 2-12 mois : endocardites 1 (5,5 %)			< 2 mois : 2 (11 %)		< 2 mois : 1 (5,5 %) 2-12 mois : 3 (17 %)		remplacement lié à un arrêt ou une infection généralisée : 3 (17 %) réadmissions : 50 %	

PA : Patients-Années.

*Données d'efficacité toutes situations confondues***Tableau 44.** Registres évaluant l'assistance circulatoire mécanique

Auteur, année	Pays	Période de suivi	Nombre patients	Matériel (%)	Durée moyenne d'implantation (j)	Survie globale (%)	Survie jusqu'à transplantation (%)	Transplantés (%)	Toujours implantés à la fin du suivi (%)	Explantés (%)	Retour à domicile
Deng, 2005 (38) Registre MCSD	International	2002-2004	655 implantés	Heartmate IP VE, XVE, NOVACOR PC, PCq, Thoratec PVAD, BVS 5000, Biomedicus, Medos, Micromed, Jarvik 2000, CARDIOWEST			1 mois : 83 3 mois : 74 6 mois : 67 1 an : 50				
Young, 2007 (39) Registre INTERMACs	États-Unis	2006-2007	156 implantés	Abiocor TAH, Heartmate IP VE, XVE, NOVACOR PC, PCq, Thoratec PVAD, IVAD, Micromed, CARDIOWEST, Ventracor, Excor, Incor, Medos, Orqis, Toyobo, Heartware, Jarvik 2000, LionHeart, BVS 5000,			1 mois : 86 3 mois : 78 6 mois : 74 1 an : 50	3 mois : 23 6 mois : 31	3 mois : 44	3 mois : 1 6 mois : 3	58 % sans connaître le statut « implantés ou non »

*Données de sécurité toutes situations confondues***Tableau 45.** Registres évaluant l'assistance circulatoire mécanique

Auteur, année	Période inclusion	Nombre patients	Matériel	Infections		Hémorragies/Tamponade		Embolies		Défaillances mécaniques	
				Liées au matériel	Décès	Réopération	Décès	Centrales	Décès	Tous types	Décès
Deng, 2005 (38) Registre international MCSD	2002-2004	655 implantés	Heartmate IP VE, XVE, NOVACOR PC, PCq, Thoratec PVAD, BVS 5000, Biomedicus, Medos, Micromed, Jarvik 2000, CARDIOWEST	sepsis, poche, câble, greffons : 32 % (chiffre absolu non renseigné)	14 (8%)	33 %	27 (15 %)	14 %	18 (10 %)	10 %	0
Young, 2007 (39) Registre américain INTERMACs	2006-2007	156 implantés	Abiocor TAH, Heartmate IP VE, XVE, NOVACOR PC, PCq, Thoratec PVAD, IVAD, Micromed, CARDIOWEST, Ventracor, Excor, Incor, Medos, Orqis, Toyobo, Heartware, Jarvik 2000, LionHeart, BVS 5000	sepsis, poche, câble, greffons : 45 (29 %)		40 (26 %)		24 (15 %)		14 (9 %)	
				< 30 jours : 21 % ≥ 30 jours : 79 pour 100 Patients-Années (PA)		< 30 jours : 25 % ≥ 30 jours : 38 pour 100 PA		< 30 jours : 13,5 % ≥ 30 jours : 9 pour 100 PA		< 30 jours : 13,5 % ≥ 30 jours : 9 pour 100 PA	
						absence de survenue 1 mois : 77 % 6 mois : 73 %		absence de survenue 1 mois : 85 % 6 mois : 81 %		absence de survenue 1 mois : 96 % 6 mois : 80 %	

RÉFÉRENCES

1. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Evaluation de l'assistance ventriculaire en attente ou en alternance à la transplantation cardiaque. Evaluation technologique. Paris: Anaes; 2001.
2. Broustet JP. L'insuffisance cardiaque. Paris: John Libbey Eurotext; 1998.
3. Sharples L, Buxton M, Caine N, Cafferty F, Demiris N, Dyer M, *et al.* Evaluation of the ventricular assist device programme in the UK. *Health Technol Assess* 2006;10(48).
4. Jondeau G, Aumont MC, Aupetit JF, Cohen-Solal A, Davy JM, Degroote P, *et al.* Insuffisance cardiaque et cardiomyopathies. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2006;99(2 Suppl):3-79.
5. European Society of Cardiology, Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, *et al.* Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: full text (update 2005). http://www.escardio.org/NR/rdonlyres/8A2848B4-5DEB-41B9-9A0A-5B5A90494B64/0/guidelines_CHF_FT_2005.pdf
6. Functional capacity and objective assessment. In: American Heart Association, ed. Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and great vessels / the criteria committee of the New York Heart Association. Boston: Little Brown; 1994. p. 253-255.
7. Clegg AJ, Scott DA, Loveman E, Colquitt J, Hutchinson J, Royle P, *et al.* The clinical and cost-effectiveness of left ventricular assist devices for end-stage heart failure: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2005;9(45).
8. Zannad F, Briancon S, Juilliere Y, Mertes PM, Villemot JP, Alla F, *et al.* Incidence, clinical and etiologic features, and outcomes of advanced chronic heart failure: the EPICAL Study. *J Am Coll Cardiol* 1999;33(3):734-42.
9. Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, *et al.* Harrison's principles of internal medicine. 16ème édition. Maidenhead: McGraw-Hill International; 2007.
10. Alla F, Zannad F, Filippatos G. Epidemiology of acute heart failure syndromes. *Heart Fail Rev* 2007;12(2):91-5.
11. Nieminen MS, Harjola VP. Definition and epidemiology of acute heart failure syndromes. *Am J Cardiol* 2005;96(6A):5G-10G.
12. Blackledge HM, Tomlinson J, Squire IB. Prognosis for patients newly admitted to hospital with heart failure: survival trends in 12 220 index admissions in Leicestershire 1993-2001. *Heart* 2003;89(6):615-20.
13. Medical Advisory Secretariat. Left ventricular assist devices. Health technology scientific literature review. Toronto (ON): Ministry of Health and Long-Term Care; 2004.
14. Cowie MR, Mosterd A, Wood DA, Deckers JW, Poole-Wilson PA, Sutton GC, *et al.* The epidemiology of heart failure. *Eur Heart J* 1997;18(2):208-25.
15. Comité d'évaluation et de diffusion des innovations technologiques, Edlinger C, Fay AF, Vongmany N, Cesari A, Charpentier E, *et al.* Dispositifs d'assistance cardiaque mécanique. Paris: CEDIT; 2007.
16. Mehta R, Feldman D. Acute decompensated heart failure: best evidence and current practice. *Minerva Cardioangiol* 2005;53(6):537-47.
17. Mebazaa A, Payen D. L'insuffisance cardiaque aiguë. Paris: Springer; 2006.
18. National Institute for Health and Clinical Excellence. Short-term circulatory support with left ventricular assist devices as a bridge to cardiac transplantation or recovery. Interventional procedure guidance 177. London: Nice; 2006.
19. American College of Cardiology, American Heart Association, Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, *et al.* ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult. *Circulation* 2005;112(12):e154-e235.
20. Haute autorité de santé. Newliving CHF, stimulateur cardiaque implantable avec stimulation atriobiventriculaire pour resynchronisation, dit "triple chambre". Avis de

la commission d'évaluation des produits et prestations du 14 décembre 2005. Saint Denis La Plaine: HAS; 2005.

21. Haute autorité de santé. Défibrillateurs cardiaques automatiques implantables (DCI), simple chambre, double chambre, avec stimulateur atrio-biventriculaire pour resynchronisation, dit "triple chambre". Avis de la commission d'évaluation des produits et prestations du 20 décembre 2006. Saint Denis La Plaine: HAS; 2006.

22. Agence de la biomédecine. Rapport annuel bilan des activités de l'agence de la biomédecine 2006. Saint-Denis-La-Plaine: Agence de la biomédecine; 2007.

23. Comité d'évaluation et de diffusion des innovations technologiques. Dispositifs d'assistance cardiaque mécanique. Les recommandations 03.03/Re1/04. Paris: CEDIT; 2004.

24. Ohuchi K, Takatani S. Currently available ventricular-assist devices: capabilities, limitations and future perspectives. *Expert Rev Med Devices* 2006;3(2):195-205.

25. Flecher E, Joudinaud T. Expériences cliniques avec les nouvelles assistances ventriculaires mécaniques électromagnétiques. *Ann Cardiol Angéiol* 2006;55(5):276-81.

26. Hoshi H, Shinshi T, Takatani S. Third-generation blood pumps with mechanical noncontact magnetic bearings. *Artif Organs* 2006;30(5):324-38.

27. Boehmer JP. Device therapy for heart failure. *Am J Cardiol* 2003;91(6A):53D-9D.

28. Pavie A, Leprince P, Bonnet N, Leger P, Gandjbakhch I. Quoi de neuf en assistance circulatoire mécanique ? Des indications au matériel. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2006;99(2):164-70.

29. Circulaire DHOS-F2-O/DSS-1 A n°2004-36 du 2 février 2004 relative à la campagne budgétaire pour 2004 des établissements sanitaires financés par dotation globale. *Bulletin Officiel* 2004;2004-9.

30. Park SJ, Tector A, Piccioni W, Raines E, Gelijns A, Moskowitz A, *et al.* Left ventricular assist devices as destination therapy: a new look at survival. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;129(1):9-17.

31. Sharples LD, Cafferty F, Demitis N, Freeman C, Dyer M, Banner N, *et al.* Evaluation of the clinical effectiveness of the Ventricular Assist Device Program in the United Kingdom (EVAD UK). *J Heart Lung Transplant* 2007;26(1):9-15.

32. Drakos SG, Kfoury AG, Long JW, Stringham JC, Gilbert EM, Moore SA, *et al.* Effect of mechanical circulatory support on outcomes after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2006;25(1):22-8.

33. Milano CA, Lodge AJ, Blue LJ, Smith PK, Felker GM, Hernandez AF, *et al.* Implantable left ventricular assist devices: new hope for patients with end-stage heart failure. *N C Med J* 2006;67(2):110-5.

34. Copeland JG, Smith RG, Arabia FA, Nolan PE, Sethi GK, Tsau PH, *et al.* Cardiac replacement with a total artificial heart as a bridge to transplantation. *N Engl J Med* 2004;351(9):859-67.

35. Copeland JG, Smith RG, Arabia FA, Nolan PE, Mehta VK, McCarthy MS, *et al.* Comparison of the CardioWest total artificial heart, the Novacor left ventricular assist system and the Thoratec ventricular assist system in bridge to transplantation. *Ann Thorac Surg* 2001;71(3 Suppl):S92-S97.

36. Schulman AR, Martens TP, Christos PJ, Russo MJ, Comas GM, Cheema FH, *et al.* Comparisons of infection complications between continuous flow and pulsatile flow left ventricular assist devices. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;133(3):841-2.

37. Klotz S, Stypmann J, Welp H, Schmid C, Drees G, Rukosujew A, *et al.* Does continuous flow left ventricular assist device technology have a positive impact on outcome pretransplant and posttransplant? *Ann Thorac Surg* 2006;82(5):1774-8.

38. Deng MC, Edwards LB, Hertz MI, Rowe AW, Keck BM, Kormos R, *et al.* Mechanical circulatory support device database of the International Society for Heart and Lung Transplantation. Third annual report: 2005. *J Heart Lung Transplant* 2005;24(9):1182-7.

39. Young JB, Naftel D. The role of INTERMACS in facilitating device development. Interagency registry for mechanically assisted circulatory support. <http://www.uab.edu/ctsresearch/intermacs/presentations.htm> [consulté le 10-9-2007].

40. Birks EJ, Tansley PD, Hardy J, George RS, Bowles CT, Burke M, *et al.* Left ventricular assist device and drug therapy for the reversal of heart failure. *N Engl J Med* 2006;355(18):1873-84.
41. Dandel M, Weng Y, Siniawski H, Potapov E, Lehmkuhl HB, Hetzer R. Long-term results in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy after weaning from left ventricular assist devices. *Circulation* 2005;112(9 Suppl I):I37-I45.
42. Dossier thématique : évaluation thérapeutique. *Presse Méd* 2007;36(3 Cahier 2):453-560.
43. Edmunds LH, Clark RE, Cohn LH, Grunkemeier GL, Miller DC, Weisel RD. Guidelines for reporting morbidity and mortality after cardiac valvular operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;112(3):708-11.
44. Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, Heitjan DF, Stevenson LW, Dembitsky W, *et al.* Long-term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure. *N Engl J Med* 2001;345(20):1435-43.
45. Bentz B, Hupcey JE, Polomano RC, Boehmer JP. A retrospective study of left ventricular assist device-related infections. *J Cardiovasc Manag* 2004;15(1):9-16.
46. El-Banayosy A, Körfer R, Arusoglu L, Kizner L, Morshuis M, Milting H, *et al.* Device and patient management in a bridge-to-transplant setting. *Ann Thorac Surg* 2001;71(3 Suppl):S98-102.
47. Farrar DJ, Reichenbach SH, Rossi SA, Weidman JR. Development of an intracorporeal Thoratec ventricular assist device for univentricular or biventricular support. *ASAIO J* 2000;46(3):351-3.
48. Carrier M, Perrault LP, Bouchard D, Pellerin M, Racine N, White M, *et al.* Effect of left ventricular assist device bridging to transplantation on donor waiting time and outcomes in Canada. *Can J Cardiol* 2004;20(5):501-4.
49. Long JW, Kfoury AG, Slaughter MS, Silver M, Milano C, Rogers J, *et al.* Long-term destination therapy with the HeartMate XVE left ventricular assist device: improved outcomes since the REMATCH study. *Congest Heart Fail* 2005;11(3):133-8.
50. Dowling RD, Park SJ, Pagani FD, Tector AJ, Naka Y, Icenogle TB, *et al.* HeartMate VE LVAS design enhancements and its impact on device reliability. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;25(6):958-63.
51. Miller LW, Pagani FD, Russell SD, John R, Boyle AJ, Aaronson KD, *et al.* Use of a continuous-flow device in patients awaiting heart transplantation. *N Engl J Med* 2007;357(9):885-96.
52. Sharples LD, Dyer M, Cafferty F, Demir N, Freeman C, Banner NR, *et al.* Cost-effectiveness of ventricular assist device use in the United Kingdom: results from the evaluation of ventricular assist device programme in the UK (EVAD-UK). *J Heart Lung Transplant* 2006;25(11):1336-43.
53. DiGiorgi PL, Reel MS, Thornton B, Burton E, Naka Y, Oz MC. Heart transplant and left ventricular assist device costs. *J Heart Lung Transplant* 2005;24(2):200-4.
54. Bank AJ, Mir SH, Nguyen DQ, Bolman RM, Shumway SJ, Miller LW, *et al.* Effects of left ventricular assist devices on outcomes in patients undergoing heart transplantation. *Ann Thorac Surg* 2000;69(5):1369-74.
55. Miller LW, Nelson KE, Bostic RR, Tong K, Slaughter MS, Long JW. Hospital costs for left ventricular assist devices for destination therapy: lower costs for implantation in the post-REMATCH era. *J Heart Lung Transplant* 2006;25(7):778-84.
56. BlueCross and BlueShield Association. Special report: cost-effectiveness of left-ventricular assist devices as destination therapy for end-stage heart failure. *Technol Eval Center* 2004;19(2).
57. Oz MC, Gelijns AC, Miller L, Wang C, Nickens P, Arons R, *et al.* Left ventricular assist devices as permanent heart failure therapy: the price of progress. *Ann Surg* 2003;238(4):577-85.
58. Moskowitz AJ, Rose EA, Gelijns AC. The cost of long-term LVAD implantation. *Ann Thorac Surg* 2001;71(3 Suppl):S195-S198.
59. Girling AJ, Freeman G, Gordon JP, Poole-Wilson P, Scott DA, Lilford RJ. Modeling payback from research into the efficacy of left-ventricular assist devices as destination therapy. *Int J Technol Assess Health Care* 2007;23(2):269-77.

60. Collège des économistes de la santé. Guide méthodologique pour l'évaluation économique des stratégies de santé. Recommandations méthodologiques. Paris: CES; 2003.

61. International Society for Heart and Lung Transplantation, Gronda E, Bourge RC, Costanzo MR, Deng M, Mancini D, *et al.* Heart rhythm considerations in heart transplant candidates and considerations for ventricular assist devices: guidelines for the care of cardiac transplant candidates, 2006. *J Heart Lung Transplant* 2006;25(9):1043-56.

62. Décret n°2006-1497 du 29 novembre 2006 fixant les règles particulières de la matériovigilance exercée sur certains dispositifs médicaux et modifiant le code de la santé publique (Dispositions réglementaires). *Journal Officiel*;1^{er} décembre 2006.

63. Arrêté du 26 janvier 2007 relatif aux règles particulières de la matériovigilance exercée sur certains dispositifs médicaux, pris en application de l'article L. 5212-3 du code de la santé publique. *Journal Officiel*;10 février 2007.

64. Direction générale de la santé, Institut national de la santé et de la recherche médicale, Abenhaim L, Le Gales C. Analyse des connaissances disponibles sur des problèmes de santé sélectionnés, leurs déterminants, et les stratégies de santé publique. Définition d'objectifs. Rapport du GTNDO. Paris: DGS; 2003.

65. Circulaire DHOS/04 n°2006-293 du 3 juillet relative à l'activité de soins de chirurgie cardiaque. *Bulletin Officiel* 2006;06-08.

66. Décret n°2006-77 du 24 janvier 2006 relatif aux conditions d'implantation applicables aux activités de soins de chirurgie cardiaque et modifiant le code de la santé publique (Dispositions réglementaires). *Journal Officiel*;27 janvier 2006.

67. Décret n°2006-78 du 24 janvier 2006 relatif aux conditions techniques de fonctionnement applicables aux activités de soins de chirurgie cardiaque et modifiant le code de la santé publique (Dispositions réglementaires). *Journal Officiel*;27 janvier 2006.