



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION NATIONALE D'EVALUATION DES DISPOSITIFS MEDICAUX ET DES
TECHNOLOGIES DE SANTE

AVIS DE LA COMMISSION

10 janvier 2012

CONCLUSIONS	
Nom :	HEARTMATE II , dispositif d'assistance circulatoire mécanique (DACM) à débit continu (non pulsatile) électrique intracorporel monoventriculaire gauche
Modèle	Un seul modèle disponible
Fabricant :	THORATEC CORPORATION (Etats-Unis)
Demandeur :	THORATEC EUROPE LIMITED (France)
Données disponibles :	- <u>Données fournies lors de la demande d'inscription</u> Sur la base des données spécifiques (1 étude en attente de transplantation) et des données non spécifiques analysées dans son rapport d'évaluation technologique sur l'assistance circulatoire mécanique, la Commission avait conclu dans son avis du 12/12/2007 à un service suffisant et une Amélioration majeure du Service Attendu (ASA I) en l'absence d'alternative. Elle avait conditionné le renouvellement d'inscription à participation à un protocole de suivi prospectif et exhaustif de toutes les implantations d'ACM réalisées dans les établissements de santé autorisés. - <u>Données fournies lors de la précédente demande de modification des conditions d'inscription</u> Aucune étude spécifique au HEARTMATE II n'avait été fournie. La Commission avait considéré dans son complément d'avis du 01/06/2010 que les modifications apportées aux composants externes du système ne remettaient pas en cause le service attendu suffisant du dispositif. - <u>Nouvelles données disponibles</u> <i>Données non spécifiques :</i> Les données du registre national prospectif américain INTERMACS publiées dans son 3^{ème} rapport annuel ont permis d'analyser l'efficacité de l'assistance mécanique de longue durée aux Etats-Unis entre juin 2006 et septembre 2010 chez 2868 patients implantés dans 79 centres dont 2506 pour une assistance monoventriculaire gauche. Les données de sécurité analysées publiées dans son 2^{ème} rapport annuel portaient sur les 1092 patients implantés entre juin 2006 et mars 2009. <i>Données spécifiques :</i> Les résultats mises à jour de l'étude américaine prospective multicentrique (analysée dans le dossier initial) ont évalué l'utilisation du HEARTMATE II chez de patients en insuffisance cardiaque avancée en attente de transplantation. Les résultats d'efficacité et de sécurité présentés portent au total sur les 281 patients premiers patients inclus entre mars 2005 et avril 2008 et suivis pendant au moins 18 mois. Une étude américaine prospective, multicentrique, randomisée a comparé les résultats du HEARTMATE II à flux continu et du HEARTMATE XVE à flux pulsatile chez des patients en insuffisance cardiaque terminale et non candidats à la transplantation (implantation en thérapie définitive). Cette étude a inclus 200 patients implantés entre mars 2005 et mai 2007 et suivis pendant 24 mois. Une analyse post-hoc a été réalisée dans le cadre de cette étude et de son extension

	(jusqu'en janvier 2010) afin de comparer dans le groupe implanté par HEARTMATE II, les résultats des 401 patients âgés de moins de 70 ans et des 234 patients de plus de 70 ans. Dans cette étude en thérapie définitive, une cohorte supplémentaire a permis d'implanter un HEARTMATE II entre mars 2005 et décembre 2008 chez 24 patients de surface corporelle (SC) comprise entre 1,2 et 1,5 m² (le HEARTMATE XVE étant contre indiqué en cas de SC < 1,5 m²). Deux études médico-économiques ont été fournies : - l'étude de Slaughter et al. a comparé les coûts hospitaliers associés au traitement de patients implanté avec une assistance monoventriculaire gauche intracorporelle à débit continu (HEARTMATE II) ou à débit pulsatile ; - l'étude médico-économique de Rogers et al. a évalué le ratio coût-efficacité de l'implantation de DACM monoventriculaire à débit continu (HEARTMATE II) versus le traitement médical optimal chez les patients en insuffisance cardiaque avancée et l'a comparé à celui de l'implantation d'un DACM monoventriculaire pulsatile. La Commission constate que l'étude post-inscription demandée dans ses précédents avis n'a pas encore été mise en place. <i>Données de matériovigilance :</i> Au 1^{er} janvier 2011, 10 signalements de matériovigilance ont été rapportés en France et 76 dans le reste de l'Europe.
Service Rendu (SR) : Service Attendu (SA) :	Service Rendu Suffisant pour le renouvellement d'inscription en raison de : - l'intérêt thérapeutique du produit et sa place dans la stratégie thérapeutique, - l'intérêt de santé publique au vu de la gravité de la pathologie. Service Attendu Suffisant pour la levée de la non indication pour les patients de surface corporelle comprise entre 1,2 et 1,5 m², de la contre indication chez les patients d'âge supérieur ou égal à 70 ans et l'ajout des nouvelles références de canules d'entrée et de sortie, en raison de : - l'intérêt thérapeutique du produit et sa place dans la stratégie thérapeutique, - l'intérêt de santé publique au vu de la gravité de la pathologie
Indications :	La Commission ayant acté la levée de la non indication pour les patients de surface corporelle comprise entre 1,2 et 1,5 m² et de la contre indication pour les patients d'âge supérieur ou égal à 70 ans, les indications de HEARTMATE II doivent être modifiées comme suit. Le DACM HEARTMATE II est indiqué lorsque la surface corporelle du patient est ≥ 1,2 m² dans les situations suivantes : ▪ 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 bi ventriculaire, lorsque la vie est menacée malgré un traitement optimal, et au terme d'une concertation pluridisciplinaire. Les contre-indications au HEARTMATE II sont : - dysfonction pulmonaire sévère, hypertension artérielle pulmonaire fixée ; - insuffisance hépatique sévère (cirrhose, hypertension portale, ...) ; - 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 ; - rupture septale non traitée ; - surface corporelle < 1,2 m². Pour les patients d'âge supérieur ou égal à 70 ans, une évaluation approfondie à la recherche des co-morbidités et autres facteurs de risque incluant une évaluation gériatrique doit être effectuée. La décision d'implantation doit être réalisée au terme d'une concertation pluridisciplinaire afin de sélectionner les seuls patients pouvant en attendre un bénéfice suffisant. La participation d'un gériatre est plus particulièrement recommandée pour les patients de plus de 70 ans.
Eléments conditionnant le SA / SR : - Spécifications techniques :	Le fabricant devra s'engager par écrit à satisfaire aux exigences suivantes : - assurer la compatibilité de son dispositif aux systèmes français d'alimentation : prise de courant électrique, circuits d'air comprimé hospitalier... - assurer des prestations minimales associées aux DACM : <u>En permanence :</u> - fournir une hot-line (24h / 24h, 7j / 7j) capable de répondre par téléphone aux questions techniques des utilisateurs et du patient ; - fournir un service de dépannage capable d'intervenir dans les 24 heures qui suivent la demande ; - 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. <u>Avant l'implantation :</u> - assurer une formation de l'ensemble des personnels amenés à intervenir sur le système d'assistance circulatoire. <u>A l'implantation :</u> - fournir le DCAM dans les 24 heures qui suivent la demande ; - 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 ; <u>Du séjour en réanimation au retour à domicile :</u> - fournir en double les pièces indispensables qui doivent suivre le patient lors de ses hospitalisations, puis en centre de rééducation, et ensuite à son domicile ; - mettre à disposition une prestation de maintenance, réalisée par le fabricant ou un autre prestataire de service formé à ces systèmes, avec au moins : - un service après vente pièces et main d'œuvre dont la durée est à préciser ; - une maintenance du dispositif implanté et de la partie extra-corporelle ; - une maintenance de la console ; - le changement des batteries.
- Modalités de prescription et d'utilisation :	La Commission recommande que l'ACM soit pratiquée uniquement dans des centres satisfaisant à des critères de moyens, de compétences et d'organisation. Chaque centre doit disposer : - d'une unité de traitement de l'insuffisance cardiaque avec au moins 2 cardiologues - d'une équipe chirurgicale formée à l'ACM : 2 chirurgiens cardiaques, 2 anesthésistes réanimateurs, 2 perfusionnistes et 1 équipe paramédicale - d'un comité dédié à l'ACM et à la greffe cardiaque afin de discuter l'indication - de plusieurs DACM dont 1 au moins adapté aux petites surfaces corporelles

De plus, le centre doit assurer la continuité des soins (7j/7 et 24h24) à toutes les phases du traitement : chirurgie, réanimation, hospitalisation, suivi des patients. Il doit s'engager à participer au protocole de suivi.

Afin de couvrir le besoin en ACM, la Commission recommande 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. En fonction de l'évolution des besoins et de leur couverture, il pourra être nécessaire d'autoriser des équipes volontaires n'effectuant pas de transplantation cardiaque. Elles devront mettre en place une convention écrite avec un établissement la pratiquant afin de discuter ensemble l'indication.

Amélioration du SA / SR :	- Pour le renouvellement d'inscription : absence d'Amélioration du Service Rendu (ASR V) par rapport aux DACM à flux continu. - Pour la modification des conditions d'inscription : absence d'Amélioration du Service Attendu (ASA V) par rapport aux DACM à flux continu.
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	5 ans
Conditions du renouvellement :	La Commission renouvelle sa demande de suivi prospectif et exhaustif de toutes les implantations d'ACM. L'entreprise devra s'engager à participer à un protocole de suivi de toutes les implantations réalisées dans les établissements de santé autorisés. 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 : ▪ taux de survie ; ▪ pourcentage de malades transplantés, sevrés ou toujours sous assistance ; ▪ durée de l'assistance ; ▪ données sur le retour à domicile ; ▪ défaillances mécaniques ; ▪ complications (en distinguant si possible les complications directement liées au dispositif de celles qui ne le sont pas) : hémorragiques ; thromboemboliques ; infectieuses.
Population cible :	Entre 600 et 1800 par an. La population des patients faisant l'objet de la modification d'indication ne peut être distinguée.

ARGUMENTAIRE

Nature de la demande

- Demande de renouvellement d'inscription sur la liste des produits et prestations mentionnés à l'article L 165-1 du code de la Sécurité Sociale.

La demande concerne le renouvellement d'inscription du dispositif HEARTMATE II et de la prestation qui lui est associée.

- Demande de modification des conditions d'inscription sur la liste des produits et prestations mentionnés à l'article L 165-1 du code de la Sécurité Sociale.

Les demandes de modification des conditions d'inscription concernent la suppression de la non indication pour les patients de surface corporelle comprise entre 1,2 m² et 1,5 m² et la levée de la contre indication pour les patients âgés de plus de 70 ans. Le demandeur souhaite également l'ajout des références de nouvelles canules d'entrée et de sortie enduite d'héparine en remplacement des anciennes références non enduites, fournies dans le kit d'implantation.

■ Conditionnement

Le dispositif HEARTMATE II est proposé dans 1 kit (cf. annexe II).

■ Applications

La demande concerne les indications suivantes chez les patients de surface corporelle $\geq 1,2 \text{ m}^2$:

- 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 bi ventriculaire, lorsque la vie est menacée malgré un traitement optimal, et au terme d'une concertation pluridisciplinaire.

Caractéristiques du produit et de la prestation associée

■ Marquage CE

DMIA, notification par BSI (n°0086), Royaume Uni

■ Description

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 à sang 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. Son débit maximal peut atteindre 10 l/min.

L'unité de contrôle portée par le patient à la ceinture transmet les signaux de commande à la pompe et l'alimentation électrique à la pompe via la ligne percutanée. Elle enregistre les données de la pompe et déclenche les alarmes.

- Sources d'alimentation :

Deux batteries rechargeables portables 14V Li-ion, fixées aux porte-batteries sont reliées à l'unité de contrôle (autonomie de 6 à 10 heures selon les conditions d'utilisation). Un chargeur de batterie

universel (UBS) permet de recharger 4 batteries simultanément. Un module d'alimentation (power module) permet le branchement sur une alimentation secteur pendant les périodes de repos et de sommeil ou sur un branchement spécifique durant les trajets en voiture.

- Modules de contrôle des 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.

■ **Acte ou prestation associée**

Les actes de pose d'une assistance circulatoire mécanique mono ventriculaire interne, par thoracotomie avec ou sans circulation extra-corporelle (Codes : EQLA007, EQLA008) d'implantation correspondants sont décrits à la classification commune des actes médicaux (CCAM) mais ne sont pas pris en charge par l'assurance maladie. La HAS a évalué en 2007 ces actes en vue de leur prise en charge. Elle a conclu à un Service Attendu (SA) suffisant et une Amélioration du Service Attendu élevée et émis un avis favorable au remboursement de ces actes.

Selon les modalités d'inscription à la LPP publiées au JO du 29/01/2009, le fabricant doit assurer les prestations minimales associées aux DACM suivantes :

✓ en permanence :

- fournir une hot-line (24 h / 24 h, 7j / 7j) capable de répondre par téléphone aux questions techniques des utilisateurs et du patient ;
- fournir un service de dépannage capable d'intervenir dans les 24 heures qui suivent la demande ;
- 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 :

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

à l'implantation :

- fournir le DCAM dans les 24 heures qui suivent la demande ;
- 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 ;

✓ du séjour en réanimation au retour à domicile :

- fournir en double les pièces indispensables qui doivent suivre le patient lors de ses hospitalisations, puis en centre de rééducation, et ensuite à son domicile ;
- assurer la garantie et la maintenance avec au moins :
 - un service après vente pièces et main d'œuvre pendant les deux ans suivant l'implantation ;
 - une maintenance du dispositif implanté et de la partie extracorporelle ;
 - une maintenance de la console ;
 - le changement des batteries.

Historique du remboursement

La Commission a attribué au dispositif HEARTMATE II le 12 décembre 2007 un service attendu suffisant. Le dispositif HEARTMATE II est inscrit à la LPPR par arrêté du 23 janvier 2009 (publié au JO le 29 janvier 2009).

La Commission a émis en juin 2010 un avis favorable quant à la modification des conditions d'inscription sur la LPPR concernant des modifications des références du contrôleur, des batteries, du chargeur et d'accessoires externe du système¹. Ces modifications ont été prise en compte dans l'arrêté du 08/09/2010 (publié le 15/09/2010).

¹ Avis de la Commission du 01-06-2010 relatif au HEARTMATE II, dispositif d'assistance circulatoire mécanique. HAS ; 2010. http://www.has-sante.fr/portail/plugins/ModuleXitiKLEE/types/FileDocument/doXiti.jsp?id=c_959817 [consulté le 17.11.2011]

Service Attendu / Rendu

1. Intérêt du produit ou de la prestation

1.1 Analyse des données : évaluation de l'effet thérapeutique / effets indésirables liés à l'utilisation

1.1.1 Données fournies lors des précédentes demandes

- Données fournies lors de la demande d'inscription

Une évaluation de la technologie d'ACM (hors dispositif léger) fondée sur une revue de la littérature réalisée sur la période 1997 - 2007 a fait l'objet d'un rapport de la HAS en 2008. Pour rappel, dans le dossier initial, une étude spécifique avait été retenue. Il s'agissait d'une série de cas prospective menée chez 133 patients inclus suivis jusqu'à transplantation, explantation ou 6 mois après implantation entre mars 2005 et mai 2006². Cette étude spécifique avait permis de vérifier que les résultats concernant le HEARTMATE II étaient bien comparables à ceux rapportés dans l'évaluation de la technologie d'ACM. Ces données n'avaient pas permis de définir la place du HEARTMATE II par rapport aux autres DACM.

Sur la base de ces données spécifiques et des données non spécifiques analysées dans son rapport d'évaluation technologique sur l'assistance circulatoire mécanique, la Commission avait conclu dans son avis du 12/12/2007 à un service suffisant et une Amélioration majeure du Service Attendu (ASA I) en l'absence d'alternative. Elle avait conditionné le renouvellement d'inscription à la participation à un protocole de suivi prospectif et exhaustif de toutes les implantations d'ACM réalisées dans les établissements de santé autorisés.

- Données fournies lors de la précédente demande de modification des conditions d'inscription

Aucune étude spécifique au HEARTMATE II n'avait été fournie. La Commission avait considéré dans son complément d'avis du 01/06/2010 que les modifications apportées aux composants externes du système ne remettaient pas en cause le service attendu suffisant du dispositif.

1.1.2 Nouvelles données fournies

Les mêmes critères de sélection des études que ceux retenues pour les précédentes évaluations ont été utilisés. Ces critères étaient les suivants : postérieure à l'année 2000 ; au minimum une étude multicentrique de plus de 50 patients; série de cas prospective et/ou étude randomisée 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 d'un autre appareil ; population d'étude définie ; protocole d'étude renseigné; critères de jugements mesurés. Seules les nouvelles études publiées depuis le 1er avis rendu en décembre 2007 ont été rapportées.

Après application des ces critères, les études suivantes n'ont pas été retenues :

- les données non spécifiques du registre internationale de l'ISLHT en raison de l'absence de recueil prospectif durant la période d'assistance circulatoire mécanique³ ;
- les données non spécifiques de la cohorte multicentrique française GRAM de 458 patients implantés et analysés entre 2000 et 2006 en raison du caractère rétrospectif de l'étude⁴ ;
- les données d'une étude européenne multicentrique évaluant 411 patients implantés avec HEARTMATE II entre 2004 et 2008 en attente de transplantation, en assistance de longue durée et en attente de récupération myocardique en raison du caractère rétrospectif de l'étude⁵ ;

² Miller LW et al. Use of a Continuous-Flow Device in Patients Awaiting Heart Transplantation. N Engl J Med 2007;357(9):885-96

³ Nativi JN et al. Changing outcomes in patients bridged to heart transplantation with continuous- versus pulsatile-flow ventricular assist devices: an analysis of the registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation. J Heart Lung Transplant. 2011 Aug;30(8):854-61. Epub 2011 May 14.

⁴ Mazucotelli JP et al. Results of mechanical circulatory support in France. Eur J Cardiothorac Surg. 2011 Sep;40(3):e112-7. Epub 2011 May 18.

⁵ Lahpor J et al. European results with a continuous-flow ventricular assist device for advanced heart-failure patients. Eur J Cardiothorac Surg. 2010 Feb;37(2):357-61. Epub 2009 Jul 18.

- les données poolées de 55 patients implantés dans le cadre de plusieurs études cliniques comparant les résultats du HM II chez les patients âgés de plus et de moins de 70 ans en raison du caractère rétrospectif et monocentrique de l'étude⁶.

Les trois études retenues portent sur le registre non spécifique INTERMACS, sur le l'implantation du HEARTMATE II en attente de transplantation et en thérapie définitive.

- Etudes cliniques non spécifiques du HEARTMATE II :

Le **registre INTERMACS** est une base de données nationale prospective sur l'assistance mécanique de longue durée aux Etats-Unis. L'analyse de ces données fait l'objet de publication annuelle. Le HEARTMATE II était le seul DACM intracorporel autorisé par la FDA.

Le **3^{ème} rapport annuel INTERMACS** présente les données d'efficacité collectées entre juin 2006 et septembre 2010 dans 79 centres avec 2868 patients implantés inclus dans le registre dont 2506 pour une assistance monoventriculaire gauche⁷. Sur cette période le nombre d'implantation pour une assistance monoventriculaire gauche a été multiplié par 5 avec un effondrement de la proportion des dispositifs intracorporels à flux pulsatile au profit des assistances intracorporelles à flux continu. Les résultats avec les dispositifs intracorporels à flux continu étaient significativement supérieurs par rapport aux dispositifs à flux pulsatile avec respectivement un taux de survie actuariel à 1 an de 83% en continu contre 67 % en pulsatile ($p<0,0001$).

Sur cette période, la stratégie de prise en charge en thérapie définitive a évolué vers une diminution de la proportion des patients implantés au stade de gravité le plus avancé (Niveau 1 INTERMACS : état de choc cardiogénique) passant de 35% (du 06/06 au 12/08) à 17% (du 01/09 au 06/10). En thérapie définitive, le taux de survie actuariel à 1 an était significativement supérieur avec 74 % pour les flux continus contre 61 % pour les flux pulsatiles ($p=0,02$).

Des données de sécurité ont été publiées dans le **2^{ème} rapport annuel INTERMACS** portant sur 1092 patients implantés entre juin 2006 et mars 2009⁸. La durée de suivi limitée pour les pompes à flux continu (avec une moyenne de 4,6 mois) a conduit à restreindre l'analyse des effets indésirables aux 6 premiers mois de suivi. Les infections et les hémorragies représentaient les événements indésirables les plus fréquents avec les assistances monoventriculaires gauches avec respectivement 198 et 209 événements pour 100 patients-années. 83 événements thromboemboliques (17 pour 100 patients-années) et 113 défaillances mécaniques (24 pour 100 patients-années) ont également été rapportés.

Une comparaison des événements indésirables survenus entre les 548 patients implantés avec un DACM pulsatile et les 406 patients implantés avec un DACM à flux continu (HEARTMATE II) a été réalisée. Le taux global d'événements indésirables était sur cette période inférieur chez les patients ayant reçu un DACM à flux continu (708 pour 100 patients-années) par rapport aux patients ayant reçu un DACM pulsatile (1220 pour 100 patients-années). La différence était statistiquement significative en faveur des DM à flux continu sur le taux global d'événements et notamment pour les défaillances mécaniques, les hémorragies, les infections, les troubles neurologiques ($p<0,0001$).

- Etudes cliniques spécifiques du HEARTMATE II :

Les résultats de l'étude américaine prospective multicentrique non comparative évaluant l'utilisation du HEARTMATE II chez des patients en insuffisance cardiaque avancée hautement prioritaire **en attente de transplantation** (classe NYHA IV) analysés dans le dossier initial ont été mises à jour en prenant en compte les nouveaux patients inclus dans cette étude.

⁶ Adamson RM et al. Clinical Strategies and Outcomes in Advanced Heart Failure Patients Older Than 70 Years of Age Receiving the HM II Left Ventricular Assist Device A Community Hospital Experience. J Am Coll Cardiol. 2011 Jun 21;57(25):2487-95.

⁷ Kirklin JK et al, Third INTERMACS Annual Report: the evolution of destination therapy in the United States. J Heart Lung Transplant. 2011 Feb;30(2):115-23.

⁸ Kirklin JK et al, Second INTERMACS annual report: more than 1,000 primary left ventricular assist device implants. J Heart Lung Transplant. 2010 Jan;29(1):1-10.

Les résultats d'efficacité et de sécurité présentés portent au total sur les **281 patients premiers patients ayant au moins un recul de 18 mois de suivi**, inclus entre mars 2005 et avril 2008⁹. Des analyses détaillées sur les critères de qualité de vie et sur les fonctions neurocognitives ont également été publiées sur ces patients^{10,11}. L'âge moyen des patients était à l'inclusion de 50 ans. Sur les 281 patients implantés, 121 (43 %) présentaient une insuffisance cardiaque ischémique et 252 (90 %) recevaient des inotropes.

A 18 mois, 157 (56%) patients avaient été transplantés, 7 (3%) patients avaient été explantés après récupération, 58 (21%) patients étaient toujours sous assistance circulatoire et 56 (20%) patients étaient décédés. 3 (1%) patients étaient sortis de l'étude pour cause de retrait du DACM et remplacement par un autre DACM. Enfin, 220 (78%) patients ont quitté l'hôpital sous DACM.

La durée médiane d'assistance circulatoire était de 155 jours. La survie globale calculée selon la méthode de Kaplan-Meier a été estimée à 82 % à 6 mois, 73% à 12 mois et 72 % à 18 mois.

Les principales causes de décès observés étaient un sepsis (n=11), un accident vasculaire cérébral (n=10), une insuffisance cardiaque droite (n=7), une défaillance multiviscérale (n=5), une souffrance cérébrale par anoxie (n=3) et une hémorragie (n=3). Les 7 décès liés au dispositif comptabilisés ont été attribués à une thrombose de la pompe (n=2), à une canule d'entrée retournée au cours de l'implantation (n=1), à une canule de sortie déconnectée (n=1), à une ligne percutanée coupée (n=1) et à une perte de courant (n=2).

Tableau 1 : données de sécurité concernant le HM II en attente de transplantation.

Etude	Nombre de patients sous HM II	Infections	Hémorragies nécessitant réopération		Embolies centrales		Défaillances mécaniques du DACM	
		Morbidité	Mortalité é	Morbidité é	Mortalité	Morbidité	Mortalité	Morbidité
Pagani, 2009	281 (suivi cumulé : 181 patients-années)	Sepsis : 35 PA Ligne percutanée : 31 PA Poche pompe : 3 PA	11 (4%)	45 PA	3 (1%)	14 PA	5 (2%)	Remplacement : 7 (3%) 7 PA

PA : incidence des événements indésirables pour 100 patients années

72 patients (26%) ont eu une hémorragie nécessitant une réintervention, 25 patients (9%) un AVC, 49 patients (17%) un sepsis, 41 patients (14%) une infection de la ligne percutanée et 5 patients (2%) une infection de la pompe. 12 dispositifs HM II ont dû être remplacés notamment à cause de thromboses de pompe (n=4), de la ligne percutanée endommagée (n=4) et d'infection (n=1).

Une étude américaine prospective, multicentrique, randomisée a comparé les résultats du HM II (intracorporel à flux continu) et du HEARTMATE XVE (HM XVE) (intracorporel à flux pulsatile) chez des patients en insuffisance cardiaque terminale (classe NYHA IIIB ou IV) et **non candidats à la transplantation** en implantation en thérapie définitive^{12,13}. Cette étude a inclus 200 patients implantés entre mars 2005 et mai 2007 et suivis pendant 24 mois (134 ont reçu un HM II et 66 un HM XVE).

Au moment de l'implantation, l'âge moyen était respectivement de 62 ans et de 63 ans pour le groupe HM II et le groupe HM XVE. Sur les 200 patients implantés, la majorité avait une insuffisance cardiaque ischémique et recevait des inotropes. Les caractéristiques à l'inclusion

⁹ Pagani FD et al. Extended mechanical circulatory support with a continuous-flow rotary left ventricular assist device. J Am Coll Cardiol. 2009;54:312-21.

¹⁰ Petrucci RJ, Wright S, Naka Y, et al. Neurocognitive assessments in advanced heart failure patients receiving continuous-flow left ventricular assist devices. J Heart Lung Transplant. 2009;28:542-9

¹¹ Rogers JG, Aaronson KD, Boyle AJ, Russell SD, Milano CA, Pagani FD, Edwards BS, Park S, John R, Conte JV, Farrar DJ, Slaughter MS. Continuous flow left ventricular assist device improves functional capacity and quality of life of advanced heart failure patients. J Am Coll Cardiol. 55(17):1826-183

¹² Slaughter MS, Rogers JG, Milano CA, Russell SD, Conte JV, Feldman D, et al. Advanced heart failure treated with continuous-flow left ventricular assist device. N Engl J Med. 2009 Dec 3;361(23):2241-51.

¹³ Rogers JG, Aaronson KD, Boyle AJ, Russell SD, Milano CA, Pagani FD, Edwards BS, Park S, John R, Conte JV, Farrar DJ, Slaughter MS. Continuous flow left ventricular assist device improves functional capacity and quality of life of advanced heart failure patients. J Am Coll Cardiol. 55(17):1826-1834.

étaient similaires entre les 2 groupes de patients, hormis un plus grand nombre de patients de sexe féminin dans le groupe HM II ($p=0,04$).

La survie à 2 ans, sans AVC invalidant (défini par un score de Rankin > 3) et sans intervention de réparation ou remplacement du DACM, critère principal de l'étude était de 46% pour les patients sous HM II et de 11% pour les patients sous HM XVE ($p<0,001$). La survie actuarielle estimée à 2 ans était significativement meilleure chez les patients ayant reçu un HM II comparée aux patients ayant reçu un HM XVE (58 % *versus* 24 % ; $p=0,008$).

Parmi les 192 patients implantés, 133 ont reçu un HM II et 59 ont reçu un HM XVE. Un total de 17 patients (12%) sous HM II et 9 patients (15%) sous HM XVE ont été transplantés. 114 patients sous HM II (86%) et 45 sous HM XVE (76%) sont sortis de l'hôpital sous assistance.

La durée médiane d'assistance était pour le dispositif HM II de 1,7 ans et de 0,6 an pour le dispositif HM XVE. Le suivi cumulé était de 211 et 41 patients-années respectivement pour HM II et HM XVE. Une amélioration significative du statut fonctionnel (classe NYHA, distance parcourue en 6 min, score d'activité MET) et de la qualité de vie (scores KCCQ et MLHFQ) a été observée pour chacun des 2 groupes.

Dans le groupe assisté par HM II, 40 (30%) patients ont eu une hémorragie nécessitant une ré-opération, 11 (8%) un AVC ischémique, 29 (22%) un AIT ou un autre évènement neurologique, 48 (36%) un sepsis, 47 (35%) une infection liée au DACM et 65 (49%) une infection locale non liée au DACM.

Dans le groupe HM XVE, 9 (15%) patients ont eu une hémorragie nécessitant une ré-opération, 4 (7%) un AVC ischémique, 10 (17%) un AIT ou un autre évènement neurologique, 26 (44%) un sepsis, 21 (36%) une infection liée au DACM et 27 (46%) une infection locale non liée au DACM.

Parmi les patients ayant reçu HM II, 12 (9%) ont nécessité le remplacement de 13 dispositifs et 1 patient a nécessité l'explantation du dispositif.

Parmi les patients ayant reçu HM XVE, 20 (34%) ont nécessité le remplacement de 21 dispositifs (3 avec un DACM à flux pulsatile et 18 avec un DACM à flux continu), 1 patient a nécessité une transplantation cardiaque urgente et 3 patients ont nécessité l'explantation du dispositif.

Tableau 2 : données de sécurité concernant le HM II et le HM XVE en thérapie définitive

DACM	Nombre de patients sous assistance	Infections	Hémorragies nécessitant réopération		AVC		Défaillances mécaniques du DACM		
		Morbidité	Mortalité	Morbidité	Mortalité	Morbidité	Mortalité	Morbidité	Mortalité
HM II	133 (Suivi cumulé : 211 patients-années)	Sepsis : 39 PA* Lié au DACM : 48 PA** Local : 76 PA***	4%	23 PA	3%	Hémorragique : 7 PA Embolique : 6 PA	Hémorragique : 9% Thrombose : 2 PA	Remplacement : 10 PA Coupure externe du courant : 4%	
HM XVE	66 (Suivi cumulé : 41 patients-années)	Sepsis : 111 PA Lié au DACM : 90 PA Local : 133 PA		29 PA		Hémorragique : 12 PA Embolique : 10 PA	Hémorragique : 10% Ischémique : 5%	Remplacement : 51 PA* Thrombose : 0 PA	

PA : incidence des événements indésirables pour 100 patients années

* : $p<0,001$ par rapport à HM XVE ; ** : $p=0,01$ par rapport à HM XVE ; *** : $p=0,02$ par rapport à HM XVE

L'incidence des événements indésirables majeurs était significativement plus faible dans le groupe HEARTMATE II comparé au groupe HM XVE pour les infections liées ou non au dispositif, le remplacement de pompe, l'insuffisance cardiaque droite nécessitant la prise d'inotrope, l'insuffisance respiratoire, l'insuffisance rénale et l'arythmie cardiaque, ainsi que le taux de ré-hospitalisation.

Une analyse post-hoc en sous groupe a été réalisée dans le groupe implanté par HM II dans le cadre de cette étude dans le groupe HM II et de son extension afin de comparer les résultats chez les **patients inclus âgés de plus de 70 ans et ceux de moins de 70 ans** à l'inclusion.

L'analyse en sous groupe a analysé les 635 patients implantés entre mars 2005 et janvier 2010, 401 étaient âgés de < 70 ans et 234 de ≥ 70 ans¹⁴. Les caractéristiques des 2 sous groupes de patients différaient à l'inclusion notamment concernant l'indice de masse corporelle, la proportion d'homme, l'étiologie et la durée de l'insuffisance cardiaque, l'index cardiaque, la pression artérielle pulmonaire et la pression veineuse centrale. L'âge moyen des patients des patients de < 70 ans était de 57,4 ans et celui des patients de ≥ 70 ans était de 73,6 ans.

A 1 an, le taux de survie était de 75% dans le groupe de patients < 70 ans et de 67% dans le groupe ≥ 70 ans, sans différence significative entre les 2 groupes de patients.

L'amélioration du statut fonctionnel (test de marche à 6 min) et de la qualité de vie (Questionnaire Kansas City Cardiomyopathy) observée après implantation a été maintenue durant le suivi.

La proportion de patients ayant déclaré des effets indésirables est décrite pour les plus fréquents dans le tableau ci-dessous.

Tableau 3 : données de sécurité concernant le HM II en thérapie définitive en fonction du groupe d'âge

Événement Indésirable	< 70 ans (N=401)	plus de 70 ans (N=234)
	N (%)	N (%)
Hémorragie nécessitant une ré-opération	77 (19%)	54 (23%)
AVC	66 (16%)	31 (13%)
Sepsis	109 (27%)	54 (23%)
Infection de la ligne percutanée	103 (26%)	40 (17%)
Infection de la poche de pompe	34 (8%)	5 (2%)
Infection locale	181 (45%)	110 (47%)

N : Nombre de patient

Le nombre de patients décédés était de 155 (39%) dans le groupe de patients < 70 ans et 104 (44%) dans le groupe de patients ≥ 70 ans.

Dans cette étude en thérapie définitive, le protocole prévoyait néanmoins de pouvoir implanter un HM II chez les **patients de Surface Corporelle (SC) comprise entre 1,2 et 1,5 m²** présentant tous les autres critères d'inclusion (HM XVE contre indiqué en cas de SC < 1,5 m²). Cette cohorte supplémentaire a inclus 24 patients dans 19 centres entre mars 2005 et décembre 2008¹⁵.

Les caractéristiques de ces patients étaient similaires à celles de la cohorte principale de l'étude, hormis une proportion plus importante de femmes (88 %). A la date de fin de suivi (20 janvier 2009), 9 (38%) patients étaient toujours sous HM II, 9 (38%) étaient décédés, 1 (4%) avaient été explanté et 5 (21%) transplantés.

La survie sans AVC invalidant et sans intervention de réparation ou remplacement du DACM à 2 ans (calculé par la méthode de Kaplan Meier) était de 54,6%. A 24 mois, la survie globale était de 63,6%.

La durée cumulée d'assistance des patients était de 26,8 patients-année. 19 des 24 patients (75%) ont pu sortir de l'hôpital dont la majorité pour un retour à domicile. A 1 an, l'ensemble des patients avaient un score NYHA de classe I ou II.

Tableau 4 : données de sécurité concernant les patients de petite SC implantés avec HM II

	Nombre de patients sous HM II	Infections		Hémorragies nécessitant réopération		AVC		Défaillances mécaniques du DACM	
		Morbidité	Mortalité	Morbidité	Mortalité	Morbidité	Mortalité	Morbidité	Mortalité
Cohorte petite SC	24	Sepsis : 22 PA Ligne percutanée (%) : 22 PA Pompe : 11 PA		19 PA		Hémorragique : 7PA Embolique : 7PA	1/24 (4%)	Remplacement : 11 PA Thrombose : 7 PA Hémolyse : 22 PA	2 (8%)

PA : incidence des événements indésirables pour 100 patients années

¹⁴ Use of the Thoratec® HM II Left Ventricular Assist System (HM II LVAS) in older patients. Rapport interne issu de l'étude pivot. Nov 23, 2010.

¹⁵ Small BSA Cohort. Supplement to PMA P060040, HM II Left Ventricular Assist System – Destination Therapy Indication for Use. Apr 17, 2009 ; 163-231.

6 sepsis ont été décrits chez 4 patients. 7 infections de la ligne percutanées et 3 infections de la poche de pompe ont été observées chez 5 patients. 5 hémorragies ont nécessité une chirurgie pour 4 patients. Sur les 4 AVC, 2 étaient ischémiques et 2 hémorragiques. Sur les 6 patients avec une insuffisance cardiaque droite 3 ont nécessité un DACM droit. 2 patients ont nécessité le remplacement de 3 pompes en raison de câble percutané endommagé.

Les causes de décès rapportées étaient une perte d'énergie du DACM (n=2), une thrombose du DACM (n=2), une défaillance multi-viscérale (n=2), une insuffisance cardiaque droite (n=2) et un AVC hémorragique (n=1).

- Etudes médico-économiques

Deux études médico-économiques ont également été fournies^{16, 17}.

L'étude de **Slaughter et al.** avait pour objectif de comparer les coûts hospitaliers associés au traitement de patients implanté avec une assistance monoventriculaire gauche intracorporelle à débit pulsatile ou à débit continu¹⁸.

Les données de coûts provenaient de 2 études différentes :

- 83 des 134 patients du groupe HM II de l'étude en thérapie définitive entre 2005 et 2007
- 52 des 68 patients du groupe HM VE de l'étude REMATCH entre 1998 et 2001.

Les patients du groupe DACM à flux pulsatile présentaient une durée de séjour significativement plus longue (moyenne : 45 *versus* 27 jours) et une mortalité pendant le séjour hospitalier plus élevée (31% *versus* 8%). Les coûts hospitaliers de l'implantation à la sortie des patients du groupe DACM à débit continu étaient inférieurs de 50% à ceux des patients du groupe DACM à flux pulsatile (193 812 ± 71 027 \$ vs. 384 260 ± 340 456 \$ en moyenne ; p<0,001).

L'analyse multivariée menée a montré que le poste de coûts le plus important dans l'implantation du DACM était lié aux événements indésirables. Parmi ceux-là, les saignements péri-opératoires ou à distance, les défaillances respiratoires et les complications infectieuses étaient les déterminants majeurs du coût de l'implantation du DACM. Cette étude présente des biais qui limitent l'interprétation des résultats. Les données de coûts hospitaliers ont été les seules analysées et n'étaient disponibles que pour 83 des 134 patients ayant reçu un HM II. Les caractéristiques cliniques de ces 83 patients différaient sur des critères importants (fraction d'éjection ventriculaire gauche, utilisation d'inotropes, classification NYHA). Il n'était donc pas possible d'affirmer que les coûts déterminés pour le sous-groupe de 83 patients étaient le reflet des coûts hospitaliers de l'ensemble du groupe.

L'étude de **Rogers et al.** avait pour objectif d'évaluer le ratio coût-efficacité de l'implantation de DACM monoventriculaire à débit continu *versus* le traitement médical optimal chez les patients en insuffisance cardiaque avancée et de le comparer à celui de l'implantation d'un DACM monoventriculaire pulsatile¹⁹. Un modèle de Markov a été développé pour inclure sur une période de 5 ans les coûts d'implantation et de remplacement d'un DACM, les coûts de réhospitalisation et les coûts ambulatoires. Le ratio coût-efficacité incrémental (RCEI) a été calculé en comparant les différences de coût total moyen et de QALYs (quality adjusted life years) moyens ou années de vie gagnée entre les deux groupes.

Les patients du groupe DACM ont gagné en moyenne 1,82 QALYs (ou 2,42 années de vie gagnées) pour un coût total de 360 407\$. Les patients traités médicalement ont gagné 0,33 QALYs (ou 0,59 année de vie gagnée) pour un coût de 67 335\$. Le RCEI pour les patients du groupe DACM à débit continu comparativement aux patients du groupe traitement médicamenteux optimal était de 197 307\$ par QALY et de 160 622\$ par année de vie gagnée.

¹⁶ Slaughter MS et al., Temporal changes in hospital costs for left ventricular assist device implantation. J Card Surg. 2011 Sep;26(5):535-41. doi: 10.1111/j.1540-8191.2011.01292.x. Epub 2011 Aug 18.

¹⁷ Rogers JG et al., Cost-effectiveness analysis of continuous flow left ventricular assist devices as destination therapy. Circulation Heart Fail. 2011 Nov 3

¹⁸ Slaughter MS et al., Temporal changes in hospital costs for left ventricular assist device implantation. J Card Surg. 2011 Sep;26(5):535-41. doi: 10.1111/j.1540-8191.2011.01292.x. Epub 2011 Aug 18.

Ces résultats s'avèrent meilleurs que ceux liés à l'implantation d'un DACM pulsatile pour laquelle une analyse coût-efficacité antérieure avaient estimé les coûts totaux à 391 906\$ (2002 US\$), les QALY à 0,76 et le RCEI à 802 674\$ (2002 US\$) par QALY.

Les analyses de sensibilité menées ont montré que la variabilité des résultats était principalement liée aux probabilités de survie à long terme associées au DACM, au coût de l'implantation du DACM et à l'utilité associée à l'amélioration du statut fonctionnel des patients. Cette étude présentait les limites suivantes :

- les données cliniques et économiques portent sur des périodes très différentes (plus de 10 ans pour le traitement médical optimal et moins de 5 ans pour les DACM à flux continu).
- les coûts de réhospitalisation ont été collectés à partir d'autres sources que l'étude avec HM II
- le recueil de coûts dans l'essai REMATCH a porté sur 34 patients uniquement.

a) Résultats de l'étude post-inscription demandée

Aucune donnée n'a été transmise.

b) Les données de matériovigilance

Au 1er janvier 2011, 10 signalements de matériovigilance ont été rapportés en France et 76 dans le reste de l'Europe.

Ces études montrent que les résultats du DACM intracorporel à flux continu HEARTMATE II sont supérieurs en termes d'efficacité et de sécurité à ceux des DACM à flux pulsatile. Ces résultats sont le reflet à la fois d'une l'évolution du matériel et de l'expérience acquise dans la prise en charge des patients. Ils traduisent également l'évolution des critères de sélections des patients vers l'implantation plus précoce à un stade de gravité moins avancé de leur insuffisance cardiaque. Malgré les limites constatées dans les études médico-économiques, les résultats semblent également meilleurs avec les DACM à flux continu par rapport aux DACM à flux pulsatile.

Ces études montrent également que les résultats concernant le HEARTMATE II avec les patients de surface corporelle comprise entre 1,2 et 1,5 m² et d'âge supérieur ou égal de 70 ans semblent globalement comparables à ceux rapportés avec les autres patients notamment en termes de qualité de vie.

La Commission estime que le rapport effet thérapeutique/effets indésirables du DACM HEARTMATE II est favorable à son utilisation dans le traitement de l'insuffisance cardiaque, pour des patients dont le pronostic vital est menacé, y compris pour les patients d'âge supérieur ou égal à 70 ans et pour les patients de surface corporelle comprise entre 1,2 et 1,5 m².

La Commission constate toutefois que l'étude post-inscription demandée lors des précédentes évaluations de ce dispositif n'a pas encore été mise en place.

1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

La prise en charge de l'insuffisance cardiaque fait appel à des mesures thérapeutiques (traitement pharmacologique, chirurgie, traitements électriques, greffe d'organe et DACM) qui doivent être adaptés en fonction de la gravité de l'insuffisance cardiaque, de son étiologie, du patient et du contexte¹⁰.

Les DACM sont indiqués dans les situations suivantes :

- Indication en situation aiguë : défaillance aiguë mono ou bi ventriculaire chez l'insuffisant cardiaque, non contrôlée par un traitement optimal, en l'absence

¹⁰ Jondeau G et al. Arch Mal Coeur Vaiss 2006;99(2 Suppl):3-79

d'alternative thérapeutique conventionnelle (médicamenteuse et/ou interventionnelle et/ou chirurgicale) ;

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

Plusieurs points doivent être pris en considération dans le choix du DACM :

- la durée de l'assistance, la présomption de transplantation à plus ou moins court terme et la morphologie du patient,
- la possibilité de retour à domicile (chez les patients pour lesquels il est envisageable, les dispositifs intra-corporels sont à privilégier),
- le caractère mono ou bi-ventriculaire de la défaillance.

Une fois le DACM implanté, 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 DACM. Une faible proportion récupère 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.

Au vu des données fournies, la Commission a trouvé un intérêt thérapeutique à l'assistance circulatoire mécanique, dans les insuffisances cardiaques menaçant le pronostic vital, et en l'absence d'alternative thérapeutique.

Aux vues des données disponibles, de la fiabilité et de l'autonomie du HEARTMATE II, l'âge des patients ne peut être considéré en lui-même comme une contre-indication formelle à son implantation. Pour les patients d'âge supérieur ou égal à 70 ans, une évaluation approfondie à la recherche des co-morbidités et autres facteurs de risque incluant une évaluation gériatrique doit être effectuée. La décision d'implantation doit être réalisée au terme d'une concertation pluridisciplinaire afin de sélectionner les seuls patients pouvant en attendre un bénéfice suffisant. La participation d'un gériatre est plus particulièrement recommandée pour les patients de plus de 70 ans.

2. Intérêt de santé publique

2.1 Gravité de la pathologie

Qu'elle soit aiguë ou chronique évoluée, l'insuffisance cardiaque est une pathologie grave et invalidante, engageant le pronostic vital.

2.2 Epidémiologie de la pathologie

Les multiples appellations de l'insuffisance cardiaque (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 précises¹¹.

La prévalence de l'insuffisance cardiaque 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 population¹².

Des registres Américains et Européen publiés entre 2001 et 2005 fournissent des données précises concernant l'incidence de l'insuffisance cardiaque. Cette dernière est comprise entre 2,4 et 4,4/1000 chez les hommes et entre 1,7 et 4,2/1000 chez les femmes¹³.

En France, l'étude EPICAL publiée en 1998 a décrit l'épidémiologie des patients hospitalisés pour insuffisance cardiaque en région Lorraine. A partir des 499 patients inclus dans l'étude, l'incidence annuelle de l'insuffisance cardiaque avancée a été estimée à 225 cas par million d'habitants, cette incidence augmentant avec l'âge des patients¹⁴.

¹¹ Clegg AJ *et al.* Health Technol Assess 2005;9(45)

¹² CEDIT « Dispositifs d'assistance cardiaque mécanique », Paris: AP-HP; 2007

¹³ Mabazza A. L'insuffisance cardiaque aiguë. Paris: Springer; 2006

¹⁴ Zannad F *et al.* J Am Coll Cardiol 1999;33(3):734-42

2.3 Impact

En 2010, 766 candidats étaient inscrits sur liste d'attente pour greffe cardiaque. Près de 51 % des besoins en greffons ont été couverts.

Cette pénurie d'organes est à l'origine d'un délai d'attente médian de 3,5 mois (sur la période 2007-2010), susceptible d'entraîner une dégradation de l'état clinique des patients et donc une transplantation en urgence, voire leur décès. En 2010, sur les patients candidats à la greffe cardiaque, 76 (10%) sont décédés en liste d'attente²⁰.

Dans ce contexte, les DACM répondent à un besoin thérapeutique non couvert.

En l'absence d'alternative disponible pour ces malades et compte tenu de la gravité de la pathologie, la Commission considère que l'ACM a un intérêt en santé publique.

Au final, la Commission est favorable à la modification des indications du HEARTMATE II afin d'inclure les patients de surface corporelle comprise entre 1,2 et 1,5 m² et à la levée de la contre indication pour les patients d'âge supérieur ou égal à 70 ans.

Au total, la Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que :

- le service rendu par le dispositif d'assistance circulatoire mécanique HEARTMATE II est suffisant pour le renouvellement d'inscription sur la liste des Produits et Prestations prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale.

- le service attendu est suffisant pour la modification des conditions d'inscription de le dispositif d'assistance circulatoire mécanique HEARTMATE II sur la liste des Produits et Prestations prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, dans les indications suivantes :

Patient de surface corporelle $\geq 1,2$ m² dans les situations suivantes :

- 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 bi ventriculaire, lorsque la vie est menacée malgré un traitement optimal, et au terme d'une concertation pluridisciplinaire.

Les contre-indications au HEARTMATE II sont^{21 22} :

- dysfonction pulmonaire sévère, hypertension artérielle pulmonaire fixée ;
- insuffisance hépatique sévère (cirrhose, hypertension portale, ...) ;
- 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 ;
- rupture septale non traitée ;
- surface corporelle $< 1,2$ m².

²⁰ Agence de la biomédecine. Rapport annuel bilan des activités de l'agence de la biomédecine 2010. Saint-Denis-La-Plaine

²¹ International Society for Heart and Lung Transplantation J Heart Lung Transplant 2006;25(9):1043-56

²² European Society of Cardiology Eur Heart J 2005;online

Eléments conditionnant le Service Attendu / Rendu

■ Spécifications techniques minimales

Le fabricant devra s'engager par écrit à satisfaire aux exigences suivantes :

- assurer la compatibilité de son dispositif aux systèmes français d'alimentation : prise de courant électrique, circuits d'air comprimé hospitalier...

- assurer des prestations minimales associées aux DACM :

En permanence :

- une hot-line (24h / 24h, 7j / 7j) 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 ;
- 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 :

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

A l'implantation :

- fournir le DCAM dans les 24 heures qui suivent la demande ;
- 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 ;

Du séjour en réanimation au retour à domicile :

- fournir en double les pièces indispensables qui doivent suivre le patient lors de ses hospitalisations, puis en centre de rééducation, et ensuite à son domicile ;
- mettre à disposition une prestation de maintenance, 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. Cela pourrait être fait par des circuits directs patient-fabricant ou indirects via un fournisseur ou un prestataire, mais sans passer par le centre implanteur.

■ Modalités d'utilisation et de prescription

Aucune n'est particulière au HEARTMATE II.

Moyens nécessaires :

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'insuffisance cardiaque 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 (7j/7 et 24h24) à toutes les phases de traitement : chirurgie, réanimation, hospitalisation, suivi.

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.

La formation initiale comportera le diplôme universitaire ou le diplôme inter-universitaire 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... Des équivalences pourront être délivrées par la société savante ou l'université.

Une formation en laboratoire par les fabricants sur les dispositifs de la firme implantés par le centre est aussi nécessaire. Elle doit être effectuée à l'hôpital ou à l'université.

De plus, une formation pratique à la technique doit être effectuée pour les nouvelles équipes par compagnonnage dans un centre agréé pour tous les acteurs : anesthésistes, réanimateurs, chirurgiens, perfusionnistes et équipe paramédicale.

Suivi de la technique :

Un suivi national prospectif et exhaustif de toutes les implantations de DACM est nécessaire et la participation des centres à ce protocole doit être obligatoire.

Retour à domicile des patients :

Le retour à domicile doit être accompagné par l'équipe hospitalière. Celle-ci doit prendre contact et informer l'entourage du patient (social et médical).

L'allongement de la durée de vie sous assistance est responsable d'une augmentation de la file active des patients suivis par les centres planteurs. Les problématiques liées à ce suivi diffèrent en fonction du niveau d'activité des centres et du mode d'organisation mis en place au niveau des territoires de santé concernés. La valorisation de la prise en charge à domicile doit devenir prioritaire afin notamment de limiter les risques d'infection, les problèmes de défaillance du matériel, les ré-hospitalisations et d'améliorer la qualité de vie des patients.

La Commission recommande la mise en œuvre d'un travail spécifique sur le retour à domicile des patients afin de déterminer le meilleur mode d'organisation pour cette prise en charge.

La Commission recommande que l'ACM soit pratiquée uniquement dans des centres satisfaisant critères ci-dessus de moyens, de compétences, et d'organisation.

Afin de couvrir le besoin en ACM, elle recommande 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.

Les autorisations de centres et les besoins à couvrir seront réévalués dans 3 ans.

En fonction de l'évolution des besoins et de leur couverture, il pourra être nécessaire d'autoriser des équipes volontaires n'effectuant pas de transplantation cardiaque. Elles devront mettre en place une convention écrite avec un établissement la pratiquant afin de discuter ensemble l'indication.

■ Conditionnement

Le fabricant doit fournir :

- 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...) ;
- toutes les pièces détachées, notamment les batteries qui devront pouvoir être remboursées séparément.

Amélioration du Service Attendu / Rendu

Les données disponibles comparent pour l'essentiel des assistances monoventriculaires gauches intracorporelles en fonction du type de débit (continu ou pulsatile). Les données de la littérature montrent que les résultats avec le HEARTMATE II sont meilleurs qu'avec des DACM intracorpels à flux pulsatile. Le seul DACM de ce type encore disponible en France (HEARTMATE XVE) n'est plus implanté actuellement et ne sera plus disponible au remboursement à très court terme (demande de radiation de la LPP déposé par le fabricant XVE en cours de traitement). Aucune étude comparative n'est disponible avec d'autres DACM intracorporels à flux pulsatile.

Ces données ne permettent donc pas de faire la distinction entre les différentes assistances monoventriculaire gauches à flux continu disponibles.

Aux vues de ces données, la Commission se prononce :

- **pour le renouvellement d'inscription, sur une absence d'amélioration de service rendu (ASR V) du HEARTMATE II par rapport aux autres DACM à flux continu,**
- **pour la modification des conditions d'inscription, sur une absence d'amélioration de service attendu (ASA V) du HEARTMATE II par rapport aux autres DACM à flux continu.**

Conditions de renouvellement et durée d'inscription

Conditions de renouvellement :

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

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 :
 - taux de survie ;
 - pourcentage de malades transplantés, sevrés ou toujours sous assistance ;
 - durée de l'assistance ;
 - données sur le retour à domicile ;
 - défaillances mécaniques
 - complications (en distinguant si possible les complications directement liées au dispositif de celles qui ne le sont pas) : hémorragiques ; thromboemboliques ; infectieuses.

Durée d'inscription proposée : 5 ans

Population cible

Population rejointe :

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 par an, tous types de DACM confondus. En 2010, le nombre d'actes EQLA007, EQLA008 recensés dans le secteur public et privé est de 64 (données PMSI). Ces actes concernent toutes les ACM intracorporelles monoventriculaires dont le HEARTMATE II fait partie.

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). Elles ne permettent pas de connaître l'incidence de l'insuffisance cardiaque.

Les taux d'incidence annuel de cette pathologie provenant de registres étrangers sont estimés entre 1,7 et 4,4 pour 1000 habitants²³.

En appliquant ces taux à la population française de 2006, le nombre de nouveaux cas serait compris entre 100 000 et 270 000. Il est difficile d'identifier la proportion de sujets susceptibles d'être implantés d'un DACM. 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'insuffisance cardiaque ont moins de 70 ans²⁴, l'estimation du nombre de nouveaux cas par an de moins de 70 ans serait comprise entre 30 000 et 90 000.

Les données épidémiologiques françaises révèlent que l'insuffisance cardiaque est souvent enregistrée à un stade avancé de l'évolution de la maladie sans plus de précision¹⁹. Aux Etats-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 insuffisance cardiaque. Environ 100 000 auraient une insuffisance cardiaque en phase terminale réfractaire aux thérapies standards sans précision de l'âge²⁵.

Ainsi d'après les données 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, 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'élargissement des indications du HEARTMATE II aux patients de surface corporelle comprise entre 1,2 et 1,5 m² et aux patients de plus de 70 ans ne modifie pas l'estimation de la population cible.

A titre indicatif, les experts estiment à une dizaine par an, le nombre de patient de plus de 70 ans susceptible de bénéficier de l'implantation d'un HEARTMATE II en assistance définitive. Ce chiffre devra être reconsidéré par la suite en tenant compte du vieillissement de la population et du développement de cette activité.

La population cible des DACM est comprise entre 600 et 1 800 cas par an.

La part du HEARTMATE II ne peut être spécifiée.

²³ Mabazza A. L'insuffisance cardiaque aiguë. Paris: Springer; 2006

²⁴ Rapport du GTNDO. Paris: DGS; 2003

²⁵ Milano CA et al. N C Med J 2006;67(2):110-5

Annexe I : DONNEES CLINIQUES HEARTMATE II

Résumé tabulé 1

Référence	- Miller LW et al. N Engl J Med 2007;357(9):885-96 (article analysé dans le précédent dossier) - Pagani FD, et al. Extended mechanical circulatory support with a continuous-flow rotary left ventricular assist device. J Am Coll Cardiol 2009;54:312-21. - Petrucci RJ et al. Neurocognitive assessments in advanced heart failure patients receiving continuous-flow left ventricular assist devices. J Heart Lung Transplant 2009;28:542-9. - Rogers JG et al.. Continuous flow left ventricular assist device improves functional capacity and quality of life of advanced heart failure patients. J Am Coll Cardiol. 55(17):1826-1834.																										
Type de l'étude	Etude multicentrique, prospective, non comparative																										
Date et durée de l'étude	Inclusion des patients entre mars 2005 et avril 2008 ; Suivi pendant 18 mois																										
Objectif de l'étude	Evaluer l'utilisation de HM II chez des patients en insuffisance cardiaque avancée en attente de transplantation																										
METHODE																											
Principaux critères d'inclusion	- Patients en insuffisance cardiaque terminale listés en attente de transplantation, ayant un statut NYHA de classe IV et considérés comme hautement prioritaires à la transplantation																										
Cadre et lieu de l'étude	33 centres aux Etats-Unis																										
Produits étudiés	HM II																										
Critère de jugement principal	Pourcentage de patients transplantés, explantés ou toujours sous assistance à 18 mois																										
Critères de jugement secondaires	- Durée de l'assistance et taux de survie - Qualité de vie : mesurée par les questionnaires KCCQ et le MLHFQ - Statut fonctionnel (test de marche pendant 6 minutes, statut NYHA et score d'activité du patient MET) - Evaluation de la fonction neurocognitive : perception visuelle et de l'espace, mémoire, fonctions exécutives, langage et vitesse opérationnelle - Etat des fonctions hépatiques et rénales - Evénements indésirables et décès																										
Taille de l'échantillon	469 patients																										
Méthode de randomisation	NA																										
Méthode d'analyse des résultats	- Comparaisons bilatérales : - o Entre variables continues : test-t apparié - o Entre variables catégorielles : test de McNemar - Survie : analyse de Kaplan Meier																										
RESULTATS																											
Nombre de sujets analysés	- Efficacité, qualité de vie, statut fonctionnel, tolérance : 281 premiers patients ayant terminé l'étude ou ayant été suivis pendant 18 mois (incluant les 133 patients analysés dans l'article de Miller et al, 2007) - Evaluation fonction cognitive : 93 patients																										
Durée du suivi	- Efficacité, qualité de vie, statut fonctionnel, tolérance : 18 mois - Evaluation fonction cognitive : 1, 3 et 6 mois																										
Caractéristiques des patients	<table> <tr> <th>Caractéristiques</th><th>N=281</th></tr> <tr> <td>Age moyen (ans)</td><td>50 ± 13</td></tr> <tr> <td>Sexe : hommes, n (%)</td><td>214 (76)</td></tr> <tr> <td>Surface Corporelle (m²)</td><td>2,0 ± 0,3</td></tr> <tr> <td>Etiologie de l'insuffisance cardiaque : ischémie, n (%)</td><td>121 (43)</td></tr> <tr> <td>Fraction d'éjection ventriculaire gauche (%)</td><td>16,3 ± 6,5</td></tr> <tr> <td>Pression capillaire pulmonaire (mmHg)</td><td>25,4 ± 7,9</td></tr> <tr> <td>Index cardiaque (l/min/m²)</td><td>2,1 ± 0,6</td></tr> <tr> <td>Pression veineuse centrale</td><td>12,6 ± 6,5</td></tr> <tr> <td>Inotropes IV</td><td>252 (90)</td></tr> <tr> <td>Thérapie de resynchronisation cardiaque</td><td>135 (48)</td></tr> <tr> <td>Implantation d'un cardiovertteur défibrillateur</td><td>213 (76)</td></tr> <tr> <td>Pompe-ballon intra-aortique</td><td>126 (45)</td></tr> </table>	Caractéristiques	N=281	Age moyen (ans)	50 ± 13	Sexe : hommes, n (%)	214 (76)	Surface Corporelle (m²)	2,0 ± 0,3	Etiologie de l'insuffisance cardiaque : ischémie, n (%)	121 (43)	Fraction d'éjection ventriculaire gauche (%)	16,3 ± 6,5	Pression capillaire pulmonaire (mmHg)	25,4 ± 7,9	Index cardiaque (l/min/m²)	2,1 ± 0,6	Pression veineuse centrale	12,6 ± 6,5	Inotropes IV	252 (90)	Thérapie de resynchronisation cardiaque	135 (48)	Implantation d'un cardiovertteur défibrillateur	213 (76)	Pompe-ballon intra-aortique	126 (45)
Caractéristiques	N=281																										
Age moyen (ans)	50 ± 13																										
Sexe : hommes, n (%)	214 (76)																										
Surface Corporelle (m²)	2,0 ± 0,3																										
Etiologie de l'insuffisance cardiaque : ischémie, n (%)	121 (43)																										
Fraction d'éjection ventriculaire gauche (%)	16,3 ± 6,5																										
Pression capillaire pulmonaire (mmHg)	25,4 ± 7,9																										
Index cardiaque (l/min/m²)	2,1 ± 0,6																										
Pression veineuse centrale	12,6 ± 6,5																										
Inotropes IV	252 (90)																										
Thérapie de resynchronisation cardiaque	135 (48)																										
Implantation d'un cardiovertteur défibrillateur	213 (76)																										
Pompe-ballon intra-aortique	126 (45)																										

Résultats inhérents au critère de jugement principal	• Pourcentage de patients transplantés, sevrés ou toujours sous assistance A 18 mois le devenir des patients était le suivant : - 157 (56%) patients transplantés, 7 (2,5%) patients explantés après récupération, 58 (21%) patients sous assistance circulatoire ; - 56 (20%) patients décédés ; - 3 (1%) patients sortis de l'étude (retrait du DACM et remplacement par un autre DACM). 220 patients (78%) ont quitté l'hôpital sous DACM, après une durée médiane d'hospitalisation post-chirurgicale de 25 jours (8-180 jours).
Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires	• Durée de l'assistance La durée médiane d'assistance circulatoire était de 155 jours (0-1026 jours) avec un suivi cumulé de 181 patients-années. • Taux de survie La survie globale a été estimée après 6, 12 et 18 mois d'assistance circulatoire à respectivement 82%, 73 % et 72 %. • Statut fonctionnel, qualité de vie et état des fonctions hépatique et rénale Les fonctions rénale et hépatique étaient significativement améliorées entre l'inclusion et 6 mois après l'implantation. Après 6 mois, l'augmentation de la distance parcourue en 6 minutes, du statut NYHA et du score MET étaient statistiquement significatives, ainsi que la qualité de vie telle qu'évaluée par les questionnaires MLHFQ et KCCQ, comparés à l'inclusion. • Evaluation de la fonction neurocognitive La performance cognitive des patients est restée stable était légèrement améliorée à 6 mois.
Evènements indésirables et décès	• Causes de décès Les principales causes de décès étaient : - sepsis observé chez 11 patients (4%), - AVC observé chez 10 patients (4%) : 5 ischémiques (2%) et 5 hémorragiques (2%), - insuffisance cardiaque droite observée chez 7 patients (3%). 7 décès liés au dispositif ont été attribués : - aux composants implantés : thrombose de la pompe (n=2), canule d'entrée retournée au cours de l'implantation (n=1) et canule de sortie déconnectée (n=1) ; - aux composants externes : ligne percutanée coupée (n=1) et perte de courant (n=2) • Evènements indésirables 72 (26%) patients ont eu une hémorragie nécessitant une réopération, 25 (9%) patients ont eu un AVC , 49 (17%) patients ont eu un sepsis, 41 (14%) patients une infection de la ligne percutanée et 5 (2%) patients une infection de la pompe. Les autres évènements indésirables les plus fréquents (>10%) étaient une insuffisance respiratoire (72 patients, 26%), une arythmie ventriculaire (56 patients, 20%), une insuffisance cardiaque droite nécessitant des inotropes (36 patients, 13%) et une insuffisance rénale (30 patients, 11%). Il n'y a pas eu de défaillances mécaniques. 12 dispositifs HM II ont dû être remplacés notamment à cause de thromboses (n=4), de complications chirurgicales lors de l'implantation (n=3), de lésions de la ligne percutanée (n=4) et d'infection (n=1).

Résumé tabulé 2

Référence	- Slaughter MS et al. Advanced heart failure treated with continuous-flow left ventricular assist device. N Engl J Med. 2009 Dec 3;361(23):2241-51. - Rogers JG, et al. Continuous flow left ventricular assist device improves functional capacity and quality of life of advanced heart failure patients. J Am Coll Cardiol. 55(17):1826-1834 - Rapport interne FDA "supplement to PMA P060040" - Rapport interne « Use of the Thoratec HM II Left Ventricular Assist System (HMII LVAS) in older patients »
Type de l'étude	Prospective, multicentrique, randomisée
Date et durée de l'étude	Patients implantés entre mars 2005 et mai 2007 suivi 24 mois minimum Extension des implantations dans le groupe HEARTMATE II jusqu'en janvier 2010 <u>Cohorte de patient de petite Surface corporelle (SC) non randomisable ($1,2 < SC < 1,5 m^2$) implantés par HM II (HM II)</u> Patients implantés entre mars 2005 et décembre 2008 et suivis jusqu' janvier 2009
Objectif de l'étude	• Objectif principal de l'étude : - Comparer les résultats du HM II et du HM XVE chez des patients insuffisants cardiaques avancés et non candidat à la transplantation. • Objectif des analyses post'hoc sur sous groupe de patients : - Comparer les résultats du groupe de patient de petite taille non randomisables ($1,2 < SC < 1,5 m^2$) implantés par HMII à ceux du groupe de patients randomisés ($SC > 1,5 m^2$) implantés par HM II. - Comparer dans le groupe de patients randomisés et implantés par HM II les résultats chez les patients âgés de plus et moins de 70 ans.
METHODE	
Critères de sélection	• Critères d'inclusion : - Age > 18 ans - Patients en insuffisance cardiaque terminale (classe IIIB ou IV), avec au moins l'un des critères suivants : o Réfractaires au traitement médical optimal, incluant restrictions diététiques, diurétiques, digitaliques, bêta-bloquants, spironolactone, IEC pendant au moins 45 des 60 jours précédents ; o Ayant un statut NYHA de classe III ou IV depuis au moins 14 jours, et traités par ballon de contreimpulsion intra-aortique pendant 7 jours et/ou inotropes pendant au moins 14 jours ; o Traités par IEC ou bêta-bloquants pendant au moins 30 jours et présentant une intolérance ; - Patients non candidats à la transplantation cardiaque ; - $VO_{2max} \leq 14$ mL/kg/min ou $VO_{2max} < 50\%$ à celle attendue avec atteinte du seuil d'anaérobiose ; - Dernière fraction d'éjection du ventricule gauche $\leq 25\%$. • Cohorte supplémentaire de « patients de petite surface corporelle » : Critères d'inclusion identiques + surface corporelle comprise entre 1,2 et 1,5 m² • Critère de non inclusion : - Etiologie de l'insuffisance cardiaque liée ou associée à une pathologie thyroïdienne non corrigée, une cardiomyopathie obstructive, une pathologie du péricarde, une pathologie amyloïde, une myocardite active, une cardiomyopathie restrictive ; - Obstacle technique posant un haut risque chirurgical, d'après l'investigateur ; - Présence d'une assistance circulatoire mécanique autre qu'un ballon de contreimpulsion aortique ; - Indice de masse corporelle (IMC) > 40 kg/m² ; - Présence de valve aortique mécanique ne se convertissant pas en bioprothèse au moment de l'implantation du DACM - Antécédents de transplantation cardiaque ou de cardiomyoplastie - Affections rénale, pulmonaire ou hépatique irréversibles et sévères, infection active non contrôlée
Cadre et lieu de l'étude	38 centres aux Etats-Unis dont 19 centres ayant inclus des patients de « petites SC »
Produits étudiés	- Randomisation en 2/1 entre HM II ou HM XVE pour les patients de $SC \geq 1,5 m^2$ - Cohorte de patient « petite surface corporelle » non randomisable : HM II (HM XVE contre-indiqué pour les $SC < 1,5 m^2$)
Critère de jugement principal	Critères composite : survie à 2 ans, sans AVC invalidant (score de Rankin > 3) et sans intervention de réparation ou de remplacement du DACM.
Critères de jugement secondaires	- Survie globale, statut des patients, durée de l'assistance - Statut fonctionnel : statut NYHA (évaluateur indépendant), test de marche pendant 6 minutes et le score d'activité du patient - Qualité de vie : questionnaire « Kansas city cardiomyopathy » - Effets indésirables

Taille de l'échantillon	200 patients (de SC >1,5 m ²) inclus entre mars 2005 et mai 2007 : - 134 patients sous HM II - 66 patients sous HM XVE • Cohorte « petite surface corporelle » : 24 patients sous HM II (1,2 > SC ≥ 1,5m ²)
Méthode de randomisation	- Randomisation en 2 :1 (pour les patients de SC >1,5 m ²) • Cohorte « petite surface corporelle » : pas de randomisation possible
Méthode d'analyse des résultats	Survie : modèle de Kaplan Meier ; différences comparées par le test du log rank

Groupes de patients randomisés (analyse principale)					
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Les caractéristiques à l'inclusion étaient similaires entre les 2 groupes de patients, hormis un plus grand nombre de patients de sexe féminin dans le groupe HM II (p=0,04). Aucune différence statistiquement significative n'était observée sur le score de risque d'assistance à long terme entre les 2 groupes.				
	² calculé par la méthode de Lietz et al (score de 0 à 31, un score plus élevé correspondant à un risque				
		HM II (n=134)	HM XVE (n=66)	p	
	Généraux				
	Age (ans) : moyenne (intervalle)	62 ± 12 (26-79)	63 ± 12 (29-81)	0,81	
	Sexe (masculin), n (%)	108 (81)	61 (92)	0,04	
	Surface corporelle (m²)	2,0 ± 0,3	2,1 ± 0,3	0,54	
	Etiologie ischémique, n (%)	88 (66)	45 (68)	0,75	
	Hémodynamique				
	Fraction d'éjection ventriculaire gauche (%)	17,0 ± 5,5	16,8 ± 5,4	0,81	
	Pression capillaire pulmonaire (mmHg)	24 ± 8	24 ± 9	0,82	
	Index cardiaque (L/min/m²)	2,0 ± 0,6	2,1 ± 0,6	0,36	
	Pression veineuse centrale (mmHg)	13 ± 6	13 ± 8	0,67	
	Traitements concomitants, n (%)				
	Inotropes	103 (77)	55 (83)	0,36	
Pacemaker bi-ventriculaire	85 (63)	39 (59)	0,64		
Cardioverteur-Defibrillateur implantable	111 (83)	52 (79)	0,56		
Ballon de contreimpulsion intra-aortique	30 (22)	15 (23)	1,00		
Score de risque d'assistance à long terme ²					
Moyenne	10,4 ± 5,4	9,9 ± 4,7	0,78		
Score à risque élevé ou très élevé, n (%)	24 (18)	5 (8)	0,06		
supérieur de décès à 90 jours)					
Résultats inhérents au critère de jugement principal	• Survie à 2 ans, sans AVC invalidant (score de Rankin > 3) et sans intervention de réparation ou remplacement du DACM				
	Le critère principal était atteint par plus de patients sous HM II que sous HM XVE (46% vs. 11% ; p<0,001).				
	¹ HR : Hazard Ratio ; * : défini par un score de Rankin > 3 ; ** : réparation ou remplacement incluant				
	Critère de jugement principal	HM II (n=134)	HM XVE (n=66)	HR ¹ (95% IC)	p
	Survie à 2 ans, sans AVC invalidant et sans intervention* de réparation ou remplacement du DACM, n (% IC 95%)	62 (46% [38-55])	7 (11% [3-18])	0,38 (0,27-0,54)	<0,001
	* défini par un score de Rankin > 3 ; HR : Hazard ratio				
	Parmi les patients ayant reçu HM XVE, 20 ont nécessité le remplacement de 21 dispositifs (3 remplacés par un autre dispositif pulsatile et 18 remplacé par un dispositif à flux continu), 1 patient a nécessité une transplantation cardiaque urgente et 3 patients ont nécessité l'explantation du dispositif. Parmi les patients ayant reçu HM II, 12 ont nécessité le remplacement de 13 dispositifs (10 cas de rupture de la ligne percutanée, 3 cas de thrombose de la pompe, 1 cas de déconnection de la canule de sortie) et 1 patient a nécessité l'explantation du dispositif.				

Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires	• Taux de survie La survie actuarielle estimée à 2 ans était significativement meilleure chez les patients ayant reçu HM II comparée aux patients ayant reçu HM XVE (RR : 0,54 ; IC 95% : 0,34-0,86 ; p=0,008). <table><tr><th></th><th>HM II</th><th>HM XVE</th></tr><tr><td>Survie à 1 an, [IC 95%]</td><td>68% [60-76]</td><td>55% [42-69]</td></tr><tr><td>Survie à 2 ans, [IC 95%]</td><td>58% [49-67]</td><td>24% [1-46]</td></tr></table>		HM II	HM XVE	Survie à 1 an, [IC 95%]	68% [60-76]	55% [42-69]	Survie à 2 ans, [IC 95%]	58% [49-67]	24% [1-46]																																																																																				
		HM II	HM XVE																																																																																											
	Survie à 1 an, [IC 95%]	68% [60-76]	55% [42-69]																																																																																											
	Survie à 2 ans, [IC 95%]	58% [49-67]	24% [1-46]																																																																																											
• Statut des patients 192 patients été implantés : 133 ayant reçu HM II et 59 ayant reçu HM XVE. 17 patients sous HM II et 9 patients sous HM XVE ont été transplantés. 114 patients sous HM II (86%) et 45 sous HM XVE (76%) sont sortis de l'hôpital sous assistance. Le pourcentage de la durée totale passée en dehors de l'hôpital après implantation était de 88% dans le groupe HM II et de 74% dans le groupe HM XVE (p=0,02).																																																																																														
• Durée de l'assistance La durée médiane d'assistance était pour le dispositif HM II de 1,7 ans (intervalle : 0,0-3,7 ans) et de 0,6 ans (intervalle : 0,0-2,1 ans) pour le dispositif HM XVE. Le suivi cumulé était de 211 et 41 patients-années respectivement pour HM II et HM XVE.																																																																																														
Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires	• Qualité de vie et Statut fonctionnel L'amélioration du statut fonctionnel était observée de façon précoce et stable durant la période de suivi dans les 2 groupes. 80% des patients ayant reçu HM II présentaient un statut NYHA de classe I ou II à 24 mois. L'amélioration de la distance parcourue en 6 minutes par rapport à l'inclusion était statistiquement significative à 3, 12 et 24 mois (p<0,001). A l'inclusion, 96% des patients présentaient un score d'activité MET faible ou très faible. A 6 puis 24 mois, respectivement 62% et 60% des patients présentaient un score MET modéré, intense ou très intense (p< 0,001). L'amélioration de la qualité de vie était aussi significativement améliorée dans les 2 groupes : en effet, les scores KCCQ et MLHFQ augmentaient, dans chacun des 2 groupes, de 30 points à chacune des visites (sauf à 24 mois chez le seul patient ayant un DACM pulsatile) (p<0,001).																																																																																													
Evènements indésirables et décès	• Décès Les principales causes de décès chez les patients en fonction du DACM implanté étaient : <table><tr><th>HM II</th><th>HM XVE</th></tr><tr><td>- AVC hémorragique (chez 9% des patients implantés), - Insuffisance cardiaque droite (5%), - Sepsis (4%), - Coupure externe du courant (4%), - Insuffisance respiratoire (3%), - Arrêt cardiaque (3%), - Hémorragie (3%).</td><td>- AVC hémorragique (chez 10% des patients implantés - Insuffisance cardiaque droite (8%), - Défaillance multiviscérale (7%), - AVC ischémique (5%).</td></tr></table>	HM II	HM XVE	- AVC hémorragique (chez 9% des patients implantés), - Insuffisance cardiaque droite (5%), - Sepsis (4%), - Coupure externe du courant (4%), - Insuffisance respiratoire (3%), - Arrêt cardiaque (3%), - Hémorragie (3%).	- AVC hémorragique (chez 10% des patients implantés - Insuffisance cardiaque droite (8%), - Défaillance multiviscérale (7%), - AVC ischémique (5%).																																																																																									
	HM II	HM XVE																																																																																												
	- AVC hémorragique (chez 9% des patients implantés), - Insuffisance cardiaque droite (5%), - Sepsis (4%), - Coupure externe du courant (4%), - Insuffisance respiratoire (3%), - Arrêt cardiaque (3%), - Hémorragie (3%).	- AVC hémorragique (chez 10% des patients implantés - Insuffisance cardiaque droite (8%), - Défaillance multiviscérale (7%), - AVC ischémique (5%).																																																																																												
	• Evènements indésirables Dans le groupe de patients traités par HM II, il y a eu 40 (30%) hémorragies nécessitant une réopération, 11 (8%) AVC ischémiques, 29 (22%) AIT ou autres évènements neurologiques, 47 (35%) infections liées au DACM, 65 (49%) infections locales non liées au DACM et 48 (36%) sepsis. Dans le groupe HM XVE, il y a eu 9 (15%) hémorragies nécessitant une réopération, 4 (7%) AVC ischémiques, 10 (17%) AIT ou autres évènements neurologiques, 21 (36%) infections liées au DACM, 27 (46%) infections locales non liées au DACM et 26 (44%) sepsis.																																																																																													
<table><tr><th rowspan="3">El durant le suivi</th><th colspan="2">HM II (N=133) (211 patients années)</th><th colspan="2">HM XVE (N=59) (41 patients années)</th><th rowspan="3">p</th></tr><tr><th>Patients n (%)</th><th>% PA</th><th>Patients n (%)</th><th>% PA</th></tr><tr><td>Hémorragie nécessitant ré-opération</td><td>40 (30)</td><td>23</td><td>9 (15)</td><td>29</td><td>NS</td></tr><tr><td>AVC</td><td>24 (18)</td><td>13</td><td>8 (14)</td><td>22</td><td>NS</td></tr><tr><td> Ischémiques</td><td>11 (8)</td><td>6</td><td>4 (7)</td><td>10</td><td>NS</td></tr><tr><td> Hémorragiques</td><td>15 (11)</td><td>7</td><td>5 (8)</td><td>12</td><td>NS</td></tr><tr><td>Infection lié au DACM</td><td>47 (35)</td><td>48</td><td>21 (36)</td><td>90</td><td>0,01</td></tr><tr><td>Infection non lié au DACM</td><td>65 (49)</td><td>76</td><td>27 (46)</td><td>133</td><td>0,02</td></tr><tr><td>Sepsis</td><td>48 (36)</td><td>39</td><td>26 (44)</td><td>111</td><td><0,001</td></tr><tr><td>Arythmies cardiaques</td><td>75 (56)</td><td>69</td><td>35 (59)</td><td>131</td><td>0,006</td></tr><tr><td>Insuffisance cardiaque droite (ICD) avec RVAD</td><td>5 (4)</td><td>2</td><td>3 (5)</td><td>7</td><td>NS</td></tr><tr><td>ICD nécessitant la prise d'inotrope</td><td>27 (20)</td><td>14</td><td>16 (27)</td><td>46</td><td><0,001</td></tr><tr><td>Insuffisance respiratoire</td><td>50 (38)</td><td>31</td><td>24 (41)</td><td>80</td><td><0,001</td></tr><tr><td>Insuffisance rénale</td><td>21 (16)</td><td>10</td><td>14 (24)</td><td>34</td><td><0,001</td></tr><tr><td>Thrombose de pompe</td><td>5 (4)</td><td>2</td><td>0</td><td>0</td><td></td></tr><tr><td>Remplacement de pompe</td><td>12 (9)</td><td>6</td><td>20 (34)</td><td>51</td><td><0,001</td></tr></table>	El durant le suivi	HM II (N=133) (211 patients années)		HM XVE (N=59) (41 patients années)		p	Patients n (%)	% PA	Patients n (%)	% PA	Hémorragie nécessitant ré-opération	40 (30)	23	9 (15)	29	NS	AVC	24 (18)	13	8 (14)	22	NS	Ischémiques	11 (8)	6	4 (7)	10	NS	Hémorragiques	15 (11)	7	5 (8)	12	NS	Infection lié au DACM	47 (35)	48	21 (36)	90	0,01	Infection non lié au DACM	65 (49)	76	27 (46)	133	0,02	Sepsis	48 (36)	39	26 (44)	111	<0,001	Arythmies cardiaques	75 (56)	69	35 (59)	131	0,006	Insuffisance cardiaque droite (ICD) avec RVAD	5 (4)	2	3 (5)	7	NS	ICD nécessitant la prise d'inotrope	27 (20)	14	16 (27)	46	<0,001	Insuffisance respiratoire	50 (38)	31	24 (41)	80	<0,001	Insuffisance rénale	21 (16)	10	14 (24)	34	<0,001	Thrombose de pompe	5 (4)	2	0	0		Remplacement de pompe	12 (9)	6	20 (34)	51	<0,001
El durant le suivi		HM II (N=133) (211 patients années)		HM XVE (N=59) (41 patients années)			p																																																																																							
		Patients n (%)	% PA	Patients n (%)	% PA																																																																																									
	Hémorragie nécessitant ré-opération	40 (30)	23	9 (15)	29	NS																																																																																								
AVC	24 (18)	13	8 (14)	22	NS																																																																																									
Ischémiques	11 (8)	6	4 (7)	10	NS																																																																																									
Hémorragiques	15 (11)	7	5 (8)	12	NS																																																																																									
Infection lié au DACM	47 (35)	48	21 (36)	90	0,01																																																																																									
Infection non lié au DACM	65 (49)	76	27 (46)	133	0,02																																																																																									
Sepsis	48 (36)	39	26 (44)	111	<0,001																																																																																									
Arythmies cardiaques	75 (56)	69	35 (59)	131	0,006																																																																																									
Insuffisance cardiaque droite (ICD) avec RVAD	5 (4)	2	3 (5)	7	NS																																																																																									
ICD nécessitant la prise d'inotrope	27 (20)	14	16 (27)	46	<0,001																																																																																									
Insuffisance respiratoire	50 (38)	31	24 (41)	80	<0,001																																																																																									
Insuffisance rénale	21 (16)	10	14 (24)	34	<0,001																																																																																									
Thrombose de pompe	5 (4)	2	0	0																																																																																										
Remplacement de pompe	12 (9)	6	20 (34)	51	<0,001																																																																																									
	L'incidence des évènements indésirables majeurs était significativement plus faible dans le groupe de patients ayant un HM II comparé au groupe de patients ayant un HM XVE pour les infections liées au dispositif (ligne percutanée, pompe), les infections non liées au DACM, l'insuffisance cardiaque droite nécessitant la prise d'inotropes, l'insuffisance respiratoire, l'insuffisance rénale et l'arythmie cardiaque, ainsi que le taux de réhospitalisation.																																																																																													

RESULTATS : Cohorte de patients de PETITE SURFACE CORPORELLE																																																																	
Nombre de sujets analysés	N=24																																																																
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Les caractéristiques des patients de la cohorte « small BSA cohort » montrent une dysfonction rénale, une dysfonction hépatique, une fonction ventriculaire sévèrement affectée en dépit d'un traitement médical optimal étaient les signes d'une insuffisance cardiaque sévère et de son impact. <table><tr><th>Paramètres</th><th colspan="2">n (%)</th></tr><tr><td>Homme</td><td colspan="2">3 (13%)</td></tr><tr><th>Généraux</th><th>Moyenne ± ET</th><th>Médiane (Min-Max)</th></tr><tr><td>Age (ans)</td><td>59 ± 11</td><td>59 (36 – 73)</td></tr><tr><td>Surface corporelle (m²)</td><td>1,43 ± 0,06</td><td>1,44 (1,3 – 1,49)</td></tr><tr><th>Hémodynamique</th><th>Moyenne ± ET</th><th>Médiane (Min-Max)</th></tr><tr><td>Index cardiaque (L/min/m²)</td><td>2 ± 0,5</td><td>1,9 (1,1 – 3)</td></tr><tr><td>FEVG (%)</td><td>16,3 ± 5,5</td><td>15 (10 – 30)</td></tr><tr><td>Pression capillaire pulmonaire (mmHg)</td><td>22,2 ± 7,2</td><td>23,0 (5,0-32,0)</td></tr><tr><td>Pression veineuse centrale (mmHg)</td><td>10,8 ± 4,6</td><td>11,0 (2,0-20,0)</td></tr><tr><th>Antécédents cardiaques</th><th colspan="2">n (%)</th></tr><tr><td>Insuffisance valvulaire</td><td colspan="2">18 (75 %)</td></tr><tr><td>Défibrillateur cardiaque implantable</td><td colspan="2">18 (75 %)</td></tr><tr><td>Arythmies</td><td colspan="2">17 (71 %)</td></tr><tr><td>Stimulateur cardiaque</td><td colspan="2">13 (54%)</td></tr><tr><th>Traitements concomitants</th><th colspan="2">n (%)</th></tr><tr><td>Inotropes</td><td colspan="2">19 (79%)</td></tr><tr><td>Ballon de contrepulsion intra-aortique</td><td colspan="2">209 (52 %)</td></tr><tr><th>Etiologie</th><th colspan="2">n (%)</th></tr><tr><td>Ischémique</td><td colspan="2">9 (37%)</td></tr><tr><td>Non Ischémique</td><td colspan="2">15 (63%)</td></tr></table>		Paramètres	n (%)		Homme	3 (13%)		Généraux	Moyenne ± ET	Médiane (Min-Max)	Age (ans)	59 ± 11	59 (36 – 73)	Surface corporelle (m²)	1,43 ± 0,06	1,44 (1,3 – 1,49)	Hémodynamique	Moyenne ± ET	Médiane (Min-Max)	Index cardiaque (L/min/m²)	2 ± 0,5	1,9 (1,1 – 3)	FEVG (%)	16,3 ± 5,5	15 (10 – 30)	Pression capillaire pulmonaire (mmHg)	22,2 ± 7,2	23,0 (5,0-32,0)	Pression veineuse centrale (mmHg)	10,8 ± 4,6	11,0 (2,0-20,0)	Antécédents cardiaques	n (%)		Insuffisance valvulaire	18 (75 %)		Défibrillateur cardiaque implantable	18 (75 %)		Arythmies	17 (71 %)		Stimulateur cardiaque	13 (54%)		Traitements concomitants	n (%)		Inotropes	19 (79%)		Ballon de contrepulsion intra-aortique	209 (52 %)		Etiologie	n (%)		Ischémique	9 (37%)		Non Ischémique	15 (63%)	
Paramètres	n (%)																																																																
Homme	3 (13%)																																																																
Généraux	Moyenne ± ET	Médiane (Min-Max)																																																															
Age (ans)	59 ± 11	59 (36 – 73)																																																															
Surface corporelle (m²)	1,43 ± 0,06	1,44 (1,3 – 1,49)																																																															
Hémodynamique	Moyenne ± ET	Médiane (Min-Max)																																																															
Index cardiaque (L/min/m²)	2 ± 0,5	1,9 (1,1 – 3)																																																															
FEVG (%)	16,3 ± 5,5	15 (10 – 30)																																																															
Pression capillaire pulmonaire (mmHg)	22,2 ± 7,2	23,0 (5,0-32,0)																																																															
Pression veineuse centrale (mmHg)	10,8 ± 4,6	11,0 (2,0-20,0)																																																															
Antécédents cardiaques	n (%)																																																																
Insuffisance valvulaire	18 (75 %)																																																																
Défibrillateur cardiaque implantable	18 (75 %)																																																																
Arythmies	17 (71 %)																																																																
Stimulateur cardiaque	13 (54%)																																																																
Traitements concomitants	n (%)																																																																
Inotropes	19 (79%)																																																																
Ballon de contrepulsion intra-aortique	209 (52 %)																																																																
Etiologie	n (%)																																																																
Ischémique	9 (37%)																																																																
Non Ischémique	15 (63%)																																																																
Résultats inhérents au critère de jugement principal	• Critère composite La survie à 2ans sans AVC invalidant et sans intervention de préparation ou de remplacement du DACM, chez les patients de SC comprise entre 1,2 > SC ≥ 1,5m² a été estimé par la méthode de Kaplan-Meier à 54,6%.Pour rappel, le résultat sur ce critère était de 46% à 2 ans dans le bras HM I (de SC >1,5 m²).																																																																
Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires	• Statut des patients Lors de l'analyse réalisée en janvier 2009, 9 (38 %) patients étaient encore assistés par HM II, 9 (38 %) décédés, 1 (4%) patient avait été explantés, 5 (21%) transplantés et 19 (75%) avaient pu sortir de l'hôpital. La durée moyenne d'assistance était de 407,3 jours ± 7437,1 jours (médiane 232,5 jours, Min-max : 2-1308 jours) dont 250,8 ± 407,4 en dehors de l'hôpital. • Survie globale La survie globale sur cette cohorte de » 24 patients était de 63,6% à 2 ans. Pour rappel, la survie globale dans le groupe HM II (de SC >1,5 m²) était de 58 %. • Statut fonctionnel A l'inclusion, aucun patient n'avait un statut NYHA de classe I ou II. A 12 mois, 100% des patients avaient un statut NYHA de classe I ou II. Les résultats du test de marche de 6 minutes étaient initialement de 217,6 m. Après 24 mois, l'augmentation de la distance parcourue en 6 minutes était statistiquement significative : 519,6 m																																																																
Evénements indésirables	• Décès :<table><tr><th>Cause de décès</th><th>(N = 24)</th></tr><tr><td>Partie externe du DACM : perte d'énergie</td><td>2 (8 %)</td></tr><tr><td>Partie interne du DACM : thrombose</td><td>2 (8 %)</td></tr><tr><td>Défaillance multiviscérale</td><td>2 (8 %)</td></tr><tr><td>Insuffisance cardiaque droite</td><td>2 (8 %)</td></tr><tr><td>AVC hémorragique</td><td>1 (4 %)</td></tr></table> • Evénements indésirables graves (EIG) :<table><tr><th>El sévères</th><th>Patients (N=24) (26,9 patients années)</th><th>Evènements / Patient-année</th></tr><tr><td>Hémorragies</td><td>18 (75 %)</td><td>1,3</td></tr><tr><td>Nécessitant ré-opération</td><td>4</td><td>0,19</td></tr><tr><td>AVC</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Hémorragiques</td><td>2 (8%)</td><td>0,07</td></tr><tr><td>Ischémiques</td><td>2 (8%)</td><td>0,07</td></tr><tr><td>Autres évènements neurologiques</td><td>6 (25 %)</td><td>0,22</td></tr><tr><td>Thromboembolisme périphérique</td><td>4 (17 %)</td><td>0,15</td></tr><tr><td>Infections</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Infections localisées</td><td>6 (25 %)</td><td>0,22</td></tr></table>		Cause de décès	(N = 24)	Partie externe du DACM : perte d'énergie	2 (8 %)	Partie interne du DACM : thrombose	2 (8 %)	Défaillance multiviscérale	2 (8 %)	Insuffisance cardiaque droite	2 (8 %)	AVC hémorragique	1 (4 %)	El sévères	Patients (N=24) (26,9 patients années)	Evènements / Patient-année	Hémorragies	18 (75 %)	1,3	Nécessitant ré-opération	4	0,19	AVC			Hémorragiques	2 (8%)	0,07	Ischémiques	2 (8%)	0,07	Autres évènements neurologiques	6 (25 %)	0,22	Thromboembolisme périphérique	4 (17 %)	0,15	Infections			Infections localisées	6 (25 %)	0,22																					
Cause de décès	(N = 24)																																																																
Partie externe du DACM : perte d'énergie	2 (8 %)																																																																
Partie interne du DACM : thrombose	2 (8 %)																																																																
Défaillance multiviscérale	2 (8 %)																																																																
Insuffisance cardiaque droite	2 (8 %)																																																																
AVC hémorragique	1 (4 %)																																																																
El sévères	Patients (N=24) (26,9 patients années)	Evènements / Patient-année																																																															
Hémorragies	18 (75 %)	1,3																																																															
Nécessitant ré-opération	4	0,19																																																															
AVC																																																																	
Hémorragiques	2 (8%)	0,07																																																															
Ischémiques	2 (8%)	0,07																																																															
Autres évènements neurologiques	6 (25 %)	0,22																																																															
Thromboembolisme périphérique	4 (17 %)	0,15																																																															
Infections																																																																	
Infections localisées	6 (25 %)	0,22																																																															

Infection de la ligne percutanée	5 (21 %)	0,22
Infection poche de la pompe	3 (13 %)	0,11
Sepsis	4 (17 %)	0,22
Arythmie cardiaque	9 (38 %)	0,33
Insuffisance cardiaque droite	6 (25 %)	0,22
Insuffisance respiratoire	9 (38 %)	0,33
Insuffisance rénale	6 (25 %)	0,22
Thrombose du dispositif	2 (8 %)	0,07
Hémolyse	5 (21 %)	0,22
Dysfonctionnements confirmés	5 (21%)	0,3

Une chirurgie a été nécessaire chez 4 patients pour arrêter le saignement.

2 AVC étaient ischémiques (à 342 jours et à 624 jours) et n'ont pas entraîné de troubles sévères. 2 AVC étaient hémorragiques (à 13 jours et à 1 222 jours) et sévères. Parmi les autres événements neurologiques, 1 patient a eu une encéphalopathie anoxique entraînant son décès : le patient a été retrouvé décédé avec les batteries déconnectées de la pompe.

Sur le 6 patients avec une insuffisance cardiaque droite, 3 ont nécessité la mise n place d'une assistance ventriculaire droite et les 3 autres un traitement médicamenteux par inotropes. La majorité des épisodes d'insuffisance respiratoire ont eu lieu durant la période post-opératoire (moins de 30 jours après pose du DACM) : 3 ont été maintenus sous assistance ventilatoire plus de 6 jours, 4 ont été réintubés et 2 ont eu une trachéotomie.

Les 2 patients ayant eu une thrombose du DACM sont décédés. 4 hémolyses ont été résolues en modifiant soit la vitesse de rotation de la pompe, soit le traitement anticoagulant. Les 2 autres hémolyses ont eu lieu chez des patients avec un DACM droit supplémentaire et ont abouti au décès des patients.

RESULTATS des patients randomisés et implantés avec HM II analysés par sous groupe d'âge	
Nombre de sujets analysés	635 patients : - 234 patients ≥ 70 ans - 401 patients < 70 ans
Durée du suivi	Suivi 24 mois minimum

Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	En ce qui concerne les patients randomisés dans le groupe HM II, les caractéristiques des 2 sous groupes à l'inclusion différaient sur un certain nombre de critères. Les patients âgés de plus de 70 ans étaient plus petits, présentaient une proportion plus importante d'homme et de porteur de DCI et SCI biventriculaire. La durée d'insuffisance cardiaque était plus longue dans le groupe de patients ≥ 70 ans. La pression artérielle pulmonaire et la pression veineuse centrale étaient plus élevées chez les patients plus jeunes. Les différences sur ces critères sont détaillées dans le tableau ci-dessous).																																																																																																																																																																																				
	<table><tr><th>Paramètre</th><th colspan="2">< 70 ans (N = 401)</th><th colspan="2">≥ 70 ans(N = 234)</th><th></th></tr><tr><th>Généraux</th><th>Moy ± ET</th><th>Médiane (intervalle)</th><th>Moy ± ET</th><th>Médiane (intervalle)</th><th>p</th></tr><tr><td>Age (ans)</td><td>57,4 ± 10,6</td><td>60 (20 – 69)</td><td>73,6 ± 3,0</td><td>73 (70 – 87)</td><td>< 0,0001</td></tr><tr><td>Surface corporelle (m²)</td><td>1,98 ± 0,3</td><td>1,97 (1,3 – 2,88)</td><td>1,92 ± 0,21</td><td>1,91 (1,42 – 2,84)</td><td>0,001</td></tr><tr><td>IMC (kg/m²)</td><td>27,7 ± 6,3</td><td>27,3 (15,4 – 43,5)</td><td>25 ± 4,2</td><td>24,4 (12,9 – 38,5)</td><td>< 0,0001</td></tr><tr><td colspan="2">Traitements concomitants</td><td>n = (%)</td><td>n = (%)</td><td colspan="2">p</td></tr><tr><td colspan="2">Stimulation biventriculaire</td><td>209 (52 %)</td><td>170 (73 %)</td><td colspan="2">< 0,0001</td></tr><tr><td colspan="2">Défibrillateur</td><td>322 (81 %)</td><td>204 (89 %)</td><td colspan="2">0,01</td></tr><tr><td>Paramètres biologiques</td><td>Moy ± ET</td><td>Médiane (intervalle)</td><td>Moy ± ET</td><td>Médiane (intervalle)</td><td>p</td></tr><tr><td>Sodium (mM/L)</td><td>134,6 ± 4,4</td><td>135 (119 -150)</td><td>135 ±4,4</td><td>136 (118- 145)</td><td>0,04</td></tr><tr><td>Azote uréique (mg/dL)</td><td>33 ± 20,9</td><td>28 (6 – 159)</td><td>37,6± 25,4</td><td>31 (8-263)</td><td>0,02</td></tr><tr><td>Hb (g/dL)</td><td>11,4 ± 1,9</td><td>11,1 (7,3- 19,7)</td><td>11,7 ±1,9</td><td>11,6 (8,2 - 17,6)</td><td>0,03</td></tr><tr><td>Leucocytes (10³/mL)</td><td>8 ± 2,8</td><td>7,4 (3,5-22,2)</td><td>7,3 ±2,4</td><td>6,9 (2,7 -19,3)</td><td>0,001</td></tr><tr><td>Plaquettes (10³/mL)</td><td>217,3 ±89,2</td><td>200 (50-664)</td><td>192,7 ± 75</td><td>184 (14,7-546)</td><td>0,0002</td></tr><tr><td colspan="2">Etiologie</td><td>n = (%)</td><td>n = (%)</td><td colspan="2">p</td></tr><tr><td colspan="2">Ischémique</td><td>221 (55%)</td><td>161 (69%)</td><td colspan="2">0,0008</td></tr><tr><td colspan="2">Non-ischémique</td><td>179 (45%)</td><td>73 (31%)</td><td colspan="2"></td></tr><tr><td colspan="2">Durée de l'insuffisance cardiaque</td><td>n = (%)</td><td>n = (%)</td><td colspan="2">p</td></tr><tr><td colspan="2">< 3 mois</td><td>22 (6 %)</td><td>4 (2 %)</td><td colspan="2">0,002</td></tr><tr><td colspan="2">3 – 12 mois</td><td>50 (13 %)</td><td>15 (6 %)</td><td colspan="2"></td></tr><tr><td colspan="2">> 12 mois</td><td>324 (82 %)</td><td>213 (92 %)</td><td colspan="2"></td></tr><tr><td colspan="2">Hémodynamique</td><td>Moy ± ET</td><td>Médiane (intervalle)</td><td>Moy ± ET</td><td>Médiane (intervalle)</td><td>p</td></tr><tr><td colspan="2">PA diastolique (mmHg)</td><td>26,9 ± 8,1</td><td>26 (3 – 51)</td><td>23,7 ± 7,3</td><td>24 (2 – 42)</td><td>< 0,0001</td></tr><tr><td colspan="2">PA moyenne (mmHg)</td><td>37,1 ± 9,5</td><td>37 (11 – 70)</td><td>34,3 ± 8,8</td><td>35 (14 – 56)</td><td>0,0002</td></tr><tr><td colspan="2">Pression veineuse centrale (mmHg)</td><td>13,4 ± 6,8</td><td>13 (-1 – 37)</td><td>11,7 ± 5,8</td><td>11 (-3 – 26)</td><td>0,002</td></tr><tr><td colspan="2">Débit cardiaque (L/min)</td><td>4,01 ± 1,32</td><td>3,9 (1 – 10,7)</td><td>3,73 ± 1,21</td><td>3,6 (1,2 – 8,2)</td><td>0,009</td></tr><tr><td colspan="2">Index cardiaque</td><td>2,05 ± 059</td><td>2,0 (0,74 – 5,3)</td><td>1,95 ± 0,59</td><td>1,9 (0,6 -4,2)</td><td>0,05</td></tr><tr><td colspan="2">VEFG</td><td>16,6 ± 5,8</td><td>15 (5,0-40)</td><td>17,4 ± 5,5</td><td>17 (5,0-35)</td><td>NS</td></tr></table>						Paramètre	< 70 ans (N = 401)		≥ 70 ans(N = 234)			Généraux	Moy ± ET	Médiane (intervalle)	Moy ± ET	Médiane (intervalle)	p	Age (ans)	57,4 ± 10,6	60 (20 – 69)	73,6 ± 3,0	73 (70 – 87)	< 0,0001	Surface corporelle (m²)	1,98 ± 0,3	1,97 (1,3 – 2,88)	1,92 ± 0,21	1,91 (1,42 – 2,84)	0,001	IMC (kg/m²)	27,7 ± 6,3	27,3 (15,4 – 43,5)	25 ± 4,2	24,4 (12,9 – 38,5)	< 0,0001	Traitements concomitants		n = (%)	n = (%)	p		Stimulation biventriculaire		209 (52 %)	170 (73 %)	< 0,0001		Défibrillateur		322 (81 %)	204 (89 %)	0,01		Paramètres biologiques	Moy ± ET	Médiane (intervalle)	Moy ± ET	Médiane (intervalle)	p	Sodium (mM/L)	134,6 ± 4,4	135 (119 -150)	135 ±4,4	136 (118- 145)	0,04	Azote uréique (mg/dL)	33 ± 20,9	28 (6 – 159)	37,6± 25,4	31 (8-263)	0,02	Hb (g/dL)	11,4 ± 1,9	11,1 (7,3- 19,7)	11,7 ±1,9	11,6 (8,2 - 17,6)	0,03	Leucocytes (10³/mL)	8 ± 2,8	7,4 (3,5-22,2)	7,3 ±2,4	6,9 (2,7 -19,3)	0,001	Plaquettes (10³/mL)	217,3 ±89,2	200 (50-664)	192,7 ± 75	184 (14,7-546)	0,0002	Etiologie		n = (%)	n = (%)	p		Ischémique		221 (55%)	161 (69%)	0,0008		Non-ischémique		179 (45%)	73 (31%)			Durée de l'insuffisance cardiaque		n = (%)	n = (%)	p		< 3 mois		22 (6 %)	4 (2 %)	0,002		3 – 12 mois		50 (13 %)	15 (6 %)			> 12 mois		324 (82 %)	213 (92 %)			Hémodynamique		Moy ± ET	Médiane (intervalle)	Moy ± ET	Médiane (intervalle)	p	PA diastolique (mmHg)		26,9 ± 8,1	26 (3 – 51)	23,7 ± 7,3	24 (2 – 42)	< 0,0001	PA moyenne (mmHg)		37,1 ± 9,5	37 (11 – 70)	34,3 ± 8,8	35 (14 – 56)	0,0002	Pression veineuse centrale (mmHg)		13,4 ± 6,8	13 (-1 – 37)	11,7 ± 5,8	11 (-3 – 26)	0,002	Débit cardiaque (L/min)		4,01 ± 1,32	3,9 (1 – 10,7)	3,73 ± 1,21	3,6 (1,2 – 8,2)	0,009	Index cardiaque		2,05 ± 059	2,0 (0,74 – 5,3)	1,95 ± 0,59	1,9 (0,6 -4,2)	0,05	VEFG		16,6 ± 5,8	15 (5,0-40)	17,4 ± 5,5	17 (5,0-35)	NS
	Paramètre	< 70 ans (N = 401)		≥ 70 ans(N = 234)																																																																																																																																																																																	
	Généraux	Moy ± ET	Médiane (intervalle)	Moy ± ET	Médiane (intervalle)	p																																																																																																																																																																															
	Age (ans)	57,4 ± 10,6	60 (20 – 69)	73,6 ± 3,0	73 (70 – 87)	< 0,0001																																																																																																																																																																															
	Surface corporelle (m²)	1,98 ± 0,3	1,97 (1,3 – 2,88)	1,92 ± 0,21	1,91 (1,42 – 2,84)	0,001																																																																																																																																																																															
	IMC (kg/m²)	27,7 ± 6,3	27,3 (15,4 – 43,5)	25 ± 4,2	24,4 (12,9 – 38,5)	< 0,0001																																																																																																																																																																															
	Traitements concomitants		n = (%)	n = (%)	p																																																																																																																																																																																
	Stimulation biventriculaire		209 (52 %)	170 (73 %)	< 0,0001																																																																																																																																																																																
	Défibrillateur		322 (81 %)	204 (89 %)	0,01																																																																																																																																																																																
	Paramètres biologiques	Moy ± ET	Médiane (intervalle)	Moy ± ET	Médiane (intervalle)	p																																																																																																																																																																															
	Sodium (mM/L)	134,6 ± 4,4	135 (119 -150)	135 ±4,4	136 (118- 145)	0,04																																																																																																																																																																															
	Azote uréique (mg/dL)	33 ± 20,9	28 (6 – 159)	37,6± 25,4	31 (8-263)	0,02																																																																																																																																																																															
	Hb (g/dL)	11,4 ± 1,9	11,1 (7,3- 19,7)	11,7 ±1,9	11,6 (8,2 - 17,6)	0,03																																																																																																																																																																															
	Leucocytes (10³/mL)	8 ± 2,8	7,4 (3,5-22,2)	7,3 ±2,4	6,9 (2,7 -19,3)	0,001																																																																																																																																																																															
	Plaquettes (10³/mL)	217,3 ±89,2	200 (50-664)	192,7 ± 75	184 (14,7-546)	0,0002																																																																																																																																																																															
	Etiologie		n = (%)	n = (%)	p																																																																																																																																																																																
	Ischémique		221 (55%)	161 (69%)	0,0008																																																																																																																																																																																
	Non-ischémique		179 (45%)	73 (31%)																																																																																																																																																																																	
	Durée de l'insuffisance cardiaque		n = (%)	n = (%)	p																																																																																																																																																																																
< 3 mois		22 (6 %)	4 (2 %)	0,002																																																																																																																																																																																	
3 – 12 mois		50 (13 %)	15 (6 %)																																																																																																																																																																																		
> 12 mois		324 (82 %)	213 (92 %)																																																																																																																																																																																		
Hémodynamique		Moy ± ET	Médiane (intervalle)	Moy ± ET	Médiane (intervalle)	p																																																																																																																																																																															
PA diastolique (mmHg)		26,9 ± 8,1	26 (3 – 51)	23,7 ± 7,3	24 (2 – 42)	< 0,0001																																																																																																																																																																															
PA moyenne (mmHg)		37,1 ± 9,5	37 (11 – 70)	34,3 ± 8,8	35 (14 – 56)	0,0002																																																																																																																																																																															
Pression veineuse centrale (mmHg)		13,4 ± 6,8	13 (-1 – 37)	11,7 ± 5,8	11 (-3 – 26)	0,002																																																																																																																																																																															
Débit cardiaque (L/min)		4,01 ± 1,32	3,9 (1 – 10,7)	3,73 ± 1,21	3,6 (1,2 – 8,2)	0,009																																																																																																																																																																															
Index cardiaque		2,05 ± 059	2,0 (0,74 – 5,3)	1,95 ± 0,59	1,9 (0,6 -4,2)	0,05																																																																																																																																																																															
VEFG		16,6 ± 5,8	15 (5,0-40)	17,4 ± 5,5	17 (5,0-35)	NS																																																																																																																																																																															
Résultats inhérents au critère de jugement principal	Survie Après au moins 24 mois de suivi (fin de suivi : novembre 2010), plus de 40% des patients étaient encore sous assistance.																																																																																																																																																																																				
	<table><tr><th>Statut des patients, n (%)</th><th>< 70 ans (N = 401)</th><th>≥ 70 ans (N = 234)</th></tr><tr><td>Décès</td><td>155 (39 %)</td><td>104 (44 %)</td></tr><tr><td>Explantés</td><td>12 (3 %)</td><td>0 (0 %)</td></tr><tr><td>Assistance en cours</td><td>162 (40 %)</td><td>128 (55 %)</td></tr><tr><td>Transplantés</td><td>66 (16 %)</td><td>2 (1 %)</td></tr><tr><td>Inconnu</td><td>1 (< 1%)</td><td>0 (0 %)</td></tr><tr><td>Sortie de l'étude</td><td>5 (1 %)</td><td>0 (0 %)</td></tr></table>						Statut des patients, n (%)	< 70 ans (N = 401)	≥ 70 ans (N = 234)	Décès	155 (39 %)	104 (44 %)	Explantés	12 (3 %)	0 (0 %)	Assistance en cours	162 (40 %)	128 (55 %)	Transplantés	66 (16 %)	2 (1 %)	Inconnu	1 (< 1%)	0 (0 %)	Sortie de l'étude	5 (1 %)	0 (0 %)																																																																																																																																																										
	Statut des patients, n (%)	< 70 ans (N = 401)	≥ 70 ans (N = 234)																																																																																																																																																																																		
Décès	155 (39 %)	104 (44 %)																																																																																																																																																																																			
Explantés	12 (3 %)	0 (0 %)																																																																																																																																																																																			
Assistance en cours	162 (40 %)	128 (55 %)																																																																																																																																																																																			
Transplantés	66 (16 %)	2 (1 %)																																																																																																																																																																																			
Inconnu	1 (< 1%)	0 (0 %)																																																																																																																																																																																			
Sortie de l'étude	5 (1 %)	0 (0 %)																																																																																																																																																																																			
La durée moyenne d'assistance était de 407,3 ± 437,1 jours (médiane : 232,5 jours ; intervalle : 2 – 1 308 jours).																																																																																																																																																																																					
	<table><tr><th></th><th>< 70 ans (N = 401)</th><th>≥ 70 ans (N = 234)</th></tr><tr><td>Survie à 30 jours (% ± ET)</td><td>93 ± 1</td><td>89 ± 2</td></tr><tr><td>Survie à 12 mois (% ± ET)</td><td>75 ± 2</td><td>67 ± 3</td></tr><tr><td>Durée médiane de survie (jours)</td><td>1 020</td><td>1 034</td></tr><tr><td>Durée maximale d'assistance (jours)</td><td>1 985</td><td>1 886</td></tr></table>							< 70 ans (N = 401)	≥ 70 ans (N = 234)	Survie à 30 jours (% ± ET)	93 ± 1	89 ± 2	Survie à 12 mois (% ± ET)	75 ± 2	67 ± 3	Durée médiane de survie (jours)	1 020	1 034	Durée maximale d'assistance (jours)	1 985	1 886																																																																																																																																																																
		< 70 ans (N = 401)	≥ 70 ans (N = 234)																																																																																																																																																																																		
	Survie à 30 jours (% ± ET)	93 ± 1	89 ± 2																																																																																																																																																																																		
Survie à 12 mois (% ± ET)	75 ± 2	67 ± 3																																																																																																																																																																																			
Durée médiane de survie (jours)	1 020	1 034																																																																																																																																																																																			
Durée maximale d'assistance (jours)	1 985	1 886																																																																																																																																																																																			
Les durées médianes de survie et les durées maximales d'assistance étaient similaires entre les 2 groupes avec 1020 jours pour la population âgée de < 70 ans et 1034 jours pour la population âgée de > 70 ans.																																																																																																																																																																																					
L'analyse de Kaplan-Meier (données censurées au moment de la transplantation, l'explantation, le décès ou le dernier suivi si le patient était encore sous assistance) n'a pas montré de différence de survie entre les 2 groupes de patients (p = 0,2722).																																																																																																																																																																																					
Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires	Le pourcentage de retour à domicile n'a pas été documenté.																																																																																																																																																																																				
	Qualité de vie A l'inclusion, la qualité de vie était similaire dans les 2 groupes. 1 mois après implantation, les 2 groupes ont eu une amélioration significative de leur qualité de vie, qui s'est maintenue durant le suivi (Kansas City cardiomyopathy Questionnaire).																																																																																																																																																																																				

	• Statut fonctionnel A l'inclusion, les résultats du test de marche de 6 minutes étaient similaires entre les 2 groupes : 201 m pour les patients âgés de 70 ans ou plus et 189 m pour les patients âgés de moins de 70 ans. Après l'intervention, l'augmentation de la distance parcourue en 6 minutes était statistiquement significative pour les 2 groupes, augmentation maintenue pendant les 24 mois de la durée de l'étude.																																																																																																												
Evénements indésirables	Les causes de décès n'ont pas été décrites. L'incidence des effets indésirables était similaire dans les 2 groupes, en post-opératoire (0 à 30 jours) et durant le suivi.																																																																																																												
	EI durant le suivi	< 70 ans (N = 401)		≥ 70 ans (N = 234)		Patients	EI	Patients	EI	Hémorragie	311 (78%)	918	180 (77%)	530	Nécessitant ré-opération	77 (19%)	89	54 (23%)	66	AVC	66 (16%)	74	31 (13%)	35	Autres évènements neurologiques	61 (15%)	70	46 (20%)	51	Infections localisées	181 (45%)	375	110 (47%)	219	Infection de la ligne percutanée	103 (26%)	165	40 (17%)	58	Infection de la poche de pompe	34 (8%)	47	5 (2%)	5	Infection sur la canule de sortie	6 (1%)	6	0 (0%)	0	Sepsis	109 (27%)	196	54 (23%)	77	Insuffisance cardiaque droite	85 (21%)	95	46 (20%)	52	Thromboembolisme périphérique	35 (9%)	45	13 (6%)	17	Arythmie cardiaque	200 (50%)	341	108 (46%)	182	Insuffisance respiratoire	123 (31%)	158	75 (32%)	105	Insuffisance rénale	53 (13%)	55	26 (11%)	27	Atteinte hépatique	8 (2%)	8	2 (1%)	2	Thrombose du dispositif	19 (5%)	20	7 (3%)	9	Hémolyse	21 (5%)	22	5 (2%)	6	Episode psychiatrique	35 (9%)	43	10 (4%)	10	IDM	4 (1%)	4	1 (0%)	1	Autres	192 (48%)	393	95 (41%)	174
		EI durant le suivi	< 70 ans (N = 401)		≥ 70 ans (N = 234)																																																																																																								
	Patients		EI	Patients	EI																																																																																																								
	Hémorragie	311 (78%)	918	180 (77%)	530																																																																																																								
	Nécessitant ré-opération	77 (19%)	89	54 (23%)	66																																																																																																								
	AVC	66 (16%)	74	31 (13%)	35																																																																																																								
	Autres évènements neurologiques	61 (15%)	70	46 (20%)	51																																																																																																								
	Infections localisées	181 (45%)	375	110 (47%)	219																																																																																																								
	Infection de la ligne percutanée	103 (26%)	165	40 (17%)	58																																																																																																								
	Infection de la poche de pompe	34 (8%)	47	5 (2%)	5																																																																																																								
	Infection sur la canule de sortie	6 (1%)	6	0 (0%)	0																																																																																																								
	Sepsis	109 (27%)	196	54 (23%)	77																																																																																																								
	Insuffisance cardiaque droite	85 (21%)	95	46 (20%)	52																																																																																																								
	Thromboembolisme périphérique	35 (9%)	45	13 (6%)	17																																																																																																								
	Arythmie cardiaque	200 (50%)	341	108 (46%)	182																																																																																																								
	Insuffisance respiratoire	123 (31%)	158	75 (32%)	105																																																																																																								
	Insuffisance rénale	53 (13%)	55	26 (11%)	27																																																																																																								
	Atteinte hépatique	8 (2%)	8	2 (1%)	2																																																																																																								
	Thrombose du dispositif	19 (5%)	20	7 (3%)	9																																																																																																								
Hémolyse	21 (5%)	22	5 (2%)	6																																																																																																									
Episode psychiatrique	35 (9%)	43	10 (4%)	10																																																																																																									
IDM	4 (1%)	4	1 (0%)	1																																																																																																									
Autres	192 (48%)	393	95 (41%)	174																																																																																																									

Annexe II

Tableau 5 : modèles et références du HM IILVAS

Modèle	Référence
Kit d'implantation HM II, comprenant	104912
1 pompe à sang HM II	
1 canule d'entrée flexible (20 mm) enduite	
1 canule de sortie (16 mm) enduite avec manchon anti-plicature	
1 contrôleur de système RSOC	
1 boîte de piles du contrôleur de système (par 3)	
1 jeu de protecteurs de filetage	
1 couteau apical avec manche	
1 collerette de suture apicale	
1 emporte-pièce pour forage cutané	
Kit d'équipement HM II, comprenant	103601*
1 contrôleur de système RSOC	103692
1 boîte de piles du contrôleur de système (par 3)	1264
2 jeux de batteries 14 V rechargeables (par 4)	2465
1 jeu de clips porte-batteries (par 2)	2865
1 étui porte-batterie (par 2)	103479
1 sacoche d'épaule (HM®GoGear)	104222
1 mallette de transport	1260
1 kit de douche (HM®GoGear™ Shower Bag) (par 2)	104216
Instruments d'implantation	
Tunnélisateur	102137
Outil de démontage (Spanneur wrench)	102138
Equipement	
Module d'alimentation avec câbles	103868
Chargeur universel de batteries	103869
Moniteur de système avec câble	1286AA
Module d'affichage pour patient	1280N

* Dans l'arrêté du 8 septembre 2010 relatif à la modification des références de certains accessoires des DACM HM Ilet HM XVE inscrits sur la LPPR (publié au JO le 15 septembre 2010), la référence 103601 du kit d'équipement du HM II qui remplace la référence 1351 n'a pas été inscrite, malgré l'avis favorable de la CNEDiMTS du 1^{er} juin 2010.