



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

ÉVALUER

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

**RAPPORT
D'ÉVALUATION**

Dispositifs d'assistance circulatoire mécanique (DACM) de longue durée

Actualisation des conditions de prise en charge

Validé par la CNEDiMTS le 22 juin 2021

Descriptif de la publication

Titre	Dispositifs d'assistance circulatoire mécanique (DACM) de longue durée Actualisation des conditions de prise en charge
Méthode de travail	La méthodologie choisie dans la feuille de route comporte les étapes suivantes : ➔ Revue systématique de la littérature ; ➔ Analyse des dossiers de renouvellement d'inscription fournis par les fabricants ; ➔ Analyse des résultats issus de la pratique courante française et de l'activité des centres (PMSI et SNDS sous réserve de faisabilité) ; ➔ Implication des parties prenantes.
Objectif(s)	Adapter, autant que de besoin, les conditions de prise en charge DACM en France, après 10 ans de prise en charge sur la liste en sus/LPPR, en prenant en compte les nouvelles données disponibles, en particulier celles issues d'une utilisation en vie réelle avec ces dispositifs.
Cibles concernées	Institutionnels : CEPS, Ministère, Agence de la Biomédecine Professionnels : chirurgiens cardiaques, anesthésistes-réanimateurs, cardiologues, infirmières, médecins généralistes Industriels : fabricants et distributeurs de ces dispositifs Patients : insuffisants cardiaques
Demandeur	Auto-saisine
Promoteur(s)	Haute Autorité de santé (HAS), Service Évaluation des Dispositifs (SED)
Pilotage du projet	Coordinateur du projet : Quentin Mangini, SED HAS Analyse de la base DIAMANT : Cyril Olivier, SED, HAS Adjointe au Chef de Service : Fabienne Quentin, SED, HAS Chef de Service : Hubert Galmiche, SED, HAS
Recherche documentaire	Documentalistes : Marina Rennesson et Marie Georget Aide documentaliste : Juliette Chazareng
Auteurs	Quentin Mangini (Chef de projet, SED), Julia Rouge (Interne en pharmacie, SED)
Conflits d'intérêts	Cette évaluation a été réalisée dans le respect des règles déontologiques de la HAS. Les déclarations publiques d'intérêt des participants sont consultables sur le site https://dpi.sante.gouv.fr . Les intérêts déclarés par les participants ont été considérés comme étant compatibles avec leur participation à ce travail
Validation	Version du 22 juin 2021
Autres formats	Pas d'autre format que le format électronique disponible sur www.has-sante.fr

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Haute Autorité de santé – Service communication information
5 avenue du Stade de France – 93218 Saint-Denis la Plaine Cedex. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00
© Haute Autorité de santé – juin 2021 – ISBN : 978-2-11-162661-4

Sommaire

Synthèse	5
Introduction	8
1. Champ de l'évaluation et méthode	9
1.1. Champ de l'évaluation	9
1.1.1. L'insuffisance cardiaque	9
1.1.2. Catégorie de dispositifs médicaux concernés	10
1.1.3. Contexte technico-réglementaire	11
1.2. Méthode de travail	11
2. Modalités de prise en charge actuelle des DACM	13
2.1. Conditions de prise en charge en France	13
2.2. Actes nécessaires à l'utilisation des DACM	16
3. Évaluation des données	18
3.1. Données d'activité hospitalières françaises (PMSI)	18
3.1.1. Population de patients implantés avec un DACM en France	18
3.1.2. Activité des centres implantateurs de DACM en France	23
3.2. Résultats de la sélection des articles	25
3.3. Évaluation des données de la littérature	26
3.3.1. Recommandations professionnelles	26
3.3.2. Évaluations technologiques	28
3.3.3. Études randomisées contrôlées et études prospectives interventionnelles	31
3.3.4. Registres et études observationnelles	40
3.3.4.1. Données non spécifiques d'un DACM	40
3.3.4.2. Données spécifiques d'un DACM	54
3.3.5. Mise en perspective des données en vie réelle françaises et internationales	74
4. Positions des parties prenantes	76
5. Propositions de conditions de prise en charge des DACM actualisées	78
5.1. Indications et contre-indications	78
5.2. Centres	78
5.3. Données minimales exigibles pour toute future demande de remboursement en nom de marque	79
5.4. Population rejointe	80
5.5. Population cible	80
6. Conclusion	81

Table des annexes	82
Références bibliographiques	157
Participants	161
Abréviations et acronymes	162

Synthèse

Contexte

Les DACM de longue durée d'utilisation (≥ 30 jours) sont des dispositifs médicaux implantables actifs destinés à suppléer une défaillance majeure de la pompe cardiaque. Dans les situations d'insuffisance cardiaque avec une défaillance aiguë ou chronique évoluée engageant le pronostic vital, ces dispositifs sont utilisés soit pour une période temporaire en attente de transplantation ou en attente de récupération myocardique (rare), soit en thérapie définitive (pour les patients non éligibles à la transplantation).

L'évaluation réalisée par la HAS en 2008 ayant conclu au service suffisant de ces dispositifs avec une amélioration du service attendu majeure (ASA de niveau I) par rapport à l'absence d'alternative, ces dispositifs ont été inscrits pour une prise en charge par l'assurance maladie, dans les indications suivantes :

- 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) ;
- en situation 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.

En parallèle, l'identification de données manquantes a nécessité la mise en place d'une étude dans les conditions réelles d'utilisation, avec un protocole national commun de suivi prospectif et exhaustif de toutes les implantations de DACM. Les objectifs étaient de connaître le nombre d'implantations, les caractéristiques de l'ensemble des patients implantés, les données d'efficacité et de sécurité et les données de qualité de vie.

Durant les 10 dernières années, l'arsenal des DACM disponibles a largement évolué, avec pour objectif de chercher à améliorer la fiabilité des dispositifs, faciliter l'implantation des dispositifs, et réduire les risques de complications. Tous les progrès technologiques réalisés ayant pour objectif ultime faire progresser la durée de survie des patients et améliorer leur qualité de vie, ont ainsi conduit au développement des dispositifs intracorporels monoventriculaires à flux continu, utilisable y compris en thérapie définitive, au détriment des dispositifs paracorporels à flux pulsatile plus volumineux, limités aux situations en attente de transplantation ou de récupération.

Les DACM actuellement pris en charge sur la LPPR/liste en sus sont les suivants :

- DM d'assistance intracorporelle, monoventriculaire gauche, à flux continu : HEARTMATE III (ABBOTT), HEARTMATE II V2 (ABBOTT), HEARTWARE HVAD (MEDTRONIC), JARVIK 2000 (IST CARDIOLOGY),
- DM d'assistance paracorporelle, mono ou biventriculaire, à flux pulsatile : EXCOR (BERLIN HEART),
- DM d'assistance orthotopique, biventriculaire, à flux pulsatile (cœur artificiel total) : SYNCARDIA 70cc (IST CARDIOLOGY).

L'augmentation du nombre de patients implantés a aussi permis de développer l'expertise des équipes médicales et chirurgicales, dans la sélection, l'implantation et le suivi des patients. La mise en place de nouvelles règles d'attribution des greffons cardiaques (score cœur) en 2017 par l'Agence de la Biomédecine a également modifié le poids des assistances cardiaques mécaniques dans le calcul du niveau de priorité, avec un impact potentiellement significatif sur le taux de recours aux DACM pour

les patients en attente de transplantation. Ainsi, les patients sous ECMO (*extra corporeal membrane oxygenation*), qui est une assistance circulatoire de courte durée, gagnent des points au score de répartition des greffons, et les patients sous assistance circulatoire de longue durée bénéficient de dérogations.

Dans ce contexte et avec le renouvellement d'inscription simultanée de tous les DACM inscrits sur la liste en sus, la HAS a inscrit à son programme de travail annuel la réévaluation des conditions de prise en charge des DACM.

Objectif

Cette actualisation doit permettre de faire le bilan après 10 ans de prise en charge nationale des DACM selon les conditions proposées par la CNEDIMTS. Cette vision globale de l'ensemble des DACM en pratique clinique permettra d'adapter, autant que de besoin, les conditions de prise en charge de cette catégorie de dispositif en France.

Méthode

La méthodologie choisie a suivi les étapes suivantes :

- Revue systématique de la littérature (évaluations technologiques, méta-analyses, ERC, études cliniques prospectives, registres nationaux ou internationaux, recommandations professionnelles) ;
- Analyse des résultats des études post-inscriptions issues du registre FRANCEMACS ;
- Analyse des résultats issus de la pratique courante française et de l'activité des centres, par la préparation, l'extraction, la validation et l'analyse des données du PMSI, à partir de la base DIAMANT, pour analyser l'activité des centres d'implantation de DACM sur les 4 dernières années (évolution du nombre d'implantation pour chaque type de DACM et du nombre de transplantation par centre) ;
- Implication des parties prenantes et prise en compte de leur positionnement (Agence de la Biomédecine, Conseils nationaux professionnels de Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire, de Cardiovasculaire et d'Anesthésie-Réanimation et Médecine Péri-Opératoire, associations de patients) ;
- Rédaction d'un rapport d'évaluation permettant à la CNEDIMTS de mettre à jour, autant que de besoin les indications, les conditions de prise en charge, la stratégie thérapeutique, les données épidémiologiques et la population cible concernée par ce type de DM.

Résultats

Même si la comparaison des données françaises, issues du registre FRANCEMACS, avec les données européennes et internationales doit être réalisée avec prudence, en raison de l'hétérogénéité des populations de patients inclus et des nombreux biais liés à la méthodologie, plusieurs observations peuvent être faites.

La première concerne l'extrême sévérité des patients français au moment de l'implantation des DACM. La majorité d'entre eux présentent des profils de gravité critiques (INTERMACS 1 et 2) associés à de nombreux antécédents et comorbidités. La principale conséquence est une mortalité péri-opératoire importante, avec un taux de décès d'environ 40 % dans les 3 premiers mois.

En revanche, les données d'efficacité ont également montré que les patients français implantés avaient des taux de survie comparables aux patients issus des autres registres. Les résultats du registre FRANCEMACS rapportent un taux de survie d'environ 50 % à 1 an et des taux de transplantation compris entre 30 et 60 % en fonction de la stratégie thérapeutique adoptée.

Conclusions

Le travail réalisé dans le cadre de cette réévaluation a permis de confirmer que ces DACM de longue durée ont un rapport efficacité/risques qui reste favorable dans le cadre de leur utilisation dans le traitement des patients souffrant d'insuffisance cardiaque, que ce soit en attente de transplantation ou de récupération myocardique, ou comme thérapie définitive. Ces dispositifs constituent une réelle alternative à la transplantation cardiaque qui reste le traitement de référence pour les patients en stade terminal d'insuffisance cardiaque.

En France, les chiffres récents ont montré que l'implantation de ces DACM représentait environ la moitié du nombre de transplantation cardiaque (1) montrant une meilleure pratique et une meilleure connaissance de l'effet de cette suppléance.

Ces dispositifs font l'objet d'une utilisation très encadrée ayant conduit à la mise en place d'une étude clinique spécifique à la pratique française (FRANCEMACS). Dans le cadre de cette réévaluation, une revue de la littérature et une consultation des parties prenantes concernées ont également été réalisées afin d'actualiser les conditions de prise en charge de ces DACM de longue durée. Les résultats de cette analyse ont montré que les patients implantés en France ont un profil plus sévère que dans le reste du monde mais que leur survie sur le long terme reste relativement similaire à celle rapportée dans les autres registres.

Néanmoins, ces résultats ont également mis en avant une « sous-utilisation » française persistante de cette technologie vis-à-vis d'autre pays avec notamment une implantation du DACM plus tardive en termes de profil de gravité. À cet effet, plusieurs pistes d'amélioration ont été proposées pour permettre d'optimiser la filière de prise en charge des patients insuffisants cardiaques telles que le renforcement de la prise en charge multidisciplinaire en donnant toute son importance aux « *Heart team* » spécialisées dans le choc cardiogénique, la mise en place d'une filière de personnels soignants (IDE coordinateur(ice)s ou perfusionnistes) dédiés au suivi post-implantatoire des patients, le maintien d'un suivi de l'efficacité et de la sécurité des DACM en pratique réelle avec l'obtention de données sur le retour à domicile des patients et leur qualité de vie ou encore la possibilité pour les dispositifs d'assistance monoventriculaire gauche (LVAD) d'être implantés chez les patients âgés 70 ans ou plus, en l'absence de comorbidités associées.

Même si la greffe cardiaque reste aujourd'hui la principale voie de traitement pour les patients souffrant d'insuffisance cardiaque terminale, ce rapport a pour principale vocation de renforcer le parcours de soins des patients, dans un contexte de pénuries de greffons en France, et de continuer à améliorer les résultats en termes de survie. Néanmoins, le besoin d'un avis du comité national d'éthique concernant la survie des patients implantés avec un DACM constituera un besoin nécessaire pour la continuité de ces travaux.

En parallèle, dans le cadre de ses différentes missions qui lui sont confiées, la HAS pourra également se pencher sur la question de l'accès à la technologie de l'assistance circulatoire pour les patients afin de mieux caractériser leurs profils et leurs besoins, notamment d'un point de vue démographique.

Introduction

Les dispositifs d'assistance circulatoire mécanique (DACM) de longue durée utilisation (≥ 30 jours) sont des dispositifs médicaux implantables actifs destinés à suppléer une défaillance majeure de la pompe cardiaque. Ces dispositifs sont utilisés soit pour une période temporaire en attente de transplantation ou en attente de récupération myocardique, soit en thérapie définitive (pour les patients non éligibles à la transplantation) dans les situations d'insuffisance cardiaque (IC) avec une défaillance aiguë ou chronique évoluée engageant le pronostic vital.

En 2008, la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDiMTS) a réalisé une évaluation technologique des DACM (hors dispositifs légers) (2) afin d'évaluer leur intérêt dans la prise en charge des patients avec une défaillance cardiaque terminale et définir les conditions d'utilisation et d'encadrement souhaitables pour ces dispositifs en France.

Dans le cadre de cette évaluation, la CNEDiMTS a demandé la réalisation d'une étude post-inscription (FRANCEMACS) afin de pouvoir décrire les conditions d'utilisation de ces dispositifs dans les centres implantateurs. Cette étude devait notamment permettre de décrire les caractéristiques de l'ensemble des patients implantés par un DACM ainsi que d'évaluer en termes d'efficacité et de sécurité leur utilisation en vie réelle.

Durant ces 10 dernières années, l'arsenal des DACM disponibles a également largement évolué, avec l'objectif de chercher à améliorer la fiabilité des dispositifs, faciliter leur implantation, réduire les risques de complications, faire progresser la durée de survie des patients et améliorer leur qualité de vie.

En parallèle, l'augmentation du nombre de patients implantés a permis de développer l'expertise des équipes médicales et chirurgicales, dans la sélection, l'implantation et le suivi des patients. La mise en application de nouvelles règles d'attribution des greffons cardiaques (3) (score cœur) en 2017 par l'Agence de la Biomédecine (ABM) a également modifié le poids des assistances cardiaques mécaniques dans le calcul du niveau de priorité, avec un impact potentiellement significatif sur le taux de recours aux DACM pour les patients en attente de transplantation.

Dans ce contexte et avec le renouvellement d'inscription simultanée de tous les DACM actuellement inscrits sur la liste en sus, la Haute Autorité de Santé (HAS) a inscrit à son programme de travail annuel la réévaluation des conditions de prise en charge de ces dispositifs.

1. Champ de l'évaluation et méthode

1.1. Champ de l'évaluation

1.1.1. L'insuffisance cardiaque

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

Les étiologies de l'IC sont multiples :

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

L'évolution de l'IC n'est pas progressive, des périodes de relative stabilité alternent avec des épisodes aigus de déstabilisation. Il existe plusieurs classifications permettant d'évaluer la gravité de l'IC. Celle de la *New York Heart Association* (NYHA) est la plus utilisée.

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

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

Depuis plusieurs années maintenant, les DACM ont intégré la stratégie de prise en charge thérapeutique de l'IC dans des situations aiguës de décompensation (myocardite fulminante, choc cardiogénique, etc.) ou au stade terminal de cette maladie. La réussite de cette stratégie de prise en charge repose essentiellement sur le statut fonctionnel des patients et le moment de l'implantation.

Une classification a ainsi été élaborée dans le cadre de la mise en place du registre américain *Interagency Registry of Mechanically Assisted Circulatory Support* (INTERMACS) afin de définir et de décrire de manière plus précise l'impact fonctionnel et le degré de gravité des patients en insuffisance cardiaque avancée(4).

Tableau 2 : Classification fonctionnelle INTERMACS

Profil INTERMACS	Description
1	Choc cardiogénique critique : patient présentant une hypotension potentiellement mortelle et une augmentation rapide de la pression inotrope, avec une hypoperfusion des organes critiques souvent confirmée par une aggravation de l'acidose et des taux de lactate.
2	Déclin progressif : patient qui montrant des signes de dénutrition, de détérioration la fonction rénale, et de rétention liquidienne, ou d'un autre indicateur d'état majeur, malgré un traitement par inotropes intraveineux.
3	Stable mais dépendant des inotropes : patient cliniquement stable sous traitement par inotropes intraveineux (ou qui a un dispositif d'assistance circulatoire temporaire) mais avec des échecs répétés de sevrage se traduisant par la survenue d'hypotension ou d'altération de la fonction rénale. Ce patient peut être soit à domicile, soit à l'hôpital.
4	Symptômes au repos : patient à domicile sous traitement oral mais qui présente fréquemment des symptômes de congestion au repos ou lors des activités de la vie quotidienne. Il peut présenter une orthopnée, un essoufflement lors d'activités quotidiennes, des symptômes gastro-intestinaux, une ascite invalidante ou un œdème grave des membres inférieurs. Ce patient doit être considéré avec attention pour une prise en charge plus intensive et des programmes de surveillance, qui peuvent dans certains cas, révéler une mauvaise observance du traitement.
5	Intolérance à l'effort : patient à l'aise au repos mais incapable de s'engager dans une quelconque activité, vivant principalement à la maison ou confiné chez lui. Ce patient ne présente pas de symptômes congestifs, mais peut avoir un statut volumique chroniquement élevé, souvent accompagné d'un dysfonctionnement rénal, et peut être caractérisé comme intolérant à l'effort.
6	Effort limité : patient à l'aise au repos sans signe de surcharge volumique, qui est capable de faire quelques activités légères comme les activités de la vie quotidienne et des activités mineures à l'extérieur de la maison, mais la fatigue se manifeste au bout de quelques minutes de tout effort physique significatif. Ce patient présente des épisodes occasionnels d'aggravation des symptômes.
7	Classe NYHA III : patient cliniquement stable avec un niveau d'activité raisonnable, malgré des antécédents de décompensation qui ne sont pas récents.

1.1.2. Catégorie de dispositifs médicaux concernés

Les dispositifs médicaux concernées sont les DACM de longue durée d'utilisation (≥ 30 jours). Ces dispositifs médicaux implantables actifs sont destinés à suppléer une défaillance majeure de la pompe cardiaque, dans les situations d'insuffisance cardiaque avec une défaillance aiguë ou chronique évoluée engageant le pronostic vital.

Ces dispositifs sont utilisés soit :

- ➔ en attente de récupération myocardique,
- ➔ pour une période temporaire en attente de transplantation,
- ➔ en thérapie définitive (pour les patients non-éligibles à la transplantation).

Il faut distinguer plusieurs catégories de DACM, selon le type de flux (pulsatile ou continu), leur type d'implantation (paracorporel ou intracorporel) et le type d'assistance délivré (mono ou biventriculaire).

Les différentes catégories de DACM sont résumées dans le tableau ci-dessous :

Tableau 3 : Liste des différentes catégories de DACM

	Dispositif d'assistance circulatoire mécanique			
Type de Flux	Pulsatile		Continu	
Alimentation	Pneumatique		Électrique	
Localisation	Paracorporel	Intracorporel	Intracorporel	
Position		Orthotopique	Hétérotopique	
Type d'assistance	Monoventriculaire ou biventriculaire	Biventriculaire	Monoventriculaire gauche	
			Flux axial	Flux centrifuge
Nom commercial	EXCOR	SYNCARDIA 70CC	HEARTMATE II et HEARTMATE II V2	HEARTWARE HVAD
			JARVIK 2000	HEARTMATE 3

Les caractéristiques techniques de chaque DACM pris en charge sont détaillées en **Annexe 1**.

1.1.3. Contexte technico-réglementaire

En date de publication de ce rapport, les DACM pris en charge sur la liste des produits et prestations remboursables (LPPR) / liste en sus, en nom de marque étaient les suivants :

- ➔ DM assistance intra-corporelle, monoventriculaire gauche, à flux continu : HEARTMATE III (ABBOTT), HEARTMATE II V2 (ABBOTT), HEARTWARE HVAD (MEDTRONIC), JARVIK 2000 (IST CARDIOLOGY),
- ➔ DM d'assistance para-corporelle, mono ou biventriculaire, à flux pulsatile : EXCOR (BERLIN HEART),
- ➔ DM d'assistance orthotopique, biventriculaire, à flux pulsatile (cœur artificiel total) : SYNCARDIA 70cc (IST CARDIOLOGY).

L'historique des avis rendus pour les DACM évalués par la CNEDITMS est détaillé en **Annexe 2**.

1.2. Méthode de travail

La méthodologie choisie prévoit les étapes suivantes :

- ➔ Analyse des résultats issus de la pratique courante française et de l'activité des centres, par la préparation, l'extraction, la validation et l'analyse des données du programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI), à partir de la base DIAMANT, pour analyser l'activité des centres d'implantation de DACM sur les 4 dernières années (évolution du nombre d'implantation pour chaque type de DACM et du nombre de transplantation par centre) ;
- ➔ Revue systématique de la littérature (évaluations technologiques, méta-analyses, essais randomisés contrôlés (ERC), études cliniques prospectives, registres nationaux ou internationaux, recommandations professionnelles) ;
- ➔ Analyse des résultats des études post-inscriptions issues du registre FRANCEMACS ;
- ➔ Consultation des organismes de professionnels de santé concernés en tant des parties prenantes (Conseils nationaux professionnels de Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire, de

Cardiovasculaire et d'Anesthésie-Réanimation et Médecine Péri-Opératoire) ainsi que de l'Agence de la Biomédecine (ABM) et d'associations de patients.

La feuille de route relative à cette évaluation a été validée par la CNEDIMTS et publiée en septembre 2019 sur le site de la HAS : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-09/dispositifs_dassistance_circulatoire_mecanique_dacm_feuille_de_route.pdf

2. Modalités de prise en charge actuelle des DACM

2.1. Conditions de prise en charge en France

Les modalités de prise en charge actuelle des DACM sont issues de celles définies dans l'évaluation technologique réalisée en 2008 par la HAS(2).

Indications

Selon les conditions de surface corporelle spécifiques à chaque DACM :

- HEARTWARE est indiqué lorsque la surface corporelle du patient est $\geq 1,2 \text{ m}^2$;
- HEARTMATE II est indiqué lorsque la surface corporelle du patient est $\geq 1,2 \text{ m}^2$;
- PVAD II est indiqué lorsque la surface corporelle du patient est $\geq 1,4 \text{ m}^2$;
- JARVIK 2000 est indiqué lorsque la surface corporelle du patient est comprise entre $1,2 \text{ m}^2$ et $2,3 \text{ m}^2$;
- Le DACM EXCOR est indiqué lorsque la surface corporelle du patient est $\geq 0,2 \text{ m}^2$.
- Le DACM SYNCARDIA est indiqué pour des patients devant avoir un espace suffisant à la place des ventricules naturels dans la cavité thoracique (cela concerne les patients ayant une surface corporelle $\geq 1,7 \text{ m}^2$, ou une distance entre le sternum et le 10^{ème} corps vertébral, mesurée par tomodensitométrie $\geq 10 \text{ cm}$).

– 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.

N.B : Les indications pour le dispositif SYNCARDIA ne concernent que les défaillances bi-ventriculaires.

Contre-indications

- Dysfonction pulmonaire sévère ;
- 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 : $< 1,2 \text{ m}^2$ pour le HEARTMATE II et le HEARTMATE 3 ; $< 1,4 \text{ m}^2$ pour le PVAD ; $< 1,7 \text{ m}^2$; pour le SYNCARDIA
- Âge $< 70 \text{ ans}^*$

* A l'exception des dispositifs HEARTMATE II et HEARTMATE 3.

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.

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 :

En permanence :

- 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.

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 ;
- 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

Modalités de prescriptions et d'utilisation

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 ;
	– plusieurs DACM disponibles dans le centre, dont 1 au moins adapté aux petites surfaces corporelles ;
	– que le centre assure la continuité des soins (7j/7 et 24h/24) 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.
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). La Commission recommande la mise en œuvre d'un travail spécifique sur le retour à domicile des patients.
Centres implantateurs	La Commission recommande que l'ACM soit pratiquée uniquement dans des centres satisfaisant les 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.

Étude post-inscription	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.
	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.

Données attendues pour un dossier de prise en charge	Données publiées > année 2000
	Nouveau DACM ou modification importante d'un dispositif existant => minimum requis : série prospective multicentrique sur 50 patients
	Modification incrémentale : minimum requis : série prospective sur 10 patients
	Renouvellement d'inscription : EPI

2.2. Actes nécessaires à l'utilisation des DACM

Basé sur la classification Commune des Actes Médicaux (CCAM), il existe plusieurs actes CCAM correspondants à une pose d'un DACM. Ces actes permettent de distinguer le type de DACM implanté, qu'il soit monoventriculaire ou biventriculaire.

Tableau 4 : Actes CCAM correspondants à la pose d'un DACM monoventriculaire ou biventriculaire

Code acte	Libellé CCAM
EQLA003	Pose d'une assistance circulatoire mécanique monoventriculaire externe, par thoracotomie sans CEC
EQLA004	Pose d'une assistance circulatoire mécanique monoventriculaire externe, par thoracotomie avec CEC
EQLA005	Pose d'une assistance circulatoire mécanique biventriculaire externe, par thoracotomie sans CEC
EQLA006	Pose d'une assistance circulatoire mécanique biventriculaire externe, par thoracotomie avec CEC
EQLA007	Pose d'une assistance circulatoire mécanique monoventriculaire interne, par thoracotomie sans CEC
EQLA008	Pose d'une assistance circulatoire mécanique monoventriculaire interne, par thoracotomie avec CEC
EQLA009	Pose d'une assistance circulatoire mécanique biventriculaire interne, par thoracotomie sans CEC
EQLA010	Pose d'une prothèse mécanique biventriculaire orthotopique, par thoracotomie avec CEC

Il existe également 2 actes CCAM correspondants à un remplacement d'un dispositif déjà implanté par un nouveau dispositif.

Tableau 5 : Actes CCAM correspondants au remplacement d'un DACM monoventriculaire ou biventriculaire

Code acte	Libellé CCAM
EQKA002	Changement d'un système d'assistance circulatoire mécanique ventriculaire, par thoracotomie avec CEC
EQKA003	Changement d'un système d'assistance circulatoire mécanique ventriculaire, par thoracotomie sans CEC

3. Évaluation des données

3.1. Données d'activité hospitalières françaises (PMSI)

Les données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) ont été utilisées pour réaliser une analyse des données de l'activité hospitalière française concernant l'implantation des DACM. Leur exploitation a été effectuée par la HAS à partir du programme national DIAMANT piloté par l'Agence régionale de santé d'Île de France.

Les données extraites concernaient les codes LPPR des DACM implantés en France (HEARTMATE II, HEARTMATE II V2, HEARTMATE 3, HEARTWARE, SYNCARDIA TAH 70 cc, JARVIK 2000, PIVAD Biventriculaire et EXCOR (mono et biventriculaire) ainsi que les numéros FINESS des établissements de santé en France ayant une activité de transplantation cardiaque et réalisant l'implantation de DACM. L'ensemble de ces données a été croisé et les résultats sont présentés dans les paragraphes suivants.

Les données détaillées sont présentées en **Annexe 3**.

3.1.1. Population de patients implantés avec un DACM en France

Nombre de patients implantés avec un DACM

L'analyse du nombre d'implantations de DACM par années a été réalisée en prenant en compte tous les types de dispositifs (mono et biventriculaires) pris en charge sur la LPPR. Cette analyse montre une fluctuation du nombre d'implantations annuelles marquée par une diminution globale, de l'ordre de 10 %, du nombre de patients implantés avec un DACM entre 2015 et 2019, ce nombre variant annuellement entre 208 et 245 patients suivant les années.

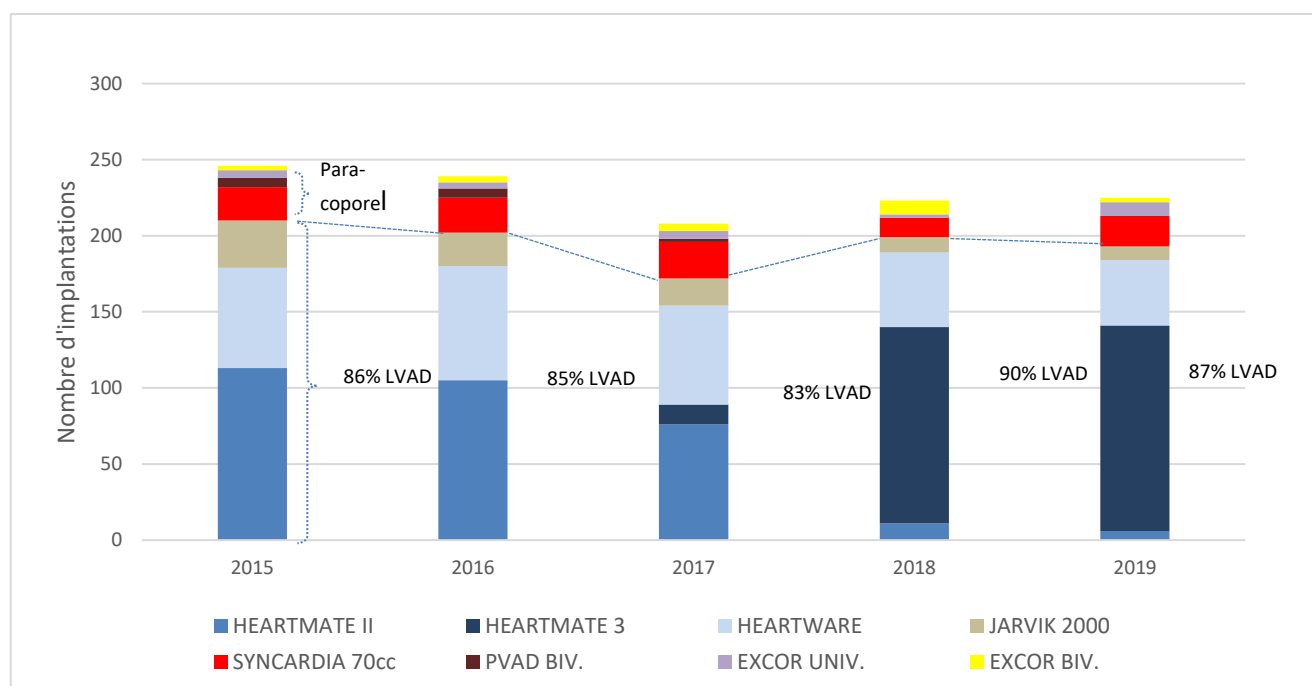


Figure 1 : Nombre de patients implantés avec un DACM en France entre 2015 et 2019

Les assistances monoventriculaires gauches intracorporelles représentent aujourd'hui le type de DACM très majoritairement implantés (entre 83 % et 90 % suivant les années). Les autres types d'assistance implantés correspondaient au cœur artificiel SYNCARDIA TAH 70 cc (avec entre 13 et 24 patients par an), aux assistances paracorporelles mono ou biventriculaires EXCOR, utilisées essentiellement en pédiatrie (avec entre 8 et 12 implantations annuelles), et au dispositif THORATEC PVAD biventriculaire qui n'est plus implanté en France depuis 2018.

Entre 2015 et 2018, les données de l'Agence de la Biomédecine rapportent un taux de transplantation cardiaque stable puis qui diminue sensiblement en 2018. Le taux de patients greffés avec un DACM à l'inscription sur liste reste faible sur la même période, représentant moins de 10 % du total de patients greffés malgré la mise en place du nouveau système national de répartition des greffons cardiaques (score cœur) à partir de janvier 2018.

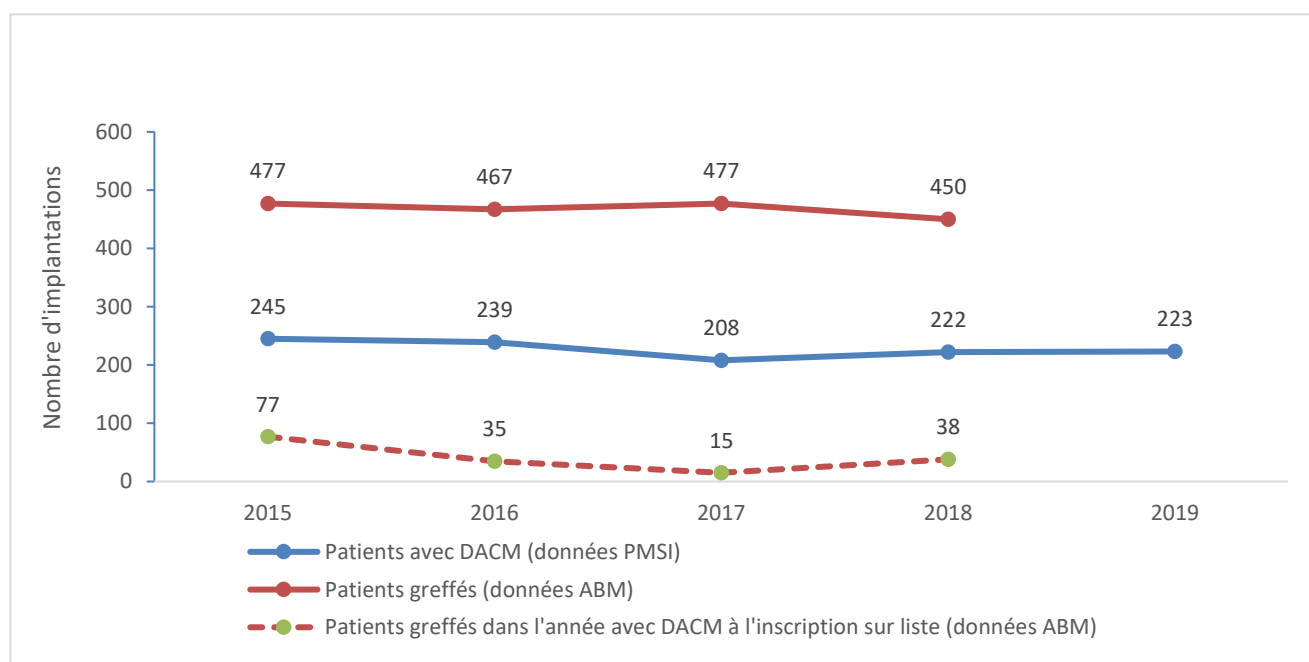


Figure 2 : Comparaison de l'activité de transplantation cardiaque et d'implantation de DACM entre 2015 et 2019

Sexe-ratio des patients implantés avec un DACM

Le taux de femmes implantées avec un DACM reste faible sur la période 2015-2019 avec entre 15 % à 17 % de femmes, tous DACM confondus.

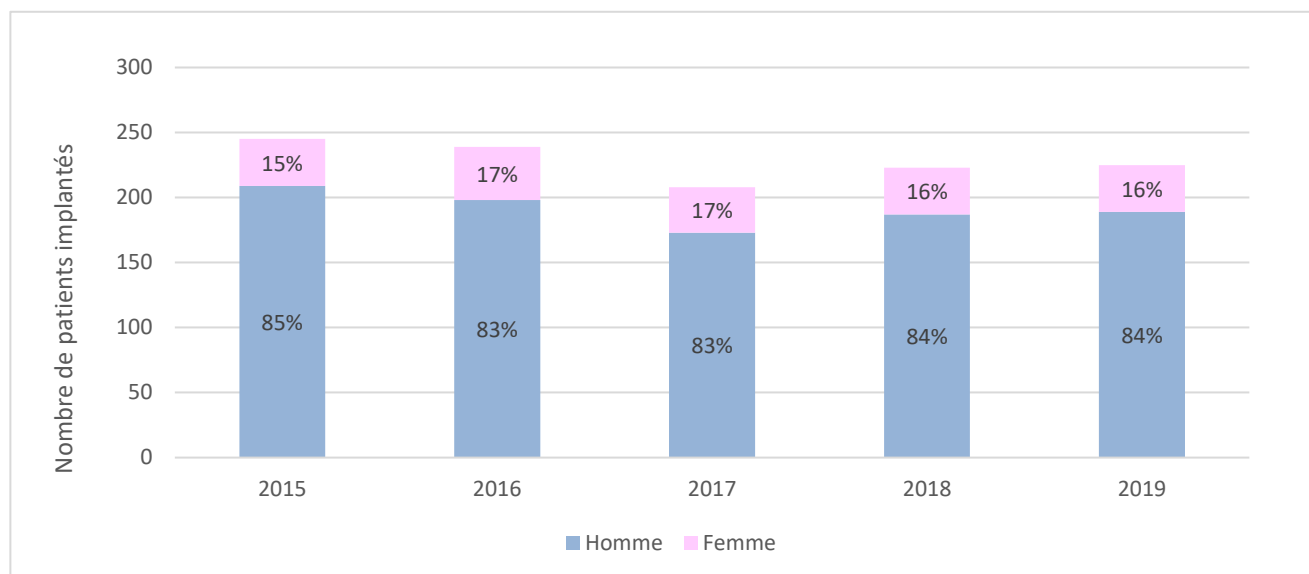


Figure 3 : Sexe-ratio des patients implantés avec un DACM en France, entre 2015 et 2019

Les données spécifiques au dispositif SYNCARDIA TAH 70cc rapportent un taux encore plus limité de femmes implantées (en moyenne de 4 % sur cette période). Ceci est lié aux restrictions morphologiques imposées par la taille de cette assistance orthotopique (qui vient en remplacement du cœur natif). Au contraire, 45 % en moyenne des patients sont de sexe féminin avec le dispositif EXCOR, implanté en position paracorporelle, dans une population essentiellement pédiatrique.

Age des patients implantés avec un DACM

La moyenne d'âge tous DACM confondus reste comprise entre 54,3 et 56,3 ans sur la période 2015-2019. La population des patients implantés avec un JARVIK 2000 est la plus âgée avec une moyenne comprise, sur cette période, entre 62 et 70 ans alors que ceux implantés avec le dispositif SYNCARDIA TAH 70cc ont, en moyenne, entre 48 et 53 ans.

Dans le cadre de cette analyse, 2 patients implantés avec le dispositif HEARTMATE 2 n'ont pas pu être pris en compte.

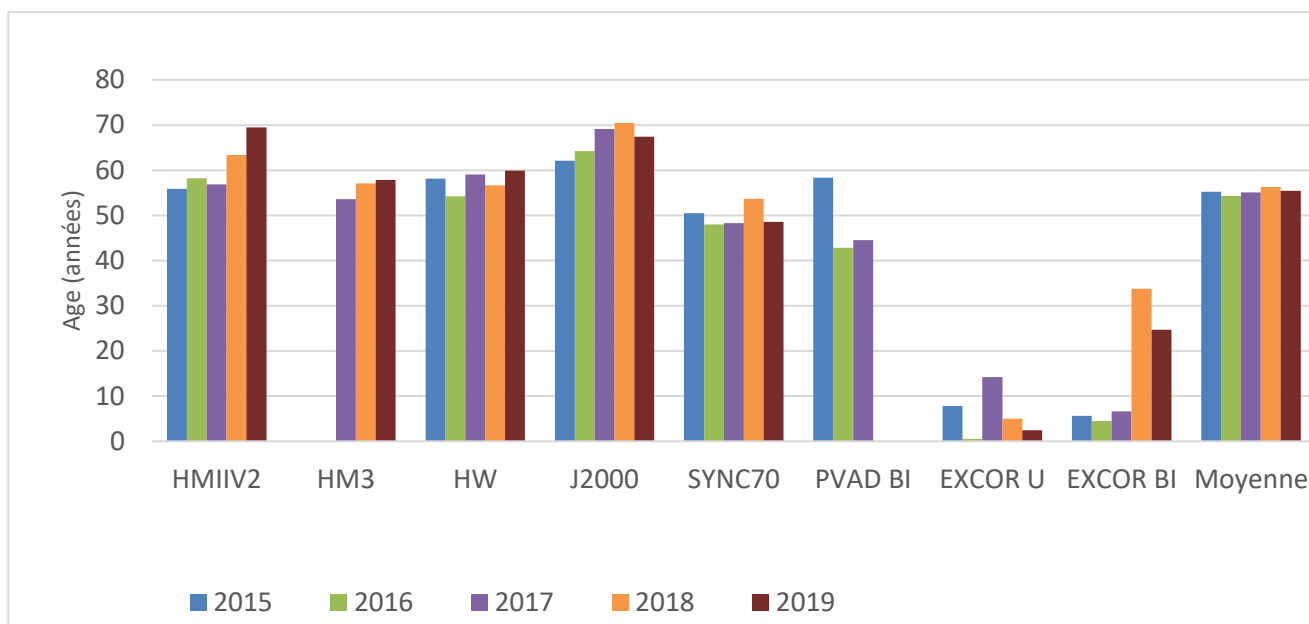


Figure 4 : Age moyen des patients implantés selon le type de DACM en France, entre 2015 et 2019

La population implantée avec le dispositif EXCOR reste essentiellement pédiatrique sur cette période sauf pour le dispositif EXCOR BIVAD à partir de 2018 avec des implantations chez l'adulte responsables de la forte augmentation de la moyenne d'âge sur ces petits effectifs.

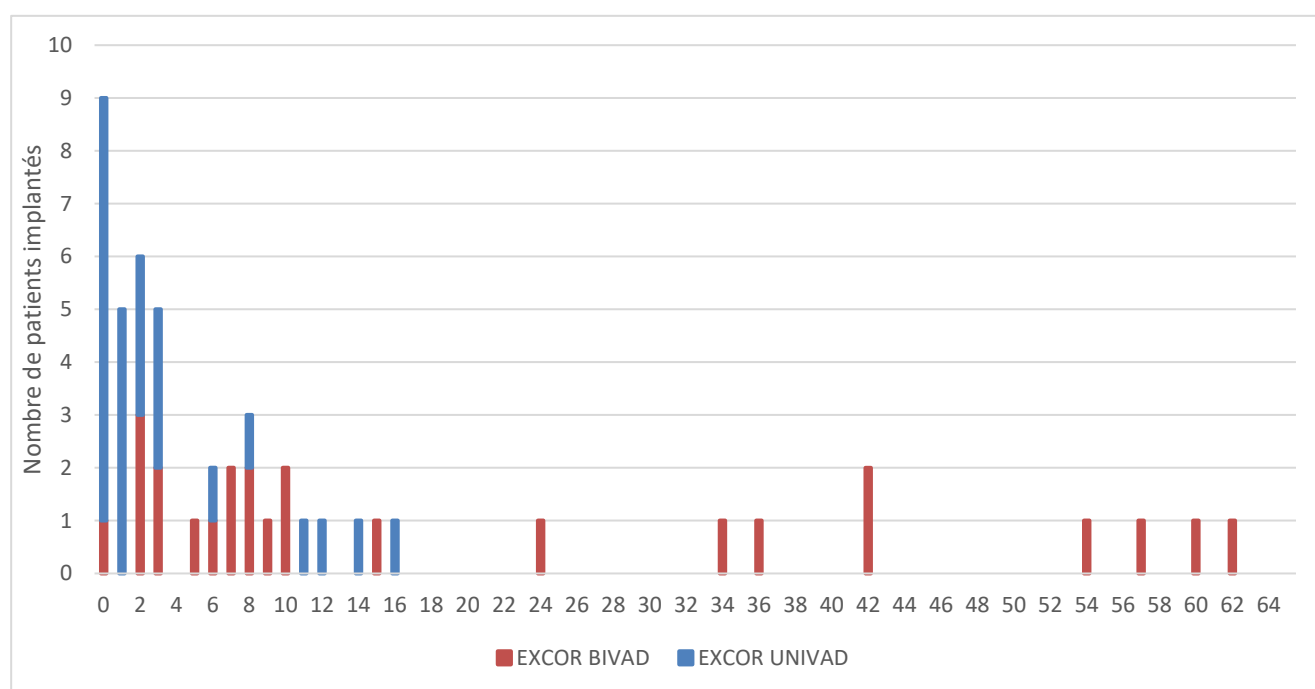


Figure 5 : Pyramide des âges des patients implantés avec le dispositif EXCOR UNIVAD et BIVAD, entre 2015 et 2019

Le dispositif SYNCARDIA TAH 70cc était implanté dans une population en moyenne plus jeune que pour les autres DACM, avec une répartition dans toutes les tranches d'âge entre 18 et 70 ans.

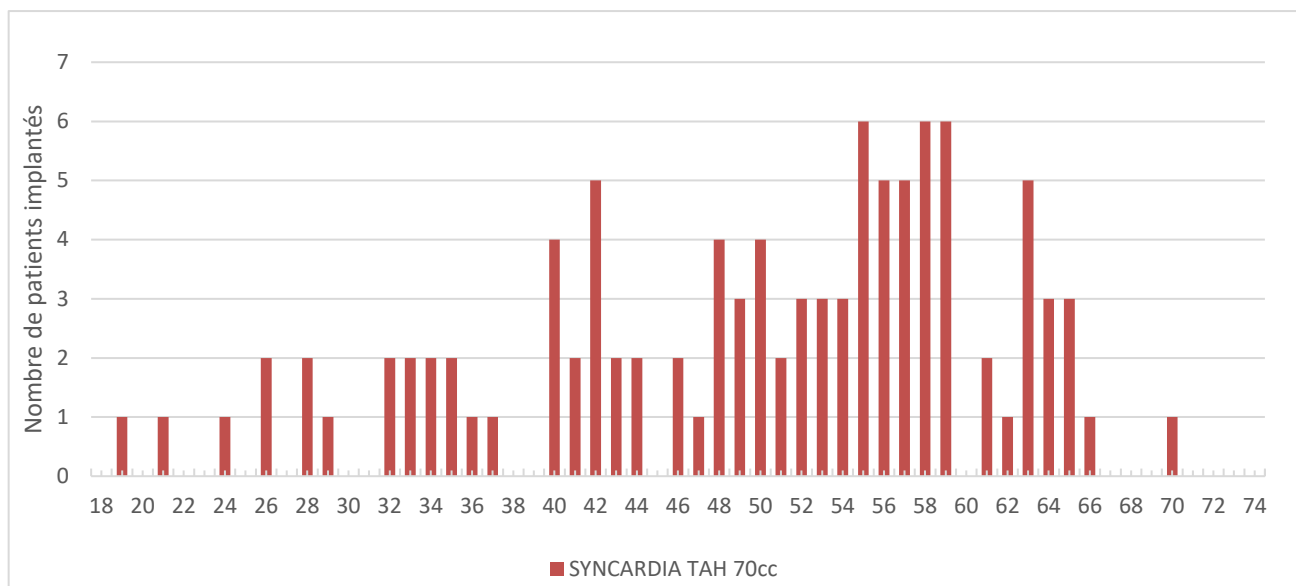


Figure 6 : Pyramide des âges des patients implantés avec le dispositif SYNCARDIA 70cc, entre 2015 et 2019

Patients de 70 ans et plus implantés avec un DACM

Le taux de patient de 70 ans et plus implantés avec un DACM est en augmentation sur la période 2015-2019, représentant 11 % en 2015 pour atteindre 16 % en 2019.

Les modalités d'inscription des DACM sur la LPPR/liste en sus précise que l'implantation de ce type de dispositif est contre-indiquée chez les patients à partir de 70 ans, à l'exception des dispositifs HEARTMATE II V2 et HEARTMATE 3 pour lesquels cette contre-indication a été levée depuis 2012 après analyse de données dans cette sous-population par la Commission.

Parmi ces patients de 70 ans et plus, entre 31 % et 71 %, selon les années, avaient été implantés avec un DACM pour lequel la prise en charge était contre-indiquée.

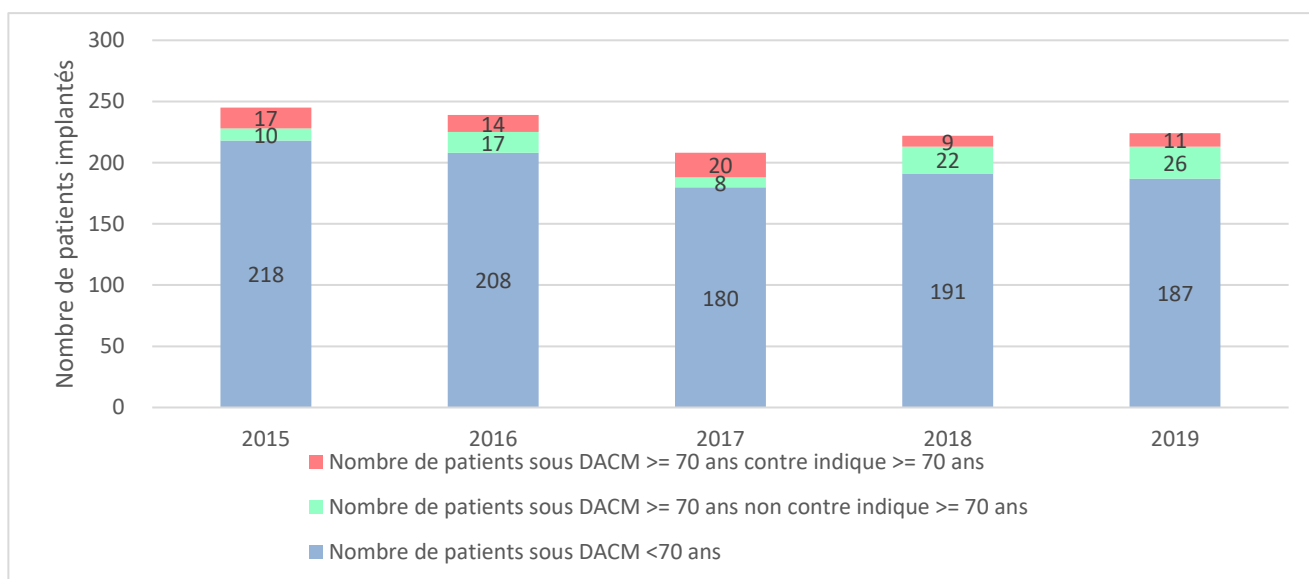


Figure 7 : Répartition annuelle des patients sous DACM de plus et de moins de 70 ans

3.1.2. Activité des centres implantateurs de DACM en France

En 2015, les 24 centres pratiquant la transplantation cardiaque étaient implantateurs de DACM, chiffre réduit à 23 centres après l'arrêt des transplantations cardiaques au CHU de Limoges en 2016.

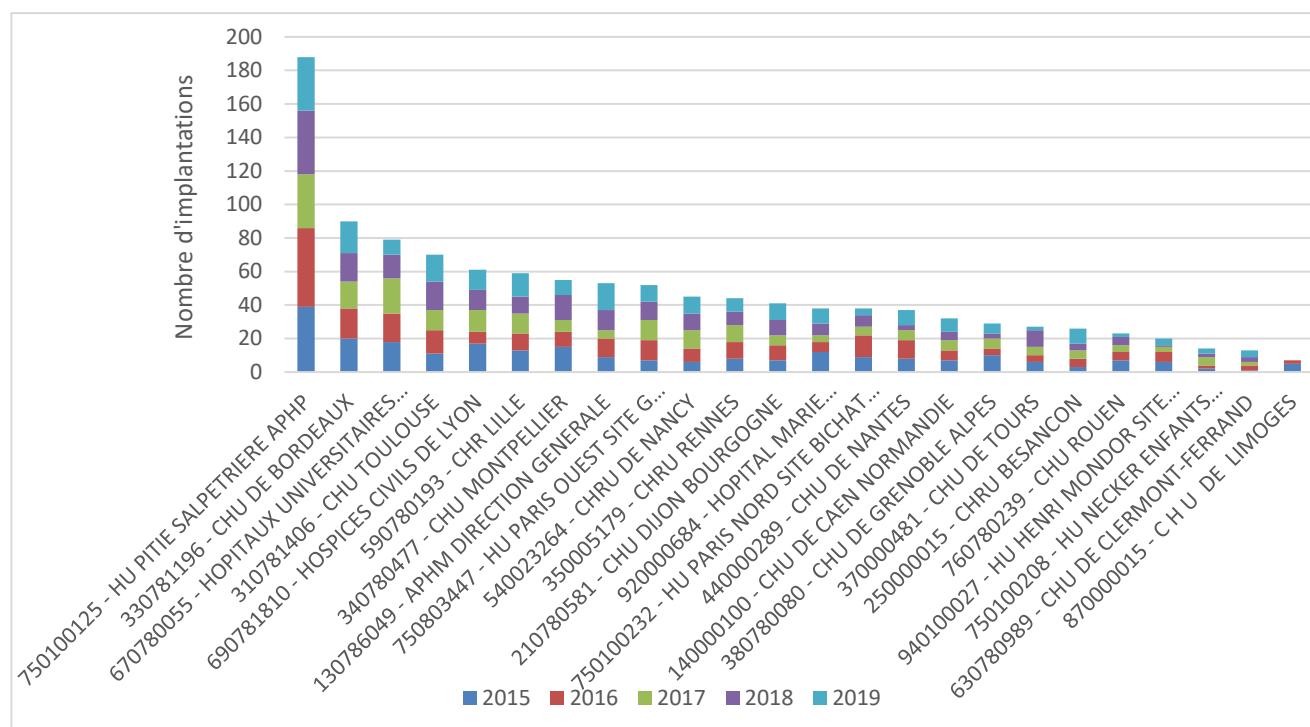


Figure 8 : Répartition annuelle du nombre de patients implantés avec un DACM par centre entre 2015 et 2019

Sur la période 2015-2019, la moyenne et la médiane du nombre annuel de patients implantés par centre variaient respectivement entre 9,2 et 10,3 patients et entre 6,0 et 9,0 patients selon les années.

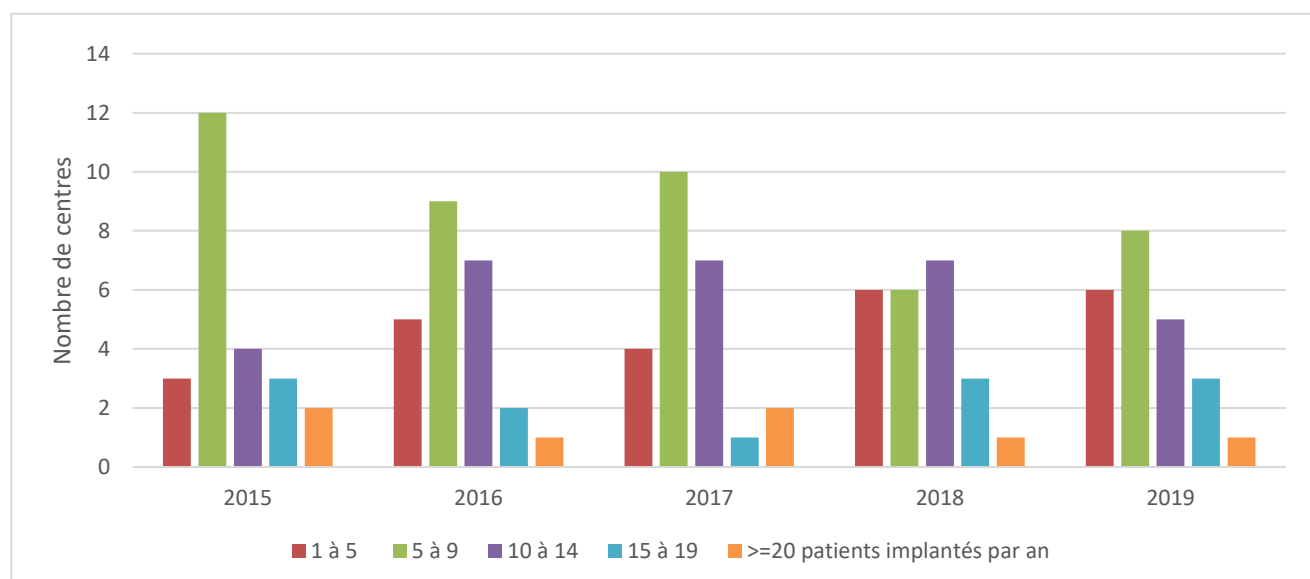


Figure 9 : Répartition des centres par catégories selon le nombre de patients implantés avec un DACM annuellement

Sur la période 2015 à 2019, moins de la moitié des centres avaient implanté plus de 10 patients par an. Seul un centre avait implanté chaque année plus de 20 patients et 3 centres n'avaient pas implanté plus de 5 patients chaque année.

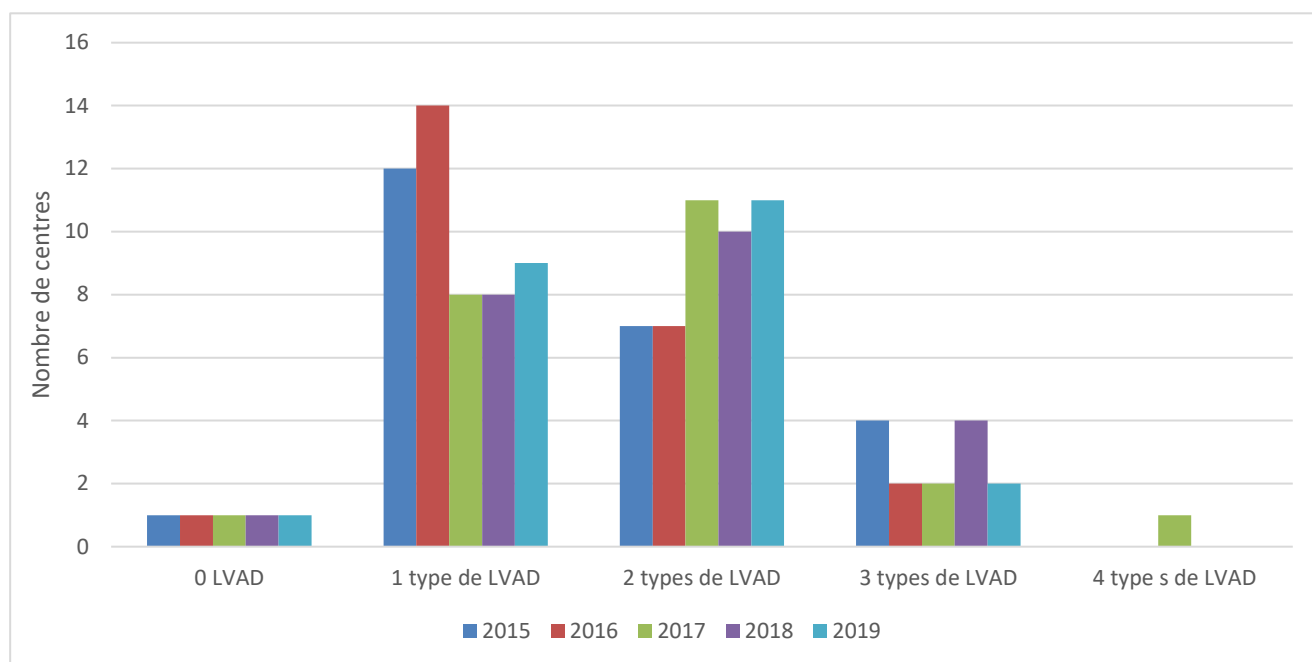


Figure 10 : Répartition des centres par catégories selon le nombre de type de LVAD implantés

Plus de la moitié des centres implantent au moins 2 types de dispositifs d'assistance ventriculaire gauche (LVAD) différents depuis 2017. Seul un centre (pédiatrique) n'implante pas de LVAD mais uniquement le dispositif EXCOR.

Entre 8 et 10 centres ont implanté au moins un SYNCARDIA TAH 70cc par an et entre 5 et 6 centres au moins un EXCOR (UNIVAD et/ou BIVAD) par an sur la période 2015-2019.

3.2. Résultats de la sélection des articles

En parallèle de l'analyse PMSI, une recherche documentaire a été réalisée en se limitant aux publications en langue anglaise et française, sur la période de janvier 2015 à août 2020. La méthode de recherche et les critères de sélection des articles sont détaillés en **Annexe 4**.

Ainsi, 1 338 références ont été identifiées à partir de la recherche bibliographique effectuée sur Medline. En parallèle, 14 références ont également été identifiées à partir de la recherche manuelle et 37 rapports d'études ou publications ont été fournis par les demandeurs (ABBOTT, BERLIN HEART, BOSTON SCIENTIFIC, IST CARDIOLOGY et MEDTRONIC).

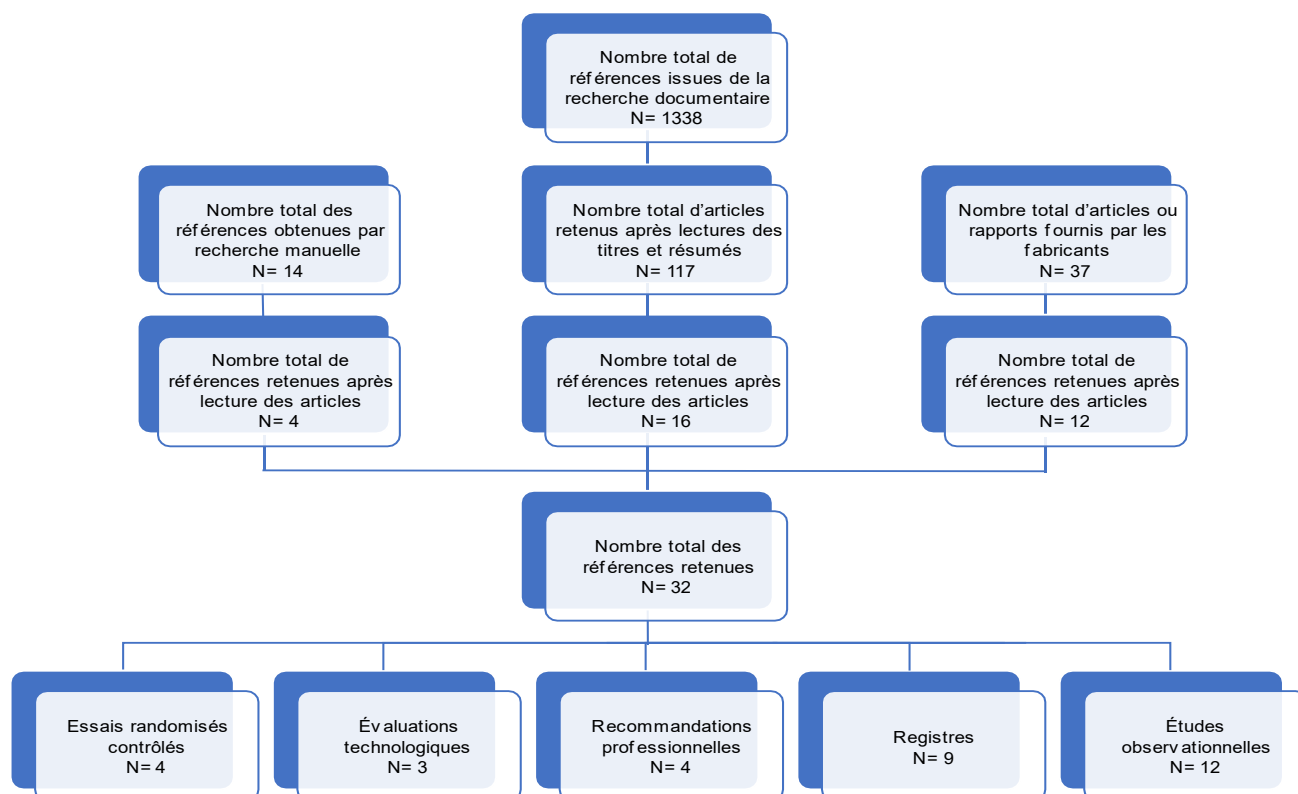


Figure 11 : Stratégie de recherche documentaire

En appliquant les critères de sélection à l'ensemble de ces références, 4 essais randomisés contrôlés (ERC), 3 évaluations technologiques, 4 recommandations professionnelles, 9 registres et 12 études observationnelles ont été retenus. L'analyse de ces différentes références est détaillée dans les chapitres suivants.

3.3. Évaluation des données de la littérature

3.3.1. Recommandations professionnelles

Depuis 2016, 5 sociétés savantes américaines et européennes ont émis des recommandations concernant les indications pour l'implantation d'un DACM, ainsi que des recommandations de prise en charge des patients atteints d'insuffisance cardiaque à un stade avancé.

Tableau 6 : Recommandations professionnelles relatives à l'assistance circulatoire mécanique

Société	Auteur	Année	Thématique
ESC	Ponikowski et al. (5)	2016	Recommandations pour le diagnostic et le traitement de l'insuffisance cardiaque aiguë et chronique.
ACC/AHA/HFSA	Yancy et al. (6)	2017	Mise à jour des recommandations de 2013 dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque.
ESC	Crespo-Leiro et al. (7)	2018	Mise à jour de la classification de 2007 (ESC) relative à l'insuffisance cardiaque avancée et description des nouvelles options de diagnostic et de traitement.
EACTS	Potapov et al. (8)	2019	Consensus d'expert sur l'assistance circulatoire mécanique de longue durée.

Indications

Pour toutes ces sociétés savantes, la transplantation cardiaque reste le traitement de choix pour des patients soigneusement sélectionnés souffrant d'une insuffisance cardiaque avancée ou en phase terminale (7).

Toutefois, l'implantation d'un DACM est recommandée à partir des cas d'insuffisance cardiaque de classe NYHA III, réfractaires à tout traitement. Elle représente une réelle alternative aux autres prises en charges existantes telles que la transplantation cardiaque, les soins palliatifs ou d'éventuels essais cliniques (6).

Ainsi, l'implantation d'un DACM de longue durée devrait être envisagée lorsque le patient présente des symptômes graves, malgré un traitement médicamenteux optimal, associés aux éléments suivants (8) :

- ➔ Classe NYHA IIIB-IV (stade D) et FEVG $\leq$ 25 % ;
- ➔ Avec plus ou moins un des critères suivants : profil INTERMACS 2-4, inotrope dépendant, dysfonction d'organe progressive, VO₂ max < 12 ml/kg/min, nécessité d'une assistance circulatoire temporaire.

En parallèle, l'ESC (5) spécifie que l'implantation d'un LVAD devrait être réalisée selon 3 stratégies d'implantations : en pont à la transplantation (« *bridge to transplant* », BTT), le temps d'être éligible à la transplantation (« *bridge to candidacy* », BTC) ou en tant que thérapie définitive (« *destination therapy* », DT). Il s'avère que dans de rares cas, l'implantation mène à une récupération de la fonction cardiaque (« *bridge to recovery* »).

Enfin, concernant les patients souffrant d'une insuffisance biventriculaire chronique sévère, l'implantation d'un dispositif d'assistance biventriculaire avec 2 pompes à sang (implantables ou extracorporelles) ou d'un cœur artificiel total doit être envisagée (8).

Contre-indications / caractéristiques ne recommandant pas l'implantation

La défaillance ventriculaire droite est la principale contre-indication à la pose d'un dispositif d'assistance monoventriculaire gauche (7, 8).

L'implantation d'un DACM de longue durée n'est pas recommandée dans les cas suivants : une dysfonction hépatique irréversible confirmée par diagnostic, une infection bactérienne ou fongique systémique active, une démence ou un amoindrissement de ses fonctions cognitives, une régurgitation aortique ou une sténose mitrale non traitée, un patient porteur d'une valve mécanique, l'abus de substances actives associé à une absence de démarche de sevrage, une affection maligne lorsque l'espérance de vie est inférieure à 1 an et un diabète associé à des complications de défaillance organique. (8).

L'évaluation des bénéfices et des risques de l'implantation d'un DACM pour chaque patient reste recommandée (8).

Il est à noter qu'aucune limite d'âge ne contre-indique l'implantation un DACM. Cependant, la fragilité du patient et ses comorbidités doivent être prises en compte (5).

Modalités de prise en charge

Une équipe multidisciplinaire autour du patient implanté est nécessaire pour une prise en charge optimale. La présence d'une infirmière spécialisée dans les greffes et les DACM est importante pour éduquer le patient et les soignants, ainsi que pour coordonner les membres de l'équipe de soins de santé (7).

En post implantation, la réadaptation cardiaque, de préférence dans un centre spécialisé, comprenant de l'activité physique, est recommandée étant donné qu'elle est considérée comme sûre pour les patients porteurs d'un DACM (5).

L'ESC recommande un centre tertiaire ou une unité spécialisée dans l'IC avancée pouvant juger et intervenir dans les thérapies avancées (greffe, implantation d'un DACM) et communiquant avec les différents niveaux du réseau de santé du patient (soins généraux, cardiologue de proximité, spécialistes de l'insuffisance cardiaque) (7).

À la sortie de l'hôpital, il est fortement recommandé d'éduquer et de former le patient mais aussi ses soignants et ses aidants à la gestion du dispositif (changement de batteries, branchement de la console) ainsi qu'à la surveillance de l'anticoagulation, de la pression artérielle et de la ligne de commande (8).

3.3.2. Évaluations technologiques

Les données issues des évaluations technologiques concernent des champs d'analyse variés et ont donc été présentées de manière individuelle.

Tableau 7 : Évaluations technologiques de l'assistance circulatoire mécanique

Agence	Pays	Année	Thématique	Méthode	Dispositif
NICE (9)	Royaume-Uni	2015	Implantation des DACM dans l'indication de thérapie définitive chez des patients inéligibles à la transplantation cardiaque	Revue de la littérature	LVAD à flux continu et pulsatile
AGENAS (10)	Italie	2015	Utilisation des LVAD chez des patients en insuffisance cardiaque terminale, en complément d'un traitement médical optimisé (CRT, stimulateur, défibrillateur).	Analyse des données du système de santé italien et recherche bibliographique	LVAD
KCE (11)	Belgique	2016	Sécurité, efficacité clinique et efficacité des LVAD en tant que DT ou BTC dans le traitement de l'insuffisance cardiaque terminale	Revue de la littérature	LVAD à flux continu

Dans son rapport de 2015, le NICE a formulé des recommandations concernant la sécurité et l'efficacité de l'implantation des LVAD chez patients inéligibles à la greffe cardiaque (9) en se basant sur l'avis de spécialistes et sur une revue de la littérature à partir de bases de données (MEDLINE, PREMEDLINE, EMBASE, Cochrane Library et autres bases de données) couvrant la période allant de leur création jusqu'au 3 décembre 2014.

Les recommandations suivantes se sont appuyées sur les données de 2 795 patients provenant de 1 registre (*Kirklin, 2012*), 2 essais contrôlés randomisés (*Rose, 2001 & Park, 2012 - Slaughter, 2009 & Park, 2012*), 1 étude comparative non randomisée (*Rogers, 2010*) et 3 séries de cas (*Lietz, 2007 - Coyle, 2009 - Long JW, 2005*) :

- Les données actuelles sur l'efficacité et la sécurité de l'implantation d'un LVAD pour une indication de thérapie définitive, chez les patients inéligibles à la transplantation cardiaque, sont satisfaisantes. Les données analysées rapportaient des taux de survie compris entre 68 et 76 % à 1 an de suivi selon les dispositifs (flux continu ou pulsatile). Après 2 ans de suivi, le taux de survie rapporté était de 23 % ;
- La sélection des patients doit être effectuée par une équipe pluridisciplinaire comprenant un cardiologue spécialisé dans l'insuffisance cardiaque, un chirurgien cardiothoracique et un anesthésiste cardiaque ;
- L'implantation d'un DACM en thérapie définitive doit être effectuée par des chirurgiens cardiaques, des anesthésistes ayant reçu une formation spécifique et pratiquant régulièrement cette procédure ;
- Enfin, la dernière recommandation concerne spécifiquement le *National Health Service* (NHS) en préconisant l'enregistrement des informations des patients implantés avec un DACM en thérapie définitive sur la base de données britannique *Central Cardiac Audit*.

L'AGENAS a réalisé, en 2015, une évaluation technologique afin d'évaluer l'impact des LVAD implantés chez des patients adultes en insuffisance cardiaque terminale qui ne sont pas éligibles (DT), ou

non immédiatement éligibles à la greffe cardiaque (BTC), malgré un traitement médical optimal (10). L'évaluation a été menée en utilisant un cadre méthodologique, dérivé du *EUnetHTA Core Model*, qui reposait sur plusieurs éléments d'évaluation dont l'efficacité clinique et la sécurité des dispositifs.

En se basant sur 2 revues systématiques (*Boothroyd, 2013 - McIlvennan, 2014*), 2 rapports HTA (*Clegg, 2005 - Sutcliffe 2013*) et 2 études cliniques (*Rose, 2001 – Rogers 2007*), l'AGENAS a ainsi pu formuler les recommandations suivantes :

- L'utilisation des LVAD dans l'insuffisance cardiaque terminale a un impact favorable sur la survie globale. En parallèle, la survenue d'événements indésirables importants doit être pris en compte dans la sélection des patients ;
- Selon le groupe d'experts mobilisé dans le cadre de cette évaluation, l'implantation de LVAD doit être effectuée dans des centres qualifiés, en restreignant cette activité d'implantation afin d'éviter la détérioration des performances. En outre, les centres planteurs non autorisés à pratiquer la transplantation cardiaque doivent communiquer et interagir avec les centres autorisés afin de gérer les patients porteurs de LVAD potentiellement éligibles à la transplantation cardiaque ;
- La réalisation d'études complémentaires, avec une collecte de données standardisées, est nécessaire pour cette technologie en constante évolution. En outre, il est peu probable que de véritables essais contrôlés randomisés existent un jour pour cette catégorie de dispositifs. Par conséquent, la réalisation de registres obligatoires correctement tenus et contrôlés pourrait être la seule solution ;
- Un codage spécifique aux LVAD implantables serait approprié pour le système national des données de santé italien.

L'évaluation technologique menée par le KCE s'est focalisée sur l'efficacité clinique, la sécurité et l'efficacité des LVAD à flux continu chez les patients non admissibles à une transplantation cardiaque, dans le cadre d'une thérapie définitive ou bien en attente d'être éligibles à la transplantation cardiaque (11). Le rapport s'est appuyé sur 3 revues systématiques (*Draper, 2014 - McIlvennan, 2014 – Xie, 2014*), 5 études observationnelles (*Park, 2012 – Rogers, 2010 – Teuteberg, 2013 – Grady, 2015 – Kirklin, 2014*) et 3 essais contrôlés randomisés (*Pagani, 2015 – Rose, 2001 – Slaughter, 2009*) pour faire les conclusions suivantes :

- Par rapport au traitement médical optimal, les LVAD à flux continu (notamment HEARTMATE II et HEARTWARE HVAD) permettent d'améliorer la survie (68 % à 1 an et 58 % à 2 ans) ;
- En fonction de la stratégie d'implantation, ce taux de survie est variable : la survie est plus élevée chez les patients en attente de transplantation (BTT – 85 % à 1 an), tandis que les résultats chez les patients en attente d'être éligibles ou bien non éligibles sont moins favorables (BTC et DT – 82 % et 76 % à 1 an, respectivement) ;
- Les complications rapportées étaient nombreuses, notamment des hémorragies dans les premiers mois post implantation (8 à 13 %), des accidents vasculaires cérébraux (AVC) (8 à 11 % à 2 ans de suivi), des infections locales (20 à 49 %), au niveau du câble d'alimentation (12 à 22 %) ou même des septicémies (20 à 36 %). Enfin, 5 à 25 % des patients ont développé une insuffisance cardiaque droite à la suite d'une implantation d'un LVAD ;
- Les patients qui reçoivent un LVAD voient leur qualité de vie s'améliorer considérablement après l'intervention, et ce, en dépit des complications possibles.

In fine, en se basant sur les conclusions suscitées, le KCE a formulé la recommandation suivante concernant le volet clinique de l'évaluation :

- ➔ L'implantation d'un LVAD à titre définitif permet d'améliorer significativement la durée et la qualité de la vie, en comparaison avec un traitement médical optimal.

Conclusions des évaluations technologiques

Les évaluations technologiques du NICE, de l'AGENAS et du KCE fournissent une revue exhaustive de la littérature en couvrant une large période (de 2001 à 2015) et en croisant différents types d'études cliniques (essais contrôlés randomisés, registres, rapports HTA) incluant plus de 10 000 patients.

Les principales conclusions montrent la nécessité de maintenir le suivi de l'activité d'implantation des DACM, notamment au travers de registres exhaustifs. Ceci semble d'autant plus pertinent qu'aujourd'hui, beaucoup de pays ont renforcé leurs systèmes de données de santé grâce à l'informatisation permettant un suivi beaucoup plus exhaustif des patients implantés.

Enfin, avec un accès à la greffe de plus en plus difficile du fait de la pénurie de greffons, les DACM se positionnent comme une réelle alternative thérapeutique dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque terminale. Les bénéfices cliniques sont notamment probants concernant la survie des patients, en comparaison avec une prise en charge médicale optimale, dans le cadre de l'indication de thérapie définitive.

3.3.3. Études randomisées contrôlées et études prospectives interventionnelles

Études sélectionnées

La stratégie de sélection des études cliniques a permis de sélectionner 4 publications issues de 3 études contrôlées randomisées : l'étude MOMENTUM 3, l'étude ENDURANCE et l'étude ENDURANCE *supplemental*. Ces études sont décrites dans le tableau suivant :

Tableau 8 : Caractéristiques des études randomisées contrôlées

Études	Auteurs	Année	Type d'études	Période d'inclusion	Critère de jugement principal
MOMENTUM 3	Mehra et al. (12)	2019	Prospective, randomisée contrôlée, multicentrique	09/2014-08/2016	Survie à 2 ans sans AVC invalidants ou réintervention pour retrait ou remplacement du DACM
	Goldstein et al. (13)	2020	Analyse en sous-groupe (BTT, BTC et DT)		
ENDURANCE	Rogers et al. (14)	2017	Prospective, randomisée contrôlée, multicentrique	08/2010 - 05/2012	Survie à 2 ans sans AVC invalidants
ENDURANCE supplemental	Milano et al. (15)	2018	Prospective, randomisée contrôlée, multicentrique	10/2013 - 08/2015	Survie à 1 an sans décès, sans AVC ou sans dysfonctionnement du dispositif

Les études MOMENTUM 3 et ENDURANCE avaient pour objectif de comparer l'efficacité et la sécurité entre 2 types de LVAD dans les indications d'attente de transplantation (BTT et BTC) et de thérapie définitive (DT). L'objectif de l'étude ENDURANCE *supplemental* était d'évaluer l'impact du protocole de mesure de la pression artérielle améliorée (IBPM) sur la survenue des accidents vasculaires cérébraux (AVC) des patients implantés avec le LVAD HEARTWARE.

La comparaison des résultats obtenus dans chacun des 3 ECR a été réalisée via une analyse de non-infériorité.

Concernant l'étude ENDURANCE *supplemental*, son objectif était de comparer les résultats obtenus avec le dispositif HEARTWARE aux autres DACM commercialisés aux Etats-Unis, en termes de survenue d'AVC, dans le cadre de l'indication de thérapie définitive.

Les études ont randomisé les patients en blocs avec une allocation 1 : 1 dans le cadre de l'étude MOMENTUM 3 et 2 :1 pour les études ENDURANCE et ENDURANCE *supplemental*.

Concernant les centres participants, ils étaient au nombre de 69 dans l'étude MOMENTUM 3, de 48 centres dans l'étude ENDURANCE et de 47 centres dans l'étude ENDURANCE *supplemental*. Tous ces centres participants étaient localisés aux États-Unis.

Le nombre de patients inclus étaient de 1 028 dans l'étude MOMENTUM 3, de 446 dans l'étude ENDURANCE et de 465 dans l'étude ENDURANCE *supplemental*.

Caractéristiques des patients

Les caractéristiques des patients inclus dans les 4 études randomisées contrôlées sont décrites dans le tableau ci-dessous. Les patients inclus dans l'étude MOMENTUM 3 ont été décrits de manière identique à partir des publications de Mehra et *al.* (12) et de Goldstein et *al.* (13).

Tableau 9 : Caractéristiques des patients inclus dans les études

Études	Auteurs	DACM évalués	Patients inclus	Ratio femmes / hommes	Age (années)	IC ischémique	Antécédents AVC	FEVG (%)	Stratégie d'implantation			Profil INTERMACS				
									BTT	DT	BTC	1	2	3	4	5-7
MOMENTUM 3	Mehra et <i>al.</i> (12)	HM3	516	20/80	59±12	42%	10%	17±5	22%	61%	17%	2%	30%	53%	13%	2%
	Goldstein et <i>al.</i> (13)	HMII	512	18/82	60±12	47%	11%	17±5	24%	61%	16%	3%	28%	49%	16%	3%
ENDURANCE	Rogers et <i>al.</i> (14)	HW	297	24/76	64±12	58%	19%	17±5	0%	100%	0%	3%,	29%	40%	20%	7%
		vs HMII	148	18/82	66±10	60%	16%	16±5	vs 0%	vs 100%	vs 0%	vs 3%	vs 31%	vs 40%	vs 18%	vs 7%
ENDURANCE Supplemental	Milano et <i>al.</i> (15)	HW	308	18/82	63±11	55%	10%	17±5	0%	100%	0%	4%	32%	43%	20%	
		vs HMII	157	20/80	64±11	58%	8%	18±5	vs 0%	vs 100%	vs 0%	vs 3%	vs 32%	vs 43%	vs 22%	

Les populations étudiées dans les 4 publications (12-15) retenues sont comparables aux populations décrites dans les évaluations technologiques et dans les recommandations, avec une majorité d'hommes (80 %), âgés entre 60 et 65 ans.

Avec ces 3 ERC, les principales indications d'implantation sont retrouvées, telles que définies par l'ESC et l'EACTS dans leurs recommandations, à savoir : en attente de transplantation (BTT), en attente d'être éligible à la transplantation (BTC) et pour une thérapie définitive (DT).

Les critères d'inclusion des patients analysés étaient majoritairement communs aux 3 études. Les principaux critères retenus étaient les suivants :

- Âge ≥ 18 ans ;
- Surface corporelle $\geq 1,2$ m² ;
- Présenter des symptômes d'insuffisance cardiaque avancée (classe IIIB ou IV) ;
- Fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) ≤ 25 %.

Concernant les critères d'exclusion, ceux-ci sont plus hétérogènes entre les 3 ERC avec 18 critères formulés dans l'étude MOMENTUM 3 (12, 13) contre 28 dans les études ENDURANCE (14) et ENDURANCE *supplemental* (15) qui sont ainsi plus sélectives, notamment avec l'ajout des paramètres biologiques. Néanmoins, les principaux critères d'exclusion restent communs aux 3 ERC tels que :

- Existence d'une assistance circulatoire mécanique en cours autre qu'un ballon de contre-pulsion intra-aortique ;
- Présence d'une valve aortique mécanique ;
- Antécédents de transplantation d'organe ;
- Présence d'une infection active et non contrôlée ;
- Intolérance aux thérapies anticoagulantes ou antiplaquettaires ou toute autre thérapie péri/post-opératoire ;
- Présence d'une insuffisance aortique modérée à sévère.

Dans le cadre de cette sélection des patients, les études ENDURANCE (14) et ENDURANCE *supplemental* (15) prévoyaient également l'exclusion des patients éligibles pour une transplantation cardiaque étant donné que leurs plans d'analyse concernaient uniquement les patients implantés de manière définitive avec une DACM.

En termes de durée de suivi de la population, celle-ci est relativement conséquente avec une durée moyenne de 2 ans, hormis pour l'étude ENDURANCE *supplemental* (15) où le suivi n'était que d'un an.

Concernant le profil de gravité des patients implantés, la majorité d'entre eux présentaient un profil INTERMACS 2 ou 3 (environ 75 % des patients inclus). Moins de 5 % des patients implantés étaient classés en INTERMACS 1.

Résultats concernant l'efficacité des DACM étudiés

La « survie en l'absence d'événements indésirables » était le critère de jugement commun aux 3 essais randomisés contrôlés. Toutefois, ce critère a été rapporté sur des durées de temps différentes : les études MOMENTUM 3 (12, 13) et ENDURANCE (14) ont réalisé un suivi des patients jusqu'à 2 ans post-implantation alors que l'étude ENDURANCE *supplemental* (15) prévoyait un suivi à 1 an post-implantation. Les résultats concernant ce critère, avec la population per protocole, sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Tableau 10 : Données d'efficacité des études randomisées contrôlées

Études	Auteurs	DACM implantés		Survie globale		Survie sans événements indésirables		
				1 an	2 ans	6 mois	1 an	2 ans
MOMENTUM 3	Mehra et al. (12)	HM3 : 515 vs HMII : 505 ¹		87% vs 84%	79% vs 77%	88% vs 83% ²	84% vs 75% ²	75% vs 61% ²
	Goldstein et al. (13)	BTT/ BTC	HM3 : 198 vs HMII : 198	92% vs 88%	83% vs 83%	91% vs 86%	89% vs 77%	77% vs 67%
		DT	HM3 : 317 vs HMII : 307	84% vs 82%	77% vs 73%	86% vs 82%	82% vs 75%	73% vs 59%
ENDURANCE	Rogers et al. (14)	HW : 296 vs HMII : 149 ³		NR	60% vs 68%	NR	NR	58% vs 57%
ENDURANCE Supplemental	Milano et al. (15)	HW : 308 vs HMII : 157		82% vs 80%	N/A	NR	76% vs 67%	N/A

NR : non renseigné ; N/A : non applicable

¹ Population per protocole (7 patients non implantés après inclusion)

² Calculés sur la population en ITT (HM3 : 516 vs HMII : 512)

³ 4 patients du groupe HW ont été transférés dans le groupe HMII et 3 patients du groupe HMII ont été transférés dans le groupe HW

L'information sur la stratégie d'implantation (BTT, BTC ou DT) est décrite pour les 3 ERC. Néanmoins, seule l'étude MOMENTUM 3 (12, 13) a regroupé des patients inclus dans le cadre de stratégies d'implantation variées (BTT, BTC et DT). Les études ENDURANCE (14) et ENDURANCE *supplemental* (15) ont inclus uniquement des patients implantés dans le cadre d'une thérapie définitive.

Dans les 3 ERC, les patients du bras contrôle ont tous été implantés avec le dispositif HEARTMATE II.

Pour le dispositif HEARTMATE 3, le taux de survie en l'absence d'événements indésirables est de 84 % à 1 an et de 75 % à 2 ans (12). La comparaison sur ce critère, par rapport au dispositif HEARTMATE II, montre qu'un pourcentage plus élevé de patients implantés avec HEARTMATE 3 est resté en vie et n'a pas subi d'AVC invalidants ou de réopération à 2 ans (397 patients vs 332 patients). Le critère de non-infériorité (différence absolue entre les groupes = 12,1 points de pourcentage ; IC_{95%}, [6,0 ; 18,2] ; p<0,001) et le critère de supériorité (RR = 0,84 ; IC_{95%}, [0,78 ; 0,91] ; p<0,001) ont été remplis.

La publication de Goldstein et al. (13) a réalisé une analyse détaillée en comparant les performances entre HEARTMATE 3 et HEARTMATE II. Ainsi, en fonction de la stratégie d'implantation, le taux de survie sans EI, pour HEARTMATE 3, est compris entre 89 % (BTT/BTC) et 82 % (DT) à 1 an et entre 77 % (BTT/BTC) et 73 % (DT) à 2 ans. Cette différence en fonction de la stratégie d'implantation est également observée pour le dispositif HEARTMATE II avec des taux compris entre 77 % (BTT/BTC) et 75 % (DT) à 1 an et entre 67 % (BTT/BTC) et 59 % (DT) à 2 ans.

La survie en l'absence d'évènement indésirables a été rapportée à 1 an avec un taux de 76 % pour l'ensemble des patients implantés avec le dispositif HEARTWARE. Pour les patients implantés avec le dispositif HEARTMATE II, la survie sans EI, à 1 an, était de 67 %.

Dans le cadre de la comparaison avec le dispositif HEARTMATE II, l'étude ENDURANCE *supplemental* n'a pas montré que le dispositif HEARTWARE était non-inférieur en termes de survie à 1 an sans évènements indésirables (45 patients vs 19 patients). La marge de non-infériorité définie (6 %) était inférieure à la borne supérieure de l'intervalle de confiance de la différence entre les deux groupes (2,6% ; IC_{90%} [-5,5 % ; 10,7 %]). A l'inverse, l'étude ENDURANCE montre qu'il n'y avait pas de différences entre les dispositifs HEARTWARE et HEARTMATE II en termes de survie sans évènements indésirables à 2 ans (marge de non-infériorité (15 %) supérieure à la borne haute (11,02 %) de l'intervalle de confiance de la différence de survie (2,8 %) (14).

Tout DACM confondu, la survie globale post-implantation est comprise entre 73 % et 92 % à 1 an et entre 60 % et 83 % à 2 ans.

Dans l'étude MOMENTUM 3, un suivi du devenir des patients implantés a été réalisé. Ainsi, le nombre de patients transplantés à 2 ans était de 23 % dans le bras HEARTMATE 3 et de 27 % dans le bras HEARTMATE II (12, 13). En parallèle, le nombre de patients toujours assistés par un LVAD était de 56 % dans le bras HEARTMATE 3 et de 49 % dans le bras HEARTMATE II. Enfin, 1 % des patients dans chaque groupe d'analyse a été sevré de l'assistance mécanique.

Données de sécurité

Les définitions des données de sécurité rapportées dans les 3 études randomisées contrôlées sont homogènes. Elles se basent toutes sur celles approuvées par le comité exécutif d'INTERMACS (4) et sont exprimées en patients-années (nombre de patients présentant un EI donné d'une certaine catégorie pour 100 patients-années (PA) pour la période spécifiée).

Les définitions des principaux évènements indésirables rapportés dans ces ERC sont les suivantes :

- Les infections : tout type d'infection liée au DACM ou non et ses conséquences (cultures positives, signes cliniques tels que douleurs, fièvre). Les septicémies ont été rapportées en détail, en tant que preuve de l'implication systémique de l'infection, manifestée par des hémocultures positives et/ou une hypotension ;
- Les hémorragies : tout évènement hémorragique ayant pour finalité le décès du patient, nécessitant une hospitalisation, une réopération ou bien une transfusion ;
- Les atteintes neurologiques : ce sont les accidents vasculaires cérébraux, dans leur globalité ou bien en fonction de leur origine (hémorragique ou ischémique) qui ont été caractérisés ;
- Dysfonctionnements mécaniques de DACM : ce sont principalement les thromboses de la pompe qu'elles soient classées comme suspectées ou confirmées.

Les résultats concernant les données de sécurité des études sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Tableau 11 : Événements indésirables des études randomisées contrôlées

Études	Auteurs	Patients implan- tés		AVC	AVC		Infections	Septicé- mies	Hémorragies	Throm- boses de pompe	IC droite	Décès
					Ischémique	Hémorragie						
MOMENTUM 3	Mehra et <i>al.</i> (12)	HM3:515 vs HMII:505		10% (8%PA) vs 19% (18%PA)	6% (4% PA) vs 13% (11%PA)	5% (3% PA) vs 9% (7%PA)	58% (82%PA) vs 56% (82%PA)	15% (13%PA) vs 15% (13%PA)	44% (31%PA) vs 55% (95%PA)	1% (1%PA) vs 14% (12%PA)	34% (27%PA) vs 28% (23%PA)	19% vs 20%
	Goldstein et <i>al.</i> (13)	BTT/ BTC	HM3:198 vs HMII:198	9% (7%PA) vs 17% (17%PA)	5% (4%PA) vs 12% (11%PA)	4% (3%PA) vs 6% (5%PA)	57% (79%PA) vs 53% (78%PA)	15% (14%PA) vs 10% (11%PA)	35% (44%PA) vs 49% (80%PA)	1% (0%PA) vs 14% (13%PA)	40% (35%PA) vs 23% (22%PA)	NR
		DT	HM3:317 vs HMII:307	11% (8%PA) vs 21% (19%PA)	6% (4%PA) vs 13% (11%PA)	5% (4%PA) vs 10% (8%PA)	59% (84%PA) vs 59% (85%PA)	15% (13%PA) vs 18% (14%PA)	49% (70%PA) vs 59% (103%PA)	2% (1%PA) vs 14% (12%PA)	30% (22%PA) vs 32% (24%PA)	NR
ENDURANCE	Rogers et <i>al.</i> (14)	HW:296 vs HMII:149		30% (29%PA) vs 12% (9%PA)	18% (17%PA) vs 8% (6%PA)	15% (11%PA) vs 4% (3%PA)	93% vs 71%	24% (20%PA) vs 15% (13%PA)	60% (100%PA) vs 60% (98%PA)	6% vs 11%	39% (32%PA) vs 27% (23%PA)	39% vs 32%
ENDURANCE Supplemental	Milano et <i>al.</i> (15)	HW:308 vs HMII:157		17% vs 15%	13% vs 8%	5% vs 7%	54% vs 59%	NR	52% vs 57%	5% vs 10%	35% vs 38%	18% vs 20%

%PA : pour 100 patients -années

Infections

Dans l'étude MOMENTUM 3, les infections représentent l'une des principales causes de décès des patients (17 % [34/201]) (12, 13). Les infections ont également été la cause de 5 cas de remplacements de pompe (1 patients dans le groupe HEARTMATE 3 et 4 patients dans le groupe HEARTMATE II). La comparaison des taux d'infections entre les 2 groupes n'a pas mis en avant de différences statistiquement significatives (58 % pour le HEARTMATE 3 versus 56 % pour le HEARTMATE II).

De plus, le nombre de patients atteints par l'une des 3 catégories d'infection n'était pas statistiquement significativement différent entre les 2 groupes :

- Septicémie : 15 % dans le groupe HEARTMATE 3 versus 15 % dans le groupe HEARTMATE II ;
- Infection du câble d'alimentation : 23 % dans le groupe HEARTMATE 3 versus 19 % dans le groupe HEARTMATE II ;
- Infection localisée non liée au LVAD : 41 % dans le groupe HEARTMATE 3 versus 37 % dans le groupe HEARTMATE II.

L'analyse réalisée dans la publication de Goldstein et *al.* (13) a montré que ces résultats restaient identiques quelle que soit la stratégie d'implantation (BTT/BTC ou DT).

Concernant l'étude ENDURANCE (14), les infections représentent 12 % (21/164) des causes de décès avec 15 patients recensés dans le groupe HEARTWARE et 6 patients dans le groupe HEARTMATE II. Le type d'infection le plus fréquemment rapporté dans cette étude concernait les infections localisées avec plus de 300 événements signalés pour l'ensemble de la population analysée (48 % des patients concernés dans le groupe HEARTMATE 3 et 44 % des patients dans le groupe HEARTMATE II).

Enfin, dans l'étude ENDURANCE *supplemental* (15), environ 400 cas d'infections ont été rapportés dans toute la population. La comparaison entre les 2 groupes a montré des taux d'infection similaires (54 % dans le groupe HEARTWARE versus 59 % dans le groupe HEARTMATE II). Le taux d'infection au niveau de la sortie du câble d'alimentation été rapporté et ne montrait pas de différence significative entre les 2 groupes (16 % dans le groupe HEARTWARE versus 12 % dans le groupe HEARTMATE II).

Hémorragies

Les cas d'hémorragies sont rapportés chez 35 % à 60 % des patients implantés pour l'ensemble des ERC. D'un point de vue plus global, près de la moitié des patients rapporte au moins un événement hémorragique.

Dans l'étude MOMENTUM 3, les hémorragies sont responsables de 2,5 % des causes de décès des patients (5/201) avec comme principale origine les saignements digestifs. *In fine*, cette étude a également montré que le dispositif HEARTMATE 3 était associé à un plus faible nombre de cas d'hémorragies par rapport au dispositif utilisé comme référence, le HEARTMATE II (44 % pour le groupe HEARTMATE 3 versus 55 % pour le groupe HEARTMATE II) (12). Cette observation se confirme également en fonction de la stratégie d'implantation (13).

Dans l'étude ENDURANCE, le taux de réopération due à une hémorragie était identique entre les 2 groupes (15 % dans le groupe HEARTMATE 3 versus 18 % dans le groupe HEARTMATE II) avec un nombre total de 72 patients concernés (14). Dans 2 % des cas (4 patients), les hémorragies ont été létales.

En termes de fréquence, les hémorragies représentent l'événement indésirable le plus fréquemment rapporté dans l'étude *ENDURANCE supplemental* avec plus de 500 événements signalés (15). Néanmoins, aucune différence significative n'est mise en évidence entre les 2 groupes (52 % des patients dans le groupe HEARTWARE versus 57 % des patients dans le groupe HEARTMATE II).

Accidents vasculaires cérébraux

Les taux de patients ayant eu un AVC durant leur suivi sont compris entre 9 % et 30 %. Les AVC représentent l'une des principales causes de décès avec 21 % (42/201) des cas dans l'étude MOMENTUM 3 (12) et 22 % (36/164) des cas dans l'étude *ENDURANCE* (14).

Dans l'étude MOMENTUM 3, l'incidence concernant le risque global d'AVC en fonction du LVAD implanté, montre une différence statistiquement significative entre les 2 groupes. Le taux d'AVC dans le groupe HEARTMATE 3 (10 %) est significativement réduit par rapport aux taux d'AVC dans le groupe HEARTMATE II (19 %) (RR = 0,42 [0,30 ; 0,57], $p < 0,0001$) (12).

L'analyse en sous-groupe de Goldstein et al. (13) montre que cette différence est également fonction de la stratégie d'implantation. Les taux d'AVC avec le HEARTMATE 3 sont similaires entre les groupes BTT/BTC (9%) et DT (11%) et significativement réduits par rapport aux taux d'AVC avec le HEARTMATE II (17 % et 21 %, respectivement).

Dans l'étude *ENDURANCE*, le nombre de patients ayant eu un AVC est significativement plus élevé dans le groupe HEARTWARE que dans le groupe HEARTMATE II (30 % versus 12 % respectivement, $p < 0,001$) (14). Cette observation est également valable en fonction de l'origine de l'AVC (ischémique ou hémorragique). La plupart des AVC recensés dans le groupe HEARTWARE sont survenus au cours des 6 premiers mois. En revanche, l'étude *ENDURANCE supplemental* n'observe pas de différence significative entre les 2 dispositifs étudiés en termes d'incidence d'AVC (17 % dans le groupe HEARTWARE versus 15 % dans le groupe HEARTMATE II) (15). Cette absence de différence est également constatée pour les AVC d'origine ischémique et hémorragique.

En termes de répartition, les 3 ERC montre que les AVC ischémiques sont plus fréquemment observés que les AVC hémorragiques chez les patients implantés.

Enfin, à la suite d'un AVC, certains patients ont développé une invalidité. Les taux d'AVC invalidants rapportés sont les suivants : 64 patients (soit 43 % des AVC totaux) dans l'étude MOMENTUM 3 (12) et 30 patients dans l'étude *ENDURANCE supplemental* (soit 40 % des AVC totaux) (15). Concernant l'étude *ENDURANCE*, 3 patients dans le bras HEARTWARE ont eu un AVC invalidant (14).

Thrombose de pompe

La thrombose constitue une défaillance mécanique majeure dans laquelle la pompe contient un thrombus qui entraîne ou pourrait potentiellement entraîner une défaillance circulatoire. Les défaillances mécaniques liées à une thrombose de pompe ont concerné entre 1 % et 14 % des patients selon les études. Le dispositif HEARTMATE II est plus particulièrement concerné par cette défaillance avec des taux compris entre 10 % et 15 % par rapport aux autres DACM étudiés.

La mortalité liée à ces complications concerne 9 patients implantés (4 % des décès) dans l'étude MOMENTUM 3 (12).

Enfin, le remplacement de pompe dû à une thrombose représente respectivement 18 % (25/141) et 28 % (30/112) des cas de défaillance mécanique dans les études *ENDURANCE* et *ENDURANCE supplemental* (15).

Décès

Les taux de décès dans les études sont compris entre 19 et 39 %. Les causes rapportées sont généralement multiples (hémorragies, infections, neurovasculaire).

Conclusions

L'analyse de ces 3 essais randomisés contrôlés permet d'obtenir des données de qualité chez environ 1 900 patients, en fonction de la stratégie d'implantation. Les points forts de ces 3 études sont d'avoir une méthodologie robuste impliquant la randomisation des patients lors de l'inclusion et un groupe contrôle dans le cadre de comparaison avec le dispositif étudié. De plus, la standardisation du critère de jugement principal entre les 3 études (« *survie en l'absence d'évènements indésirables de type AVC, décès ou réintervention* ») permet de réaliser une comparaison de la performance entre les 3 LVAD utilisés (HEARTMATE 3, HEARTMATE II et HEARTWARE).

L'interprétation de ces résultats doit néanmoins tenir compte de certaines limites avec notamment :

- la survie et les complications qui peuvent être notamment influencées par l'état clinique du patient avant implantation ;
- la variabilité inter-centre dans les études (différentes durées de suivi, différents types et générations de DACM, traitements concomitants différents) ;
- le mode de financement des études qui sont sponsorisées par les fabricants ;
- les différences concernant l'administration de traitements concomitants (anticoagulants, anti-infectieux, etc.) entre études ou entre groupes comparés au sein d'une même étude comparative ;
- les DACM sont de générations différentes, et les protocoles thérapeutiques de prise en charge différents ;
- l'absence de données concernant la durée des implantations des DACM chez les patients.

La première observation pouvant être faite concerne la survie des patients en fonction de la stratégie d'implantation du LVAD. Ainsi, les patients implantés en vue d'une greffe cardiaque (BTT/BTC) ont présenté des taux de survie plus importants par rapport aux patients implantés dans le cadre d'une thérapie définitive. De plus, le suivi de ces patients dans le temps montre une diminution de ces taux de survie entre la première et la deuxième année post-implantatoire. Néanmoins, cette observation reste à confirmer étant donné l'hétérogénéité des plans d'analyse statistique entre les études.

En termes d'évènements indésirables, ce sont les infections et les hémorragies qui sont les principales complications rapportées chez les patients implantés. Dans le cadre des hémorragies, la principale origine se situe au niveau gastro-intestinal avec comme principale cause le câble d'alimentation électrique du DACM.

Le dispositif HEARTMATE 3 est le LVAD pour lequel le moins d'évènements indésirables sont rapportés. Concernant le dispositif HEARTMATE II, il apparaît comme le DACM avec le plus d'évènements indésirables déclarés. Toutefois, ceci doit être pondéré étant donné que c'est également le DACM le plus implanté au travers de ces 3 ERC.

3.3.4. Registres et études observationnelles

La stratégie de recherche documentaire a permis d'identifier et de sélectionner 21 registres et études observationnelles relatifs aux DACM de longue durée. La stratégie d'analyse de ces études a été réalisée en prenant en compte la spécificité ou la non-spécificité de leur méthodologie. Ainsi, une première partie sera consacrée aux études non spécifiques d'un seul DACM et la seconde aux études spécifiques.

3.3.4.1. Données non spécifiques d'un DACM

Les registres constituent des bases de données cliniques exhaustives permettant d'obtenir des résultats, toutes situations confondues, sur de grandes cohortes de patients, contrairement aux autres études cliniques. À l'étranger, plusieurs grands registres permettent d'avoir des données de vie réelle sur la population implantée par une assistance circulatoire.

L'objectif de ces registres est d'améliorer la prise en charge des patients sous assistance circulatoire de longue durée en collectant des informations en pré, per et post-implantation.

Le registre INTERMACS est un registre nord-américain multicentrique prospectif qui a été initié en 2005 par le *National Heart Lung and Blood Institute* (NIH), la *Food and Drug Administration* (FDA), *Centers for Medicaid and Medicare Services* (CMS). Les données du registre ont rejoint au 1^{er} janvier 2018 les données de la *Society of Thoracic Surgeons (STS) National Database*.

Le registre européen EUROMACS, créé en 2009, est soutenu par l'*European Association for Cardio-Thoracic Surgery* (EACTS) depuis 2013 et les premières données des patients datent de 2011. Fin 2016, 18 pays renseignaient leurs données dont un seul établissement en France.

Le registre japonais JMACS a été créé en 2009. Il est financé par la *Pharmaceuticals and Medical Devices Agency* (PMDA) du Japon.

Le registre IMACS a été créé en 2013 par la *International Society for Heart and Lung Transplantation* (ISHLT). Ce registre collecte et analyse à l'échelle mondiale en regroupant les données de plusieurs registres dont notamment celles d'INTERMACS, d'EUROMACS, et de JMACS.

Deux registres ont permis d'obtenir des données sur l'assistance circulatoire chez les enfants : le registre PEDIMACS et le registre Paedi-EUROMACS. Le premier a été initié en 2012 par les mêmes institutions américaines que le registre INTERMACS pour collecter des données spécifiques aux patients de moins de 19 ans. Le deuxième fait partie intégrante du registre EUROMACS mais il existe un sous-comité pédiatrique d'EUROMACS pour la soumission et l'évaluation de données spécifiques aux patients de moins de 19 ans.

Le tableau ci-dessous décrit les publications analysées des différents registres :

Tableau 12 : Caractéristiques générales des registres retenus et analysés

Registres	Publications	Année	Patients inclus (n)	Types de dispositifs	Périodes	Catégories de population
INTERMACS	Teuteberg et al. (16)	2020	13 016	CF LVAD	2014 - 2018	Adultes
	Kormos et al. (17)	2019	18 539	CF LVAD	2008 – 2017	Adultes
	Caraballo et al. (18)	2019	1 023	CF LVAD	2008 - 2017	Adultes (> 75 ans)
EUROMACS	De By et al. (19)	2018	2 681	Tous DACM	2011 – 2016	Adultes et enfants
	Vierecke et al. (20)	2019	413	BiVAD et TAH	2011 - 2017	Adultes
JMACS	Kinugawa et al. (21)	2020	879	LVAD	2011 - 2018	Adultes
IMACS	Mirza et al. (22)	2020	15 560	CF LVAD	2013 – 2017	Adultes
PEDIMACS	Morales et al. (23)	2019	423	Tous DACM	2012 - 2017	< 19 ans
Paedi-EUROMACS	De By et al. (24)	2020	353	LVAD	2000 - 2019	< 19 ans

Caractéristiques de la population

Patients adultes

Les données issues du registre INTERMACS renseignent sur les patients bénéficiant pour la première fois d'une implantation d'un DACM. Les données collectées par les registres EUROMACS et JMACS concernent, quant à elles, tous les patients implantés avec un DACM, à flux continu ou pulsatile, dans le cadre d'une primo implantation ou non. Dans le registre EUROMACS, 88 % des patients sont primo-implantés avec une assistance monoventriculaire gauche.

Les caractéristiques des patients adultes sont présentées dans le tableau suivant :

Tableau 13 : Caractéristiques de la population des registres INTERMACS, EUROMACS et JMACS

	INTERMACS			EUROMACS	JMACS
Publication	Teuteberg		Kormos	De By	Kinugawa
Période analysée	2014-2016	2017-2018	2008-2017	2011-2016	2011 - 2018
Patients (n)	8 049	4 967	18 539	2 681	879
Age moyen (années)	57	57	57	52	44
Hommes (%)	79%	78%	79%	82%	74%
Profils INTERMACS (%)					
1	14%	17%	14%	14%	NR
2	35%	36%	37%	30%	NR
3	37%	35%	33%	25%	NR
4	12%	10%	13%	16%	NR

	INTERMACS			EUROMACS	JMACS
5 et plus	2%	2%	3%	7%	NR
NR	0%	0%	0%	8%	NR
Antécédents (%)					
ECMO %	3%	2%	2%	NR	NR
BCPIA %	19%	17%	23%	NR	NR
Stratégie d'implantation (%)					
Attente de transplantation (inscrit sur liste d'attente)	27%	21%	26%	28%	70%
Candidat potentiel à la transplantation	23%	26%	30%	36%	30%
Thérapie définitive	49%	52%	43%	16%	0%
Traitement de sauvetage	0%	0%	0%	7%	0%
Attente de récupération	0%	0%	< 1%	2%	0%
NR	1%	1%	0%	12%	0%

Les données des patients issues du registre IMACS ne seront pas détaillées afin d'éviter la répétition avec les données des autres registres INTERMACS, EUROMACS et JMACS. Seuls les résultats issus des analyses spécifiques seront abordés dans la suite du chapitre « 3.3.4.1. Données non spécifiques d'un DACM ».

L'âge moyen des patients du registre EUROMACS et du registre INTERMACS est compris entre 50 et 55 ans (16, 17, 19). Les patients du registre EUROMACS sont, en moyenne, plus jeunes de 5 ans, par rapport aux patients du registre INTERMACS. En revanche, la population issue du registre JMACS est plus jeune que celles des 2 précédents registres avec un âge moyen de 44 ans, soit une différence moyenne supérieure à 10 ans (21).

Concernant le profil de gravité des patients implantés dans ces registres, plus de la moitié d'entre eux avaient un profil INTERMACS de niveau 2 ou 3, correspondant à un état stable où commençant à décliner. En parallèle, environ 15 % des patients présentaient un niveau de gravité critique (INTERMACS 1). Les profils de gravité pour la cohorte du registre JMACS n'étaient pas précisés.

En termes de stratégie d'implantation, une différence était observée entre les trois registres. En Amérique du Nord, la principale stratégie d'implantation des DACM monoventriculaire gauche à flux continu était la thérapie définitive (16, 17). En revanche, en Europe, cette stratégie ne concernait que de 16 % des patients (19), et aucun pour le Japon (21). La publication de Mirza et al. (22), issue du registre IMACS, montrait une tendance similaire avec un taux de thérapie définitive de 48 % en Amérique du Nord, de 22 % en Europe et de 4 % en Asie-Pacifique.

La plupart des patients implantés dans le registre JMACS étaient en attente de transplantation cardiaque ou bien candidats potentiels à la transplantation (100 %) (22). Ce taux diffère des taux observés dans les registres INTERMACS et EUROMACS, qui sont compris entre 40 et 50 %, soit la moitié de la cohorte. Le taux de patients candidats potentiels à la transplantation était compris entre 30 et 36 %.

Enfin, la stratégie d'implantation d'un DACM dans le cadre d'un traitement de sauvetage représente environ 10 % des implantations en Europe (19). Cette stratégie n'est pas observée dans les registre nord-américain et japonais.

Il est à noter que sur la période de 2015 à 2017, le registre INTERMACS enregistrait une diminution du nombre de patients implantés avec un LVAD. En effet, beaucoup de patients implantés ont été inclus dans l'étude MOMENTUM 3 pour l'évaluation du dispositif HEARTMATE 3 (16).

La publication de Caraballo et *al.* (18) a analysé, à partir des données du registre d'INTERMACS, les caractéristiques des patients âgés de 75 ans ou plus implantés avec un DACM. La majorité des patients présentaient un profil stable, avec plus de 60 % des patients avec un profil INTERMACS de niveau 3 ou plus. La stratégie d'implantation principalement appliquée est la thérapie définitive, avec 95 % des patients concernés. Après l'implantation, environ la moitié des patients âgés de plus de 75 ans rentraient à leur domicile tandis que l'autre moitié sortait dans un centre de réadaptation. Ces chiffres contrastent avec la catégorie de patients de moins de 65 ans pour laquelle environ 75 % des patients retournaient à leur domicile.

La publication de Vierecke et *al.* (20) présente des données issues du registre EUROMACS en lien avec l'implantation de dispositifs biventriculaires et des cœurs artificiels totaux. Ces données montrent une répartition équilibrée entre les patients implantés avec un dispositif biventriculaire et ceux avec un cœur artificiel total. Concernant les dispositifs biventriculaires, les patients implantés l'ont été principalement avec un DACM à flux continu (60 %). Les assistances pulsatiles étaient posées chez des patients en attente de transplantation (53 % sur liste d'attente et 33 % candidats potentiels) alors que celles à débit continu étaient implantées dans le cadre d'une thérapie définitive (27 %).

L'implantation d'une assistance biventriculaire ou d'un cœur artificiel total, dans le cadre d'un traitement de sauvetage, représentait entre 7 et 22 % des indications.

Concernant les cœurs artificiels totaux, la stratégie d'implantation était la greffe cardiaque avec 41 % de patients inscrits sur la liste d'attente et 38 % candidats à la transplantation.

Les caractéristiques des patients issus de la publication de Vierecke et *al.* (20) sont présentées dans le tableau suivant :

Tableau 14 : Caractéristiques de la population des patients du registre EUROMACS implantés avec un cœur artificiel total ou avec un dispositif biventriculaire

	Dispositif biventriculaire pulsatile	Dispositif biventriculaire à flux continu	Cœur artificiel total
Patients (n)	15	22	34
Age médian (années)	48	58	51
Profil INTERMACS (%)			
1	7%	9%	47%*
2	33%	41%	28%*
3	20%	36%	9%*
4	27%	14%	9%*
5 et plus	13%	0%	6%*

	Dispositif biventriculaire pulsatile	Dispositif biventriculaire à flux continu	Cœur artificiel total
Stratégie d'implantation (%)			
Attente de transplantation (inscrit sur liste d'attente)	53%	27%	41%*
Candidat potentiel à la transplantation	33%	27%	38%*
Thérapie définitive	0%	27%	0%*
Traitement de sauvetage	7%	14%	22%*
Attente de récupération	7%	0%	0%*

* Résultats rapportés pour 32 patients

Plus de 50 % des patients mis sous assistance biventriculaire ou bien avec un cœur artificiel total avaient un profil INTERMACS de niveau 1 ou 2, considérés comme des situations aiguës d'insuffisance cardiaque. Le niveau INTERMACS 1 représentait 47 % des patients implantés avec un cœur total, 7 % des patients implantés avec un dispositif pulsatile, et 9 % des patients implantés avec un dispositif à débit continu. En revanche, la proportion de patients souffrant d'insuffisance cardiaque ambulatoire (INTERMACS 4-7) était moindre, représentant environ 15 % des patients implantés.

Population pédiatrique

Le registre PEDIMACS a recueilli les données de 423 patients enfants implantés entre 2012 et 2017 (23), et le registre Paedi-EUROMACS a collecté les données de 353 enfants implantés par un DACM, sur une période d'environ 20 ans, entre janvier 2000 et juin 2019 (24).

Concernant les caractéristiques des patients inclus, la moyenne d'âge observée entre les 2 registres est similaire (9 ans). La principale catégorie de dispositif implanté est les LVAD, représentant environ 80 % des patients de chaque registre.

Les caractéristiques des patients âgés de moins de 19 ans inclus dans les 2 registres sont présentées dans le tableau suivant :

Tableau 15 : Caractéristiques de la population pédiatrique des registres PEDIMACS et Paedi-EUROMACS

	PEDIMACS	Paedi-EUROMACS
Patients (n)	423	353
Age moyen (années)	9	9
Type de dispositif (%)		
LVAD	81%	78%
BiVAD	15%	15%
TAH	1%	0%
Autre	3%	7%
Profil INTERMACS (%)		
1	33%	21%

	PEDIMACS	Paedi-EUROMACS
2	55%	50%
3	10%	19%
4	2%	4%
5 et plus	0%	3%
NR (%)	0%	3%
Stratégie d'implantation (%)		
Attente de transplantation (inscrit sur liste d'attente)	55%	54%
Candidat potentiel à la transplantation	34%	30%
Thérapie définitive	2%	0%
Traitement de sauvetage	0%	8%
Attente de récupération	6%	8%
NR	3%	1%

La greffe cardiaque représente la principale stratégie d'implantation avec plus de 80 % des patients sur liste d'attente ou candidats à la transplantation. Néanmoins, des différences peuvent être observées entre les deux registres : le registre nord-américain PEDIMACS a enregistré 2 % des patients implantés dans le cadre d'une thérapie définitive, tandis qu'en Europe, aucun patient n'était dans cette situation (24).

Enfin, tout comme la cohorte des patients adultes, l'implantation d'un DACM dans le cadre d'une situation de sauvetage a été réalisée chez 8 % des patients du registre Paedi-EUROMACS *versus* aucun patient dans le registre PEDIMACS (23, 24).

Données d'efficacité

Patients adultes

Les différents registres ne présentent pas de données en lien avec la survie globale post implantation. Les données sont statistiquement censurées lors du décès ou de l'explantation du dispositif.

Pour les patients implantés avec un dispositif monoventriculaire gauche, les taux de survie rapportés dans chaque registre sont décrits dans le tableau ci-dessous :

Tableau 16 : Taux de survie à 12 et 24 mois des patients inclus dans les registres INTERMACS, EUROMACS et JMACS

	INTERMACS (N = 18 539)	EUROMACS (N = 2 681)	JMACS (N = 879)
Taux de survie à 12 mois	83%	69%	92%
Taux de survie à 24 mois	73%	55%	88%

Le registre IMACS a rapporté les taux de survie des patients implantés par régions, en prenant compte le type de la pompe du LVAD implanté (axial ou centrifuge) :

Tableau 17 : Taux de survie par région et type de dispositif du registre IMACS

	Amérique du Nord (N = 12 942)		Europe (N = 742)		Asie – Pacifique (N = 1876)	
	Axial	Centrifuge	Axial	Centrifuge	Axial	Centrifuge
Taux de survie à 12 mois	82%	82%	80%	75%	92%	86%
Taux de survie à 24 mois	71%	71%	75%	69%	89%	80%

L'analyse détaillée, en fonction des profils INTERMACS et des stratégies d'implantation, a été réalisée dans les registres INTERMACS et JMACS et est présentée dans le tableau suivant :

Tableau 18 : Taux de survie selon profil INTERMACS et selon la stratégie d'implantation du registre INTERMACS

	INTERMACS (Kormos, N = 18 593)		JMACS (Kinugawa, N= 879)	
Période	12 mois	24 mois	12 mois	24 mois
Profil INTERMACS (%)				
1	79%	71%	88%	84%
2	83%	72%	93%	90%
3	86%	76%	94%	92%
4-7	85%	74%	100%	95%*
Stratégie d'implantation (%)				
En attente de transplantation	88%	80%	NR	NR
Candidat potentiel à la transplantation	85%	76%	NR	NR
Thérapie définitive	80%	69%	NR	NR

* % uniquement rapporté pour les patients avec un profil INTERMACS IV

Dans les 2 registres, les taux de survie des patients sont plus élevés pour les profils INTERMACS moins critiques (3 et plus).

Dans le registre INTERMACS, le taux de survie selon la stratégie d'implantation à 12 mois variait entre 69 % et 88 % (17). Ces données ne sont pas rapportées dans le registre JMACS.

Concernant les patients de plus de 75 ans, implantés avec un DACM, la publication de Caraballo et al. (18) rapporte un taux de survie de 70 % à 12 mois.

Dans la publication de Vierecke et al. (20), les taux de survie des patients implantés avec un dispositif biventriculaire ou bien avec un cœur artificiel total sont rapportés à 1 an de suivi. Les résultats sont les suivants :

- un taux de survie de 37 % était observé pour les patients implantés avec un dispositif biventriculaire pulsatile ;

- un taux de survie de 55 % était observé pour les patients implantés avec un dispositif à flux continu ;
- un taux de survie de 36 % était observé pour les patients implantés avec un cœur artificiel total.

Les données des registres INTERMACS et EUROMACS permettent de faire également des analyses selon le devenir des patients, une fois implantés. Les publications de Teuteberg et *al.* (16) et de De By et *al.* (19) fournissent ces résultats concernant les patients implantés avec une assistance monoven-triculaire gauche mais sur des périodes d'inclusion différentes.

Tableau 19 : Devenir des patients implantés avec un DACM dans le registre INTERMACS et EUROMACS

	INTERMACS 1 an (N = 7 861)	EUROMACS 6 mois (N = 2 044)
Taux de patients transplantés	16%	5%
Taux de patients maintenus sous assistance	66%	65%
Taux de patients sevrés	1%	2%
Taux de patients décédés	17%	28%

Dans les 2 registres, la majorité des patients toujours suivis était encore sous assistance circulatoire avec plus de 60% des cas concernés. En revanche, ces données ne sont pas détaillées dans le registre JMACS.

Population pédiatrique

Le registre Paedi-EUROMACS rapporte un taux de survie de 76 % à 12 mois et de 68 % à 2 ans (24). La disponibilité de données, stratifiées en fonction du type de dispositif implanté, permet d'avoir des résultats selon ce critère. Au cours de la première année, pour les dispositifs monoven-triculaires, un taux de survie de 81 % est rapporté. Il est de 53 % pour les dispositifs biventriculaires. De plus, en fonction de la stratégie d'implantation, les résultats montrent un taux de survie à 12 mois de 82 % pour les patients en attente de récupération et de 79 % pour ceux inscrits sur liste d'attente à la greffe. Concernant le traitement de sauvetage, le taux de survie des patients, à 1 an post-implantation, était de 51 %.

Les données du registre PEDIMACS rapportent à 6 mois un taux de survie de 74 %, tous dispositifs confondus (23).

Données de sécurité

Patients adultes

Les principaux événements indésirables rapportés dans les registres INTERMACS et EUROMACS sont décrits en fonction de 2 périodes post-implantation (1 à 3 mois et plus de 3 mois) et sont exprimés en patients-années. Pour le registre JMACS, les taux d'évènements indésirables n'étaient pas disponibles.

Les événements indésirables déclarés se basent sur les définitions INTERMACS (4) et leurs taux sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Tableau 20 : Événements indésirables issus des registres INTERMACS et EUROMACS

	INTERMACS (Kormos, N = 18 593)				EUROMACS (De By, N= 2 681)	
Type de DACM	LVAD axial		LVAD centrifuge		Tous DACM	
Période	1-3 mois		≥ 3 mois		1-3 mois	≥ 3 mois
Complications hémorragiques, n (%)	2 858 (82%PA)	4 762 (33%PA)	569 (63%PA)	773 (25%PA)	217 (77%PA)	216 (23%PA)
Complications infectieuses, n (%)	1 491 (44%PA)	4 331 (30%PA)	395 (42%PA)	974 (31%PA)	208 (74%PA)	637 (66%PA)
Complications neurologiques, n (%)	875 (26%PA)	1 708 (11%PA)	381 (42%PA)	541 (17%PA)	102 (36%PA)	217 (22%PA)
Dysfonction du DACM, n (%)	NR	NR)	NR	NR	120 (43%PA)	334 (35%PA)

Les hémorragies représentaient les complications les plus fréquentes avec une occurrence plus importante dans les 3 premiers mois post-implantation. Pour les patients inclus dans le registre INTERMACS, ces hémorragies étaient localisées au niveau gastro-intestinal (17).

Les infections avaient une fréquence de 30 à 44 événements pour 100 patients-années en Amérique du Nord (17), et de 66 à 74 événements en Europe (19).

Les complications neurologiques étaient deux fois plus fréquentes dans les 3 premiers mois avec des taux compris entre 30 et 40 événements pour 100 patients-années (19) *versus* 10 à 20 événements au-delà de 3 mois (17).

Le taux de dysfonction des dispositifs n'était pas rapporté dans le registre INTERMACS. Pour le registre EUROMACS, le taux de dysfonction diminuait après 3 mois post-implantation (43 %PA vs 35 %PA) (19).

Dans la publication de Kormos et al. (17), la comparaison entre les types de pompe montrait que les pompes axiales avaient un taux de complications hémorragiques plus élevé par rapport aux pompes centrifuges (82 et 33 événements pour 100 PA *versus* 63 et 25 évènements pour 100 PA respectivement ; $p < 0,001$). A l'inverse, le taux de complications neurologiques était plus important avec les pompes centrifuges par rapport aux pompes axiales (875 et 4762 événements *versus* 569 et 773 évènements respectivement ; $p < 0,001$).

Dans le cadre du registre IMACS, les taux de complications ont été rapportés par régions, en prenant compte le type de la pompe du LVAD implanté (axial ou centrifuge) (22).

Les données montrent que les complications les plus fréquemment observées sont les complications hémorragiques et les complications infectieuses, toutes régions confondues. De plus, tous les risques de complications ont diminué après les trois premiers mois post-implantation.

Les résultats sont présentés en nombre d'évènements pour 100 patients-années, dans le tableau suivant :

Tableau 21 : Taux des complications en fonction des régions et du type de flux de la pompe du LVAD

	Amérique du Nord (N = 12 942)				Europe (N = 742)				Asie – Pacifique (N = 1876)			
Type de pompe	Axial		Centrifuge		Axial		Centrifuge		Axial		Centrifuge	
Période	≤ 3 mois	> 3 mois	≤ 3 mois	> 3 mois	≤ 3 mois	> 3 mois	≤ 3 mois	> 3 mois	≤ 3 mois	> 3 mois	≤ 3 mois	> 3 mois
Complications hémorragiques (%)	94%PA	32%PA	63%PA	24%PA	10%PA	1%PA	7%PA	10%PA	27%PA	9%PA	63%PA	6%PA
Complications infectieuses (%)	25%PA	18%PA	23%PA	19%PA	29%PA	11%PA	13%PA	9%PA	70%PA	30%PA	54%PA	31%PA
AVC hémorragiques (%)	12%PA	5%PA	17%PA	6%PA	2%PA	1%PA	2%PA	1%PA	28%PA	6%PA	39%PA	10%PA
AVC ischémiques (%)	16%PA	4%PA	21%PA	5%PA	5%PA	2%PA	6%PA	1%PA	16%PA	3%PA	37%PA	13%PA
Thrombose de pompe (%)	23%PA	11%PA	11%PA	11%PA	27%PA	4%PA	16%PA	5%PA	11%PA	2%PA	17%PA	5%PA
Insuffisance cardiaque droite (%)	9%PA	0%PA	16%PA	1%PA	7%PA	0%PA	14%PA	0%PA	1%PA	NA	7%PA	NA

Les principales causes de décès à la suite de l'implantation d'un DACM, dans les registres INTERMACS et JMACS, sont liées à des complications neurologiques, avec notamment les AVC d'origine ischémique ou hémorragique (17, 21). Ces complications sont impliquées dans la moitié des décès au Japon (21).

Dans le registre EUROMACS, environ 40 % des décès ont été causés par des infections et des défaillances multiviscérales (19).

Dans le registre INTERMACS, 42 % des décès sont dus à une autre raison que celles généralement rapportées. Parmi ces autres raisons, 7 % des décès ont été causés par des accidents circulatoires (thromboses), 11 % des décès ont été causés après le retrait de l'assistance circulatoire, les complications cardiaques sont en cause dans 12 % des décès et les accidents ou traumatismes dans 1 % des décès (17).

En parallèle, les principales complications ont également été rapportées dans le monde via le registre IMACS (22) et sont présentées dans le tableau suivant :

Tableau 22 : Causes de décès des patients issues du registre IMACS décrites en nombre d'événements et en % de patients impactés

	Amérique	Asie-Pacifique	Europe
Complications neurologiques, n (%)	638 (19%)	42 (45%)	93 (17%)
Défaillance multi-viscérale, n (%)	584 (18%)	9 (10%)	88 (16%)
Insuffisances cardiaques droites, n (%)	375 (11%)	NA	47 (8%)
Complications circulatoires, n (%)	243 (7%)	3 (3%)	NA
Complications infectieuses, n (%)	218 (7%)	11 (12%)	94 (17%)
Hémorragies, n (%)	NA	4 (4%)	27 (5%)

Les trois causes de décès les plus fréquentes dans le monde étaient similaires d'une région à l'autre avec les complications neurologiques, les défaillances multi-viscérales et les infections. A l'inverse, la thrombose de la pompe, en tant que complication circulatoire, était la cause de décès la plus rare dans toutes les régions.

Population pédiatrique

Concernant la population pédiatrique les registres PEDIMACS et Paedi-EUROMACS rapportent 777 et 425 événements indésirables, respectivement (23, 24). Ces événements indésirables sont plus fréquents au cours des trois premiers mois.

Plus de la moitié de tous les patients (62 %) inclus dans le registre PEDIMACS ont connu au moins un événement indésirable majeur (23).

Dans le registre Paedi-EUROMACS, l'événement indésirable le plus fréquemment observé était le dysfonctionnement du dispositif, qui impliquait, selon la définition, le remplacement de la pompe des dispositifs paracorporels en raison d'une thrombose de la pompe (24).

Le détail des complications pour la population pédiatrique est présenté dans le tableau suivant :

Tableau 23 : Évènements indésirables issus des registres PEDIMACS et Paedi-EUROMACS

Période	PEDIMACS (N = 423)		Paedi-EUROMACS (N = 353)	
	≤ 3 mois	> 3 mois	≤ 3 mois	> 3 mois
Hémorragies	3%PA	0%PA	1%PA	0%PA
Infections	2%PA	1%PA	1%PA	0%PA
Dysfonction du DACM	2%PA	1%PA	2%PA	1%PA
Complications neurologiques	2%PA	0%PA	1%PA	0%PA
AVC	1%PA	0%PA	NA	NA
AVC ischémique	1%PA	0%PA	NA	NA
AVC hémorragique	0%PA	0%PA	NA	NA

Dans le registre PEDIMACS, 79 patients sont décédés au cours du suivi, entre 2012 et 2017, soit 19% de la population globale (23). Concernant le registre Paedi-EUROMACS, 68 patients sont décédés, représentant 19 % de la population pédiatrique incluse (24). Les principales causes de décès des 2 registres sont décrites dans le tableau suivant :

Tableau 24 : Causes de décès des patients pédiatrique issus des registres PEDIMACS et Paedi-EUROMACS

	PEDIMACS (N = 423)	Paedi-EUROMACS (N = 353)
Dysfonctionnements du DACM, n (%)	1 (1%)	2 (3%)
Infections, n (%)	3 (4%)	4 (6%)
Complications neurologiques, n (%)	23 (27%)	26 (38%)
Insuffisance cardiaque droite, n (%)	NA	1 (2%)
Hémorragies, n (%)	3 (4%)	4 (6%)
Défaillances multi-viscérales, n (%)	20 (23%)	13 (19%)
Complications respiratoires, n (%)	6 (7%)	3 (4%)
Autres, n (%)	13 (15%)	7 (10%)
Complications circulatoires, n (%)	16 (19%)	NA
Non renseignées, n (%)	0 (0%)	8 (12%)

Les complications neurologiques et les défaillances multiviscérales étaient les causes les plus fréquentes de décès en impactant plus de 50 % des patients dans les 2 registres pédiatriques.

Dans le registre Paedi-EUROMACS, la cause de décès pour 8 patients (12 %) n'avait pas été renseignée.

Conclusion

Ces registres fournissent des résultats exhaustifs, avec des données sur plus de 20 000 patients suivis à travers le monde, sur plusieurs années. Les résultats issus de ces registres permettent d'analyser l'ensemble des stratégies d'implantation des DACM.

Toutefois, plusieurs limites doivent être précisées. La première concerne certains registres, notamment les registres européens, qui ont réalisé une analyse rétrospective des données soulevant la possibilité d'un biais de sélection et également un risque sur la qualité des données recueillies. De plus, il existe un biais de sélection pour l'inclusion des patients dans le registre EUROMACS car l'inclusion des centres européens n'est pas rendue obligatoire.

D'autre part, la description des événements indésirables reste très globale. C'est une limite importante à l'interprétation concernant l'impact des complications décrites.

En termes de résultats cliniques, la comparabilité entre les registres est limitée, au regard des caractéristiques des populations incluses et des types de dispositifs implantés. Le registre INTERMACS ne rapporte que des données de patients adultes implantés avec un DACM centrifuge, tandis que dans le registre EUROMACS, les données des patients adultes et pédiatriques sont décrites et incluent toutes les catégories de DACM (monoventriculaires, biventriculaires et cœurs artificiels totaux).

Néanmoins, l'âge moyen d'implantation entre les différents registres peut être considéré similaire (entre 50 et 55 ans), excepté dans le registre JMACS où les patients sont implantés plus jeunes (environ 45 ans). Les patients du registre EUROMACS sont sensiblement plus jeunes que ceux du registre INTERMACS mais cela peut être expliqué par le fait qu'une centaine de patients étaient âgés de moins de 17 ans dans le registre européen.

Concernant le profil INTERMACS des patients implantés, la répartition de chaque niveau de gravité était homogène entre les registres avec une majorité de patients inclus présentant un profil de niveau 2 et 3. En revanche, la finalité d'implantation d'un DACM est différente en fonction des régions du monde, notamment au Japon où les patients sont uniquement implantés dans l'attente d'une transplantation cardiaque. A l'inverse, en Amérique du Nord, environ la moitié des patients sont implantés dans le cadre d'une thérapie définitive. Enfin, le traitement de sauvetage avec l'implantation d'un DACM reste une stratégie appliquée uniquement en Europe.

Dans le cadre de l'analyse de la population pédiatrique, le profil des patients implantés est globalement similaire selon les registres. Les patients pédiatriques ont un profil plus critique que les adultes, avec plus de 60 % d'entre eux classés en INTERMACS de niveau 1 ou 2, traduisant un état dégradé de leur fonction cardiaque. De plus, les pratiques d'implantation sont relativement similaires en Amérique du Nord et l'Europe en termes de type de DACM implantés avec 80 % de dispositifs monoventriculaires et 15 % de dispositifs biventriculaires.

Les résultats en termes de survie varient entre 70 % et 90 % à 1 an de suivi et de 55 % à 90 % à 2 ans. Les plus faibles taux sont issus du registre EUROMACS, qui prend en compte les résultats des assistances mono et biventriculaires. Les taux de survie les plus élevés sont observés avec les patients avec une situation cardiaque stabilisée (profils INTERMACS 3 et plus) lorsqu'ils sont implantés. Toutefois, aucune analyse détaillée des taux de survie en fonction du profil de gravité des patients n'a été rapportée par le registre EUROMACS.

Les données concernant la population pédiatrique sont difficilement comparables étant donné que les taux de survie ne sont pas décrits sur des mêmes périodes.

Dans le cadre des données de sécurité en lien avec l'implantation des DACM, l'analyse des registres montre que les complications apparaissent plus fréquemment dans les premiers mois qui suivent la pose du DACM, traduisant un état de fragilité post-implantation pour les patients adultes et pédiatriques. Parmi ces complications, les hémorragies sont celles qui sont le plus souvent observées, notamment au niveau gastro-intestinal. En fonction des régions ces taux sont variables (entre 60 et 80 cas par patients-années dans les 3 premiers mois pour l'Europe et l'Amérique du Nord).

En revanche, en termes de mortalité, les complications neurologiques ainsi que les défaillances multiviscérales sont les plus létales pour les patients sous assistance circulatoire, avec un taux d'incidence d'environ 15 % pour chacune de ces causes. Ces mêmes conclusions peuvent être observées pour la population pédiatrique, avec des taux supérieurs de l'ordre de 20 % pour chacune des causes.

L'analyse réalisée dans le registre IMACS permet d'avoir une comparaison internationale en fonction des régions dans le monde. L'extrapolation des données fournies aux données issues des autres registres montre des résultats en termes de profil de patients implantés, de données d'efficacité et de sécurité plutôt convergents.

Plusieurs observations peuvent être faites, notamment concernant l'âge des patients implantés en Amérique du Nord et en Europe qui sont plus âgés que ceux de la région Asie-Pacifique ainsi que la stratégie de thérapie définitive qui est majoritaire en Amérique par rapport aux 2 autres régions. Ces caractéristiques démographiques expliquent, du moins en partie, les différences de taux de survie observées dans la région Asie-Pacifique (avec des patients plus jeunes, ayant reçu un pont vers la transplantation et présentant moins de comorbidités). Néanmoins, l'extrapolation des résultats ne peut être que partielle étant donné que la plus grande proportion de patients du registre IMACS provient du registre INTERMACS (79 %) et que la plupart des patients du registre INTERMACS viennent des États-Unis.

3.3.4.2. Données spécifiques d'un DACM

Dans cette partie consacrée aux données spécifiques, l'analyse des études retenues sera réalisée en 2 sous-parties :

- La première sous-partie sera dédiée aux études spécifiques générales identifiées à travers la recherche documentaire ;
- La seconde sous-partie sera consacrée aux données issues du registre FRANCEMACS, registre national Français concernant le suivi des patients implantés avec un DACM et mis en place dans le cadre du renouvellement de remboursement des DACM inscrits sur la LPPR,

Tableau 25 : Études spécifiques observationnelles sélectionnées

Auteurs (Étude)	Année	Type d'étude	Période d'inclusion	DACM évalués	Patients inclus	Durée d'analyse prévue
Schmitto et al. (REVOLVE) (25)	2016	Registre prospectif, multicentrique	02/2009 - 03/2012	HW	254	24 mois
McGee et al. (LATERAL) (26)	2019	Étude prospective, multicentrique	01/2015 - 04/2016	HW	144	6 mois - (60 mois)
Starling et al. (ROADMAP) (27)	2017	Étude prospective, multicentrique	10/2011 - 07/2013	HMII	97	24 mois
Gustafsson et al (ELEVATE) (28)	2018	Registre prospectif, multicentrique, post-commercialisation	01/2015 – en cours	HM3	540	6 mois (24 mois)
Kohno et al. (29)	2017	Registre prospectif, multicentrique	01/2014 – 06/2016	JARVIK 2000	83	24 mois
Postmarket Approval Study (PAS) (30)	2015	Étude prospective multicentrique, post-commercialisation	04/2007 - 03/2015	SYNCARDIA 70 cc	196	12 mois
Arabia et al. (31)	2018	Étude de cohorte, rétrospective	06/2006 – 04/2017	SYNCARDIA 70 cc	450	12 mois
Leprince et al. (FRANCEMACS) (32-36)	2019	Étude de cohorte, nationale, multicentrique, rétrospective	01/2015 - 12/2016	HMII	199	12 mois
				HW	133	
				JARVIK 2000	54	
				SYNCARDIA 70cc	53	
				EXCOR	17	

a) Études et registres observationnels (hors étude post-inscription FRANCEMACS)

Sept études et registres ont été sélectionnées dans le cadre de cette sous-partie. L'ensemble de ces études couvre la totalité des DACM pris en charge sur la LPPR. À travers ces études, environ 1 800 patients ont été inclus.

Concernant la méthodologie de ces études, six d'entre elles ont inclus des patients de manière prospective à l'exception de l'étude d'Arabia et al. (31).

Les résultats décrits dans l'étude de McGee et al. (26) sont rapportés pour 6 mois de suivi. Il s'agit de résultats préliminaires de l'étude LATERAL dont l'objectif est d'évaluer la technique d'implantation par thoracotomie du système HEARTWARE dans l'indication de « pont à la transplantation ».

L'étude de Starling et al. (27) rapporte des résultats concernant l'étude ROADMAP qui a inclus des patients pris en charge par un traitement médical optimisé ou bien en étant implantés avec le dispositif HEARTMATE II. Les résultats d'efficacité et de sécurité seront présentés uniquement pour le groupe de patients implantés avec le dispositif HEARTMATE II (n=93).

L'étude de Gustafsson et al. (28) présente les résultats à 6 mois de suivi du registre post commercialisation ELEVATE, concernant le dispositif HEARTMATE 3. La durée de suivi prévue pour les patients sera de 24 mois.

L'étude de Kohno et al. (29) a inclus des patients implantés avec le dispositif JARVIK 2000 et issus du *Japanese Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support* (J-MACS). Tous les patients inclus ont eu le dispositif implanté avec un câble d'alimentation électrique au niveau abdominal.

Concernant l'étude Postmarket Approval Study (PAS - Rapport P030011), il s'agit d'un rapport d'étude, non publié, réalisé après l'autorisation de mise sur le marché du dispositif SYNCARDIA. Cette étude a été mise en place à la suite de la demande de la FDA afin de consolider les données sur l'efficacité du dispositif dans son utilisation courante.

Caractéristiques des patients

Sur l'ensemble de ces études, environ 1 700 patients ont été implantés avec un DACM.

Le dispositif le plus représenté est le cœur artificiel total SYNCARDIA avec plus de 600 patients implantés ; les assistances monoventriculaires gauches HEARTWARE et HEARTMATE 3 ont été implantées chacune chez environ 400 patients. Enfin, les dispositifs HEARTMATE II et JARVIK 2000 ont été implantés chez une centaine de patients chacun.

Concernant l'étude Gustafsson et al. (28), sur les 540 patients inclus les données sont rapportées pour 463 patients ayant reçu le dispositif HEARTMATE 3 en primo implantation. Pour les 77 autres patients, 19 d'entre eux ont reçu le HEARTMATE 3 en remplacement d'un autre DACM et 58 patients sont décédés avant d'avoir pu donner leur consentement.

Aucune caractéristique de base n'est définie en fonction de la stratégie d'implantation pour les patients inclus.

L'âge moyen des patients était compris entre 40 et 62 ans. Les plus jeunes patients implantés sont décrits dans l'étude de Kohno et al. (29) avec une moyenne d'âge de 40 ± 17 ans.

En termes de sexe-ratio, la population des études est composée en majorité d'hommes hormis pour l'étude de Kohno et al. (29) pour laquelle le taux de femmes implantées est supérieur à celui des hommes.

En termes d'AVC, seules 2 études rapportaient des caractéristiques de base sur les patients inclus (26, 28). Ces taux étaient compris entre 5 et 7%. La plupart des études rapportent un index cardiaque globalement similaire avec un taux commun de 2 ± 1 L/min/m² rapporté.

Tableau 26 : Caractéristiques des patients inclus dans les études observationnelles spécifiques

Auteurs	DACM	N Patients	Age (ans)	Ratio femmes /hommes	IC ischémique	Antécédents AVC	FEVG (%)	Index cardiaque (L/min/m ²)	Stratégie d'implantation					Profil INTERMACS				
									BTT	BTC	DT	BTR	BTD	1	2	3	4	5-7
Schmitto et al. (25)	HW	248	52±12	27/73	27%	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
McGee et al. (26)	HW	144	54±11	23/77	33%	5%	61% ¹	2±1	74%	26%	0%	0%	0%	4%	31%	47%	15%	3%
Starling et al. (27)	HMII	97	62±12	23/77	60%	NR	NR	2±1	NR	NR	NR	NR	NR	0%	0%	0%	65%	32%
Gustafsson et al (28)	HM3	463	56±12	11/89	48%	7%	18±6	2±1	66%	0%	26%	2%	6%	9%	22%	39%	27%	2%
Kohn et al. (29)	JARVIK 2000	83	40±17	53/47	10%	NR	12±8	2±1	100%	0%	0%	0%	0%	11%	33%	54%	1%	0%
Postmarket Approval Study (PAS) (30)	SYNCARDIA 70 cc	196	50±16	13/87	43% ²	NR	NR	NR	100%	0%	0%	0%	0%	NR	NR	NR	NR	NR
Arabia et al. (31)	SYNCARDIA 70 cc	450	50±13	13/87	20%	NR	N/A	2±1	59%	38%	2%	2%	0%	43%	37%	10%	7%	3%

BTT : *Bridge to transplantation* (pont à la transplantation) ; BTR : *Bridge to recovery* (pont en attente de récupération) ; BTD : *Bridge to decision* (pont en attente de décision) ; BTC : *Bridge to candidacy* (pont en attente d'éligibilité à la transplantation) ; DT : *Destination therapy* (thérapie définitive)

¹ FEVG < 20% ; ² Taux rapporté pour 68 patients

Concernant la stratégie d'implantation des patients inclus, celle-ci est décrite dans 5 études. Ainsi, plus de 50 % des patients étaient inclus dans le cadre d'une stratégie d'attente de transplantation. L'étude de Kohn et al. (29) et l'étude PAS (30) ont inclus 100 % des patients dans le cadre de la

stratégie d'attente de transplantation. En parallèle, seules 2 études (28, 31) ont inclus des patients dans le cadre de la stratégie d'implantation de thérapie définitive.

Enfin, en termes de profil INTERMACS, la majorité des patients inclus avaient un profil INTERMACS 3 ou 4. Cependant, l'étude de Starling et *al.*, avait pour particularité d'avoir inclus uniquement des patients avec un profil INTERMACS compris entre 4 et 7 (27).

Données d'efficacité

Les résultats concernant les données d'efficacité des 7 études sont présentées dans le tableau suivant :

Tableau 27 : Données d'efficacité des études observationnelles spécifiques

Auteurs	Patients analysés	Durée moyenne d'implantation (jours)	Survie globale			Transplantation (%)	Assistance sous DACM (%)	Sevrage (%)	Durée d'hospitalisation (jours)	Sortie d'hôpital (%)	Test marche 6 min	EQ5D VAS
			6 mois	1 an	2 ans							
Schmitto et al. (25)	248	790	86%	84%	78%	37%	21%	3%	NR	NR	NR	NR
McGee et al. (26)	144	NR	92%	89%	87%	20%	68%	0%	18±12	NR	NR	+25 (6 mois)
Starling et al. (27)	97	NR	NR	82%	70%	7%	62%	1%	NR	NR	+74m (24 mois) ¹	+27 (24 mois) ²
Gustafsson et al (28)	463	NR	92%	N/A	N/A	1%	NR	NR	29	92%	+220m (6 mois) ³	+ 31 (6 mois) ⁴
Kohno et al. (29)	83	191 ⁵	NR	85%	79%	2%	NR	1%	NR	NR	NR	NR
Postmarket Approval Study (PAS) (30)	196	138±171	NR	50%	N/A	64%	2%	0%	NR	NR	NR	NR
Arabia et al. (31)	450	NR	NR	53%	34%	53%	13%	0%	NR	24%	NR	NR

EQ-5D VAS : *EuroQol 5 dimensions questionnaire–visual analog scale* ;

¹ Résultats rapportés pour 39 patients ² Résultats rapportés pour 53 patients ³ Résultats rapportés pour 170 patients ⁴ Résultats rapportés pour 189 patients ⁵ Valeur médiane

La durée moyenne d'implantation est rapportée dans 3 études. Cette durée est d'environ 6 mois dans les résultats rapportés par l'étude de Kohno et *al.* (29) et dans le rapport PAS (30). Dans l'étude de Schmitto et *al.* (25), les patients ont été implantés pendant une durée moyenne supérieure à 24 mois. Dans cette étude, les patients ayant été transplantés ont été assistés par circulation mécanique pendant 506 jours en moyenne ; les patients ayant récupéré leur fonction cardiaque ont été pris en charge pendant 830 jours en moyenne ; les patients décédés ont été assistés pendant 437 jours en moyenne.

En termes de survie globale, celle-ci peut être analysée sur 3 périodes :

- A 6 mois de suivi, les taux de survie rapportés par 3 études sont compris entre 86 et 92 % ;
- A 1 an de suivi, les taux de survie sont compris entre 50 et 89 %. Les taux de survie les plus importants sont observés dans les études ayant inclus des patients implantés avec un LVAD. En parallèle, les taux de survie rapportés pour les patients implantés avec des dispositifs biventriculaires, de type cœur artificiel total, sont compris entre 50 et 53 % ;
- A 2 ans de suivi, les taux de survie sont compris entre 34 et 87 %. La même observation peut être faite que pour les résultats à 1 an avec des taux de survie importants observés plus particulièrement pour les dispositifs monoventriculaires.

Dans le cadre de l'étude d'Arabia et *al.* (31), une analyse du taux de survie des patients a été réalisée en prenant en compte l'activité d'implantation des centres planteurs inclus. Ce critère a été analysé au travers de courbes de survie et a montré que la survie à 12 mois était de 65 % pour les centres pratiquant plus de 10 implantations contre 37 % pour ceux en effectuant 10 implantations ou moins.

Concernant le devenir des patients implantés dans ces études, 3 cas de figure ont été observés : la transplantation, le sevrage de la mise sous assistance, ou bien le maintien sous assistance circulatoire :

- En termes de transplantation, les taux rapportés sont compris entre 1 et 64 %. Les taux les plus élevés sont observés pour les patients implantés avec le dispositif SYNCARDIA (plus de 50 % des patients transplantés). Concernant les LVAD, environ un tiers des patients implantés avec le dispositif HEARTWARE ont été transplantés ;
- Les taux de patients maintenus sous assistance à la fin du suivi sont compris entre 2 et 68 %. Les taux les plus élevés sont observés pour les études ayant inclus des patients implantés avec un LVAD (de 21 % à 68 %) ;
- En termes de patients sevrés, les taux rapportés sont compris entre 0 et 3 %.

Concernant les patients ayant pu rentrer à domicile après l'implantation d'un DACM, 2 études rapportent des données variables en montrant qu'entre 24 et 92 % des patients sont sortis de l'hôpital (28, 31). Dans l'étude de Gustafsson et *al.* (28), sur les 424 patients sortis, environ un tiers (13 /424) a dû être réhospitalisé, avec pour principale raison une infection (n= 52, 27 %).

Des données concernant la qualité de vie des patients implantés ont été rapportées avec le test de marche de 6 minutes et de l'échelle EQ-5D VAS (26-28). Les études de Gustafsson et *al.* (28) et Starling et *al.* (27) montrent une amélioration significative de la capacité fonctionnelle d'effort des patients implantés, via le test de marche de 6 minutes, à 6 mois (+220m ; $p<0,001$) et 24 mois (+74m ; $p<0,05$) respectivement.

Les scores obtenus en rapport à l'échelle EQ-5D sont compris entre +25 et +31 points. L'étude de Starling et al. (27) rapporte des résultats de qualité de vie des patients implantés à 24 mois de suivi, avec une amélioration significative ($p < 0,001$) par rapport au score moyen de base.

L'échelle EQ-5D peut rapporter numériquement la perception du répondant par rapport à son état de santé global grâce à une échelle graduée de 0 à 100 (100 étant le meilleur état possible). Ce score est considéré comme une évaluation subjective de l'état de santé en contraste avec le score EQ-5D qui intègre les préférences de la population par rapport aux différents états de santé. Il est important de souligner que différentes personnes peuvent avoir des perceptions différentes de ce qu'un score particulier implique. Dans ce contexte, deux personnes avec le même degré de satisfaction de leur état de santé peuvent rapporter un score différent, chacune selon sa propre échelle de valeur.

Données de sécurité

Les définitions des événements indésirables rapportés dans ces séries sont celles admises par le Comité exécutif d'INTERMACS (4). Elles sont donc homogènes entre ces études.

Les principaux événements indésirables décrits concernent :

- Les atteintes neurologiques : ce sont les accidents vasculaires cérébraux, dans leur globalité ou bien en fonction de leur origine (hémorragique ou ischémique) qui ont été caractérisés ;
- Les infections : tout type d'infection liée au DACM ou non et ses conséquences (cultures positives, signes cliniques tels que douleurs, fièvre). Les septicémies ont été rapportées en détail, en tant que preuve de l'implication systémique de l'infection, manifestée par des hémocultures positives et/ou une hypotension ;
- Les hémorragies : ayant pour finalité le décès du patient, nécessitant une hospitalisation, une réopération ou bien une transfusion ;
- Défaillances mécaniques : elles sont établies lorsqu'un composant du système cesse de fonctionner selon les spécifications de performance prévues ou ne fonctionne pas comme prévu. Dans le cadre de ces dysfonctionnements, les thromboses de pompe représentent un cas particulier de dysfonctionnement majeur du dispositif.
- Les hémolyses : valeur d'hémoglobine sans plasma supérieure à 20 mg/dl ou un taux sérique de lactate déshydrogénase (LDH) supérieur à deux fois et demie la limite supérieure de l'intervalle, survenant dans les 72 premières heures suivant l'implantation. Ces hémolyses sont définies comme mineures ou majeures en fonction de l'absence ou de la présence de symptômes cliniques, de découvertes d'hémolyse ou dysfonction de la pompe ;
- Une insuffisance cardiaque droite : symptômes ou constatations d'une insuffisance ventriculaire droite persistante caractérisée par une pression veineuse centrale élevée.

L'ensemble des résultats concernant les données de sécurité des études est présenté dans le tableau suivant :

Tableau 28 : Évènements indésirables des études observationnelles spécifiques

Auteurs	Patients analysés	AVC			Infection			Hémorragie		Défaillance mécanique	Thrombose de pompe	Hémolyse	IC droite	Décès
		Total	Ischémique	Hémorragique	Total	Septicémie	Cable	Total	Gastrointestinale					
Schmitto et al. (25)	248	14% (7%PA)	NR	NR	NR	9% (4%PA)	17% (8%PA)	32% (20%PA)	7% (4%PA)	NR	12% (7%PA)	NR	9% (4%PA)	29%
McGee et al. (26)	144	NR	6% (8%PA)	6% (8%PA)	NR	1% (1%PA)	8% (14%PA)	NR	15% (34%PA)	22% (52%PA)	NR	11%	NR	10%
Starling et al. (27)	94	12% (9%PA)	9% (6%PA)	4% (3%PA)	NR	NR	17% (15%PA)	54% (102%PA)	33% (68%PA)	NR	12% (8%PA)	NR	11% (7%PZ)	26%
Gustafsson et al (28)	463	5%	4%	2%	35%	9%	12%	25%	6%	NR	0%	0%	15%	8%
Kohno et al. (29)	83	21% (41%PA)	NR	NR	31% (78%PA)	2%	21% (46%PA)	28% (92%PA)	11% (32%PA)	21% (41%PA)	2%	2% (3%PA)	8% (14%PA)	8%
Postmarket Approval Study (PAS) (30)	196	70%PA	NR	NR	450%PA	120%PA	NR	400%PA	NR	130%PA	NR	90%PA	<10%PA	35%
Arabia et al. (31)	450	NR	NR	NR	469%PA*	NR	NR	492%PA*	NR	12%PA*	0%PA*	NR	NR	36%
					144%PA**			84%PA**		36%PA**	0%PA**			

%PA : pour 100 patients -années ;

*Résultats rapportés pour une durée inférieure ou égale à 3 mois post-implantation ; ** Résultats rapportés pour une durée supérieure à 3 mois post-implantation

Accidents vasculaires cérébraux

Les taux de patients ayant eu un AVC, durant leur suivi, sont compris entre 5 % et 21 %. En termes de patients-années, le taux le plus important est observé pour l'étude PAS avec 0,7 patients-années concernés.

Trois études, concernant les LVAD, ont réalisé une analyse détaillée de la nature des AVC observés chez les patients implantés (26-28). La répartition entre les AVC ischémiques et les AVC hémorragiques est équilibrée avec un intervalle de différence quantifiable de [0% ; 5 %].

Infections et septicémies

Le pourcentage de patients ayant déclaré une infection, de manière globale, est rapporté dans 4 études (28-31). Ces infections concernent entre 31 et 35 % des patients dans les études de Gustafsson et *al.* (28) et Khono et *al.* (29). L'étude PAS (30) observe un taux d'infection de 4,5 pour 100 patients-année implantés. L'étude d'Arabia et *al.* (31) montre une diminution significative de ce taux d'infection en fonction du temps avec un taux de 0,39 infections pour 100 patients-mois dans les 3 mois suivant l'implantation et de 0,12 infections pour 100 patients-mois ($p < 0.0001$).

Le taux de patients ayant déclaré une septicémie au cours du suivi était inférieur à 10 % hormis pour l'étude PAS (30) dans laquelle le taux était de 1,2 septicémies pour 100 patients-années pour les patients implantés avec le dispositif SYNCARDIA.

Les infections concernant le câble d'alimentation du DACM sont décrites en patients-années dans 4 études (25-27, 29) avec des taux allant de 8 à 46 cas pour 100 patients-années. Dans le cadre de l'étude de Khono et *al.* (29) la moitié des infections sont survenues au niveau de la sortie du câble d'alimentation (26 sur 43 infections) et pour 4 patients, ces infections ont nécessité une intervention chirurgicale. Dans l'étude de Gustafsson et *al.* (28) le taux d'infections liées au câble d'alimentation n'est pas rapporté en patients-années mais précise que ces complications ont concerné 54 patients durant leur suivi.

Hémorragies

Les cas d'hémorragies rapportés pour les patients implantés avec un LVAD sont compris entre 25 et 54 %. Concernant les dispositifs biventriculaires, l'étude PAS (30) montre un résultat de 4 hémorragies pour 100 patients-années pour les patients implantés avec SYNCARDIA. Dans l'étude d'Arabia et *al.* (31), la comparaison avant 3 mois et après 3 mois montre une diminution significative du taux de patients souffrant d'hémorragie (492 %PA versus 84 %PA ; $p < 0.0001$).

Les cas d'hémorragies observées dans ces études sont majoritairement localisés au niveau gastro-intestinal. Entre 6 et 33 % des hémorragies décrites pour les LVAD sont d'origine gastro-intestinale. Aucune donnée détaillée n'est rapportée par les études évaluant les dispositifs biventriculaires.

Défaillances mécaniques et thrombose de pompe

Pour les études ayant inclus des patients implantés avec des assistances monoventriculaires gauches, des données concernant les défaillances mécaniques sont rapportées pour les dispositifs HEARTWARE et JARVIK 200 avec des taux compris entre 21 et 22 % (26, 29).

Parmi ces défaillances mécaniques, entre 0 et 12 % des patients implantés ont eu une thrombose de pompe (25, 27-29). Dans l'étude de Schmitto et *al.* (25), sur les 37 cas de thromboses observés, 18 cas (survenus chez 15 patients) ont nécessité un changement de la pompe (6 %).

Pour les assistances biventriculaires, l'étude PAS (30) observe un taux de 1,3 défaillances mécaniques pour 100 patients-années implantés avec le dispositif SYNCARDIA. L'étude d'Arabia et *al.* (31) ne montre pas de différence en termes de défaillances mécaniques majeures entre la période de 3 mois post-implantation et après ces 3 mois. Concernant les thromboses de pompe, seule l'étude d'Arabia et *al.* (31) a inclus dans son protocole leur évaluation mais finalement, aucune thrombose n'a été observée durant le suivi des patients.

Autres complications

D'autres complications sont rapportées tel que le risque d'hémolyse qui concerne entre 0 et 11 % des patients de 4 études (26, 28-30). Les cas d'insuffisances cardiaques droites, développées à la suite de l'implantation d'un DACM, sont également décrites dans 5 études et montrent qu'entre 8 et 15 % des patients développent cette complication (25, 27-30).

Décès

Selon les études les taux de décès sont compris entre 8 et 36 %. Ces taux varient en fonction du type de dispositifs implantés :

- pour les dispositifs monoventriculaires, le taux de décès le plus élevé observé concerne l'étude de Schmitto et *al.* (25) avec 29 % de patients décédés au cours de l'étude ;
- pour les dispositifs biventriculaires, le taux de décès est d'environ 35 %. L'étude PAS (30) précise que cette valeur concerne les patients toujours sous assistance.

Les causes de ces décès sont multiples et variables en fonction des études. Néanmoins, l'une des principales causes rapportées est la défaillance multiviscérale. Dans les études de Schmitto et *al.* (25), Gustafsson et *al.* (28) et Arabia et *al.* (31) la défaillance multiviscérale représente entre 36 % et 38 % des décès, toutes causes confondues. Dans l'étude PAS (30), environ un quart des décès sont dus à une défaillance multi-viscérale

Parmi les autres causes fréquentes de décès, les infections et les accidents vasculaires cérébraux représentent entre 10 et 25 % des cas en fonction des études (25, 27, 28, 30, 31). Dans le cadre des infections, ce sont plus particulièrement les septicémies qui ont été létales.

Conclusions

L'analyse globale des données recueillies à travers ces études met en évidence une grande hétérogénéité des résultats, qui est notamment due à :

- Une différence de conception méthodologique entre les études. Certaines études ont un plan d'analyse prospective alors que d'autres études ont une méthodologie d'analyse rétrospective ;
- De nombreuses données manquantes en fonction des critères évalués (données d'efficacité et données de sécurité) ;
- La non-homogénéité des groupes de patients (critères d'inclusion et de non-inclusion différentes, certaines caractéristiques des patients différemment renseignées) ;
- L'existence d'une variabilité dans la sélection et la prise en charge des patients dans les différents centres et selon les pays (durées de suivi différente, différents types de DACM, stratégie d'implantation différentes) ;
- La présentation des données de sécurité qui peut être différente en fonction du DACM étudié.

Tous ces éléments rendent difficile l'interprétation des résultats.

Néanmoins, certaines conclusions peuvent être dégagées en généralisant les résultats.

Les profils de patients implantés sont similaires sur certains critères, principalement en termes d'âge avec une moyenne d'environ 50 ans au moment de l'implantation et un profil majoritairement masculin. Seule l'étude de Kohno et *al.* (29) présente des données avec des patients plus jeunes, avec une moyenne d'âge d'environ 40 ans, et majoritairement féminine. Cette différence peut être expliquée par le fait que l'étude n'a inclus que des patients japonais ayant des caractéristiques différentes des populations européennes et nord-américaines, ainsi qu'une stratégie d'implantation de thérapie définitive.

Concernant les complications observées dans les différentes études, les défaillances multi-viscérales, les infections et les complications neurologiques sont les plus fréquentes. Dans le cadre de ces complications, celles-ci sont plus souvent observées dans les 6 premiers mois après l'implantation du DACM (28, 31).

L'étude de Starling et *al.* (27) a montré que l'implantation d'un DACM permet d'améliorer l'état fonctionnel et la qualité de vie des patients ainsi qu'un taux de survie plus élevé. Toutefois, l'implantation d'un DACM implique également des taux d'hospitalisations et de complications plus élevés.

Enfin, étant donné que les caractéristiques des patients ne sont pas différenciées en fonction de la stratégie d'implantation, il n'est pas possible d'identifier un groupe de patients représentatif pour chacune de ces situations. C'est pourquoi la généralisation des résultats selon la situation n'est pas possible.

b) Étude post-inscription FRANCEMACS

Le registre FRANCEMACS a été mis en place par la Société Française de Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire (SFCTCV) et les sociétés commercialisant des DACM inscrit sur la LPPR, en 2015, afin de pouvoir évaluer de façon exhaustive l'activité d'assistance circulatoire, en France, d'un point de vue quantitatif et qualitatif.

Dans le cadre de la mise en place de ce registre, une étude a été réalisée afin de répondre à la demande d'étude post-inscription formulée par la CNEDIMTS pour le renouvellement d'inscription de ces dispositifs.

Cette étude observationnelle, multicentrique, longitudinale a réalisé un suivi rétrospectif des patients implantés avec un DACM dans les centres français. Les patients ont été inclus sur une période de 2 ans (2015 et 2016) et ont été suivis en post opératoire jusqu'au gel de la base des données en 2018, ou jusqu'à l'explantation du dispositif, transplantation ou décès.

L'objectif de caractériser la population française implantée avec un DACM de longue durée et d'obtenir des données en vie réelle sur l'efficacité et la sécurité d'utilisation de ces assistances. Le suivi des patients primo-implantés a été réalisé sur une durée de 2 ans. L'ensemble des données est détaillé en **Annexe 5**.

Des objectifs secondaires ont été définis dans le but de décrire :

- Le nombre de DACM implantés,
- Le taux de survie post implantation,
- La durée moyenne passée sous assistance circulatoire,
- Le taux de patients transplantés, toujours sous assistance ou sevrés,
- Le taux de patients retournant à leur domicile,
- Le taux de complications hémorragiques, neurologiques, mécaniques et infectieuses.

L'exhaustivité de cette étude post-inscription est avérée en comparant le nombre de patients implantés aux données de ventes fournies par les fabricants. Pour 483 dispositifs vendus, 456 patients ont été inclus dans le registre.

	HEARTMATE II	HEARTWARE	JARVIK 2000	SYNCARDIA	EXCOR	TOTAL
Unités vendues (n)	208	151	56	51	17	483
Patients inclus (n)	199	133	54	53	17	456

Caractéristiques de la population

Un total de 456 patients a été inclus dans le registre avec la répartition suivante :

- 386 patients ont été implantés avec un DACM monoventriculaire gauche de type HEARTMATE II, HEARTWARE ou JARVIK 2000 ;
- 53 patients ont été implantés avec le cœur artificiel total SYNCARDIA 70cc ;
- 17 patients ont été implantés avec le dispositif mono et/ou biventriculaire paracorporel EXCOR. Parmi ces 17 patients, 7 ont été implantés avec un système biventriculaire et les 10 autres ont été implantés avec un système monoventriculaire.

Dans la suite de l'analyse, les résultats concernant le dispositif EXCOR seront détaillés individuellement étant donné que ce dispositif est destiné à être implanté chez une population pédiatrique.

Population adulte

Les principales caractéristiques de la population adulte du registre FRANCEMACS sont décrites dans le tableau suivant :

Tableau 29 : Caractéristiques des patients adultes du registre FRANCEMACS

	HEARTMATE II	HEARTWARE	JARVIK 2000	SYNCARDIA
Patients (n)	199	133	54	53
Age moyen (années)	57	56	65	49
Hommes (%)	86%	82%	77%	96%
Stratégie d'implantation (%)				
Attente de transplantation (inscrit sur liste d'attente)	35%	18%	0%	59%
Candidat potentiel à la transplantation	26%	36%	22%	26%
Thérapie définitive	27%	29%	70%	0%
Traitement de sauvetage	10%	9%	6%	15%
Attente de récupération	2%	8%	2%	0%
Profil INTERMACS (%)				
1	31%	50%	17%	57%
2	19%	16%	9%	26%
3	16%	15%	19%	18%
4	19%	12%	26%	0%
5 et plus	10%	7%	28%	0%
NR	7%	2%	2%	4%
Antécédents (%)				
Arythmie	40%	47%	35%	37%
Décompensations fréquentes	52%	50%	50%	54%
Chirurgie cardiaque	6%	10%	17%	13%
Pathologie carotide	1%	2%	2%	2%
ECMO	30%	41%	24%	60%
BCPIA	8%	20%	6%	25%
Dialyse	12%	12%	2%	9%
Diabète	23%	33%	30%	20%
Dont diabète insulino dépendant	41%	24%	73%	50%

	HEARTMATE II	HEARTWARE	JARVIK 2000	SYNCARDIA
Cancer (autre que lésion cutanée limitée)	7%	8%	9%	8%
AVC	6%	6%	0%	8%
AIT	2%	2%	4%	2%
BPCO traitée	5%	5%	0%	2%
Fibrillation atriale	23%	18%	13%	11%
Délai depuis diagnostic cardiaque initial				
< 1 mois	25%	35%	15%	32%
1 mois à 1 an	16%	19%	17%	8%
1 à 2 ans	7%	5%	9%	2%
>2 ans	41%	33%	54%	45%
NR (%)	12%	9%	6%	13%

L'âge moyen des patients adultes implantés variait selon les DACM entre 49 ans et 65 ans, avec une faible proportion de femmes (entre 4 % et 23 % selon les DACM).

Concernant la stratégie d'implantation, plus de la moitié des patients implantés avec un dispositif HEARTMATE II ou HEARTWARE HVAD étaient sur liste d'attente ou candidat potentiel à la transplantation. Le dispositif JARVIK 2000 était l'assistance monoventriculaire gauche la plus implantée dans le cadre d'une implantation définitive avec 70 % des patients concernés, contre moins d'un tiers des patients pour les dispositifs HEARTMATE II et HEARTWARE HVAD. Ce taux important de patients implantés avec le dispositif JARVIK 2000, dans le cadre d'une thérapie définitive, était corrélé à une moyenne d'âge élevé et vraisemblablement associé à des comorbidités contre indiquant à la greffe cardiaque.

Pour les autres indications d'implantation des DACM monoventriculaires gauche, entre 0 et 8 % des patients étaient implantés en attente de récupération et entre 6 et 10 % des patients étaient implantés dans le cadre d'un traitement de sauvetage. Pour le dispositif SYNCARDIA, la principale stratégie d'implantation était essentiellement la greffe cardiaque, avec 94 % des patients candidats potentiels à la transplantation ou inscrits sur liste d'attente. En parallèle, 15 % des patients implantés avec SYNCARDIA étaient en situation de sauvetage.

L'analyse des profils INTERMACS montre une répartition inégale de ces derniers avec la majorité des patients implantés possédant un profil de niveau 1 ou 2. Pour les dispositifs HEARTWARE, SYNCARDIA, la moitié des patients implantés présentaient un profil INTERMACS 1, correspondant au stade de gravité le plus sévère (« *crash and burn* »). En revanche, le profil INTERMACS des patients implantés avec le dispositif JARVIK 2000 était différent plus de la moitié d'entre eux (54 %) présentant un profil INTERMACS 4 et plus (non inotrope dépendant) et une pathologie cardiaque plus ancienne (en majorité supérieure à 2 ans).

En termes d'indicateurs de gravité de l'état fonctionnel cardiaque en pré-implantation, plus de la moitié des patients de la cohorte globale étaient sujets à des décompensations cardiaques fréquentes. Parmi

les autres comorbidités décrites, environ 30 % des patients implantés dans toute la cohorte avaient des antécédents d'utilisation d'ECMO dans. Ce taux était même doublé pour les patients de la cohorte SYNCARDIA.

Parmi ces patients adultes, la majorité d'entre eux avaient une insuffisance cardiaque diagnostiquée soit depuis plus de 2 ans (entre 33 et 54 %) soit dans le mois précédent l'implantation du DACM (entre 15 % et 35 %). Les patients de la cohorte JARVIK 2000 représentaient la borne supérieure de ces intervalles avec plus de la moitié d'entre eux diagnostiqués depuis plus de 2 ans, pouvant être associés à des patients ayant un profil d'insuffisance cardiaque chronique.

Population pédiatrique

Tableau 30 : Caractéristiques des patients pédiatriques du registre FRANCEMACS

	EXCOR
Patients (n)	17
Age moyen (années)	5
Hommes (%)	53%
Stratégie d'implantation (%)	
Attente de transplantation (inscrit sur liste d'attente)	76%
Candidat potentiel à la transplantation	18%
Thérapie définitive	0%
Traitement de sauvetage	0%
Attente de récupération	6%
Profil INTERMACS (%)	
1	47%
2	29%
3	12%
4	6%
5 et plus	0%
NR	6%
Antécédents (%)	
Arythmie	19%
Décompensations fréquentes	38%
Chirurgie cardiaque	6%
Pathologie carotide	0%
ECMO	38%
BCPIA	0%
Dialyse	6%

Diabète	0%
Dont diabète insulino-dépendant	0%
Cancer (autre que lésion cutanée limitée)	0%
AVC	0%
AIT	0%
BPCO traitée	0%
Fibrillation atriale	0%
Délai depuis diagnostic cardiaque initial	
< 1 mois	NR
1 mois à 1 an	NR
1 à 2 ans	NR
>2 ans	NR
NR (%)	NR

Le dispositif EXCOR a été implanté au sein d'une population pédiatrique (avec un âge moyen de 5 ans) avec un sexe ratio équilibré (1,1).

En termes d'indications, la principale stratégie d'implantation était essentiellement la greffe cardiaque, avec 95 % des patients candidats potentiels à la transplantation ou inscrits sur liste d'attente. En parallèle, 6 % des patients implantés avec le dispositif EXCOR étaient implantés avec un objectif de récupération de leur fonction myocardique.

L'analyse des profils INTERMACS montre que la majorité des patients implantés possédaient un profil de niveau 1 ou 2, avec 47 % des patients en choc cardiogénique au moment de l'implantation.

Néanmoins, par rapport à la population adulte, le profil des patients de la cohorte d'EXCOR présentait moins d'antécédents, voir aucun antécédent pour certains critères comme le diabète ou bien les complications vasculaires. Les principaux antécédents étaient la décompensation cardiaque et le recours à l'ECMO, avec environ 40 % des patients concernés.

Données d'efficacité

Population adulte

Les taux de survie à 12 mois, selon le profil INTERMACS des patients et selon la stratégie d'implantation sont présentés dans le tableau ci-dessous. Ces taux de survie ne renseignent pas sur la survie globale des patients car les données des patients décédés ou explantés ont été censurées.

Tableau 31 : Données de survie et devenir des patients adultes du registre FRANCEMACS

	HEARTMATE II (N=199)	HEARTWARE (N=133)	JARVIK 2000 (N=54)	SYNCARDIA (N=53)
Taux de survie à 12 mois (%)				
Taux de survie	63%	49%	43%	48%
INTERMACS 1-2	54%	50%	29%	41%

INTERMACS 3 et plus	69%	46%	49%	78%
Taux de survie à 24 mois				
Taux de survie	58%	37%	29%	48%
INTERMACS 1-2	50%	42%	29%	41%
INTERMACS 3 et plus	63%	30%	31%	NR
Taux de survie à 12 mois selon la stratégie d'implantation (%)				
Attente de récupération	100%	26%	NR	NR
Traitement de sauvetage	54%	17%	33%	38%
Attente de transplantation	69%	56%	NR	55%
Candidat potentiel à la transplantation	56%	59%	58%	38%
Thérapie définitive	62%	44%	40%	NR
Devenir des patients à l'issu du suivi				
Durée moyenne d'assistance (jours)	417	300	551	155
Taux de patients transplantés (%)	32%	30%	11%	42%
Taux de patients sevrés (%)	3%	1%	0%	0%
Taux de patients encore sous assistance (%)	24%	12%	15%	2%
Taux de retours vers le domicile (%)	8%	6%	4%	8%
Taux de sortie de l'hôpital vers un SSR (%)	56%	49%	44%	33%

Les taux de survie des patients à 12 mois étaient compris entre 43 % et 63 %, tous DACM confondus. A 24 mois de suivi, ces taux de survie étaient compris entre 29 et 58%, avec une diminution des pourcentages concernant les patients implantés avec une assistance monoventriculaire gauche. Le JARVIK 2000 est le LVAD avec le taux de survie le plus faible. Concernant le dispositif SYNCARDIA, le taux de survie restait identique à 12 mois et 24 mois (48%).

En fonction du profil INTERMACS, les taux de survie à 12 et 24 mois étaient supérieurs chez les patients présentant un profil INTERMACS de niveau 3 ou plus, excepté pour le dispositif SYNCARDIA pour lequel l'ensemble des patients présentaient des profils INTERMACS de niveau 1 ou 2.

Dans le cadre de la stratégie d'implantation, les taux de survie les plus bas sont retrouvés pour les patients en thérapie définitive (17 % à 54 %) et les plus élevés pour les candidats potentiels ou en attente de transplantation (38 % à 69 %). Le dispositif HEARTMATE II est la seule assistance monoventriculaire gauche pour laquelle la survie reste supérieure à 50 % quelle que soit la stratégie d'implantation. L'indication d'implantation avec les plus faibles taux de survie observés est dans le cadre d'un traitement de sauvetage, situation dans laquelle le patient est dans un état critique.

La durée d'assistance moyenne variait entre 300 et 551 jours pour les assistances monoventriculaires gauches tandis que pour le dispositif SYNCARDIA, cette durée était plus courte avec une durée moyenne de 155 jours.

Concernant le devenir des patients, entre 30 % et 40 % d'entre eux ont bénéficié d'un greffe cardiaque. Ce taux était de 11 % pour les patients de la cohorte JARVIK 2000 dû au fait qu'une majorité d'entre eux étaient implantés dans le cadre d'une thérapie définitive.

De plus, environ la moitié des patients étaient transférés vers un service de suite et de réadaptation SSR après l'implantation d'un DACM.

Population pédiatrique

Tableau 32 : Données de survie et devenir des patients pédiatriques du registre FRANCEMACS

	EXCOR (N=17)
Taux de survie à 12 mois (%)	71%
Taux de survie à 24 mois (%)	71%
Devenir des patients à l'issue du suivi	
Durée moyenne d'assistance (jours)	103
Taux de patients transplantés (%)	59%
Taux de patients sevrés (%)	12%
Taux de patients encore sous assistance (%)	29%
Taux de retours vers le domicile (%)	44%
Taux de sortie de l'hôpital vers un SSR (%)	6%

Les taux de survie à 12 mois selon la stratégie d'implantation (%) ne sont pas rapportés pour EXCOR.

Les taux de survie rapportés pour les patients implantés, à 12 mois et 24 mois, restaient identiques et supérieurs aux taux observés dans la population adulte, avec un taux de 71 %. En revanche, les taux de survie en fonction du profil INTERMACS n'étaient pas détaillés pour ces patients.

La durée d'assistance moyenne pour les patients implantés avec EXCOR était de 103 jours, soit une durée plus courte que celles observées dans la population adulte.

Concernant le devenir des patients, environ 60 % d'entre eux ont bénéficié d'un greffe cardiaque. Toutefois, 30 % des patients sont toujours sous assistance à l'issue du suivi, dans l'attente d'un greffon cardiaque compatible. Dans ce contexte, les résultats montrent également que pour ces patients pédiatriques, une majorité rentre à leur domicile après l'implantation.

Données de sécurité

Population adulte

Les complications ont été comptabilisées entre la date d'implantation et la date d'explantation ou la date de dernier suivi, si le dispositif d'assistance était toujours en place. Les résultats sont présentés dans le tableau suivant :

Tableau 33 : Évènements indésirables des patients adultes du registre FRANCEMACS

	HEARTMATE II (N=199)	HEARTWARE (N=133)	JARVIK 2000 (N=54)	SYNCARDIA (N=53)
Nombre de dysfonctions du dispositif (n)	49	39	8	9
Taux de dysfonctions du dispositif (%)	21% (24%PA)	21% (39%PA)	15% (15%PA)	11% (51%PA)
Nombre d'hémorragies (n)	116	105	69	35
Taux d'hémorragies (%)	34% (57%PA)	47% (106%PA)	57% (130%PA)	45% (198%PA)
Nombre d'infections (n)	223	198	68	67
Taux d'infections (%)	64% (110%PA)	65% (200%PA)	70% (129%PA)	70% (379%PA)
Nombre de troubles neurologiques (n)	52	42	37	19
Taux de troubles neurologiques (%)	25% (26%PA)	27% (42%PA)	39% (70%PA)	28% (108%PA)
Patients décédés (%)	31%	39%	48%	55%

%PA : taux pour 100 patients-années

En termes d'incidence, les complications les plus fréquentes, tous dispositifs confondus, sont les complications infectieuses, avec des taux supérieurs à 100 infections pour 100 patients-années pour chacun des DACM. Plus particulièrement, le taux de complications infectieuses pour le dispositif SYNCARDIA correspondait environ au double des taux des autres DACM.

In fine, le dispositif SYNCARDIA est le DACM pour lequel le nombre de complications est le plus élevé durant les 2 ans de suivi.

Concernant les complications rapportées pour les dispositifs monoventriculaires gauches, le plus haut taux de dysfonctions mécaniques est décrit avec le dispositif HEARTWARE (39 complications pour 100 patients-années). En revanche, les patients implantés avec le dispositif JARVIK 2000 sont ceux ayant les taux d'hémorragies et de troubles neurologiques les plus élevés avec respectivement 130 complications hémorragiques et 70 troubles neurologiques pour 100 patients-années.

Le taux de patients décédés au cours du suivi est compris entre 29 % et 55 %. Les principales causes de décès parmi les complications décrites sont les complications neurologiques de type AVC, ainsi que les complications liées aux infections. L'analyse de la survie des courbes Kaplan-Meier montre que la majorité de ces décès ont lieu durant les 3 premiers mois du suivi.

Population pédiatrique

Seul le nombre d'événements indésirables est rapporté pour le dispositif EXCOR. Les taux de complications n'ont pas été rapportés.

Tableau 34 : Évènements indésirables des patients pédiatriques du registre FRANCEMACS

	EXCOR (N=17)
Nombre de dysfonctions du dispositif (n)	5
Nombre d'hémorragies (n)	8
Nombre d'infections (n)	35
Nombre de troubles neurologiques (n)	4
Patients décédés (%)	29%

Les infections représentent la majorité des événements indésirables décrits (65 % des événements indésirables) avec 11 cas liés au dispositif. Néanmoins, aucune information n'est rapportée quant à leur fréquence.

Concernant les complications en lien avec le dispositif, 3 sont survenues avec un système monovenriculaire gauche et 1 avec un système biventriculaire

Concernant les patients décédés, les causes neurologiques représentent 50 % des cas.

Conclusions

FRANCEMACS est le premier registre français exhaustif présentant des données en vie réelle relatives au suivi de toutes les implantations de DACM.

La principale limite réside dans le caractère rétrospectif de l'analyse exposant à un risque de qualité des données recueillies variables et également à un biais de sélection. D'autre part, la description des événements indésirables reste très globale et limite l'interprétation concernant l'impact des complications décrites. L'absence d'individualisation des résultats par centre ne permet pas l'analyse de l'impact du niveau d'activité sur les résultats en termes d'efficacité et de sécurité.

Enfin, le dispositif le plus représenté dans l'étude, HEARTMATE II, n'est, à ce jour, plus primo-implanté et aucune donnée n'a pu être rapporté pour le dispositif HEARTMATE 3 (non commercialisé sur la période d'inclusion), limitant la transposabilité des résultats à la pratique actuelle.

Néanmoins, les chiffres concernant le nombre de patients inclus dans l'étude sont cohérents avec les données de ventes des fabricants et garantissent un bon niveau de représentativité de ce registre. Le faible taux de données manquantes rend les résultats exploitables en contraste avec les données intermédiaires parcellaires transmises lors du premier renouvellement d'inscription de ces dispositifs.

Les taux de survie observés dans l'étude FRANCEMACS ne sont cependant pas superposables aux taux de survie retrouvés dans les études internationales. A 1 an de suivi, ces taux de survie sont inférieurs à ceux des essais internationaux et des données des registres existants.

Les données FRANCEMACS mettent en évidence que les patients adultes implantés présentent un profil INTERMACS plus sévère que celui observé dans les études européennes et internationales

(majorité de patients avec un profil INTERMACS 1 ou 2). Ce profil INTERMACS correspond à un état circulatoire des patients extrêmement dégradé (patients souffrant d'insuffisance cardiaque terminale et hémodynamiquement instables) en étant l'une des causes potentielles de la surmortalité péri-opératoire observée, notamment dans les premiers mois post-implantation avec un taux de décès d'environ 40 %.

Concernant la population pédiatrique, les résultats portent sur de très petits effectifs mais montrent des taux de survie plus favorables que chez les patients adultes implantés, malgré des taux de complications également importants.

L'étude FRANCEMACS permet également d'observer des profils d'utilisation préférentiels en fonction de certains DACM. La première observation pouvant être faite concerne le dispositif JARVIK 2000 qui est implanté préférentiellement chez des patients âgés dans le cadre d'une thérapie définitive. Concernant les implantations du dispositif SYNCARDIA, celles-ci sont plus souvent réalisées avec des patients de sexe masculin, jeunes, et candidats potentiels à la transplantation. Les patients pédiatriques implantés avec le dispositif EXCOR sont très jeunes et principalement placés sur liste d'attente. Enfin, les dispositifs HEARTMATE II et HEARTWARE ont un profil d'implantation varié par rapport aux autres DACM.

In fine, les différences observées dans le registre FRANCEMACS par rapport aux données internationales peuvent s'expliquer sans doute au regard des différences majeures des caractéristiques des patients implantés en France et celles des patients implantés dans les autres pays européens et aux Etats-Unis.

3.3.5. Mise en perspective des données en vie réelle françaises et internationales

Plusieurs limites dans la comparabilité des données entre les registres sont mises en évidence. Tout d'abord, l'inclusion et le suivi des patients ne sont pas réalisés sur les mêmes périodes entre les différents registres. Les résultats doivent donc être analysés avec prudence étant donné que les pratiques et les dispositifs présents sur le marché peuvent être différents avec un impact sur les implantations réalisées et le devenir des patients.

D'autre part, le mode recueil de certaines informations d'un registre à l'autre est variable, avec notamment une analyse dans le temps concernant l'apparition des complications post-implantatoires. Les registres internationaux réalisent cette analyse sur plusieurs périodes alors que le registre FRANCEMACS rapporte des données sur le suivi global des patients. Cette différence limite la comparaison sur la fréquence d'apparition des complications.

Enfin, certains événements indésirables ne possèdent pas la même définition en fonction des registres. Un trouble hémorragique dans le registre INTERMACS est défini comme un saignement gastro-intestinal alors que dans le registre FRANCEMACS, l'hémorragie n'est pas définie (saignement GI, événement ayant nécessité la transfusion d'une unité de sang). Dans IMACS, un AVC hémorragique est distingué d'un saignement gastro-intestinal. Ces sous-groupes ne sont pas présents dans FRANCEMACS ou EUROMACS.

La première observation pouvant être faite concerne le profil des patients implantés avec une assistance circulatoire qui est globalement similaire entre les différents pays. Il s'agit d'une population majoritairement masculine, âgée d'environ 60 ans.

En revanche, l'état de leur fonction cardiaque au moment de l'implantation du dispositif est différent. Les patients français sont souvent implantés avec un profil INTERMACS 1, c'est-à-dire dans un état critique, et en situation de choc cardiogénique (17 à 50 % selon le dispositif implanté versus 14 à 17 % en Amérique), ce qui se traduit par un pourcentage élevé de patients inscrits sur liste d'attente au moment de l'implantation du DACM.

La greffe cardiaque restant la meilleure solution thérapeutique, il est intéressant de constater que 43 à 52 % des patients du registre INTERMACS sont en thérapie définitive. Ceci peut être expliqué par des conditions d'accès à la greffe difficiles (notamment la pénurie de greffons cardiaques). En France et en Europe, le DACM est aussi utilisé en tant que traitement de sauvetage ou en attente de récupération cardiaque. Ces stratégies d'implantation ne sont pas rapportées dans le registre INTERMACS.

La décision d'implanter lorsque la pathologie est déjà très avancée entraîne des conséquences importantes sur la survie sous assistance, allant de 42 % à 63 % à 1 an en France pour les patients implantés par un LVAD, par rapport à 83 % de taux de survie rapporté dans INTERMACS ou de 69 % d'EUROMACS. En effet, les patients présentant un profil INTERMACS 1-2 étant plus fragiles, leur chance de survie est réduite. Malgré cela, le taux de survie des patients dits « ambulatoires » (profils 3-4 à 7) reste faible en France comparé aux patients du registre INTERMACS. Le registre FRANCEMACS ne rapporte pas les causes de décès, qui sont souvent liées aux complications de ces dispositifs.

En termes de complications, les registres ont identifié les mêmes types d'événements indésirables avec notamment les infections et les hémorragies qui sont les plus récurrentes. Cependant, la comparaison entre les données internationales et françaises reste limitée étant donné que la chronologie des événements indésirables dans le registre FRANCEMACS n'est pas décrite. L'intérêt de ces données

seraient de pouvoir identifier si la survenue de ces complications est due à une prise en charge hospitalière mal adaptée ou bien durant le suivi. L'exploitation des bases de données médico-administratives serait susceptible de fournir ces informations, et serait susceptible de fournir des résultats exhaustifs, notamment sur les données de vie réelle.

L'exploitation de ces résultats permet de conclure que la spécificité des données françaises montre une extrême sévérité des patients implantés (majorité de profils INTERMACS 1 et 2 avec de nombreux antécédents et comorbidités), ayant pour conséquence une mortalité péri-opératoire qui reste importante mais une survie sur le long terme globalement similaire à celle des autres registres.

Ces résultats soulèvent donc la question d'adressage des patients lorsque l'implantation d'un DACM est nécessaire. L'un des points d'amélioration serait donc une optimisation des réseaux de prise en charge de l'insuffisance cardiaque pour permettre une prise en charge plus précoce des patients.

4. Positions des parties prenantes

Les Conseils Nationaux Professionnels d'Anesthésie-Réanimation et Médecine Péri-Opératoire, de Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire, et de Cardiovasculaire, ainsi que la Coordination Francophone pour le Développement de l'Assistance Cardiaque et la fédération France Greffe Cœur et/ou Poumons ont été consultés par écrit en tant que parties prenantes.

Une partie prenante est définie selon la HAS par toutes « Personnes ou groupes concernés ou susceptibles de l'être, directement ou indirectement, par les conséquences de la décision, notamment des milieux associatifs et des acteurs économiques ou professionnels, ou qui représentent l'intérêt général de groupes concernés par ces conséquences ». Cette sollicitation a été menée conformément à la procédure de consultation des parties prenantes mise en place par la HAS (37).

L'objectif principal de cette consultation visait à recueillir la position argumentée de ces parties prenantes en les sollicitant notamment sur les points suivants :

- Les conditions d'accès aux DACM pour les patients en attente de transplantation, en France ;
- Les conditions de prise en charge des patients adultes et pédiatriques implantés avec un DACM de longue durée (indications, suivi post-opératoire, besoins matériels, parcours de soins), en France ;
- Le profil INTERMACS des patients français par rapport aux données issues du registre nord-américain ;
- Les conditions d'activité des centres français réalisant l'implantation de DACM ;
- L'état de la pratique française actuelle de l'implantation des DACM ;
- L'intérêt du recueil de données cliniques en vie réelle pour les patients implantés avec un DACM en France.

L'Agence de la Biomédecine a également été consultée dans le cadre du partenariat existant avec la HAS (38). L'objectif principal de cette consultation visait à recueillir la position argumentée l'ABM sur les points suivants :

- Les conditions d'accès aux DACM pour les patients en attente de transplantation, en France ;
- L'influence de l'implantation d'un DACM sur l'accès à la greffe cardiaque pour les patients ;
- Les conditions d'activité des centres français réalisant l'implantation de DACM ;
- Le profil INTERMACS des patients français par rapport aux données issues du registre nord-américain ;
- L'impact du score cœur d'attribution des greffons dans les 5 prochaines années en France ;
- L'intérêt du recueil de données cliniques en vie réelle pour les patients implantés avec un DACM en France ;
- Les résultats actuels de la transplantation en France.

Une synthèse des principaux points est présentée ci-dessous :

La consultation des parties prenantes concernant l'actualisation des conditions de prise en charge des DACM de longue durée met en évidence une évolution positive de l'assistance circulatoire mécanique au cours de ces dernières années, avec le développement des dispositifs intracorporels monoventriculaires à flux continu, utilisables y compris en thérapie définitive.

Néanmoins, toutes convergent sur la nécessité d'une optimisation du parcours de soin de l'insuffisance cardiaque pour les patients éligibles à l'implantation d'assistances circulatoires en soulevant notamment la problématique de sa sous-utilisation en comparaison avec les pratiques d'autres pays comme l'Allemagne ou l'Amérique du Nord. De plus, dans un contexte de pénuries de greffon cardiaque et d'implantation en urgence dans la grande majorité des cas de LVAD, dans l'attente d'une greffe, il existe potentiellement, selon le CNP de Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire, une perte de chance d'accès à la greffe des patients sous ce type de DACM avec des délais d'attente long les exposant à une mortalité et une morbidité significative.

Plusieurs points d'amélioration ont été proposés au travers des réponses des parties prenantes afin de donner une meilleure visibilité au parcours de soins et déployer les ressources adéquates :

- Le parcours de soins de l'insuffisance cardiaque doit reposer sur une prise en charge multidisciplinaire et donne toute son importance aux « Heart team » pour assurer l'intégralité d'une prise en charge spécialisée complexe, impliquant des hospitalisations successives dans des services médicaux, chirurgicaux et de réanimation voire en hospitalisation à domicile ;**
- La mise en place d'une filière d'infirmier(e)s diplômé(e)s d'état (IDE) coordinateur(ice)s en lien avec le programme de DACM dans les centres planteurs pour le suivi régulier des patients tout au long de leur parcours de soins. Le CNP de Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire souligne même l'importance du suivi au long cours et de l'éducation thérapeutique de ces patients très spécifiques ;**
- La possibilité pour les LVAD monoventriculaires gauches d'être implantées chez les patients âgés 70 ans ou plus. Les CNP soulignent néanmoins le fait qu'il doit s'agir de patients sélectionnés à la suite d'une concertation pluridisciplinaire et que le bénéfice attendu soit suffisant ;**
- L'ensemble des parties prenantes encouragent à maintenir la complétion de la base de données française FRANCEMACS, qui apparaît indispensable avec la constante évolution des DACM d'un point de vue technique et technologique.**

Les réponses apportées par chaque partie prenante lors de la consultation à distance, sont reproduites en intégralité en **Annexe 6**.

5. Propositions de conditions de prise en charge des DACM actualisées

L'évaluation de l'assistance circulatoire mécanique en 2008 avait conduit la HAS à valider et recommander sa prise en charge en justifiant un fort niveau de progrès thérapeutique dans des indications de défaillance aiguë mono ou biventriculaire chez les patients insuffisants cardiaques.

Compte tenu des données disponibles et notamment des résultats à long terme de l'étude post-inscription FRANCEMACS ainsi que des recommandations, les évolutions suivantes des recommandations publiées en 2008 sont proposées :

5.1. Indications et contre-indications

Dans le cadre de l'implantation d'un DACM dans une indication de situation élective, la CNEDIMTS souhaite que le niveau de gravité INTERMACS soit précisé pour les patients en insuffisance cardiaque chronique évoluée avec défaillance mono ou bi ventriculaire, lorsque la vie est menacée malgré un traitement optimal.

Concernant la limitation d'implantation en fonction de l'âge, les données issues des différentes études montrent que des patients âgés de 70 ans ou plus, ont été implantés avec une assistance monoventriculaire gauche avec des résultats favorables en termes d'efficacité et de sécurité. Ainsi, la possibilité d'implanter un patient âgé de 70 ans ou plus devrait être soumise à une décision prise au terme d'une concertation pluridisciplinaire, et d'une réflexion intégrant un avis issu d'un comité d'éthique, afin de sélectionner les seuls patients pouvant en attendre un bénéfice suffisant.

Concernant les indications d'implantation des assistances monoventriculaires gauches, même si l'implantation de 2 VAD intracorporels n'est aujourd'hui n'est pas recommandée, certaines données ont mis en évidence l'implantation de VAD dans cette configuration. Dans la perspective d'une évaluation de cette pratique, une revendication de cette indication devra être documentée par des données cliniques, spécifiques au dispositif concerné.

Pour les deux situations précédentes, susceptibles de conduire à l'actualisation des indications d'implantation des DACM, la nécessité d'un recueil des données en vie réelle permettant de documenter la sécurité et l'efficacité demeure indispensable.

5.2. Centres

Les centres agréés pour la greffe cardiaque, avec expérience et compétence d'implantation de DACM de longue durée sont actuellement catégorisés en tant que centres de Niveau 1. La consultation des parties prenantes a montré que ces centres étaient en mesure de répondre aux besoins actuels sur le territoire national pour la prise en charge des patients en insuffisance cardiaque avancée.

Il est donc nécessaire que ces centres planteurs de DACM de longue durée puissent maintenir le renseignement de données sur l'activité d'implantation en France, notamment en termes de retour à domicile et sur la qualité de vie.

D'autres part, l'implication d'un personnel soignant qualifié tel que les IDE coordinateur(ice)s ou bien les perfusionnistes dans le parcours de soins des patients implantés semble être aujourd'hui indispensable pour renforcer le lien entre la ville et l'hôpital, notamment dans le cadre de l'attente de greffe. Des expérimentations déjà menées dans différents centres en France ont montré des résultats positifs et sont appuyés par les parties prenantes consultées.

Enfin, dans le cadre de l'optimisation du parcours de soins de l'insuffisance cardiaque au sein de ces centres, une place prépondérante doit être donnée à l'implication des « *Heart team* » pour l'implantation de ces DACM. Le profil multidisciplinaire de ces équipes de soins, en incluant au moins un chirurgien cardiaque, un cardiologue spécialisé dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque et un anesthésiste réanimateur doit permettre d'assurer une prise en charge spécialisée pour ces situations toujours complexes.

5.3. Données minimales exigibles pour toute future demande de remboursement en nom de marque

La réévaluation des conditions de prise en charge des DACM a permis d'actualiser les données de ces dispositifs en termes d'efficacité et de sécurité avec un suivi dans le temps et un nombre de patients inclus conséquent. Au vu de ces données, la CNEDIMTS a actualisé ses attentes en termes de données à fournir :

➔ Pour les nouveaux dispositifs d'assistance circulatoire mécanique

Pour l'inscription de nouveaux DACM sur la LPPR, la CNEDIMTS attend la présentation de données comparatives spécifiques, avec un nombre minimum de 50 patients implantés, par rapport à un DACM déjà inscrit sur la LPPR. Un suivi minimum de 12 mois pour chaque patient et un critère clinique (taux de succès défini *a priori*) comme critère de jugement principal sera nécessaire l'évaluation de l'efficacité du dispositif.

Dans les cas particuliers où la réalisation d'études comparatives n'est pas possible, une analyse par rapport à une cohorte historique pourra être envisagée.

➔ Pour les dispositifs d'assistance circulatoire mécanique déjà pris en charge sur la LPPR

Une actualisation des données est attendue pour les futures demandes de renouvellement. Dans ce sens, la poursuite de l'EPI FRANCEMACS qui est souhaitée par les CNP sollicités est soutenue par la CNEDiMTS.

Le maintien de ce suivi permettra de répondre aux attentes de la CNEDIMTS concernant l'efficacité et la sécurité (AVC, décès, infections) des DACM en pratique réelle avec notamment l'obtention de données sur le retour à domicile des patients et la qualité de vie. La réalisation de cette étude via l'intermédiaire du Système National des Données de Santé (SNDS) peut être envisagée afin de renforcer l'exhaustivité des données recueillies. Les données obtenues à l'issue de cette étude pourront également permettre de renseigner pour chaque centre un seuil d'activité pour l'implantation de DACM.

5.4. Population rejointe

En 2008, la population rejointe était comprise entre 100 et 150 cas par an, tout type de DACM confondus.

Une analyse du PMSI a été réalisée dans le cadre de cette actualisation des conditions de prise en charge des DACM en réévaluant la population rejointe des patients ayant été implantés avec un DACM, en France. Cette analyse a été réalisée sur la période de 2015 à 2019, en prenant en compte tous les DACM inscrits sur la LPPR.

Les données issues de cette analyse montrent une fluctuation du nombre d'implantations annuelles avec un nombre de patients implantés avec un DACM entre 2015 et 2019, compris entre 208 et 245 patients suivant les années. Cela représente une augmentation de près de 200 % du nombre de patients implantés sur les 20 dernières années.

La population rejointe actuelle est comprise entre 200 et 250 cas par an, tout type de DACM confondus.

5.5. 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). La prévalence estimée de l'insuffisance cardiaque chronique est évaluée entre 2,3 % et 3,6 % de la population adulte (soit entre 1,1 et 2 millions de patients) avec une augmentation de manière importante après 75 ans (plus de 10 %) (39). L'insuffisance cardiaque chronique est la cause de plus de 160 000 hospitalisations et de 70 000 décès par an (40). Cependant, aucune donnée ne permet de renseigner l'incidence de cette pathologie ni de distinguer l'incidence de l'IC aiguë de celle de l'IC chronique.

Les données épidémiologiques issues de registres étrangers concernant l'insuffisance cardiaque montrent des taux d'incidence annuels compris entre 2,2 et 4,6 cas pour 1 000 habitants (41). En appliquant ces taux à la population française au 1^{er} janvier 2021, le nombre de nouveaux cas serait compris entre 148 000 et 310 000. Néanmoins, il est difficile d'identifier la proportion de sujets susceptibles d'être implantés avec un DACM. En sachant qu'environ un tiers des personnes atteintes d'insuffisance cardiaque ont moins de 70 ans (42), l'estimation du nombre de nouveaux cas par an de moins de 70 ans serait comprise entre 49 000 et 103 000.

Aux Etats-Unis, les données permettant d'identifier la proportion de sujets susceptibles d'être implantés sont plus précises. Les statistiques américaines (AHA) rapportent que 6,2 millions d'américains sont atteints d'insuffisance cardiaque (43). Entre 100 000 et 250 000 patients auraient une insuffisance cardiaque en phase terminale réfractaire aux thérapies standards sans précision de l'âge (44).

Ainsi d'après ces données américaines, on peut estimer qu'entre 1,6 % et 4 % 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 ces 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 780 et 4 120 cas par an.

Ce calcul est présenté avec certaines réserves dues à un recours différent à l'ECMO et à la greffe dans la pratique américaine par rapport à la France.

La population cible des DACM est comprise entre 780 et 4 120 patients par an.

6. Conclusion

Depuis son évaluation par la HAS en 2008, les progrès technologiques de l'assistance circulatoire mécanique ont permis le développement de dispositifs intracorporels monoventriculaires à flux continu, utilisables y compris en thérapie définitive, au détriment des dispositifs paracorporels à flux pulsatile volumineux, de première génération, limités aux situations d'attente de transplantation ou de récupération de la fonction cardiaque.

Toutefois, l'insuffisance cardiaque avancée reste un problème de santé publique majeur en France, avec une augmentation continue sur les dernières décennies. Le travail réalisé dans le cadre de cette réévaluation a permis de confirmer que ces DACM de longue durée ont un rapport efficacité/risques qui reste favorable dans le cadre de leur utilisation dans le traitement des patients souffrant d'insuffisance cardiaque, que ce soit en attente de transplantation ou de récupération myocardique, ou comme thérapie définitive. Ces dispositifs se présentent comme une réelle alternative à la transplantation cardiaque qui reste le traitement de référence pour les patients en stade terminal d'insuffisance cardiaque.

En France, les chiffres récents ont montré que l'implantation de ces DACM représentait environ la moitié du nombre de transplantation cardiaque (1), montrant une meilleure pratique et une meilleure connaissance de l'effet de cette suppléance.

Ces dispositifs font l'objet d'une utilisation très encadrée ayant conduit à la mise en place d'une étude clinique spécifique à la pratique française (FRANCEMACS). Dans le cadre de cette réévaluation, une revue de la littérature et une consultation des parties prenantes concernées ont également été réalisées afin d'actualiser les conditions de prise en charge de ces DACM de longue durée. Les résultats de cette analyse ont montré que les patients implantés en France ont un profil plus sévère que dans le reste du monde mais que leur survie sur le long terme reste relativement similaire à celle rapportée dans les autres registres.

Néanmoins, ces résultats ont également mis en avant une « sous-utilisation » française persistante de cette technologie vis-à-vis d'autre pays avec notamment une implantation du DACM plus tardive en termes de profil de gravité. À cet effet, plusieurs pistes d'amélioration ont été proposées pour permettre d'optimiser la filière de prise en charge des patients insuffisants cardiaques telles que le renforcement de la prise en charge multidisciplinaire en donnant toute son importance aux « *Heart team* » spécialisées dans le choc cardiogénique, la mise en place d'une filière de personnels soignants (IDE coordinateur(ice)s ou perfusionnistes) dédiés au suivi post-implantatoire des patients, le maintien d'un suivi de l'efficacité et de la sécurité des DACM en pratique réelle avec l'obtention de données sur le retour à domicile des patients et leur qualité de vie ou encore la possibilité pour les dispositifs d'assistance monoventriculaire gauche (LVAD) d'être implantés chez les patients âgés 70 ans ou plus, en l'absence de comorbidités associées.

Même si la greffe cardiaque reste aujourd'hui la principale voie de traitement pour les patients souffrant d'insuffisance cardiaque terminale, ce rapport a pour principale vocation de renforcer le parcours de soins des patients, dans un contexte de pénuries de greffons en France, et de continuer à améliorer les résultats en termes de survie. Néanmoins, le besoin d'un avis du comité national d'éthique concernant la survie des patients implantés avec un DACM constituera un besoin nécessaire pour la continuité de ces travaux.

En parallèle, dans le cadre de ses différentes missions qui lui sont confiées, la HAS pourra également se pencher sur la question de l'accès à la technologie de l'assistance circulatoire pour les patients afin de mieux caractériser leurs profils et leurs besoins, notamment d'un point de vue démographique.

Table des annexes

Annexe 1.	Caractéristiques techniques des DACM pris en charge sur la LPPR	83
Annexe 2.	Historique des avis rendus par la CNEDIMTS sur les DACM	85
Annexe 3.	Données du PMSI	87
Annexe 4.	Recherche documentaire	89
Annexe 5.	Données de l'étude FRANCEMACS	94
Annexe 6.	Courriers et positions des parties prenantes	97

Annexe 1. Caractéristiques techniques des DACM pris en charge sur la LPPR

	EXCOR	SYNCARDIA 70CC	HEARTMATE II V2	HEARTMATE 3	JARVIK 2000	HEARTWARE
Fabricant	BERLIN HEART	SYNCARDIA SYSTEMS	THORATEC CORPORATION	THORATEC CORPORATION	JARVIK HEART INC.	MEDTRONIC
Distributeur France	BERLIN HEART	IST CARDIOLOGY	ABBOTT MEDICAL	ABBOTT MEDICAL	IST CARDIOLOGY	MEDTRONIC
Dimension	Pompe à sang à valve en PU :10 ml (Ø 6 mm) - 15 ml (Ø 9 mm) - 25 ml (Ø 9 mm) - 30 ml (Ø 9 mm) - 50 ml (Ø 12 mm) - 60 ml (Ø 12 mm) - 80 ml (Ø 12 mm) Pompe à sang à valves double ailette : Ø 12 mm	Diamètre : 9 cm Hauteur : 7,5 cm	Corps de la pompe : 4,3 cm x 8,1 cm (sans canules) Contrôleur : 12,7 cm x 3,5 cm x 8 cm	Corps de la pompe : 5,03 cm x 33,8 cm (sans canules) Contrôleur : 12,7 cm x 3,5 cm x 8 cm	Corps de la pompe : 2,64 cm x 8,13 cm Contrôleur : 18,5 cm x 3,81 cm x 7,62 cm	Corps de la pompe : 50 cc Contrôleur : 13,4 cm x 10,5 cm x 5,1 cm
Type d'assistance	Uni ou biventriculaire	Biventriculaire	Ventriculaire gauche	Ventriculaire gauche	Ventriculaire gauche	Ventriculaire gauche
Position	Extracorporel	Intracorporel - orthotopique	Intracorporel – cavité péricardique	Intracorporel – cavité péricardique	Intracorporel – cavité péricardique	Intracorporel – cavité péricardique
Débit max	Pompe à sang à valve en PU : 10 à 80 ml Pompe à sang à valves double ailette : 50 à 80 ml	9,5 L/min (pour chaque ventricule)	10 L/min	10 L/min	7 à 8,5 L/min	10L/min
Poids de la pompe	-	195 g	281 g	200 g	90 g	160 g
Source d'alimentation	Unité d'entraînement stationnaire IKUS Unité d'entraînement mobile EXCOR	Console COMPANION 2 (usage hospitalier) Console portable FREEDOM Pompe manuelle	2 batteries rechargeables amovibles Alimentation sur secteur Unité d'alimentation mobile à usage hospitalier	2 batteries rechargeables amovibles	1 batterie rechargeable amovible Chargeur/batterie de réserve (nuit)	2 batteries rechargeables amovibles

Autonomie des batteries	-	-	6 à 10 heures	15 à 17 heures	< 7 heures	4 à 6 heures
-------------------------	---	---	---------------	----------------	------------	--------------

Annexe 2. Historique des avis rendus par la CNEDIMTS sur les DACM

DACM	Type de demande	Date avis CNEDIMTS	SA/SR	ASA/ASR
HEARTMATE II	Inscription	12/12/2007	Suffisant	ASA I en l'absence d'alternative
	Complétant	01/06/2010	Suffisant	ASA I en l'absence d'alternative
	Renouvellement Modification	10/01/2012	Suffisant	ASR V par rapport aux DACM à flux continu ASA V par rapport aux DACM à flux continu
	Modification	09/07/2013	Suffisant	ASA V par rapport aux précédentes références d'HEARTMATE II
	Ajout référence	-		Ajout de la référence HEARTMATE II V2 au code LPP 1108202
	Complétant (10/01/2012)	25/03/2014	Suffisant	ASA V par rapport aux précédentes références d'HEARTMATE II
	Renouvellement	13/01/2015	Suffisant	ASR V par rapport aux autres dispositifs d'assistance circulatoire mécanique à flux continu
HEARTMATE 3	Inscription	22/03/2016	Insuffisant	
	Inscription	30/05/2017	Suffisant	ASA V par rapport au DACM HEARTMATE II.
HEARTWARE	Inscription	26/10/2010	Suffisant	HEARTWARE partage l'amélioration du service attendu de niveau I attribuée aux autres DACM évalués
	Modification	21/02/2012	Suffisant	ASA V par rapport aux autres références du DACM HEARTWARE
	Modification (complétant 26/10/2010)	09/10/2012	Suffisant	ASA V par rapport aux autres références du DACM HEARTWARE
	Renouvellement	07/10/2014	Suffisant	ASR V par rapport aux autres dispositifs d'assistance circulatoire mécanique à flux continu
	Changement société	-	-	Intégration de la société HEARTWARE à la société MEDTRONIC
	Complétant (07/10/2014)	26/03/2019	Suffisant	ASR V par rapport aux autres dispositifs d'assistance circulatoire mécanique à flux continu
JARVIK 2000	Inscription	12/05/2009	Suffisant	JARVIK 2000 partage l'amélioration du service attendu de niveau I attribuée aux autres DACM évalués

	Renouvellement Modification	14/05/2013	Insuffisant	
	Modification	04/11/2014	Suffisant	ASR V par rapport aux autres dispositifs d'assistance circulatoire mécanique à flux continu
	Complétant (14/05/2013)	10/10/2017	-	Nouvelles références de batteries incluses dans les kits d'implantation : 6 batteries Li-ion (JHI-301)
	Radiation	21/05/2019	-	Référence radiée : JHI-002
EXCOR	Inscription	26/10/2010	Suffisant	Partage d'amélioration majeure du service attendu (ASA I) avec les autres DACM évalués pour les patients de surface corporelle supérieure ou égale à 1,2 m ² ; Amélioration majeure du service attendu (ASA I) en l'absence d'alternative pour les patients de surface corporelle inférieure à 1,2 m ² .
	Renouvellement Modification	04/11/2014	Suffisant	ASR I par rapport à l'absence d'alternative (pas de greffon disponible) ASR V par rapport aux autres dispositifs d'assistance circulatoire mécanique à flux continu
	Radiation	07/11/2014	-	Références radiées : C21A-001, C27A-003, L20H-002, L20H-003
SYNCARDIA	Inscription (CARDIOWEST)	07/12/2010	Suffisant	ASA I en l'absence d'alternative
	Inscription	23/04/2013	Suffisant	ASA V par rapport au système CARDIOWEST TAH-t
THORATEC PVAD	Inscription	12/12/2007	Suffisant	ASA I en l'absence d'alternative
	Renouvellement	10/01/2012	Suffisant	ASR I en l'absence d'alternative
	Renouvellement	19/05/2015	Insuffisant	
HEARTMATE XVE	Inscription	12/12/2007	Suffisant	ASA I en l'absence d'alternative
	Modification	01/06/2010	Suffisant	ASA I en l'absence d'alternative

Annexe 3. Données du PMSI

Code LPP	PATIENTS distincts	2015	2016	2017	2018	2019
3414860	HEARTMATE II	113	105	76	11	6
3430362	HEARTMATE II V2					
3446890	HEARTMATE 3	0	0	13	129	135
3484843	HEARTWARE	66	75	65	49	43
3430126	JARVIK 2000	31	22	18	10	9
3459354	SYNCARDIA TAH 70Cc	22	23	24	13	20
3404465	PVAD Biventriculaire	6	6	2	0	0
3411353	EXCOR Uni-ventriculaire	5	4	5	2	9
3476430	EXCOR Biventriculaire	3	4	5	9	3
TOTAL patients distincts		245	239	208	222	223

Sexe ratio	2015	2016	2017	2018	2019
TOTAL patients FEMME	36	41	35	36	36
TOTAL patients HOMME	209	198	173	186	187
TOTAL patients distincts	245	239	208	222	223

Patients ≥ 70 ans	2015	2016	2017	2018	2019
Nombre de patients sous DACM ≥ 70 ans	27	31	28	31	36
Nombre de patients ≥ 70 ans sous DACM non contre indiquer ≥ 70 ans	10	17	8	22	26
Nombre de patients ≥ 70 ans sous DACM contre indiquer ≥ 70 ans	17	14	20	9	11
% mésusage ≥ 70 avec DACM contre-indiqués	7%	6%	10%	4%	5%

Nombre de centres ayant implanté par an :	2015	2016	2017	2018	2019
1 à 5 DACM	3	5	4	6	6
5 à 9 DACM	12	9	10	6	8
10 à 14 DACM	4	7	7	7	5
15 à 19 DACM	3	2	1	3	3
≥ 20 DACM	2	1	2	1	1

Nombre de centres ayant utilisé chaque année :	2015	2016	2017	2018	2019
Aucun LVAD	1	1	1	1	1
1 seul type de LVAD	12	14	8	8	9
2 types de LVAD	7	7	11	10	11
3 types de LVAD	4	2	2	4	2
4 types de LVAD	0	0	1	0	0

Centres	Nombre de DACM implantés				
	2015	2016	2017	2018	2019
540023264 - CHRU DE NANCY	6	8	11	10	10
670780055 - HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG	18	17	21	14	9
330781196 - CHU DE BORDEAUX	20	18	16	17	19
870000015 - C H U DE LIMOGES	5	2	12	0	0
380780080 - CHU DE GRENOBLE ALPES	10	4	6	3	6
630780989 - CHU DE CLERMONT-FERRAND	1	3	2	3	4
690781810 - HOSPICES CIVILS DE LYON	17	7	13	12	12
210780581 - CHU DIJON BOURGOGNE	7	9	6	9	10
250000015 - CHRU BESANCON	3	5	5	4	9
350005179 - CHRU RENNES	8	10	10	8	8
370000481 - CHU DE TOURS	6	4	5	10	2
750100125 - CHU PITIE SALPETRIERE APHP	39	47	32	38	32
750100208 - CHU NECKER ENFANTS MALADES APHP	2	2	5	2	3
750100232 - CHU PARIS NORD SITE BICHAT APHP	9	13	5	7	4
750803447 - CHU PARIS OUEST SITE G POMPIDOU APHP	7	12	12	11	10
920000684 - HOPITAL MARIE LANNELONGUE	12	6	4	7	9
940100027 - CHU HENRI MONDOR SITE HENRI MONDOR APHP	6	6	3	1	4
590780193 - CHR LILLE	13	10	12	10	14
140000100 - CHU DE CAEN NORMANDIE	7	6	6	5	8
760780239 - CHU ROUEN	7	5	4	5	2
310781406 - CHU TOULOUSE	11	14	12	17	16
340780477 - CHU MONTPELLIER	15	9	7	15	9
440000289 - CHU DE NANTES	8	11	6	3	9
130786049 - APHM DIRECTION GENERALE	9	11	5	12	16

Annexe 4. Recherche documentaire

Méthode

La recherche a porté sur les sujets et les types d'études définis en accord avec le chef de projet et a été limitée aux publications en langues anglaise et française.

Elle a porté sur la période de janvier 2015 à août 2020. Une veille a été réalisée jusqu'en mai 2021.

Les sources suivantes ont été interrogées :

- pour la littérature internationale : les bases de données Medline et Embase ;
- la Cochrane Library ;
- les sites internet publiant des recommandations, des rapports d'évaluation technologique ou économique ;
- les sites Internet des sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié ;
- les sources spécialisées en épidémiologie, économie, éthique, réglementation...

Cette recherche bibliographique a été complétée par une recherche manuelle réalisée à partir des références citées dans les articles retenus. La bibliographie des experts et les données fournies par les parties prenantes ont également été considérées comme sources d'information. Lorsque les études transmises par ces derniers répondaient aux critères de sélection définis pour la recherche documentaire, elles ont été intégrées à la bibliographie.

Bases de données bibliographiques

La stratégie d'interrogation des bases de données précise pour chaque question et / ou types d'étude les termes de recherche utilisés, les opérateurs booléens et la période de recherche.

Les termes de recherche utilisés sont soit des termes issus de thésaurus (descripteurs), soit des termes libres (du titre ou du résumé). Ils sont combinés avec les termes décrivant les types d'études.

Méthode

La recherche a porté sur les publications en langue anglaise et française.

Le tableau 1 présente de façon synthétique les étapes successives de cette interrogation dans la base de données Medline. Le nombre total de références obtenues par interrogation de cette base de données bibliographiques est de 1338.

Tableau 1 : Stratégie de recherche dans la base de données Medline

Type d'étude / sujet	Période
Termes utilisés	
Dispositif d'assistance circulatoire : Recommandations, conférences de consensus	01/2015- 08/2020

Etape 1	MESH.EXACT("Heart-Assist Devices") OR MESH.EXACT("Heart, Artificial") OR TI,AB(HEARTMATE) OR TI,AB(THORATEC PRE/0 PVAD) OR TI,AB(EXCOR) OR TI,AB(SYNCRDIA) OR TI,AB(CARDIOWEST) OR TI,AB(JARVIK) OR TI,AB(HEARTWARE) OR TI,AB(IMPELLA) OR TI,AB(REINHEART) OR TI,AB(RELIANT PRE/0 HEART) OR TI,AB(CIRCULITE) OR TI,AB(COREWAVE) OR TI,AB(CARMAT) OR TI,AB(mechanical PRE/0 assisted PRE/0 circulatory PRE/0 support) OR TI,AB(mechanical PRE/0 circulatory PRE/0 assist) OR TI,AB(mechanical PRE/0 circulatory PRE/0 support) OR TI,AB(ventricular PRE/0 assist PRE/0 device) OR TI,AB(Mechanical PRE/0 biventricular PRE/0 support) OR TI,AB(Heart PRE/0 Assist PRE/0 Devices) OR TI,AB(Mechanical PRE/0 assist PRE/0 device) OR TI,AB(artificial PRE/0 heart) OR TI,AB(LVAD) OR TI,AB(BIVAD) OR TI,AB(Biventricular PRE/0 assist PRE/0 device) OR TI,AB(Mechanically PRE/0 Assisted PRE/0 Circulatory PRE/0 Support) OR TI(VAD) OR TI(ventricular PRE/0 assist)	
ET		
Etape 2	TI(consensus) OR TI(guideline[*1]) OR TI(position PRE/0 paper) OR TI(recommendation[*1]) OR TI(statement[*1]) OR MESH.EXACT(health planning guidelines) OR DTYPE(consensus development conference) OR DTYPE(consensus development conference, NIH) OR DTYPE(guideline) OR DTYPE(practice guideline)	
Dispositif d'assistance circulatoire : Méta-analyses et revues systématiques		01/2015- 08/2020
Etape 1		
ET		
Etape 3	(TI(meta PRE/0 analys[*3]) OR TI(metaanalys[*3]) OR TI(systematic PRE/0 literature PRE/0 search) OR TI(systematic* PRE/0 literature PRE/0 review[*3]) OR TI(systematic* PRE/0 overview[*3]) OR TI(systematic* PRE/0 review[*3]) OR DTYPE(meta-analysis) OR DTYPE(systematic review) OR PUB(cochrane database syst rev)	
Dispositif d'assistance circulatoire : Essais contrôlés		01/2015- 08/2020
Etape 1		
ET		
Etape 4	(TI(random*) OR MESH.EXACT(cross-over studies) OR MESH.EXACT(double-blind method) OR MESH.EXACT(random allocation) OR MESH.EXACT(single-blind method) OR DTYPE(randomized controlled trial)	
Dispositif d'assistance circulatoire : Études prospectives		01/2015- 08/2020
Etape 1		
ET		

Étape 5	((TI(cohort*) OR TI(follow PRE/0 up PRE/0 stud*) OR TI(longitudinal PRE/0 stud*) OR TI(prospective PRE/0 stud*)) OR MESH.EXACT(cohort studies) OR MESH.EXACT(Follow-Up Studies) OR MESH.EXACT(longitudinal studies) OR MESH.EXACT(prospective studies)))	
Dispositif d'assistance circulatoire : Registres		01/2015- 08/2020
Étape 1		
ET		
Étape 6	(TI,AB(INTERMACS) OR TI,AB("IMACS") OR TI,AB("EUROMACS") OR TI,AB("J-MACS"))	
Épidémiologie de l'Insuffisance cardiaque en France		01/2015- 08/2020
Étape 7	(MJMESH.EXACT.EXPLODE("Heart Failure") OR TI(HEART PRE/0 FAILURE) AND (MJMESH.EXACT.EXPLODE("Mortality") OR MJMESH.EXACT("Prevalence") OR MJMESH.EXACT("Incidence") OR MJMESH.EXACT("Epidemiology") OR MJMESH.EXACT("Morbidity")) OR (MJMESH.EXACT("Heart Failure -- mortality") OR MJMESH.EXACT("Heart Failure -- epidemiology"))	
ET		
Étape 8	MESH.EXACT.EXPLODE("France") OR ab(france) OR ti(france)	

Tableau 2 – Liste des sites consultés

Académie de médecine
Bibliothèque Interuniversitaire de Santé
Bibliothèque médicale Lemanissier
Catalogue et index des sites médicaux francophones - CISMeF
Comité d'Evaluation et de Diffusion des Innovations Technologiques
Haute Autorité de Santé - HAS
Société française de cardiologie
Société Française de Médecine Générale
Adelaide Health Technology Assessment - AHTA
Agency for Healthcare Research and Quality – AHRQ

Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali - AGENAS
 American College of Cardiology
 American College of Physicians
 American Heart Association
 BC Guideline - British Columbia Guidelines and Protocols Advisory Committee
 British Cardiovascular Society
 British Society for Heart Failure
 California Technology Assessment Forum - CTAF
 Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - CADTH
 Centre fédéral d'expertise des soins de santé – KCE
 Centre for Reviews and Dissemination - CRD databases
 Clinical Knowledge Summaries
 Clinical Practice Guidelines database- CPG infobase
 CMA Infobase
 Cochrane Library
 Collège des médecins du Québec
 College of Physicians and Surgeons of Alberta - CPSA
 European Association for Cardio-Thoracic Surgery
 European Network for Health Technology Assessment
 European Registry for Patients with Mechanical Circulatory Support
 European society of cardiology
 Guidelines - Summarising clinical guidelines for primary care
 Guidelines and Audit Implementation Network / The Regulation and Quality Improvement Authority
 Guidelines International Network – GIN
 Health and Medicine Division
 Health Quality Ontario
 Health Services Technology Assessment Text - HSTAT
 Health Technology Assessment – International - HTAi
 Heart Failure Association
 Heart Failure Society of America
 Institut national d'excellence en santé et en services sociaux / Biologie médicale
 Institute for Clinical Evaluative Sciences
 Institute for Clinical Systems Improvement - ICSI
 International Network of Agencies for Health Technology Assessment - INAHTA
 International Society for Heart and Lung Transplantation Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support
 International Society of Heart and Lung transplantation
 Interventional Procedures – Surgical - ASERNIP-S

Medical Services Advisory Committee - MSAC

Ministry of Health of New Zealand

Ministry of Health Singapore - Clinical Practice Guidelines

MonashHealth - Centre for Clinical Effectiveness

National Coordinating Centre for Health Technology Assessment

National Guideline Clearinghouse - NGC

National Health and Medical Research Council - Australian Clinical Practice Guidelines Portal - NHMRC

National Heart Lung and Blood Institute - NHLBI

National Institute for Health and Care Excellence Guidance - Technology appraisals - NICE

National Institute for Health and Care Excellence - Evidence search - NHS Evidence

National Institute for Health Research - Health Technology Assessment programme - NIHR-HTA

National Institute for Health Research - Horizon Scanning Research & Intelligence Centre)

Pharmaceuticals and medical devices agency - PMDA

Scottish Intercollegiate Guidelines Network - SIGN

Technology Assessment Unit of the MUCH (McGill University Health Centre)

Toward Optimized Practice - TOP

Tripdatabase - Turning Research into Practice

U.S. Preventive Services Task Force – USPSTF

United States registry for adults receiving durable United States Food and Drug Administration–approved mechanical circulatory support devices (MCSDs)

Veterans Affairs Technology Assessment Program

Veterans affairs, Dep. Of Defense Clinical practice guidelines

Critères de sélection des articles

Pour être sélectionnées, les évaluations technologiques et les recommandations devaient répondre aux critères suivants :

- Publications supérieures à l'année 2015 ou évaluation la plus récente lorsqu'il en existe plusieurs provenant de la même source ;
- Recherche exhaustive des données de la littérature et définition précise des critères de sélection (période de recherche et critères d'inclusion des articles) ;
- Mention des critères de jugement retenus et de l'argumentaire les concernant, c'est à-dire efficacité (taux de survie, qualité de vie) et sécurité (taux de complications).

Pour les méta-analyses, les revues systématiques et les études contrôlées randomisées (ECR), les critères de sélection étaient les suivants :

- Publications supérieures à l'année 2015 (ou date d'implantation des patients de l'étude >2010) ou publication la plus récente lorsqu'il en existe plusieurs provenant d'une même étude ;
- Dispositifs faisant l'objet de l'étude avec marquage CE ;
- Études comparatives randomisées, ou non, multicentriques de plus de 50 patients ;
- Registres multicentriques de plus de 100 patients implantés mentionnant le protocole d'étude.

Annexe 5. Données de l'étude FRANCEMACS

Activité des centres	HEARTMATE 2	HEARTWARE	JARVIK 2000	SYNCARDIA TAH (70cc)	EXCOR
Nombre de centres implanteurs du DACM	14	14	6	11	6
Nombre de centres implanteurs <=5 DACM	4	5	2	9	6
Nombre de centres implanteurs >=10 DACM	9	5	3	1	0
Nombre max d'implantation du DACM par centre	22	30	16	24	5
Nombre de patients inclus	199	133	54	53	17 (dont 7 BIVAD)

Caractéristique des patients	HEARTMATE 2	HEARTWARE	JARVIK 2000	SYNCARDIA TAH (70cc)	EXCOR
Age moyen (années)	56,6	56,1	64,7	49,4	5,2
Age min (années)	16	17	35	19	<1
Age max (années)	78	75	78	70	15
Homme, n (%)	171 (85,9%)	103 (82%)	41 (77%)	51 (96,2%)	9 (52,9%)
Comorbidités, n/N (%)					
Arythmie	80/186 (43%)	67/126 (53%)	18/51 (33%)	19/52 (36,5%)	3/16 (18,6%)
Décompensations fréquentes	104/185 (56%)	63/127 (49%)	26/52 (50%)	28/52 (53,8%)	6/16 (37,5%)
Diabète	46/190 (24%)	42/128 (33%)	16/54 (29,6%)	10/52 (19,2%)	0
Insulino-dépendant	19/196 (10%)	10/128 (8%)	11/53 (20,8%)	5/53 (9,4%)	0
Dialyse	23/191 (12%)	16/133 (12%)	1/54 (1,9%)	5/53 (9,4%)	1/16 (6,25%)
Chirurgie cardiaque	12/192 (6%)	13/133 (10%)	9/54 (16,7%)	7/53 (13,2%)	1/16 (6,25%)
Pathologie carotide	2/188 (1%)	3/130 (2%)	1/53 (1,9%)	1/51 (19,6%)	0
Cancer (autre que lésion cutanée limitée)	13/ 188 (7%)	11/130 (8%)	5/53 (9,4%)	4/51 (7,8%)	0
ECMO	60/192 (31%)	54/133 (41%)	13/54 (24%)	32/53 (60,3%)	6/16 (37,5%)
BCPIA	15/189 (8%)	27/133 (20%)	3/53 (5,6%)	13/53 (24,5%)	0
Antécédents, n/N (%)					
AVC	12/186 (7%)	8/132 (6%)	0	4/51 (7,8%)	0
AIT	4/186 (2%)	3/132 (2%)	2/52 (3,8%)	1/51 (2,0%)	0
BPCO traité	10 /189 (5%)	6/131 (5%)	0	0	0
FA	45 /183 (25%)	24/128 (19%)	7/52 (13,5%)	6/48 (12,5%)	0
Délai depuis diagnostic cardiaque initial (% de patients)					
< 1 mois	25,00%	34,50%	14,80%	32,00%	NR
1 mois à 1 an	16,00%	18,70%	16,60%	7,50%	NR
1 à 2 ans	7,00%	4,50%	9,20%	1,80%	NR
>2 ans	40,50%	33,08%	53,70%	45,20%	NR
NR	11,50%	9,00%	5,50%	13,20%	NR
Stratégie d'implantation (% de patients)					
Candidat potentiel à la transplantation	26,0%	36,1%	0,0%	58,5%	17,6%

Attente de transplantation (inscrit sur liste d'attente)	34,5%	18,0%	22,2%	26,4%	76,4%
Attente de récupération	2,0%	7,5%	1,9%	0,0%	5,8%
Implantation définitive	27,0%	22,9%	70,4%	0,0%	0,0%
Traitement de sauvetage	10,0%	9,0%	5,6%	15,1%	0,0%
NR	0,5%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
INTERMACS (% de patients)					
1	30,50%	49,60%	16,67%	54,72%	47,00%
2	18,50%	16,00%	9,26%	24,53%	29,40%
3	16,00%	15,30%	18,52%	16,98%	11,70%
4	18,50%	12,20%	25,93%	0,00%	5,80%
5 et plus	9,50%	6,90%	27,78%	0,00%	0,00%
NR	7,00%	1,50%	1,85%	3,77%	5,80%

Données d'efficacité	HEARTMATE 2	HEARTWARE	JARVIK 2000	SYNCRADIA TAH (70cc)	EXCOR
Taux de survie généraux (%)					
Taux de survie à 1 mois (IC95%)	78,8% [72,4-83,9]	76,3% [68,1-82,7]	61,1% [46,8-72,6]	69,8% [55,5-80,3]	76,50%
Taux de survie à 6 mois (IC95%)	NR	NR	NR	48,3% [33,0-62,1]	70,70%
Taux de survie à 12 mois (IC95%)	62,6% [55,2-69,1]	48,5% [39,2-57,1]	42,6% [29,3-55,2]	48,3% [33,0-62,1]	70,70%
Taux de survie à 24 mois (IC95%)	58,0% [50,0-65,1]	37,3% [27,3-47,2]	28,8% [16,9-41,9]	48,3% [33,0-62,1]	70,70%
Taux de survie en fonction du profil INTERMACS (%)					
Taux de survie à 12 mois (IC95%) : INTERMACS 1-2	54,3% [43,1-64,1]	49,7% [37,9-60,5]	28,6% [8,8-52,4]	41,2% [24,4-57,3]	NR
Taux de survie à 24 mois (IC95%) : INTERMACS 1-2	49,9% [38,2-60,6]	42,3% [28,7-55,3]	28,6% [8,8-52,4]	41,2% [24,4-57,3]	NR
Taux de survie à 12 mois (IC95%) : INTERMACS 3-4	68,5% [57,4-77,2]	46,1% [30,7-60,2]	48,7% [32,5-63,2]	77,8% [36,5-93,9]	NR
Taux de survie à 24 mois (IC95%) : INTERMACS 3-4	62,8% [50,8-72,7]	30,4% [16,5-45,6]	30,5% [16,3-45,9]	NA	NR
Taux de survie en fonction de la stratégie d'implantation (%)					
Taux de survie à 12 mois (IC95%) : en attente de transplantation	68,7% [55,4-78,7]	56,4% [34,0-73,9]	NA	55,1% [33,2-72,5]	NR
Taux de survie à 12 mois (IC95%) : candidat potentiel à la transplantation	56,4% [41,0-69,2]	59,4% [43,1-72,4]	58,3% [27,0-80,1]	37,5% [12,5-62,9]	NR
Taux de survie à 12 mois (IC95%) : en implantation définitive	62,2% [47,7-73,7]	43,6% [27,9-58,3]	39,5% [24,2-54,4]	NA	NR
Taux de survie à 12 mois (IC95%) : en traitement de sauvetage	53,6% [29,5- 72,7]	16,7% [1,3-48]	33,3% [0,9-77,4]	37,5% [8,7-67,4]	NR
Taux de survie à 12 mois (IC95%) : en attente de récupération	100% [100-100]	26,3% [1,5-65,4]	NA	NA	NR

Devenir des patients (à l'issu du suivi)					
Durée moyenne d'assistance (jours)	417,2	299,8	551	155	68,5
Durée min d'assistance (jours)	11	3	194	37	17
Durée max d'assistance (jours)	1302	1089	992	374	287
Taux de patients transplantés, n (%)	64 (32%)	40 (31%)	6 (11,1%)	22(41,5%)	10 (58,8%)
Taux de patients sevrés, n (%)	6 (3%)	1 (0,75%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (11,7%)
Taux de patients toujours sous assistance, n (%)	48 (24%)	16 (12%)	8 (14,8%)	1 (1,8%)	5 (29,4%)
Sortie de l'hôpital vers domicile, n (%)	15 (7,5%)	8 (6,15%)	2 (3,7%)	4 (816%)	Après transplantation : 7 (43,7%)
Sortie de l'hôpital vers SSR, n (%)	111 (56%)	64 (49,2%)	24 (44,4%)	16 (33%)	Après transplantation : 1 (6,2%)

Complications	HEARTMATE 2	HEARTWARE	JARVIK 2000	SYNCARDIA TAH (70cc)	EXCOR
Dysfonctionnement du dispositif, n ; nombre pour 100 patients-mois %PM	49 ; 2,01%PM [1,45-2,57]	39 ; 3,28%PM [2,25-4,31]	8 ; 1,26%PM [0,39-2,13]	9 ; 4,24%PM [1,47-7,02]	5 ; NR
Saignements, n ; nombre pour 100 patients-mois %PM	116 ; 4,75 %PM [3,89-5,62]	105 ; 8,82%PM [7,14-10,51]	69 ; 10,87%PM [8,31-13,44]	35 ; 16,51%PM [11,04-21,97]	8 ; NR
Infections, n ; nombre pour 100 patients-mois %PM	223 ; 9,14 %PM [7,94-10,34]	198 ; 16,64%PM [14,32-18,96]	68 ; 10,72 %PM [8,17-13,26]	67 ; 61,60%PM [24,03-39,16]	35 ; NR
Troubles neurologiques, n ; nombre pour 100 patients-mois %PM	52 ; 2,13 %PM [1,55-2,71]	42 ; 3,53%PM [2,46-4,60]	37 ; 5,83%PM [3,95-7,71]	19 ; 8,96%PM [4,93-12,99]	4 ; NR
Taux de complication à 1 an, %					
Taux de dysfonctionnement du dispositif (IC95%)	18,1% [12,7 ; 25,5]	28,7% [19,2 ; 41,5]	17,0% [7,7 ; 35,2]	42,4% [16,3 ; 81,9]	NR
Taux de saignements (IC95%)	37,1% [30,2 ; 44,9]	56,7% [46,3 ; 67,5]	73,5% [58 ; 86,9]	63,6% [43,5 ; 83,4]	NR
Taux d'infections (IC95%)	68,3% [60,7 ; 75,6]	86,7% [76,8 ; 93,9]	81,0% [68,2 ; 91,0]	NA	NR
Taux de troubles neurologiques (IC95%)	27,6% [21,0 ; 35,7]	31,8% [23,2 ; 42,7]	44,4% [31,0 ; 60,5]	37,7% [24,2 ; 55,5]	NR

Annexe 6. Courriers et positions des parties prenantes

Agence de la Biomédecine



Direction générale

via RH, Délégué RH 15/02/2021/20-20-0202

La directrice générale

à

Madame la Professeur Dominique Le Goudelec
Présidente du Collège
Haute Autorité de Santé
2 avenue du Stade de France
93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX

A l'attention de Monsieur Hubert Galmiche
Chef du service évaluation des dispositifs

Saint-Denis, le 8 février 2021

Madame la Présidente,

Par un courrier du 18 décembre 2020, la Haute autorité de santé a souhaité recueillir l'avis de l'Agence de la biomédecine sur l'actualisation des conditions de prise en charge, par l'assurance maladie, des dispositifs d'assistance circulatoire mécanique de longue durée.

Comme vous le souligniez, le domaine des assistances circulatoires mécaniques de longue durée a beaucoup évolué au cours des dernières années, avec l'arrivée de nouveaux dispositifs et une meilleure connaissance de l'effet de cette suppléance. Aujourd'hui, les assistances de longue durée sont susceptibles d'offrir, pour les patients en insuffisance cardiaque terminale, une alternative temporaire ou définitive à la transplantation.

En la matière, la situation française se caractérise par un nombre d'implantations modeste au regard du nombre d'implantations d'assistance circulatoire de courte durée, mais aussi en comparaison avec ce qui est fait dans d'autres pays comme l'Allemagne ou les Etats-Unis ; les résultats qui restent largement méconnus.

Les indications et contre-indications ont été définies par les sociétés savantes, et les autorités compétentes ont fixé les conditions de remboursement de ces dispositifs.

L'Agence de la biomédecine a pour mission d'assurer un accès équitable à la transplantation pour tous les patients inscrits sur la liste nationale d'attente.

Il est certain que le système de répartition des greffons cardiaques oriente les pratiques médicales et donc le recours aux dispositifs d'assistance circulatoire.

Les règles de répartition des greffons en France sont actuellement fondées, pour l'essentiel, sur les caractéristiques biologiques des candidats. Ce système a délibérément cherché à ne pas prendre en compte les traitements reçus par les patients, afin de ne pas inciter à leur surutilisation. De façon différente, le système en place aux Etats-Unis, modifié à la fin de l'année 2018, est fondé sur l'utilisation des dispositifs d'assistance circulatoire mécanique de longue durée, ce qui fait de cette utilisation la voie la plus rapide pour accéder à une greffe.

Pour autant, dans le système français, l'*extra corporeal membrane oxygenation* (ECMO), qui est une assistance circulatoire de courte durée, donne des points au score de répartition des greffons, et, les patients sous assistance circulatoire de longue durée bénéficient de dérogations. Aujourd'hui, nous

2, avenue du Stade de France
93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX
Tél : 01 55 80 33 00 - Fax : 01 55 80 33 00

www.agence-biomedecine.fr

augmentation du nombre de candidats assistés par ECMO, alors que le nombre de nouveaux inscrits sous assistance circulatoire de longue durée n'a pas changé. La survie après la transplantation n'est pas différente entre les patients selon qu'ils ont, ou non, besoin d'une assistance circulatoire avant la greffe.

L'explication de la différence de profil des patients chez lesquels est implantée une assistance circulatoire de longue durée en France et aux Etats-Unis tient donc en grande partie à la différence entre les systèmes nationaux de répartition des greffons. Cependant, il existe d'autres explications. Ainsi, chez les patients qui ont une contre-indication à la greffe, l'absence d'adhésion à ces dispositifs de la part des cardiologues spécialisés dans l'insuffisance cardiaque semble jouer un rôle important.

L'intrication des activités d'assistance et de transplantation, qui concernent les mêmes patients et impliquent des équipes médico-chirurgicales de haute technicité, justifient aux yeux de l'Agence que seuls les centres autorisés pour la transplantation puissent également être autorisés pour l'implantation des assistances de longue durée. Concernant l'évaluation de ces centres, le taux d'échec de chacun d'entre eux devrait être pris en compte, en sus du niveau d'activité.

De manière générale, il faut constater l'absence d'information sur l'utilisation et les résultats généraux de l'assistance circulatoire de longue durée en France. Cette activité ne concerne au plus que quelques centaines de patients chaque année. Les données sont collectées dans le registre Franco-Macs de la Société Française de Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire. L'Agence de la biomédecine regrette de ne pas avoir accès à ces données, alors qu'elle dispose de données sur les patients sous assistance circulatoire de longue durée inscrits en liste d'attente de greffe. Aussi, si l'Agence devait avoir un avis sur les conditions de remboursement de ces dispositifs, elle suggérerait que ce remboursement reste conditionné à la bonne complétion de ce registre et à la publication des données qui y figurent. Par ailleurs, nous vous confirmons que nous sommes favorables à la poursuite de la collaboration entre nos deux institutions, avec le soutien de l'assurance maladie, dans le but d'analyser les données du Système National des Données de Santé (SNDS) concernant cette activité.

Espérant avoir répondu à vos interrogations, je vous prie d'agréer, Madame la Présidente, l'assurance de ma considération distinguée.



Emmanuelle CORTOT-BOUCHER
Directrice générale

- Les conditions d'accès aux DACM vous semblent-elles satisfaisantes, que ce soient pour les adultes et pour les enfants, et bien intégrées au parcours de soins de ces patients ? Avez-vous des propositions d'amélioration à formuler auprès de la Commission concernant les conditions de prise en charge des dispositifs ?

Je ne connais pas les conditions d'accès aux DACM pour les enfants mais pour les adultes, il est certain que nous n'implantons pas autant de DACM qu'il faudrait. Chaque année, environ 900 à 1000 patients sont inscrits sur liste d'attente de transplantation cardiaque. Un peu moins de la moitié seront greffés (1 donneur pour 2,1 receveurs) et en moyenne 250 patients seront implantés d'un DACM. Quid des autres patients ? Les patients ne nous sont pas adressés suffisamment tôt et lorsqu'ils le sont, bien souvent leur état ne permet plus de proposer la thérapeutique chirurgicale. L'implantation d'un DACM est généralement assimilée au traitement de la dernière chance alors qu'il faudrait l'aborder bien en amont au même titre que l'implantation d'un Défibrillateur automatique implantable. L'idée serait de mieux faire connaître le DACM aux Cardiologues car la plupart ne voient que les contraintes (batteries, câble, infections...) et oublient les avantages d'un tel dispositif (attendre la greffe sans épisodes de décompensation, améliorer la qualité de vie, vivre plus longtemps). Malheureusement, ces dispositifs sont mal connus.

- - L'information délivrée aux patients avant l'implantation vous semble-t-elle adaptée, que ce soit dans le cadre d'un projet thérapeutique d'attente de transplantation ou de thérapie définitive ?

Il y a autant d'organisations mises en place pour délivrer l'information aux patients qu'il y a de centres planteurs. Il y a en général, 2 cas de figures : en urgence ou programmé

Si le patient est déjà hospitalisé, intubé, ventilé, sédaté, l'équipe médicale va proposer le projet à la famille. Cela permet de savoir ce que le patient déciderait en échangeant avec sa personne de confiance. S'il est apte à recevoir l'information, nous allons à l'essentiel afin d'obtenir son accord

Si le patient est chez lui avec un état qui se dégrade, il est convoqué pour une consultation d'annonce où il rencontre dans le meilleur des cas l'ensemble de l'équipe qui le prendra en charge pour le DACM et son suivi (Cf vidéo sur le « parcours de soins d'un patient candidat à l'assistance cardiaque » www.cofdac.com)

L'information ne peut être adaptée que si l'organisation dans l'équipe est bien identifiée avec un chirurgien, un cardiologue et une infirmière coordinatrice en assistance cardiaque. Il est important de passer du temps à lui expliquer le projet thérapeutique (présentation et manipulation du DACM), le suivi mis en place (éducation thérapeutique sur le DM, les AVK et la réfection du pansement, la fréquence et le contenu des visites de suivi)

- - Les modalités de suivi post-hospitalier et d'accompagnement pour le retour à domicile, lorsque cela est possible, des patients sous DACM vous semblent-elles adaptées ?

Là aussi tout dépend de l'organisation mise en place par l'équipe hospitalière et de l'existence ou non du poste d'infirmière de coordination. Je travaille au CHU de Rennes et nous sommes le seul centre en France qui accompagne les patients au SSR et à domicile afin de former les médecins qui le prendront en charge après sa sortie d'hôpital.

L'infirmière est au cœur du réseau et permet de libérer du temps médical (Cf « Le rôle de l'infirmière coordinatrice d'assistance circulatoire mécanique » Revue Soins 09/04/2013)

- - Les actions prévues pour limiter les infections, en particulier au niveau des câbles percutanés, vous semblent-elles suffisantes ?

Je ne crois pas que les actions soient suffisantes pour limiter les infections de câble. Il faudrait travailler sur un protocole de soins en collaboration avec les équipes spécialisées dans les pansements. Pour éviter de multiplier les acteurs dans la réfection du pansement de câble abdominal, il faudrait à mon sens apprendre au patient à refaire son pansement seul en lui apprenant à bien se laver et décontaminer les mains, à manipuler les

compresses de façon aseptique. Je pense qu'il le ferait toujours de la même façon, qu'en cas de « faute » d'asepsie, le risque est moindre car ce sont ses propres germes et qu'il gagnerait en qualité de vie puisqu'il déciderait du moment où il refait son pansement sans être tributaire du passage de l'infirmier libéral. Cela ferait également faire quelques économies à notre système de santé ...

- - Le kit de prise en charge prévu pour 2 ans sur la LPPR pour chaque DACM permet-il de répondre aux besoins en « matériels » de ces patients à l'hôpital, en SSR et à domicile ?
Oui sans problème
- - Le SAV et la hotline patient répondent-ils convenablement aux attentes des patients ?

Le SAV et la hotline sont assurés par les équipes hospitalières puisque l'Industrie n'a pas à avoir de contacts directs avec les patients. Nous avons d'excellentes relations avec l'Industrie qui est très réactive dans nos demandes. Concernant la Hotline, comme il n'y a pas d'équipes d'astreintes pour ces patients, en général, la personne à contacter en cas d'urgence est le réanimateur de garde. Les infirmières de coordination ne sont joignables que la semaine en horaires de jour.

Existe-il d'autre risque particulier qui mériterait d'être porté à l'attention de la Commission dans une démarche visant à améliorer les conditions de prise de charge de ces DM pour les patients ?

Au risque de me répéter, il faut à mon sens une équipe pluri-disciplinaire pour bien prendre en charge ces patients et leur entourage qu'on oublie parfois

AVIS DU CNP anesthésie réanimation, médecine peri opératoire

Président Pr B Dureuil

Assistance circulatoire de longue durée. HAS

Groupe ALD Adultes:

Coordinateur: Olivier Bastien : olivier.bastien@biomedecine.fr

Bernard Cholley : bernard.cholley@aphp.fr

Adrien Bouglé : adrien.bougle@aphp.fr

Philippe Gaudard : p-gaudard@chu-montpellier.fr

Nicolas Nesseler : Nicolas.NESSELER@chu-rennes.fr

Karine Nubret-Le-CONIAT (Bordeaux) : karine.nubret-le-coniat@chu-bordeaux.fr

François Labaste (Toulouse) : labaste.f@chu-toulouse.fr

Philippe Bizouam philippe.bizouam@chu-nantes.fr

Groupe ALD Pédiatrie : coordinateur Philippe Mauriat : philippe.mauriat@me.com

Stéphane Lebel (La Timone, Marseille),

Nadir Tafer et Philippe Mauriat (Chu de Bordeaux)

Groupes constitués par la SFAR et l'ARCOTHOVA

1- Les conditions d'accès aux dispositifs d'assistance circulatoire de longue durée (DACM) vous semblent-elles adaptées pour permettre aux patients adultes et pédiatriques, en attente de transplantation, d'arriver à la greffe dans des conditions favorables en France ?

L'accès aux DACM repose d'abord sur la capacité médico technique des centres à assurer l'intégralité d'une prise en charge spécialisée complexe, impliquant des hospitalisations

successives dans des services médicaux, chirurgicaux et de réanimation voire en hospitalisation à domicile. Cette prise en charge, est donc par nature multidisciplinaire et sa durée particulièrement longue. La notion d'équipe « heart team » est ici très importante. Pourtant cette activité à la différence de la greffe d'organe, ne repose pas vraiment sur une autorisation.

Pour les patients éligibles à un « pont vers la transplantation », l'accès au DACM pose surtout la question de l'accès ultérieur à la greffe. L'allocation des organes cardiaques est depuis 2018 comme d'autres organes régulée par un score multidimensionnel permettant de classer la priorité en fonction de différents critères médicaux, éthiques et de compatibilité. Le risque vital existant pour les patients en attente avait fait prioriser les patients les plus instables, sous assistances courtes de type ECMO. De ce fait les patients stables sous DCAM et sans complications sont alors apparus défavorisés en termes de délai d'accès. Un correctif a été fait par l'Agence de la Biomédecine après validation par les professionnels et les associations de patients début 2020. Les conditions d'accès à la greffe sont surveillées régulièrement.

2- Les références prévues pour une prise en charge de 2 ans sur la liste des produits et prestations remboursables (LPPR) (kits de références hospitalières et ambulatoires) permettent-elles de satisfaire aux besoins de ces patients à l'hôpital, en SSR et à domicile ?

La mise en place d'un DACM sans projet de greffe (appelée « destination therapy ») est peu développée en France, contrairement à certains pays comme les USA ou l'Allemagne. Les raisons semblent liées à l'accès à la greffe plus favorable en France qu'en Allemagne et à une limitation de l'âge en France à 70 ans. Néanmoins ce projet thérapeutique ne peut se limiter à 2 ans, les dispositifs ayant pu dépasser pour certains 7 ans. Il est certain néanmoins que certains composants (batteries, contrôleur, etc) seront à remplacer durant cette période. Cette problématique est fréquemment posée en SSR. Un forfait après 2 ans pourrait être proposé.

3- L'utilisation des assistances circulatoires bi-ventriculaires ou de type cœur artificiel total est aujourd'hui limitée pour les adultes, dans un nombre de centres restreint et à certaines régions. Ces limitations vous semblent-elles en cohérence avec les besoins actuels ? Comment les patients présentant une défaillance bi-ventriculaire sont-ils pris en charge actuellement dans les centres n'utilisant pas ce type de matériel ?

L'apparition d'une défaillance bi ventriculaire est toujours redoutée après implantation d'un DACM monoventriculaire gauche. C'est un facteur connu d'échec et de mortalité, comme le confirme le nombre important de publications et de scores sur ce sujet. L'anesthésie réanimation a beaucoup collaboré avec les collègues cardiologues pour définir des critères échographiques ou cliniques. La situation actuelle est imparfaite depuis l'arrêt de commercialisation de la 1ère génération de BiVad pneumatiques Thoratec, et plusieurs projets de développement de dispositifs bi ventriculaires sont en cours. Il existe aussi la possibilité d'utiliser le BiVAD paracorporel pneumatique EXCOR de BerlinHeart, ce qui est fait quelques fois. La difficulté est le risque important de ces techniques après 12 à 14 jours d'ECMO.

Les équipes ont des pratiques reposant sur leur expérience et la possibilité d'avoir ou non les dispositifs d'assistance. L'ECMO ou l'ECMELLA (ECMO + Impella) est très utilisée en France lorsque la situation est évoquée avant la chirurgie et elle impose un accès rapide à la greffe. La découverte en post opératoire d'une défaillance droite après mise en place d'un LVAD nécessite le plus souvent la mise en place d'une Assistance droite de type ECMO (avec ou sans oxygénateur) ou d'une pompe de type Droite-Droite de type Levitronix CentriMag). Les DACM biventriculaires de longue durée ou cœur artificiel total (TAH), sont le système SynCardia pour certaines équipes avec un nombre d'implantation souvent faible, le Carmat pour 4 (±2) équipes dans le projet de recherche EFICAS, (étude EFICAS : évaluation de l'efficacité et de la sécurité du cœur Carmat en comparaison d'autres DCAM dont SynCardia)

ou l'utilisation « off label » de deux dispositifs LVAD droit et gauche (« Heartmate 6 » ou double Heartware). Les chirurgiens confirmeront l'importance également des critères anatomiques et de l'importance de dispositifs plus petits en taille. Il y a donc une problématique importante pour les patients qui présentent une défaillance biventriculaire, mis sous ECMO et qui n'auraient pas eu accès à la greffe, quelles qu'en soient les raisons, dans les 12 jours. Est-ce que tous les centres transplantateurs sont à même de proposer une assistance biventriculaire de longue durée ? Dans la négative cette issue pourrait être anticipée par un contact précoce avec un centre régional qui aurait l'expérience d'une de ces techniques, avec 2 hypothèses: Implantation dans le centre demandeur par l'équipe du centre expert ou transfert du patient vers le centre expert. Dans tous les cas une collaboration multidisciplinaire y compris avec le SAMU est nécessaire et souvent avec l'industrie.

Le groupe remarque également que les annexes avaient indiqué l'hypertension artérielle pulmonaire comme une contre-indication aux DACM. Or il est actuellement démontré par de nombreuses études qu'au contraire la mise en place d'un DACM permet d'éviter une greffe en urgence à haut risque, et permet de faire baisser en quelques mois les résistances artérielles pulmonaires. Il s'agit donc maintenant d'une indication reconnue.

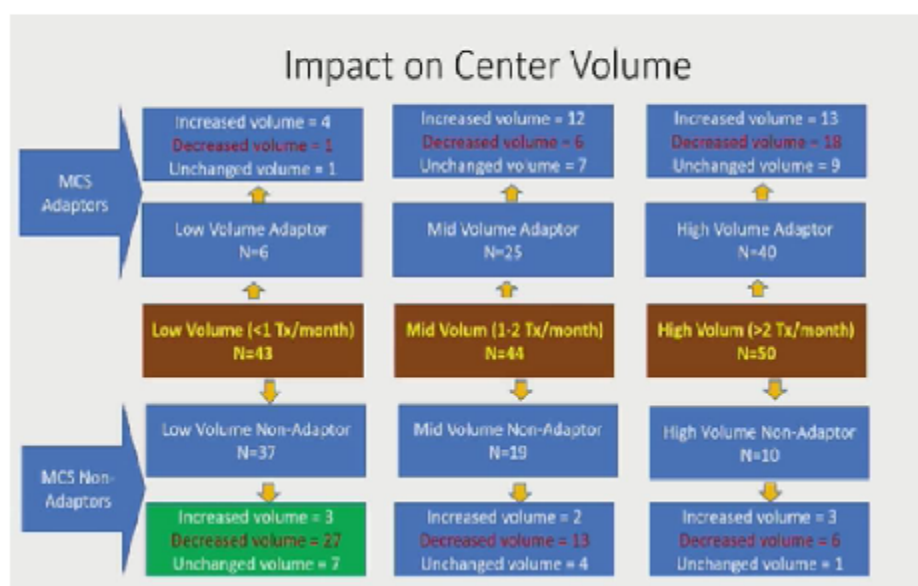
Ref : Mikus 2011, Torre-Amone 2010, Siddharth JACC 2016, Schmitto 2012 et 2020, Hanke 2020

4- La notion de seuil d'activité (ex : nombre annuel de DACM implantés) vous semble-t-elle adaptée dans ce contexte ?

Il a été montré dans une étude réalisée par l'Agence de la Biomédecine qu'il pouvait y avoir une corrélation entre volume d'activité et qualité des résultats y compris en appariant sur des facteurs de risque. Ceci rejoint des résultats d'études nord-américaines. Néanmoins le groupe privilégie la recherche et la surveillance de la qualité, comme cela a été mis en place en France par la systématisation du monitoring CUSUM. Ceci est en faveur d'un registre des assistances circulatoires plus fiable et accessible.

Il existe par ailleurs un effet de concentration des équipes par la nécessaire expérience indispensable à l'activité qui ne peut se concevoir que en associant greffe et assistance lourde. Cet effet a été montré dans une présentation US ci jointe. Les centres qui ne feraient que des greffes sans assistance lourde diminueraient leur activité de fait. Il est important par ailleurs d'étudier l'impact sur la territorialité de chaque modification, en termes d'accès ou de transfert et pour les équipes isolées ou insulaires.

Présentation EUMS 2020 :



Les deux méthodes basées sur le contrôle de la qualité ou le seuil peuvent par ailleurs avoir des effets propres de sélection des patients en négatif par une sélection trop sévère, ou par excès en incitant aux indications.

5- L'utilisation des LVAD dans la population pédiatrique (avec une surface corporelle adaptée aux indications d'usage de ces dispositifs) vous paraît-elle adaptée en France ? Nécessite-t-elle des ajustements qui pourraient entraîner des modifications particulières des conditions de prise en charge de ces dispositifs ?

La consultation du rapport médical et scientifique du prélèvement et de la greffe en France montre qu'il existe une trentaine de nouvelle inscription par an sur liste d'attente de transplantation cardiaque pédiatrique [1]. Après 1 an d'attente, les malades pédiatriques inscrits entre 2014 et 2019 ont 76% de chance d'être greffés. Le risque de décès en liste d'attente est élevé chez les malades pédiatriques (17%). Quatre-vingts pour cent des enfants décédés en liste d'attente sont des enfants de moins de 5 ans. En 2019, parmi les 34 nouveaux candidats pédiatriques à la transplantation cardiaque, 62% des nouveaux inscrits sont en Réanimation-USC, 23,5% sont sous ECMO, 12% ont une assistance ventriculaire mécanique. La notion de pénurie dynamique (greffon disponible mais pas au bon moment) rend nécessaire l'utilisation d'un système d'assistance.

On comprend donc que la problématique pédiatrique associe l'extrême technicité et un petit nombre de patient ce qui la distingue notablement de l'adulte.

Les différents types d'assistances à disposition des équipes pédiatriques :

1. L'ECMO veino-artérielle :

Actuellement, au sein des unités de réanimation pédiatrique, l'ECMO est en première intention, une technique de sauvetage dans le cadre de la prise en charge du choc cardiogénique réfractaire à une thérapeutique médicale. L'ECMO est très efficace dans le rétablissement du débit cardiaque. Elle impose très souvent la mise en place de moyen de décharge des cavités gauche nécessitant une compétence cardio-pédiatrique interventionnelle ou chirurgicale cardio-pédiatrique. Elle permet également le transport de jeunes patients vers un centre de référence.

L'ECMO constitue une solution de courte durée d'attente d'un greffon cardiaque pour un groupe d'enfant pour lesquels il existe une probabilité importante d'obtenir rapidement un greffon dans les 15 jours d'assistance (poids > 40-45 kg). C'est une solution temporaire et limitée pour les enfants présentant des critères prédictifs d'assistance de longue durée (poids <40 kg ; groupe sanguin rares ; immunisation ; nécessité d'une réhabilitation pré-transplantation). Dans ce contexte, l'ECMO est associée à une surmortalité lorsqu'elle est comparée à l'assistance ventriculaire para-corporelle pulsatile chez le grand enfant (S^2 cutanée entre 0,7 et 1,5 m²) et le petit enfant (S^2 cutanée <0,7 m) [2]. Elle est parfois la seule possible du fait d'une communication interventriculaire ou d'une malformation complexe.

2. L'assistance uni/bi-ventriculaire para-corporelle pulsatile (Excor-Berlin Heart®)

Elle permet une assistance ventriculaire mécanique uni-ventriculaire gauche, exceptionnellement uni-ventriculaire droite, parfois bi-ventriculaire. L'implantation se fait sur des candidats sélectionnés, dans le cadre d'une stratégie *bridge to-transplantation* avec une survie globale supérieure à 80% [2], exceptionnellement *bridge to decision* [3] et *bridge to recovery*.

La taille des canules (5, 6, 9, 12 mm) et la taille des ventricules (10,15, 25, 30, 50 et 60 ml) permettent théoriquement de proposer ce type d'assistance du nouveau-né à l'adolescent de 18 ans.

Les données d'une littérature assez abondante et cohérente suggèrent :

- Que l'assistance uni/bi-ventriculaire para-corporelle pulsatile offre une excellente modalité d'attente du « greffon idéal » avec diminution de la mortalité en liste d'attente. Ce bénéfice semble moins marqué pour les enfants de moins de 10 kg [4].
- Que le pronostic post transplantation des enfants sous assistance ventriculaire para-corporelle pulsatile en *bridge to transplant* est superposable à celui des enfants transplantés sans assistance préalable. Le recours à une ECMO avant implantation d'une VAD, dans le cadre d'une stratégie de *bridge to bridge*, semble impacter négativement le pronostic post-transplantation [5],[6].
- Les complications inhérentes à l'utilisation de ce type d'assistance sont dominées par l'hémorragique, les accidents vasculaires cérébraux ischémiques et/ou hémorragiques et les complications infectieuses. On comprend donc que la prise en charge de l'ensemble de ces morbidités ne peut se faire qu'au sein d'institution disposant d'un plateau technique pédiatrique polyvalent.
- Si le constructeur destine son matériel à toute la population pédiatrique à partir de 3 kg, la pratique montre que l'implantation en dessous de 10 kg et plus encore à partir de 5 kg est associé à une morbi-mortalité plus élevée comparativement au reste de la population pédiatrique [7].

3. Les assistances intracorporelles à flux continu :

La miniaturisation de la troisième génération du matériel d'assistance intra-corporelle à flux continu, largement implantée chez l'adulte, permet depuis quelques années son utilisation en

pédiatrie. Les principales pompes sont le HeartWare HVAD (Medtronic®) et HeartMate 3 (Abbott®).

- On note une tendance mondiale à l'augmentation du nombre d'implantation pédiatrique de ce type d'assistance [8], [9]. Les publications montrent :
- 70% des implantations concernent des enfants de plus de 40 kg (17% des implantations concernent des enfants de 20 à 40kg), mais de nombreux cas cliniques sont rapportés chez des enfants de moins de 5 kg avec un matériel adapté (Jarwick 2015) qui est en évaluation dans l'étude PumpKin.
- Les résultats sur l'objectif principal de survie après transplantation cardiaque sont excellents.
- La morbidité et plus particulièrement l'atteinte neurologique, est très inférieure à celle observée dans la cohorte assistée par assistance ventriculaire para-corporelle pulsée, principalement par un risque thrombo-embolique moindre.

4. Les cœurs totaux implantables

Le cœur total pulsatile implantable (Syncardia) avec 2 ventricules de 50 ml a été implanté chez des patients adolescents souffrant d'insuffisance cardiaque sur cardiomyopathies, ainsi que sur des cardiopathies congénitales monoventriculaires (type Fontan) avec de bons résultats [10].

Conclusion du groupe pédiatrie:

- 1) L'ECMO est une technique de prise en charge d'urgence du choc cardiogénique et ne constitue pas une technique d'assistance de l'enfant en insuffisance cardiaque terminale. Une fois implantée, et si la probabilité d'obtenir un greffon cardiaque de bonne qualité dans les 15 jours qui suivent est importante, l'ECMO peut être utilisée. Au-delà, la conversion vers une assistance de longue durée est souhaitable. Mais la mise en place d'un VAD après ECMO impacte négativement le pronostic post-transplantation.
- 2) L'assistance para corporelle pulsatile type Exco-Berlin Heart trouve sa place naturelle pour des enfants ayant des surfaces cutanées entre 0,4 et 1 m². La prise en charge des enfants de moins de 10 kg est techniquement très exigeante.
- 3) Au-delà d'1 m² de surface corporelle les assistances intracorporelles continues trouvent une place de choix. La littérature révèle d'excellents résultats sur la survie et la morbidité, notamment neurologique, significativement inférieure comparativement aux assistances pulsatiles. Ceci explique pourquoi certaines équipes élargissent les indications avec succès aux enfants avec surface cutanée inférieure à 0,5 m².
- 4) Il existe un gap technique pour les enfants de moins de 5 kg. Si la mise en place d'une assistance para-corporelle pulsatile reste techniquement possible, la prise en charge médico-chirurgicale reste très exigeante et grevée d'une surmortalité et d'une surmorbidité. Il existe une place pour des techniques d'assistances ventriculaire para-corporelle continues avec la mise sur le marché de nouvelle tête de pompe magnétique type Centrimag® ou Pedivas® [11].
- 5) La prise en charge de ces enfants au regard de la technicité, des exigences médicales et paramédicales pour espérer mener un projet de transplantation à son terme, ne peut se faire que dans des centres spécialisés, avec un plateau technique et humain multidisciplinaire spécialisé.
- 6) Actuellement, les centres hospitaliers français, possédant l'expertise en assistance cardiaque et transplantation pédiatrique, suivent les progrès techniques du matériel

d'assistance cardiaque dédié aux enfants. Ils ont la capacité d'intégrer ce matériel dans leur arsenal des moyens d'assistance cardiaque, afin d'en faire bénéficier leurs cohortes de patients pédiatriques. Les conditions de prise en charge de ces nouveaux dispositifs sont réalisables par tous les centres nationaux habilités à l'assistance cardiaque et la transplantation pédiatrique.

6- Quelles sont les raisons qui expliquent, selon vous, l'implantation de DACM chez des patients avec des profils INTERMACS plus avancés et des taux de survie inférieurs, comparativement aux données en vie réelle nord-américaines ?

Cette question rejoint la discussion sur le seuil et les effets de sélection des patients observés aux USA avec des patients moins graves, adressés plus tôt, et des donneurs d'organes plus jeunes.

Le groupe insiste sur la notion de « filière insuffisance cardiaque » insuffisamment mise en place, adressant des patients souvent en urgence et en instabilité alors que l'insuffisance cardiaque était connue, et l'importance de la collaboration inter établissement en réseau pour faire connaître la filière.

On regrette également que le registre ne permette pas une analyse multivariée et par modèle mixte comme c'est le cas en transplantation rénale.

Une étude nationale ou un encadrement des conditions d'exercice et de prise en charge des DACM permettrait de mieux définir les conditions réglementaires.

7- Le nombre de centres implantateurs de DACM vous semble-t-il suffisant en regard de l'activité de transplantation ? La notion de seuil pour l'activité vous semble-t-elle adaptée pour encadrer l'activité d'implantation des DACM ?

Plus que le nombre en valeur absolue, la notion d'accès territorial (cinétique d'accès à la greffe) et de suivi après implantation du DACM que ce soit en destination ou en bridge est importante. On peut aussi imaginer un suivi partagé comme cela existe déjà avec les infirmiers spécialisés « VAD coordinateurs ».

8- L'extension de l'activité d'implantation de DACM à des centres non transplantateurs vous semble-t-elle compatible avec le parcours de soins des patients en insuffisance cardiaque terminale, notamment ceux pour qui un projet de greffe est envisagé ?

Il nous paraît important de souligner la notion de décision collégiale en réunion multidisciplinaire. Si ces réunions peuvent être ouvertes à des centres non transplantateurs, l'implantation de DACM par des centres non transplantateurs qui sélectionneraient de fait des patients uniquement en destination therapy est illusoire, voire dangereuse, car il est admis que le projet initial peut évoluer.

La spécialité est actuellement inquiète des effectifs de soignants médicaux et paramédicaux spécialisés, et il paraît plutôt souhaitable de renforcer les équipes que d'en créer de nouvelles. La formation et le maintien des compétences est un point sensible non évoqué dans les questions. La formation est souvent assurée par les industriels, et une formation pratique académique indépendante paraît souhaitable.

Il est également rappelé que les patients sous DACM de longue durée peuvent nécessiter une chirurgie non cardiaque, et que pour l'anesthésie et la réanimation de ces patients très spécifiques, une compétence particulière acquise dans les centres qui gèrent couramment ces dispositifs, est indispensable.

9- Existe-il des postes d'infirmier(e)s « VAD coordinatrice » dans tous les centres en France ?

Ces postes sont particulièrement importants pour la sécurité des patients et leur suivi régulier tant pour les aspects techniques spécifiques que psychologiques. La plupart des centres ont mis en place ce type d'organisation qui devrait être obligatoire et financé selon les modalités du financement hospitalier.

10- Le recueil de données cliniques en vie réelle pour les patients implantés avec un DACM en France dans les 5 prochaines années vous semble-t-il encore nécessaire ? Existe-t-il des bases de données cliniques et/ou médico-administratives qui pourraient selon vous répondre à ce type d'attente ?

Les DCAM évoluent régulièrement sur le plan technique, de même que l'âge et le profil des patients. Il existe encore un travail d'analyse à faire sur les infections très fréquentes, le mode d'anticoagulation, les modes de prise en charge chirurgicaux ou médicaux, les facteurs de risque associés, l'hypertension artérielle pulmonaire, le risque d'insuffisance rénale en circulation non pulsée. Un registre permettant une analyse scientifique croisée avec les registres de greffe est indispensable comme c'est le cas dans l'insuffisance rénale.

Le registre de référence est américain, et il est efficace car obligatoire. Mais il ne prend pas en compte les spécificités de chaque pays comme l'accès à la greffe.

11- La contre-indication d'implantation d'un DACM pour les patients de plus 70 ans vous semble-t-elle toujours justifiée au regard des résultats cliniques dans cette population particulière ?

Plusieurs pays ont montré la possibilité d'implantation après 70 ans, voir 80 ans. L'anesthésie réanimation insiste sur le caractère mono défaillant de ces patients sélectionnés. Ce n'est pas la situation habituelle d'utilisation des scores de fragilité (« frailty ») très utiles dans certaines chirurgies, néanmoins un avis des gériatres pourrait être intéressant. Il existe des patients entre 70 et 75 ans mono défaillants qui pourraient bénéficier d'une implantation élective. Si leur état le permet, l'évaluation doit aussi intégrer des aidants nécessaires, capables de les aider et sécuriser à domicile. Dans tous les cas, il faut insister sur le suivi, et l'évaluation de la qualité de vie, qui reste souvent dans la littérature moins bonne qu'après une greffe, mais meilleure que sous traitement médical pur à ce stade.

12- Quel est l'intérêt des techniques mini-invasives d'implantation de DACM ?

Les chirurgiens sont plus à même de répondre à cette question. Les suites opératoires et le sevrage de la ventilation peuvent être favorisés, comme la 2ème intervention pour greffe rendue plus simple par la diminution des symphyses péricardiques.

13- Dans un contexte de décompensation cardiaque aigue sans antécédent d'insuffisance cardiaque chronique, quelle est la place respective des assistances circulatoires de courte et de longue durée ?

Pendant longtemps la France s'est distinguée des pratiques anglo-saxonnes par l'utilisation plus large des ECMO de courte durée. Indépendamment des pratiques médicales, l'allocation des greffons qui a priorisé en France l'accès des patients sous ECMO a encouragé cette pratique. Le nouveau score mis en place en 2018 et amélioré en 2020 doit permettre un rapprochement des pratiques, dont l'analyse d'impact est en cours.

D'ailleurs aux USA la modification des règles d'allocation des greffons cardiaques en 2018 a aussi entraîné une modification de pratique qui tend à se rapprocher des pratiques françaises (cf tableau ci-dessous).

On peut donc, non plus opposer des pratiques, mais imaginer des scénarii imbriqués comme une période d'attente avec ECMO notamment pour évaluer l'éligibilité à la greffe ou non, (soit greffe dans les 12 jours dans le système actuel du score national), soit décision d'assistance avec là aussi des choix entre des systèmes un peu plus long type Impella 5.0 ou supérieur, soit LVAD. Pour les atteinte biVentriculaire, décision de TAH selon l'état clinique.

Ref Trivedi ASAIO 2020, Teuteberg Ann thoracic surgery 2020

Patient Characteristics	Listed before October 2018	Listed After October 2018	P-value
ECMO @ listing	1.8%	2.7%	0.02
IABP @ listing	5.3%	10.3%	<.01
ECMO @ Tx	1.2%	7.6%	<.01
IABP @ Tx	9.4%	32.0%	<.01
LVAD @ listing	31%	29%	0.07
LVAD @ Tx	41%	24%	<.01
BiV @ listing	1.3%	2.1%	0.02
BiV @ Tx	2.5%	4.8%	<.01
Ischemia Time (hr) ^A	3.0 (2.3-3.7)	3.4 (2.8-4.0)	<.01
Distance (miles) ^A	82 (13-261)	243 (72-443)	<.01
Wait time (days) for Txed patients ^A	73 (24-189)	14 (6-35)	<.01
Transplantability ^A at: 1, 3, 6 months	19%, 36%, 48% (respectively)	31%, 42%, 45% (respectively)	<.01
1, 3, 6 month post-Tx mortality	4%, 6%, 7% (respectively)	5%, 15%, 23% (respectively)	<.01

Transplantability defined as ability to get transplanted score and was calculated as actuarial rate of transplant (Kaplan, Meier)

Trivedi J et al. ASAIO Journal, 2020

Références

Pédiatrie :

- 1- https://rams.agence-biomedecine.fr/sites/default/files/pdf/2020-09/RAMS_2019_ORGANES_GRF_C_PEDIA.pdf
- 2- Rosenthal D, et al. Adverse Events in Children Implanted with Ventricular Assist Devices in the US: Data from the Pediatric Interagency Registry for Mechanical Circulatory Support (Pedimacs). J Heart Lung Transplant. May 2016;35(5):569-77.
- 3- Fraser CD, et al. Prospective Trial of a Pediatric Ventricular Assist Device. N Engl J Med. Aug 9 2012;367(6):532-41.
- 4- Zafar F, et al. Pediatric Heart Transplant Waiting List Mortality in the Era of Ventricular Assist Devices. J Heart Lung Transplant. Jan 2015;33(4):S18.
- 5- Dipchand AI, et al. Ventricular Assist Device Support as a Bridge to Transplantation in Pediatric Patients. Journal of the American College of Cardiology. juill 2018;72(4):402-15.

- 6- Wehman B, et al. Modern Outcomes of Mechanical Circulatory Support as a Bridge to Pediatric Heart Transplantation. *The Annals of Thoracic Surgery*. juin 2016;101(6):2321-7.
- 7- Conway J, St. Louis J, Morales DLS, Law S, Tjossem C, Humpl T. Delineating Survival Outcomes in Children <10 kg Bridged to Transplant or Recovery With the Berlin Heart EXCOR Ventricular Assist Device. *JACC: Heart Failure*. janv 2015;3(1):70-7.
- 8- Ed Peng et al. An Extended Role of Continuous Flow Device in Pediatric Mechanical Circulatory Support. *Ann Thorac Surg* 2016 Aug;102(2):620-7.
- 9- Rossano JW et al. Outcomes of pediatric patients supported with continuous-flow ventricular assist devices: A report from the Pediatric Interagency Registry for Mechanical Circulatory Support (PediMACS). *J Heart Lung Transplant*. May 2016;35(5):585-90.
- 10- Arabia FA, Cantor RS, Koehl DA, et al. Interagency registry for mechanically assisted circulatory support report on the total artificial heart. *J Heart Lung Transplant* 2018;37:1304-12.
- 11- Maeda K, Rosenthal DN, Reinhartz O. Ventricular Assist Devices for Neonates and Infants. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu*. 2018 Mar;21:9-14.

Adulte :

Trivedi JR, Slaughter MS. "Unintended" Consequences of Changes in Heart Transplant Allocation Policy: Impact on Practice Patterns. *ASAIO J*. 2020 Feb;66(2):125-127.

Kirklin JK, Pagani FD, Goldstein DJ, John R, Rogers JG, Atluri P, Arabia FA, Cheung A, Holman W, Hoopes C, Jeevanandam V, John R, Jorde UP, Milano CA, Moazami N, Naka Y, Netuka I, Pagani FD, Pamboukian SV, Pinney S, Rogers JG, Selzman CH, Silverstry S, Slaughter M, Stulak J, Teuteberg J, Vierecke J, Schueler S, D'Alessandro DA. American Association for Thoracic Surgery/International Society for Heart and Lung Transplantation guidelines on selected topics in mechanical circulatory support. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2020 Mar;159(3):865-896.

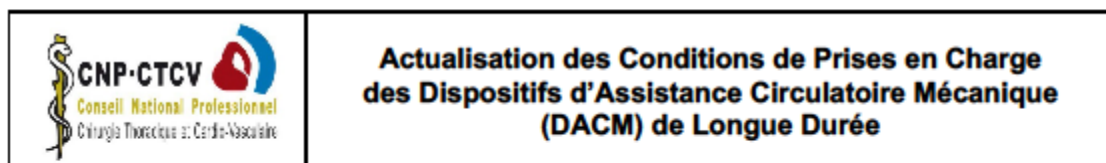
Teuteberg JJ, Cleveland JC Jr, Cowger J, Higgins RS, Goldstein DJ, Keebler M, Kirklin JK, Myers SL, Salerno CT, Stehlik J, Fernandez F, Badhwar V, Pagani FD, Atluri P. The Society of Thoracic Surgeons Intermacs 2019 Annual Report: The Changing Landscape of Devices and Indications. *Ann Thorac Surg*. 2020 Mar;109(3):649-660.

Torre-Amione G, Southard RE, Loebe MM, Youker KA, Bruckner B, Estep JD, Tierney M, Noon GP. Reversal of secondary pulmonary hypertension by axial and pulsatile mechanical circulatory support. *J Heart Lung Transplant*. 2010 Feb;29(2):195-200.

Mikus E, Stepanenko A, Krabatsch T, Loforte A, Dandel M, Lehmkuhl HB, Hetzer R, Potapov EV. Reversibility of fixed pulmonary hypertension in left ventricular assist device support recipients. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011 Oct;40(4):971-7.

Hanke JS, Rojas SV, Mahr C, Schmidt AF, Zoch A, Dogan G, Feldmann C, Deniz E, Molitoris U, Bara C, Strüber M, Haverich A, Schmitto JD. Five-year results of patients supported by HeartMate II: outcomes and adverse events. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2018 Feb 1;53(2):422-427.

Hanke JS, Haverich A, Schmitto JD. Right heart failure after left ventricular assist devices: Surgical considerations. *J Heart Lung Transplant*. 2016 Mar;35(3):395-396.



Paris, le 31 Janvier 2021

Madame, Monsieur,

Vous avez sollicité le Conseil National Professionnel de Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (CNP-CTCV) en tant que partie prenante pour l'actualisation des conditions de prise en charge des Dispositifs d'Assistance Circulatoire Mécanique de longue durée.

Vous trouverez ci-dessous les réponses aux questions soulevées par le Service Évaluation des Dispositifs de la Haute Autorité de Santé par des experts nationaux mandatés par le CNP-CTCV. Ces experts ont émis des recommandations fondées sur les données de la littérature et leur propre expérience dans le domaine des DACM de longue durée.

Très cordialement

Pr Pascal Thomas
Président du CNP-CTCV



Professeur P. THOMAS
Directeur de Chirurgie Thoracique et
Cardiovasculaire - Hôpital de la Croix-Rouge
Chambre des Députés - 12113 Marseille cedex 03
N° de téléphone : 04 91 38 11 17 - 04 91 38 11 18 - 04 91 38 11 19

1. Les conditions d'accès aux DACM vous semblent-elles adaptées pour permettre aux patients adultes et pédiatriques, en attente de transplantation, d'arriver à la greffe dans des conditions favorables en France ?

Réponses chez l'adulte :

Le parcours de soins d'un patient justifiant l'implantation d'un DACM de longue durée dans l'attente d'une greffe cardiaque va comporter 2 temps qui vont conditionner son accessibilité à la greffe cardiaque :

- L'implantation du DACM qui sera, en fonction du type de défaillance ventriculaire, soit un DACM de type bi-ventriculaire ou cœur artificiel total, soit un DACM de type mono-ventriculaire gauche,
- L'inscription sur liste de greffe cardiaque du patient sous DACM de longue durée et son délai d'attente sur liste avant la transplantation cardiaque.

Ainsi les conditions d'accès aux DACM pour les patients adultes en attente de transplantation cardiaque en France ne sont pas équivalentes en fonction du type de DACM implanté, à savoir : les DACM de type bi-ventriculaire ou cœur artificiel total et les DACM de type mono-ventriculaire gauche. Alors que les 24 centres autorisés par les ARS à réaliser une greffe cardiaque disposent d'une expérience dans l'implantation d'un DACM mono-ventriculaire gauche, tous n'offrent pas la possibilité d'implantation d'un DACM bi-ventriculaire ou cœur artificiel total.

En effet pour les patients adultes implantés d'un DACM dans l'attente d'une greffe cardiaque, le délai d'attente sur liste de greffe varie en fonction du type DACM. L'Agence de la Biomédecine a mis en place un système d'attribution des greffons cardiaques en 2018 : le Score Cœur [1]. Le Score Cœur, qui permet l'accès à la greffe, est basée sur le calcul de l'index de risque cardiaque (ICAR) à partir d'une fonction de risque de décès en liste d'attente qui dépend de 4 variables : la présence d'une assistance circulatoire de courte durée, les peptides natriurétiques (BNP ou NT-ProBNP), le débit de filtration glomérulaire (méthode MDRD) et la bilirubine totale (1). A ce score s'ajoute une composante expert adulte permettant une priorisation de certains patients dans certaines conditions en leur attribuant 900 points avec un délai d'attribution variant de 0 à 3 mois [1].

Le Score Cœur est donc associé à un accès différent à la greffe en fonction du type DACM:

- **Les patients porteurs d'un DACM de type bi-ventriculaire ou cœur artificiel total** bénéficient d'une composante expert adulte permettant l'acquisition d'un Score Cœur de 900 points avec un délai d'attribution de 3 mois. Ceci permet à cette catégorie de patient un accès priorisé à la greffe [1, 2].
- **Les patients porteurs d'un DACM de type mono-ventriculaire gauche** avaient initialement un accès limité à la greffe avec le Score Cœur en dehors d'une composante expert adulte, à savoir l'apparition d'une complication sous assistance mono-ventriculaire gauche de type : thrombose de l'assistance, dysfonction du DACM, hémorragie sous DACM, infection du DACM.

Ainsi sur le suivi 2018-2019, pour les patients inscrits sur liste de greffe, l'incidence cumulée d'accès à la greffe pour les patients sous DACM de longue durée était significativement diminuée par rapport aux patients ambulatoires en attente de greffe, et l'incidence cumulée de mortalité en liste d'attente était significativement augmentée dans le groupe DACM comparativement au groupe ambulatoire (Figure 1) [3].

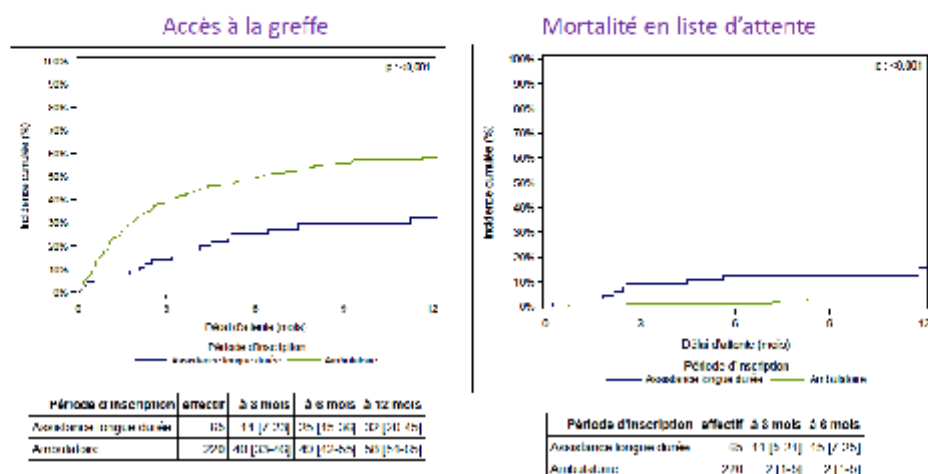


Figure 1 : Incidences cumulées d'accès à la greffe (gauche) et de mortalité en liste d'attente (droite) pour les patients ambulatoires versus les patients sous DACM de longue durée de Janvier 2018 à Mars 2019 [2].

Pour corriger l'accessibilité à la greffe de cette catégorie de patient, la mortalité en liste d'attente et la réalisation de la greffe cardiaque en dehors d'une complication liée au DACM, l'Agence de la Biomédecine a modifié l'allocation des greffons à cette population spécifique, en Janvier 2020. Désormais, tous les 5 donneurs proposés, les patients porteurs un DACM mono-ventriculaire gauche sans composante expert adulte sont priorisés avec un Score Cœur de 750 points [3]. L'évaluation de l'impact de cette mesure est limitée du fait de sa mise en place début 2020 et du peu de recul dont nous disposons à ce stade. Les résultats préliminaires sur les 8 premiers mois de l'année 2020 montrent que la proportion de patients sous DACM greffés reste identique mais qu'une plus grande proportion de patients avec un DACM de longue durée est greffée sans complication (Figure 2) [3].

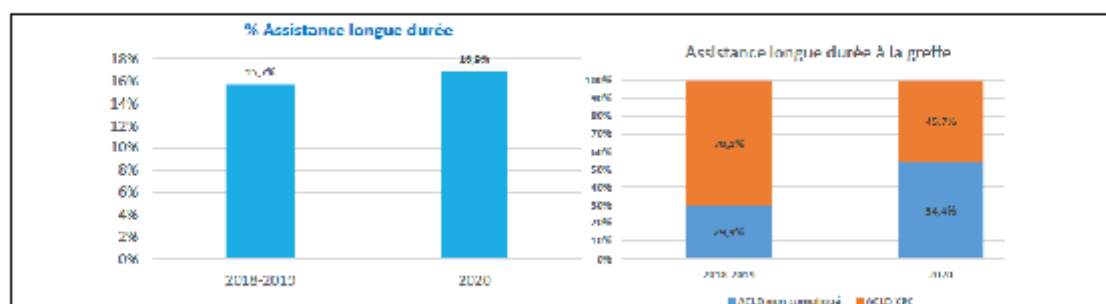


Figure 2 : Évolution de l'accès à la greffe depuis la mise en place de la modification du Score Cœur pour les DACM mono-ventriculaire gauche [3].

Les patients porteurs d'un DACM de type mono-ventriculaire gauche dans l'attente d'une greffe cardiaque ont donc actuellement une perte de chance pour l'obtention d'une greffe cardiaque. De plus il est important de souligner que ces patients sont implantés dans un contexte d'urgence dans la très grande majorité des cas (profil INTERMACS 1 à 3) à savoir des patients en choc cardiogénique sévère avec 29,2% des patients sous assistance circulatoire mécanique de courte durée [4]. **L'indication d'implantation d'un DACM de type mono-ventriculaire gauche dans l'attente d'une greffe cardiaque est donc en France réalisée comme une thérapeutique de sauvetage sans autre alternative thérapeutique.** Les résultats en termes de mortalité hospitalière se sont améliorés dans l'expérience récente avec une survie à 30 jours de 83,4% versus 45,6% dans l'expérience initiale rapportée en 2011 [5]. **Pour ces patients implantés en urgence sans alternatives thérapeutiques avec en sus l'absence d'accès priorisé à la greffe actuellement [3], l'incidence cumulée de mortalité sur liste d'attente de greffe (Figure 1) [3] et le taux de complications sous DACM mono-ventriculaire gauche [4], entraîne actuellement une perte de chance associée à ce type de thérapeutique.**

Un dernier point concerne l'accessibilité au DACM de type cœur artificiel total Syncardia. Ce dispositif intra-thoracique dispose de 2 tailles : les ventricules de 50 cc et les ventricules de 70 cc. Ces tailles sont bien évidemment en corrélation avec un encombrement thoracique. Les ventricules de 50 cc permettent une implantation chez des personnes ayant des morphologies plus petites, dont les femmes. Mais ces ventricules ne bénéficient pas d'une prise en charge actuellement. **Il est donc indispensable d'assurer un remboursement des ventricules de 50 cc du cœur artificiel total Syncardia.**

Réponses chez l'enfant:

Les conditions d'accès aux DACM pour les patients pédiatriques en attente de transplantation cardiaque en France sont au sens strict de la question assez favorables. Les besoins semblent faibles, limités à moins de 10 à 20 cas par an, peut-être un peu plus de manière conjoncturelle. Il y a un maillage territorial lâche mais assez adapté avec des centres de chirurgie cardiaque congénitale et pédiatrique répartis sur le territoire métropolitain permettant la prise en charge de ces patients. En dehors des patients de moins de 18 ans, mais de gabarit adulte, qui peuvent bénéficier des DACM « adultes » et en ce qui concerne les implantations des seuls dispositifs utilisables pour des enfants soit Excor LVAD, RVAD ou BiVAD et durant ces 5 dernières années, il y a eu une cinquantaine d'implantations à Paris (Necker 17, CC Marie Lannelongue 6), Lyon 10, Marseille 8, Bordeaux 6, Nantes 3 et Strasbourg 1. Les patients pédiatriques bénéficient bien d'un accès priorisé à la greffe en ambulatoire et également s'ils sont porteurs d'un DACM [3]. La survie après transplantation des enfants ayant bénéficié d'un Excor en « bridge to transplantation » semble comparable à celle des enfants n'ayant pas eu besoin de DACM [6]. Ces éléments de réponse ne doivent pas cacher la réalité : l'absence de DACM intracorporel pour des enfants n'ayant pas un gabarit « presque adulte » (ceci sera détaillé plus loin) et la pénurie sévère de greffon cardiaque pédiatrique rend la gravité de l'insuffisance cardiaque terminale chez l'enfant, surtout de moins de 10 ans, considérablement plus élevée que chez l'adulte. La vie sous Excor est très loin d'être normale, à une période de la vie fondamentale pour les acquisitions psychomotrices et les interactions familiales. Les risques de complication, notamment neurologiques sont loin d'être faibles. De plus pour la majorité des centres de France concernés, l'accès au dispositif Excor se fait via la société distribuant le produit dont certes la réactivité est indiscutable et s'accompagne d'un avis d'expert dans les minutes suivant l'appel. Cependant, le délai minimal d'implantation à partir de la décision est de l'ordre de 48h et la décision doit être ferme. La société ne délivre pas de console et de consommables en stand-by, au cas où, avant décision. La conséquence de cette organisation est l'absence de souplesse et de réactivité face à une décompensation rapide (même chez un malade déjà listé pour greffe) alors que l'implantation première d'un DACM sans passer par une période d'ECMO pourrait améliorer le pronostic et parfois d'éviter d'avoir à utiliser un BiVAD à la place d'un mono-chambre.

Recommandations des experts CNP - CTCV :

Pour les DACM de longue durée chez l'adulte :

1. Les centres autorisés par les ARS à réaliser une greffe cardiaque doivent être tous en capacité d'implanter les 2 types DACM de longue durée, à savoir : DACM de type bi-ventriculaire ou cœur artificiel total et DACM de type mono-ventriculaire gauche. **L'agrément des centres autorisés à la greffe cardiaque par les ARS devrait donc être conditionné à cette capacité d'implanter les 2 types DACM.**
2. Du fait que les DACM mono-ventriculaires gauches dans l'attente d'une greffe sont implantés dans la très grande majorité des cas en urgence sans alternative thérapeutique et que ces patients ont un accès limité à la greffe par la suite avec des délais d'attente longs qui exposent les patients à un risque augmenté de mortalité et de complications, **il existe donc actuellement en France une perte de chance pour ces patients.**
Les experts recommandent une priorisation par l'Agence de la Biomédecine des patients implantés d'un DACM mono-ventriculaire gauche dans l'attente d'une greffe cardiaque.
3. **Pour le DACM de type cœur artificiel total Syncardia, le remboursement des ventricules de 50 cc doit être mis en place** afin d'élargir les indications aux patients avec des petites morphologies.

Pour les DACM de longue durée chez l'enfant :

1. Permettre (et financer en conséquence) à l'ensemble des centres s'impliquant dans l'assistance longue durée chez l'enfant **d'avoir en permanence l'ensemble du matériel** (consoles et consommables) nécessaire pour une implantation d'urgence de DACM adapté à un enfant quel que soit son gabarit.
2. **Supprimer la notion de gabarit minimal** pour bénéficier d'une prise en charge sur LPPR quel que soit le DACM considéré, afin que les équipes pédiatriques puissent utiliser des DACM référencés pour l'adulte (par exemple, à ce jour, l'HM3) en fonction du rapport bénéfice-risque (cf plus loin).

Références :

- (1) Guide du Score Cœur. Agence de la Biomédecine. 2017.
- (2) Kirsch M et al. Survival after biventricular mechanical circulatory support: Does the type of device matter? J Heart Lung Transplant 2012 ;31 :501-8.
- (3) Evaluation du Score Cœur. Groupe de Travail Greffe Cardiaque. Agence de la Biomédecine. 22 Septembre 2020.
- (4) Anselmi et al. – 2020 – Current results of left ventricular assist device therapy in France: the ASSIST-ICD registry. Eur J Cardiothorac Surg 2020 ;58 :112-120.
- (5) Mazzucotelli et al. Reflection Group on Mechanical Circulatory Support (GRAM). Results of mechanical circulatory support in France. Eur J Cardiothorac Surg 2011;40:e112–17.
- (6) Transplant survival after Berlin Heart Excor support. Bryant 3, R, Zafar, F, Castelberry, C, Jefferies, JL, Chin, C, Morales, DLS. ASAIO Journal. 2017;63:80.

2. Les références prévues pour une prise en charge de 2 ans sur la LPPR (kits de références hospitalières et ambulatoires) permettent-elles de satisfaire aux besoins de ces patients à l'hôpital, en SSR et à domicile ?

Réponses chez l'adulte :

La prise en charge de 2 ans sur la LPPR des DACM de longue durée chez l'adulte et son adéquation avec les besoins des patients en postopératoire s'inscrit dans une **problématique plus globale de la prise en charge et de la valorisation de cette prise en charge des patients par les centres référents.**

Plusieurs constatations peuvent être faites concernant la prise en charge des DACM de longue durée :

1. Les patients adultes porteurs de DACM de type bi-ventriculaire ou cœur artificiel total sont dans la quasi-totalité des cas implantés dans l'attente d'une greffe cardiaque et du fait de leurs priorisations avec le Score Cœur et la composante expert adulte, l'attente avant la greffe cardiaque n'excède pas 2 ans (1). De très rares patients hyperimmunisés peuvent avoir des délais d'attente supérieurs à 2 ans.
2. Pour les DACM mono-ventriculaires gauches de longue durée, il existe actuellement un allongement des durées de support dans l'attente d'une greffe cardiaque. L'incidence cumulée d'accès à la greffe à 12 mois pour ces patients n'est que d'environ 30% (voir Figure 1, Question 1). De même la durée du support par DACM mono-ventriculaire gauche de longue durée implantée de manière définitive s'est également considérablement allongée (2).
3. La prise en charge à long terme des patients sous DACM de longue durée par les centres de référence n'est actuellement pas valorisée, notamment la consultation spécialisée très complexe faisant intervenir soit le cardiologue, soit le chirurgien et l'infirmière (IDE) coordinatrice d'assistance. De même l'éducation thérapeutique réalisée par l'IDE coordinatrice en extrahospitalier permettant le retour à domicile n'est pas valorisée (éducation thérapeutique de la famille, des IDE à domicile réalisant le suivi des patients, médecins traitants et cardiologues traitants). L'éducation thérapeutique est associée à une diminution des ré-hospitalisations et des complications comme cela a déjà été démontré en cardiologie notamment pour le suivi d'un traitement anticoagulant (3). Pour les patients porteurs d'un DACM de longue durée, cette éducation thérapeutique est majeure dans la prévention des complications.
4. L'infirmière coordinatrice DACM doit être systématiquement intégrée dans tous les programmes DACM des centres français. Il n'existe pas de budgétisation de ces postes pour les centres pratiquant l'implantation DACM (voir question N° 9).
5. A l'issue de la période de prise en charge de 2 ans sur la LPPR, il existe une allocation mensuelle d'environ 600 euros par mois et par patient porteur d'un DACM pour assurer la prise en charge des patients par les industriels. Cette allocation est versée par l'assurance maladie. Cette allocation ne pouvant être versée directement à une entreprise pharmaceutique, ces dernières utilisent des sociétés prestataires de service pour toucher cette allocation. Cette allocation mensuelle doit couvrir l'assistance technique par les sociétés et le remplacement des éléments externes pouvant présenter une usure (sacoches, batterie ou contrôleur).
6. Les centres pratiquant l'implantation des DACM mono-ventriculaire gauche ont la majorité des patients en attente de greffe. De ce fait lors de la greffe cardiaque, les éléments externes de ces DACM des patients greffés sont conservés et constituent un stock permettant le renouvellement en cas d'usure d'un de ces éléments chez les patients. Il n'existe donc pas de nécessité de renouvellement des éléments externes (batteries et contrôleurs) des DACM mono-ventriculaire gauche par les industriels dans la très grande majorité des cas. Seules les sacoches permettant de porter le contrôleur et les batteries peuvent nécessiter un renouvellement du fait de l'usure.

Réponses chez l'enfant :

1. Pour ce qui est des enfants, la durée de 2 ans ne pose pas, en soi, de problème. Sur ces 5 dernières années, la durée moyenne de support Excor a été 110 j. (médiane 77 j.) et la durée maximale a été de 498 j. Par ailleurs, la nécessité et la possibilité de « changements de ventricules » en cas de dépôts thrombotiques ou de croissance de l'enfant est claire et cette notion n'a posé aucun problème d'application durant ces 5 dernières années.
2. Lorsque les derniers arrêtés concernant l'inscription et le remboursement de Excor ont été publiés, en 2015, la possibilité de console mobile permettant une évolution vers l'ambulatoire pour les petits ventricules n'existait pas. Or la console Excor Active® est en fin de validation clinique pré-market et sera bientôt disponible. Il faut en tenir compte pour l'inclure dans les discussions prévues.
3. Dans les centres français pédiatriques ayant implanté des dispositifs Excor ces 5 dernières années, il n'y a pas, sauf à Bordeaux, d'IDE coordinateur DACM dédié. A Bordeaux, un IDE est détaché pour coordonner le suivi des enfants greffés et par extension il assure une certaine coordination pour DACM. L'arrivée de la console Excor Active® doit probablement nous amener à reconsidérer ceci.

Recommandations des experts CNP - CTCV :

Pour les DACM chez l'adulte :

1. Un groupe de travail incluant les chirurgiens cardiaques référents des DACM de la SFCTCV et l'HAS doit être mis en place afin de :
 - a. **Mettre en place le financement des IDE coordinatrices DACM dans les centres réalisant l'implantation de DACM de longue durée.** La majorité des centres suivent plus de 10 patients en ambulatoire (10 x 600 euros (allocation mensuelle) = 6000 euros / mensuels minimum par centre). Une révision de l'allocation mensuelle permettrait de financer les postes d'IDE coordinatrice DACM dans ces centres à effort constant.
 - b. **Valoriser la consultation de suivi des patients porteurs de DACM de longue durée aux niveaux des consultations très complexes chez un spécialiste** (76,70 euros avec prise en charge à 100% du fait de la pathologie cardiaque chronique).
2. **La durée de prise en charge de 2 ans sur la LPPR doit être étendue à 3 ans.**

Pour les DACM chez l'enfant :

1. **Favoriser la coordination et l'environnement autour des enfants sous DACM** avec des équipes de coordination IDE et l'installation d'un écosystème favorable à une évolution vers « moins d'hôpital et plus d'autonomie » pour ces enfants.

Références :

- (1) Kirsch M et al. Survival after biventricular mechanical circulatory support: Does the type of device matter? J Heart Lung Transplant 2012 ;31 :501-8.
- (2) Galand V et al. Septuagenarian population has similar survival and outcomes to younger patients after left ventricular assist device implantation. Arch Cardiovasc Dis. 2020 Nov ; 113(11) : 713(11) :701-709.
- (3) Rapport d'orientation de l'HAS – « L'éducation thérapeutique dans la prise en charge des maladies chroniques » - 1988

3. L'utilisation des assistances circulatoires bi-ventriculaire ou de type cœur artificiel total est aujourd'hui limitée pour les adultes, dans un nombre de centres restreints et à certaines régions. Ces limitations vous semblent-elles en cohérence avec les besoins actuels ?

Réponses chez l'adulte:

Il existe effectivement une hétérogénéité sur le territoire national concernant l'accessibilité aux DACM de type bi-ventriculaire ou cœur artificiel total.

Les centres n'ayant pas la compétence pour les DACM bi-ventriculaire ou cœur artificiel total doivent soit transférer les patients vers un centre de référence ayant cette compétence, soit demander une composante expert adulte pour un accès priorisé à une greffe cardiaque. La demande, dans ces conditions, de composante expert constitue une perte d'équité d'accès à la greffe cardiaque sur le territoire entre les centres disposant de l'expérience ou non à l'implantation d'un DACM de type bi-ventriculaire ou cœur artificiel total.

Il existe donc un manque de cohérence avec les besoins actuels pour les DACM de type bi-ventriculaire ou cœur artificiel total.

Il apparaît essentiel que les centres accrédités et reconnus experts en greffe cardiaque et DACM de longue durée puissent tous proposer des prises en charge couvrant tous les champs de l'insuffisance cardiaque avancée. Une dérogation pour les 2 centres ultra-marins (Martinique et Réunion) doit être mise en place compte tenu de leurs particularités d'isolement géographique.

Réponses chez l'enfant :

En ce qui concerne les enfants, les notions de défaillance gauche isolée ou biventriculaire ne sont pas les mêmes. Tout d'abord, les étiologies de l'insuffisance cardiaque (IC) terminale sont différentes et notamment il y a très peu de cardiomyopathies ischémiques (qui sont souvent à nette prédominance gauche chez l'adulte). Ensuite, dans certains cas, il n'y a qu'un seul ventricule fonctionnel, ce qui est le cas de beaucoup de cardiopathies congénitales sévères pouvant amener à une IC terminale. De plus, plus un enfant est jeune et plus une insuffisance gauche isolée évolue rapidement vers une IC globale. Enfin, les équipes ont l'expertise de l'assistance mono ou bi-ventriculaire car le matériel Excor est ubiquitaire. En fait, parfois voire souvent, on implante un Excor gauche en monoVAD et on compétera par une assistance droite « à la demande », parfois de courte durée, parfois un passage en BiVAD. Ces 5 dernières années, il y a eu 50% de BiVAD et 50% de LVAD Excor implantés.

En ce qui concerne la pédiatrie, la restriction aux centres actuels ne pose pas de problème. Le nombre faible d'implantation serait en faveur d'une certaine centralisation mais leur caractère imprévisible et urgent et la nécessité d'un maillage territorial minimal ne sont pas en faveur d'un regroupement de cette activité spécifique, indissociable en fait des autres activités de recours cardio-pédiatriques. De plus, il n'y a pas d'argument scientifique à ce jour montrant que le nombre ou la gravité des complications présentées par les enfants sous DACM diminuent de façon significative avec le nombre d'implantations par centre et par an, probablement car il s'agit de toutes façons de petits nombres.

Recommandations des experts CNP - CTCV :

Pour les DACM chez l'adulte :

- 1. Les centres de référence pour les DACM de longue durée et agréés par les ARS pour la greffe cardiaque doivent être en mesure d'assurer l'implantation d'un DACM longue durée de type bi-ventriculaire ou de type cœur artificiel total. Une dérogation pour les 2 centres ultra-marins (Martinique et Réunion) doit être mise en place compte tenu de leurs particularités géographiques.**

4. Comment les patients présentant une défaillance bi-ventriculaire sont-ils pris en charge actuellement dans les centres n'utilisant pas ce type de matériel ? La notion de seuil d'activité (ex : nombre annuel de DACM implantés) vous semble-t-elle adaptée dans ce contexte ?

Réponses :

La prise en charge **des patients adultes présentant une défaillance bi-ventriculaire** avec indication d'implantation d'un DACM bi-ventriculaire ou cœur artificiel total sont dans la quasi-totalité des cas pris en charge en urgence (1). Ces patients ont le plus fréquemment une défaillance multi-organe (respiratoire, rénale et hépatique) (1). Le nombre d'implantation de ce type de DACM reste limitée comparativement au nombre d'implantations de DACM mono-ventriculaire gauche (1-2). Le nombre d'implantations annuelles par les centres ayant la compétence est faible avec pour la majorité des centres de 1 à 5 implantations par an.

La mise en place en 2018 du Score Cœur pour l'accessibilité à la greffe cardiaque a induit un changement dans la prise en charge de ces patients (3). En effet les patients présentant un choc cardiogénique sévère avec défaillance bi-ventriculaire bénéficient le plus fréquemment actuellement de l'implantation d'une assistance circulatoire mécanique de courte durée de type ECMO. Si le patient ne présente pas de contre-indication à une transplantation cardiaque, les patients sont inscrits sur liste de greffe. Le Score Cœur permet alors aux patients sous assistance circulatoire mécanique de courte durée de type ECMO avec défaillance aiguë bi-ventriculaire une priorisation pendant une durée de 14 jours avec une allocation de 900 points (3).

C'est à l'issue de cette période de 14 jours ou si le patient présente une contre-indication à la greffe cardiaque qu'est discutée l'implantation d'un DACM bi-ventriculaire ou cœur artificiel total. Les centres n'ayant pas la compétence à l'implantation d'un DACM bi-ventriculaire ou cœur artificiel total ont soit la possibilité de transférer le patient sous ECMO vers un centre référent, soit de demander une composante expert adulte exceptionnelle

de prolongation de la priorisation au-delà des 14 jours. Cette dernière mesure n'est normalement pas une composante expert adulte validée par l'Agence de la Biomédecine sauf contre-indication formelle à l'implantation d'un DACM bi-ventriculaire ou cœur artificiel total. **La prolongation d'une priorisation sur liste de greffe d'un patient avec défaillance bi-ventriculaire sous assistance circulatoire mécanique de courte durée de type ECMO ne doit pas être obtenue au motif d'absence de compétence d'un centre pour les DACM bi-ventriculaires ou cœurs artificiels totaux. Ceci constitue une perte d'équité d'accessibilité à la greffe pour les patients ou des risques de compromettre les résultats de la greffe cardiaque après une durée de support par ECMO supérieure à 14 jours.**

Le seuil d'activité pour l'implantation des DACM bi-ventriculaires ou cœurs artificiels totaux ne doit pas s'inscrire dans le cadre d'un seuil global mais dans le cadre de centres agréés par les ARS à la greffe cardiaque avec obligation de compétence à l'implantation des DACM bi-ventriculaires ou cœurs artificiels totaux et de DACM mono-ventriculaires gauches. L'acquisition de la compétence chirurgicale par compagnonnage avec un chirurgien référent et l'accompagnement technique par les sociétés commercialisant ces dispositifs doivent permettre aux centres d'acquiescer la compétence.

Il apparaît essentiel de limiter les implantations des DACM aux centres ayant mis en place une filière de soins adaptée et reconnue pour la prise en charge de l'insuffisance cardiaque avancée: personnel médico-chirurgical formé (cardiologues spécialisés, anesthésistes réanimateurs rodés à cette pathologie, chirurgiens formés et entraînés), présence d'une équipe d'insuffisance cardiaque avancée au sein de l'établissement, réunion multidisciplinaire régulière existante, personnel infirmier formé au suivi chronique de cette population (IDE coordinatrice d'assistance circulatoire), programme d'éducation thérapeutique adapté.

Pour les enfants pris en charge dans des centres où il n'y a pas d'implantation de DACM, la discussion portera surtout sur la possibilité et la nécessité de transfert vers le centre planteur avec ou sans ECMO.

Compte tenu de la faiblesse du nombre d'implantation, la notion de seuil d'activité en ce qui concerne cette activité DACM, en pédiatrie, ne peut (ni peut être même ne doit) être considérée. Sur 10 experts consultés, trois cependant trouvent que d'une part « il faut toujours se poser la question » et que d'autre part on pourrait l'envisager, sans réellement pouvoir dégager un seuil. Cette notion peut se discuter d'ailleurs aussi en ce qui concerne l'activité de chirurgie cardiaque chez l'enfant (actuellement textes législatifs de 2006) ou le nombre de greffes cardiaques (cf Agence Biomédecine) mais cela sort du cadre de cette saisine.

Recommandations des experts CNP - CTCV :

- 1. Les centres de référence pour les DACM de longue durée et agréés par les ARS pour la greffe cardiaque doivent être en mesure d'assurer la prise en charge de tout patient en insuffisance cardiaque avancée réfractaire et être en capacité d'implanter un DACM longue durée de type bi-ventriculaire ou de type cœur artificiel total ou doit formaliser une collaboration avec un centre référent en cas d'expertise insuffisante.**

5. L'utilisation des LVAD dans la population pédiatrique (avec une surface corporelle adaptée aux indications d'usage de ces dispositifs) vous paraît-elle adaptée en France ?

Nécessite-t-elle des ajustements qui pourraient entraîner des modifications particulières des conditions de prise en charge de ces dispositifs ?

Réponses :

1. Lorsque nous participons à des meetings internationaux, ou lorsque nous étudions la littérature, il nous apparaît toujours que le nombre d'implantations de DCAM, Excor en l'occurrence, chez l'enfant est toujours plus élevé (au prorata de la population) dans les autres pays développés. Pour savoir s'il s'agit d'une question liée à des difficultés d'accès, il faudrait savoir si beaucoup d'enfants meurent d'insuffisance cardiaque terminale sans avoir bénéficié d'assistance de ce type, ce qui nous est impossible. Cela pourrait faire l'objet d'une enquête HAS par ailleurs.
2. Comme indiqué plus haut, il nous semble inopportun de fixer des seuils de surface corporelle pour définir l'inscription en liste LPPR des DCAM. Les avis actuels de la CNEDIMTS définissent un seuil de surface corporelle $>1,2 \text{ m}^2$ pour l'implantation des DACM mono-ventriculaire gauche de dernière génération (Heartware (Medtronic) et Heartmate 3 (Abbott)). Il existe de plus en plus de données de la littérature d'enfant avec implantation de DACM mono-ventriculaire gauche chez des enfants avec des surface corporelle inférieure à $1,2 \text{ m}^2$ (1-2). La survie de ces enfants sous DACM mono-ventriculaire gauche intracorporel est très encourageante (1-2). De ce fait le DACM mono-ventriculaire gauche Heartmate 3 (Abbott) a une autorisation FDA toute récente d'extension pédiatrique. Les experts pédiatriques souhaitent pouvoir utiliser, sans que la question financière soit opposable, tous les dispositifs existants en fonction de leur capacité à évaluer le rapport bénéfice-risque individuel pour chaque enfant. Si cela pose problème aux législateurs, alors il faudra évoquer la possibilité de faire valider une indication et le remboursement qui va avec par un avis d'expert, si on est en dehors du strict cadre de la liste LPPR.

Recommandations des experts CNP - CTCV :

Pour les DACM chez l'enfant :

1. Les enfants avec une surface corporelle $<1,2 \text{ m}^2$ doivent pouvoir bénéficier de l'implantation d'un DACM mono-ventriculaire gauche intracorporel de type Heartware ou Heartmate 3 avec remboursement de ce dernier après évaluation du rapport bénéfice-risque individuel.

Références :

- (1). O'Connor et al. Early experience with the HeartMate 3 continuous-flow ventricular assist device in pediatric patients and patients with congenital heart disease: A multicenter registry analysis. J Heart Lung Transplant. 2020 Jun;39(6):573-579.
- (2). VanderPluym CJ et al. Outcomes of children supported with an intracorporeal continuous-flow left ventricular assist system. J Heart Lung Transplant. 2019 Apr;38(4):385-393.

6. Quelles sont les raisons qui expliquent, selon vous, l'implantation de DCAM chez des patients avec des profils INTERMACS plus avancés et des taux de survie inférieures, comparativement aux données en vie réelle nord-américaines ?

Réponses chez l'adulte:

L'analyse des résultats français comparativement aux résultats nord-américains (registre INTERMACS) (1) ou européens (registre EUROMACS) est difficile et doit être réalisée avec prudence. Le registre EUROMACS rapporte l'expérience européenne avec une majorité de patients implantés en Allemagne (2). Des éléments majeurs dans l'analyse des résultats français comparativement aux registres internationaux doivent donc être pris en compte, à savoir :

par l'existence dans de nombreux centres d'une dichotomie entre les équipes de transplantation est celles d'assistance circulatoire.

3. **L'âge moyen de la population lors de l'implantation d'un DACM de longue durée varie d'un registre à l'autre.** Ainsi dans le registre EUROMAC, l'âge moyen est de 51,7 ans alors que pour les DACM mono-ventriculaire de longue durée en France l'âge moyen était de 57,7 ans (3). Bien évidemment l'âge moyen est un facteur pronostic majeur de survie après implantation d'un DACM de longue durée. Ainsi, dans le registre EUROMACS, la survie à 1 an est de 78% pour les patients >50 ans versus 56% pour les patients entre 65 et 70 ans (2).
4. **L'indication de l'implantation d'un DCAM mono-ventriculaire gauche de longue durée varie également considérablement entre les pays.** Ainsi en France 38,7% des patients sont implantés de manière définitive et 58,4% sont implantés dans l'attente d'une greffe cardiaque (3). Dans le registre nord-américain, 19,4% des patients sont implantés de manière définitive et 70,1% sont implantés dans l'attente d'une greffe cardiaque (3). Les patients bénéficiant d'un DCAM de longue durée définitif sont plus âgés et présentent plus de comorbidités.

En tenant compte de ces éléments, nous pouvons souligner que :

- Les patients implantés en France sont plus fréquemment avec des profils INTERMACS 1 et 2 (les plus sévères) que dans le reste du monde du fait des points 1 et 2 développés ci-dessus.
- La survie en France des patients implantés d'un DACM après correction de l'âge, du profil INTERMACS et de l'indication est relativement similaire à celui reporté dans les registres INTERMACS et EUROMACS (1-3).

Autre point majeur dans ces résultats est que le traitement par DACM de l'insuffisance cardiaque terminale réfractaire sous traitement médical optimal reste peu connu en France et les patients sont donc très peu adressés vers les centres de référence pour une implantation d'un DACM mono-ventriculaire gauche en dehors de l'urgence. Dans le guide du parcours de soins de l'Insuffisance cardiaque publié par l'HAS en 2014, la liste des participants au groupe de travail et groupe ne comporte pas un seul chirurgien référent en DACM de longue durée (4). Les indications des DACM de longue durée ne sont pas présentées (4). Cette absence de recommandations constitue clairement une perte de chance pour les patients. En effet Stewart et al. ont démontré que pour les patients INTERMACS 4, en l'absence d'implantation d'une assistance ventriculaire gauche, la survie à 1 an était de seulement 39% (voir Figure n°2 Question 11) (5). De plus, l'implantation d'un DACM mono-ventriculaire gauche de longue durée chez les patients profils INTERMACS 4 et 5 est associée à une amélioration statistiquement significative de la survie comparativement à la poursuite d'un traitement médical optimal isolé (6).

Enfin, il est à noter qu'il existe des disparités géographiques de survie dans l'insuffisance cardiaque sous traitement médical également (7).

Recommandations des experts CNP - CTCV :

Pour les DACM chez l'adulte :

Les patients en France sont référés tardivement et la plus fréquemment dans un contexte d'urgence pour l'implantation d'un DACM de longue durée.

- (1) **L'agrément à la greffe cardiaque en France par les ARS avec obligation de compétence pour l'implantation des DACM bi- et mono-ventriculaires de longue durée doit être également conditionné à l'obligation de présence dans ces centres d'une équipe multidisciplinaire d'insuffisance cardiaque avancée et choc cardiogénique regroupant au minimum des chirurgiens cardiaques référents, des cardiologues spécialistes de l'insuffisance cardiaque, des cardiologues interventionnels et des médecins anesthésistes réanimateurs référents en chirurgie cardiaques.** Cette équipe multidisciplinaire d'insuffisance cardiaque avancée et choc cardiogénique sévère doit :
 - a. Être clairement identifiée au niveau local et régional pour ces centres de référence (Niveau 1, voir Question n°13),
 - b. Valider les indications de greffe cardiaques et d'implantation de DACM de courte et de longue durée,

c. Assurer le suivi des patients pendant la période hospitalière et à long terme en cas de nécessité de réorientation de l'indication de la thérapeutique initiale entreprise.
(2) Le parcours de soins de l'insuffisance cardiaque doit rappeler les indications des DACM tout particulièrement dans l'indication de DACM de longue durée définitif. <u>L'implantation d'un DACM mono-ventriculaire gauche définitif doit être discutée par l'équipe multidisciplinaire d'insuffisance cardiaque avancée pour :</u> a. Les patients avec un profil INTERMACS 4 ayant présentés un épisode de décompensation cardiaque aigu sous traitement médical optimal avec respect des règles hygiéno-diététiques, b. Les patients avec un profil INTERMACS 4 ou 5 présentant une altération sévère des capacités fonctionnelles avec test de marche de 6 minutes inférieure à 300 mètres et/ou une VO₂max inférieure à 14 ml/min/kg malgré un traitement médical optimal de l'insuffisance cardiaque, une rééducation en centre spécialisée et un respect des règles hygiéno-diététiques, c. Les patients avec un profil INTERMACS 4 ou 5 symptomatiques sous traitement médical optimal de l'insuffisance cardiaque présentant une dégradation progressive et continue de la fonction rénale du fait d'un syndrome cardio-rénal malgré l'optimisation du traitement médical.
Références : (1) Teutenberg JJ et al. The Society of Thoracic Surgeons Intermacs 2019 annual report: the changing landscape of devices and indications. Ann Thorac Surg 2020 ;109 :649-60. (2) De By T et al. The European registry for patients with mechanical circulatory support (EUROMACS) of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): second report. Eur J Cardiothorac Surg 2018 ;53: 309-16. (3) Anselmi et al. – 2020 – Current results of left ventricular assist device therapy in France: the ASSIST-ICD registry. Eur J Cardiothorac Surg 2020 ;58 :112-120. (4) Guide du parcours de soins Insuffisance Cardiaque – HAS 2014. (5) Stewart GC et al. INTERMACS profiling identifies ambulatory patients at high risk on medical therapy after hospitalizations for heart failure. Circ Heart Fail. 2016;9:e003032. DOI:0.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003032. (6) Ambardekar AV et al. Outcomes with ambulatory advanced heart failure from the medical arm of mechanically assisted circulatory support (MedaMACS) registry. J Heart Lung Transplant 2019 ;38(4) :408-417. (7) Dewan et al. Income Inequality and Outcomes in Heart Failure: A Global Between-Country Analysis. JACC Heart Fail. 2019 Apr;7(4):336-346.
7. Le nombre de centres implantateurs de DACM vous semble-t-il suffisant en regard de l'activité de transplantation ?
Réponses chez l'adulte : L'activité française en termes de nombre de DACM implantés annuellement restant limitée à ce stade, les experts ne proposent pas d'accroître le nombre de centres implantateurs de DACM de longue durée. Il a été rappelé, dans les questions précédentes, l'intérêt de limiter les centres implantateurs de DACM aux seuls centres disposant d'une accréditation pour la transplantation cardiaque, exception faite des CHU de la Martinique et de la Réunion, au risque que certains patients ne se voient plus offrir l'accès aux deux types de DACM de longue durée de façon équitable. Il est rappelé que les centres implantateurs de DACM doivent être en capacité de proposer tous types de DACM de courte et de longue durée (bi-ventriculaire ou mono-ventriculaire) directement ou via le recours à un centre référent en cas d'expertise insuffisante. Il est rappelé que les centres implantateurs de DACM doivent disposer d'une filière dédiée : filière choc avec équipe multidisciplinaire référente et authentifiée pour la prise en charge de l'insuffisance cardiaque avancée et du choc cardiogénique sévère (voir question n°13 ci-dessous). Il est clairement établi dans la littérature que la mise en

place d'une filière choc est associée à une augmentation très significative de la survie (1-4). Ainsi, par exemple, la mise en place d'une équipe choc dans la prise en charge du choc cardiogénique post infarctus du myocarde a permis d'augmenter la survie significativement de 44% à 82% (1). De même, il a été démontré que la survie en présence d'un choc cardiogénique sévère était supérieure dans les centres ayant la compétence pour les DACM de longue durée (5).

Recommandations des experts CNP - CTCV :

Pour les DACM chez l'adulte :

Le nombre de centres planteurs de DACM est suffisant.

Les recommandations des experts CNP-CTCV sont :

(1). L'implantation de DACM de longue durée doit être limitée aux centres agréés par les ARS à la transplantation cardiaque. Une dérogation pour les 2 centres ultra-marins (Martinique et Réunion) doit être donnée compte tenu de leurs particularités géographiques.

(2). L'organisation du parcours de soins de l'insuffisance cardiaque avancée en incluant le choc cardiogénique doit être standardisée et protocolisée avec agrément des services hospitaliers en 3 niveaux par l'HAS (voir Question n°13) :

- **Centres de Niveau 1 :** Centres avec compétence et expertise dans tous les aspects de l'insuffisance cardiaque avancée et du choc cardiogénique sévère, à savoir : transplantation cardiaque, DACM de longue et de courte durées, assistance ventriculaire droite de courte durée. **L'agrément de ces centres doit également reposer sur la présence d'une équipe multidisciplinaire choc cardiogénique et insuffisance cardiaque avancée** incluant au minimum des chirurgiens cardiaques référents, des cardiologues spécialistes de l'insuffisance cardiaque, des cardiologues interventionnels et des médecins anesthésistes réanimateurs référents en chirurgie cardiaque **pouvant donner un avis et assurer une prise en charge 24h/24h et 7j/7j.**

Une Unité Mobile d'Assistance Circulatoire Mécanique (UMAC) doit être disponible dans ces centres afin d'assurer la prise en charge des patients en choc cardiogénique sévère et/ou arrêt cardiaque sévère sur le territoire de référence de ces centres.

Ces centres doivent également avoir des infirmières (IDE) coordinatrices de DACM permettant l'optimisation de la prise en charge hospitalière et le suivi des patients en ambulatoire. Le nombre d'IDE coordinatrice de DACM doit être déterminé par le nombre moyen d'implantation de DACM de longue durée (voir Question n°9).

- **Centres de Niveau 2 :** Centres avec salle de cathétérisme cardiaque pour réalisation de coronarographie diagnostique et thérapeutique et compétence pour implantation d'une assistance circulatoire temporaire validée dans la prise en charge du choc cardiogénique sévère et/ou de l'arrêt cardiaque réfractaire.
- **Centres de Niveau 3 :** Centres avec salle de cathétérisme cardiaque pour réalisation de coronarographie diagnostique et thérapeutique et compétence de réanimation avec monitoring invasif.

Références :

- (1) Tehrani BN et al; Standardized team-based care for cardiogenic shock. JACC 2019 ;73(13): 1659-69.
- (2). Rab et al. Cardiac shock centres. JACC 2018 ;72(16): 1972-80.
- (3) Taleb I et al. Shock team approach in refractory cardiogenic shock requiring short-term mechanical circulatory support. Circulation 2019;140 :98-100.
- (4) Tchanchaleishvili V et al. Call for organized state-wide networks for management of acute myocardial infarction-related cardiogenic shock. Jama surgery 2016 : E1-E2.

(5) Wang JI et al. Outcomes of hospitalizations for cardiogenic shock at left ventricular assist device versus non-left ventricular assist device centres. J Am Heart Assoc 2020 ;9:e017326. DOI: 10.1161/JAHA.120.017326

8. La notion de seuil pour l'activité vous semble-t-elle adaptée pour encadrer l'activité d'implantation des DACM ?

Réponses chez l'adulte :

La notion de seuil pour l'activité d'implantation de DACM de longue durée reste difficile à définir. L'étude récente des résultats de l'expérience française ne retrouve pas d'effet sur la mortalité hospitalière du nombre d'implantation de DACM mono-ventriculaire gauche par centre (3). Mais cette analyse reste limitée du fait que les patients implantés ont majoritairement des profils INTERMACS 1 et 2 avec une assistance circulatoire mécanique temporaire avant la chirurgie dans près de 25% des cas (3).

Cependant l'expérience de l'équipe multidisciplinaire d'insuffisance cardiaque sévère est nécessaire pour poser l'indication, optimiser la prise en charge des patients en péri-opératoire, dépister et traiter de manière efficiente une complication associée au DACM et assurer le suivi des patients.

Enfin, la **mobilité des ressources associées à ce type de programme**, et tout particulièrement les IDE coordinatrices de DACM, nous semble également en faveur d'un seuil d'activité pour l'implantation de DACM.

Comme indiqué plus haut, pour la pédiatrie : Compte tenu de la faiblesse du nombre d'implantation, la notion de seuil d'activité en ce qui concerne cette activité DACM, en pédiatrie, ne peut (ni peut être même ne doit) être considérée. Sur 10 experts consultés, trois cependant trouvent que d'une part « il faut toujours se poser la question » et que d'autre part on pourrait l'envisager, sans réellement pouvoir dégager un seuil. Cette notion peut se discuter d'ailleurs aussi en ce qui concerne l'activité de chirurgie cardiaque chez l'enfant (actuellement textes législatifs de 2006) ou le nombre de greffes cardiaques (cf Agence Biomédecine) mais cela sort du cadre de cette saisine.

Recommandations des experts CNP - CTCV :

Pour les DACM chez l'adulte :

(1) Une implantation de 5 DACM de longue durée par centre et par an, nous semble être un seuil raisonnable pour encadrer l'activité d'implantation des DACM de tous types chez les patients adultes. Ce seuil doit être moyenné sur les 3 dernières années.

Références :

(1). Anselmi et al. – 2020 – Current results of left ventricular assist device therapy in France: the ASSIST-ICD registry. Eur J Cardiothorac Surg 2020 ;58 :112-120.

9. L'extension de l'activité d'implantation de DCAM à des centres non transplantateurs vous semble-t-elle compatible avec le parcours de soins des patients en insuffisance cardiaque terminale, notamment ceux pour qui un projet de greffe est envisagé ?

Réponses chez l'adulte :

L'extension de l'activité d'implantation de DCAM de longue durée à des centres non transplantateurs ne se justifie pas dans le parcours de soins des patients en insuffisance cardiaque avancée. Cette activité doit être réservée aux centres agréés pour la greffe cardiaque avec obligation de compétence dans l'implantation de DACM de longue durée.

Les centres agréés pour la greffe cardiaque par les ARS avec expérience et compétence d'implantation de DACM de longue durée (**Centres de Niveau 1**) **répondent actuellement aux besoins sur le territoire national pour la prise en charge des patients en insuffisance cardiaque avancée.** Une dérogation pour les 2 centres de chirurgie cardiaque ultra-marins (Martinique et Réunion) doit être donnée compte tenu de leur isolement géographique pour l'implantation d'un DACM de longue durée en dehors d'un agrément à la greffe cardiaque.

Les centres agréés pour la greffe cardiaque avec compétence pour l'implantation de DACM de longue durée doivent avoir l'obligation d'avoir une équipe multidisciplinaire dédiée d'insuffisance cardiaque avancée et choc cardiogénique sévère (Centres de Niveau 1, voir Question n°13) permettant la sélection des patients, la discussion des indications et le suivi péri-opératoire.

Ces centres de Niveau 1 doivent obligatoirement être pourvus en IDE coordinatrice de DACM, en nombre suffisant, afin de notamment favoriser le retour à domicile de ces patients en attente de greffe cardiaque en assurant l'éducation thérapeutique des patients, des familles, des IDE à domicile, des médecins traitants et cardiologues référents et également en assurant le suivi de ces patients.

Recommandations des experts CNP - CTCV :

Pour les DACM chez l'adulte :

(1). L'implantation de DACM de longue durée dans l'attente de greffe cardiaque doit être limitée aux Centres agréés NIVEAU 1 disposant donc :

- D'un agrément par les ARS à la greffe cardiaque.
- D'une compétence d'implantation de DACM de longue durée de tous types.
- D'une équipe multidisciplinaire dédiée d'insuffisance cardiaque avancée et choc cardiogénique sévère (Chirurgiens cardiaques référents des DACM et de la greffe cardiaque, Cardiologues référents de l'insuffisance cardiaque, Cardiologues interventionnels et Médecins anesthésistes réanimateurs référents pour les DACM et la greffe cardiaque) permettant la sélection des patients, la discussion des indications et le suivi péri-opératoire.
- D'IDE coordinatrice de DACM, en nombre suffisant, permettant notamment l'éducation thérapeutique et le suivi de ces patients pour un retour domicile dans l'attente de la greffe cardiaque.

(2). Une dérogation doit être donnée aux 2 centres de chirurgie cardiaque ultra-marins (Martinique et Réunion) pour l'implantation de DACM de longue durée sans agrément à la greffe.

10. Existe-il des postes d'infirmier(e)s « VAD coordinatrice » dans tous les centres en France ?

Réponses chez l'adulte :

Tous les centres réalisant l'implantation de DACM de longue durée n'ont pas actuellement d'infirmière (IDE) coordinatrice de DACM. **Aucune prérogative ministérielle quant à l'obligation de ces postes n'existe. Enfin le financement de ces postes n'est pas défini.**

L'IDE coordinatrice de DACM doit être partie prenante du parcours de soins des patients présentant une insuffisance cardiaque avancée (1). Il est d'abord rappelé ici l'importance du suivi au long cours et de l'éducation thérapeutique de ces patients très spécifiques. En effet, le DACM de longue durée est un dispositif vital, dont le dysfonctionnement ou l'erreur de manipulation peut être rapidement fatal pour le patient. Il apparaît donc essentiel aux experts de disposer d'un personnel paramédical formé, et en nombre suffisant, pour assurer l'éducation thérapeutique des patients, de leurs proches et les différents intervenants (centre de rééducation, médecin traitant, paramédicaux en ville, etc.) à ce type de dispositif médical et à leur prise en charge. L'éducation thérapeutique aux différentes alarmes, aux conduites à tenir en cas de dysfonctionnement, au traitement anticoagulant, aux soins du câble d'alimentation est donc primordiale pour la qualité du suivi et les résultats cliniques observés au long cours.

En préopératoire, les fonctions de l'IDE coordinatrice de DACM sont :

- Coordination du bilan pré-assistance,
- Évaluation de la fragilité des patients,
- Information des patients et des familles sur les modalités d'implantation d'un DACM de longue durée,
- Coordination de la Réhabilitation Améliorée Après Chirurgie (RAAC) des patients,
- Contrôle du dossier patient avant la réunion multidisciplinaire validant l'implantation d'un DACM et avant la chirurgie.

En peropératoire, les fonctions de l'IDE coordinatrice de DACM sont :

- Programmation des paramètres du DACM sous l'autorité du chirurgien cardiaque et du médecin anesthésiste.

En post-opératoire, les fonctions de l'IDE coordinatrice de DACM sont :

- Éducation thérapeutique du patient et de la famille aux DACM, à leurs alarmes et aux procédures de changement en urgence d'un élément externe défectueux (contrôleurs, batteries).
- Éducation thérapeutique aux soins du câble d'alimentation afin de prévenir la survenue d'une infection du câble. Cette complication est fréquente et est associée à une morbi-mortalité élevée. Cette éducation doit s'appliquer au patient, à sa famille, aux IDE à domicile mais également à l'ensemble des IDE en charge de ces patients en hospitalier et dans les centres de réadaptation fonctionnelle.
- Éducation thérapeutique au traitement anticoagulant et à l'auto-surveillance de l'INR par le système Coaguchek.
- Coordination et suivi des bilans biologiques réalisés en ambulatoire.
- Assistance téléphonique aux patients et médecins de ville.
- Consultation de suivi des patients dans le cadre de la consultation spécialisée très complexe en collaboration avec le chirurgien ou le cardiologue assurant les consultations de suivi avec :
 - Test de marche de 6 minutes,
 - Réalisation des questionnaires de qualité de vie des patients,
 - Relevé des constantes,
 - Relevé des paramètres du DACM,
 - Contrôle du pansement du câble.
- Coordination du bilan pré-greffe complémentaire si nécessaire et coordination du programme de Réhabilitation Après Chirurgie (RAAC) de transplantation cardiaque.
- Coordination de la prise en charge des complications éventuelles sous DACM.
- Renseignement de la base de données FranceMACS.

Le nombre d'IDE coordinatrice doit être fonction du nombre d'implantation de DACM de longue durée. Une enquête européenne avait évalué le nombre d'IDE coordinatrice de DACM par centre en Europe, hors France, en fonction du nombre d'implantation de DACM mono-ventriculaire gauche (Figure 1).

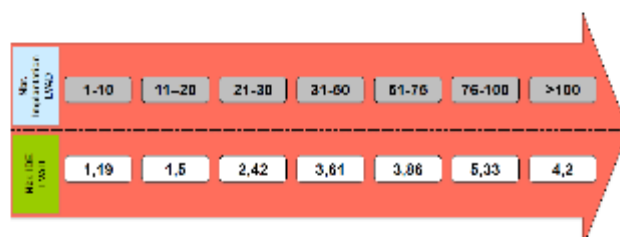


Figure 1 : Nombre d'infirmière coordinatrice de DACM en fonction du nombre d'implantation de DACM mono-ventriculaire gauche par centre en Europe, hors France. Enquête présentée lors du Congrès Annuel de l'EACTC 2017, Vienne.

Pour la pédiatrie, comme indiqué plus haut : Dans les centres français pédiatriques ayant implanté des dispositifs Excor ces 5 dernières années, il n'y a pas, sauf à Bordeaux, d'IDE coordinateur DACM dédié. A Bordeaux, une IDE est détachée pour coordonner le suivi des enfants greffés et par extension elle assure une certaine coordination pour DACM. L'arrivée de la console Excor Active® doit probablement nous amener à reconsidérer ceci.

Recommandations des experts CNP - CTCV :

(1) L'IDE coordinatrice de DACM doit être systématiquement et obligatoirement associée à tout programme de DACM pour les centres de Niveau 1.

(3) Le financement de ces IDE coordinatrice de DACM doit être assurée par les autorités de tutelles pour les centres labélisé Centre de Niveau 1.

(4) Nous recommandons que le nombre d'IDE coordinatrices de DACM affectées aux centres implantateurs de DACM soit déterminé par le nombre moyen des DACM implantés par an sur les 5 dernières années, avec le ratio suivant :

- Entre 5 et 10 : 1 IDE coordinatrice de DACM,
- Entre 10 et 20 : 2 IDE coordinatrices de DACM,
- Entre 20 et 30 : 3 IDE coordinatrices de DACM,
- Entre 30 et 40 : 4 IDE coordinatrices de DACM.

(5). La formation de ces IDE coordinatrices de DACM doit être structurée, harmonisée et diplômante.

Références :

1. Desriac V et al. The role of the mechanical circulatory support nurse coordinator. Soins 2013 ;774 :46-9.

11. Le recueil de données cliniques en vie réelle pour les patients implantés avec un DCAM en France dans les 5 prochaines années vous semble-t-il encore nécessaire ?

Existe-t-il des bases de données cliniques et/ou médico-administratives qui pourraient selon vous répondre à ce type d'attente ?

Réponses chez l'adulte:

L'évaluation des résultats nous semble indispensable.

L'agrément des centres à l'implantation de DACM de longue durée (Centre de Niveau 1) doit être conditionnée à une obligation de renseignement de la base de données FranceMACS actuellement en place en incluant le suivi à long terme. De plus cette base de données doit être reliée aux bases de données médico-économiques nationales.

Réponses chez l'enfant :

Pour la pédiatrie : la base FranceMacs, la base de l'ECHSA et la base Epicard congénital sont toutes les 3 utilisables pour suivre cette activité.

Recommandations des experts CNP - CTCV :

(1). Les centres implantateurs de DACM de longue durée doivent obligatoirement renseigner la base de données FranceMACS pour bénéficier de la labélisation Centre de Niveau 1 et bénéficier du remboursement des DACM.

12. La contre-indication d'implantation d'un DACM pour les patients de plus 70 ans vous semble-t-elle toujours justifiée au regard des résultats cliniques dans cette population particulière ?

Réponses :

L'implantation des DACM de longue durée se fait dans 2 indications : dans l'attente d'une greffe cardiaque (*Bridge to Transplantation*) et définitive (*Destination therapy*).

Chez les patients ≥70 ans, l'implantation d'un DACM de longue durée est de type mono-ventriculaire gauche (AVG) et définitive.

Les résultats des patients ≥ 70 ans en France ayant bénéficié de l'implantation d'un DACM de longue durée définitive ont été récemment publiés (1). Cette étude rapporte l'expérience française des patients implantés entre 2006 et 2016. Un total de 652 patients a été inclus et 74 (11,3 %) étaient âgés de plus de 70 ans à l'implantation du LVAD. Les 74 patients ont tous été implantés en thérapie définitive. Les deux groupes ont une durée d'hospitalisation (en réanimation et totale) similaire et développent un pourcentage identique de complications en lien avec l'AVG (accidents ischémiques, saignement, infection de câble, changement d'AVG). La survenue d'une complication n'impacte pas la survie chez les patients ≥ 70 ans par rapport au groupe < 70 ans. Enfin, parmi le sous-groupe de patients implantés en thérapie définitive, les deux populations (≥ 70 ou < 70 ans) ont une survie identique (Figure 1).

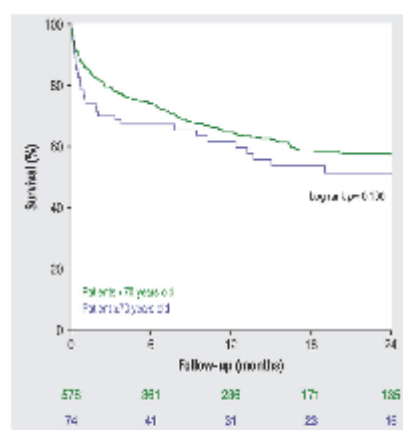


Figure 1 : Courbe de survie à 2 ans des patients implantés d'un DACM de type mono-ventriculaire gauche en fonction de l'âge (≥ 70 ou < 70 ans) (1).

Les dispositifs DACM utilisés pour cette étude étaient le Heartmate 2, le Jarvik 2000 et le Heartware (1). Seul le dispositif Heartmate 3 bénéficie actuellement d'une autorisation d'implantation d'un DACM de longue durée pour un âge ≥ 70 ans.

Stewart et al. ont objectivé que les patients présentant une insuffisance cardiaque terminale sous traitement médical optimal avec épisodes récurrents de décompensation cardiaque (profil INTERMACS 4) avaient une survie sans implantation de DACM de longue durée à 6 mois de 52% et à 1 an de 39% (Figure 2) (2).

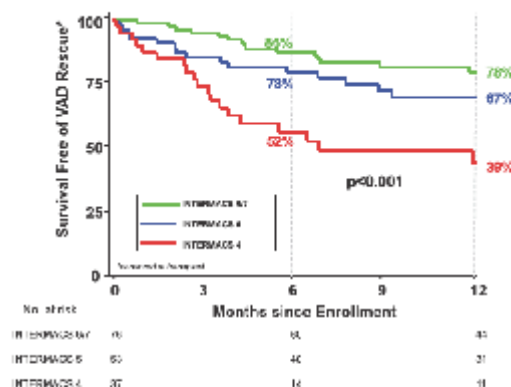


Figure 2 : Survie des patients sans implantation d'une assistance ventriculaire gauche en fonction du profil INTERMACS (2).

Les résultats de ces 2 études démontrent qu'avec une survie à 1 an des patients ≥ 70 ans sous assistance ventriculaire gauche de 60% versus une survie à 1 an de 39% pour les patients présentant une insuffisance cardiaque terminale sous traitement médical optimal avec épisodes récurrents de décompensation cardiaque (profil INTERMACS 4), il existe un bénéfice réel à l'implantation d'un DACM de longue durée et ceci quel que soit l'âge du patient.

Recommandations des experts CNP - CTCV :

Pour les DACM chez l'adulte :

(1) Tous les dispositifs DACM intracorporel mono-ventriculaire gauche (Heartware, Jarvik 2000 et Heartmate 3) doivent être autorisés à une implantation chez les patients ≥ 70 ans avec la mention suivante :

« Pour les patients d'âge supérieur ou égal à 70 ans, une évaluation approfondie à la recherche de comorbidités et autres facteurs de risques 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. »

Références :

- (1) Galand V et al. Septuagenarian population has similar survival and outcomes to younger patients after left ventricular assist device implantation. Arch Cardiovasc Dis. 2020 Nov ; 113(11) : 713(11) :701-709.
- (2) Stewart GC et al. INTERMACS profiling identifies ambulatory patients at high risk on medical therapy after hospitalizations for heart failure. Circ Heart Fail. 2016 Nov ;9(11) :e003032.

13. Quel est l'intérêt des techniques mini-invasives d'implantation de DACM ?

Réponses chez l'adulte:

L'évolution des DACM mono-ventriculaires gauches cette dernière décennie a permis le développement des **assistances de 3^{ème} génération**. Ces assistances sont centrifuges (Heartware et Heartmate 3). Ce développement a été associé à une **réduction significative de la taille de ces assistances**.

De ce fait, il est possible d'implanter actuellement les DACM avec une voie d'abord mini-invasive, à savoir : mini-sternotomie + mini-thoracotomie G ou mini-thoracotomie D et G.

L'approche mini-invasive lors de l'implantation d'un DACM mono-ventriculaire gauche permet : une réduction de la durée de circulation extracorporelle car l'implantation de la pompe au niveau de l'apex du ventricule gauche peut être réalisée sans CEC, le cœur est maintenu in-situ sans luxation de ce dernier comme lors de l'implantation et le péricarde n'est pas ouvert en regard du ventricule droit avec préservation de son architecture (1).

Du fait de ces éléments, cette approche mini-invasive est associée à une réduction significative de l'incidence de la dysfonction ventriculaire droite après implantation d'un DACM mono-ventriculaire gauche (1-4). Cette dysfonction ventriculaire droite est associée à une augmentation significative de la mortalité hospitalière et à long terme.

Recommandations des experts CNP - CTCV :

Pour les DACM chez l'adulte :

1. L'implantation d'un DACM mono-ventriculaire gauche par approche mini-invasive semble être associée avec une réduction significative de la morbi-mortalité dont la survenue d'un dysfonction ventriculaire droite postopératoire.

Les résultats préliminaires de l'implantation d'un DACM mono-ventriculaire gauche par approche mini-invasive devront être confirmée par l'analyse des résultats du registre FranceMACS dans les années à venir du fait de la diffusion de cette technique dans les centres de référence. Une recommandation plus forte pourra alors être émise en fonction des résultats à venir.

Références :

- (1). Carmona et al. Minimally invasive surgery for left ventricular assist device implantation is safe and associated with a decreased risk of right ventricular failure. J Thorac Dis 2020 <http://dx.doi.org/10.21037/jtd.2020.02.32>.
- (2). Wert L et al. Minimally invasive surgery improves outcome of left ventricular assist device surgery in cardiogenic shock. J Thorac Dis 2018;10:S1696-702.
- (3). Mohite PN et al. Minimally Invasive Left Ventricular Assist Device Implantation: A Comparative Study: Minimally Invasive Lvad Implantation. Artif Organs 2018;42:1125-31.
- (4). McGee E Jr et al. Evaluation of a lateral thoracotomy implant approach for a centrifugal flow left ventricular assist device: The LATERAL clinical trial. J Heart Lung Transplant 2019;38:344-51.

14. Dans un contexte de décompensation cardiaque aigue sans antécédent d'insuffisance cardiaque chronique, quelle est la place respective des assistances circulatoires de courte et de longue durée ?

Réponses :

La décompensation cardiaque aiguë sans antécédent d'insuffisance cardiaque chronique est majoritairement observée dans le cadre d'un syndrome coronarien aigu mais également dans un contexte de myocardites, de cardiopathies rythmiques, de syndrome de Takotsubo, d'embolie pulmonaire ou d'intoxication médicamenteuse (1, 2). La présentation initiale peut être soit un arrêt cardiaque soit un choc cardiogénique. Le traitement étiologique de la cardiopathie causale doit être systématiquement entrepris en urgence (1,2).

La mise en place d'une Filière Choc est indispensable en France pour optimiser les résultats de la prise en charge de l'insuffisance cardiaque aiguë (3-5). La présence d'une filière Choc permet une amélioration significative de la survie (3-5).

La Filière Choc doit reposer sur des centres labélisés en 3 niveaux suivant le modèle des Trauma Centers ou des maternités (Figure 1) (6).

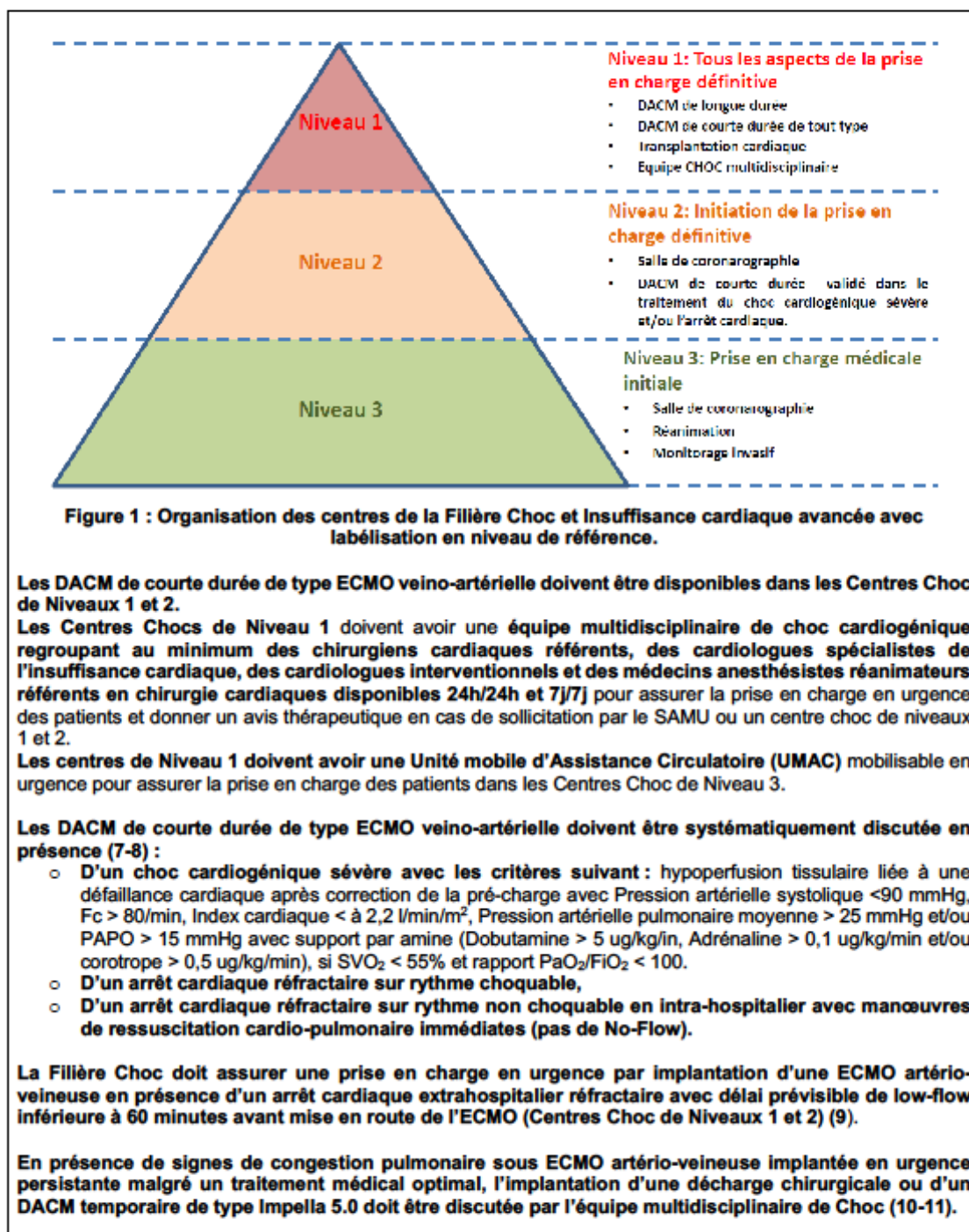
L'HAS doit assurer la labélisation les Centres Chocs en 3 niveaux selon le cahier des charges suivant :
La labélisation des centres hospitaliers en 3 niveaux permettra de mieux définir le parcours de soins des patients présentant une décompensation cardiaque aiguë.

- **Centres de Niveau 1 :** Centres avec compétence et expertise dans tous les aspects de l'insuffisance cardiaque avancée et du choc cardiogénique sévère, à savoir : transplantation cardiaque, DACM de longue et de courte durées, assistance ventriculaire droite de courte durée. **L'agrément de ces centres doit également reposer sur la présence d'une équipe multidisciplinaire choc cardiogénique et insuffisance cardiaque avancée** incluant au minimum des chirurgiens cardiaques référents, des cardiologues spécialistes de l'insuffisance cardiaque, des cardiologues interventionnels et des médecins anesthésistes réanimateurs référents en chirurgie cardiaque **pouvant donner un avis et assurer une prise en charge 24h/24h et 7j/7j.**

Une Unité Mobile d'Assistance Circulatoire Mécanique (UMAC) doit être disponible dans ces centres afin d'assurer la prise en charge des patients en choc cardiogénique sévère et/ou arrêt cardiaque sévère sur le territoire de référence de ces centres.

Ces centres doivent également avoir des infirmières (IDE) coordinatrices de DACM permettant l'optimisation de la prise en charge hospitalière et le suivi des patients en ambulatoire. Le nombre d'IDE coordinatrice de DACM doit être déterminé par le nombre moyen d'implantation de DACM de longue durée (voir Question n°9).

- **Centres de Niveau 2 :** Centres avec salle de cathétérisme cardiaque pour réalisation de coronarographie diagnostique et thérapeutique et compétence pour implantation d'une assistance circulatoire temporaire validée dans la prise en charge du choc cardiogénique sévère et/ou de l'arrêt cardiaque réfractaire.
- **Centres de Niveau 3 :** Centres avec salle de cathétérisme cardiaque pour réalisation de coronarographie diagnostique et thérapeutique et compétence de réanimation avec monitoring invasif.



L'Impella 5.0 doit être discutée par l'équipe multidisciplinaire de choc en présence d'une défaillance ventriculaire gauche isolée sans dysfonction majeure d'organe associée.

Les DACM de longue durée doivent être discutée par l'équipe multidisciplinaire Choc des Centres Choc de Niveau 1 en présence :

- De la persistance d'une défaillance cardiaque chez un patient ayant présenté une décompensation cardiaque aiguë sans antécédent d'insuffisance cardiaque chronique avec implantation en urgence d'un DACM de courte durée de type ECMO et/ou en présence d'une contre-indication à la greffe cardiaque chez ces patients.
- D'une décompensation cardiaque aiguë sans antécédent d'insuffisance cardiaque chronique sans réversibilité avérée envisagée uniquement en présence d'une défaillance mono-organe (dysfonction cardiaque isolée).

Enfin, la mise en place d'une filière choc avec implantation d'un DACM temporaire n'est pas valorisée malgré la mobilisation importante de ressources hospitalières. Il est donc nécessaire de créer un GHM Arrêt cardiaque – Choc cardiogénique sévère avec implantation d'un DACM temporaire.

Réponses pour l'enfant :

Pour la pédiatrie, il s'agit d'une des situations les plus fréquemment rencontrées. Comme indiqué plus haut, l'entrée dans la maladie se fait le plus souvent dans un centre non expert en implantation DACM, la discussion qui s'engage alors concerne d'abord la possibilité et/ou la nécessité de transfert et en cas de transfert, la nécessité ou non d'implantation d'ECMO mobile. Ensuite, dans le centre implanteur, la discussion portera sur la nécessité d'ECMO ou l'implantation d'embée. Les paramètres sont individuels et multiples et dépendent beaucoup du pronostic probable à court terme. L'impossibilité d'implanter immédiatement pour des raisons d'absence de console et de consommables sur place rentre en ligne de compte, malheureusement, alors que cela ne devrait pas être le cas comme indiqué plus haut. Par contre, la pénurie de greffon pédiatrique fait que, en pratique, une assistance de courte durée est inadaptée à une attente de greffon. Enfin certaines expériences publiées tendent à montrer que la récupération myocardique, lorsqu'elle est potentiellement possible, est meilleure sous DCAM que sous ECMO.

Recommandations des experts CNP - CTCV :

En présence d'une décompensation cardiaque aiguë sans antécédent d'insuffisance cardiaque chronique :

(1) Il est recommandé de privilégier l'implantation d'un DACM de courte durée de type ECMO artério-veineuse chez un patient avec :

- Arrêt cardiaque réfractaire et low-flow prévisible inférieure à 60 minutes avant initiation de l'ECMO.
- Choc cardiogénique sévère (Profils INTERMACS 1 et 2) avec signes de défaillance multi-organe.

(2) Il est recommandé de discuter au sein de l'équipe multidisciplinaire de choc l'implantation d'une Impella 5.0 en présence d'un choc cardiogénique gauche sévère avec défaillance mono-ventriculaire gauche isolée sans dysfonction d'organe sévère associée.

(3). Il est recommandé de discuter l'implantation d'un DACM de longue durée devant la persistance d'une défaillance cardiaque chez un patient ayant présenté une décompensation cardiaque aiguë sans antécédent d'insuffisance cardiaque chronique avec implantation en urgence d'un DACM de courte durée de type ECMO et/ou en présence d'une contre-indication à la greffe cardiaque chez ces patients.

(4). Une Filière Choc Cardiogénique et Insuffisance Cardiaque Avancée doit être mise en place en France avec labélisation des Centres en 3 niveaux afin d'optimiser la prise en charge des

patients et la survie de ces derniers. L'HAS doit assurer cette labélisation en fonction du cahier des charges suivant :

- **Centres de Niveau 1 :** Centres avec compétence et expertise dans tous les aspects de l'insuffisance cardiaque avancée et du choc cardiogénique sévère, à savoir : transplantation cardiaque, DACM de longue et de courte durées, assistance ventriculaire droite de courte durée. **L'agrément de ces centres doit également reposer sur la présence d'une équipe multidisciplinaire choc cardiogénique et insuffisance cardiaque avancée** incluant au minimum des chirurgiens cardiaques référents, des cardiologues spécialistes de l'insuffisance cardiaque, des cardiologues interventionnels et des médecins anesthésistes réanimateurs référents en chirurgie cardiaque **pouvant donner un avis et assurer une prise en charge 24h/24h et 7j/7j.**

Une Unité Mobile d'Assistance Circulatoire Mécanique (UMAC) doit être disponible dans ces centres afin d'assurer la prise en charge des patients en choc cardiogénique sévère et/ou arrêt cardiaque sévère sur le territoire de référence de ces centres.

Ces centres doivent également avoir des infirmières(IDE) coordinatrices de DACM permettant l'optimisation de la prise en charge hospitalière et le suivi des patients en ambulatoire. Le nombre d'IDE coordinatrice de DACM doit être déterminé par le nombre moyen d'implantation de DACM de longue durée (voir Question n°9).

- **Centres de Niveau 2 :** Centres avec salle de cathétérisme cardiaque pour réalisation de coronarographie diagnostique et thérapeutique et compétence pour implantation d'une assistance circulatoire temporaire validée dans la prise en charge du choc cardiogénique sévère et/ou de l'arrêt cardiaque réfractaire.
- **Centres de Niveau 3 :** Centres avec salle de cathétérisme cardiaque pour réalisation de coronarographie diagnostique et thérapeutique et compétence de réanimation avec monitoring invasif.

(5). Un GHM spécifique lors de l'implantation d'un DACM temporaire pour prise en charge d'un arrêt cardiaque sévère et/ou d'un choc cardiogénique sévère et/ou d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë doit être mis en place afin de valoriser la prise en charge de ces patients. La valorisation des ressources médicales et paramédicales, des services spécialisés, des examens biologiques et d'imagerie pour la prise en charge de ces patients n'est pas assurée par les GHM actuels.

(6). Pour la chirurgie pédiatrique, les experts recommandent que le matériel d'assistance bi-ventriculaire (console Excor + consommables) soit disponible en permanence en dépôt sur site pour éviter une perte de chances due au délai actuel de 48heures de livraison et éviter le recours obligatoire contraint à l'ECMO dans certaines configurations où elle n'est pas indiquée en première intention

Références :

- (1). Ponikwolski P et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2016 ;37 :2129-2200.
- (2). Mebazaa A et al. Recommendations on pre-hospital and early hospital management of acute heart failure. Eur Heart J 2015.
- (3). Tehrani BN et al; Standardized team-based care for cardiogenic shock. JACC 2019 ;73(13): 1659-69.
- (4). Rab et al. Cardiac shock centres. JACC 2018 ;72(16): 1972-80.
- (5). Taleb I et al. Shock team approach in refractory cardiogenic shock requiring short-term mechanical circulatory support. Circulation 2019;140 :98-100.
- (6). Tchantchaleishvili V et al. Call for organized state-wide networks for management of acute myocardial infarction-related cardiogenic shock. Jama surgery 2016 : E1-E2.

- (7). Eckman PM et al. Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation for cardiogenic shock. *Circulation* 2019 ;140 :2019-2037.
- (8). Guglin M et al. Venoarterial ECMO for adults. *JACC* 2019 ;73 :698-716.
- (9). Yannopoulos D et al. Advanced reperfusion strategies for patients with out-of-hospital cardiac arrest and refractory ventricular fibrillation (AREST): a phase 2 single centre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2020 ;
- (10). Lüsebrink E et al. Prevention and treatment of pulmonary congestion in patients undergoing venoarterial extracorporeal membrane oxygenation for cardiogenic shock. *Eur Heart J* 2020 ;41 :3753-3761.
- (11). Schrage B et al. Left ventricular unloading is associated with lower mortality in patients with cardiogenic shock treated with venoarterial extracorporeal membrane oxygenation. *Circulation* 2020 ;142 :2095-2106.

15. Proposition des experts CNP-CTCV : Prise en charge de la défaillance ventriculaire droite par DACM de longue durée mono-ventriculaire.

Réponses :

A ce jour, seuls les DACM mono-ventriculaires gauches sont remboursés. Les experts souhaitent porter à la connaissance de la Haute Autorité de Santé quelques cas particuliers justifiant, dans certaines circonstances précises, **l'implantation d'une assistance mono-ventriculaire gauche en position droite**. Ainsi, en cas de défaillance du ventricule droit en péri-opératoire d'une assistance gauche implantée, il est possible de réaliser la mise en place d'une assistance gauche en position droite pour pallier cette complication redoutable si elle persiste. Il se pose alors le problème du remboursement du second DACM en position droite dans cette indication, le dispositif étant utilisé en dehors de son usage habituel.

De la même façon, plusieurs publications rapportent désormais, en alternative au cœur artificiel total, l'usage de 2 pompes d'assistance ventriculaire gauche : 1 pour le ventricule gauche et la seconde pour le ventricule droit. Actuellement seule la première pompe (pour le ventricule gauche) est accessible à un remboursement.

Recommandations des experts CNP - CTCV :

(1). L'assistance ventriculaire droite de longue durée par les modèles de DACM mono-ventriculaire gauche axiale (Heartware (Medtronic) et Heartmate 3 (Abbott)) doit être prise en charge soit en présence d'une cardiopathie causale ventriculaire droite non réversible sous traitement médical soit en présence d'une défaillance ventriculaire droite persistante sous traitement médical optimal après implantation d'un DACM mono-ventriculaire gauche de longue durée.

Références :

- (2). Ponikwolski P et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2016 ;37 :2129-2200.
- (1). Vierecke J et al. Results of primary biventricular support: an analysis of data from the EUROMACS registry. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2019 Dec 1;56(6):1037-1045.
- (2). Eulert-Grehn JJ et al. Two implantable continuous-flow ventricular assist devices in a biventricular configuration: technique and results. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2018 Dec 1;27(6):938-942.
- (3). Gude E et al. Long-term continuous flow mechanical biventricular support: 9 years and counting. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2020 Jan 1;30(1):81-84.

Conclusion du CNP-CTCV concernant l'actualisation des conditions de prise en charge des Dispositifs d'Assistance Circulatoire Mécanique (DACM) de longue durée.

Les questions posées par le Service Évaluation des Dispositifs de l'HAS concernant l'actualisation des conditions de prise en charge des DACM de longue durée chez l'adulte mettent en avant l'absolue nécessité d'organiser le parcours de soins de l'insuffisance cardiaque afin que la prise en charge des patients justifiant l'implantation d'un DACM soit optimisée.

L'activité actuelle en France d'implantation de DACM de longue durée chez l'adulte démontre que :

- **Cette ressource thérapeutique est actuellement sous utilisée** avec, notamment, un taux d'implantation de 11 assistances ventriculaires gauches (AVG) par million d'habitants aux USA contre 2,4 AVG par million d'habitants en France (11^{ème} position en Europe). Ce taux d'implantation en France est en opposition avec les données épidémiologiques de l'insuffisance cardiaque en France équivalentes à celles observées en Europe et Amérique du Nord.
- **Les indications de cette ressource thérapeutique ne sont pas suffisamment diffusées** comme l'atteste le dernier Guide du Parcours de Soins de l'Insuffisance Cardiaque de Juin 2014 de l'HAS.
- **Le parcours de soins de l'insuffisance cardiaque devrait être formalisé et structuré avec notamment une labélisation par l'HAS des Centres d'insuffisance cardiaque avancée et de choc.** Ceci permettrait d'améliorer significativement les résultats, de donner une meilleure visibilité au parcours de soins et déployer les ressources adéquates.
- Dans un contexte de pénuries de greffon cardiaque et d'implantation en urgence dans la grande majorité des cas de DACM mono-ventriculaire gauche dans l'attente d'une greffe, **il existe actuellement une perte de chance d'accès à la greffe des patients sous ce type de DACM avec des délais d'attente long les exposant à une mortalité et une morbidité significatives.**

Les réponses aux différentes questions ont conduit les experts du CNP-CTCV à émettre un certain nombre de recommandations, dont voici la synthèse :

Pour les DACM de longue durée chez l'adulte :

- L'agrément des centres autorisés à la greffe cardiaque par les ARS doit donc être conditionné à la capacité d'implanter les 2 types DACM (mono- et bi-ventriculaire et cœur artificiel).
- Les patients implantés d'un DACM mono-ventriculaire gauche et candidats à une greffe cardiaque doivent être priorités par l'Agence de la Biomédecine sur la liste d'attente.
- Le remboursement des ventricules de 50 cc doit être mis en place pour le DACM de type cœur artificiel total Syncardia.
- Un groupe de travail incluant les chirurgiens cardiaques référents des DACM et l'HAS doit être mis en place afin de : mettre en place le financement des IDE coordinatrices DACM dans les centres réalisant l'implantation de DACM de longue durée, valoriser la consultation de suivi des patients porteurs de DACM de longue durée au niveau de celles des consultations très complexes chez un spécialiste
- La durée de prise en charge de 2 ans sur la LPPR doit être étendue à 3 ans.
- Les centres de référence pour les DACM de longue durée et agréés par les ARS pour la greffe cardiaque (Centres de Niveau 1) doivent être en mesure d'assurer l'implantation d'un DACM longue durée de type bi-ventriculaire ou de type cœur artificiel total. Une dérogation pour les 2 centres ultra-marins (Martinique et Réunion) doit être mise en place compte tenu de leur isolement géographique.
- L'agrément à la greffe cardiaque en France par les ARS avec obligation de compétence pour l'implantation des DACM bi- et mono-ventriculaires de longue durée (Centre de Niveau 1) doit être également conditionné à l'obligation de présence dans ces centres d'une équipe multidisciplinaire d'insuffisance cardiaque avancée et choc cardiogénique regroupant au

minimum des chirurgiens cardiaques référents, des cardiologues spécialistes de l'insuffisance cardiaque, des cardiologues interventionnels et des médecins anesthésistes réanimateurs référents en chirurgie cardiaque.

- Le parcours de soins de l'insuffisance cardiaque doit rappeler les indications des DACM tout particulièrement dans l'indication de DACM de longue durée définitif. L'implantation d'un DACM mono-ventriculaire gauche définitif doit être discutée par l'équipe multidisciplinaire d'insuffisance cardiaque avancée pour :
 - Les patients avec un profil INTERMACS 4 ayant présentés un épisode de décompensation cardiaque aigu sous traitement médical optimal avec respect des règles hygiéno-diététiques,
 - Les patients avec un profil INTERMACS 4 ou 5 présentant une altération sévère des capacités fonctionnelles avec test de marche de 6 minutes inférieure à 300 mètres et/ou une VO₂max inférieure à 14 ml/min/kg malgré un traitement médical optimal de l'insuffisance cardiaque, une rééducation en centre spécialisée et un respect des règles hygiéno-diététiques,
 - Les patients avec un profil INTERMACS 4 ou 5 symptomatiques sous traitement médical optimal de l'insuffisance cardiaque présentant une dégradation progressive et continue de la fonction rénale du fait d'un syndrome cardio-rénal malgré l'optimisation du traitement médical.
- Une implantation de 5 DACM de longue durée par centre et par an, nous semble être un seuil raisonnable pour encadrer l'activité d'implantation des DACM de tous types. Ce seuil doit être moyenné sur les 3 dernières années.
- L'implantation de DACM de longue durée dans l'attente de greffe cardiaque doit être limitée aux Centres agréés par l'HAS NIVEAU 1 disposant donc :
 - D'un agrément par les ARS à la greffe cardiaque avec dérogation pour les 2 centres ultra-marins.
 - D'une compétence d'implantation de DACM de longue durée de tous types.
 - D'une équipe multidisciplinaire dédiée d'insuffisance cardiaque avancée et choc cardiogénique sévère (Chirurgiens cardiaques référents des DACM et de la greffe cardiaque, Cardiologues référents de l'insuffisance cardiaque, Cardiologues interventionnels et Médecins anesthésistes réanimateurs référents pour les DACM et la greffe cardiaque) permettant la sélection des patients, la discussion des indications et le suivi péri-opératoire.
 - D'IDE coordinatrices de DACM, en nombre suffisant, permettant notamment l'éducation thérapeutique et le suivi de ces patients pour un retour domicile dans l'attente de la greffe cardiaque.
- L'IDE coordinatrice de DACM doit être systématiquement et obligatoirement associée à tout programme de DACM pour les centres de Niveau 1. Le financement de ces IDE coordinatrices de DACM doit être assuré par les autorités de tutelles pour les centres labélisés Centre de Niveau 1. Le nombre d'IDE coordinatrices de DACM affectées aux centres implantateurs de DACM doit être déterminé par le nombre moyen des DACM implantés par an sur les 5 dernières années, avec le ratio suivant :
 - Entre 5 et 10 : 1 IDE coordinatrice de DACM,
 - Entre 10 et 20 : 2 IDE coordinatrices de DACM,
 - Entre 20 et 30 : 3 IDE coordinatrices de DACM,
 - Entre 30 et 40 : 4 IDE coordinatrices de DACM.
- La formation de ces IDE coordinatrices de DACM doit être structurée, harmonisée et diplômante.
- Les centres implantateurs de DACM de longue durée doivent obligatoirement renseigner la base de données FranceMACS pour bénéficier de la labélisation Centre de Niveau 1 et bénéficier du remboursement des DACM.

- Tous les dispositifs DACM intracorporel mono-ventriculaire gauche (Heartware, Jarvik 2000 et Heartmate 3) doivent être autorisés à une implantation chez les patients ≥ 70 ans avec la mention suivante : « Pour les patients d'âge supérieur ou égal à 70 ans, une évaluation approfondie à la recherche de comorbidités et autres facteurs de risques 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. ».
- Il est recommandé de privilégier l'implantation d'un DACM de courte durée de type ECMO artério-veineuse chez un patient avec :
 - Arrêt cardiaque réfractaire et low-flow prévisible inférieur à 60 minutes avant initiation de l'ECMO.
 - Choc cardiogénique sévère (Profils INTERMACS 1 et 2) avec signes de défaillance multi-organe.
- Il est recommandé de discuter au sein de l'équipe multidisciplinaire de choc l'implantation d'une Impella 5.0 en présence d'un choc cardiogénique gauche sévère avec défaillance mono-ventriculaire gauche isolée sans dysfonction d'organe sévère associée.
- Il est recommandé de discuter l'implantation d'un DACM de longue durée devant la persistance d'une défaillance cardiaque chez un patient ayant présenté une décompensation cardiaque aiguë sans antécédent d'insuffisance cardiaque chronique avec implantation en urgence d'un DACM de courte durée de type ECMO et/ou en présence d'une contre-indication à la greffe cardiaque chez ces patients.
- Un GHM spécifique lors de l'implantation d'un DACM temporaire pour prise en charge d'un arrêt cardiaque sévère et/ou d'un choc cardiogénique sévère et/ou d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë doit être mis en place afin de valoriser la prise en charge de ces patients.
- **Une Filière Choc Cardiogénique et Insuffisance Cardiaque Avancée doit être mise en place en France avec labélisation des Centres en 3 niveaux afin d'optimiser la prise en charge des patients et la survie de ces derniers. L'HAS doit assurer cette labélisation en fonction du cahier des charges suivant :**
 - **Centres de Niveau 1 :** Centres avec compétence et expertise dans tous les aspects de l'insuffisance cardiaque avancée et du choc cardiogénique sévère, à savoir : transplantation cardiaque, DACM de longue et de courte durées, assistance ventriculaire droite de courte durée. L'agrément de ces centres doit également reposer sur la présence d'une équipe multidisciplinaire choc cardiogénique et insuffisance cardiaque avancée incluant au minimum des chirurgiens cardiaques référents, des cardiologues spécialistes de l'insuffisance cardiaque, des cardiologues interventionnels et des médecins anesthésistes réanimateurs référents en chirurgie cardiaques pouvant donner un avis et assurer une prise en charge 24h/24h et 7j/7j.
Une Unité Mobile d'Assistance Circulatoire Mécanique (UMAC) doit être disponible dans ces centres afin d'assurer la prise en charge des patients en choc cardiogénique sévère et/ou arrêt cardiaque sévère sur le territoire de référence de ces centres.
Ces centres doivent également avoir des infirmières (IDE) coordinatrices de DACM permettant l'optimisation de la prise en charge hospitalière et le suivi des patients en ambulatoire. Le nombre d'IDE coordinatrice de DACM doit être déterminé par le nombre moyen d'implantation de DACM de longue durée (voir Question n°9).
 - **Centres de Niveau 2 :** Centres avec salle de cathétérisme cardiaque pour réalisation de coronarographie diagnostique et thérapeutique et compétence pour implantation d'une assistance circulatoire temporaire validée dans la prise en charge du choc cardiogénique sévère et/ou de l'arrêt cardiaque réfractaire.

- **Centres de Niveau 3** : Centres avec salle de cathétérisme cardiaque pour réalisation de coronarographie diagnostique et thérapeutique et compétence de réanimation avec monitoring invasif.
- L'assistance ventriculaire droite de longue durée par les modèles de DACM mono-ventriculaire gauche axiale (Heartware (Medtronic) et Heartmate 3 (Abbott)) doit être prise en charge soit en présence d'une cardiopathie causale ventriculaire droite non réversible sous traitement médical soit en présence d'une défaillance ventriculaire droite persistante sous traitement médical optimal après implantation d'un DACM mono-ventriculaire gauche de longue durée.

Pour les DACM de longue durée chez l'enfant :

- Rendre disponible en permanence le matériel d'assistance bi-ventriculaire (console et consommables) par un dépôt sur site afin de rendre possible une implantation d'urgence de DACM adapté à un enfant quel que soit son gabarit.
- Abolir les limites tailles/poids dans le choix du matériel qui doit rester une décision du centre expert, au cas par cas, pour le meilleur rapport bénéfices/risques de l'enfant. Tous les types de DACM de longue durée doivent donc pouvoir être utilisés et remboursés chez l'enfant.
- Favoriser la constitution d'équipes de coordination IDE et l'installation d'un écosystème favorable à une évolution vers « moins d'hôpital et plus d'autonomie » pour ces enfants.
- Renseigner obligatoirement une base de données pour suivre cette activité. Les bases de données actuelles pédiatriques FranceMacs, de l'ECHSA et Epicard congénital sont toutes les 3 utilisables.

MANGINI Quentin

De: Claire MACABIAU <francegreffecoeurpoumon@gmail.com>
Envoyé: mardi 16 mars 2021 17:30
À: MANGINI Quentin
Objet: Actualisation des conditions de prise en charge des DACM de longue durée

Bonsoir,

J'ai bien reçu votre message. Je me suis rapprochée des associations adhérentes à la FGCP et j'ai une première réponse :

Nous avons 2 porteurs d'assistance circulatoire mécanique de type Jarvik 2000 dans notre association normande.

Je les ai interrogés et ils disent n'avoir pas de problème de prise en charge.

Ils sont en ALD pour leur appareillage et leurs médicaments et sont suivis encore plus régulièrement que les greffés (tous les mois) par du personnel dédié.

Comme ils sont tous les deux retraités, ils n'ont pas de soucis d'arrêt de travail ou d'invalidité.

Ils sont donc satisfaits de leur prise en charge.

Dès que j'aurai d'autres témoignages, je ne manquerai pas de vous les transmettre.

Cordialement

Claire Macabiau
Présidente FGCP
0674674212

Monsieur [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Lescure le 10 Mai 2021

C.P.A.M de l'Ariège
A l'attention de Madame La Directrice
1 – avenue Sibian
09015 FOIX Cedex

Objet : demande de prise en charge dispositif
complet de pansement pour porteur d'assistance ventriculaire

Madame La Directrice,

Je suis porteur d'une assistance ventriculaire depuis le 23 novembre 2018.

Je suis dans l'obligation de faire un pansement tous les deux jours voire tous les jours.

Le protocole permettant de réaliser ce pansement nécessite les produits et éléments suivants :

- _ Désinfectant* pour les mains ANIOGEL,
- _ Produit anti adhésif*,
- _ Compresses,
- _ Savon HIBISCRUB,
- _ Désinfectant HEXOMODINE,
- _ Produit de rinçage SERUM PHYSIOLOGIQUE*,
- _ Set à pansement,
- _ Dispositif de sécurité HOLLISTER* permettant l'attache et le maintien du câble à remplacer tous les quatre à cinq jours.

Parmi la liste ci-dessus, les produits marqués d'un * ne sont pas pris en charge par la CPAM. Ce qui représente un budget mensuel non négligeable. Particulièrement en ce qui concerne le **dispositif de sécurité HOLLISTER, incontournable dans la mise en œuvre du pansement, car vital.**

En effet, la **boîte**, qui contient cinq éléments, est facturée au prix de +/- 80 € en fonction des pharmacies. Sachant qu'il doit être remplacé tous les 3 jours, cela fait un **budget mensuel de 160 €** environ.

J'ai déjà fait appel à vos services pour une demande de prise en charge. Et j'ai bien reçu un dossier de demande d'aide adressé par Mme [REDACTED] du service d'Action Sanitaire et Sociale.

Cependant, comme je le lui ai expliqué par téléphone, ma demande porte sur une prise en charge pérenne et non ponctuelle.

Même si elle n'était que partielle, cela me permettrait de questionner ma complémentaire santé, qui aujourd'hui ne prend rien, pour un remboursement du « reste à charge ».

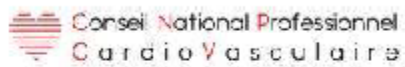
Peut-être serait-il intéressant de créer une nomenclature comprenant la totalité de ces produits ? Mais cela ne dépend probablement pas de vos prérogatives...

Quoiqu'il en soit, je joins à mon envoi quelques éléments visuels qui vous permettront de mieux appréhender cette problématique.

Dans l'attente de votre retour, je vous remercie sincèrement d'avoir pris de temps de me lire et je me tiens à votre entière disposition pour tout complément d'information.

Je vous prie d'agréer, Madame La Directrice, mes respectueuses salutations.





Objet : positionnement officiel du Conseil National Professionnel Cardiovasculaire (CNPCV) en tant que partie prenante pour l'actualisation des conditions de prise en charge des dispositifs d'assistance circulatoire mécanique (DACM) de longue durée.

Rappel du contexte (à transmettre à la HAS ou pas)

Les dispositifs d'assistance circulatoire mécanique (DACM) existent depuis plus de 30 ans et ont été conçus pour assurer la fonction de circulation sanguine (c'est-à-dire assister voire suppléer au cœur natif) en présence d'une maladie cardiaque compliquée d'une défaillance circulatoire ou insuffisance cardiaque (IC) sévère et/ou réfractaire au traitement médical et étiologique. Il existe 2 grands contextes d'application, complémentaires mais distincts : les DACM de courtes durées (en général < à 4-6 semaines), qui ne sont pas l'objet de ce positionnement, et les DACM de longue durée. Les conditions d'utilisation (contexte d'urgence versus situations plus chroniques) et les contraintes (dispositifs extracorporels d'utilisation purement intra-hospitalière versus dispositifs le plus possible intracorporels avec projet de retour à domicile) sont différentes. Les expertises sont donc aussi différentes. Les DACM de courtes durées sont utilisés lors de défaillances circulatoires aiguës (appelées chocs cardiogéniques), qui sont observées à la phase aiguë d'infarctus étendus du myocarde, de myocardites aiguës, d'intoxications médicamenteuses, ou de présentation aiguë de maladies du myocarde (appelées cardiomyopathies). Les DACM de longue durée sont indiqués : soit en relais d'un dispositif de courte durée (quand la maladie cardiaque n'est pas corrigée ou améliorée) ; soit lors de l'évolution défavorable d'une IC chronique (quelle qu'en soit la cause) lorsque la question de la transplantation cardiaque se pose ou en indication définitive quand la transplantation n'est pas envisageable.

Les indications d'utilisation des DACM (courtes et longues durées) ont fait l'objet d'une classification (développée aux États-Unis) la classification INTERMACS, dont il existe 7 groupes de sévérité : de la classe 0, la plus grave qui correspond aux malades en cours de défaillance majeure, multi-viscérale avec un décès prévisible en quelques minutes ou heures ; à la classe 7 qui correspond à des malades insuffisants cardiaques chroniques, symptomatiques, mais ambulatoires et sans décompensations aiguës répétées rapprochées. Les classes 0 à 3 correspondent à des malades en urgence avec chocs cardiogéniques. Les classes 4 à 7, plutôt à des malades ambulatoires avec des hospitalisations pour décompensation répétées et/ou symptômes invalidants. Ce stade d'IC est souvent appelé IC « avancée ». L'IC avancée correspond donc aux situations dans lesquelles l'évolution, malgré le traitement médicamenteux, se complique d'hospitalisations répétées pour IC aiguë et/ou d'une incapacité de mener une vie même ralentie sans symptôme et/ou dont les marqueurs ou scores de risque indiquent un risque de décès à 1 an $\geq$ à 20 à 30%. Parallèlement aux situations aiguës de chocs cardiogéniques, c'est dans ces situations d'IC avancée que la transplantation et/ou les DACM de longue durée devraient être proposés. A ce jour, les DACM de longue durée ne se positionnent pas en alternative avec la greffe lorsqu'elle est possible mais bien en stratégie complémentaire dans l'arsenal thérapeutique (cf ci-dessous) ou en remplacement quand la greffe est contre indiquée.

Il existe différents types de DACM en fonction de la défaillance cardiaque : les DACM monoventriculaires gauches lorsque l'IC concerne principalement le ventricule gauche (VG) ; les DACM biventriculaires lorsque la maladie cardiaque concerne les deux ventricules. Les DACM monoventriculaires gauches (monoVG) sont des systèmes dits « d'assistance », car le cœur est laissé en place et en circulation. Ces systèmes sont constitués d'une « pompe » (maintenant exclusivement à débit continu), de petite taille, silencieuse qui va décharger le

sang du VG et le réinjecter dans le système artériel au niveau de l'aorte thoracique ascendante à l'aide d'un tube prothétique. Les DACM biventriculaires sont une « assistance » des 2 ventricules, laissés en place, avec décharge par deux canules d'aspiration sanguine intraventriculaire et réinjection artérielle systémique et pulmonaire par deux autres canules à l'aide d'un compresseur pneumatique para-corporel (externe). Les DACM biventriculaires sont très rarement utilisés au long cours et il n'existe pas de système dédié ni spécifique pour le ventricule droit mais il s'agit d'une adaptation de l'assistance gauche. L'utilisation est rendue très complexe en raison des doubles systèmes de batteries. Enfin, il existe les dispositifs de « cœur artificiel total » qui correspondent au remplacement du bloc biventriculaire natif par 2 compresseurs intra-thoraciques, pneumatiques ou électriques – il ne s'agit pas à proprement parler d'assistance circulatoire mais de pompes ventriculaires. Précisons ici, que les critères de choix d'un DACM monoVG par rapport à un cœur artificiel total ne sont pas toujours simples et absolus. Les indications peuvent être parfois variables d'une équipe à une autre pour une même situation (et entre les pays, cf ci-dessous). Les défaillances monoventriculaires droites isolées sont beaucoup plus rares et compliquent des hypertensions pulmonaires et/ou des cardiopathies congénitales.

Quels qu'ils soient, ces systèmes s'intègrent obligatoirement dans un projet de soin plus global, lorsque la maladie est sans possibilité d'amélioration sous traitement, en alternative à la transplantation cardiaque. Ainsi, les DACM peuvent être indiqués dans 3 stratégies de soins : 1) en attendant de voir si une transplantation cardiaque est possible, par exemple en cas de contre-indication possiblement temporaire (« pont à la candidature ») ; 2) en attendant une transplantation cardiaque lorsqu'il n'y a pas de proposition de greffon et que le malade est trop sévère pour attendre plus sans trop se dégrader (« pont à la greffe ») ; 3) plus rarement, lorsque les symptômes sont trop sévères ou le pronostic vital engagé à moyens termes, sans recours possible à la transplantation (âge ou contre-indications définitives) : on parle alors de « traitement définitif ».

On considère actuellement la prévalence de l'IC en France entre 1 à 2% de la population, et avec l'utilisation des défibrillateurs automatiques implantables, un nombre important de malades ne décéderont pas de troubles du rythme ventriculaire graves. Ainsi, malgré les thérapeutiques médicamenteuses, il est probable qu'au moins 10% de ces malades développent une IC « avancée » soit une population théorique de 60.000 à 120.000 malades. Même si les malades âgés et/ou avec une autre pathologie grevant leurs espérance de vie ne sont pas éligibles à une transplantation cardiaque ou à un DACM, on comprend cependant qu'il existe une grande discordance entre le besoin théorique et la ressource (360 à 400 transplantations cardiaques sont effectuées chaque année en France).

L'efficacité médicale des DACM de longue durée a été étudiée par des essais randomisés et des registres observationnels. Ces essais concernent surtout les DACM monoVG car moins contraignant et correspondant à plus de malades. La première étude randomisée est l'étude *REMATCH* publiée en 2001 et comparant la mortalité des malades IC sévères (classe IV NYHA pendant au moins 90 jours, et/ou avec pic de $VO_2 \leq 12$ ml/kg/min et/ou dépendant d'une perfusion continue d'inotrope positif type dobutamine), non éligibles à la transplantation, recevant soit un traitement médical maximal soit un DACM monoVG (dispositif HeartMate I, une pompe pneumatique). Cette étude a montré une amélioration de la mortalité significative à 1 an et une tendance à 2 ans (24% contre 8% dans le groupe médical). Une seconde étude (*ROADMAP*), publiée en 2015 a rapporté les résultats d'un nouveau DACM monoVG (flux continu axial), chez des malades IC sévères mais non dépendant de dobutamine (qui représentaient 70% de la population de l'étude *REMATCH*). Cette étude non randomisée a montré une amélioration de la survie à 1 an pour les malades avec DACM versus traitement médical optimum ($80 \pm 4\%$ vs. $63 \pm 5\%$; $p < 0.022$). Cette étude a aussi montré une amélioration de scores de qualité de vie et de dépression avec ce DACM. Ces études ont mis en évidence que l'amélioration de la survie était au dépend d'un nombre important de complications : infection de lignes ou de prothèses elles-mêmes, accidents vasculaires emboliques (cérébraux ou périphériques), hémorragies, difficultés

psychologiques de certains malades, d'autant plus qu'ils sont opérés en urgence et sans avoir le temps de réfléchir à la vie avec de tels dispositifs implantables. Pour les DACM monoventriculaires gauches, les DACM le plus récents (avec le HeartMate III en particulier) ont montré une diminution de la fréquence de ces complications, comme dans l'étude *MOMENTUM 3* (publiée en 2019), randomisée avec plus de 1.000 malades implantés d'un DACM.

Positionnement officiel concernant les questions posées par la Haute Autorité de Santé

1) Les conditions d'accès aux DACM vous semblent-elles adaptées pour permettre aux patients adultes et pédiatriques, en attente de transplantation, d'arriver à la greffe dans des conditions favorables en France ?

Il y a dans cette question, une question d'autorisation réglementaire, une question d'accès à la greffe des malades avec DACM et une question d'adressage des malades (cf fin de paragraphe). Les DACM s'intègrent dans un projet thérapeutique global, souvent pour permettre d'attendre une transplantation en cas de contre-indication relative et/ou d'anticipation d'une attente longue (gabarit du malade, groupe sanguin, allo-immunisation HLA, etc...). Il existe actuellement en France différentes autorisations des centres dont l'autorisation à la transplantation donnée par l'agence de biomédecine (ABM). Les objectifs des autorisations sont d'offrir sur le territoire national des chances d'accès à la greffe cardiaque équivalents et des taux de survie péri-opératoire équivalents, qui dépendent de l'expérience des centres. Ainsi, nous pensons, qu'il ne faut pas scinder ces autorisations des centres, ni les équipes, entre la transplantation cardiaque d'un côté et des DACM de l'autre. Les solutions opératoires sont discutées au cas par cas, par la même équipe, pour être la plus personnalisée à la situation précise (qui intègre les morbidités mais va jusqu'à la morphologie du malade, son allo-immunisation éventuelle, etc...). Ainsi, les conditions d'accès aux DACM ne devraient pas modifier les conditions d'accès à la greffe, puisque les malades devraient être adressés pour IC avancée et non pour une technique ou une autre.

En France chez l'adulte, l'attribution d'un greffon cardiaque aux malades sur liste d'attente dépend d'un calcul de points, à partir de plusieurs variables dont un score de gravité de l'IC (index de risque cardiaque, ICAR) qui est ensuite modulé de différentes composantes « experts ». Parmi ces composantes, la présence chez le malade d'un DACM. Jusqu'à récemment, les DACM monoVG ne donnaient pas lieu (en dehors de complications) à une augmentation de leur efficacité. En revanche, les DACM biventriculaires ou les cœurs artificiels totaux, compte tenu de leurs contraintes majeures, du maintien quasi-obligatoire à l'hôpital voire en lits de soins critiques, donnent automatiquement une composante expert adulte avec 900 points de plus pour faciliter l'accès à la transplantation. Cependant, alors que les études avec les DACM monoVG ont inclus des malades en IC avancée pour beaucoup ambulatoires, on observe qu'en France, la majorité des malades sont implantés en phase aigüe de choc cardiogénique en relais d'un système de courte durée. De plus, avant modification début 2020, le délai d'attente sur liste de greffe des malades appareillés d'un DACM monoVG était plus long que pour les malades non porteurs et la survie sur liste d'attente était moins bonne. L'implantation d'un DACM monoG constituait donc une perte de chance pour les malades « en pont à la greffe ». Il est trop tôt pour juger si la modification apportée par l'ABM a permis de corriger cette perte de chance.

Les difficultés d'accès aux DACM en France semblent surtout être, à ce jour, liées à la filière d'adressage des malades aux centres référents et pas à la disponibilité de ces derniers. Ces problèmes d'adressage ont des origines multiples : sous estimation fréquente par le corps médical de la gravité de l'insuffisance cardiaque, absence

d'utilisation des scores de risque et adressage trop tardif en raison d'avis et interventions inutiles ; défaut de sensibilisation et de formation des cardiologues généraux et rythmologues à la question de l'IC avancée ; défaut d'identification des malades les plus à risque suffisamment précocement ; défaut de valorisation de cardiologues « experts » en insuffisance cardiaque ; défaut d'information adaptés des patients et peut-être pour certaines équipes, crainte de la captation de malades par un autre centre. Enfin une étude européenne a montré également qu'un pourcentage important de patients refusaient d'envisager l'implantation d'un DACM,

Recommandations experts du CNP-MCV :

- Créer et labelliser, à l'instar des Centres de Référence/Compétences Maladies Rares, des Centres Agréés d'Insuffisance Cardiaque Avancée ; conditionner la labellisation de ces Centres à la disponibilité de toute la filière allant de la prise en charge des chocs cardiogéniques « lourds » (dont DACM de courte durée) aux équipes de chirurgie et réanimation de transplantation et de DACM de longue durée ; identifier au sein de ces centres, les équipes et personnels experts.
- Maintenir l'autorisation actuelle à implanter les DACM pour les centres autorisés à la transplantation cardiaque
- Ne pas augmenter le nombre de centres habilités à implanter les DACM, en particulier à des centres non autorisés à la transplantation
- Conditionner l'agrément à la greffe des centres actuels, à la capacité d'implanter les 2 types de DACM de longue durée (assistances monoVG et biventriculaires)
- Conditionner cet agrément à un nombre minimum d'implantations de DACM (5 à 10 / an ?), quitte à regrouper certains centres, en particulier au sein d'une même région
- Vérifier que les règles d'attribution des greffons ne défavorisent plus les malades porteurs d'un DACM monoVG, même en l'absence de complications
- Assurer le remboursement des DACM de type Syncardia (cœur implantable total) de petite taille (ventricule de 50 cc) car ce n'est pas encore le cas
- Favoriser les travaux de recherche prouvant l'intérêt médical de la pose des DACM monoVG chez des malades ambulatoires (classe INTERMACS 4, 5 voire 6)
- Formaliser des conventions de collaborations avec les centres de niveau 2 (CHG) dans le cadre d'une filière d'adressage des patients aux centres de référence d'insuffisance cardiaque avancée. Identifier dans les centres de niveau 2 un spécialiste de l'insuffisance cardiaque.
- Communiquer activement sur la pathologie et sa reconnaissance auprès des financeurs et du grand public. Renforcer/faciliter l'information des cardiologues à la thématique de « l'IC avancée » ; faciliter l'identification de cardiologues référents en insuffisance cardiaque ; valoriser la prise en charge de l'IC
- Créer une formation d'expertise (DIU ou master class) de prise en charge de l'insuffisance cardiaque et des cardiomyopathies.

La question en milieu pédiatrique est particulière car il n'existe à ce jour que peu d'indications et très peu de centres en France habilités pour ces mêmes raisons. Le dépistage et le diagnostic prénatal et dès la naissance de ces malformations sévères, la chirurgie réparatrice plus souvent possible qu'auparavant, ne devraient pas modifier cela.

- 2) *Les références prévues pour une prise en charge de 2 ans sur la liste des LPPR (kits de références hospitalières et ambulatoires) permettent-elles de satisfaire aux besoins de ces malades ?*

Pour satisfaire aux besoins des malades, il existe deux dimensions de réflexions : l'aspect structuration des centres ; et donc la limite des 2 ans de prise en charge. Les programmes DACM longue durée, même s'ils sont surtout chirurgicaux, sont très pluri-professionnels et très « consommateurs » de temps : évaluation préalable, explication et préparation des malades et surveillance après implantation. Ce sont des activités très spécifiques. La surveillance et le dépistage des complications est un gage important de survie des malades et de succès (au sens médico-économique) de cette activité. La plupart des équipes en France se sont organisées autour de professionnels dédiés, chacun à son niveau de compétence : cardiologues spécialisés dans l'IC avancée, chirurgiens cardiaques et anesthésistes réanimateurs spécialisés dans l'assistance et la transplantation, médecins et infirmiers spécialisés dans le suivi des malades assistés et/ou greffés (souvent parce ces techniques sont intriquées). Un rôle particulier est sans doute celui de l'infirmier(ière) de coordination des DACM, qui intervient tant dans la surveillance des malades que dans la coordination des examens complémentaires, dans la délivrance d'un message d'information thérapeutique, d'aide dans les démarches administratives et sociales parfois.

Concernant la limite des 2 ans pour la prise en charge des prestations, même si les indications en France actuellement sont surtout pour des malades en « pont à la greffe » (contre-indication temporaire et/ou durée d'attente trop longue) et que la majorité des malades seront greffés dans les 2 ans, on observe de plus en plus, une durée d'attente plus longue pour les malades avec DACM monoVG sans complication (cf ci-dessus). De plus, il est un nombre assez important de malades pour qui l'indication du DACM n'est pas un pont à la greffe, mais un projet « définitif » (cf ci-dessus). Avec la miniaturisation des DACM, la diminution du taux de leurs complications, et l'arrivée peut-être du cœur implantable total ambulatoire (CARMAT®), il est assez possible que de plus en plus de malades auront une durée de DACM plus longue, même si la fréquence des suivis au fil du temps doit diminuer. Sachant, que ces malades resteront malgré tout, relativement limités en nombre (comparativement par exemple, au nombre de malades relevant des biothérapies dans les maladies inflammatoires chroniques, hémopathies maligne et/ou cancers solides), il est pertinent de prolonger plus longtemps leur prise en charge financière.

Recommandations experts du CNP-MCV :

- Favoriser la prise en charge des séjours (par exemple en amenant une indication claire dans la circulaire frontière des hospitalisations programmées ambulatoires ou de durées courtes) pour le bilan nécessaire à établir l'éligibilité des malades pour un DACM. Une partie de ces bilans revalorisés permettrait d'aider les structures à financer l'ensemble des programmes DACM.
- Favoriser la création du métier de DACM coordinateur et financer cette fonction dans tous les centres autorisés, avec un nombre d'ETP en fonction de la file active actuelle et potentielle
- Valoriser la consultation de surveillance des porteurs de DACM à hauteur d'une consultation très spécialisée
- Etendre la durée de prise en charge actuelle (de 2 ans) à 4 ans.

3) *L'utilisation des assistances circulatoires bi-ventriculaires ou de type cœur artificiel total est aujourd'hui limitée pour les adultes, dans un nombre de centres restreints et à certaines régions. Ces limitations vous semblent-elles en cohérence avec les besoins actuels ? Comment les patients présentant une défaillance bi-ventriculaire sont-ils pris en charge actuellement dans les centres n'utilisant pas ce type de matériel ?*

Premièrement, quel que soit le domaine de santé, toutes les enquêtes de population montrent que les personnes souhaitent être prises en charge au plus près de leur domicile et de leur(s) proche(s). C'est d'ailleurs compréhensible par le corps médical et les organismes de régulation. De plus, on sait que la durée d'hospitalisation dans cette activité (avant l'intervention et après) sera longue, surtout quand le DACM est implanté en situation aiguë, après plusieurs jours voire souvent semaines de soins critiques à l'aide de médicaments et/ou d'un DACM de courte durée. L'éloignement des aidants et de la famille est toujours difficile. Cependant, cette proximité ne doit pas être au prix d'une moindre sécurité, d'une moindre efficacité.

Deuxièmement, actuellement l'autorisation d'implanter les DACM bi-ventriculaires ou de type cœur implantable total est différente de l'autorisation pour implanter des DACM monoVG. A ce jour, les centres qui ne disposent pas d'autorisation d'implanter de DACM biventriculaire ou de type cœur implantable total, sont en lien non contractuels avec un centre qui lui a cette autorisation. Rappelons ici, qu'en dehors de situations caricaturales, les critères de choix entre un DACM monoVG ou biventriculaire ne sont pas déterminés avec une forte certitude. Pour les centres ne disposant que de la capacité au DACM monoVG, il s'agit donc soit de demander un transfert vers un centre agréé, soit de « tenter » l'implantation d'un DACM monoVG en espérant son efficacité, soit de demander une composante expert de prolongation d'attente sur liste de greffe sous DACM de courte durée (actuellement, durée d'attente de greffe limitée à 14 jours sous DACM de courte durée), alors que cette composante juste au motif qu'une technique n'est pas disponible ne devrait pas être recevable. C'est une source potentielle d'inégalité entre les malades : 1) une perte de chance pour les malades à qui l'on proposerait, à tort, un DACM monoVG car le biventriculaire n'est pas disponible dans ce centre ; 2) perte de chance si reprise chirurgicale car il est plus difficile de réopérer un malade pour passer d'un DACM monoVG à un biventriculaire, que de le transférer d'emblée avec un DACM de courte durée pour évaluer quel pourrait être le meilleur dispositif de longue durée ; 3) enfin, une perte d'équité sur liste d'attente de greffe, car les malades implantés d'un DACM monoVG ont à ce jour une attente plus longue sur la liste de greffe en ne bénéficiant pas du nombre de points équivalent aux malades implantés d'un biventriculaire.

Mais il faut mettre en regard de cette répartition différente (entre autorisation pour monoVG versus biventriculaire ou de type cœur implantable total), l'importance de l'équipement nécessaire, la lourdeur et l'expérience des équipes soignantes impliquées et le volume d'activité minimum pour assurer la sécurité des soins et du suivi. Ces contraintes font qu'obligatoirement, une « rationalisation » des autorisations est nécessaire. Le nombre actuel de DACM implanté en France, en tout cas à ce jour, ne plaide pas pour une augmentation du nombre de centres autorisés.

Recommandations experts du CNP-MCV :

- Autoriser tous les centres agréés pour la transplantation cardiaque, à l'implantation des DACM biventriculaires ou de type cœur artificiel total. Cela augmenterait aussi leur recrutement sur l'IC avancée plus généralement et leur permettrait de choisir la meilleure solution pour chaque malade et pas en fonction de la technique dont ils disposent.
- Conditionner cette autorisation à un certain volume d'activité, la définition de ce seuil n'est pas simple et nécessiterait la constitution d'un groupe de travail dédié au sein des référents de la société des chirurgiens cardiaques, des cardiologues experts de l'IC avancée et de la HAS.
- Réfléchir à une répartition harmonieuse couvrant l'ensemble du territoire métropolitain ; une réflexion particulière doit avoir lieu pour couvrir les besoins des départements et territoires d'outre-mer.

4) La notion de seuil d'activité (ex : nombre annuel de DACM implantés) vous semble-t-elle adaptée dans ce contexte ?

La question est différente pour les DACM monoVG et les DACM biventriculaires ou de type cœur artificiel total. Le nombre de DACM monoVG est de 100 à 140 /an, inférieur à d'autres pays (rapporté au nombre d'habitants) comme l'Allemagne ou les États-Unis. Les raisons sont probablement multiples (cf question n°6). Il existe une association entre le risque de mortalité post-opératoire et le volume d'activité qui plaide pour maintenir un volume d'activité minimum.

Concernant l'implantation de DACM biventriculaire ou de type cœur artificiel total, à ce jour (surtout avant l'arrivée potentielle du système CARMAT®), la majorité des malades sont implantés en situation d'urgence, souvent après échec du sevrage d'un traitement inotrope ou d'un DACM de courte durée. Ces patients ont le plus fréquemment au départ une défaillance multi-organe (respiratoire, rénale et hépatique). L'implantation doit être faite après correction de ces défaillances. De plus, ces systèmes étant très lourds et contraignants, ces implantations ne s'envisagent qu'en pont à la greffe (transplantation non contre-indiquée). De fait, le nombre d'implantations de ce type de DACM reste très limité par rapport au nombre d'implantations de DACM monoVG. Le nombre d'implantations annuelles par les centres ayant la compétence est faible avec pour la majorité des centres de 1 à 5 implantations par an.

Recommandations experts du CNP-MCV :

- La notion de seuil d'activité est nécessaire pour les DACM monoventriculaires gauches afin de garantir l'expérience, gage de sécurité et d'efficacité. Ce seuil doit être défini par un groupe de travail réunissant chirurgiens cardiaques et anesthésistes réanimateurs de centres planteurs, des cardiologues experts de l'IC avancée et de la HAS. Ces seuils sont à moyenner sur des périodes de 4 ou 5 ans.
- La notion de seuil d'activité pour les seuls systèmes biventriculaire ne semble pas adaptée, d'autant qu'avec d'aussi petits nombres, les variations d'une année sur l'autre sont obligatoires.
- Il est souhaitable d'avoir une notion de seuils d'activité pour l'ensemble des implantations de DACM de longue durée (monoVG et biventriculaire ou de type cœur implantable total) sur des périodes de 4 ou 5 ans.

5) L'utilisation des LVAD dans la population pédiatrique

Voir avec centre expert pédiatrique (Necker ? Centre chirurgical Marie Lannelongue ?)

6) Raisons expliquant sévérités des profils des malades et résultats inférieurs en termes de survie par rapport aux données observationnelles Nord Américaines ?

Il n'est pas possible de faire des comparaisons simples et directes entre les données Nord-Américaines, Européennes hors de France et Françaises. En effet, il existe de nombreuses différences d'ordres culturel, socio-économique, administrative, et enfin médical. Les différentes interventions (transplantation, DACM monoVG, DACM biventriculaires ou de type cœur artificiel total) sont très liées entre elles. A ce jour, souvent le « meilleur » traitement durable pour l'IC avancée, en l'absence de contre-indication, reste la greffe cardiaque. Les autres interventions sont souvent envisagées faute du manque de greffons cardiaques

disponibles ou « palliatives » du fait de contre-indication absolue à la greffe. Or, pour l'accès à la greffe, il existe des différences entre pays Nord-Américains, l'Allemagne par exemple et la France, ce qui retentit sur le recours aux autres solutions. Un 1^{er} élément, est le nombre d'acceptation du don d'organe et donc de greffons cardiaques disponibles, qui varie de 11 par millions d'habitants aux USA, à 6,5 en France et 4 en Allemagne (les malades étant de fait adressés plus vite à un DACM du fait d'un moindre recours possible à la greffe). De plus, l'accès à la greffe est régulé par des agences nationales qui fonctionnent différemment, avec des règles de priorisation des malades et d'attribution des greffons différentes. Pour les USA, le régime de couverture sociale est très différent et les populations défavorisées (avec plus de comorbidités et donc de risque péri-opératoire) ont un accès nettement moindre à la greffe (bien démontré). En France, la couverture médicale étant quasi-universelle, elle n'intervient pas dans la discussion d'implantation d'un DACM. Donc les malades avec moindre niveau socio-économique, très fréquemment associés à plus de comorbidités, sont moins greffés et plus proposés pour un DACM. Ces mêmes comorbidités altèrent la survie après implantation. Ainsi, alors qu'en France 39% des malades sont implantés de façon définitive et 58% en attente d'une greffe, dans le registre Nord-Américain, c'est 19% et 70% respectivement. En France, les malades opérés d'un DACM en projet définitif sont plus âgés et présentent plus de comorbidités.

A côté de ces éléments, il y a sans doute une question « d'éducation » des cardiologues généraux à la thématique de l'IC avancée et aux DACM avec un défaut d'adressage aux centres de référence. Juste pour illustration, dans le guide du parcours de soins de l'insuffisance cardiaque de la HAS en 2014, le principe et les principales indications des DACM de longue durée ne sont pas présentées. Cette absence de recommandation autour de l'évaluation de l'IC avancée et des DACM est une perte de chance pour les patients. On note aux USA une surspécialisation et un curriculum identifié pour l'activité d'expertise en insuffisance cardiaque, qui n'est pas reconnue en France.

Recommandations experts du CNP-MCV :

- Favoriser l'identification et la structuration de centres experts en insuffisance cardiaque avancée. Ces centres doivent faire partie prenante ou être en lien contractualisé avec un centre de transplantation et assistance cardiaques de longue durée.
- Favoriser, au niveau national par des recommandations (rédaction d'un document spécifique à l'IC avancée sous l'égide de la HAS), mais aussi au niveau régional, la formation des cardiologues généraux à l'IC avancée.
- Favoriser les essais thérapeutiques pour les patients sévères, en IC avancée mais ambulatoires (INTERMACS 4, 5 voire 6).
- Valoriser une formation d'expertise pour la prise en charge des patients avec une insuffisance cardiaque avancée et cardiomyopathies.

7) Suffisance du nombre de centres planteurs de DACM ? Notion de seuil d'activité adaptée ?

Les raisons ont été détaillées dans les réponses à certaines questions précédentes.

Recommandations experts du CNP-MCV :

- Oui, le nombre de centres planteurs de DACM semble aujourd'hui suffisant mais l'augmentation potentielle d'activité peut faire réviser ce nombre

8) Pertinence d'étendre l'activité d'implantation de DACM à des centres non transplantateurs ?

Les raisons ont été détaillées dans les réponses à certaines questions précédentes. A noter qu'actuellement le nombre est retreint (Besançon) mais s'inscrit dans une activité conventionnée avec un centre de transplantation correspondant et sous la responsabilité d'une équipe médico chirurgicale universitaire rompue à la prise en charge spécifique de ces patients.

Recommandations experts du CNP-MCV :

- Non pour tous les DACM de longue durée
- A discuter pour l'exemple de Besançon qui permet d'offrir cette expertise dans la région sans centre de transplantation mais il s'agit là d'un cas particulier

9) Existe-t-il des postes d'infirmières « VAD-coordinatrices » dans tous les centres ?

A ce jour, il n'existe pas en France de recommandations, ni cahier des charges officiel (par décret par exemple, à l'instar des unités de soins critiques) de la constitution et de la structuration, de « Centre Experts en Insuffisance Cardiaque Avancée ». Ainsi, les centres ayant développé un programme de DACM se sont organisés eux-mêmes, en fonction des moyens humains et de l'expérience dont ils disposaient. Actuellement, tous les centres réalisant l'implantation de DACM de longue durée n'ont pas actuellement d'infirmière (IDE) coordinatrice de DACM. Dans certains centres, ce sont les médecins, souvent des cardiologues qui coordonnent le suivi des malades porteurs d'un DACM. Aucun de ces postes n'est vraiment défini ni avec un fléchage du financement. Le financement est souvent pris sur les budgets des services avec des temps partiels qui ne permettent pas d'offrir une disponibilité suffisante pour le suivi de ces patients complexes. Un partage d'activité pourrait être réalisé avec la coordination de parcours de greffe et d'insuffisance cardiaque avancée.

Pourtant, une IDE coordinatrice de l'activité DACM paraît indispensable au résultat de ce programme. En effet, une information détaillée et complète est indispensable avant même l'opération pour l'acceptation et le succès du projet. Un dysfonctionnement ou une mauvaise manipulation des dispositifs et/ou des batteries peut être rapidement fatal. L'éducation thérapeutique des malades et de leurs proches, ainsi que les autres acteurs de leur parcours de soins (centre de rééducation, médecin traitant, paramédicaux en ville, etc...) est indispensable aux résultats en terme de survie mais aussi en termes de qualité de vie autonome pour le malade. Cela inclut l'éducation thérapeutique aux alarmes et conduites à tenir, au traitement anticoagulant, aux soins du pansement du site de sortie de câble d'alimentation. C'est d'ailleurs une prérogative indispensable à la sortie du malade dans l'étude pilote avec le CARMAT®. Une télésurveillance devrait être systématiquement proposée aux patients.

Recommandations experts du CNP-MCV :

- Favoriser la structuration de centres experts en insuffisance cardiaque avancée, qui doivent faire partie ou être en lien contractualisé avec un centre de transplantation et assistance cardiaques de longue durée.

- Une (ou plusieurs) IDE coordinatrice de DACM doit être obligatoirement présente et financée dans tous les programmes d'assistance cardiaque de longue durée, activité partagées possibles avec la coordination de greffe et de suivi de l'insuffisance cardiaque avancée prégreffe
- Le nombre d'IDE de coordination du programme DACM doit être dépendant du nombre de malades implantés par an, moyenné sur 4 ou 5 dernières années, et de la file active.
- La formation des IDE coordinatrice des programmes DACM doivent recevoir une formation spécifique et diplômante (IDE de Pratiques Avancées ou protocole de coopération)
- Organiser une télésurveillance réalisée par l'infirmière sous supervision cardiologique.

10) Faut-il poursuivre le recueil de données cliniques en vie réelle dans les 5 prochaines années ? Existe-t-il des bases de données cliniques ou médico-administratives qui pourraient répondre ?

Les différents DACM de longue durée sont des dispositifs complexes, coûteux, et qui mettent aussi en jeu les programmes des blocs opératoires de chirurgie cardiaque classique et les lits de réanimation chirurgicale cardiovasculaire car ce sont des malades dont la durée de séjour est souvent plus longue. Il s'agit aussi d'une activité chirurgicale à niveau élevé de complications potentielles. C'est une activité qui reste du recours dans l'IC avancée avec un volume de malades opérés chaque année qui reste relativement faible. Enfin, c'est une activité avec encore beaucoup d'innovations thérapeutiques à venir.

Pour toutes ces raisons, il semble indispensable de maintenir une évaluation des pratiques (malades opérés) et des résultats. Ainsi, la prise en charge financière de cette activité doit être conditionnée, comme dans d'autres domaines, à une obligation de renseigner une base de données exhaustive. Il existe actuellement un registre français « FranceMACS » qui inclut le suivi à long terme.

Recommandations experts du CNP-MCV :

- Maintenir un registre national exhaustif des malades opérés d'un DACM ou de type cœur artificiel total
- Pour cela, conditionner l'autorisation et la prise en charge forfaitaire des centres, à l'obligation de saisir les données dans ce registre
- Impliquer les infirmières de coordination dans la saisie d'informations

11) Maintien de la contre-indication d'implantation chez les plus de 70 ans ?

Une contre-indication absolue sur l'âge est difficile. Si cet âge limite de 70 ans ou plus existe pour la transplantation cardiaque c'est essentiellement en raison : 1) de la pénurie de la ressource (greffons cardiaques) ; 2) de la priorisation sur des malades plus jeunes car la transplantation est la seule technique dont la médiane de survie après la première année est supérieure à 12 voire 15 ans, ce qui n'est pas forcément l'objectif pour un malade de plus de 70 ans.

A l'inverse, les résultats observationnels des registres montrent que la survie des malades de 70 ans et plus, opérés d'un DACM de longue durée, en projet définitif, ne semble pas moins bons que les malades de moins de 70 ans. La série française sur un total de 652 malades avec DACM monoVG, dont 11% (74 malades) étaient âgés de 70 ans ou plus, montre : une durée d'hospitalisation (en réanimation et totale) similaire avec un taux de complications identique concernant les accidents ischémiques, hémorragiques, les infections de câble et les changements de DACM ; la survenue d'une complication n'impacte pas plus la survie chez les patients ≥ 70 ans par rapport au groupe < 70 ans ; une survie identique entre malades ≥ 70 ou < 70 ans. Ces résultats sont certes avec la réserve nécessaire compte tenu des petits effectifs. Une autre étude (américaine, issue du registre INTERMACS) montre que pour les malades avec épisodes répétés de décompensation (classe INTERMACS 4), la survie à 1 an était de 39% sous traitement médical maximal, versus 60% sous DACM monoVG. Dans cette série, le bénéfice ne semble pas différent selon l'âge des malades.

Recommandations experts du CNP-MCV :

- Repousser l'âge limite d'implantation des DACM monoVG pour les malades ≥ 70 ans.
- L'âge limite proposé pourrait être 75 ans.
- L'implantation à un âge de 70 ans et plus, étant obligatoirement en « projet définitif », la conditionner à une réunion pluridisciplinaire qui mettrait une attention particulière à la recherche des comorbidités et à un consentement éclairé, éventuellement écrit
- Maintenir une limite d'âge pour les DACM biventriculaires (autour de 65 ans selon la possibilité d'un pont à la transplantation en attendant la disponibilité d'un cœur total en destination.

12) Intérêt des techniques mini-invasives d'implantation de DACM ?

Les dernières générations de pompes d'assistance ventriculaire gauche fonctionnent avec une énergie électromagnétique, sans valves ni sac à sang, autorisant une diminution très significative de leur gabarit et de leurs dimensions. Ces pompes centrifuges ou axiales les plus récentes peuvent désormais être implantées par une voie d'abord chirurgicale dite mini-invasive, à savoir : ministernotomie associée à une minithoracotomie gauche ou 2 minithoracotomies (1 à droite dans le second espace et une à gauche à l'apex cardiaque).

En dehors des avantages communs à toute chirurgie cardiaque mini-invasive (réduction des douleurs, reprise précoce de la mobilité, bénéfice esthétique...), ces approches ont dans le domaine de l'assistance de possibles points positifs à souligner. En effet, en évitant la classique sternotomie médiane verticale on facilite grandement la greffe ultérieure lorsque celle-ci est envisagée (DACM implanté en attente de greffe). Ainsi, le « redux » le jour de la transplantation sera de dissection plus aisée et la procédure chirurgicale, souvent nocturne, facilitée.

Autre avantage vraisemblable des approches mini-invasives en matière d'assistance : une réduction significative de la dysfonction droite après implantation d'un DACM à gauche. Le fait de ne pas ouvrir en totalité le péricarde et de ne pas exposer à l'air tout le massif cardiaque, et notamment le ventricule droit, réduit le risque de dysfonction droite. Cette classique et souvent redoutable complication augmentant la durée de réanimation et la mortalité des implantations de DACM gauche, il peut être intéressant de proposer une chirurgie mini-invasive aux patients ayant des fonctions ventriculaires droites imparfaites. Enfin, il est possible de réaliser une implantation mini-invasive d'un DACM gauche sans

circulation extracorporelle (CEC), à cœur battant, et de s'affranchir ainsi des complications propres à l'usage de la CEC.

Néanmoins, ces approches restent techniquement demandeuses, avec des expositions du site opératoire réduites. De plus, elles ne permettent pas la réalisation de procédures chirurgicales associées telles que le remplacement valvulaire aortique, une plastie tricuspide, une revascularisation coronaire.

Le positionnement de ces approches dans le champ de l'assistance circulatoire de longue durée reste à définir même si les résultats préliminaires sont encourageants.

Recommandations experts du CNP-MCV :

- L'implantation d'un DACM par approche mini-invasive est possible en alternative à la sternotomie médiane, dans des centres experts, notamment en attente de greffe et en l'absence de geste associé nécessaire.

13) Dans un contexte de décompensation cardiaque aigue, place respective des assistances circulatoires de courte et de longue durée ?

Les décompensations cardiaques aiguës sont majoritairement associées à des signes de congestion (rétention hydrosodée), sans signe de bas débit ni souffrance tissulaire. La présence d'une décompensation avec signes de bas débit cardiaque est appelée choc cardiogénique. Les chocs cardiogéniques peuvent compliquer une insuffisance cardiaque chronique (qu'elle soit connue ou « *de novo* ») ou survenir chez un malade sans antécédent ni histoire d'insuffisance cardiaque. Les étiologies principales sont les phases aiguës d'infarctus du myocarde étendus, les myocardites aiguës, les présentations aiguës de maladies du myocarde (ou cardiomyopathies), certaines cardiomyopathies secondaires (rythmiques, de stress ou syndrome de tako-tsubo, phéochromocytomes, syndrome malin des anti phospholipides, etc...), ou intoxications médicamenteuses. Les chocs cardiogéniques compliquent parfois un arrêt cardiaque qui peut être la présentation initiale de ces étiologies. Au-delà des médicaments et des DACM de courte durée, il est montré que ces chocs cardiogéniques devraient être pris en charge par des structures ayant définis une équipe dédiée (« choc team », formée et avec des protocoles définis à l'avance au sein de des « choc centers ». C'est dans une étude observationnelle, le principal facteur associé à une meilleure survie.

Dans les stratégies de prise en charge des chocs cardiogéniques, les DACM de courtes durées font partie de l'arsenal thérapeutique, quand la situation hémodynamique n'est pas suffisamment améliorée par le traitement médicamenteux. Il existe 3 types de DACM de courte durée dans cette indication.

La contre-pulsion intra-aortique, dont l'efficacité chez tous les malades en choc cardiogénique à la phase aigue de l'infarctus du myocarde a été infirmée dans une étude multicentrique randomisée (IABP-SHOCK II). Ce dispositif peut éventuellement (si seul disponible) être encore utilisé pour stabiliser le malade pendant un transfert (immédiat) dans un centre recours, et/ou dans un centre de chirurgie cardiaque. Les indications persistantes possibles restent les chocs cardiogéniques secondaires aux complications mécaniques de l'infarctus (malades qui n'étaient pas inclus dans l'essai IABP-SHOCK II).

Le 2nd système est la circulation extra-corporelle avec membrane d'oxygénation ou « ECMO » en position artério-veineuse. C'est le système le plus utilisé en France actuellement. Il permet de maintenir une perfusion viscérale en flux continu par une canule de réinjection, le plus souvent insérée dans l'artère fémorale commune (donc injection dans

l'artère iliaque ou l'aorte à contre-courant du flux sanguin normal) et d'oxygéner le malade car le sang réinjecté passe préalablement dans un oxygénateur externe. La décharge est faite par une canule, le plus souvent insérée dans la veine fémorale commune et remontée jusque dans l'oreillette droite, voire par une technique trans-septale, insérée dans l'oreillette gauche pour traiter ou éviter un œdème pulmonaire.

Le 3^{ème} type de dispositif est constitué d'une pompe rotative axiale posée par voie artérielle rétrograde en transvalvulaire aortique. Le seul représentant actuel est le système Impella® (dont il existe plusieurs modèles) de la société Abbiomed®. Ce DACM permet surtout la décharge du ventricule gauche et une amélioration modérée du débit cardiaque. Il s'agit donc d'un DACM monoVG. A ce jour, le niveau d'efficacité est encore incertain dans la littérature et ces systèmes ne font pas encore l'objet d'un remboursement par l'assurance maladie.

La durée d'utilisation de ces DACM de courtes durées est en général limitée à 4-6 semaines. Il faut préciser que ces dispositifs sont quasiment dans toutes les équipes françaises posées par voie percutanée et sont donc posées par les cardiologues interventionnelles en salle de cathétérisme cardiaque. Il faut surtout rappeler qu'aucun de ces systèmes ne permet de correction du problème cardiaque et ne sont que des systèmes. Ils sont parfois associés chez un même patient.

Ainsi les objectifs des DACM de courte et de longue durée sont différents. Les modes d'implantation et leurs contraintes également. Les DACM de courte durée ont pour objectifs de stabiliser un malade en choc cardiogénique, continuant de s'aggraver malgré le traitement médicamenteux. Cette stabilisation permet éventuellement de traiter la cause du choc cardiogénique et/ou d'attendre par la décharge, une certaine amélioration de la situation permettant ensuite la prescription d'un traitement classique de l'insuffisance cardiaque. En effet, en dehors de l'infarctus, surtout si la reperfusion est tardive avec nécrose diffuse sans viabilité résiduelle, le myocarde a une certaine « plasticité » dans les cardiomyopathies secondaires et/ou les cardiomyopathies primitives inaugurales. Ces DACM peuvent aussi permettre le transfert de malades dans un centre « lourd », agréé en IC avancée et disposant des autorisations de transplantation et DACM de longue durée. Ainsi, soit les centres (disposant d'une salle de cathétérisme cardiaque interventionnel) ont la possibilité de poser un DACM de courte durée, soit il faut que le centre d'IC avancée envoie une équipe sur place, pour poser le dispositif de courte durée. On appelle cette équipe, une UMAC (Unité Mobile d'Assistance Cardiaque).

En conclusion

L'insuffisance cardiaque (IC) sévère englobe de nombreuses situations variées avec des contextes différents et de nombreuses étiologies différentes, dont certaines sont totalement ou partiellement réversibles et d'autres responsables d'une défaillance cardiaque définitive. Dans les contextes, on peut séparer : les situations aiguës ou choc cardiogéniques, et les situations plus chroniques voire ambulatoires appelées IC avancée. La classification INTERMACS résume ces situations : classe 0, 1, 2 et 3 pour les chocs cardiogéniques ; les classes 4 à 7 pour l'IC avancée.

La prise en charge de ces malades nécessite des filières bien définies, des équipes pluri-professionnelles, avec des professionnels bien identifiés et formés, des procédures et des protocoles de prise en charge écrits et diffusés. Ces filières ne sont possibles qu'avec la création de Centres Experts Agréés et financés, à l'image des différents niveaux de compétence des maternités (niveau 1, 2 et 3) ou des réseaux de Centres de Références et Centres de Compétences dans les maladies rares.

Nos recommandations pour un Centre « Expert » ou « Agréé » ou de « Niveau 3 » :

- Définir des centres « experts » ou « de niveau 3 » qui doivent être agréés, labellisés.
- Ces centres experts doivent avoir les compétences suivantes : expertise dans tous les aspects du choc cardiogénique réfractaire (inclus DACM de courte durée) et de l'insuffisance cardiaque avancée ; autorisation de transplantation cardiaque et d'implantation de DACM de longue durée.
- Conditionner cet agrément à l'identification d'équipes pluri-professionnelles, avec des professionnels bien identifiés et formés, avec des procédures et des protocoles de prise en charge écrits et diffusés.
- Ces équipes pluri-professionnelles doivent comporter au minimum : des cardiologues spécialistes de l'insuffisance cardiaque avancée, des « intensivistes » (cardiologues ou réanimateurs) spécialistes du choc cardiogénique, des cardiologues interventionnels formés à la pose de DACM de courte durée, des chirurgiens cardiaques référents, des médecins anesthésistes réanimateurs de chirurgie cardiaque, de pompistes formés, d'une (ou plusieurs) IDE coordinatrice de DACM, d'une psychologue, de médecins spécialisés dans le suivi des malades greffés ou porteurs d'un DACM.
- Cette équipe (ou la partie choc cardiogénique) doit être mobilisable 7J/7, 24h/24.
- Des réunions (staff) de dossiers doivent être organisées à rythme régulier (hebdomadaire, bimensuelle)
- Conditionner cet agrément à la saisie des actes marqueurs (transplantation et implantation de DACM de longue durée) dans une base de données (locale, ou mieux nationale).
- Conditionner cet agrément, à un seuil minimum de transplantation ou DACM de longue durée, monoVG et biventriculaire ou de type cœur artificiel total cumulé, par période de 4 ou 5 ans.

Références bibliographiques

1. Agence de la biomédecine. Rapport médical et scientifique [En ligne]. Saint-Denis La Plaine: Agence de la biomédecine; 2019.
<https://rams.agence-biomedecine.fr/>
2. Haute Autorité de Santé. Évaluation de l'assistance circulatoire mécanique, hors dispositifs légers. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2008.
https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/rapport_assistance_ventriculaire.pdf
3. Agence de la biomédecine. Guide du Score Cœur. Pôle qualité des données –Version V1.1. Saint-Denis La Plaine: Agence de la biomédecine; 2017.
https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/guide_score_coeur_2018.pdf
4. Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support. Appendix A — Adverse event definitions [En ligne]. Birmingham: University of Alabama School of Medicine; 2016.
https://www.uab.edu/medicine/intermacs/images/protocol-5-appendices/Appendix_A_INTERMACS_AE_Definitions_Final_02-4-2016.docx
5. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J 2016;37(27):2129-200.
<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128>
6. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Jr., Colvin MM, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure. Circulation 2017;136(6):e137-e61.
<http://dx.doi.org/10.1161/cir.0000000000000509>
7. Crespo-Leiro MG, Metra M, Lund LH, Milicic D, Costanzo MR, Filippatos G, et al. Advanced heart failure: a position statement of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail 2018;20(11):1505-35.
<http://dx.doi.org/10.1002/ejhf.1236>
8. Potapov EV, Antonides C, Crespo-Leiro MG, Combes A, Färber G, Hannan MM, et al. 2019 EACTS Expert Consensus on long-term mechanical circulatory support. Eur J Cardiothorac Surg 2019;56(2):230-70.
<http://dx.doi.org/10.1093/ejcts/ezz098>
9. National Institute for Health and Care Excellence. Implantation of a left ventricular assist device for destination therapy in people ineligible for heart transplantation. Interventional procedures guidance. London: NICE; 2015.
<https://www.nice.org.uk/guidance/ipg516/resources/implantation-of-a-left-ventricular-assist-device-for-destination-therapy-in-people-ineligible-for-heart-transplantation-pdf-1899871748753605>
10. Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali, Ministero della salute, F. G, Abrahá I, Amicosante AMV, Caimmi P, et al. Implantable LVAD (Left Ventricular Assist Device) in addition to guideline directed medical therapy (GDMT) in end stage heart failure. HTA Report. Roma: AGENAS; 2015.
<https://www.inbit.gr/wp-content/uploads/2019/03/2015-Implantable-LVAD-in-addition-to-guideline-directed-medical-therapy-in-end-stage-heart-failure.pdf>
11. Belgian Health Care Knowledge Centre, Neyt M, Leroy R, Devos C, van Brabant H. Left ventricular assist devices in the treatment of end-stage heart failure. KCE Reports 264. Brussels: KCE; 2016.
https://kce.fgov.be/sites/default/files/atoms/files/KCE_264_LVAD_report.pdf
12. Mehra MR, Uriel N, Naka Y, Cleveland JC, Jr., Yuzefpolskaya M, Salerno CT, et al. A fully magnetically levitated left ventricular assist device - final report. N Engl J Med 2019;380(17):1618-27.
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1900486>
13. Goldstein DJ, Naka Y, Horstmanshof D, Ravichandran AK, Schroder J, Ransom J, et al. Association of clinical outcomes with left ventricular assist device use by bridge to

transplant or destination therapy intent: the multicenter study of MagLev technology in patients undergoing mechanical circulatory support therapy with HeartMate 3 (MOMENTUM 3) randomized clinical trial. *JAMA cardiology* 2020;5(4):411-9.

<http://dx.doi.org/10.1001/jamacardio.2019.5323>

14. Rogers JG, Pagani FD, Tatroles AJ, Bhat G, Slaughter MS, Birks EJ, et al. Intrapericardial Left Ventricular Assist Device for advanced heart failure. *N Engl J Med* 2017;376(5):451-60. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1602954>

15. Milano CA, Rogers JG, Tatroles AJ, Bhat G, Slaughter MS, Birks EJ, et al. HVAD: the ENDURANCE supplemental trial. *JACC Heart Fail* 2018;6(9):792-802. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jchf.2018.05.012>

16. Teuteberg JJ, Cleveland JC, Jr., Cowger J, Higgins RS, Goldstein DJ, Keebler M, et al. The Society of Thoracic Surgeons Intermacs 2019 annual report: the changing landscape of devices and indications. *Ann Thorac Surg* 2020;109(3):649-60. <http://dx.doi.org/10.1016/j.athoracsur.2019.12.005>

17. Kormos RL, Cowger J, Pagani FD, Teuteberg JJ, Goldstein DJ, Jacobs JP, et al. The Society of Thoracic Surgeons Intermacs database annual report: evolving indications, outcomes, and scientific partnerships. *J Heart Lung Transplant* 2019;38(2):114-26. <http://dx.doi.org/10.1016/j.healun.2018.11.013>

18. Caraballo C, DeFilippis EM, Nakagawa S, Ravindra NG, Miller PE, Mezzacappa C, et al. Clinical outcomes after left ventricular assist device implantation in older adults: an INTERMACS analysis. *JACC Heart Fail* 2019;7(12):1069-78. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jchf.2019.10.004>

19. de By T, Mohacsi P, Gahl B, Zittermann A, Krabatsch T, Gustafsson F, et al. The European Registry for Patients with Mechanical Circulatory Support (EUROMACS) of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): second report. *Eur J Cardiothorac Surg* 2018;53(2):309-16. <http://dx.doi.org/10.1093/ejcts/ezx320>

20. Vierecke J, Gahl B, de By TMMH, Antretter H, Beyersdorf F, Caliskan K, et al. Results of

primary biventricular support: an analysis of data from the EUROMACS registry. *Eur J Cardiothorac Surg* 2019;56(6):1037-45. <http://dx.doi.org/10.1093/ejcts/ezz173>

21. Kinugawa K, Nishimura T, Toda K, Saiki Y, Niinami H, Nunoda S, et al. The second official report from Japanese registry for mechanical assisted circulatory support (J-MACS): first results of bridge to bridge strategy. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2020;68(2):102-11. <http://dx.doi.org/10.1007/s11748-019-01227-y>

22. Mirza KK, Xie R, Cowger J, Kirklin JK, Meyns B, Gustafsson F, et al. Comparative analysis of regional outcomes and adverse events after continuous-flow left ventricular assist device implantation: an IMACS analysis. *J Heart Lung Transplant* 2020. <http://dx.doi.org/10.1016/j.healun.2020.05.001>

23. Morales DLS, Rossano JW, VanderPluym C, Lorts A, Cantor R, St Louis JD, et al. Third annual pediatric interagency registry for mechanical circulatory support (pedimacs) report: preimplant characteristics and outcomes. *Ann Thorac Surg* 2019;107(4):993-1004. <http://dx.doi.org/10.1016/j.athoracsur.2019.01.038>

24. de By T, Antonides CFJ, Schweiger M, Sliwka J, Davies B, Berger F, et al. The European Registry for Patients with Mechanical Circulatory Support (EUROMACS): second EUROMACS Paediatric (Paedi-EUROMACS) report. *Eur J Cardiothorac Surg* 2020;57(6):1038-50. <http://dx.doi.org/10.1093/ejcts/ezaa132>

25. Schmitto JD, Zimpfer D, Fiane AE, Larbalestier R, Tsui S, Jansz P, et al. Long-term support of patients receiving a left ventricular assist device for advanced heart failure: a follow-up analysis of the Registry to Evaluate the HeartWare Left Ventricular Assist System. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016;50(5):834-8.

26. McGee E, Jr., Danter M, Strueber M, Mahr C, Mokadam NA, Wieselthaler G, et al. Evaluation of a lateral thoracotomy implant approach for a centrifugal-flow left ventricular assist device: the LATERAL clinical trial. *J Heart Lung Transplant* 2019;38(4):344-51. <http://dx.doi.org/10.1016/j.healun.2019.02.002>

27. Starling RC, Estep JD, Horstmannshof DA, Milano CA, Stehlik J, Shah KB, et al. Risk assessment and comparative effectiveness of left ventricular assist device and medical management in ambulatory heart failure patients: the ROADMAP study 2-year results. *JACC Heart Fail* 2017;5(7):518-27.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jchf.2017.02.016>
28. Gustafsson F, Shaw S, Lavee J, Saeed D, Pya Y, Krabatsch T, et al. Six-month outcomes after treatment of advanced heart failure with a full magnetically levitated continuous flow left ventricular assist device: report from the ELEVATE registry. *Eur Heart J* 2018;39(37):3454-60.
<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehy513>
29. Kohno H, Matsumiya G, Sawa Y, Ono M, Saiki Y, Shiose A, et al. The Jarvik 2000 left ventricular assist device as a bridge to transplantation: Japanese Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support. *J Heart Lung Transplant* 2018;37(1):71-8.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.healun.2017.10.016>
30. SynCardia Systems. Final postmarket approval study (PAS) status report [non publié]. Tucson: SynCardia Systems; 2015.
31. Arabía FA, Cantor RS, Koehl DA, Kasirajan V, Gregoric I, Moriguchi JD, et al. Interagency registry for mechanically assisted circulatory support report on the total artificial heart. *J Heart Lung Transplant* 2018;37(11):1304-12.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.healun.2018.04.004>
32. Société française de chirurgie thoracique et cardio-vasculaire. FRANCEMACS. Etude nationale de suivi des Dispositifs d'Assistance Circulatoire Mécanique (DACM). Résultats du dispositif HeartMate® II, Abbott Medical [non publié]. Paris: SFCTCV; 2019.
33. Société française de chirurgie thoracique et cardio-vasculaire. Etude FRANCEMACS de suivi exhaustif des Dispositifs d'Assistance Circulatoire Mécanique. Rapport de l'étude du dispositif HEARTWARE® HVAD® Medtronic [non publié]. Paris: SFCTCV; 2019.
34. Société française de chirurgie thoracique et cardio-vasculaire. Etude FRANCEMACS de suivi exhaustif des Dispositifs d'Assistance Circulatoire Mécanique. Rapport de l'étude du dispositif Jarvik 2000. version 2 [non publié]. Paris: SFCTCV; 2019.
35. Société française de chirurgie thoracique et cardio-vasculaire. Etude FRANCEMACS de suivi exhaustif des Dispositifs d'Assistance Circulatoire Mécanique. Rapport de l'étude du dispositif SynCardia TM TAH-t (70cc). Version 2 [non publié]. Paris: SFCTCV; 2019.
36. Adler L. Follow-up registry of patients implanted with a mechanical circulatory assistance device Berlin Heart EXCOR VAD. Analysis of the statistical report from Fédération des spécialités médicales (FSM) [non publié]. Berlin: Berlin Heart; 2019.
37. Haute Autorité de Santé. Décision n°2014.0115/DC/MJ du 28 mai 2014 du collège de la Haute Autorité de santé portant adoption de la procédure de consultation des parties prenantes. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2014.
https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-09/c_2014_0115_adoption_procedure_parties_prenantes.pdf
38. Haute Autorité de Santé, Agence de la biomédecine. Convention cadre HAS-ABM. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2010.
https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2010-12/convention_cadre_has-abm.pdf
39. Gabet A, Lamarche-Vadel A, Chin F, Juillièrre Y, de Peretti C, Olié V. Mortalité due à l'insuffisance cardiaque en France, évolutions 2000-2010. *Bull Epidémiol Hebdo* 2014;21-22.
40. de Peretti C, Pérel C, Tuppin P, Iliou M, Juillièrre Y, Gabet A, et al. Prévalences et statut fonctionnel des cardiopathies ischémiques et de l'insuffisance cardiaque dans la population adulte en France : apports des enquêtes déclaratives « Handicap-Santé ». *Bull Epidémiol Hebdo* 2013;9-10:172-81.
41. Groenewegen A, Rutten FH, Mosterd A, Hoes AW. Epidemiology of heart failure. *Eur J Heart Fail* 2020;22(8):1342-56.
<http://dx.doi.org/10.1002/ejhf.1858>
42. Direction générale de la santé, Institut national de la santé et de la recherche médicale, Abenhaim L, Le Gales C. Analyse des connaissances disponibles sur des problèmes de santé sélectionnés, leurs déterminants, et les stratégies de santé publique. Définition d'objectifs. Rapport du

GTNDO. Paris: La documentation française; 2003.

[http://bdsp-](http://bdsp-ehesp.inist.fr/vibad/index.php?action=getReco)

[ehesp.inist.fr/vibad/index.php?action=getReco](http://bdsp-ehesp.inist.fr/vibad/index.php?action=getReco)
[rdDetail&idt=293282](http://bdsp-ehesp.inist.fr/vibad/index.php?action=getReco)

43. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart disease and stroke statistics-2020 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2020;141(9):e139-e596.

<http://dx.doi.org/10.1161/cir.0000000000000757>

44. Stewart GC, Givertz MM. Mechanical circulatory support for advanced heart failure: patients and technology in evolution. *Circulation* 2012;125(10):1304-15.

<http://dx.doi.org/10.1161/circulationaha.111.060830>

Participants

Les organismes professionnels, les associations de patients et d'usagers suivants et les agences publiques suivants ont été sollicités :

- Le Conseil National Professionnel d'Anesthésie-Réanimation et de Médecine Péri-Opératoire,
- Le Conseil National Professionnel de Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire,
- Le Conseils Nationaux Professionnels de Cardiovasculaire,
- La Coordination Francophone pour le Développement de l'Assistance Cardiaque,
- La fédération France Greffe Cœur et/ou Poumons,
- L'Agence de la Biomédecine.

Remerciements

La HAS tient à remercier l'ensemble des participants cités ci-dessus pour leur contribution à cette réévaluation.

Abréviations et acronymes

ACC	American College of Cardiology
ACM	Assistance circulatoire mécanique
AGENAS	Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali
AVC	Accident vasculaire cérébral
BiVAD	Biventricular assist device
CAT	Cœur artificiel total
CF LVAD	Continuous flow left ventricular assist device (assistances monoventriculaires gauches à flux continu)
CNAMTS	Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés
CNEDiMTS	Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé
DACM	Dispositif d'assistance circulatoire mécanique
EACTS	European Association for Cardio-Thoracic Surgeons
ECMO	Extracorporeal membrane oxygenation
EI	Évènement indésirable
ESC	European Society of Cardiology
FEVG	Fraction d'Éjection Ventriculaire Gauche
FDA	Food and Drug Administration
HAS	Haute Autorité de santé
HFA	Heart Failure Association
IC	Insuffisance Cardiaque
INTERMACS	Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support
KCE	Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé
LVAD	Left Ventricular Assist Device (Assistances monoventriculaires gauches)
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NYHA	New York Heart Association
PMSI	Programme de médicalisation des systèmes d'information
SNDS	Système National des Données de Santé
STS	Society of Thoracic Surgeons

Retrouvez tous nos travaux sur
www.has-sante.fr

