



HAL
open science

Dispositifs d'assistance ventriculaire gauche : profils des patients implantés et résultats en vie réelle comparaison avec la littérature

Maxime Wohl

► To cite this version:

Maxime Wohl. Dispositifs d'assistance ventriculaire gauche : profils des patients implantés et résultats en vie réelle comparaison avec la littérature. Médecine humaine et pathologie. 2019. hal-03298349

HAL Id: hal-03298349

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03298349>

Submitted on 18 Oct 2021

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

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



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
Dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

Par

Maxime WOHL

Le 30 septembre 2019

**DISPOSITIFS D'ASSISTANCE VENTRICULAIRE GAUCHE :
PROFILS DES PATIENTS IMPLANTES ET RESULTATS EN VIE REELLE
COMPARAISON AVEC LA LITTERATURE**

Membres du Jury :

Président : Mr le Professeur Juan-Pablo MAUREIRA

Juges : Mr le Professeur Nicolas SADOUL

Mr le Docteur Fabrice VANHUYSE

Mr le Docteur Arnaud OLIVIER (Directeur de thèse)

Mr le Docteur Pierre-Cyril FLECHON



**UNIVERSITÉ
DE LORRAINE**



FACULTÉ de MÉDECINE
NANCY

**Président de l'Université de Lorraine
Professeur Pierre MUTZENHARDT**

**Doyen de la Faculté de Médecine
Professeur Marc BRAUN**

**Vice-doyenne
Pr Laure JOLY**

Assesseurs :

Premier cycle : Dr Julien SCALA-BERTOLA

Deuxième cycle : Pr Marie-Reine LOSSER

Troisième cycle : Pr Laure JOLY

SIDES : Dr Julien BROSEUS

Formation à la recherche : Pr Nelly AGRINIER

Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER

CUESIM : Pr Stéphane ZUILY

Chargés de mission :

Bureau de docimologie : Dr Guillaume VOGIN

Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER

PACES : Dr Mathias POUSSEL

International : Pr Jacques HUBERT

Vie Facultaire : Dr Philippe GUERCI

Président de Conseil Pédagogique : Pr Louise TYVAERT

Président du Conseil Scientifique : Pr Jean-Michel HASCOET

=====

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER –
Professeur Henry COUDANE

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY
Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL – Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE
Jean-Louis BOUTROY – Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL -
Claude CHARDOT Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER – Henry COUDANE –
Jean-Pierre CRANCE - Émile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean-Bernard DUREUX –
Gilbert FAURE - Gérard FIEVE - Bernard FOLIGUET - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER -
Pierre GAUCHER - Jean-Luc GEORGE - Alain GERARD - Hubert GERARD _ Jean-Marie GILGENKRANTZ -
Simone GILGENKRANTZ -Gilles GROSDIDIER - Philippe HARTEMANN - Gérard HUBERT - Claude HURIET -
Michèle KESSLER - François KOHLER - Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE
Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS –
Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN – François MARCHAL - Jean-Claude MARCHAL – Yves MARTINET -
Pierre MATHIEU Michel MERLE - Daniel MOLÉ - Pierre MONIN - Pierre NABET – Patrick NETTER –
Jean-Pierre NICOLAS - Francis PENIN - Claude PERRIN - Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Marie POLU
- Jacques POUREL - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Denis REGENT - Jacques ROLAND –
Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON -
Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Paul VERT
Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER –
Denis ZMIROU

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Etienne ALIOT - Pierre BEY - Henry COUDANE - Serge BRIANÇON - Jean-Pierre CRANCE - Gilbert FAURE
Bernard FOLIGUET - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Michèle KESSLER –
François KOHLER - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Yves MARTINET - Patrick NETTER –
Jean-Pierre NICOLAS - Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Pierre VILLEMOT

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^e Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{re} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ

2^e sous-section : (*Histologie, embryologie et cytogénétique*)

Professeur Christo CHRISTOV

3^e sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Guillaume GAUCHOTTE

43^e Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{re} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^e sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD –

Professeure Valérie CROISÉ - Professeur Jacques FELBLINGER – Professeur Damien MANDRY –

Professeur Pedro GONDIM TEIXEIRA

44^e Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{re} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER

2^e sous-section : (*Physiologie*)

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUÉL

3^e sous-section (*Biologie cellulaire*)

Professeure Véronique DECOT-MAILLERET

4^e sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

45^e Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{re} sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2^e sous-section : (*Parasitologie et Mycologie*)

Professeure Marie MACHOUART

3^e sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Bruno HOEN - Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI –

Professeur Christian RABAUD

46^e Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{re} sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeure Nelly AGRINIER - Professeur Francis GUILLEMIN

4^e sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeure Éliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

47^e Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{re} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Pierre FEUGIER

2^e sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur Thierry CONROY - Professeur François GUILLEMIN - Professeur Didier PEIFFERT –

Professeur Frédéric MARCHAL

3^e sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT - Professeure Marie-Thérèse RUBIO

4^e sous-section : (*Génétique*)

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

48^e Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{re} sous-section : (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER
Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

2^e sous-section : (Médecine intensive-réanimation)

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY

3^e sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU

4^e sous-section : (Thérapeutique-médecine de la douleur ; addictologie)

Professeur Nicolas GIRERD - Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL –
Professeur Faiez ZANNAD

49^e Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{re} sous-section : (Neurologie)

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Sébastien RICHARD –
Professeur Luc TAILLANDIER Professeure Louise TYVAERT

2^e sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean AUQUE - Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS –
Professeur Olivier KLEIN

3^e sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Vincent LAPREVOTE - Professeur Raymund SCHWAN

4^e sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Bernard KABUTH

5^e sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

50^e Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{re} sous-section : (Rhumatologie)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

2^e sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX

3^e sous-section : (Dermato-vénérologie)

Professeure Anne-Claire BURSZTEJN - Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

4^e sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51^e Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{re} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

2^e sous-section : (Cardiologie)

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET –

Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL

3^e sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Juan-Pablo MAUREIRA

4^e sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

52^e Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{re} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

2^e sous-section : (Chirurgie viscérale et digestive)

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD –

Professeure Adeline GERMAIN

3^e sous-section : (Néphrologie)

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

4^e sous-section : (Urologie)

Professeur Pascal ESCHWÈGE - Professeur Jacques HUBERT

53^e Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

1^{re} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie)

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY

Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY

3^e sous-section : (Médecine générale)

Professeur Jean-Marc BOIVIN – Professeur Paolo DI PATRIZIO

**54^e Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT,
GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

1^{re} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET
Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER

2^e sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^e sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

4^e sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

55^e Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{re} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2^e sous-section : (Ophtalmologie)

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD

3^e sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61^e Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64^e Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

65^e Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Professeure Céline HUSELSTEIN

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeure associée Sophie SIEGRIST

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^e Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{re} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON

43^e Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{re} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Antoine VERGER

44^e Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{re} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Catherine MALAPLATE –
Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH

2^e sous-section : (Physiologie)

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Mathias POUSSEL – Docteur Jacques JONAS

45^e Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{re} sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

2^e sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Docteure Anne DEBOURGOGNE

46^e Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{re} sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)

Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

2^e sous-section (Médecine et Santé au Travail)

Docteure Isabelle THAON

3^e sous-section (Médecine légale et droit de la santé)

Docteur Laurent MARTRILLE

47^e Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{re} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Docteure Aurore PERROT – Docteur Julien BROSEUS – Docteure Maud D’AVENI (stagiaire)

2^e sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Docteure Lina BOLOTINE – Docteur Guillaume VOGIN

4^e sous-section : (*Génétique*)

Docteure Céline BONNET

48^e Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D’URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^e sous-section : (*Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire*)

Docteur Philippe GUERCI (stagiaire)

2^e sous-section : (*Médecine intensive-réanimation*)

Docteur Antoine KIMMOUN

3^e sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*)

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA

50^e Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{re} sous-section : (*Rhumatologie*)

Docteure Anne-Christine RAT

4^e sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51^e Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3^e sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire*)

Docteur Fabrice VANHUYSE

4^e sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire*)

Docteure Nicla SETTEMBRE (stagiaire)

52^e Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{re} sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie*)

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX – Docteur Anthony LOPEZ

2^e sous-section : (*Chirurgie viscérale et digestive*)

Docteur Cyril PERRENOT

54^e Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L’ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

4^e sous-section : (*Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; Gynécologie médicale*)

Docteure Eva FEIGERLOVA (stagiaire)

5^e sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale*)

Docteure Isabelle KOSCINSKI

55^e Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{re} sous-section : (*Oto-Rhino-Laryngologie*)

Docteur Patrice GALLET

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^e Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

7^e Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES

Madame Christine DA SILVA-GENEST

19^e Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

64^e Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

65^e Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Madame Ketsia HESS - Monsieur Christophe NEMOS

66^e Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

69^e Section : NEUROSCIENCES

Madame Sylvie MULTON

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Cédric BERBE - Docteur Olivier BOUCHY - Docteur Jean-Michel MARTY

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)

Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)

Professeure Mildred T. STAHLMAN
(1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER
(1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)

Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996) *Université de Pennsylvanie (U.S.A)*

Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)

Professeur Duong Quang TRUNG
(1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)

Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)

Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL
(2007)

Université de Dundee (Royaume-Uni)

Professeur Yunfeng ZHOU
(2009)

Université de Wuhan (CHINE)

Professeur David ALPERS
(2011)
Université de Washington (U.S.A)

Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

REMERCIEMENTS

A mon Maître et Président du Jury

Monsieur le Pr Juan-Pablo MAUREIRA

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier de Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire

Je vous suis reconnaissant de l'honneur que vous m'avez fait en acceptant de présider le jury de ma thèse.

Veillez trouver, au travers de ce modeste travail, le témoignage de ma haute considération et de mon respect pour vos qualités scientifiques et humaines.

A mon Maître et Juge

Monsieur le Pr Nicolas SADOUL

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier de Cardiologie et Maladies vasculaires

Cher Professeur, je vous remercie d'avoir accepté de prendre part au jury de ma thèse.

Vous avez, par la qualité de vos enseignements mais aussi par votre enthousiasme grandement contribué au développement de mon intérêt pour la cardiologie.

Merci pour votre bienveillance tout au long de ces 4 années, ainsi que pour tout ce que vous m'avez transmis, tant sur le plan cardiologique qu'humain.

Soyez assuré de ma sincère gratitude et de mon plus grand respect.

A mon Maître et Juge

Monsieur le Dr Fabrice VANHUYSE

*Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier de Chirurgie Thoracique
et Cardio-Vasculaire*

Je suis ravi et honoré de vous compter parmi les membres de mon jury de thèse.

Merci de me faire l'honneur de juger ce travail et pour votre aide durant sa réalisation.

Veillez trouver ici l'expression de mon profond respect.

A mon Maître, Juge et Directeur de Thèse

Monsieur le Dr Arnaud Olivier

Docteur en Cardiologie et Maladies Vasculaires

Réaliser ce travail sous ta direction fût un réel plaisir pour moi. Merci pour ta disponibilité, tes précieux conseils et tout le temps que tu m'as accordé.

Tu as su, tout au long de mon internat, me transmettre bien plus que tes connaissances et ta passion pour la cardiologie.

Je te remercie sincèrement pour tout ce que tu m'as apporté durant ces 4 années.

Tes compétences professionnelles mais aussi tes qualités humaines resteront pour moi une référence dans l'exercice de ma profession.

A mon Maître et Juge

Monsieur le Dr Pierre-Cyril FLECHON

Docteur en Cardiologie et Maladies Vasculaires

Je suis heureux de te compter parmi mon jury de thèse.

J'ai eu la chance de travailler à tes côtés, tant pour apprendre de tes nombreuses connaissances que pour partager ta bonne humeur et ton enthousiasme. Merci d'avoir été présent en ce jour important pour moi.

A tous les médecins qui ont participé à ma formation médicale

Aux Dr Kubek, Dr Lazarus, Dr Marand, Dr Metz, Dr Sattonet, Dr Schmitt, Dr Simonet. Vous m'avez fourni de précieuses bases lors de mon passage aux urgences de Thionville avant le début de mon internat. Au Dr Cuoco pour tes précieux conseils et au Dr Perry pour m'avoir formé à l'échographie pulmonaire qui m'aura servi tout au long de mon internat.

Aux Pr Ducrocq, Dr Badiu, Dr Baillot, Dr Guaragna, Dr Wagner pour m'avoir gentiment accueilli au début de mon internat. Je profite encore aujourd'hui de vos enseignements dans le domaine de la neurologie mais également dans les soins d'accompagnement des patients et je vous en suis extrêmement reconnaissant.

Merci aux Dr Al Daoud, Dr Halalchi, Dr Preiss, pour m'avoir accompagné dans mes premiers pas en cardiologie. Merci Mahmoud pour toutes les connaissances et « astuces » que tu m'as transmises, qui m'auront permis de me sortir de bien nombreuses situations lors des interminables gardes à Bel Air et plus encore tout au long de mon internat.

Aux Pr Camenzind, Pr De Chillou, Pr Juillièrre et Pr Zannad, aux Dr Magnin-Poull et Dr Selton-Suty, aux Dr Blangy, Dr Djaballah, Dr Freysz, Dr Gired, Dr Huttin, Dr Lemoine, Dr Metzdorf, Dr Popovic, Dr Sellal. Vous avez tous contribué à ma formation médicale et m'avez aidé à forger mon mental en persévérant dans le travail.

Merci aux Dr Khalifé, Dr Bayard, Dr Benichou, Dr Bertrand, Dr Boursier, Dr Valla, Dr Yassine, Dr Zannad, Dr Zanutto, pour tous vos enseignements, votre dynamisme et votre gentillesse. Les deux semestres au sein de votre équipe m'auront beaucoup apporté. Je suis honoré et ravi de pouvoir prochainement revenir travailler au sein de votre équipe.

Au Dr Gette et à toute son équipe de la réanimation polyvalent de Mercy. La grande polyvalence de vos connaissances et de vos aptitudes médicales force mon admiration. Les qualités humaines de votre équipe restent pour moi exemplaires. J'ai pu grâce à vous, acquérir de nombreuses connaissances et de nombreux réflexes mais aussi appréhender mes gardes de cardiologie sans crainte.

Aux Dr Amor, Dr Angioi, Dr Bel Hadj, Dr Breton, Dr Chati, Dr Lemoine, Dr Maigrat, Dr Schwartz, Dr Simon, de m'avoir ouvert les portes de votre centre et transmis avec enthousiasme une partie de vos compétences techniques exceptionnelles.

Aux assistants et chefs de cliniques, qui m'ont formé durant mon cursus

A Anaïs, Irina, Lucas et Romain, pour votre compagnonnage et votre bonne humeur lors de mes passages à Bel Air.

A Monica, pour m'avoir guidé lors de mes débuts en cardiologie et des interminables visites du 43a.

A Fabien, travailler à tes côtés fût un réel plaisir. Merci pour toutes les connaissances que tu as pu me transmettre et pour tes qualités humaines qui resteront un modèle pour moi.

A Mathieu, pour m'avoir mis en confiance et porté vers le haut lors de mon passage à l'USIC de Mercy. Tes compétences et ta gentillesse font de toi un médecin mais aussi un collègue remarquable.

A Marc, merci pour ta présence et ton efficacité. Ces trois mois au secteur 1 et mes premières SVP à tes côtés furent particulièrement agréables et formateurs.

A Samuel, pour ces six mois à l'USIC de Brabois où tu as su me transmettre non seulement tes connaissances mais aussi ton pragmatisme et ta capacité à faire face à toute épreuve. Merci pour tous tes conseils.

A Charly, pour tout ce que tu as pu me transmettre et pour ton aide lors des gardes et des dimanches sans fin à Brabois.

A ma chère promotion d'internat

A Julien sans qui les semestres à Bel Air et au secteur 1 n'auraient pas été si mémorables. A Bizot pour tous les moments partagés à l'hôpital et en dehors dont certains resteront gravés à vie dans ma mémoire. A Fanny, pour ta gentillesse lors de ce semestre en USIC. A Jeanne, Margaux, Trecy, Antoine et Joseph, je n'ai pas eu la chance de travailler à vos côtés mais cela ne nous a pas empêché de partager de nombreuses choses, tant sur le plan médical que le personnel. Merci pour votre cohésion et votre bonne humeur qui ont rendu ces quatre années inoubliables.

A mes co-internes ou compagnons de route, qui pour la plupart sont devenus des amis

Aux plus anciens : à Jordan et Jérôme, pour votre bonne humeur et votre sérénité qui ont rendu mon semestre à Mercy des plus plaisants. A Raphaël, pour ta bienveillance mais aussi pour tous tes précieux conseils au cours de mon internat. A Laura, pour ta disponibilité et ta douceur. Vous relever en USIC a toujours été un plaisir. A Gauthier, pour ces trois mois en tant que co-internes où tu m'as transmis un bon nombre de connaissances et d'astuces. A Hugo, pour toutes ces agréables semaines passées ensemble en réanimation mais aussi en dehors. A Nathalie, tu as été l'une des premières à m'accueillir au début de mon internat. Merci pour ces six mois en USIC, pour toute ton aide et tes conseils au cours de ces quatre années. A Nefissa, pour ton enthousiasme et ta gentillesse. A Selin, pour ton caractère remarquable et tes valeurs. A Ruppel, pour tes conseils et m'avoir fait réaliser que mes gardes n'étaient pas les plus durs.

Aux plus jeunes notamment Antoine, Benjy, Charles, Guillaume, Hugo, Killian, Lionel, Ugo : vous avez tous été d'excellents camarades.

A toutes les équipes soignantes et non soignantes :

A Valérie, Nicolas, Béa, Audrey... et notre regretté Mumu de l'USIC de Thionville pour vos compétences. Vous m'avez aidé dans de bien nombreuses situations lors de mes premières gardes. A l'équipe de l'USIC de Mercy, pour votre bonne humeur et pour m'avoir intégré dans votre famille : Célia, Marjo, Emilie, Elodie, Lisa, PM, Nathan, Stéphanie... et aux anciennes de nuit. A toute l'équipe paramédicale de la réanimation de Mercy, pour votre soutien lors des gardes et votre capacité à prendre en charge les patients les plus difficiles. A toutes les infirmières, aides-soignantes et autre personnel du CHU notamment du secteur 1 et d'USIC pour votre travail sans relâche. Aux équipes de Louis Pasteur, pour votre bienveillance lors de mon dernier semestre.

Aux amis rencontrés durant mes études de médecine :

A M'henny et Pierrick, pour tout ce que nous avons partagé ensemble depuis la P2. A tous ceux rencontrés à l'ADCN notamment Deneuls, Lucas, Phil, POB, Xavier etc. et avec qui j'ai partagé mes premières années. Certains souvenirs resteront gravés à vie. Merci pour tout ce que vous m'avez apporté.

A mon ami Nicolas, je n'oublierai jamais tout ce que nous avons parcouru ensemble, de Jean Mermoz aux bancs de la fac. Je serai toujours là pour toi et te souhaite tout le bonheur pour la suite.

A mes autres amis d'enfance François, Julian et Pierre avec qui j'ai partagé durant les meilleures années de ma vie ce qui fait de nous aujourd'hui ce que nous sommes. Même si la distance nous sépare, nous serons toujours aussi proches.

A ma famille, mes grands-parents, mes tantes et mes nombreux cousins et cousines : merci pour votre soutien sans faille. A mémé Louise décédée durant mes études.

A mes parents, qui m'ont toujours soutenu et ont été présents à toutes les étapes. Merci pour tout ce que vous avez fait pour moi. Je vous en suis éternellement reconnaissant et serai toujours là pour vous.

A Delphine, merci pour tout ce que tu m'as apporté durant ces deux dernières années. Ta présence à mes côtés a constitué un incroyable soutien dans la réalisation de ce travail. Ta joie et ta bienveillance me rendent plus fort de jour en jour. Je suis heureux de t'avoir dans ma vie.

SERMENT

« Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque ».

TABLE DES MATIERES

ABREVIATIONS	22
PREMIERE PARTIE : INTRODUCTION	23
1. Insuffisance cardiaque	23
1.1. Généralités	23
Définition	23
Epidémiologie	23
Classification	23
Pronostique	24
Diagnostic	24
Etiologies	24
Traitements	25
1.2. Transplantation cardiaque	30
1.3. Assistanes circulatoires	31
2. Les dispositifs d'assistance ventriculaire gauche	32
2.1. Généralités	32
2.2. Types de dispositifs	33
Assistanes circulatoires mécaniques à débit pulsatile	33
Assistanes circulatoires mécaniques à débit continu	34
Exemple du HeartWare® HVAD	34
2.3. Techniques chirurgicales	35
2.4. Indications d'implantation	36
2.5. Sélection des patients	38
2.6. Contre-indications à l'implantation d'une assistance ventriculaire gauche ..	39
2.7. Complications de l'assistance circulatoire mécanique	39
Complications liées à l'implantation	39
Complications tardives	39
2.8. Epidémiologie de l'implantation de ces dispositifs	41
Nombre d'implantations	41
Devenir des patients	41
Problématiques actuelles	42

DEUXIEME PARTIE : ARTICLE	43
ABSTRACT	44
INTRODUCTION	45
METHODS.....	46
Study design	46
Study participants	46
Intervention	46
Study follow-up	46
Endpoints	47
Statistical analysis.....	47
RESULTS	48
Patients	48
Baseline characteristics (Nancy).....	48
Baseline characteristics comparison with other studies	48
Primary endpoint - Survival rates (Nancy).....	48
Secondary endpoints – Complications (Nancy)	49
Primary and secondary endpoints comparison with other studies	50
DISCUSSION	51
Study limitations	52
Clinical application	52
Conclusion	53
TABLES.....	54
FIGURES.....	60
REFERENCES	63
APPENDIX	65
<i>Appendix References</i>	66
ABBREVIATIONS.....	67

TROISIEME PARTIE : DISCUSSION ET CONCLUSIONS	68
1. Comparaison de nos résultats avec ceux de la littérature	68
1.1. Mortalité des patients implantés	68
1.2. Données pré-implantatoires	69
2. Sélection des patients	72
3. Perspectives	73
3.1. Développement des Heart Teams	73
3.2. Amélioration des dispositifs	73
Méthodes d'alimentation sans fil	74
Dispositifs d'assistance sans contact avec le sang	74
3.3. Extension des indications	74
CONCLUSION	76
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	77

ABREVIATIONS

ACR	Arrêt Cardio-Respiratoire
AVC	Accident Vasculaire Cérébral
AVK	Antivitamines K
BiVAD	BiVentricular Assist Device
BNP	Brain Natriuretic Peptide
BTC	Bridge to Candidacy
BTD	Bridge to Decision
BTT	Bridge to Transplant
BTR	Bridge to Recovery
DAV	Dispositif d'Assistance Ventriculaire
DT	Destination Therapy
ECLS	Extra-Corporeal Life Support
ECMO	Extracorporeal Membrane Oxygenation
ESC	European Society of Cardiology
ETT	Echocardiographie Transthoracique
ETO	Echocardiographie Transoesophagienne
FDA	Food and Drug Administration
FEVG	Fraction d'Ejection du Ventricule Gauche
HAS	Haute Autorité de Santé
HFpEF	Heart Failure with Preserved Ejection Fraction
HFrEF	Heart Failure with Reduced Ejection Fraction
HMRS	HeartMate 2 Risk Score
HTP	Hypertension Pulmonaire
IC	Insuffisance Cardiaque
IEC	Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion
INR	International Normalised Ratio
INTERMACS	Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
LVAD	Left Ventricular Assist Device
NT-proBNP	N-terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide
NYHA	New York Heart Association
PMSI	Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information
RR	Risque Relatif
VO ₂ _{max}	Volume d'Oxygène Maximum

PREMIERE PARTIE : INTRODUCTION

1. Insuffisance cardiaque

1.1. Généralités

Définition

L'insuffisance cardiaque (IC) est un état pathologique complexe et hétérogène reflétant l'évolution de nombreuses pathologies cardiovasculaires et regroupant des mécanismes physiopathologiques et des expressions cliniques diverses.

Elle est définie par la Société Européenne de Cardiologie (ESC) comme un « syndrome clinique caractérisé par des symptômes typiques (dyspnée, asthénie) accompagnés par des signes cliniques (œdèmes des membres inférieurs, œdème pulmonaire) causé par une anomalie cardiaque structurelle et/ou fonctionnelle résultant d'un débit cardiaque réduit et/ou de pressions intracardiaques élevées au repos ou à l'effort ».¹

Epidémiologie

Dans ses dernières recommandations de 2016, l'ESC estime une prévalence de l'insuffisance cardiaque de l'ordre de 1 à 2% de la population adulte dans les pays développés. Cette prévalence augmente fortement avec l'âge et dépasse ainsi les 10% dans la population âgée de plus de 70 ans.¹ Du fait du vieillissement de la population et des améliorations thérapeutiques, celle-ci tend à augmenter.

En France, l'insuffisance cardiaque concerne plus de 1 million de personnes, est source d'hospitalisations répétées et est directement responsable de plus de 23 000 décès par an (23 882 observés en 2010, soit un taux de mortalité de 31/100 000 patients insuffisants cardiaques en cause unique).^{2,3,4}

Cinq à 10% des patients insuffisants cardiaques symptomatiques seraient au stade d'insuffisance cardiaque terminale.⁵

Classification

Les dernières recommandations de 2016¹ proposent une classification établie à partir de la fraction d'éjection du ventricule gauche :

- Insuffisance cardiaque à FEVG préservée (>50%) ; « heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) »
- Insuffisance cardiaque à FEVG modérément altérée (40-49%) ; « heart failure with mid-range (HFmrEF) »
- Insuffisance cardiaque à FEVG altérée (<40%) ; « heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) »

Par ailleurs, deux situations sont distinguées :

- L'insuffisance cardiaque aiguë désigne la survenue brutale d'un tableau d'insuffisance cardiaque de novo (infarctus du myocarde, insuffisance mitrale aiguë sur rupture de cordage...) ou une situation de décompensation caractérisée par des signes congestifs plus ou moins associés à des signes d'hypoperfusion et nécessitant une attention médicale rapide.
- L'insuffisance cardiaque chronique désigne une situation stable où le patient peut être asymptomatique ou non (dyspnée d'effort). La classification NYHA est la plus utilisée dans cette situation et permet d'évaluer la dyspnée chronique en analysant la répercussion de cette dernière sur les activités de la vie quotidienne.⁶

Pronostique

Le pronostic de l'insuffisance cardiaque reste sombre : la moitié des patients décèdent dans les 3 à 5 années suivant l'apparition des symptômes d'insuffisance cardiaque.²

Diagnostique

Cliniquement, l'insuffisance cardiaque est représentée par un cortège de signes et de symptômes résultant d'une inadéquation entre les apports et les besoins de l'organisme. On distingue les signes congestifs (dyspnée, œdème des membres inférieurs, turgescence jugulaire, reflux hépato-jugulaire...) et les signes d'hypoperfusion (extrémités froides, cyanose, marbrures, hypotension artérielle, confusion...).

L'ESC recommande en présence de ces signes cliniques de réaliser en premier lieu un dosage biologique des peptides natriurétiques.¹ L'élévation de ces peptides (BNP > 35 pg/mL ou NT-proBNP > 125 pg/mL) impose la réalisation d'examens complémentaires : un électrocardiogramme, une radiographie thoracique et surtout une échographie cardiaque transthoracique (ETT) pour confirmer le diagnostic.

La place de l'ETT est fondamentale chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque, quel que soit le stade de la maladie ; elle permet de recueillir des paramètres anatomiques (taille du ventricule gauche, épaisseur pariétale) mais aussi d'évaluer les fonctions systolique et diastolique des deux ventricules, l'état des valves, les pressions pulmonaires etc.

D'autres examens peuvent être réalisés en fonction du contexte et notamment à visée étiologique ; échocardiographie transoesophagienne (ETO), échocardiographie de stress, IRM cardiaque, scintigraphie myocardique, coronarographie.

Etiologies

Les causes les plus courantes d'insuffisance cardiaque sont l'insuffisance coronarienne (cardiopathie ischémique, avec ou sans infarctus), les pathologies valvulaires, la cardiopathie post hypertensive, les cardiomyopathies toxiques notamment éthyliques, les arythmies (cardiomyopathies rythmiques), les

cardiomyopathies hypertrophiques et enfin les cardiomyopathies dilatées idiopathiques dites « à coronaires saines ».

D'autres étiologies restent plus rares telles que les séquelles de myocardite, les cardiopathies congénitales non corrigées, les cardiopathies de surcharge ou les cardiomyopathies du post partum.

Concernant l'insuffisance cardiaque droite, il existe des étiologies propres à cette entité notamment l'hypertension pulmonaire (HTP) pouvant être secondaire à une maladie thrombo-embolique veineuse ou à une pathologie pulmonaire chronique et la dysplasie arythmogène du ventricule droit.

Traitements

Si le traitement de l'insuffisance cardiaque aiguë repose en général sur la déplétion hydro sodée par diurétiques de l'anse associée éventuellement à des optimisations hémodynamiques notamment une diminution de la post charge à l'aide de dérivés nitrés voir une augmentation du débit cardiaque à l'aide d'inotropes positifs, le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique reste bien plus complexe.

L'objectif étant de prévenir une aggravation de l'insuffisance cardiaque, d'éviter d'éventuelles hospitalisations pour décompensations, d'améliorer la qualité de vie et le statut fonctionnel (NYHA) et bien entendu de prolonger la survie de ces patients. Si le traitement pharmacologique reste la pierre angulaire du traitement de l'insuffisance cardiaque à FEVG altérée, le traitement de la cause lorsque cela est possible, la prise en charge des comorbidités, les règles hygiéno-diététiques, l'éducation thérapeutique, la réadaptation à l'effort et enfin les traitements non médicamenteux ont aussi une place importante dans le traitement.

Règles hygiéno-diététiques

Elles concernent l'ensemble des patients. Elles reposent principalement sur la restriction hydrosodée, l'arrêt de toute intoxication éthylo-tabagique, les vaccinations antigrippale et antipneumococcique et la pratique d'une activité physique régulière et adaptée. A cela s'ajoutent les mesures propres à chaque étiologie notamment la prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaire.

Traitements pharmacologiques

Si ces traitements ont prouvé leur efficacité dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque à FEVG altérée (HFrEF), les preuves sont insuffisantes pour les recommander dans les autres formes d'insuffisance cardiaque notamment l'insuffisance cardiaque à FEVG conservée (HFpEF) où le traitement repose surtout sur la prise en charge des comorbidités.¹

- Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et les bêtabloquants sont recommandés en première ligne et doivent être titrés jusqu'à la dose maximale tolérée (grade I).
- Les antagonistes des récepteurs de l'aldostérone sont indiqués ensuite, chez les patients symptomatiques malgré un traitement optimal par bêtabloquant et IEC et en cas de FEVG inférieure ou égale à 35% (grade I).

- En troisième ligne, les dernières recommandations de l'ESC préconisent chez les patients toujours symptomatiques l'utilisation de sacubitril (inhibiteur de la néprilysine, sous la forme de l'association ENTRESTO® avec le valsartan, actuellement seule forme commercialisée) depuis l'étude PARADIGM-HF (grade I).⁷
- Toujours en troisième ligne, chez les patients symptomatiques en rythme sinusal et toujours rapide malgré le traitement par bêtabloquant (fréquence cardiaque > 70/min), l'utilisation d'ivabradine doit être considérée (grade IIa).
- Les diurétiques, fréquemment utilisés dans l'insuffisance cardiaque, permettent d'éviter à tous les stades la rétention hydro sodée et ainsi de diminuer les signes congestifs mais restent un traitement exclusivement symptomatique ; il n'a jamais été démontré qu'ils réduisaient la morbi mortalité, contrairement aux médicaments sus cités.

Traitement étiologique

Lorsque cela est possible, le traitement étiologique de l'insuffisance cardiaque est fondamental. Il peut s'agir d'une revascularisation coronaire en cas de cardiopathie ischémique (endoluminale par angioplastie transcutanée ou chirurgicale par pontage aorto-coronarien), d'un remplacement valvulaire (chirurgical ou par voie percutanée), de la prise en charge d'une arythmie en cas de cardiomyopathie rythmique (traitement anti arythmique, cardioversion électrique, procédures d'ablation...) ou d'un sevrage éthylique définitif en cas de myocardiopathie œnolique etc.

Réadaptation cardiaque

Recommandation de classe Ia¹, la réadaptation cardiaque comprend un ensemble d'activités physiques et éducatives (éducation thérapeutique), réalisées dans un milieu spécialisé. Le réentraînement à l'effort en est une composante essentielle. Les objectifs sont multiples ; récupérer les capacités antérieures du patient, acquérir des connaissances sur la maladie, les facteurs de risques et les traitements, améliorer le statut fonctionnel, éviter les récurrences etc.

Gestion des comorbidités

Elle intervient dans la prévention et/ou le traitement des décompensations cardiaques avec la prise en charge des facteurs déclenchants (infection, arythmie, anémie etc.) mais aussi dans la prise en charge globale de l'insuffisance cardiaque chronique. On peut par exemple noter l'importance de la recherche et du traitement d'une carence martiale (absolue ou relative) en cas d'insuffisance cardiaque à FEVG altérée (grade IIa dans les recommandations de l'ESC).^{1,8}

La gestion des comorbidités occupe par ailleurs un rôle fondamental dans l'insuffisance cardiaque à FEVG conservée. En effet, dans les études, la majorité des décès et des ré-hospitalisations semblent être attribuables à d'autres causes que l'insuffisance cardiaque.⁹ Il est ainsi recommandé de rechercher et de traiter les comorbidités les plus courantes (hypertension artérielle, fibrillation atriale, diabète,

anémie, insuffisance rénale chronique, bronchopneumopathie chronique obstructive etc.).¹⁰

Traitements électriques

Ils consistent principalement en l'implantation de dispositifs électroniques intra ou extra cardiaques dont le but principal est la prévention de la mort subite et dans certains cas précis le traitement des troubles conductifs intracardiaques aggravant l'insuffisance cardiaque :

- Dans les recommandations européennes de 2016 sur la prise en charge de l'insuffisance cardiaque, la prévention de la mort subite repose sur l'implantation prophylactique d'un défibrillateur automatique (endo-veineux ou sous-cutané) en cas patients symptomatiques (NYHA 2 à 4) présentant une FEVG inférieure ou égale à 35% malgré au moins trois mois de traitement médical optimal et/ou une revascularisation coronaire (grade Ia pour les cardiopathies ischémiques et 1b pour les cardiopathies dilatées non ischémiques).¹ Dans les grandes études pivots touchant aux CMD non ischémiques les résultats sont moins probants que pour les CMI ce qui explique la différence de niveau de preuve. Dernièrement le bénéfice de la prévention de la mort subite pour les CMD non ischémiques a été un peu remis en question par l'étude DANISH¹¹, néanmoins à l'heure actuelles les recommandations s'appliquent toujours aux deux formes de cardiopathies. A noter le développement assez récent de gilets défibrillateurs portables (LifeVest®), indiqués dans les suites immédiates d'un infarctus du myocarde ou d'une revascularisation coronaire en cas de FEVG altérée (<30%) visant à protéger le patient d'un éventuel événement rythmique durant les trois premiers mois avant de réévaluer et d'éventuellement implanter un dispositif permanent. Ces indications sont à distinguer des situations de prévention secondaire (mort subite récupérée, tachycardie ventriculaire soutenue symptomatique etc.)
- La resynchronisation cardiaque consiste en une stimulation bi-ventriculaire et permet de resynchroniser les parois du ventricule gauche et d'améliorer le remplissage ventriculaire. L'implantation d'un stimulateur cardiaque triple chambre est principalement indiquée en cas de bloc de branche gauche complet à QRS larges (grade Ia si > ou = à 150ms, grade Ib si compris entre 130 et 149ms, recommandations plus faibles si QRS larges en l'absence de bloc gauche), chez les patients symptomatiques malgré un traitement médical optimal avec une FEVG altérée (inférieure ou égale à 35%).¹ Elle permet d'améliorer les symptômes mais aussi de réduire la morbi mortalité.

Ces deux techniques peuvent être associées (défibrillateur cardiaque triple chambre, CRT-D).

Synthèse

L'arbre décisionnel thérapeutique des dernières recommandations de l'ESC regroupe tous les traitements et mesures précédemment détaillés pour le traitement de l'insuffisance cardiaque à FEVG altérée symptomatique (figure 1).¹

Cependant, il persiste un nombre conséquent de patients dont l'insuffisance cardiaque reste réfractaire à ces optimisations thérapeutiques. Si le patient reste symptomatique malgré toutes ces mesures, on considère qu'il est au stade d'insuffisance cardiaque avancée.

Insuffisance cardiaque avancée

L'insuffisance cardiaque avancée est définie par une limitation importante de la capacité d'effort malgré un traitement médicamenteux voir électrique optimal. Cette situation est parfois associée à des décompensations récidivantes sans véritable facteur favorisant identifiable ou à une congestion chronique réfractaire au traitement conventionnel même associé à des diurétiques de l'anse (parfois associé à un thiazidique). Il s'agit du stade D de la classification de l'insuffisance cardiaque développée conjointement par l'American College of Cardiology (ACC) et par l'American Heart Association (AHA). A ce stade la mortalité est de l'ordre de 50% entre 6 et 12 mois. Sur le plan épidémiologique, les patients avancés représentent environ 10% des patients insuffisances cardiaques systoliques symptomatiques.

A ce stade deux possibilités thérapeutiques restent à envisager : la transplantation cardiaque et/ou l'implantation d'un dispositif d'assistance circulatoire, notamment une assistance ventriculaire gauche.

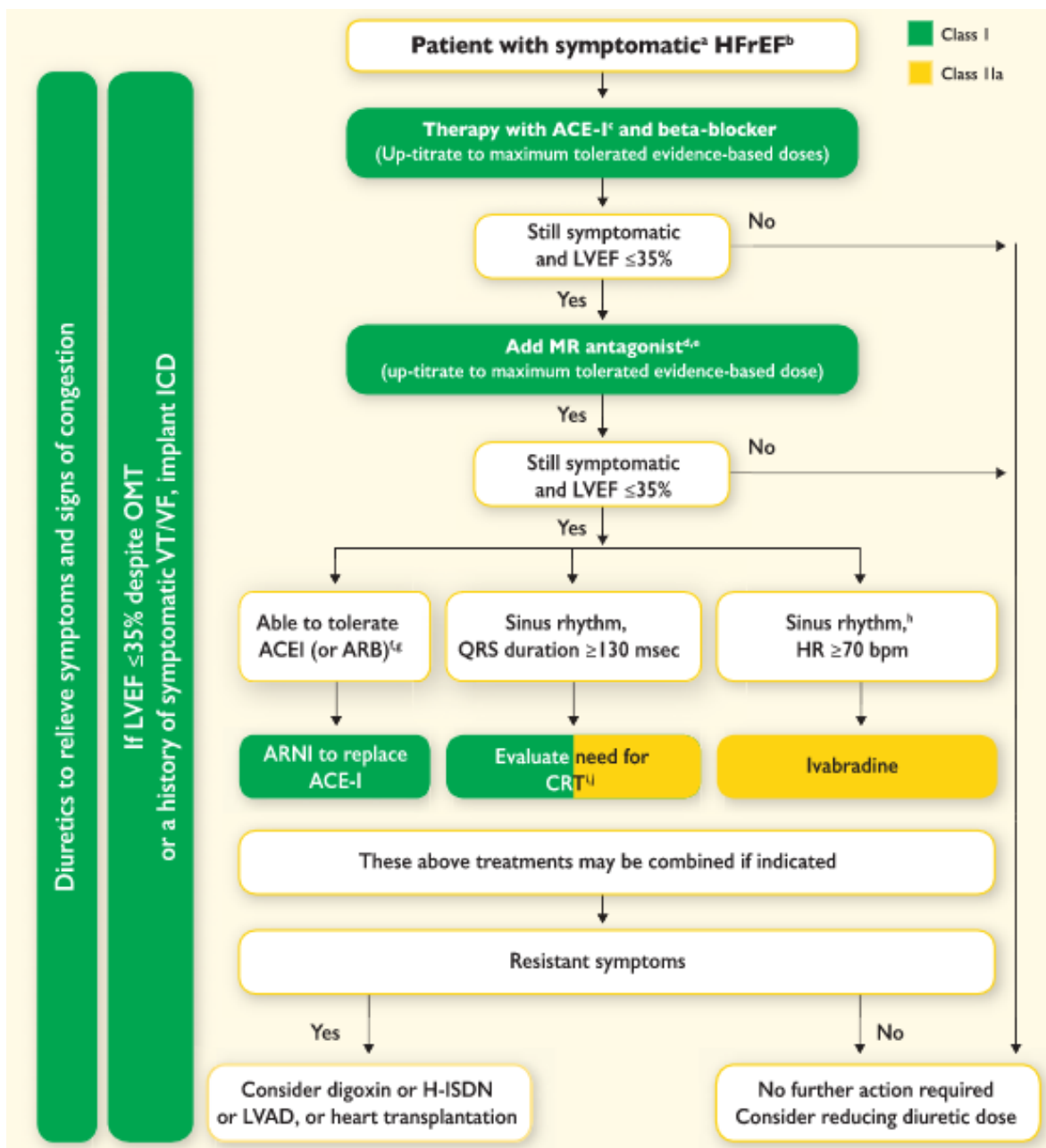


Figure 1. Arbre décisionnel thérapeutique dans l'insuffisance cardiaque symptomatique à FEVG altérée selon les recommandations de l'ESC.¹

ACEI = angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB = angiotensin receptor blocker; ARNI = angiotensin receptor neprilysin inhibitor; BNP = B-type natriuretic peptide; CRT = cardiac resynchronization therapy; HF = heart failure; HFrEF = heart failure with reduced ejection fraction; H-ISDN = hydralazine and isosorbide dinitrate; HR = heart rate; ICD = implantable cardioverter defibrillator; LBBB = left bundle branch block; LVAD = left ventricular assist device; LVEF = left ventricular ejection fraction; MR = mineralocorticoid receptor; NT-proBNP = N-terminal pro-B type natriuretic peptide; NYHA = New York Heart Association; OMT = optimal medical therapy; VF = ventricular fibrillation; VT = ventricular tachycardia.

1.2. Transplantation cardiaque

La transplantation cardiaque est devenue, depuis sa première réalisation en 1967, la thérapeutique de référence pour les patients insuffisants cardiaques réfractaires au traitement médical optimal.

Depuis 1968, année de la première greffe cardiaque en France, 13 680 greffes cardiaques ont été réalisées. Le nombre estimé de malades vivant avec un greffon fonctionnel au 31 décembre 2017 est de 4 840 (données Agence de la biomédecine).¹²

Jusqu'en janvier 2018, les modalités d'attribution se faisaient selon deux principes : le principe de l'urgence (patient avec priorité nationale, « super urgences » notamment pour les patients en choc cardiogénique réfractaire sous inotropes et/ou assistance circulatoire) et le principe de l'éloignement (entre le centre de prélèvement et de greffe). Depuis, les candidats sont classés sur liste selon un score d'attribution des greffons cardiaques (SNAGC) permettant une attribution des greffons sur des critères plus objectifs d'urgences (et ainsi diminuer la mortalité des candidats n'ayant pas eu de « super urgences »), une prise en compte du risque de décès post greffe, un meilleur appariement entre donneurs et receveurs et enfin le remplacement du modèle géographique par un modèle gravitaire pour limiter le temps d'ischémie.¹³

Cependant, l'accès à la greffe est limité par deux facteurs ; d'une part, la pénurie d'organe, mesurée par le nombre total de candidats à une greffe pour un greffon, de l'ordre de 1,9 en 2017 en France.¹² On estime de plus une incidence cumulée de décès ou de sortie de liste pour aggravation à un an de 11% pour la cohorte des inscrits entre 2015 et 2017 (tableau 1). L'essentiel de ce risque survient dans les 3 mois suivant l'inscription.¹²

D'autre part, certains patients ne sont pas éligibles à une transplantation cardiaque en raison de leur âge, de leurs antécédents médicaux et/ou de la présence d'autres comorbidités (cancer, insuffisance rénale, etc.).

Ces limites ont conduit au développement de techniques de suppléances mécaniques, devenant ainsi une alternative de choix pour ces patients.

Tableau 1. Evolution sur les trois premières années du devenir des malades inscrits pour la première fois sur liste d'attente pour une greffe cardiaque en 2014 (N=549)

Tableau C6. Evolution sur les trois premières années du devenir des malades inscrits pour la première fois en liste d'attente cardiaque en 2014 (N=549)

Statut sur liste d'attente	% à 3 mois	% à 6 mois	% à 12 mois	% à 18 mois	% à 24 mois	% à 30 mois	% à 36 mois
Toujours en attente	43,7	30,1	16,4	10,6	6,7	5,5	3,8
Greffé	46,1	56,8	67,6	70,9	73,4	74,0	75,0
Décédé en attente	7,5	9,8	11,1	12,2	12,6	12,8	12,9
Sorti de la liste d'attente pour aggravation	1,6	1,8	2,6	3,3	3,5	3,5	3,5
Sorti de la liste d'attente hors aggravation	1,1	1,5	2,4	3,1	3,8	4,4	4,7

Données extraites de CRISTAL le 05/03/2018

Source : Agence de la biomédecine (synthèse nationale 2017)¹²

1.3. Assistances circulatoires

En 1969, le Dr Cooley a implanté le premier cœur artificiel total. Depuis, les techniques de suppléances mécaniques n'ont cessé de se développer.

Nous distinguerons les assistances cardiaques de courtes durées (oxygénation par membrane extra-corporelle ou ECMO, Impella®), permettant une assistance circulatoire et respiratoire temporaire de plusieurs jours en situation aiguë notamment en cas de choc cardiogénique réfractaire, et les assistances de longues durées. Ces dernières constituent une possibilité thérapeutique chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque symptomatique réfractaire au traitement médical optimal, notamment en cas de contre-indication à la greffe ou dans l'attente de celle-ci. Elles peuvent aussi être indiquées dans les suites d'une insuffisance cardiaque aiguë en relai des dispositifs de courte durée, en l'absence de récupération myocardique. Elles comprennent les dispositifs d'assistances ventriculaires de longues durées, permettant un retour à domicile et une assistance de plusieurs années, et le cœur artificiel total, permettant également une suppléance hémodynamique prolongée.

2. Les dispositifs d'assistance ventriculaire gauche

2.1. Généralités

Les dispositifs d'assistance ventriculaire (DAV) sont des pompes mécaniques permettant d'assurer la fonction ventriculaire et de maintenir un débit cardiaque suffisant chez des patients insuffisants cardiaques terminaux symptomatiques malgré un traitement médical optimal (incluant les traitements non pharmacologiques comme la resynchronisation cardiaque, la réadaptation à l'effort etc.).

S'ils peuvent être mono-ventriculaires (Left Ventricular Assist Device ou LVAD) ou exceptionnellement bi-ventriculaires (BiVAD), nous nous intéresserons ici uniquement aux assistances ventriculaires gauche de longues durées (LVAD).

Ils sont relativement récents : la Food and Drug Association (FDA) a approuvé leur utilisation en 1994 aux Etats-Unis, initialement pour les patients en attente de transplantation cardiaque.

L'étude REMATCH, publiée en 2001, a marqué un tournant dans l'histoire des DAV en prouvant l'intérêt d'une assistance ventriculaire de longue durée en « destination therapy », c'est à dire chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque réfractaire contre-indiqués à la greffe. Portant sur 129 patients atteints d'insuffisance cardiaque terminale (FEVG <25%, VO₂ max < 12-14mL/(Kg.min), classe NYHA4 IV) sous traitement optimal et non éligibles à une transplantation cardiaque, elle démontre un bénéfice net sur la survie de l'implantation d'un dispositif d'assistance (52% à 1 an contre 25% chez les patients sous traitement médical seul), ainsi que sur la qualité de vie.¹⁴

Cette étude a conduit la FDA a approuvé en 2002 l'utilisation de ces dispositifs comme thérapie définitive, c'est à dire en alternative à la transplantation cardiaque chez les patients insuffisants cardiaques terminaux réfractaires. A ce jour, aucune autre étude randomisée n'a comparé le traitement médical optimal avec l'implantation de ces dispositifs.

Les dispositifs ont continué à se développer dans les suites avec notamment l'apparition d'une seconde génération de DAV (JARVIK® 2000, HeartMate® II) caractérisés par de plus petites tailles et l'utilisation d'un flux sanguin continu.

En Europe, le HeartMate® II a été autorisé pour les indications « bridge to transplantation » et « destination therapy » en novembre 2005.¹ en France, la Haute Autorité de Santé a publié en 2008 une évaluation des différents dispositifs et a publié ses premières recommandations quant à leurs utilisations.¹⁵

En 2009, l'essai HeartMate® II, qui comparait le DAV à débit continu avec le DAV à débit pulsatile en tant que « destination therapy », a révélé des taux de survie à un et deux ans de respectivement 68 % et 58 % avec le dispositif à débit continu, contre 55 % et 24 % avec le dispositif pulsatile.¹⁶ Ainsi, depuis 2010, les dispositifs à flux continu représentent quasiment 100 % des dispositifs implantés.²⁷

Enfin, plus récemment sont apparus des dispositifs de troisième génération (HeartMate® III, HeartWare® HVAD) avec de nouvelles améliorations techniques, notamment l'utilisation de moteurs électromagnétiques. Ainsi, en ce qui concerne le dispositif Heartware® HVAD, les essais ADVANCE BTT & Cap (« bridge to transplantation », publié en 2013) et ENDURANCE Supplemental (« destination therapy », publié en 2018) ont montré des taux de survie à un an de 84 % et 83 %, respectivement.^{42,23} Cela a conduit l'Europe à approuver l'utilisation de ce dispositif en « bridge to transplantation » en 2009 et en « destination therapy » en 2012.¹

2.2. Types de dispositifs

On distingue à ce jour deux types d'assistances cardiaque mono-ventriculaires de longue durée.

Assistances circulatoires mécaniques à débit pulsatile

Le sang entre par une canule et remplit une chambre. Une pression pneumatique ou électrique collabre la chambre qui réinjecte le sang dans la circulation systémique via une canule d'éjection. Cette assistance peut être gauche, droite ou bi-ventriculaire. Les assistances circulatoires mécaniques à débit pulsatile reproduisent fidèlement le fonctionnement du cœur et assurent un débit sanguin pulsé similaire à la circulation naturelle. En cas d'assistance par ce type de dispositif, les patients ont un pouls palpable et une pression artérielle mesurable.

Elles ont toutefois plusieurs inconvénients : du fait de leur mode de fonctionnement et de leurs caractéristiques physiques (volumineuses, présence de valves...), elles exposent à une incidence plus élevée de complications, notamment thrombo-emboliques.

Peuvent être citées les assistances para-corporelles à énergie pneumatique Thoratec® PVAD pouvant être bi-ventriculaire, et celles intracorporelles à énergie électromécanique HeartMate® I (figure 3).

S'il s'agit des premières assistances développées (assistances dites de première génération), elles ont été progressivement remplacées par des DAV à débit continu.

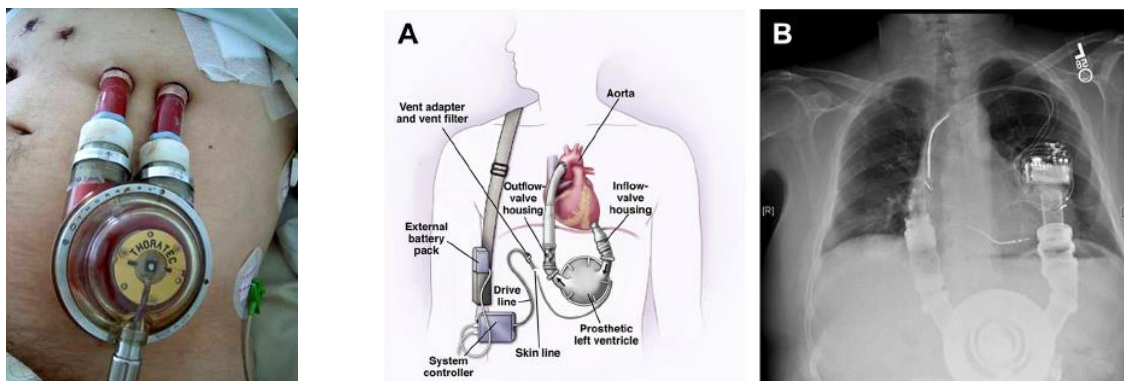


Figure 2 : Assistances ventriculaires de première génération à flux pulsatile. A gauche, l'assistance para corporelle Thoratec® PVAD. A droite et au milieu, l'assistance intra corporelle HeartMate® I (représentation schématique du dispositif et cliché de thorax de face d'un patient implémenté).

Assistances circulatoires mécaniques à débit continu

Ces assistances, plus récentes, sont actionnées par des turbopompes. Un système de turbines à flux axial (assistances de seconde génération HeartMate® II, Jarvik® 2000) ou centrifuge (assistances de troisième génération HeartWare® HVAD, HeartMate® III) propulse le sang en continu dans la circulation générale (figure 3).

Ces pompes, générant un flux continu, non pulsatile, sont plus silencieuses et ne comportent pas de valves. Les autres avantages de ces dispositifs sont leurs petites tailles, leur meilleur rendement énergétique et leur situation intracorporelle. Elles sont toutes utilisées en assistance mono-ventriculaire gauche. Les patients assistés n'ont le plus souvent pas de pouls palpable et une pression artérielle non mesurable.

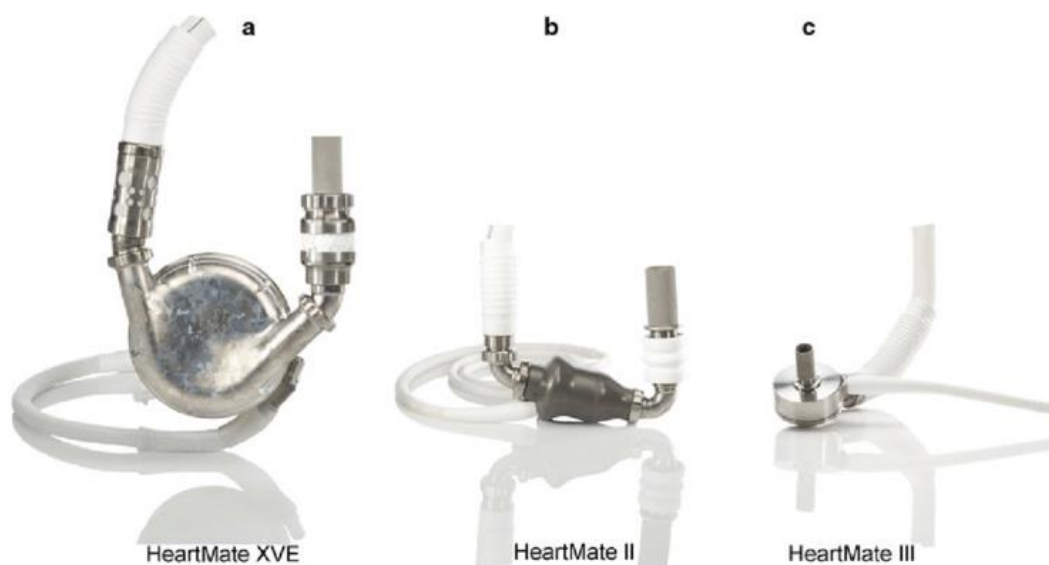


Figure 3 : évolution des DAV avec l'exemple des HeartMate®. De gauche à droite, dispositifs de première, deuxième et troisième génération.

Exemple du HeartWare® HVAD

Le HeartMate® II, l'un des principaux dispositifs d'assistance circulatoire mécanique à débit continu, est actuellement le plus implanté dans notre chu (36 implantations depuis 2012). Il est constitué d'une pompe électrique rotative à débit axial, raccordée en parallèle à la circulation native. Son débit maximal peut atteindre les 10 litres par minute.

Une turbine électrique aspire le sang via une canule implantée à la pointe du ventricule gauche et le réinjecte par voie antérograde dans l'aorte ascendante, par l'intermédiaire d'un tube en dacron. La pompe, située dans l'abdomen, est raccordée aux composants externes du système (contrôleur, batteries) par un câble électrique percutané (figure 4).¹⁶

L'unité de contrôle portée par le patient à la ceinture transmet les signaux de commande et l'alimentation électrique à la pompe via la ligne percutanée. Elle enregistre les données de la pompe et déclenche si nécessaire les alarmes (bas débit, surconsommation, déconnexion de câble...). Concernant les sources

d'alimentation, quatre batteries rechargeables portables, reliées au contrôleur de système, permettent une autonomie de 10 à 12 heures dans des conditions normales. Une unité d'alimentation est utilisée pendant le sommeil du patient, et les périodes de repos. Un module d'affichage transmet au patient les données du dispositif et un moniteur de système, utilisé à l'hôpital, permet le contrôle du bon fonctionnement et le changement éventuel des réglages machine. La durée de vie d'un système HeartWare® est de 5 à 10 sur bancs d'essais.¹⁵

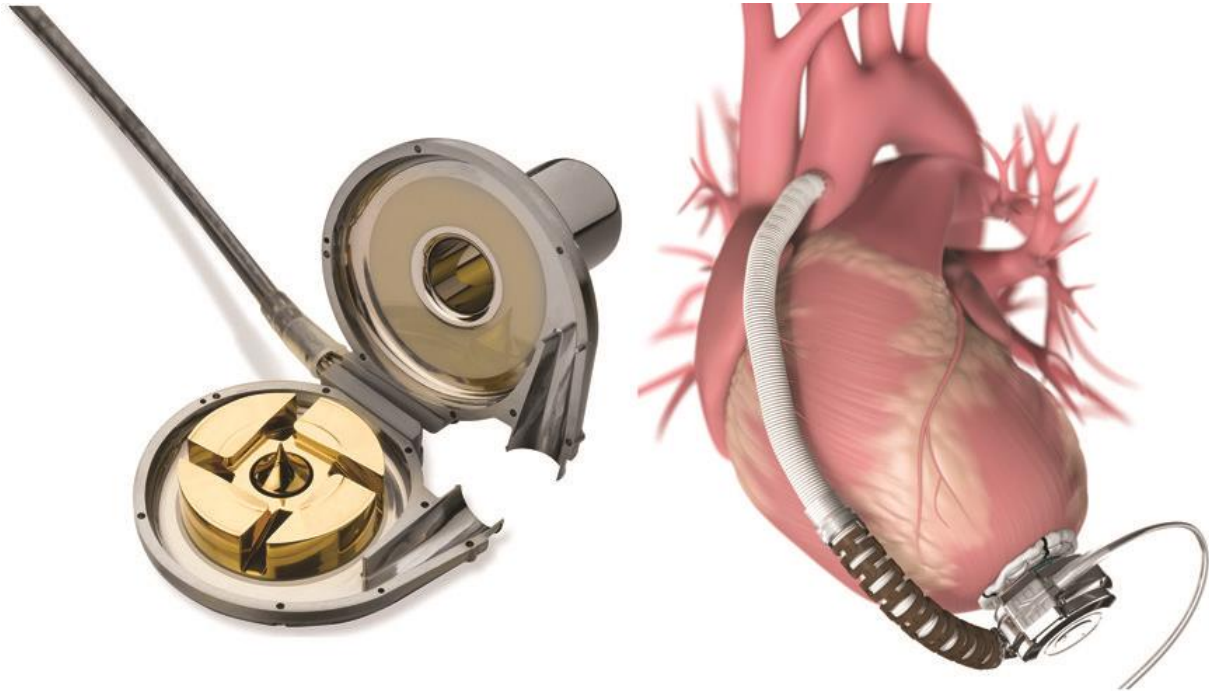


Figure 4 : assistance mono-ventriculaire gauche à débit continu : le HeartWare®.¹⁶

2.3. Techniques chirurgicales

La technique de pose dépend du DAV implanté. L'implantation se fait sous anesthésie générale et circulation extracorporelle. Après avoir réalisé une péricardectomie, une collerette est implantée au niveau de l'apex ventriculaire gauche après réalisation d'un orifice correspondant au diamètre de la canule. Cette dernière, solidaire du corps de pompe est alors mise en place, positionnée puis fixée. Une échocardiographie transoesophagienne est réalisée per procédure pour s'assurer de son bon positionnement. Le câble d'alimentation est tunnelisé. La canule d'éjection est alors suturée dans l'aorte ascendante après clampage aortique. Après avoir connecté l'ensemble et réalisé les purges gazeuses, la pompe est démarrée. Enfin, après adaptation du nombre de tours/min afin d'obtenir un débit théorique calculé suffisant, les réglages sont vérifiés sous contrôle échographique, puis l'abdomen est fermé.

2.4. Indications d'implantation

Les indications sont nombreuses. L'ESC les détaille dans ses dernières recommandations :

- L'assistance ventriculaire gauche peut être proposée en attente d'une transplantation cardiaque : « **Bridge To Transplant (BTT)** », chez les patients inscrits sur liste de greffe mais dont l'état est jugé trop sévère pour attendre un transplant compatible (classe IIa, grade C ; tableau 2).¹ L'objectif est de permettre une attente sur liste sans dégradation de l'état général ni apparition d'une défaillance secondaire d'organe. L'objectif peut aussi être une préparation optimale du patient avant la greffe. En effet, les transplantations post assistance sont associées à d'excellents résultats.^{17,18} Les dernières recommandations européennes font apparaître dans ce sens une nouvelle indication, « **Bridge to Candidacy (BTC)** », où l'objectif est d'améliorer l'état général d'un patient afin de le rendre éligible à une greffe.¹
- L'assistance peut aussi être indiquée comme thérapie définitive, « **Destination Therapy (DT)** ». Il s'agit d'utiliser l'assistance circulatoire comme traitement à part entière, définitif et palliatif de l'insuffisance cardiaque terminale réfractaire au traitement médical optimal (classe IIa, grade B ; tableau 2).¹ L'étude REMATCH a permis en 2001 de prouver l'intérêt de cette technique avec un bénéfice net sur la survie comparé au traitement médical seul.¹⁴ Les patients éligibles à ce type de stratégie sont ceux présentant une contre-indication à la greffe, du fait de leur âge (plus de 65 ans) ou de leurs comorbidités. Cette technique, en forte augmentation, s'inscrit aujourd'hui comme une véritable alternative à la greffe cardiaque.¹⁹
- La mise en place d'une assistance peut également être proposée dans l'attente d'une récupération myocardique en cas d'insuffisance cardiaque aiguë secondaire à une cause potentiellement réversible : « **Bridge to Recovery (BTR)** », notamment pour certaines myocardites ou intoxications.
- Enfin, l'indication « **Bridge To Decision (BTD)** », par exemple chez un patient en état de choc cardiogénique dans l'attente d'avoir exclu une éventuelle contre-indication à une assistance longue durée (dommages cérébraux après un arrêt cardiaque réanimé), concerne principalement les assistances de courte durée (ECMO, ECLS, Impella®).

On distingue par ailleurs deux types de situations : l'insuffisance cardiaque aiguë responsable d'un choc cardiogénique, correspondant aux patients en classe INTERMACS 1 à 3 (tableau 2). Celle-ci peut résulter d'une cardiomyopathie aiguë (phase aiguë de l'infarctus du myocarde, myocardite fulminante...) ou de l'évolution défavorable d'une insuffisance cardiaque chronique terminale. Ces patients relèvent dans la plupart des cas d'une assistance de courte durée (ECMO ou décharge du

ventricule gauche par Impella®), dans l'attente d'une récupération ou, en cas d'échec de sevrage, de pont vers une assistance de longue durée une fois le patient stabilisé, conformément aux recommandations des sociétés européenne et américaine.^{1,20}

L'autre situation correspond à l'insuffisance cardiaque chronique terminale, c'est-à-dire aux patients en classe INTERMACS 4 à 6 (tableau 3).

En France, l'HAS a publié ses recommandations en 2008 concernant l'utilisation de ces dispositifs distinguant ces deux situations¹⁵ :

- **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 (cardiologues spécialistes de l'insuffisance cardiaque, chirurgiens, anesthésistes, réanimateurs), correspondant soit à la « destination therapy » ou la stratégie « bridge to transplant ».

Tableau 2 : Niveaux de preuves et classes des recommandations européennes pour l'implantation d'une assistance circulatoire mécanique de type LVAD chez les patients atteints d'une insuffisance cardiaque réfractaire, en « bridge to transplant » et en « destination therapy » (ESC 2016).¹

Recommendations	Class ^a	Level ^b	Ref ^c
An LVAD should be considered in patients who have end-stage HFrEF despite optimal medical and device therapy and who are eligible for heart transplantation in order to improve symptoms, reduce the risk of HF hospitalization and the risk of premature death (Bridge to transplant indication).	IIa	C	
An LVAD should be considered in patients who have end-stage HFrEF despite optimal medical and device therapy and who are not eligible for heart transplantation to, reduce the risk of premature death.	IIa	B	605, 612, 613

Tableau 3 : profils cliniques INTERMACS (Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support)²¹ avec les indications actuelles d'assistance selon la classe et le taux de survie associé (recommandations européennes de 2016).¹ Le score INTERMACS classe les patients atteint d'insuffisance cardiaque avancée en fonction de leur statut hémodynamique. Il s'agit d'un score validé, permettant notamment de prédire la mortalité et les complications post-transplantation cardiaque ou implantation d'assistance, tous dispositifs confondus.^{21,34} *ECLS = extracorporeal life support ; ECMO = extracorporeal membrane oxygenation; LVAD = left ventricular assist device; NYHA = New York Heart Association.*

INTERMACS level	NYHA Class	Description	Device	1 y survival with LVAD therapy
1. Cardiogenic shock "Crash and burn"	IV	Haemodynamic instability in spite of increasing doses of catecholamines and/or mechanical circulatory support with critical hypoperfusion of target organs (severe cardiogenic shock).	ECLS, ECMO, percutaneous support devices	52.6±5.6%
2. Progressive decline despite inotropic support "Sliding on inotropes"	IV	Intravenous inotropic support with acceptable blood pressure but rapid deterioration of renal function, nutritional state, or signs of congestion.	ECLS, ECMO, LVAD	63.1±3.1%
3. Stable but inotrope dependent "Dependent stability"	IV	Haemodynamic stability with low or intermediate doses of inotropics, but necessary due to hypotension, worsening of symptoms, or progressive renal failure.	LVAD	78.4±2.5%
4. Resting symptoms "Frequent flyer"	IV ambulatory	Temporary cessation of inotropic treatment is possible, but patient presents with frequent symptom recurrences and typically with fluid overload.	LVAD	78.7±3.0%
5. Exertion intolerant "Housebound"	IV ambulatory	Complete cessation of physical activity, stable at rest, but frequently with moderate fluid retention and some level of renal dysfunction.	LVAD	93.0±3.9% ^a
6. Exertion limited "Walking wounded"	III	Minor limitation on physical activity and absence of congestion while at rest. Easily fatigued by light activity.	LVAD / Discuss LVAD as option	-
7. "Placeholder"	III	Patient in NYHA Class III with no current or recent unstable fluid balance.	Discuss LVAD as option	-

2.5. Sélection des patients

Si les indications sont aujourd'hui nombreuses, les patients doivent répondre à certains critères avant d'être implantés. D'après les recommandations 2016 de l'ESC, les patients éligibles à l'implantation d'une assistance ventriculaire gauche doivent présenter une insuffisance cardiaque sévère symptomatique depuis plus de 2 mois, en dépit d'un traitement médical et électrique optimal et avec au moins 2 des items suivants¹ :

- Fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) < 25% et, si mesurée, pic de $VO_{2max} < 12 \text{ mL/kg/min}$.
- Au moins 3 hospitalisations pour décompensation cardiaque dans les 12 derniers mois sans facteur déclenchant retrouvé.
- Dépendance au traitement inotrope intra-veineux.
- Insuffisance rénale ou hépatique d'aggravation progressive et due à une hypoperfusion (pressions capillaires pulmonaires > 20 mmHg et pression artérielle systolique < 80-90 mmHg, ou index cardiaque < 2 L/min/m²).
- Absence de défaillance ventriculaire droite sévère

2.6. Contre-indications à l'implantation d'une assistance ventriculaire gauche

L'insuffisance rénale chronique nécessitant un traitement de suppléance, les maladies respiratoires ou hépatiques sévères, les coagulopathies importantes, une affection de mauvais pronostic avec espérance de vie inférieure à deux ans (par exemple une néoplasie incurable), une surface corporelle inférieure à 1,2m² et enfin les troubles psychiatriques graves mettant en péril l'observance du traitement constituent les principales contre-indications à l'implantation d'un DAV.^{22,23} Peuvent être aussi notées comme contre-indications temporaires une infection non contrôlée, un accident ischémique cérébral récent de même qu'un statut neurologique incertain (ACR récupéré) ou une instabilité hémodynamique avec défaillance multi viscérale. Dans ce dernier cas sera privilégié une assistance temporaire de courte durée type ECMO.

Une dysfonction ventriculaire droite sévère ainsi qu'une hypertension pulmonaire fixée constituent d'autres contre-indications propres aux assistances ventriculaires gauches.

Si l'âge n'est pas une contre-indication en soi, l'évaluation du rapport bénéfice/risque est indispensable dans tous les cas.

2.7. Complications de l'assistance circulatoire mécanique

Complications liées à l'implantation

En dehors des complications communes à tout geste chirurgical (sepsis, hémorragie, anaphylaxie...), les complications aiguës liées à l'implantation d'un DAV sont marquées par les accidents thromboemboliques (notamment AVC) et la dysfonction ventriculaire droite. Cette dernière complication majeure significativement la morbi-mortalité. En effet, l'implantation d'un LVAD, via une modification des pressions intra ventriculaire gauche et une augmentation du débit cardiaque va considérablement augmenter le travail du ventricule droit. Si ce dernier ne s'adapte pas du fait d'une défaillance pré existante, une insuffisance cardiaque droite aiguë s'installe rapidement compromettant ainsi les suites interventionnelles et pouvant être responsable d'une instabilité hémodynamique malgré l'assistance gauche.

Complications tardives

Ces complications, inhérentes à l'implantation d'un DAV, varient selon la durée d'implantation²³ :

- Accidents thrombo-emboliques (embolies périphériques liées à la formation d'un thrombus au niveau de la pompe du DAV) : ces accidents, fréquents malgré les thérapies anti thrombotiques, incluent les accidents ischémiques (transitoires ou constitués), les autres embolies artérielles et les thromboses de pompe. Concernant les accidents neurologiques, pour le HeartMate® II, le taux est estimé entre 0,064 et 0,082 événement par patient par an (que ce soit en « destination therapy » ou en « bridge to transplantation »).²⁹ Concernant

les thromboses de pompe, le taux estimé est de 0,024 à 0,027 thrombose par patient par an pour le HeartMate® II et de 0,04 thrombose par patient par an pour le HeartWare®.³⁰

- Hémorragies : principale cause de morbi-mortalité sous assistance ventriculaire.²⁶ En effet, les patients implantés nécessitent, en prévention des accidents thrombo-emboliques, une anticoagulation curative par AVK avec pour objectif un INR entre 2 et 3.²⁴ De plus, du fait de l'accélération du flux sanguin au sein de la pompe, une maladie de Willebrand peut se développer, entraînant ainsi des angiodyplasies au niveau de la sphère ORL et du tube digestif.²⁵ L'incidence de survenue d'accidents hémorragiques est de l'ordre de 13% à 6 mois.²⁶ Ces événements sont, avec les accidents thrombo-emboliques, l'une des principales causes de mortalité chez les patients implantés.²⁴

- Infections du site opératoire : ces infections, essentiellement par des germes cutanés, sont une des principales causes de morbidité et la seconde cause de décès chez les patients survivants après les six premiers mois post implantation. Les taux d'infection reportées sont élevés, de l'ordre de 30 à 50%.^{26,30} Des données récentes du registre INTERMCAS indiquent que les pneumonies et les sepsis sont les complications infectieuses les plus fréquentes (23 et 20%, respectivement), suivies par les infections du câble percutané, survenant dans environ 19% des cas dans l'année qui suit l'implantation.²⁷ A noter que les infections chez les patients implantés de HeartWare® semblent moins fréquentes en comparaison au HeartMate® II.²⁸ Cela peut être lié à l'implantation intra-péricardique du HeartWare® (et ne nécessitant pas de « poche » pour la pompe).

- Insuffisance aortique : une insuffisance aortique de novo survient fréquemment chez les patients assistés par un LVAD (entre 11 et 42%).³¹ Les variations du flux sanguin et la pression dans la racine aortique en sont les principaux mécanismes. De plus, un angle incorrect entre la canule d'éjection et l'aorte ascendante peut potentiellement être responsable d'une dilatation de la racine aortique puis d'une insuffisance aortique par défaut de coaptation des feuillets. Une fois installée, la fuite peut décroître l'efficacité de la pompe et menée à une aggravation de l'insuffisance cardiaque. A noter que la plupart des études portant sur les insuffisances aortiques concernent les dispositifs HeartMate®. Une étude allemande récente semble montrer que cette complication est beaucoup plus rare avec les HeartWare® (3% de fuite modérée, aucune fuite sévère rapportée).³² Ceci peut être expliqué par l'utilisation de basses vitesses intermittente (cycle Lavare), qui pourraient faciliter l'ouverture intermittente de la valve.

- Insuffisance ventriculaire droite: survenant chez environ 11% des patients, elle peut résulter de plusieurs étiologies : mécaniques (déplacement septal à gauche du fait d'une vitesse de pompe élevée ou à droite en lien avec une vitesse faible), surcharge volumique, élévation de la postcharge (hypertension pulmonaire) ou insuffisance ventriculaire droite intrinsèque.²⁷ Certains patients peuvent développer une insuffisance ventriculaire droite après l'implantation de l'assistance même en l'absence de défaillance préexistante. En cas d'échec du traitement médical, ces patients peuvent requérir l'implantation temporaire d'une assistance ventriculaire droite ou d'un cœur artificiel total.³³
- Dysfonctionnement du dispositif (rare)

2.8. Epidémiologie de l'implantation de ces dispositifs

Nombre d'implantations

D'après les données de la Société Française de chirurgie cardiaque et de l'HAS, l'activité en France était en 2008 de l'ordre de 100 à 150 implantations par an, tous types de dispositifs confondus.¹⁵ En 2018, après consultation des données PMSI, 226 patients ont été implantés. Cette augmentation constante du nombre d'implantations est expliquée d'une part par les améliorations technologiques des dispositifs et d'autre part par l'augmentation du nombre de patients insuffisants cardiaques. S'il est difficile d'identifier la proportion de sujets susceptibles d'être implantés d'une assistance ventriculaire gauche en France, on estime, aux Etats-Unis, que 2% des patients en insuffisance cardiaque seraient potentiellement candidats à l'implantation (soit 100 000 patients).³⁵ En appliquant ce taux à la population française d'insuffisants cardiaques, l'estimation du nombre de nouveaux patients susceptibles d'être implantés est comprise entre 600 et 1 800 cas par an.³⁶

Devenir des patients

Différentes études se sont intéressées au devenir des patients implantés. Concernant le taux de ré-hospitalisation à 1 an (toutes causes confondues), il est estimé à 80%.^{37,38} Le taux de mortalité durant l'hospitalisation, en baisse constante au fil des années, est actuellement de l'ordre de 10 à 16%.^{37,38,39} Enfin, la mortalité à 1 an était estimée en 2011 entre 25 et 31% selon les études.^{37,38} Avec les dispositifs actuels à flux continus, le taux de survie est meilleur, estimé à l'aide du registre INTERMACS (> 15000 patients), à 80% à 1 an et 70% à 2 ans. En effet, la transition des anciens dispositifs à flux pulsatiles pour les dispositifs à flux continus ainsi qu'une meilleure sélection des patients ont été associés à une diminution significative de l'ensemble des complications et à une augmentation de la survie, que ce soit en « bridge to transplantation » ou en « destination therapy ».²⁷

Problématiques actuelles

Bien que des preuves scientifiques mettent en avant l'intérêt que peuvent représenter ces dispositifs, les taux d'implantations restent faibles surtout en France avec des réticences de nombreux cliniciens qui hésitent à proposer une implantation à leurs patients. Un des freins principaux est actuellement le taux de complications post-opératoire et des taux de survies qui restent en deçà des données théoriques. Il est donc important de comprendre les causes de cette situation, en particulier en analysant les profils des patients implantés et en les comparant à ceux des patients implantés dans les études pivots.

DEUXIEME PARTIE : ARTICLE

Left Ventricular Assist Devices : patients' profiles and results in a real-life cohort.

*Maxime WOHL, M.D., Arnaud OLIVIER, M.D., Nicolas SADOUL, M.D.,
Juan Pablo MAUREIRA, M.D., Pierre-Cyril FLECHON, M.D., Fabrice
VANHUYSE, M.D.*

**Running title:
Left Ventricular Assist Devices in a real-life cohort comparison with
literature.**

Corresponding author:

Dr Arnaud OLIVIER, M.D.
CHU Nancy, Clinique Louis Pasteur
ILCV Allée du Morvan
54500 VANDOEUVRE-LES-NANCY
Phone : (+33) 383189090
E-mail : a.olivier@chru-nancy.fr

ABSTRACT

Background

Left ventricular assist devices improve survival in patients with advanced heart failure; however, the results in real life often appear to be poorer than in the pivotal trials. We aimed to analyse the characteristics of the patients in our centre to compare these data with those in the literature and thence to evaluate the consequences in terms of results.

Methods

We conducted a retrospective, monocentric study designed to evaluate patients who received left ventricular assistance, regardless of indication, in Nancy between 2012 and 2018. The characteristics of patients at implantation and their outcomes (survival, complications) were analysed. We then compared these data with those from other studies.

Results

Thirty-six patients received a HeartWare® assistance device. The average duration of follow-up was 35 months. Compared to the REMATCH study and the INTERMAC registry, significantly worse preimplantation characteristics were found, leading to different survival rates (47% at 1 year and 29% at 2 years, compared to 81% and 70%, respectively, in the INTERMACS registry). Creatinine, hemofiltration and haemodynamic instability were associated with excess mortality. An INTERMACS stage ≥ 4 appears to be correlated with better survival.

Conclusion

Compared to pivotal trial data, our patients were often implanted in more unstable conditions with more INTERMACS 1 patients ($p < 0.001$). This condition is associated with a higher mortality rate, which explains the poorer results. We must therefore succeed in better targeting our patients to promote earlier implantations.

Keywords: advanced heart failure, continuous flow left ventricular assist device, LVAD, mechanical circulatory support, HeartWare, HVAD, INTERMACS

INTRODUCTION

Heart failure is a complex clinical syndrome affecting around 1–2% of adults in developed countries¹, about 10% of whom suffer from advanced heart failure. This indicates that conventional heart therapies and symptom management strategies are no longer working. The use of a left ventricular assist device (LVAD) has become an important option for treating patients with advanced heart failure. In France, the Haute Autorité de Santé has approved the use of these devices in guidelines published in 2008.² In the latest European Society of Cardiology guidelines for treatment of heart failure, the use of these devices is a Class IIa recommendation.¹

Due to the insufficient number of available grafts and the increasing number of patients with heart failure, the number of implantations has increased over the last years.^{3,4} In France in 2018, 226 devices were implanted, and it is estimated that each year, between 600 and 1,800 patients with end-stage heart failure could be candidates for LVAD implantation.⁵ The use of LVADs as a DT has also increased in past years and currently represents approximately 49% of all LVAD placements.⁶ They may be used as a “bridge to transplant” (BTT), as a “destination therapy” (DT), as a “bridge to recovery” (BTR), or as a “bridge to decision” (BTD). The two leading LVAD devices currently on the market are the axial continuous-flow HeartMate II® (Thoratec Corp., US) and the centrifugal continuous-flow HeartWare® (HeartWare International, Inc., US) (Figure 1).

The Randomised Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart Failure (REMATCH) trial (1998–2001) is the first and one of the principal studies of LVAD implantation. The study demonstrated that implantable LVADs as destination therapy could improve survival in patients with severe heart failure who were not candidates for cardiac transplantation (Figure 2).⁷ The most recent studies, including the INTERMACS registry, show survival rates of around 80% at one year and 70% at two years.^{6,8,9} This database now includes more than 20,000 patients worldwide.⁶

Although an improvement in survival rates is shown in clinical trials and registries, data from real life often appears to demonstrate different results. In France in particular, we observed a lower survival rate, and even if survival is clearly linked to the development of CF devices and their technical improvements, it also seems to be linked to better patient selection, as shown in the latest INTERMACS report (Figure 3).⁶ Indeed, several studies have shown that appropriate patient selection and a sufficiently early implantation before the onset of heart failure complications are major elements that allow the survival of these patients to be improved in the short- and medium-term.¹⁰⁻¹² Thus, the failure of another organ, a low INTERMACS score, or a preoperative extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) are associated with higher morbimortality.^{10,12,13}

The aim of this research is to compare baseline characteristics as well as survival outcomes of all patients implanted with LVAD in our centre with baseline characteristics of patients included in the REMATCH, ADVANCE, and ENDURANCE trials. We hypothesised that these survival rate differences were related to how advanced the patients' conditions are.

METHODS

Study design

This was a retrospective, single-centre, observational study in which the characteristics of patients implanted with an LVAD and their mortality after implantation were analysed and compared to other studies.

Study participants

The study participants were patients with advanced heart failure implanted with a CF-LVAD (HeartWare® HVAD) between 1 January 2012 and 15 July 2018 at Nancy Regional University Hospital (CHRU Nancy, France), regardless of indication (DT, BTT, BTR, or BTB). In all cases, the condition was documented (at least transthoracic echocardiography), symptomatic (dyspnoea, asthenia, impaired quality of life, cardiogenic shock, etc.) and refractory to optimal medical therapy (OMT) (including recommended drug treatments as well as electrical therapies such as cardiac resynchronisation). There were no exclusion criteria.

Intervention

Briefly a transoesophageal echocardiography (TEE) is performed at the beginning of the procedure to verify the absence of LV thrombus, which must be removed prior to pump implant. A pericardiectomy is performed after a sternotomy or thoracotomy. Extracorporeal circulation (ECC) is established, then the inflow cannula is implanted in the left ventricular apex and its position verified by TEE. The percutaneous lead (driveline) is tunnelled, and the outflow cannula is then sutured to the ascending aorta after aortic side-clamping. The device is connected, the purges are carried out and the pump is started. After adapting the number of rpm to obtain an adequate theoretical flow, the ECC is weaned and the surgical approach is closed.

Only CF-LVAD were used (HeartWare® HVAD); their efficacy compared to PF-LVAD has been widely demonstrated and is described in the appendix.

Study follow-up

We collected data via medical reports or telephone contact with the cardiologist on all the patients concerning the preimplantation demographic (age, sex), clinical (body mass index, body surface area, co-morbidities such as stroke history, peripheral arterial disease or active smoking, previous intervention (sternotomy), aetiology of heart failure, NYHA class, indication of assistance, presence of preoperative mechanical circulatory or ventilatory assistance, concomitant inotropic therapy and INTERMACS class) and paraclinical (echocardiography, blood tests +/-

right heart catheterisation) data. The implantation data (urgent/semi-urgent or scheduled procedure, length of preoperative hospital stay and surgical approach – sternotomy or thoracotomy) were also collected.

We checked the occurrence of deaths and their causes to evaluate the survival of these implanted patients (at day 30, day 90, 6 months, 1 year, and 2 years, if available). If needed, consultation of national registers (CEPIDC or INSERM) and town halls was carried out. The average time between the procedure and the collection of this data was 35 months. The minimum was 12 months.

We also checked for various post-procedural complications (occurring during hospital surveillance or requiring further consultation or hospitalisation such as surgical site infections) and the occurrence of cerebrovascular accidents, bleeding complications (especially gastrointestinal ones), infections, device-related complications, and right ventricular failure during follow-up. The data was collected between 18 June and 15 July 2019.

Endpoints

The main hypothesis was that in France and in our centre, post-implantation mortality is higher than in the principal studies, mainly due to poor patient selection and implantation which occurs too late.

The primary endpoint was survival at one year in patients implanted with a CF-LVAD at Nancy Regional University Hospital. Regarding secondary endpoints, we studied the causes of death, the initial length of stay in the intensive care unit (ICU), and the occurrence of various medical complications related to the devices and of significant adverse events related to the procedure.

Finally, we compared our results with those of the major studies to offset them with the seriousness of our patients.

Statistical analysis

Descriptive statistics were calculated for the variables of interest. A univariate analysis was carried out, with quantitative variables expressed by means and standard deviations. A 95% confidence interval (95% CI) was calculated for each estimate using the central limit theorem. Categorical and binary variables were expressed as numbers and percentages. Ninety-five percent confidence intervals of these variables were calculated using the binomial distribution.

Differences between categorical variables were tested using a chi-squared test or a Fisher's exact test, and differences between continuous variables were tested using Student's t-test and analysis of variance (ANOVA). Survival was estimated using the Kaplan-Meier method and relative risks using a Cox model. Normality tests were performed before comparison with data from other studies. Comparisons of means and percentages were made using Kruskal-Wallis and Fisher's exact tests, respectively. A p value of < 0.05 was used for alpha risk and was considered statistically significant. All analyses were performed with XLSTAT®.

RESULTS

Patients

Thirty-six patients underwent a CF-LVAD implantation at the Nancy CHRU between 1 January 2012 and 31 July 2018 for the management of symptomatic advanced heart failure despite OMT. Twenty-four patients were implanted for destination therapy, 10 patients were awaiting heart transplantation (BTT), and 2 patients were awaiting recovery (BTR). No device was implemented as a "bridge to decision". All patients were implanted with a HeartWare® HVAD and on cardiopulmonary bypass.

The maximum duration of follow-up was 84 months (seven years). The mean follow-up time was 35 months.

Baseline characteristics (Nancy)

Patient characteristics at implantation time are described in Table 1. Most of our patients had ischemic heart disease (63%) and most had chronic heart failure (81%), with an average LVEF of 17%. Only 19% of patients were implanted following acute de novo heart failure. More than half of our patients have been implanted with an INTERMACS profile of less than four (53%), with 31% in unstable situations with an INTERMACS one profile and under circulatory support. Half of the procedures were not scheduled (urgent or semi-urgent procedures).

Baseline characteristics comparison with other studies

Ischemic heart disease was also the most common, except for the ADVANCE Cap study (37%). The average LVEF was also 17%. Creatinine was lower in ADVANCE Cap (12.6 mg/L) than in REMATCH (17 mg/L) (Table 2). Table 3 compares INTERMACS profiles and pre-implantation organ supports. The proportion of patients implanted in INTERMACS 1 is significantly lower in the other studies, with a maximum of 15% in the INTERMACS registry, 4% and 5% in the pivotal Heartware® HVAD studies. Most patients who were implanted had intermediate INTERMACS profiles. Finally, there were no patients implanted under circulatory support in the Heartware® studies or in REMATCH.

Primary endpoint - Survival rates (Nancy)

The primary endpoint (one-year survival) was observed in 17 patients. Nine of these (among the 31 for whom the follow-up time was at least 24 months) were alive at two years, corresponding to mortality rates of 53% and 71%, respectively (Table 4 and Figure 4). Median survival was 280 days and mean survival 521 days.

Concerning the preimplantation data, serum creatinine level, the need for

hemofiltration, and concomitant inotropic therapy were significantly associated with one-year mortality ($p = 0.02$, 0.04 , and 0.04 , respectively, Table 5). No correlation between INTERMACS profile and one-year status was found ($p = 0.32$, Table 5). However, the presence of a circulatory support (ECMO) or concomitant inotropic therapy (corresponding to INTERMACS 1–3) before implantation was significantly associated with higher mortality (68% at one year), while implantations in ambulatory patients (INTERMACS ≥ 4) were associated with better outcomes (one year mortality of 35%; odds ratio = 3.97, $p = 0.04$; Figure 5). We also demonstrated a link between INTERMACS profiles and 90-day mortality, a high INTERMACS being associated with lower mortality ($p = 0.016$).

The relative risk analysis according to the Cox model confirmed the association between creatinine and the need for hemofiltration and mortality. It also suggests an increased risk of smoking, peripheral artery disease, previous cardiac surgery, and non-ischemic aetiology (risk ratios described in Table 6). Finally, survival subgroup analyses were performed and do not show any significant correlation except for a length of preoperative hospital stay of longer than seven days (risk ratio at 4.5, 95% CI: 1.13–18.2).

Secondary endpoints – Complications (Nancy)

The main cause of death was neurological complications (ischemic or haemorrhagic strokes), which represent 30% of deaths, followed by sepsis (17%) and pump thrombosis (13%). Other causes of death were bleeding complications (excluding haemorrhagic strokes), right ventricular failure, and acute mesenteric ischemia (9% each). One patient died of acute liver failure (haemochromatosis patient with probable pre-existing undiagnosed liver disease), one of refractory multi organ failure (persistent cardiogenic and septic refractory shock despite maximum assistance level with veno-pulmonary artery ECMO and Heartware®) in a 19-year-old patient implanted in the context of cardiogenic shock of undetermined aetiology, and one of unknown causes.

The average post-operative length of stay in ICU was 38 days, with a maximum of 168 days. Fourteen patients died during this initial period. Although an association between length of stay in ICU and mortality has not been found, 74% of deaths in the first year after device implantation occurred before discharge from hospital. The mean time between implantation and death was 185 days.

Concerning the procedure-related adverse events, 27 patients (75%) had postoperative acute renal failure (nine requiring hemofiltration), 11 (31%) had surgical site bleeding, and four (11%) had surgical site infection (Table 7).

Medical complications related to the devices are also described in Table 7. The main complications were infections (92% of patients, including all infections such as early postoperative ventilator-associated pneumonia and local device infections), especially pulmonary sepsis (56%) and device infections (36%). Fifty-six percent of patients had more than one infectious event. These complications were followed by stroke and gastrointestinal bleeding (39% of patients each). Half of the neurological complications occurred within 90 days of implantation. Twenty-two percent of patients had pump thrombosis, and 17% had bowel ischemia (mainly acute mesenteric ischemia), during follow up.

Concerning right ventricular (RV) failure, only eight patients (22%) had significant persistent failure. Most RV failures were transient.

Primary and secondary endpoints comparison with other studies

Survival rates are compared in Table 8. In the INTERMACS registry, which contains the highest number of patients, 81% were alive at one year and 70% at two years. These rates are similar to the Heartware® HVAD-specific studies, unlike the REMATCH study, wherein the one- and two-year survival rates were 52% and 23%, respectively.

Infectious complications were the most frequent (57% of sepsis in ADVANCE BTT & Cap trial, 53% in the ENDURANCE Supplemental trial) as well as bleeding complications (51% of patients in the ENDURANCE trial), followed by right ventricular dysfunction (35% in this same study) and neurological events (25% and 26% of ischemic and haemorrhagic strokes, respectively in the ADVANCE trial). Pump thrombosis was estimated at 8.1% in the ADVANCE study, and 4.5% of the pumps were exchanged for thrombosis in ENDURANCE trial.

DISCUSSION

Our study was a retrospective observational study that evaluated the profiles and morbi-mortality of patients with drug refractory end-stage or acute heart failure implanted with a CF-LVAD (Heartware® HVAD). We analysed and compared to the main literature the efficacy in terms of survival, the clinical and paraclinical characteristics of patients at the time of implantation, and the safety with the various post-procedural or device-related complications.

Regarding efficacy, the survival rates of our implanted patients were 47% at one year and 29% at two years. If these rates are not significantly different from those of the REMATCH study, they are significantly worse than those of more recent studies, in particular the INTERMACS registry or studies concerning the Heartware® HVAD (the only device implanted in our study) (Table 8).⁶⁻⁹ Indeed, the ADVANCE (BTT, 2013) and ENDURANCE Supplemental (DT, 2018) trials have shown one-year survival rates of 84% and 83%, respectively, with respect to the Heartware® HVAD device.^{8,9} More recently, the eighth and last annual Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support (INTERMACS) report, published in 2017, showed an overall survival rate of 81% at one year and of 70% at two years. This registry now includes more than 20,000 patients.⁶ Although the causes of death are difficult to compare because of their different classifications (multisystem organ failure in the INTERMACS report, many “other causes” designates in the REMATCH trial), they are the same primary causes (neurological complications, sepsis, and pump thrombosis). However, the proportion of deaths due to infection appears to be significantly lower in our study than in REMATCH ($p = 0.03$).

Patient characteristics were compared with those of other trials. Most demographic, clinical, and ultrasound data, when available, are comparable (Table 2). If our patients' heart failure appears to be as advanced as in other studies, our patients seem to have been implanted much later. Indeed, the proportion of patients implanted in INTERMACS 1 class is significantly higher in our centre than in other studies, particularly those with the highest survival rates.^{6,8,9} Serum creatinine is also significantly higher, as are preoperative organ supports (except in REMATCH, wherein these data are comparable, as is mortality). Moreover, the percentage of patients implanted on ECMO is significantly higher in our study (Tables 2 & 3). It should also be noted that these patients under circulatory support were excluded from Heartware® studies (ADVANCE and ENDURANCE Supplemental trials), as were patients with severe renal impairment or requiring dialysis. These are precisely the pre-implantation parameters for which we have previously demonstrated an excess mortality. This has also been demonstrated in many other studies, particularly regarding the INTERMACS profile and the poorer outcomes in patients implanted in class 1.^{6,11-13} In the eighth annual report, profile 1 is identified as a pre-implant risk factor for death with a hazard ratio of 1.98 ($p < 0.0001$).⁶ This category of patients, implanted in more unstable situations, represents a significant proportion of our implanted patients and probably explains the differences in survival rates.

Although the factors predisposing to this over-mortality in these patients are probably multiple, one of the hypotheses is preimplantation right ventricular dysfunction. Patients implanted in unstable situations, particularly under ECMO, were unable to benefit from a reliable evaluation of right ventricular function (especially by MRI or scintigraphy, not possible in these situations), with possible implantations

despite a failing right ventricle leading to early hemodynamic failures. Indeed, only echocardiography remains feasible but with data often useless under ECMO due to the preload dependence of the right ventricle. Moreover, these patients often had secondary liver failure, resulting in increased bleeding due to an increase in prothrombin time. These pre-implantation parameters, associated with excess mortality in multiple studies, have probably contributed to these poorer outcomes.^{10,12,13}

Regarding safety, the adverse events were comparable to other studies with most infectious complications (92% of patients, 75% when only systemic infections are included). It should be noted that apart from pneumonia, a significant proportion of sepsis was related to intravascular catheter infections (19% of patients). These complications were followed by bleeding and neurological complications, with no significant differences from other studies.^{8,9} The pump thrombosis rate appeared to be higher (22% versus 8.1% in a specific analysis of the ADVANCE study, $p = 0.08$)^{1,4} but without standardised criteria and with all suspicions considered in our study. Finally, adverse events and complications in patients implanted with an LVAD remain frequent in our study as in others. It is estimated that LVAD-related complications can occur in up to 80% of patients by two years post-implantation.¹⁵

Study limitations

One of the limitations of our monocentric study is the fact that only Heartware® HVAD were implanted during the period of our study. Another limitation is the lack of information on patients' quality of life. It should be noted that, as in other studies, we do not have reliable information on the pre-implantation nutritional status of patients, which also influences complications and mortality.¹⁶ There is also a potential bias related to a learning-curve phenomenon; although mortality rates by year of implantation are not significantly different in our study ($p = 0.290$), mortality seems to decrease over the years, with a possible influence of the Heart Team's experience.

Clinical application

The outcomes of LVAD depend considerably on the patient's pre-implantation condition. Thus, an implantation in a stable, ambulatory patient is associated with better survival than an implant in a patient in a critical condition, inotropic dependent, in cardiogenic shock or under temporary circulatory assistance. However, many of our patients are implanted under these conditions, with increased mortality. We must improve, through the Heart Teams but also in our current practices, the selection of our heart failure patients to improve survival rates, particularly by implanting them before complications occur.

Conclusion

In summary, our study shows that patients implanted with an LVAD in current practice are more unstable and at greater risk of morbi-mortality than in the original studies, with consequently poorer long-term survival outcomes. We must therefore better target our patients and probably implant them earlier, before secondary organ failure or haemodynamic instability, to improve the effectiveness of these devices in the management of advanced heart failure.

TABLES

Table 1. Characteristics of the Patients at Baseline (LVAD implantation)	
Characteristic	Implanted patients (N = 36)
Age (y)	57 +/- 11
Male sex – number (%)	30 (83)
BMI* (kg/m ²)	26,9 +/- 5
Body Surface Area (m ²)	1.95 +/- 0.27
Comorbidity – number (%)	
Diabetes	12 (33)
Active smoking	6 (17)
Peripheral artery disease	1 (3)
Stroke	4 (11)
Previous cardiac surgery	7 (19)
Ischemic cause of heart failure - number (%)	23 (63)
NYHA † classification - number (%)	
Class IV	36 (100)
Onset of heart failure [HF] - number (%)	
De novo acute HF	7 (19)
Acutely Decompensated Chronic HF	12 (33)
End-stage HF	17 (47)
INTERMACS ‡	
Mean	2.8 +/- 1,3
Distribution - number (%)	
1	11 (31)
2	3 (8)
3	5 (14)
4	16 (44)
≥5	1 (3)
Destination Therapy – number (%)	24 (67)
Preimplantation paraclinical data	
<i>Transthoracic echocardiogram</i>	
LVEF§ (%)	17 +/- 6
TAPSE (mm)	14 +/- 5
sPAP# (mmHg)	49 +/- 13
CI** (L/min/m ²)	2.08 +/- 0,94
<i>Blood tests</i>	
Creatinine (mg/L)	18 +/- 11
eGFR¶ (mL/min/1,73m ²)	49 +/- 23
Sodium (mmol/L)	138 +/- 6
Bilirubin (mg/L)	13.6 +/- 8,5
<i>Right heart catheterization</i>	
sPAPΔ (mmHg)	51 +/- 18
mPAPΔ (mmHg)	35 +/- 12
PAOPΔ (mmHg)	24 +/- 4
Preoperative organ support – number (%)	
Circulatory support (ECMO◇)	11 (31)
Concomitant inotropic therapy	19 (53)
Mechanical Ventilation	11 (31)
Hemofiltration	4 (11)
Urgent/semi-urgent (<7 days) procedure – number (%)	18 (50)
Length of preoperative hospital stay (days)	15 +/- 11

The data are presented as averages +/- standard deviation or as numbers (%).

*BMI = Body-Mass Index defined as the weight in kilograms divided by the square of the height in meters (kg/m²).

This data is missing for 2 patients.

†NYHA (New York Heart Association) functional Classification; provides a simple way of classifying the extent of heart failure. It places patients in one of four categories based on how much they are limited during physical activity.

‡INTERMACS (Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support) score classifies patients with advanced heart failure according to their hemodynamic status (1 : critical cardiogenic shock, “crash and burn” / 2 : progressive decline, “sliding fast” on inotropes / 3 : stable but inotrope dependant / 4 : resting symptoms on oral therapy at home / 5 : comfortable at but exertion intolerant, “housebound”).

§LEVF = Left Ventricular Ejection Fraction, calculated on prior echocardiography.

||TAPSE = Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion, an ultrasound parameter that reflects right ventricular function. This data is missing for 3 patients.

#sPAP = systolic Pulmonary Artery Pressure, estimated with echocardiography. This data is missing for 6 patients.

**CI = Cardiac Index, a haemodynamic parameter that relates the cardiac output from left ventricle in one minute to body surface area. This data is missing for 9 patients.

¶eGFR = estimated Glomerular Filtration Rate with CKD-EPI equation.

ΔsPAP, mPAP & PAOP = systolic and mean Pulmonary Artery Pressures and Pulmonary Artery Occlusion Pressure, calculated from right heart catheterization. These data are available for 11 patients. All pulmonary hypertension were reversible after trinitrine.

◇ECMO = Extracorporeal Membrane Oxygenation. 100% of patients were on venoarterial ECMO, mostly femorofemoral cannulation.

Characteristic	NANCY University Hospital (2012 – 2018) (N = 36)	REMATCH LVAD group (1998 – 2001) (N = 68)	ADVANCE BTT & CAP (2008 – 2011) (N = 332)	ENDURANCE HVAD group (2013 – 2015) (N = 308)	p*
Age (y)	57	66	53	63	< 0.001
Male sex (%)	83	78	71	82	0.01
BMI† (kg/m ²)	26.9	-	28.2	28.2	0.23
Body Surface Area (m ²)	1.95	-	2.0	-	0.39
Comorbidity (%)					
Diabetes	33	-	-	49	0.04
Stroke	11	-	-	10	1
Ischemic cause (%)	63	78	37	55	< 0.001
Destination Therapy (%)	67	100	0	100	-
Preimplantation paraclinical data					
TTE‡					
LVEF§ (%)	17	17	17	17	1
sPAP (mmHg)	49	-	48	-	0.88
Cl# (L/min/m ²)	2.08	1.9	2.1	-	0.40
Blood tests					
Creatinine (mg/L)	18	17	12.6	-	< 0.001
eGFR** (mL/min/1.73m²)	49	-	87	-	< 0.001
Sodium (mmol/L)	138	135	-	-	< 0.001
Bilirubin (mg/L)	13.6	-	10.4	-	0.06

The data, when available, are presented as averages or as percentages (%).

*p<0.05 = at least one of the proportions or means is significantly different from another. In bold, the samples between which there is a significant difference with our study. Chi-squared tests and marascuilo procedures for percentage and Student's t-test for mean comparison.

†BMI = Body-Mass Index defined as the weight in kilograms divided by the square of the height in meters (kg/m²). This data is missing for 2 patients in our study.

‡TTE = Transthoracic Echocardiography.

§LEVF = Left Ventricular Ejection Fraction, calculated on prior echocardiography.

||sPAP = systolic Pulmonary Artery Pressure, estimated with echocardiography. This data is missing for 6 patients.

#Cl = Cardiac Index, a haemodynamic parameter that relates the cardiac output from left ventricle in one minute to body surface area. This data is missing for 9 patients.

**eGFR = estimated Glomerular Filtration Rate with CKD-EPI equation.

Data	NANCY University Hospital (2012 – 2018) (N = 36)	REMATCH LVAD group (1998 – 2001) (N = 68)	ADVANCE BTT & CAP (2008 – 2011) (N = 332)	ENDURANCE HVAD group (2013 – 2015) (N = 308)	INTERMACS registry† (2008 – 2016) (N = 17632)	p*
INTERMACS ‡						
Mean	2.8	3.3#	2.7#	2.8#	2.6	0.04
<i>Distribution (%)</i>						
1	31	0	5	4	15	< 0.001
2	8	-	35	33	36	< 0.001
3	14	-	42	43	32	< 0.001
≥4	47	35#	18	20	17	< 0.001
Preoperative organ support (%)						
Circulatory support (ECMO§)	31	0	0**	0**	-	< 0.001
Concomitant inotropic therapy	53	65	-	-	-	0.33
Mechanical Ventilation	31	-	-	-	-	-
Hemofiltration	11	-	0**	0**	-	< 0.001

The data, when available, are presented as averages or as percentages (%).

* $p < 0.05$ = at least one of the proportions or means is significantly different from another. In bold, the samples between which there is a significant difference with our study. Chi-squared tests and marascuilo procedures for percentage and Student's t-test for mean comparison.

†Data from the eighth report, published in 2017.

‡INTERMACS (Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support) score classifies patients with advanced heart failure according to their hemodynamic status (1 : critical cardiogenic shock, "crash and burn" / 2 : progressive decline, "sliding fast" on inotropes / 3 : stable but inotrope dependant / 4 : resting symptoms on oral therapy at home / 5 : comfortable at but exertion intolerant, "housebound").

§ECMO = Extracorporeal Membrane Oxygenation. 100% of patients were on venoarterial ECMO, mostly femorofemoral cannulation.

#Estimated data (not available in publications).

**These patients were excluded from these studies (in the exclusion criteria: « serum creatinine 3.0 times the upper limit of normal within 48 hours of study enrollment or requiring dialysis » and « any ongoing mechanical circulatory support other than an intra-aortic balloon pump »).

Endpoint	Implanted patients (N = 36)
Primary endpoint (1-year survival) – number of patients (%)	17 (47)
<i>Other survival rates - number (%)</i>	
30-day survival	28 (78)
6 months survival	19 (53)
2 years survival*	9 (29)
3 years survival*	4 (15)
<i>Mortality rates (%)</i>	
1 year	53
2 years	71
Median survival (days)	280
Mean survival (days)	185 +/- 280

The data are presented as averages +/- standard deviation or as numbers (%).

*Among the patients for whom the follow-up time was at least 24 and 36 months; 31 and 26 patients, respectively.

Table 5. Correlation between pre-implantation data and primary endpoint (1-year survival)

Baseline characteristics	p*
Age (y)	0.24
Male sex – number (%)	0.052
BMI† (kg/m ²)	0.23
Body Surface Area (m ²)	0.98
Comorbidity – number (%)	
Diabetes	0.24
Active smoking	0.10
Peripheral artery disease	0.34
Stroke	0.24
Previous cardiac surgery	0.45
Ischemic cause of heart failure - number (%)	0.14
Onset of heart failure	0.36
LVAD indication	0.86
INTERMACS‡	0.09
Paraclinical data	
LVEF§	0.76
TAPSE	0.55
sPAP#	0.07
CI**	0.17
Creatinine	0.02
Sodium	0.57
Bilirubin	0.50
Preoperative organ support	
Circulatory support (ECMO¶)	0.38
Concomitant inotropic therapy	0.04
Mechanical Ventilation	0.89
Hemofiltration	0.045
Urgent/semi-urgent (<7 days) procedure	0.31
Length of preoperative hospital stay (days)	0.125

The data are presented as averages +/- standard deviation or as numbers (%).

*Fisher's exact or chi-squared tests for percentage and Student's t-test or analysis of variance (ANOVA) for mean comparison. Odds Ratio (OR) for concomitant inotropic therapy = 0.25, 95% IC 0.07–0.96; OR for hemofiltration = 0.23, 95% IC 0.07-0.88.

†BMI = Body-Mass Index defined as the weight in kilograms divided by the square of the height in meters (kg/m²). This data is missing for 2 patients.

‡INTERMACS (Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support) score classifies patients with advanced heart failure according to their hemodynamic status (1 : critical cardiogenic shock, "crash and burn" / 2 : progressive decline, "sliding fast" on inotropes / 3 : stable but inotrope dependant / 4 : resting symptoms on oral therapy at home / 5 : comfortable at but exertion intolerant, "housebound").

§LVEF = Left Ventricular Ejection Fraction, calculated on prior echocardiography.

||TAPSE = Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion, an ultrasound parameter that reflects right ventricular function. This data is missing for 3 patients.

#sPAP = systolic Pulmonary Artery Pressure, estimated with echocardiography. This data is missing for 6 patients.

**CI = Cardiac Index, a haemodynamic parameter that relates the cardiac output from left ventricle in one minute to body surface area. This data is missing for 9 patients.

¶ECMO = Extracorporeal Membrane Oxygenation. 100% of patients were on venoarterial ECMO, mostly femorofemoral cannulation.

Table 6. Risk ratio analysis (Cox proportional hazards model)

Parameter	p	Risk ratio	95% Confidence Interval
Age (y)	0.71	0.99	0.93 – 1.05
Female sex	0.95	0.94	0.15 – 6.28
BMI*	0.89	0.99	0.85 – 1.15
Diabetes	0.51	0.58	0.12 – 2.94
Active smoking	0.01	6.90	1.55 – 30.8
Peripheral artery disease	0.02	4.17	1.88 – 9.24
Stroke	0.50	0.46	0.05 – 4.41
Previous cardiac surgery	0.02	12.0	1.49 – 98.0
Non ischemic cause of HF	0.01	9.7	1.71 – 55.2
Destination therapy	0.56	1.59	0.34 – 7.47
<i>Paraclinical data</i>			
LVEF†	0.87	0.99	0.90 – 1.10
TAPSE‡	0.76	0.96	0.76 – 1.22
sPAP§	0.14	2.14	0.77 – 5.94
Creatinine	0.006	1.09	1.02 – 1.16
Sodium	0.41	1.05	0.93 – 1.20
Bilirubine	0.96	0.99	0.93 – 1.07
<i>Preoperative organ support</i>			
Circulatory support (ECMO)	0.70	1.85	0.7 – 46.5
Concomitant inotropic therapy	0.90	1.12	0.13 – 6.20
Mechanical Ventilation	0.89	1.20	0.33 – 19.3
Hemofiltration	0.04	6.02	1.07 – 34.0
Urgent/semi-urgent procedure	0.77	1.34	0.19 – 9.71
Length of preoperative hospital stay	0.09	1.04	0.99 – 1.09

*BMI = Body-Mass Index defined as the weight in kilograms divided by the square of the height in meters (kg/m²). This data is missing for 2 patients.

†LVEF = Left Ventricular Ejection Fraction, calculated on prior echocardiography.

‡TAPSE = Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion, an ultrasound parameter that reflects right ventricular function. This data is missing for 3 patients.

§sPAP = systolic Pulmonary Artery Pressure, estimated with echocardiography. This data is missing for 6 patients.

||ECMO = Extracorporeal Membrane Oxygenation. 100% of patients were on venoarterial ECMO, mostly femorofemoral cannulation.

Table 7. Safety Endpoints

End Point	Implanted patients (N = 36) number (%)
Non neurologic bleeding (all)	21 (58)
Surgical site bleeding* (all)	11 (31)
Surgical site bleeding* (requiring reoperation)	7 (19)
Gastrointestinal bleeding (all)	14 (39)
Infectious complication (all)	33 (92)
Systemic infections (all)	27 (75)
<i>Pneumonia</i>	20 (56)
<i>Intravascular catheter-related infections</i>	7 (19)
<i>Urinary tract infections</i>	5 (14)
<i>Surgical site infections</i>	4 (11)
<i>Intra-abdominal infections</i>	1 (3)
<i>Others/unknown†</i>	11 (31)
Device infections‡	13 (36)
Neurological complications (all)	14 (39)
Cerebrovascular accidents (all)	14 (39)
<i>Ischemic strokes</i>	7 (19)
<i>Hemorrhagic strokes</i>	7 (19)
<i>Early strokes (< 90 days)</i>	7 (19)
Device-related complications§	10 (28)
Pump thrombosis	8 (22)
Right ventricular (RV) failure (all)	21 (58)
Transient RV failure	13 (36)
Persistent RV failure	8 (22)
Bowel ischemia#	6 (17)
Fatal mesenteric ischemia	3 (8)
Acute limb arterial ischemia	2 (6)
Postoperative acute renal failure (ARF)	27 (75)
ARF requiring hemofiltration	9 (25)

The data are presented as averages +/- standard deviation or as numbers (%).

*Surgical site bleeding : including hemopericardium and cardiac tamponade.

†Sepsis and bacteremia of unknown origin.

‡Device infection = including driveline site infections, pump interior infections and pocket infections.

§Device-related complications = excluding device infections.

||Right ventricular (RV) failure = clinically significant failure with the need for hemodynamic support and/or presence of signs of right-sided heart failure.

#Bowel ischemia = including 5 mesenteric ischemia and 1 ischemic colitis.

Table 8. Comparison of survival rates

Trial	1-year survival rate (%)	2-years survival rate (%)	p*
Patients implanted at Nancy University Hospital (2012 - July 2018) (N = 36)	47	29	-
REMATCH LVAD group (1998 – 2001) (N = 68)	52	23	0.34
INTERMACS registry† (2008 – 2016) (N = 17632)	81	70	<0.001
ADVANCE BTT & CAP trial (2008 – 2011) (N = 332)	84	-	<0.001
ENDURANCE Supplemental trial HVAD group (2013 – 2015) (N = 308)	83	-	<0.001

The data are presented as averages +/- standard deviation or as numbers (%).

*Comparison of 1-year survival rates with our study by using Fisher's exact or chi-squared tests.

†Data from the eighth report, published in 2017.

FIGURES



Figure 1: schematic representation of the two main LVAD: on the left, the HeartMate® II device. On the right, the HeartWare® HVAD device.

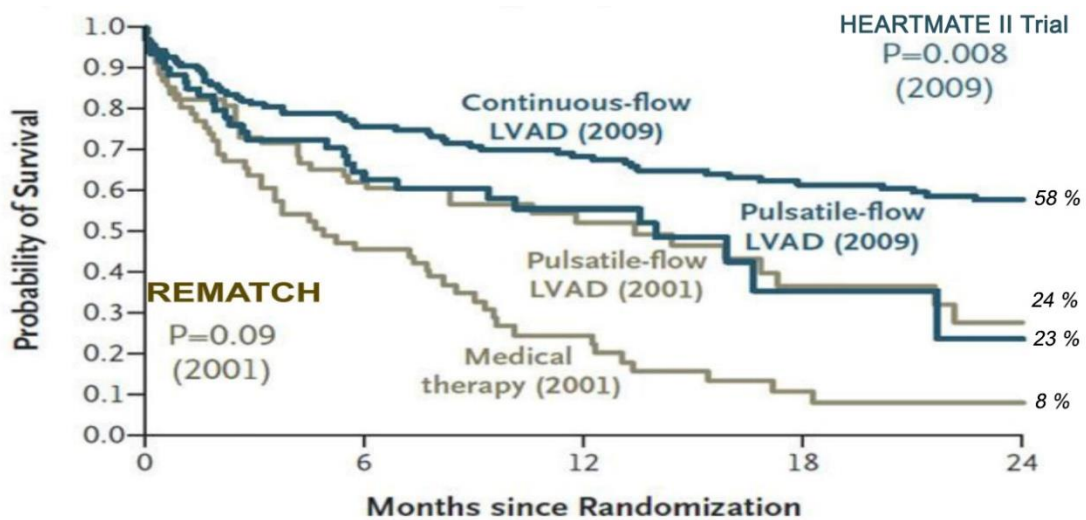


Figure 2: Kaplan–Meier Analysis of Survival in the different groups (REMATCH and HEARTMATE®II studies).^{7,8}

Continuous Flow Devices



CF-LVAD/BiVAD Implants: April 2008 – December 2016, n=17632

Patient Profile at time of implant	Implant Date Era						TOTAL	
	2008-2011		2012-2014		2015-2016			
	N	%	N	%	N	%	N	%
1 Critical Cardiogenic Shock	741	15.7%	1073	14.3%	857	15.9%	2671	15.1%
2 Progressive Decline	1924	40.8%	2691	35.8%	1817	33.7%	6432	36.5%
3 Stable but Inotrope Dependent	1192	25.2%	2373	31.6%	2027	37.5%	5592	31.7%
4 Resting Symptoms	609	12.9%	1075	14.3%	607	11.2%	2291	13.0%
5 Exertion Intolerant	141	3.0%	197	2.6%	64	1.2%	402	2.3%
6 Exertion Limited	80	1.7%	58	0.8%	18	0.3%	156	0.9%
7 Advanced NYHA Class 3	35	0.7%	40	0.5%	5	0.1%	80	0.5%
Not Specified*	0	0.0%	3	0.04%	5	0.1%	8	0.05%
Totals	4722	100%	7510	100%	5400	100%	17632	100%

Figure 3: evolution of the patient profile at time of implant from 2008 to 2016 according to the INTERMACS class. There has been a decrease in class II implantations to the benefit of those in class III (Eighth annual INTERMACS report, 2017).⁶

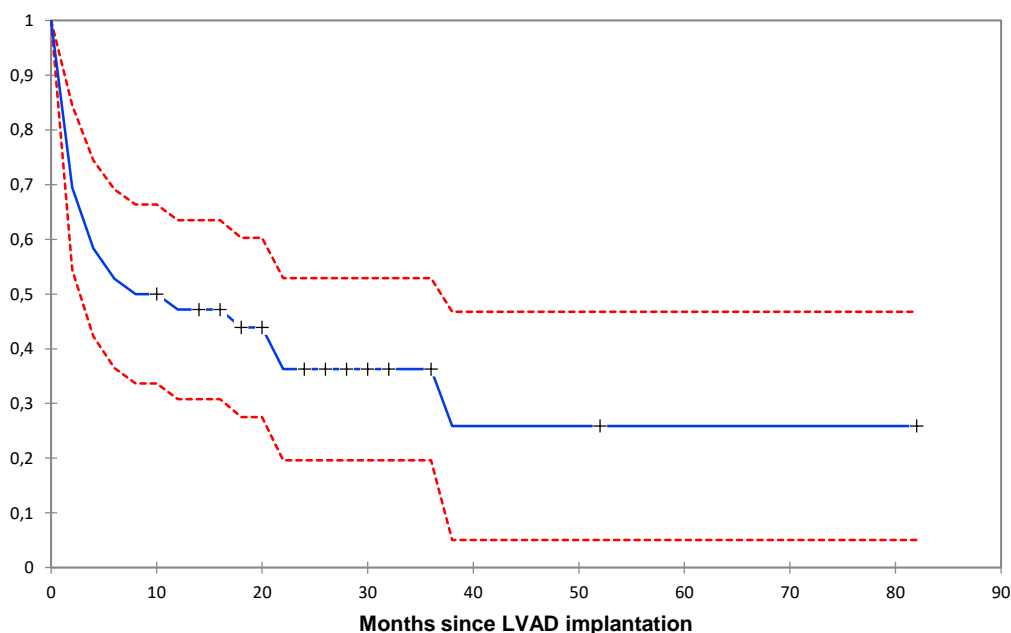


Figure 4: Survival analysis, primary endpoint

<i>Inclusion</i>	<i>30 days</i>	<i>6 months</i>	<i>1 year</i>	<i>2 years</i>	<i>3 years</i>
36	28	19	17	9	4

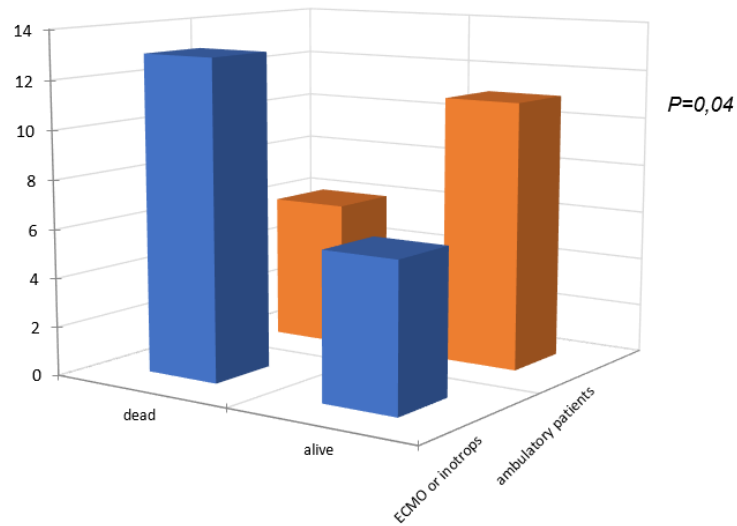


Figure 5 : hemodynamic instability (circulatory support or concomitant inotropic therapy) at implantation and 1 year mortality

<i>1-year status – number (%)</i>	ECMO or inotropes (INTERMACS 1 – 3)	Ambulatory patients (INTERMACS ≥ 4)
Dead	13 (68)	6 (35)
Alive	6 (32)	11 (65)

REFERENCES

1. 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: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 14 2016;37(27):2129-200.
2. Évaluation de l'assistance circulatoire mécanique (hors dispositifs légers) [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 6 août 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_659032/fr/evaluation-de-l-assistance-circulatoire-mecanique-hors-dispositifs-legers
3. Lampropoulos JF, Kim N, Wang Y, Desai MM, Barreto-Filho JAS, Dodson JA, et al. Trends in left ventricular assist device use and outcomes among Medicare beneficiaries, 2004-2011. *Open Heart*. 2014;1(1):e000109.
4. Khazanie P, Hammill BG, Patel CB, Eapen ZJ, Peterson ED, Rogers JG, et al. Trends in the Use and Outcomes of Ventricular Assist Devices Among Medicare Beneficiaries, 2006 Through 2011. *J Am Coll Cardiol*. 15 avr 2014;63(14):1395-404.
5. La Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 6 août 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_412130/fr/la-commission-nationale-d-evaluation-des-dispositifs-medicaux-et-des-technologies-de-sante
6. Kirklin JK, Pagani FD, Kormos RL, Stevenson LW, Blume ED, Myers SL, et al. Eighth annual INTERMACS report: Special focus on framing the impact of adverse events. *J Heart Lung Transplant*. oct 2017;36(10):1080-6.
7. Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, Heitjan DF, Stevenson LW, Dembitsky W, et al. Long-term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure. *N Engl J Med*. 15 nov 2001;345(20):1435-43.
8. Slaughter MS, Pagani FD, McGee EC, Birks EJ, Cotts WG, Gregoric I, et al. HeartWare ventricular assist system for bridge to transplant: combined results of the bridge to transplant and continued access protocol trial. *J Heart Lung Transplant*. juill 2013;32(7):675-83.
9. Milano CA, Rogers JG, Tatroles AJ, Bhat G, Slaughter MS, Birks EJ, et al. HVAD: The ENDURANCE Supplemental Trial. *JACC: Heart Failure*. 27 août 2018;6(9):792-802.
10. Kirklin JK, Naftel DC, Pagani FD, Kormos RL, Stevenson LW, Blume ED, et al. Seventh INTERMACS annual report: 15,000 patients and counting. *J Heart Lung Transplant*. déc 2015;34(12):1495-504.

11. Alba AC, Rao V, Ivanov J, Ross HJ, Delgado DH. Usefulness of the INTERMACS scale to predict outcomes after mechanical assist device implantation. *J Heart Lung Transplant.* août 2009;28(8):827-33.
12. Lietz K, Long JW, Kfoury AG, Slaughter MS, Silver MA, Milano CA, et al. Outcomes of left ventricular assist device implantation as destination therapy in the post-REMATCH era: implications for patient selection. *Circulation.* 31 juill 2007;116(5):497-505.
13. Worku B, Naka Y, Pak S-W, Cheema FH, Siddiqui OT, Jain J, et al. Predictors of Mortality After Short-Term Ventricular Assist Device Placement. *The Annals of Thoracic Surgery.* 1 nov 2011;92(5):1608-13.
14. Najjar SS, Slaughter MS, Pagani FD, Starling RC, McGee EC, Eckman P, et al. An analysis of pump thrombus events in patients in the HeartWare ADVANCE bridge to transplant and continued access protocol trial. *J Heart Lung Transplant.* janv 2014;33(1):23-34.
15. Wever-Pinzon O, Drakos SG, Kfoury AG, Nativi JN, Gilbert EM, Everitt M, et al. Morbidity and mortality in heart transplant candidates supported with mechanical circulatory support: is reappraisal of the current United network for organ sharing thoracic organ allocation policy justified? *Circulation.* 29 janv 2013;127(4):452-62.
16. Uribarri A, Rojas SV, Hanke JS, Dogan G, Siemeni T, Kaufeld T, et al. Prognostic Value of the Nutritional Risk Index in Candidates for Continuous Flow Left Ventricular Assist Device Therapy. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* août 2019;72(8):608-15.
17. Slaughter MS, Rogers JG, Milano CA, Russell SD, Conte JV, Feldman D, et al. Advanced heart failure treated with continuous-flow left ventricular assist device. *N Engl J Med.* 3 déc 2009;361(23):2241-51.

APPENDIX

Methods: choice of continuous-flow LVAD

Regarding the interest and choice of CF-LVAD, several studies have demonstrated the superiority of these devices over PF-LVAD. The HeartMate® II Destination Therapy trial, which compared the continuous flow HeartMate® II LVAD and the pulsatile-flow HeartMate® XVE, was the first.¹ Researchers enrolled 200 patients with end-stage HF (NYHA Class III-IV) and implanted them with either the pulsatile flow HeartMate® XVE LVAD (n=66) or the continuous flow HeartMate® II LVAD (n=134) at 38 U.S. centers between March 2005 and May 2007. The primary endpoint of survival free from disabling stroke and device failure requiring operation at two years occurred in 46% of patients with the continuous flow LVAD and 11% of patients with the pulsatile flow LVAD (p<0.001). Thirty-six percent of patients with the pulsatile flow LVAD needed surgery to repair or replace the pump compared with 10% of patients using the continuous flow LVAD. In addition, six-minute walk distance was 327 m in the continuous flow group vs. 277 m in the pulsatile group. The secondary endpoint of adverse events was less common in the continuous flow LVAD group compared with the pulsatile flow group. This study results in the approval of continuous flow HeartMate® II device as DT in 2009 by HAS and in 2010 by FDA.

Since then, other studies have compared the two types of devices. CF-LVAD are significantly smaller with increased reliability and durability which has resulted in improved survival.²⁻⁴ Consequently, they have contributed significantly to the growth and success of mechanical circulatory support for advanced heart failure as either BTT or DT. The widespread use of these devices has thus probably contributed to the significant improvement in survival noted in the annual INTERMACS report.⁵

However, it should be noted that with more patients receiving devices for longer periods of time, it appears as though there may be adverse events that are associated with the diminished pulsatility, increased pressure gradients on the aortic valve and decreased compliance in smaller arterial vessels.⁶⁻⁹ These mechanisms seem to contribute to the higher incidence of GI bleeding and aortic insufficiency seen with non-pulsatile support.¹⁰⁻¹²

Appendix References

1. Slaughter MS, Rogers JG, Milano CA, Russell SD, Conte JV, Feldman D, et al. Advanced heart failure treated with continuous-flow left ventricular assist device. *N Engl J Med.* 3 déc 2009;361(23):2241-51.
2. Ventura PA, Alharethi R, Budge D, Reid BB, Horne BD, Mason NO, et al. Differential impact on post-transplant outcomes between pulsatile- and continuous-flow left ventricular assist devices. *Clin Transplant.* août 2011;25(4):E390-395.
3. Klotz S, Stypmann J, Welp H, Schmid C, Drees G, Rukosujew A, et al. Does Continuous Flow Left Ventricular Assist Device Technology Have a Positive Impact on Outcome Pretransplant and Posttransplant? *The Annals of Thoracic Surgery.* 1 nov 2006;82(5):1774-8.
4. Nativi JN, Drakos SG, Kucheryavaya AY, Edwards LB, Selzman CH, Taylor DO, et al. Changing outcomes in patients bridged to heart transplantation with continuous- versus pulsatile-flow ventricular assist devices: an analysis of the registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant.* août 2011;30(8):854-61.
5. Kirklin JK, Pagani FD, Kormos RL, Stevenson LW, Blume ED, Myers SL, et al. Eighth annual INTERMACS report: Special focus on framing the impact of adverse events. *J Heart Lung Transplant.* oct 2017;36(10):1080-6.
6. Cheng A, Williamitis CA, Slaughter MS. Comparison of continuous-flow and pulsatile-flow left ventricular assist devices: is there an advantage to pulsatility? *Ann Cardiothorac Surg.* nov 2014;3(6):573-81.
7. Garcia S, Kandar F, Boyle A, Colvin-Adams M, Liao K, Joyce L, et al. Effects of pulsatile- and continuous-flow left ventricular assist devices on left ventricular unloading. *J Heart Lung Transplant.* mars 2008;27(3):261-7.
8. Karmonik C, Partovi S, Schmack B, Weymann A, Loebe MM, Noon GP, et al. Comparison of hemodynamics in the ascending aorta between pulsatile and continuous flow left ventricular assist devices using computational fluid dynamics based on computed tomography images. *Artificial organs.* 2014;38(2):142-8.
9. Kato TS, Chokshi A, Singh P, Khawaja T, Cheema F, Akashi H, et al. Effects of continuous-flow versus pulsatile-flow left ventricular assist devices on myocardial unloading and remodeling. *Circ Heart Fail.* sept 2011;4(5):546-53.
10. Deo SV, Sharma V, Cho YH, Shah IK, Park SJ. De novo aortic insufficiency during long-term support on a left ventricular assist device: a systematic review and meta-analysis. *ASAIO J.* avr 2014;60(2):183-8.
11. Uriel N, Pak S-W, Jorde UP, Jude B, Susen S, Vincentelli A, et al. Acquired von Willebrand syndrome after continuous-flow mechanical device support contributes to a high prevalence of bleeding during long-term support and at the time of transplantation. *J Am Coll Cardiol.* 5 oct 2010;56(15):1207-13.
12. Pak S-W, Uriel N, Takayama H, Cappelman S, Song R, Colombo PC, et al. Prevalence of de novo aortic insufficiency during long-term support with left ventricular assist devices. *J Heart Lung Transplant.* oct 2010;29(10):1172-6.

ABBREVIATIONS

AHF	Acute Heart Failure
ARF	Acute Renal Failure
BMI	Body Mass Index
BTD	Bridge to Decision
BTR	Bridge to Recovery
BTT	Bridge to Transplant
CF	Continuous-Flow
CI	Confidence Interval
DT	Destination Therapy
ECC	Extracorporeal Circulation
ECMO	Extracorporeal membrane oxygenation
GFR	Glomerular Filtration Rate
HAS	Haute Autorité de Santé
HF	Heart Failure
ICU	Intensive Care Unit
INTERMACS	Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support
LOS	Length of Stay
LVAD	Left Ventricular Assist Device
LVEF	Left Ventricular Ejection Fraction
NYHA	New York Heart Association
OMT	Optimal Medical Therapy
PAOP	Pulmonary Artery Occlusion Pressure
PAP	Pulmonary Artery Pressure
PF	Pulsatile-Flow
RV	Right Ventricular
TAPSE	Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion
TEE	Transesophageal echocardiography
TTE	Transthoracic Echocardiogram

TROISIEME PARTIE : DISCUSSION ET CONCLUSIONS

1. Comparaison de nos résultats avec ceux de la littérature

1.1. Mortalité des patients implantés

Les 36 patients implantés d'un LVAD au CHRU de Nancy entre 2012 et juillet 2018 ont, toutes indications confondues (24 « destination therapy », 12 « bridge to transplantation »), des taux de mortalité à 1 et 2 ans de 53 et 71%, respectivement. Ces résultats ne diffèrent pas de ceux de l'étude REMATCH (48 et 77%), publiée en 2001 et seule étude ayant comparé les assistances ventriculaires gauches au traitement médical optimal et ayant ainsi prouvé leur supériorité.¹⁴ Depuis, avec l'amélioration des assistances notamment le développement des dispositifs à flux continu et leur miniaturisation, la mortalité n'a cessé de diminuer pour avoisiner les 20% à 1 an et les 30% à 2 ans dans les études les plus récentes (figure 5).⁴¹⁻⁴³

Intermacs Continuous Flow LVAD/BiVAD Implants: 2008 – 2016, n=17633

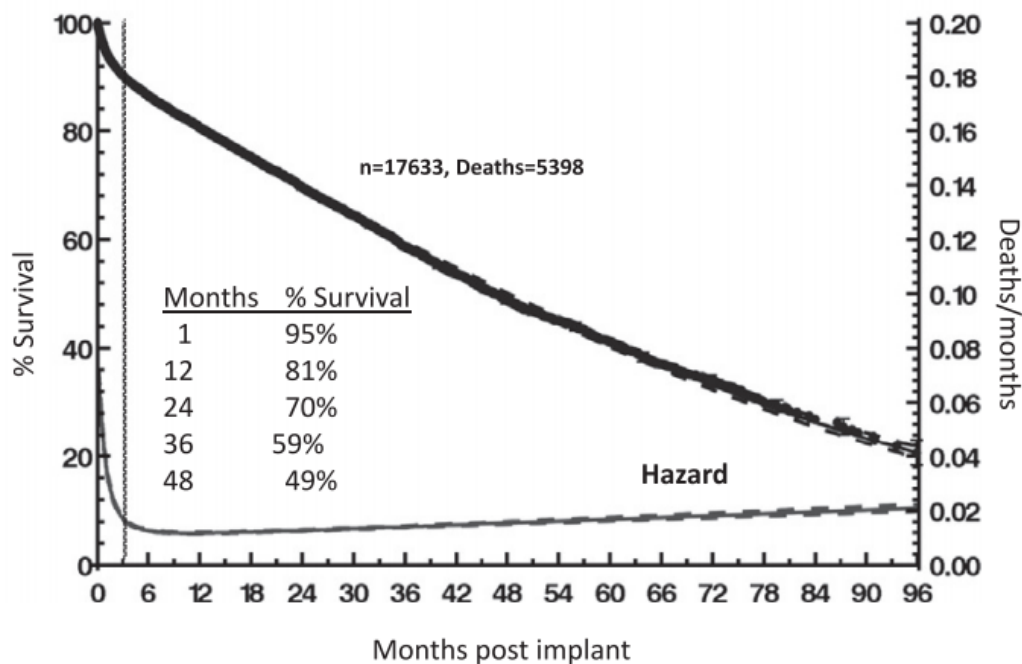


Figure 5 : courbe paramétrique de survie des patients implantés de dispositifs à flux continu (assistances ventriculaires droites inclus), issue du registre INTERMACS (plus de 17000 patients du monde entier).⁴¹

Nos résultats semblent moins bons que dans ces données plus récentes, pourtant issues de cohorte en vie réelle. Nous nous sommes donc intéressés aux caractéristiques des patients implantés mais surtout aux données pré implantatoires pour essayer d'expliquer ces différences, non expliquées par le type de dispositifs implantés (uniquement des assistances de troisième génération à flux continu).

1.2. Données pré-implantatoires

De nombreuses études se sont intéressées aux variables pré implantatoires associées à une mortalité accrue. Dans l'étude de Lietz Miller et al.³⁵, l'analyse multivariée a permis de mettre en évidence 9 variables associées à une surmortalité dont une perturbation du bilan hépatique avec des ASAT > 45 U/mL, une dénutrition avec une albumine < 30 g/L, une insuffisance rénale avec une urée > 51 mmol/L et la présence d'inotropes intra-veineux. Dans une étude plus ancienne ayant conduit au développement du score RFSS (risk factor–selection scale) étaient notés entre autres comme associés à une mortalité accrue l'oligurie (RR à 3,9) et la dépendance à la ventilation mécanique (RR à 3).⁴⁴ Ces études et modèles de risque ont cependant une importante limite : il s'agissait de patients implantés de dispositif de première génération.

Des données plus récentes sont disponibles. Le HeartMate 2 Risk Score (HMRS) a été établi pour évaluer le risque de mortalité pré opératoire et mieux sélectionner les patients avant implantation de HeartMate II.⁴⁵ Les facteurs de risque de mortalité à 90 jours comportaient notamment la dysfonction rénale, l'hypoalbuminémie, la coagulopathie et l'âge avancé. Plus récemment, une autre étude portant sur 117 patients implantés entre 2006 et 2012, a montré qu'une durée d'intubation ou un support inotrope de plus de 7 jours sont associés à une plus forte mortalité, de même que l'hémodiafiltration.⁴⁶

La plus grande source d'information à ce jour reste toutefois le registre INTERMACS. Une première étude publiée en 2009 s'est appuyée de cette base de données pour identifier des facteurs de mortalité parmi 420 patients implantés : l'âge élevé (RR à 1,41), la présence d'une ascite (RR à 2,04), une bilirubine élevée (RR à 1,49) et enfin le profil INTERMACS 1 (RR à 1,59) sont sortis significatifs.⁴⁷ En 2017, le huitième rapport INTERMACS, portant sur plus de 17000 patients dans le monde entier, nous livre un ensemble de facteurs de risque mortalité pré implantatoires (tableau 4).⁴¹ Parmi ceux-ci sont retrouvés les profils INTERMACS bas (notamment le profil 1 avec un RR proche de 2) et une créatinine élevée ou la nécessité d'une hémodiafiltration (RR à 3,29 pour la dialyse).

Tableau 4 : facteurs de risque pré implantatoires de mortalité précoce et tardive publiés dans le huitième rapport INTERMACS, concernant les patients implantés d'un LVAD ou d'un BiVAD (Biventricular Assist Device) à flux continu entre 2008 et 2016 (17633 patients).⁴¹

Pre-implant Risk Factors for Death	Early hazard		Late hazard	
	Hazard Ratio	p-value	Hazard Ratio	p-value
Demographics				
Age ² (older)	1.41	<.0001	1.16	<.0001
Female	1.47	<.0001		
BMI (higher)	1.02	<.0001		
Blood Type Not 0			0.88	.002
White race			1.20	.0003
Clinical Status				
ICD	1.34	.001	1.29	<.0001
INTERMACS Profile 1	1.98	<.0001		
INTERMACS Profile 2	1.59	<.0001		
Intervention within 48 hours IABP			1.19	.0004
Destination Therapy			1.22	<.0001
Non-Cardiac Systems				
Peripheral Vascular Disease			1.28	.004
Pre-COPD			1.27	.001
Albumin (lower)	0.80	<.0001		
Creatinine (higher)			1.12	<.0001
Dialysis	3.29	<.0001		
BUN (higher) (10 unit increase)	1.07	<.0001	1.05	<.0001
Right Heart Dysfunction				
RVAD in same operation	3.76	<.0001		
Bilirubin (higher) (5 unit increase)	1.28	<.0001		
Surgical Complexities				
History of cardiac surgery	1.31	.004		
History of CABG	1.38	.001		
Concomitant Cardiac Surgery	1.53	<.0001		
Quality of Life – Pre Implant				
Too Sick to complete EQ5D	1.65	<.0001		
Worse Self Care Score (pre-implant)			1.25	<.0001

L'analyse des données pré-implantatoires de nos patients révèle ainsi de précieuses informations : si les caractéristiques démographiques, le terrain et les paramètres échocardiographiques diffèrent peu des études pivots notamment en termes de sévérité de l'insuffisance cardiaque (FEVG, pressions droites...), celle-ci semble, dans notre centre, plus évoluée au moment de l'implantation. La créatinine, significativement plus élevée que dans les études du Heartware®, de même que le taux de patients bénéficiant d'une épuration extra-rénale (exclus de certaines études) sont les reflets d'une insuffisance cardiaque plus avancée (souffrance d'organe secondaire) ou plus instable (insuffisance rénale aiguë multifactorielle dans le cadre d'un choc cardiogénique). La bilirubine apparaît aussi plus élevée, sans que la significativité soit atteinte probablement du fait d'un manque d'effectifs.

Nous nous sommes ainsi intéressés spécifiquement (tableau S3) à la stabilité de nos patients avant l'implantation et plus particulièrement à leur statut hémodynamique. Si la moyenne des profils INTERMACS ne diffèrent pas des études avec les meilleurs taux de survie, la distribution est significativement différente : quasiment un tiers de nos patients (31%) sont implantés en situation de choc cardiogénique critique (INTERMACS 1), pour la totalité sous assistance circulatoire type ECMO, contre 4 à 5% dans les études sur le Heartware® (sans assistance circulatoire, ces patients étaient exclus) et 15% dans la vie réelle selon le registre INTERMACS (pourcentage d'assistance circulatoire inconnu).⁴¹⁻⁴³ A noter que les patients sous ventilation mécanique depuis plus de 72h avant l'implantation étaient aussi exclus des études pivots sur le Heartware® (ADVANCE CAP et ENDURANCE Supplemental trials).^{42,43}

Paradoxalement, plus de patients sont aussi implantés en situation « stable », c'est-à-dire en classe INTERMACS 4, et nettement moins dans les situations intermédiaires (INTERMACS 2 et 3). Ces dernières sont pourtant associées à de bons résultats, comparables aux INTERMACS ≥ 4 , avec des taux de survie comparables.⁴¹ En 2015-2016, selon le registre INTERMACS, 37,5% des patients avaient un profil INTERMACS 3 au moment de l'implantation (tableau 5) contre 14% dans notre étude.

Tableau 5: évolution du profil INTERMACS des patients au moment de l'implantation de 2008 à 2016. Diminution des implantations en classe II au profit de celles en classe III (huitième rapport annuel INTERMACS, 2017).⁴¹

Patient Profile at time of implant	Implant Date Era						TOTAL	
	2008-2011		2012-2014		2015-2016			
	N	%	N	%	N	%	N	%
1 Critical Cardiogenic Shock	741	15.7%	1073	14.3%	857	15.9%	2671	15.1%
2 Progressive Decline	1924	40.8%	2691	35.8%	1817	33.7%	6432	36.5%
3 Stable but Inotrope Dependent	1192	25.2%	2373	31.6%	2027	37.5%	5592	31.7%
4 Resting Symptoms	609	12.9%	1075	14.3%	607	11.2%	2291	13.0%
5 Exertion Intolerant	141	3.0%	197	2.6%	64	1.2%	402	2.3%
6 Exertion Limited	80	1.7%	58	0.8%	18	0.3%	156	0.9%
7 Advanced NYHA Class 3	35	0.7%	40	0.5%	5	0.1%	80	0.5%
Not Specified*	0	0.0%	3	0.04%	5	0.1%	8	0.05%
Totals	4722	100%	7510	100%	5400	100%	17632	100%

Pour compléter l'analyse de ces données pré-implantatoires, nous avons recherché, malgré de faibles effectifs, des associations avec notre critère primaire c'est à dire la survie à 1 an. La créatinine, la nécessité d'un traitement inotrope ou d'une hémofiltration sont ainsi significativement associés à la mortalité. L'analyse de la régression de Cox confirme ces corrélations. Si nous n'avons pas réussi à montrer de corrélation entre le profil INTERMACS et la mortalité (probablement du fait d'effectifs insuffisants), nous confirmons une association entre l'hémodynamique instable ou précaire pré implantation (présence d'une ECMO ou patients sous inotropes et/ou autres amines, c'est-à-dire classes INTERMACS 1 à 3) et la mortalité (68% à 1 an contre 35% pour les patients en classes INTERMACS ≥ 4 , $p=0,04$).

Au total, l'ensemble de ces données confirme que nos patients sont plus à risque de mortalité. Une partie non négligeable de ces derniers semblent avoir été implanté « trop tard » ou dans des situations plus instables. A noter que parmi les 11 implantations en INTERMACS 1 sous ECMO, 6 (55%) concernaient des insuffisances cardiaques aiguës de novo. 45% des patients implantés en choc cardiogénique critique étaient atteints d'une insuffisance cardiaque chronique.

2. Sélection des patients

De nombreuses études ont montré qu'une sélection appropriée des patients et que le moment d'implantation de l'assistance, en particulier suffisamment tôt, avant l'apparition des complications de l'insuffisance cardiaque, sont des éléments majeurs permettant l'amélioration de la survie à court et moyen terme.^{27,34,35,48} Ces données confortent ainsi les facteurs de risque de mortalité identifiés précédemment.

L'interrogatoire de la base de données du PMSI (source ATIH ; agence technique de l'information sur l'hospitalisation) révèle 226 implantations d'assistances ventriculaire gauche en France en 2018. Pour rappel, en prenant les recommandations 2016 de l'ESC concernant les patients éligibles à l'implantation d'une assistance ventriculaire gauche, l'estimation du nombre de nouveaux patients susceptibles d'être implantés dans notre pays est comprise entre 600 et 1 800 cas par an.³⁶ Cette augmentation du nombre d'implantations de LVAD inférieure à celle attendue conforte notre hypothèse ; nos patients sont implantés trop tardivement, avec une trop grande partie en situation d'impasse thérapeutique notamment en choc cardiogénique réfractaire, alors qu'une majorité pourrait être implantés au préalable, en situation ambulatoire. Il s'agit pourtant précisément de ces patients pour lesquels l'assistance est associée à d'excellents taux de survie (65% à 1 an dans notre étude, jusqu'à 80% dans les études pivots récentes et dans le registre INTERMACS).⁴¹⁻⁴³ En effet, si certaines implantations en situation critique (INTERMACS 1) ne peuvent être évitées (insuffisances cardiaques aiguës de novo, 17% de nos patients), les autres semblent pouvoir être anticipées et les implantations réalisées dans de meilleures conditions.

Au cours des 6 premières années suivant la conception du registre INTERMACS, il a été observé une baisse des implantations en profil INTERMACS 1, passant de 44% à 14%, tout en constatant une augmentation progressive de la survie (premier rapport annuel INTERMACS, 2008).⁴⁹ Le tableau 5 démontre une évolution semblable des profils INTERMACS au fil des dernières années ; si la part d'INTERMACS 1 c'est-à-dire en situation critique reste stable (15%, taux superposable à notre étude), le nombre d'implantations en INTERMACS 3 augmente progressivement à la défaveur des implantations en INTERMACS 2^{27,41} ; se dessine ainsi une tendance à l'implantation en situation la moins instable possible, corrélée à l'amélioration progressive des résultats.

3. Perspectives

3.1. Développement des Heart Teams

L'épidémie d'insuffisance cardiaque est en passe de devenir un problème majeur de santé publique dans les pays industrialisés. La prise en charge du stade avancé reste encore un déficit pour les cliniciens. Dans notre rappel des principales études et principaux registres concernant les dispositifs d'assistance ventriculaire gauche nous avons mis en avant la place de plus en plus importante que devraient prendre ces dispositifs. Or les données françaises montrent une inadéquation entre le nombre de malade théoriquement redevables d'un LVAD et le nombre de patients finalement implantés. Les causes sont multiples mais le manque d'information et la défiance qui en découle chez les cliniciens y participe significativement.

Par ailleurs, en France, la très grande majorité des patients sont suivis par un cardiologue référent qu'il soit hospitalier ou libéral avec des disponibilités souvent limitées. La période propice à l'implantation d'un LVAD semble être souvent relativement étroite, chez un patient restant symptomatique sous traitement ou décompensant à plusieurs reprises mais gardant une bonne fonction ventriculaire droite et sans retentissement d'organe trop important. Identifier le bon moment est donc difficile. C'est dans cet objectif que se développent les Heart Teams, sous l'impulsion de l'ESC. Prendre une décision aussi importante pour un patient est difficile seul, souvent par crainte de complications, ou par simple méconnaissance du dispositif. Une stratégie attentiste est souvent choisie aboutissant à des implantations trop tardives dans des états instables. Adresser ces patients à des équipes aguerries peut permettre d'une part un suivi en alternance plus « rapproché » que par le cardiologue référent seul, et d'autre part une décision d'implantation plus précoce avec une collégialité qui libère d'assumer « seul » le risque de complications.

Le développement et la structuration de ces unités est donc un enjeu majeur de la prise en charge des patients insuffisants cardiaques avancés. Grâce à l'apport des nouvelles technologies (vidéo-conférences, télé-conseil, télé-consultation), il est possible de concentrer les compétences dans des équipes de références tout en s'adressant à un maximum de patients.

3.2. Amélioration des dispositifs

Nous avons vu qu'une sélection appropriée des patients est fondamentale pour améliorer les résultats des implantations d'assistances ventriculaire gauche. Cependant, même dans les études avec les meilleurs profils pré implantatoires, l'un des obstacles à l'élargissement des indications et l'une des principales considérations à prendre en compte restent les nombreuses complications. Leur taux complications (notamment accidents thrombo-emboliques, infections, saignements) est important chez les patients porteurs d'assistances ventriculaire gauche, dans notre étude de même que dans les registres internationaux.⁴¹ On estime ainsi que 80% des patients présenteront au moins une complication jugée sérieuse dans les deux premières années.⁵⁶

Afin de prévenir certaines de ces complications, de nombreux progrès ont été fait : développement des dispositifs à flux continu, utilisation de l'énergie électromagnétiques pour les dispositifs de troisième génération et bien sûr miniaturisation progressive des assistances, avec à l'avenir de probables implantations par voie percutanée. Plusieurs autres axes de développement sont actuellement à l'étude.

Méthodes d'alimentation sans fil

La technologie de transmission d'énergie transcutanée rend les dispositifs complètement implantables et donc exempts du risque d'infections de la driveline.⁵⁰ Si ce système s'avère prometteur, il est actuellement limité par sa portée (les bobines d'émission et de réception doivent rester très proches (quelques millimètres)), une efficacité énergétique inférieure aux systèmes conventionnels, le risque de défaillance fatale de l'un des composant et les douleurs liées à la quantité importante de pièces implantées.^{50,51}

L'utilisation du muscle squelettique stimulé électriquement comme source d'énergie endogène pour entraîner les systèmes d'assistance est une autre alternative actuellement à l'étude. Elle repose sur la transformation de l'énergie contractile d'un muscle en une source d'énergie hydraulique utilisable par le dispositif.⁵² Le muscle grand dorsal pourrait ainsi être utilisé en raison de sa grande taille, de son accessibilité chirurgicale, de sa capacité de travail et de sa proximité avec la cage thoracique.⁵³

Dispositifs d'assistance sans contact avec le sang

Malgré les nombreuses modifications matérielles apportées au fil des décennies dans le but de réduire le risque de thrombose de pompe, cette complication persiste toujours. Par conséquent, plusieurs groupes travaillent actuellement à éviter ce problème en concevant des dispositifs sans contact avec le sang.⁵¹ Ces dispositifs sont intrinsèquement pulsatiles et peuvent être programmés pour fournir de l'énergie à la circulation sanguine pendant la systole cardiaque (« copulsion ») ou la diastole (contre-pulsion). La « copulsion » améliore le débit cardiaque en augmentant le pouls et la pression artérielle pendant la systole, tandis que la contre-pulsion stimule la fonction cardiaque en réduisant la postcharge pour le cœur défaillant. Peuvent être cités les pompes à ballon de contre-pulsion extra aortique et les manchons de compression cardiaque directe, actuellement au stade de développement.^{54,55}

3.3. Extension des indications

Avec l'amélioration progressive de la morbi-mortalité sous LVAD se pose la question d'un élargissement des indications. Toutefois, la seule étude ayant à ce jour étudiée l'utilisation des assistances dans le traitement de l'insuffisance cardiaque modérément avancée (REVIVE-IT) a été prématurément arrêtée car ses objectifs

(amélioration de la survie et de la qualité de vie par rapport au traitement médical optimal) n'étaient pas atteints.⁵⁷

Bien que la transplantation n'ait jamais été comparée au traitement médical dans un essai randomisé, le taux de survie à 1 an de plus de 80% et à 10 ans de près de 50% dépassent actuellement les taux de survie des LVAD, notamment à long terme.⁵⁸ Toutefois, en considérant la mortalité importante des patients en attente d'une transplantation, la disponibilité des LVAD et la progression encourageante des taux de survie, l'utilisation à long terme de ces dispositifs en tant que « destination therapy » chez les patients actuellement éligibles à une greffe pourrait, dans l'avenir, être appropriée.

CONCLUSION

L'insuffisance cardiaque avancée est une pathologie à lourd impact pour les patients et pour le système de santé, rencontrée régulièrement en pratique clinique et dont l'incidence ne cessera d'augmenter. Malgré un traitement médical et électrique optimal, un nombre considérable de nos patients restent cependant symptomatique avec des hospitalisations itératives, une détérioration de la qualité de vie, l'apparition progressive de complications parfois insidieuses (dénutrition, immobilité, retentissement sur les autres organes) et par conséquent une mortalité élevée. Leur évolution peut être marquée par une dégradation hémodynamique nécessitant la mise en place d'un support inotrope voir d'une assistance circulatoire conduisant, faute de facteur aigu réversible, à l'implantation d'un dispositif d'assistance ventriculaire gauche. Bien que ces implantations permettent souvent de sortir d'une impasse thérapeutique, notre étude, de même que l'analyse des données de la littérature, démontre un taux de la mortalité important chez ces patients alors que ceux semblant profiter le plus de ces assistances sont ceux implantés en situation stable, ambulatoire, avant la survenue de ces complications. Nous devons ainsi réussir à mieux sélectionner nos patients et à les implanter plus tôt, avant la survenue des complications, afin d'améliorer l'efficacité de ces dispositifs et diminuer leur mortalité. Si les Heart Teams ont ici un intérêt fondamental, nous devons tous, dans notre pratique quotidienne, identifier assez tôt les patients insuffisants cardiaques éligibles à ces dispositifs et leur proposer une évaluation dans un centre de référence.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. 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: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 14 2016;37(27):2129-200.
2. Martine Franzin-Garrec, *Une maladie chronique en augmentation alarmante*, Volume 4129, Issue 774, 04/2013, Pages 1-60, ISSN 0038-0814, <http://dx.doi.org/10.1016/j.soin.2013.02.003>.
3. Komajda (M.), Galinier (M.), Berry (M.), al et. *Parcours de soins : Insuffisance cardiaque. Encore trop d'hospitalisations pourtant évitables. Parcours de soins : Insuffisance cardiaque Encore trop d'hospitalisations pourtant évitables.* 2013.
4. Gabet A, Chin F, Olié V. *Mortalité par insuffisance cardiaque en France. Tendances 2000–2010 et inégalités territoriales.* *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique.* 1 sept 2014;62:S202.
5. Lamirault G, Gueffet JP, Pattier S, Trochu JN. *Insuffisance cardiaque terminale : faut-il reprendre les cures d'inotropes ? Réalités Cardiologiques.* N° 220 - Octobre 2006.
6. Dolgin M, Committee NYHAC. *Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and great vessels.* 9th ed. / editor, Martin Dolgin. Boston : Little, Brown; 1994.
7. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. *Angiotensin–Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure.* *New England Journal of Medicine.* 11 sept 2014;371(11):993-1004.
8. Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, Ertl G, Komajda M, Mareev V, et al. *Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency†.* *Eur Heart J.* 14 mars 2015;36(11):657-68.
9. Ahmed A. *Association of diastolic dysfunction and outcomes in ambulatory older adults with chronic heart failure.* *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* oct 2005;60(10):1339-44.
10. Shah SJ, Gheorghiade M. *Heart failure with preserved ejection fraction: treat now by treating comorbidities.* *JAMA.* 23 juill 2008;300(4):431-3.
11. Køber L, Thune JJ, Nielsen JC, Haarbo J, Videbæk L, Korup E, et al. *Defibrillator Implantation in Patients with Nonischemic Systolic Heart Failure.* *New England Journal of Medicine.* 29 sept 2016;375(13):1221-30.

12. Agence de la biomédecine - *Activité de prélèvement et de greffe ; organes, tissus et cellules. Synthèse nationale 2017. Rapport annuel médical et scientifique 2017.*
13. Agence de la biomédecine - *Guide du Score Cœur. Pole qualité des données. V2. 24/07/2018.*
14. Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, Heitjan DF, Stevenson LW, Dembitsky W, et al. *Long-term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure. N Engl J Med. 15 nov 2001;345(20):1435-43.*
15. Collège de la Haute Autorité de Santé - *Évaluation de l'assistance circulatoire mécanique (hors dispositifs légers). Haute Autorité de Santé. Janvier 2008.*
16. Slaughter MS, Rogers JG, Milano CA, Russell SD, Conte JV, Feldman D, et al. *Advanced heart failure treated with continuous-flow left ventricular assist device. N Engl J Med. 3 déc 2009;361(23):2241-51.*
17. Donneyong M, Cheng A, Trivedi JR, Schumer E, McCants KC, Birks EJ, et al. *The association of pretransplant HeartMate II left ventricular assist device placement and heart transplantation mortality. ASAIO J. juin 2014;60(3):294-9.*
18. John R, Pagani FD, Naka Y, Boyle A, Conte JV, Russell SD, et al. *Post-cardiac transplant survival after support with a continuous-flow left ventricular assist device: impact of duration of left ventricular assist device support and other variables. J Thorac Cardiovasc Surg. juill 2010;140(1):174-81.*
19. Holman WL. *Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support (INTERMACS): what have we learned and what will we learn? Circulation. 11 sept 2012;126(11):1401-6.*
20. Yancy Clyde W., Jessup Mariell, Bozkurt Biykem, Butler Javed, Casey Donald E., Drazner Mark H., et al. *2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. Circulation. 15 oct 2013;128(16):e240-327.*
21. Stevenson LW, Couper G. *On the Fledgling Field of Mechanical Circulatory Support**Editorials published in the Journal of the American College of Cardiology reflect the views of the authors and do not necessarily represent the views of JACC or the American College of Cardiology. Journal of the American College of Cardiology. août 2007;50(8):748-51.*
22. Costanzo MR, Dipchand A, Starling R, Anderson A, Chan M, Desai S, et al. *The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients. J Heart Lung Transplant. août 2010;29(8):914-56.*
23. Gronda E, Bourge RC, Costanzo MR, Deng M, Mancini D, Martinelli L, et al. *Heart rhythm considerations in heart transplant candidates and considerations for ventricular assist devices: International Society for Heart and Lung Transplantation guidelines for the care of cardiac transplant candidates--2006. J Heart Lung Transplant. sept 2006;25(9):1043-56.*

24. Dominguez AC, Chatterjee S, Sabharwal MS, El-Hayek G, Chaudhry S, Bhinder J, et al. Major Complications Associated with Heartmate II Left Ventricular Assist Device: A Food and Drug Administration Manufacturer and User Device Experience (maude) Database Study. *J Am Coll Cardiol*. 13 mars 2018;65(10 Supplement):A808.
25. Litzler P-Y, Smail H, Barbay V, Nafeh-Bizet C, Bouchart F, Baste J-M, et al. Is anti-platelet therapy needed in continuous flow left ventricular assist device patients? A single-centre experience. *Eur J Cardiothorac Surg*. janv 2014;45(1):55-9; discussion 59-60.
26. Mateja K, Jezovnik, Igor D, Gregoric, Pavel Poredos. Medical complications in patients with LVAD devices. *E-Journal of Cardiology Practice*. Vol. 14, N° 37 - 13 Feb 2017.
27. Kirklin JK, Naftel DC, Pagani FD, Kormos RL, Stevenson LW, Blume ED, et al. Seventh INTERMACS annual report: 15,000 patients and counting. *J Heart Lung Transplant*. déc 2015;34(12):1495-504.
28. Haglund NA, Davis ME, Tricarico NM, Keebler ME, Maltais S. Readmissions After Continuous Flow Left Ventricular Assist Device Implantation: Differences Observed Between Two Contemporary Device Types. *ASAIO J*. août 2015;61(4):410-6.
29. Harvey L, Holley C, Roy SS, Eckman P, Cogswell R, Liao K, et al. Stroke After Left Ventricular Assist Device Implantation: Outcomes in the Continuous-Flow Era. *Ann Thorac Surg*. août 2015;100(2):535-41.
30. Jorde UP, Khushwaha SS, Tatooles AJ, Naka Y, Bhat G, Long JW, et al. Two-Year Outcomes in the Destination Therapy Post-FDA-Approval Study with a Continuous Flow Left Ventricular Assist Device: A Prospective Study Using the INTERMACS Registry. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 1 avr 2013;32(4, Supplement):S10.
31. Deo SV, Sharma V, Cho YH, Shah IK, Park SJ. De novo aortic insufficiency during long-term support on a left ventricular assist device: a systematic review and meta-analysis. *ASAIO J*. avr 2014;60(2):183-8.
32. Saeed D, Westenfeld R, Maxhera B, Keymel S, Sherif A, Sadat N, et al. Prevalence of De Novo Aortic Valve Insufficiency in Patients After HeartWare VAD Implantation with an Intermittent Low-Speed Algorithm. *ASAIO J*. oct 2016;62(5):565-70.
33. Holman WL, Acharya D, Siric F, Loyaga-Rendon RY. Assessment and management of right ventricular failure in left ventricular assist device patients. *Circ J*. 2015;79(3):478-86.
34. Alba AC, Rao V, Ivanov J, Ross HJ, Delgado DH. Usefulness of the INTERMACS scale to predict outcomes after mechanical assist device implantation. *J Heart Lung Transplant*. août 2009;28(8):827-33.

35. Lietz K, Long JW, Kfoury AG, Slaughter MS, Silver MA, Milano CA, et al. Outcomes of left ventricular assist device implantation as destination therapy in the post-REMATCH era: implications for patient selection. *Circulation*. 31 juill 2007;116(5):497-505.
36. Adenot I, Lefeuvre C, Benezet PJ, et al. Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé. Haute Autorité de Santé. Janvier 2012.
37. Lampropulos JF, Kim N, Wang Y, Desai MM, Barreto-Filho JAS, Dodson JA, et al. Trends in left ventricular assist device use and outcomes among Medicare beneficiaries, 2004-2011. *Open Heart*. 2014;1(1):e000109.
38. Khazanie P, Hammill BG, Patel CB, Eapen ZJ, Peterson ED, Rogers JG, et al. Trends in the Use and Outcomes of Ventricular Assist Devices Among Medicare Beneficiaries, 2006 Through 2011. *J Am Coll Cardiol*. 15 avr 2014;63(14):1395-404.
39. Shah N, Agarwal V, Patel N, Deshmukh A, Chothani A, Garg J, et al. National Trends in Utilization, Mortality, Complications, and Cost of Care After Left Ventricular Assist Device Implantation From 2005 to 2011. *Ann Thorac Surg*. avr 2016;101(4):1477-84.
41. Klotz S, Vahlhaus C, Riehl C, Reitz C, Sindermann JR, Scheld HH. Pre-operative prediction of post-VAD implant mortality using easily accessible clinical parameters. *J Heart Lung Transplant*. janv 2010;29(1):45-52.
41. Kirklin JK, Pagani FD, Kormos RL, Stevenson LW, Blume ED, Myers SL, et al. Eighth annual INTERMACS report: Special focus on framing the impact of adverse events. *J Heart Lung Transplant*. oct 2017;36(10):1080-6.
42. Slaughter MS, Pagani FD, McGee EC, Birks EJ, Cotts WG, Gregoric I, et al. HeartWare ventricular assist system for bridge to transplant: combined results of the bridge to transplant and continued access protocol trial. *J Heart Lung Transplant*. juill 2013;32(7):675-83.
43. Milano CA, Rogers JG, Tatroles AJ, Bhat G, Slaughter MS, Birks EJ, et al. HVAD: The ENDURANCE Supplemental Trial. *JACC Heart Fail*. sept 2018;6(9):792-802.
44. Oz Mehmet C., Goldstein Daniel J., Pepino Paolo, Weinberg Alan D., Thompson Seth M., Catanese Katherine A., et al. Screening Scale Predicts Patients Successfully Receiving Long-term Implantable Left Ventricular Assist Devices. *Circulation*. 1 nov 1995;92(9):169-73.
45. Cowger J, Sundaeswaran K, Rogers JG, Park SJ, Pagani FD, Bhat G, et al. Predicting survival in patients receiving continuous flow left ventricular assist devices: the HeartMate II risk score. *J Am Coll Cardiol*. 22 janv 2013;61(3):313-21.

46. Sabashnikov A, Mohite PN, Zych B, García D, Popov A-F, Weymann A, et al. Outcomes and Predictors of Early Mortality After Continuous-Flow Left Ventricular Assist Device Implantation as a Bridge to Transplantation. *ASAIO J.* mars 2014;60(2):162-9.
47. Holman WL, Kormos RL, Naftel DC, Miller MA, Pagani FD, Blume E, et al. Predictors of death and transplant in patients with a mechanical circulatory support device: a multi-institutional study. *J Heart Lung Transplant.* janv 2009;28(1):44-50.
48. Worku B, Naka Y, Pak S-W, Cheema FH, Siddiqui OT, Jain J, et al. Predictors of mortality after short-term ventricular assist device placement. *Ann Thorac Surg.* nov 2011;92(5):1608-12; discussion 1612-1613.
49. Kirklin JK, Naftel DC, Stevenson LW, Kormos RL, Pagani FD, Miller MA, et al. INTERMACS database for durable devices for circulatory support: first annual report. *J Heart Lung Transplant.* oct 2008;27(10):1065-72.
50. Kilic A. The future of left ventricular assist devices. *Journal of Thoracic Disease.* 5 nov 2015;7(12):2188-2193-2193.
51. Mancini D, Colombo PC. Left Ventricular Assist Devices: A Rapidly Evolving Alternative to Transplant. *J Am Coll Cardiol.* 16 juin 2015;65(23):2542-55.
52. Trumble D. A Muscle-Powered Counterpulsation Device for Tether-Free Cardiac Support: Form and Function 1. *Journal of Medical Devices.* 12 mai 2016;10:020903.
53. Salmons S, Jarvis JC. Cardiac assistance from skeletal muscle: a critical appraisal of the various approaches. *Heart.* 1 sept 1992;68(9):333-8.
54. Yozu R, Ueda T, Inoue Y, Omoto T, Yoshito H, Kanda K, et al. Experimental Study of combination of extraaortic balloon counterpulsation (EABC) and ventricular assist cup (VAC) to acute heart failure. *ASAIO Journal.* avr 1996;42(2):36.
55. Roche ET, Horvath MA, Wamala I, Alazmani A, Song S-E, Whyte W, et al. Soft robotic sleeve supports heart function. *Sci Transl Med.* 18 2017;9(373).
56. Wever-Pinzon O, Drakos SG, Kfoury AG, Nativi JN, Gilbert EM, Everitt M, et al. Morbidity and mortality in heart transplant candidates supported with mechanical circulatory support: is reappraisal of the current United network for organ sharing thoracic organ allocation policy justified? *Circulation.* 29 janv 2013;127(4):452-62.
57. Pagani FD, Aaronson KD, Kormos R, Mann DL, Spino C, Jeffries N, et al. The NHLBI REVIVE-IT study: Understanding its discontinuation in the context of current left ventricular assist device therapy. *J Heart Lung Transplant.* 2016;35(11):1277-83.
58. Stehlik J, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Aurora P, Christie JD, Kirk R, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-seventh official adult heart transplant report--2010. *J Heart Lung Transplant.* oct 2010;29(10):1089-103.

VU

NANCY, le 02 août 2019

NANCY, le 26 août 2019

Le Président de Thèse

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur J.P. MAUREIRA

Professeur Marc BRAUN

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/ **10807**

NANCY, le **30 août 2019**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,

Professeur Pierre MUTZENHARDT

RÉSUMÉ

Introduction : Les dispositifs d'assistance ventriculaire gauche permettent une amélioration de la survie chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque avancée. Les résultats en France semblent moins bons que dans les études pivots. Nous avons cherché à analyser les caractéristiques des patients implantés dans notre centre, à comparer ces données avec celles de la littérature et à évaluer les conséquences en termes de résultats.

Méthode : Étude rétrospective, monocentrique, concernant les patients ayant bénéficié d'une implantation d'assistance ventriculaire gauche, quelle que soit l'indication, à Nancy entre 2012 et 2018. Les caractéristiques des patients à l'implantation et les résultats (survie, complications) ont été analysées. Nous avons ensuite comparé ces données aux autres études.

Résultats : Trente-six patients ont bénéficié de l'implantation d'un dispositif d'assistance Heartware®. La durée moyenne du suivi était de 35 mois. Par rapport à l'étude REMATCH et au registre INTERMAC on constate des caractéristiques préimplantatoires significativement plus péjoratives, entraînant des taux de survie différents (47% à 1 an et 29% à 2 ans, contre 81% et 70% dans le registre INTERMACS) La créatinine, l'hémofiltration et un état hémodynamique précaire étaient associés à une surmortalité. Un stade INTERMACS ≥ 4 semble corrélé à une meilleure survie.

Discussion : Par rapport aux données des études pivots, nos patients sont souvent implantés dans des états plus instables avec plus de patients INTERMACS 1 ($p < 0,001$). Cet état est associé à une surmortalité, ce qui explique de moins bons résultats. Nous devons réussir à mieux cibler nos patients pour favoriser les implantations plus précoces.

TITRE EN ANGLAIS : Left Ventricular Assist Devices : patients' profiles and results in a real-life cohort.

THÈSE : Médecine Spécialisée - Année 2019

MOTS CLEFS : insuffisance cardiaque avancée, dispositifs d'assistance ventriculaire gauche, DAV, LVAD, assistance circulatoire mécanique, HeartWare, HVAD, INTERMACS

Intitulé et adresse de l'UFR

Université de Lorraine
Faculté de Médecine
9 avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LES NANCY
