



**HAL**  
open science

# Ré-évaluation des dispositifs d'assistance circulatoire mécanique monoventriculaire gauche : mise en perspective des données de vie réelle en France et à l'étranger

Julia Rouge

► **To cite this version:**

Julia Rouge. Ré-évaluation des dispositifs d'assistance circulatoire mécanique monoventriculaire gauche : mise en perspective des données de vie réelle en France et à l'étranger. Sciences pharmaceutiques. 2021. hal-04516832

**HAL Id: hal-04516832**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-04516832v1>**

Submitted on 22 Mar 2024

**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](mailto: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.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

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



UNIVERSITÉ  
DE LORRAINE



FACULTÉ  
DE PHARMACIE

**UNIVERSITE DE LORRAINE  
2021**

---

**FACULTE DE PHARMACIE**

**THESE**

Présentée et soutenue publiquement

le 15 octobre 2021, sur un sujet dédié à :

Ré évaluation des dispositifs d'assistance circulatoire  
monoventriculaire gauche : mise en perspective des données  
de vie réelle en France et à l'étranger

pour obtenir

**le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie**

par Julia ROUGE

née le 25/07/1993

**Membres du Jury**

Président : Mme Béatrice DEMORE, Université de Lorraine, Professeur des Universités et Pharmacien Hospitalier

Juges : M. Hubert GALMICHE, Haute Autorité de Santé, Docteur en pharmacie

Mme Clara JOLLY, Université de Lorraine, Docteur en Pharmacie

M. Erwan FLECHER, Université de Rennes, Professeur des Universités et Praticien Hospitalier



**UNIVERSITÉ DE LORRAINE  
FACULTÉ DE PHARMACIE  
Année universitaire 2021-2022**

**DOYEN**

Raphaël DUVAL

**Vice-Doyen**

Julien PERRIN

**Directrice des études**

Marie SOCHA

**Conseil de la Pédagogie**

Présidente, Brigitte LEININGER-MULLER

Vice-Présidente, Alexandrine LAMBERT

**Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier**

Présidente, Béatrice DEMORE

**Commission Prospective Facultaire**

Président, Igor CLAROT

Vice-Président, Raphaël DUVAL

**Commission de la Recherche**

Présidente, Caroline GAUCHER

**Chargés de Mission**

**Communication**  
**Innovation pédagogique**  
**Référente ADE**  
**Référente dotation sur projet (DSP)**  
**Référent vie associative**

Aline BONTEMPS  
Alexandrine LAMBERT  
Virginie PICHON  
Marie-Paule SAUDER  
Arnaud PALLOTTA

**Responsabilités**

**Filière Officine**  
**Filière Industrie**  
**Filière Hôpital**  
**Pharma Plus ENSIC**  
**Pharma Plus ENSAIA**  
**Pharma Plus ENSGSI**  
**Cellule de Formation Continue et Individuelle**  
**Commission d'agrément des maîtres de stage**  
**ERASMUS**

Caroline PERRIN-SARRADO  
Julien GRAVOULET  
Isabelle LARTAUD,  
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS  
Béatrice DEMORE  
Marie SOCHA  
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS  
Xavier BELLANGER  
Igor CLAROT  
Luc FERRARI  
François DUPUIS  
Mihayl VARBANOV

**DOYENS HONORAIRES**

Chantal FINANCE  
Francine PAULUS  
Claude VIGNERON

**PROFESSEURS EMERITES**

Pierre LEROY  
Philippe MAINCENT  
Claude VIGNERON

**PROFESSEURS HONORAIRES**

Jean-Claude BLOCK  
Pierre DIXNEUF  
Chantal FINANCE  
Marie-Madeleine GALTEAU  
Thérèse GIRARD

**MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES**

Monique ALBERT  
Marianne BEAUD  
François BONNEAUX  
Gérald CATAU  
Jean-Claude CHEVIN

Pierre LABRUDE  
Vincent LOPPINET  
Alain NICOLAS  
Janine SCHWARTZBROD  
Louis SCHWARTZBROD

Jocelyne COLLOMB  
Bernard DANGIEN  
Dominique DECOLIN  
Marie-Claude FUZELLIER  
Françoise HINZELIN  
Marie-Hélène LIVERTOUX  
Bernard MIGNOT  
Blandine MOREAU  
Dominique NOTTER  
Francine PAULUS  
Christine PERDICAKIS  
Marie-France POCHON  
Anne ROVEL  
Gabriel TROCKLE  
Maria WELLMAN-ROUSSEAU  
Colette ZINUTTI

**ASSISTANTS HONORAIRES**

Marie-Catherine BERTHE  
Annie PAVIS

**ENSEIGNANTS**

Section CNU  
\*

Discipline d'enseignement

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS  
HOSPITALIERS**

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	Thérapie cellulaire
Béatrice DEMORE	81	Pharmacie clinique
Alexandre HARLE <sup>#</sup>	82	Biologie cellulaire oncologique
Jean-Louis MERLIN	82	Biologie cellulaire
Jean-Michel SIMON	81	Economie de la santé, Législation pharmaceutique
Nathalie THILLY	81	Santé publique et Epidémiologie

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES**

Ariane BOUDIER	85	Chimie Physique
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	Pharmacologie
Igor CLAROT	85	Chimie analytique
Joël DUCOURNEAU	85	Biophysique, Acoustique, Audioprothèse
Raphaël DUVAL	87	Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE	87	Hématologie, Biologie cellulaire
Luc FERRARI	86	Toxicologie
Pascale FRIANT-MICHEL	85	Mathématiques, Physique
Christophe GANTZER	87	Microbiologie
Frédéric JORAND	87	Eau, Santé, Environnement
Isabelle LARTAUD	86	Pharmacologie
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER	87	Biochimie
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	Chimie thérapeutique
Anne SAPIN-MINET <sup>#</sup>	85	Pharmacie galénique
Bertrand RIHN	87	Biochimie, Biologie moléculaire

**MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

Caroline LAROYE	82	Biologie cellulaire oncologique
Julien PERRIN	82	Hématologie biologique
Loïc REPPEL	82	Biothérapie
Marie SOCHA	81	Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique

**MAITRES DE CONFÉRENCES**

Xavier BELLANGER <sup>H</sup>	87	Parasitologie, Mycologie médicale
Emmanuelle BENOIT <sup>H</sup>	86	Communication et Santé
Isabelle BERTRAND <sup>H</sup>	87	Microbiologie
Michel BOISBRUN <sup>H</sup>	86	Chimie thérapeutique
Cédric BOURA <sup>H</sup>	86	Physiologie
Sandrine CAPIZZI	87	Parasitologie
Antoine CAROF	85	Informatique
Frédérique CHANGEY	87	Microbiologie
Sébastien DADE	85	Bio-informatique
Natacha DREUMONT <sup>H</sup>	87	Biochimie générale, Biochimie clinique
Florence DUMARCAY <sup>H</sup>	86	Chimie thérapeutique
François DUPUIS <sup>H</sup>	86	Pharmacologie
Reine EL OMAR	86	Physiologie
Adil FAIZ	85	Biophysique, Acoustique
Anthony GANDIN	87	Mycologie, Botanique
Caroline GAUCHER <sup>H</sup>	86	Chimie physique, Pharmacologie
Stéphane GIBAUD <sup>H</sup>	86	Pharmacie clinique
Jérémie GOUYON	85	Chimie analytique
Thierry HUMBERT	86	Chimie organique
Olivier JOUBERT <sup>H</sup>	86	Toxicologie, Sécurité sanitaire

**ENSEIGNANTS (suite)**

Section CNU

\*

Discipline d'enseignement

Alexandrine LAMBERT	85	Informatique, Biostatistiques
Julie LEONHARD <sup>H</sup>	86/01	Droit en Santé
Balbine MAILLOU	85	Biophysique, Acoustique, Audioprothèse
Christophe MERLIN <sup>H</sup>	87	Microbiologie environnementale
Maxime MOURER <sup>H</sup>	86	Chimie organique
Coumba NDIAYE	86	Epidémiologie et Santé publique
Arnaud PALLOTTA	85	Bioanalyse du médicament
Marianne PARENT	85	Pharmacie galénique
Caroline PERRIN-SARRADO	86	Pharmacologie
Virginie PICHON	85	Biophysique
Sophie PINEL <sup>H</sup>	85	Informatique en Santé (e-santé)
Marie-Paule SAUDER	87	Mycologie, Botanique
Guillaume SAUTREY	85	Chimie analytique
Rosella SPINA	86	Pharmacognosie
Sabrina TOUCHET	86	Pharmacochimie
Mihayl VARBANOV	87	Immuno-Virologie
Marie-Noëlle VAULTIER <sup>H</sup>	87	Mycologie, Botanique
Emilie VELOT <sup>H</sup>	86	Physiologie-Physiopathologie humaines
Mohamed ZAILOU <sup>H</sup>	87	Biochimie et Biologie moléculaire

**PROFESSEUR ASSOCIE**

Julien GRAVOULET	86	Pharmacie clinique
------------------	----	--------------------

**MAITRE DE CONFÉRENCE ASSOCIE**

Pauline GILSON	82	Biologie cellulaire oncologique
----------------	----	---------------------------------

<sup>H</sup> Maître de conférences titulaire HDR

\* Disciplines du Conseil National des Universités :

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

## **SERMENT DE GALIEN**

**En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :**

**D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances**

**D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;**

**De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité**

**En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.**

**De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession**

**De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens**

**De coopérer avec les autres professionnels de santé**

**Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.**

**Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.**

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION  
AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE  
CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

# REMERCIEMENTS

A **Monsieur le Docteur Hubert GALMICHE**, directeur de thèse, je vous remercie de m'avoir permis de travailler sur ce sujet et de le finaliser, ainsi que de votre écoute et vos bons conseils sur ce travail et lors de mon passage dans le service. Je vous remercie également de me permettre de continuer à travailler avec vous à la Haute Autorité de Santé, c'est un immense honneur que de présenter mon travail effectué au sein du service.

A **Madame la Professeure Béatrice DEMORE**, présidente du jury et co-directrice, je vous remercie d'avoir pris le temps de discuter avec moi de mon parcours lors de mon internat. Après plusieurs soutenances de mémoires devant vous, je suis honorée de vous présenter ce dernier travail en tant qu'interne.

A **Madame le Docteur Clara JOLLY**, je te remercie de ces six mois passés en ta compagnie, dans le service très à part des dispositifs médicaux et de ta gentillesse. Finalement, c'est grâce à toi que j'ai décidé de rester dans le secteur du DM.

A **Monsieur le Professeur Erwan FLECHER**, je vous remercie sincèrement de votre aide sur les différentes parties de ce travail. Votre expertise et votre point de vue est une plus-value non négligeable.

A **mon père et ma mère**, je ne vous le dis sûrement pas assez, mais merci de votre soutien de tous les jours, de me donner les moyens pour réussir dans tous les domaines. C'est grâce à vous que je suis là aujourd'hui.

A **ma famille**, merci de m'avoir épaulé quand j'en avais besoin, de vos conseils avisés et de ces petites attentions qui me vont droit au cœur.

A **mes co-internes de Nancy**, merci à vous d'avoir illuminé mes journées à l'hôpital, nous avons passé de bons moments ensemble.

A **tous mes collègues du service d'évaluation des dispositifs de la HAS**, malgré des conditions de travail particulières, je vous remercie de m'avoir intégré au sein de l'équipe avec enthousiasme. Un grand merci à Quentin, Romain et Fabienne, de m'avoir permis de participer à l'aventure DACM et sans qui ce travail ne serait pas ce qu'il est.

Aux **copains nancéiens** et plus particulièrement Colombe, Élise, Manon, Camille et Clémence, sans qui Nancy n'aurait pas été pareil.

Aux **copains parisiens**, merci d'avoir été là durant ces dernières années, d'avoir été un sas de décompression, d'avoir écouté mes joies et mes peines.

A **Paulina**, merci d'avoir été là durant de nombreuses années, tu es la première personne à qui je pense quand je fais le bilan de ces années d'études, qui a marqué le plus ces années de fac et à qui je souhaite tout le meilleur.

A **Ladislav**, je te remercie de ton soutien de tous les jours, dans les bons comme les mauvais moments et j'espère qu'on continuera à faire un bout de chemin ensemble.

# Table des matières

INTRODUCTION.....	1
I. L'insuffisance cardiaque .....	2
A. Définition .....	2
B. Épidémiologie .....	3
C. Physiopathologie .....	4
1. Insuffisance cardiaque à fonction systolique préservée.....	4
2. Insuffisance cardiaque à fonction systolique altérée .....	5
3. Mécanismes compensateurs.....	5
D. Prise en charge de l'insuffisance cardiaque .....	6
1. Vue d'ensemble de la prise en charge de l'insuffisance cardiaque .....	6
2. Prise en charge par une assistance circulatoire mécanique.....	8
II. Les dispositifs d'assistance circulatoire mécanique de longue durée.....	13
A. Histoire des assistance circulatoires mécaniques de longue durée .....	13
B. Accès au marché et remboursement des dispositifs médicaux en France.....	15
1. Mise sur le marché des dispositifs médicaux .....	15
2. Modalités de prise en charge des DM en France .....	16
3. Études post-inscription et dispositifs médicaux .....	21
C. Évaluation de l'assistance circulatoire mécanique (hors dispositifs légers) .....	23
1. Contexte .....	23
2. Conclusion du rapport.....	24
D. Les DACM présents sur le marché français et évalués par la CNEDiMTS.....	25
1. Le dispositif JARVIK 2000 .....	25
2. Le dispositif HEARTMATE II (V2) .....	27
3. Le dispositif HEARTMATE 3.....	29
4. Le dispositif HEARTWARE HVAD.....	31
III. Les LVAD en France et à l'étranger : comparaison des résultats de données de vie réelle .....	33
A. Stratégie de recherche bibliographique.....	33
B. En France .....	35

1.	Données d'activité hospitalière issues de la base DIAMANT .....	35
2.	Résultats de l'EPI FRANCEMACS .....	38
3.	Le registre ASSIST-ICD.....	44
C.	A l'étranger .....	47
1.	Aux États-Unis : le registre INTERMACS .....	48
2.	Au Japon : le registre JMACS .....	56
3.	En Europe : le registre EUROMACS .....	60
4.	Le registre international IMACS .....	64
D.	Mise en perspective des données de vie réelle françaises et internationales .....	72
1.	Caractéristiques des populations.....	72
2.	Données d'efficacité .....	73
3.	Données de sécurité .....	73
4.	Limites de la comparabilité des données .....	74
5.	Conclusion .....	76
IV.	Réévaluation par la CNEDiMTS des DACM de longue durée .....	77
A.	Propositions d'actualisation des conditions de prise en charge .....	78
1.	Indications.....	78
2.	Centres et parcours de soins .....	78
B.	Données demandées pour le renouvellement.....	79
V.	DISCUSSION .....	80
A.	Utilisation des DAVG en France .....	81
1.	Des profils de patients différents .....	81
2.	L'impact du nouveau score cœur sur l'accès à la greffe des patients implantés avec un DAVG 81	
3.	Le facteur de l'âge .....	83
4.	Vers une implantation définitive de plus en plus fréquente.....	84
B.	Données de vie réelle et limites des registres.....	85
1.	Données de vie réelle.....	85
2.	Définition et classification des complications .....	86
C.	Limites de ce travail.....	87
D.	Perspectives.....	88

1. Un travail d'information pour un parcours de soins optimisé .....	88
2. Des avancées technologiques .....	89
3. Un recueil de données continu.....	91
4. Le besoin de données supplémentaires.....	91
5. Le déploiement d'IDE coordinateurs.....	92
CONCLUSION.....	93
BIBLIOGRAPHIE .....	94
ANNEXES .....	101

## **LISTE DES ABREVIATIONS**

ABM : Agence de Biomédecine

ACC : *American College of Cardiology*

ACM : Assistance circulatoire mécanique

AHA : *American Heart Association*

ARS : Agence régionale de santé

ASA/R : Amélioration du service attendu/rendu

AVC : Accident vasculaire cérébral

BCPIA : Ballon de contre pulsion intra-aortique

CAT : Cœur artificiel total

CEPS : Comité économique des produits de santé

CMS : *Centers for Medicare and Medicaid services*

CNEDiMTS : Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé

CNP-CTCV : Conseil national de professionnels de chirurgie thoracique et cardio-vasculaire

CSS : Code de la sécurité sociale

DAC : Dispositif d'assistance circulatoire

DACM : Dispositif d'assistance circulatoire mécanique

DAVD : Dispositif d'assistance ventriculaire droite

DAVG : Dispositif d'assistance ventriculaire gauche

DAVG-FP/FC : Dispositif d'assistance ventriculaire gauche à flux pulsatile/flux continu

DM : Dispositif médical

EACTS : *European Association for Cardiothoracic Surgery*

ECMO : *extracorporel membrane oxygenation* ou oxygénation par membrane extracorporelle

EI : Evènement indésirable

EPI : Etude post-inscription

ESC : *European Society of Cardiology*

FDA : *Food and Drug Administration*

FEVG : Fraction d'éjection du ventricule gauche

GHS : Groupe homogène de séjour

HAS : Haute Autorité de Santé

IC : Insuffisance cardiaque

IDE : Infirmier(e) diplômé(e) d'état

INTERMACS: *Interagency registry for Mechanically Assisted Circulatory Support*

ISHLT : *International Society for Heart and Lung Transplantation*

LPPR : Liste des produits et prestations remboursables

LVAD : *Left ventricular assist device* : dispositif d'assistance ventriculaire gauche

NR : Non renseigné

PMSI : Programme de médicalisation des systèmes d'information

SA/R : Service attendu/rendu

SSR : Soins de suite et réadaptation

STS : *Society of Thoracic Surgeons*

## Tables des figures

Figure 1 : Prise en charge de l'insuffisance cardiaque réfractaire par l'assistance circulatoire mécanique .....	11
Figure 2 : Classification des dispositifs médicaux par niveau de risque.....	16
Figure 3 : Mode de prise en charge des DM par l'Assurance maladie (source : HAS) .....	17
Figure 4 : Évaluation de l'ASA/ASR par la CNEDiMTS lorsque le SA/SR est suffisant (source : HAS) .....	20
Figure 5 : Pompe à sang JARVIK 2000.....	26
Figure 6 : Câble électrique percutané rétro-auriculaire du dispositif JARVIK 2000.....	26
Figure 7 : Pompe HEARTMATE II.....	28
Figure 8 : Pompe HEARTMATE II avec contrôleur et batteries externes .....	28
Figure 9 : Pompe centrifuge à lévitation magnétique du rotor HEARTMATE 3 .....	30
Figure 10 : Câble percutané reliant la pompe HEARTMATE 3 à son contrôleur système .....	30
Figure 11 : Pompe centrifuge HEARTWARE HVAD .....	31
Figure 12 : Moniteur de système du dispositif HEARTWARE HVAD .....	32
Figure 13 : Nombre de patients implantés par type de DAVG en France entre 2015 et 2019, données issues de DIAMANT.....	36
Figure 14 : Répartition des patients implantés avec un DAVG selon l'âge entre 2015 et 2019 .....	37
Figure 15 : Chronologie des registres .....	48
Figure 16 : Taux de patients implantés par un DACM monogauche à flux continu, transplantés, sous assistance ou sevrés du registre INTERMACS – Publication de Teuteberg 2020 <i>et al.</i> .....	53
Figure 17 : Taux de complication à 1 an par type de dispositif – Publication de Kormos 2019 <i>et al.</i> ..	54
Figure 18 : Pourcentage de patients affectés par la complication selon la chronologie de l'apparition de l'EI des patients du registre JMACS de juin 2010 à avril 2015 .....	59
Figure 19 : Complications survenant dans les 3 premiers mois post implantation dans le registre IMACS – Publication de Mirza 2020 <i>et al.</i> .....	69
Figure 20 : Complications survenant 3 mois post implantation dans le registre IMACS - Publication de Mirza 2020 <i>et al.</i> .....	70

## Table des tableaux

Tableau 1 : Description des classes de la New York Heart Association .....	3
Tableau 2 : Description des profils INTERMACS .....	9
Tableau 3 : Titres de la LPPR .....	18
Tableau 4 : Stratégie de recherche bibliographique .....	34
Tableau 5 : Nombre total de patients implantés avec un DAVG entre 2015 et 2019 .....	36
Tableau 6 : Moyenne d'âge des patients implantés selon le type de dispositif entre 2015 et 2019 .....	37
Tableau 7 : Actes correspondant à la pose d'un DACM monoventriculaire .....	39
Tableau 8 : Caractéristiques des patients du registre FRANCEMACS implantés avec un dispositif monoventriculaire gauche intracorporel.....	40
Tableau 9 : Taux de survie des patients implantés avec DACM .....	42
Tableau 10 : Devenir des patients du registre FRANCEMACS à la fin de la durée de suivi de 2 ans..	43
Tableau 11 : Complications survenues chez les patients du registre FRANCEMACS jusqu'à la fin du suivi de 2 ans.....	43
Tableau 12 : Taux de complication à 1 an dans le registre FRANCEMACS .....	43
Tableau 13 : Caractéristiques des patients du registre ASSIST-ICD de 2007 à 2016.....	46
Tableau 14 : Complications survenues pendant le suivi des patients du registre ASSIST-ICD.....	46
Tableau 15 : Caractéristiques des patients implantés par un DACM gauche du registre INTERMACS entre 2008 et 2018.....	51
Tableau 16 : Taux de survie des patients implantés par un DACM monogauche à flux continu du registre INTERMACS entre 2008 et 2018.....	52
Tableau 17 : Taux de survie du registre INTERMACS selon le profil INTERMACS et la stratégie d'implantation.....	52
Tableau 18 : Nombre de complications selon le type de pompe et le moment de survenue des patients implantés par un DACM monogauche à flux continu du registre INTERMACS entre 2008 et 2017 – Publication de Kormos 2019 <i>et al.</i> .....	54
Tableau 19 : Causes principales de décès des patients inclus dans le registre INTERMACS entre juin 2006 et décembre 2017 – Publication de Kormos 2019 <i>et al.</i> .....	55
Tableau 20 : Caractéristiques des patients du registre JMACS de juin 2010 et avril 2015 .....	58
Tableau 21 : Taux de survie selon le profil INTERMACS des patients du registre JMACS de juin 2010 à avril 2015.....	58
Tableau 22 : Nombre d'évènements à 1 an.....	59
Tableau 23 : Causes principales de décès des patients du registre JMACS de juin 2010 à avril 2015..	60
Tableau 24 : Caractéristiques des patients du registre EUROMACS de 2011 à 2016.....	62

Tableau 25 : Complications du registre EUROMACS selon la chronologie de survenue en post implantation, de 2011 à 2016.....	63
Tableau 26 : Causes de décès des patients du registre EUROMACS.....	64
Tableau 27 : Caractéristiques des patients du registre IMACS de 2013 à 2017.....	66
Tableau 28 : Taux de survie par région et type de dispositif du registre IMACS – Publication de Mirza 2020 <i>et al.</i> ....	67
Tableau 29 : Taux de survie selon le type de dispositif des patients du registre IMACS – Publication de Goldstein 2019 <i>et al.</i> ....	68
Tableau 30 : Taux de survie par profil INTERMACS et stratégie d'implantation dans le registre IMACS, de 2013 à 2017 – Publication de Goldstein 2019 <i>et al.</i> .....	68
Tableau 31 : Complications du registre IMACS par type de dispositif et délai de survenue – Publication de Goldstein 2019 <i>et al.</i> ....	70
Tableau 32 : Causes principales de décès par type de dispositif du registre IMACS.....	71
Tableau 33 : Causes principales de décès selon les régions du registre IMACS – Publication de Mirza 2020 <i>et al.</i> .....	72
Tableau 34 : Définitions des complications des différents registres.....	75

## INTRODUCTION

L'insuffisance cardiaque est une maladie chronique concernant plus d'un million de patients en France (1). Cause de nombreux décès, cette pathologie entraîne également de nombreuses hospitalisations ayant des conséquences importantes, que ce soit au niveau humain, médical ou économique.

Les symptômes de cette pathologie engendrent une perte importante de qualité de vie des patients, notamment au stade terminal. Pour cette population, chez qui un traitement médical optimal n'est plus suffisant, la transplantation cardiaque est le traitement curatif de référence.

Dans un contexte de pénurie de greffons, les dispositifs d'assistance circulatoire mécanique (DACM) de longue durée trouvent leur place dans la stratégie thérapeutique, permettant d'allonger la survie des insuffisants cardiaques réfractaires à un traitement médical optimal. Cette technologie a fait l'objet d'une évaluation par la Haute Autorité de Santé il y a une dizaine d'années, rendant un avis favorable à l'inscription de ces dispositifs sur la liste des produits et prestations remboursables (LPPR).

Le renouvellement simultané de l'inscription des DACM sur la LPPR, en parallèle de la mise en place d'un nouveau score d'attribution des greffons cardiaques et de la disponibilité des résultats de l'étude post inscription FRANCEMACS, a conduit la Haute Autorité de Santé (HAS) à revoir les conditions de prise en charge des DACM de longue durée.

Ce travail contribue à cette réévaluation, en répondant à un des objectifs de la feuille de route : la mise en perspective des données de FRANCEMACS avec les données disponibles à l'international. Se focalisant sur les DACM monoventriculaires gauches, une analyse des résultats de vie réelle au travers des registres français et étrangers est menée ici.

Dans un premier temps, une description de la pathologie sera effectuée. Puis, une partie sera consacrée aux DACM en France. L'analyse des données de vie réelle aura lieu dans une troisième partie, avec l'étude des différents registres. Enfin, le rapport d'évaluation des DACM ayant été publié, les principales conclusions émises par la HAS seront reprises ici.

# **I. L'insuffisance cardiaque**

## **A. Définition**

L'insuffisance cardiaque (IC) est un syndrome clinique traduisant l'incapacité du cœur à pomper le sang pour l'envoyer dans l'organisme (2).

Les patients peuvent présenter des symptômes cliniques généraux tels que la dyspnée ou la fatigue associés à des signes plus spécifiques de la maladie comme des œdèmes périphériques, une hépatomégalie, ou encore une tachycardie (liste non exhaustive). Ces symptômes sont la résultante d'une anomalie cardiaque de nature structurelle et/ou fonctionnelle, qui entraîne une augmentation de la pression artérielle et/ou une diminution du débit cardiaque.

Les principaux éléments de diagnostic pour confirmer la maladie sont l'électrocardiogramme, qui permet de mettre en évidence l'anomalie cardiaque, la mesure de la fraction d'éjection par échographie Doppler ainsi que le dosage sanguin des peptides natriurétiques (qui se révèlent alors élevés).

Plusieurs terminologies de l'insuffisance cardiaque existent, selon que l'on se réfère à la fraction d'éjection, à la durée dans le temps de la survenue des signes cliniques ou encore la sévérité des symptômes.

La terminologie historique de l'IC est basée sur la mesure de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG). Une FEVG considérée comme normale est  $\geq 50\%$ . En cas d'IC sans altération de la FEVG, on parlera d'IC à fraction d'éjection préservée. Si celle-ci est  $< 40\%$ , l'IC est dite à FEVG réduite ou basse. Entre 40 et 50 %, il s'agit d'une IC à fraction d'éjection moyenne.

L'IC peut être aiguë ou chronique, en fonction de l'apparition des symptômes. L'IC aiguë est généralement définie comme une apparition soudaine des symptômes de l'IC (infarctus du myocarde, insuffisance mitrale aiguë) ou un changement brutal de ces derniers (exacerbation ou décompensation de la maladie), nécessitant une intervention médicale urgente (3). À l'inverse, l'IC chronique réfère à une situation stable, le patient pouvant être asymptomatique ou traité mais sans évolution depuis au moins un mois.

En fonction de la sévérité des symptômes, l'IC sera catégorisée en 4 stades selon la classification fonctionnelle de la New York Heart Association (NYHA) (tableau 1) (4).

Tableau 1 : Description des classes de la New York Heart Association

Niveau de classe	Description
Classe I	Aucune limitation des activités physiques. Les activités ordinaires n'entraînent ni fatigue, ni palpitation, ni dyspnée
Classe II	Limitation légère de l'activité physique. Confortable au repos. Les activités quotidiennes sont associées à de la fatigue, des palpitations, de la dyspnée
Classe III	Limitation marquée de l'activité physique. Confortable au repos. Une activité moins intense que d'habitude provoque de la fatigue, des palpitations ou de la dyspnée
Classe IV	Incapacité d'exercer une activité physique sans gêne. Symptômes d'insuffisance cardiaque au repos. La gêne augmente lors de la pratique d'une activité physique.

## B. Épidémiologie

La prévalence de l'insuffisance cardiaque dépend des différents types d'IC (aigue ou chronique, à fraction d'éjection conservée, moyenne ou réduite). L'*European Society of Cardiology* (ESC) estime la prévalence de cette pathologie à 1-2 % de la population adulte dans les pays développés (2) et toucherait plus de 10 % des patients âgés de plus de 70 ans. En France, Santé publique France estime à 2,3 % la population touchée par l'IC (5), soit plus d'un million de personnes. Cette prévalence ne cesse d'augmenter avec le vieillissement de la population.

En 2010, 23 882 décès par IC, étaient recensés, dont une majorité de femmes (60,9 %) et 67,1 % de la population était âgée de 85 ans et plus au moment de la survenue du décès (6). Le taux brut de mortalité pour IC était de 36,9 pour 100 000 habitants. Néanmoins, une diminution importante de la mortalité par IC entre 2000 et 2010 (variation de -32,4 %) a été notifiée. La DREES faisait état d'une diminution de 36 % du taux standardisé de mortalité chez les hommes et chez les femmes entre 2000 et 2013 (7).

L'IC est une cause fréquente d'hospitalisation, plus de 160 000 personnes seraient hospitalisés pour cause d'IC par an. Le rapport de la DREES de 2014 mentionnait un taux d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque de 13 % pour les 65-84 ans et de 30 % pour les plus de 85 ans, avec une répartition homme – femme équivalente (8).

A l'aide des données issues du système d'information de l'Assurance maladie, plusieurs études ont permis de quantifier les décès après hospitalisation. L'étude de Tuppin 2014 *et al.* comptait

152 601 hospitalisations pour insuffisance cardiaque sur l'année 2009, dont 70 000 patients hospitalisés pour la première fois pour IC, avec un taux de mortalité hospitalière de 20,4 % chez les plus de 80 ans (9). Feldman *et al.*, en 2015, recensait sur un total de 121 183 patients hospitalisés pour la première fois pour cause d'IC, 8 % de décès avec 5,8 % survenus dans ces 30 premiers jours d'hospitalisation (10).

La mortalité des patients atteints d'IC reste importante, environ 73 000 décès par an (6), et une des causes principales de décès chez les personnes âgées, malgré l'existence de nombreux traitements, médicamenteux ou par dispositif médical.

### C. Physiopathologie

L'insuffisance cardiaque est une maladie multifactorielle, causée le plus souvent par des anomalies myocardiques entraînant une dysfonction ventriculaire systolique et/ou diastolique. D'autres causes, tel qu'une atteinte du péricarde, des voies de conduction nerveuses, ou des valves cardiaques, peuvent engendrer cette pathologie.

L'évolution insidieuse de la maladie résulte de modifications anatomiques et biologiques compensant ces anomalies cardiaques.

#### 1. Insuffisance cardiaque à fonction systolique préservée

La fonction systolique est dite préservée lorsque sa mesure, la FEVG, est supérieure à 50 %. Dans ce cas, l'IC, appelée également IC diastolique, est due à une diminution du remplissage du ventricule gauche pendant la diastole (11). Ce remplissage imparfait est le résultat de plusieurs phénomènes anormaux :

- Une altération de la relaxation du ventricule,
- Une mauvaise compliance du myocarde,
- Une dysfonction vasculaire avec une rigidification du système artériel entraînant une réponse contractile insuffisante.

## 2. Insuffisance cardiaque à fonction systolique altérée

Une IC à fonction systolique altérée est l'association de symptômes d'IC et d'une FEVG inférieure à 40 %. Il s'agit de l'IC la plus fréquemment retrouvée chez les patients. L'atteinte de la fonction systolique résulte :

- D'un défaut de contractilité du myocarde (cardiomyopathie dilatée ou ischémique, myocardite) ;
- D'une surcharge volumétrique du ventricule qui doit éjecter davantage de sang, lors de phénomènes de régurgitation (insuffisance mitrale) et d'une surcharge barométrique en cas d'augmentation des résistances périphériques (hypertension artérielle).

Ces mécanismes, causes de la dysfonction du ventricule, touchent soit le ventricule gauche entraînant une insuffisance ventriculaire gauche (la plus fréquente), soit le ventricule droit. Souvent, une défaillance ventriculaire droite est causée par une insuffisance ventriculaire gauche évolutive. Lorsque les deux ventricules sont atteints, l'insuffisance cardiaque est dite biventriculaire (ou globale).

Les deux situations (fonction systolique préservée ou altérée) conduisent à un épuisement du muscle cardiaque, qui devient incapable d'assurer un débit cardiaque suffisant.

## 3. Mécanismes compensateurs

Pour compenser cette défaillance cardiaque, l'organisme met en place des mécanismes neuro-hormonaux mais également des modifications structurelles du cœur pour s'adapter à la baisse du débit cardiaque.

L'IC entraîne l'activation de deux systèmes neuro-hormonaux opposés : les systèmes vasoconstricteurs et vasodilatateurs.

Les deux principaux systèmes vasoconstricteurs sont le système sympathique et le système rénine-angiotensine-aldostérone. Ils provoquent une vasoconstriction systémique pour maintenir la pression artérielle. Le système sympathique, par l'action des catécholamines, a des actions inotrope et chronotrope positives avec une vasoconstriction périphérique pour assurer la perfusion sanguine d'autres organes dit « nobles » (cerveau, cœur).

Le système rénine-angiotensine-aldostérone entraîne une rétention hydro-sodée au niveau rénal pour maintenir une volémie suffisante et ainsi augmenter la pré-charge cardiaque. D'autres systèmes vasoconstricteurs comme celui de l'arginine-vasopressine et de l'endothéline entrent en jeu pour le maintien du débit cardiaque. A long terme, ces effets vasoconstricteurs sont délétères car ils provoquent une augmentation de la post charge et du travail du cœur, pouvant aggraver l'insuffisance cardiaque.

Les systèmes vasodilatateurs comprennent les facteurs peptidiques natriurétiques, les prostaglandines et les kinines et ont pour effet de s'opposer aux effets des systèmes vasoconstricteurs.

Outre ces mécanismes neuro-hormonaux, des modifications structurelles du ventricule défaillant sont constatées. Ce remodelage ventriculaire conduit à une dilatation ventriculaire pour compenser la surcharge volumétrique et à une hypertrophie du muscle myocardique avec un épaississement de la paroi cardiaque. A un stade tardif de la maladie, le ventricule apparaît très dilaté, avec une paroi fine et amincie, fibreuse et peu contractile.

#### D. Prise en charge de l'insuffisance cardiaque

Les objectifs de la prise en charge de ces patients sont de soulager les symptômes, améliorer leur qualité de vie, prévenir les hospitalisations et réduire la mortalité. De nombreuses recommandations internationales et nationales, telles que *l'American Heart Association* (AHA), *l'American College of Cardiology* (ACC) (12), *l'European Society of Cardiology* (ESC) (2), la Société Française de Cardiologie (SFC) (13) décrivent les différentes étapes de cette prise en charge.

##### 1. Vue d'ensemble de la prise en charge de l'insuffisance cardiaque

Dans ses recommandations de 2016 reprises par la SFC, l'ESC a élaboré un algorithme thérapeutique, reporté en annexe de ce document (2). Une actualisation de ces recommandations est attendue pour 2021. En France, les professionnels de santé peuvent s'appuyer sur le guide du parcours de soins de l'insuffisance cardiaque de la Haute Autorité de Santé (14).

La prise en charge thérapeutique des patients insuffisants chroniques débute par l'information du patient et son éducation thérapeutique. Un traitement non pharmacologique est mis en place (éviter l'automédication, mesures hygiéno-diététiques, pratique d'une activité sportive) ainsi qu'un traitement médical en fonction de la symptomatologie de la pathologie (14).

Dans le cas de l'IC chronique symptomatique à FEVG réduite (classe NYHA II à IV), l'utilisation de molécules reconnues comme efficaces est bien codifiée. Les médicaments de l'insuffisance cardiaque visent à inhiber les mécanismes neuro-hormonaux décrits ci-dessus pour diminuer l'aggravation de la pathologie, comme par exemple les inhibiteurs du système rénine-angiotensine et les  $\beta$ -bloquants.

Si le traitement médical, souvent préféré par les patients, est jugé insuffisant, un traitement par dispositif médical, comme un défibrillateur cardiaque implantable ou de resynchronisation cardiaque, est également à discuter (14).

Dans le cas d'une décompensation cardiaque aiguë (myocardite, infarctus du myocarde), la détérioration rapide des constantes hémodynamiques nécessite une hospitalisation du patient et, en cas de choc cardiogénique, l'intervention d'une équipe de réanimation. Le traitement est symptomatique, vise à éviter l'hypoperfusion des organes, comme le cerveau, qui pourrait avoir des conséquences irréversibles. L'ESC oriente la prise en charge en fonction de la présence ou de l'absence de congestion et/ou d'hypoperfusion (2).

Cependant, les traitements évoqués ci-dessus peuvent s'avérer insuffisants. En cas de symptômes persistants malgré un traitement médical optimal, pour des patients en IC réfractaire, la transplantation cardiaque reste le traitement de référence. L'accès y est cependant restreint, au vu du nombre croissant de patients dans le besoin et du faible nombre de greffons. L'implantation d'un dispositif d'assistance circulatoire mécanique peut être alors proposée au patient, pour améliorer sa qualité de vie en attente d'un nouveau cœur. Aujourd'hui, le DACM est également proposé aux patients ne pouvant accéder à la transplantation à cause de comorbidités la contre-indiquant.

La transplantation cardiaque est indiquée chez des patients en IC terminale lorsque celle-ci est irréversible et menace l'espérance de vie du patient. Certaines conditions sont requises pour bénéficier d'un nouveau cœur, car les greffons restent une ressource limitée. C'est pourquoi les patients sont inscrits sur liste d'attente, gérée par l'Agence de Biomédecine (ABM), agence publique nationale de l'Etat.

Les règles d'attribution des greffons ont été modifiées en 2018 (15). Ce nouveau score national d'attribution des greffons cardiaques (SNAGC), aussi appelé « score cœur », vise une meilleure répartition des greffons au niveau du territoire français et un accès équitable à la transplantation pour tous les patients. Il est calculé en 4 étapes, avec d'abord le calcul de l'index de risque cardiaque ICAR, puis le calcul du score cardiaque composite brute (qui intègre la situation clinique d'un patient avec un DACM), le calcul du score cardiaque composite pondéré et enfin le calcul final du SNAGC.

Le score cardiaque composite brut comporte 4 composantes mutuellement exclusives : composante adulte standard, Expert adulte (XPCA), pédiatrique standard et Expert pédiatrique (XPCP). Dans le cas d'un patient implanté avec un DAC avec un sur-risque de mortalité, la composante Expert adulte sera utilisée et permettra l'attribution de points supplémentaires et donc de remonter sur la liste d'attente. Les situations cliniques pouvant faire l'objet de la composante Expert Adulte figurent en annexe. Avec ce nouveau score cœur, en 2019, 8,7 % des nouveaux inscrits sur liste d'attente étaient implantés avec une assistance monoventriculaire et 8,2 % ont pu être transplantés (16).

Ces thérapeutiques d'exception (greffe et assistance circulatoire de longue durée) sont soumises à autorisation, et réservées à ce jour aux seuls établissements de santé habilités. Tout au long de sa prise en charge et pour optimiser ses soins, le patient est donc accompagné par une équipe multidisciplinaire qui évalue le patient à l'éligibilité d'une technique, notamment lorsque la question de l'assistance circulatoire vient se poser.

L'éducation thérapeutique de ces patients s'inscrit dans le cadre d'une prise en charge globale, pour un patient à un stade chronique ou après un épisode aigu. Elle consiste à informer le patient sur sa pathologie, reconnaître les signes d'aggravation, à gérer son traitement afin qu'il soit actif dans la gestion de sa maladie (17). Un réseau de professionnels de santé (hospitaliers et de ville) entoure le patient et lui permet d'être acteur dans prise en charge.

## 2. Prise en charge par une assistance circulatoire mécanique

L'assistance circulatoire est une alternative, temporaire ou définitive, à la transplantation cardiaque. Sa fonction est d'assurer la perfusion sanguine des tissus permettant de maintenir le bon fonctionnement des organes et ainsi la survie des patients.

Elle est envisagée pour des patients en IC terminale (les termes IC réfractaire ou avancée sont équivalents), pour qui les traitements précédents ne se sont pas montrés efficaces.

#### a) Classification selon les profils INTERMACS

L'*Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support* (INTERMACS) propose une classification autre que celle de la classe IV de la NYHA, qui est insuffisante pour déterminer le traitement adapté au patient souffrant d'IC avancée (18). Il existe 7 profils INTERMACS, décrits dans le tableau 2 ci-dessous.

Tableau 2 : Description des profils INTERMACS

Profil	Nom	Description
<b>I</b>	Choc cardiogénique "crash and burn"	Hypotension menaçant le pronostic vital et réfractaire aux inotropes IV
<b>II</b>	Déclin progressif	Inotropes IV nécessaires en cas d'aggravation de la fonction des organes vitaux
<b>III</b>	Stable mais inotrope dépendant	Stabilité de la pression artérielle et de la fonction des organes vitaux mais échec du sevrage des inotropes IV
<b>IV</b>	Symptômes au repos	Symptômes au repos ou durant les activités de la vie quotidienne. Besoin de diurétiques à forte dose
<b>V</b>	Intolérant à l'effort	Incapacité d'exercer une activité demandant un effort supérieur à celui des activités quotidiennes. Pas de gêne durant les activités de la vie quotidienne
<b>VI</b>	Effort limité	Confortable au repos, pas de gêne durant les activités quotidiennes mais vite limité par la fatigue lors d'une activité
<b>VII</b>	Classe NYHA III avancée	Confortable dans la pratique d'une activité mais limité à un effort léger

Le temps imparti de prise en charge par une ACM est déterminé par le type de profil (en annexe). Les praticiens n'ont que quelques heures pour prendre en charge un patient présentant un choc cardiogénique tandis que le temps de la réflexion est laissé au patient avec un profil INTERMACS IV et plus.

## b) Situations cliniques

L'assistance circulatoire mécanique peut être utilisée dans plusieurs situations cliniques, en fonction de l'état du patient et de la disponibilité d'un greffon cardiaque.

- En attente de récupération

Un patient en situation aigue (choc cardiogénique, infarctus du myocarde, myocardite), peut nécessiter une assistance mécanique dans l'attente de la récupération myocardique (*bridge to recovery* ou pont à la récupération). Un DACM de courte durée sera à privilégier si la récupération est estimée rapide, ou un DACM de longue durée si la récupération sera jugée plus lente et si un dispositif temporaire a été précédemment mise en place. Dans ce dernier cas, on parlera de pont vers une assistance de longue durée, également appelée *bridge to bridge* ou *bridge to decision*.

- En attente de transplantation

Dans le cas d'un patient pouvant être inscrit sur la liste d'attente de l'ABM mais dont la situation cardiaque ne lui permet pas de vivre sans assistance, un DACM est implanté en *bridge to transplant* ou pont à la transplantation. L'ACM soutient le cœur malade pendant quelques semaines ou quelques mois dans l'attente de l'attribution d'un greffon.

Dans cette situation, il est maintenant reconnu le cas du patient n'étant pas encore inscrit sur liste mais pouvant être un candidat potentiel (19). Dans ce cas, la stratégie est le *bridge to candidacy* ou candidat potentiel à la transplantation. Ces patients peuvent cependant ne jamais remplir les conditions leur permettant d'accéder à la transplantation, ou développent des complications la contre-indiquant. Pour les patients disposant déjà d'une assistance circulatoire de longue durée, leur dispositif deviendra alors définitif.

- Implantation définitive

Certains patients ne peuvent bénéficier de la transplantation à cause de comorbidités importantes ou une contre-indication au traitement immunosuppresseur. Ils se verront proposer un DACM de longue durée en *destination therapy* afin de permettre avant tout leur survie et d'améliorer leur qualité de vie et éviter des hospitalisations successives.

La prise en charge par une ACM est dictée par le temps imparti au patient selon son profil INTERMACS. Sur ce principe, en France, l'ACM est indiquée :

- En situation aigue, par exemple lors d'un choc cardiogénique survenant durant un épisode d'infarctus du myocarde, qui est lié à une défaillance aigue de la pompe cardiaque, entrainant une hypoperfusion tissulaire.
- En situation d'insuffisance cardiaque chronique.

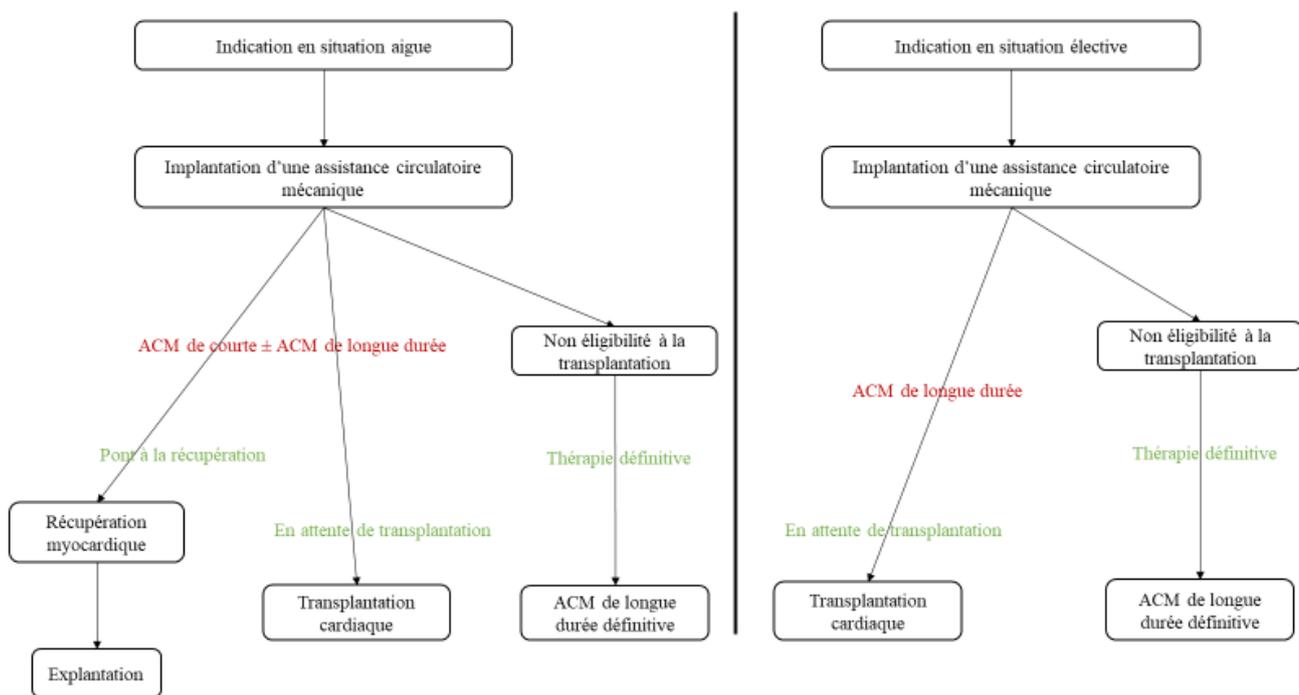


Figure 1 : Prise en charge de l'insuffisance cardiaque réfractaire par l'assistance circulatoire mécanique

Néanmoins, en pratique clinique, il n'existe pas de voie « fixe ». Un patient initialement implanté en attente de transplantation pourra ne plus accéder à la greffe. Le dispositif sera alors son traitement définitif (20).

### c) Assistances circulatoires de courte durée

L'ACM de courte durée (ou temporaire) n'est destinée à soutenir la fonction cardiaque que de façon transitoire, sur un horizon temporel se comptant en jours. Les patients sont en état

d'urgence, comme par exemple en choc cardiogénique (suite à une cardiomyopathie ou une intoxication médicamenteuse) ou en arrêt cardiaque réfractaire (21).

Les dispositifs d'ACM de courte durée (DACM dit « légers ») recommandés par l'ESC sont les suivants :

- Le ballon de contre pulsion intra aortique (BCPIA),
- L'Extracorporeal Membrane Oxygenation veno-artérielle (VA-ECMO)
- La pompe axiale transvalvulaire Impella.

Les dispositifs d'ACM de courte durée peuvent être utilisés pour stabiliser un patient très instable, comme pont à la décision, en attente de récupération, avant un DACM de longue durée ou en attente de transplantation.

Ce travail ne portant pas sur les assistances circulatoires de courte durée, elles ne seront pas abordées dans le reste du document.

#### d) Assistances circulatoires de longue durée

Il existe plusieurs types de DACM de longue durée qui se différencient par certaines caractéristiques :

- Type de flux : débit pulsatile ou continu ;
- Fonction cardiaque suppléée : monoventriculaire droite ou gauche, biventriculaire ;
- Localisation de la pompe : paracorporelle, intracorporelle ou orthotopique (dans ce dernier cas, le dispositif est implanté à la place du cœur dans la cavité thoracique).

Les caractéristiques techniques des dispositifs monoventriculaire gauches seront décrites plus loin dans le document.

La décision d'implanter un DACM chez un patient repose sur l'avis d'une équipe multidisciplinaire, présente au sein d'établissements hospitaliers habilités. Seuls ces centres, habilités à pratiquer la transplantation cardiaque, sont autorisés à implanter ces dispositifs d'assistance de longue durée. En 2015, le National Institute for Health and Care Excellence (NICE) recommandait l'évaluation et la sélection des patients pouvant bénéficier de cette

thérapie par une équipe médicale incluant un cardiologue spécialisé dans l'insuffisance cardiaque, un anesthésiste et un chirurgien cardiaque (22).

L'utilisation des DACM a permis d'améliorer considérablement la survie et la qualité de vie des patients atteints d'IC terminale (23). Le retour à domicile et la reprise des activités quotidiennes sont possibles pour le patient, notamment pour ceux implantés avec les dernières générations de pompes monoventriculaires gauches. Cependant, étant donnée les caractéristiques techniques de ces dispositifs, les patients restent exposés à des complications fréquentes et potentiellement graves. Leur retour à domicile doit s'accompagner d'une démarche d'éducation thérapeutique et d'un soutien dans les premiers temps, pour limiter les effets indésirables connus.

En France, tout dispositif médical implantable fait l'objet d'une évaluation de leur efficacité et de leur sécurité par les autorités de santé.

## **II. Les dispositifs d'assistance circulatoire mécanique de longue durée en France**

### **A. Histoire des assistance circulatoires mécaniques de longue durée**

Même si le concept de cœur artificiel est connu depuis le début du 19<sup>ème</sup> siècle, ce n'est qu'en 1957 que Kolff a mis au point le premier cœur artificiel total (CAT), expérimenté sur un chien (24).

La première implantation d'un cœur artificiel partiel chez l'homme a été réalisée par Liotta en 1963. Le dispositif était alors une pompe pneumatique intra thoracique reliant l'oreillette gauche à l'aorte thoracique descendante.

Bernard deBakey, en 1966, réalisa l'implantation d'une pompe pneumatique intracorporelle chez une patiente sous CEC, lui permettant de récupérer sa fonction myocardique (pont à la récupération) (25).

En 1969, l'implantation du premier cœur artificiel total, placé en position orthotopique, permit à un patient de survivre jusqu'à la transplantation cardiaque, ouvrant désormais l'indication de pont à la transplantation aux assistances circulatoires mécaniques. Ce succès fut réitéré chez un patient de 21 ans, en 1978, avec un dispositif intracorporel reliant l'apex du ventricule gauche à l'aorte abdominale sous rénale.

Copeland *et al.* rapportèrent en 1985 le premier succès du modèle JARVIK 7 (CAT) en pont à la transplantation.

Les complications des ACM ainsi que des notions de qualité de vie du patient apparurent avec le cas de Barney Clark en 1982 lorsque celui-ci, ne pouvant bénéficier d'une transplantation cardiaque à cause de nombreuses comorbidités, décéda d'une défaillance multiviscérale 112 jours après l'implantation du JARVIK 7. Ce cas fut suivi de 3 autres, entraînant l'interdiction par la *Food and Drug Administration* (FDA) de l'utilisation d'un cœur artificiel total en implantation définitive. Cette suspension fut levée en 2001 avec l'implantation définitive d'un CAT chez un homme de 59 ans.

Les premiers DACM imitaient le flux pulsatile de la circulation sanguine, c'est encore le cas à ce jour de certains dispositifs comme le cœur artificiel total SYNCARDIA ou encore le dispositif paracorporel EXCOR. Aujourd'hui, ces dispositifs sont de moins en moins nombreux, pour une implantation majoritaire de DACM à flux continu, moins volumineux, dont le risque de mortalité est plus faible et entraînant moins de complications (26).

Les dispositifs d'assistance circulatoire, comme tout dispositif médical disponible sur le marché français, suivent un parcours bien codifié avant d'être utilisé ou implanté chez un patient. Un DM doit répondre à des exigences réglementaires de sécurité avant de pouvoir être commercialisé en France, avec l'obtention du marquage CE.

A la suite de la mise en place de la tarification à l'activité (T2A) (27) et d'une modification du mode de financement des implants, les DACM peuvent être soumis à la procédure d'inscription sur la Liste des produits et prestations remboursables (LPPR).

En France, le premier DACM a été évalué en 2007 par la HAS en vue de son inscription sur la LPPR (28).

## B. Accès au marché et remboursement des dispositifs médicaux en France

### 1. Mise sur le marché des dispositifs médicaux

#### a) Réglementation européenne

En France, depuis les années 1990, les dispositifs médicaux étaient encadrés par deux directives européennes :

- la directive 90/385/CEE (29) du 20 juin 1990 relative à la mise sur le marché européen des dispositifs médicaux implantables actifs ;
- la directive 93/42/CEE (30) du 14 juin 1993 relative aux dispositifs médicaux.

Le règlement européen 2017/745 du 5 avril 2017, entré en vigueur le 26 mai 2021 (31), remplace ces directives. Outre l'harmonisation des pratiques européennes et une transparence des données améliorées, il renforce les exigences de l'évaluation clinique, pour s'assurer de la performance et sécurité du dispositif, notamment pour l'obtention du marquage CE.

#### b) Marquage CE

Les dispositifs médicaux sont répartis en 4 classes, en fonction de leur niveau de risque : classe I, IIa, IIb et III (figure 2). La classification prend en compte le caractère invasif du produit, la durée d'utilisation, la possibilité ou non de réutilisation, la visée thérapeutique ou diagnostique et la partie du corps concernée.

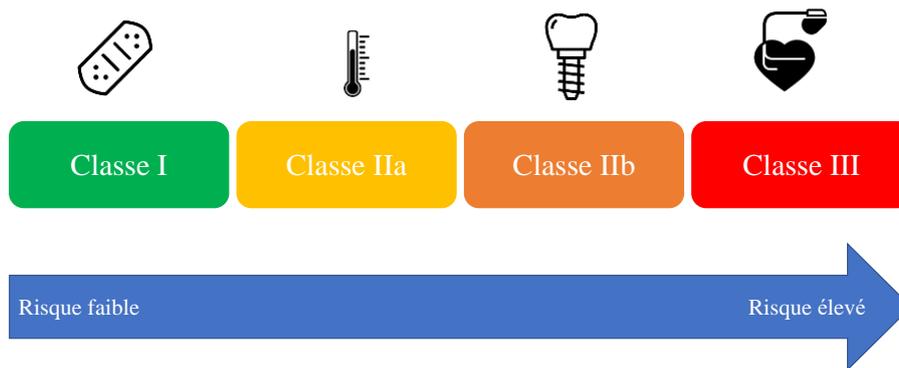


Figure 2 : Classification des dispositifs médicaux par niveau de risque

L'industriel doit déterminer la classe auquel appartient son dispositif, car de la classe du DM dépend la procédure d'évaluation pour l'obtention du marquage CE.

Le marquage CE permet la mise sur le marché de l'Union européenne du DM. Il est apposé sur le produit avant commercialisation et assure aux utilisateurs que le dispositif répond aux exigences en matière de performance et de sécurité telles qu'énoncées dans le règlement européen 2017/745.

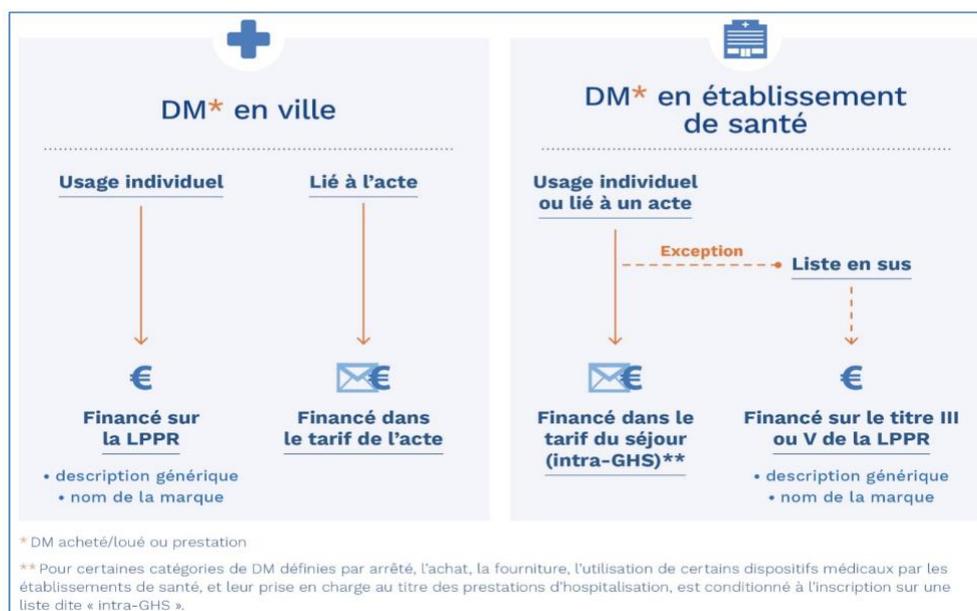
Pour tous les DM, excepté ceux de classe I, un certificat CE est délivré par un organisme notifié, organisme en charge d'évaluer la conformité du produit aux exigences de sécurité. Les DACM étant des dispositifs de classe III, leur mise sur le marché requiert donc un certificat CE et l'apposition du marquage sur le produit.

Une fois le dispositif commercialisé sur le marché européen, l'Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé (ANSM) est responsable de la surveillance du marché ainsi que de la matériovigilance sur le territoire français.

## 2. Modalités de prise en charge des DM en France

Un dispositif médical peut être commercialisé en Europe une fois le marquage CE obtenu. Cependant, l'obtention du marquage CE ne garantit en rien la prise en charge par les collectivités d'un état membre de l'Union Européenne.

En France, selon qu'un DM est utilisé en ville ou en établissement de santé (ES), les modalités de prise en charge diffèrent (figure 3).



**Figure 3 :** Mode de prise en charge des DM par l'Assurance maladie (source : HAS)

En ville, les DM à usage individuel sont pris en charge sur la Liste des Produits et Prestations remboursables (LPPR), tandis que ceux liés à un acte sont inclus dans le tarif de l'acte.

A l'hôpital, les DM utilisés sont financés principalement au travers de groupes homogènes de séjours (GHS), à l'exception faite de certains DM financés en plus du GHS (financement en sus).

a) Financement par les groupes homogènes de séjour

Le financement par GHS ne concerne que les établissements de santé. Il s'agit d'un forfait « fixe tout compris » qui englobe les DM et médicaments utilisés, les actes et examens réalisés etc. Aucune évaluation spécifique du DM n'est requise, leur prix est libre fixé par l'industriel, et négocié pour l'établissement de santé via des centrales d'achat ou directement par l'hôpital.

b) Financement par la LPPR

Les DM à usage individuel remboursés par l'Assurance maladie sont listés sur la LPPR. La LPPR précise également le cas échéant les modalités d'utilisation et de prescription du produit ainsi que les prestations qui peuvent être requises.

La LPPR est divisée en 5 parties, permettant de catégoriser les DM (tableau 3).

Tableau 3 : Titres de la LPPR

TITRE I	DM pour traitements à domicile, aides à la vies, aliments et pansements
TITRE II	Orthèses et prothèses
TITRE III	DM implantables, implants et greffons tissulaires d'origine humaine
TITRE IV	Véhicules pour handicapés physiques
TITRE V	DM implantables non éligibles au titre III de la LPPr

Si un fabricant ou distributeur du dispositif souhaite que ce dernier soit remboursé par l'Assurance maladie, il doit faire une demande d'inscription de son DM sur la LPPR. L'inscription, à l'initiative du demandeur, peut se faire selon deux modes : sous ligne générique ou sous nom de marque.

- L'inscription sous ligne générique :

Le DM inscrit est identifié selon son type (exemple : endoprothèse artérielle), ses indications et ses caractéristiques techniques. Aucun nom de marque ou de société n'apparaît. Si le DM répond à la description de la ligne générique (libellé, spécifications techniques minimales), le demandeur doit demander un code individuel pour l'identification du produit sur la LPPR et déclarer son inscription à l'ANSM en précisant le code obtenu (32).

- L'inscription sous nom de marque

Lorsque l'inscription sous ligne générique n'est pas réalisable (la description générique ne permet pas l'inscription du DM considéré), l'alternative est l'inscription sous nom de marque. Selon l'article R165-3 du Code de la sécurité sociale (CSS), il peut s'agir d'un DM à caractère innovant, d'un produit unique (sans équivalent sur le marché et ne permettant pas l'inscription sous ligne générique), ou pour assurer le suivi d'un dispositif, dans le cas d'un impact important sur les dépenses de l'Assurance maladie, pour des questions de santé publique.

Dans ce cas, la demande d'inscription nécessite le dépôt d'un dossier de demande de remboursement auprès du ministère de la santé et d'adresser une copie du dossier à la Haute Autorité de Santé.

- Cas particulier du financement par la liste en sus

Dans les établissements de santé, la plupart des DM sont inclus dans les GHS. Cependant, certains dispositifs innovants et/ou onéreux peuvent être pris en charge en sus du tarif GHS. Les DM doivent répondre aux trois critères principaux suivants : être utilisé majoritairement à l'hôpital, être innovant (amélioration du service attendu I, II ou III) et dépasser de plus de 30 % le tarif GHS (considéré ainsi comme onéreux). Ils peuvent alors être inscrits sur une liste dite « liste en sus » en plus d'être inscrits en parallèle au titre III ou V de la LPPR.

Les DACM sont des produits onéreux, justifiant leur inscription (ou renouvellement d'inscription) actuellement sous nom de marque.

#### a) Évaluation des dispositifs médicaux par la Haute Autorité de Santé

Au sein de la HAS, la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDiMTS) évalue les DM en vue de leur remboursement par l'Assurance maladie ainsi que leur bon usage. Elle examine la demande du fabricant ou demandeur en s'appuyant sur les données cliniques disponibles, tout en tenant compte du contexte scientifique et médical dans lequel s'inscrit le DM.

Un avis médico-technique est ensuite rendu par la CNEDiMTS, après évaluation, pour chaque indication, de deux principaux critères : le service attendu/rendu (SA/SR) et l'amélioration du service attendu/rendu (ASA/ASR) (33).

Le service attendu/rendu conditionne la prise en charge par l'Assurance maladie. Il doit être évalué pour chaque indication selon :

- L'intérêt du produit au regard de son effet (thérapeutique, diagnostique, ou de compensation du handicap) et de sa place dans la stratégie thérapeutique par rapport aux alternatives thérapeutiques disponibles ;

- L'intérêt de santé publique avec son impact sur la santé de la population (morbidité, mortalité, qualité de vie), sa capacité à répondre un besoin thérapeutique, son impact sur l'organisation du système de soins et celui sur les programmes de santé publique.

L'obtention d'un service attendu/rendu suffisant permet au DM d'être pris en charge par l'Assurance maladie. Le SA est obtenu lors d'une primo-inscription ou d'une modification des conditions d'inscription et le SR est attribué lors d'un renouvellement.

Lors d'un SA/SR suffisant, la CNEDiMTS attribue un niveau d'ASA/ASR par rapport à un comparateur (pouvant être un produit, un acte, une prestation, ou stratégie thérapeutique considérée comme la référence selon les données actuelles) (figure 4). L'ASA/ASR peut évoluer au cours du temps pour la même indication avec l'arrivée de nouveaux comparateurs. La CNEDiMTS vote une ASA/ASR par indication, qui peut être majeure (I), importante (II), modérée (III), mineure (IV) ou absente (V). Comme pour le SA, l'ASA est attribuée lors d'une primo-inscription ou d'une modification des conditions d'inscription et l'ASR lors d'un renouvellement. L'ASA est un des critères permettant au Comité économique des produits de santé (CEPS) du ministère de la Santé de fixer le prix d'un DM.

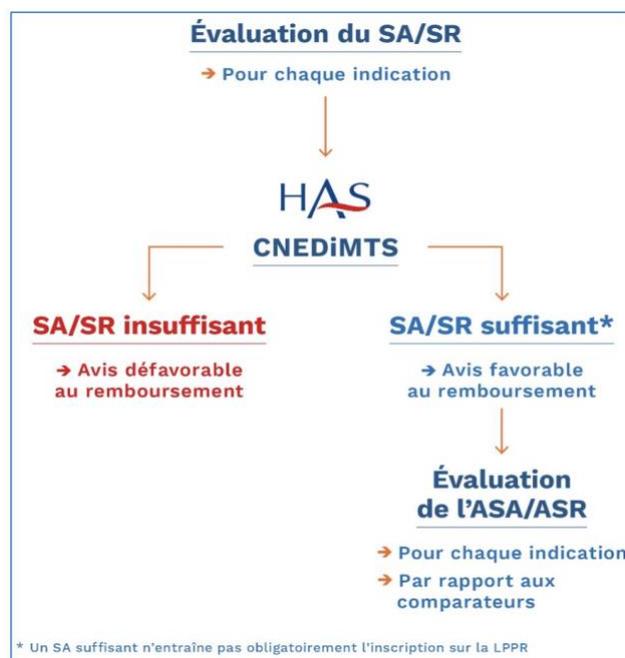


Figure 4 : Évaluation de l'ASA/ASR par la CNEDiMTS lorsque le SA/SR est suffisant (source : HAS)

Les DACM sont inscrits sur la LPPR depuis 2007. Dans le cadre de la réévaluation de ces dispositifs, les fabricants ont chacun déposé un dossier de demande de renouvellement en nom

de marque. La CNEDiMTS examine les demandes et doit se prononcer sur le service rendu et l'amélioration du service rendu.

b) Tarification des dispositifs médicaux par le Comité économique des produits de santé

Le CEPS est une entité interministérielle chargée du suivi des dépenses en termes de produits de santé. Il fixe le tarif des dispositifs médicaux pris en charge par l'Assurance maladie après négociation avec l'entreprise demandant le remboursement de son produit.

Les tarifs sont déterminés sur la base de plusieurs éléments : le niveau d'ASA, des volumes de ventes prévus ou constatés, le prix des comparateurs, les conditions d'utilisation, et le cas échéant, l'avis d'efficacité rendu par la Commission évaluation économique des produits de santé (CEESP) de la HAS.

Une fois le tarif du DM fixé par le CEPS, l'inscription sur la LPPR est effective quelques jours après la publication de l'arrêté le concernant au Journal officiel.

3. Études post-inscription et dispositifs médicaux

Des études complémentaires, nommées études post-inscription (EPI), peuvent être demandées par la CNEDiMTS lorsque celle-ci estime que les données apportées par le fabricant ou le demandeur, sont insuffisantes ou ne permettent pas de répondre entièrement aux interrogations de la Commission.

a) Aspects réglementaires et organisationnels des EPI des dispositifs médicaux

Ces demandes d'études post-inscription sont inscrites à l'article R.165-11-1 du Code de la Sécurité Sociale, retranscrites dans l'accord-cadre signé en 2011, en cours d'actualisation, entre le CEPS et les organisations professionnelles concernées par le DM (34). La CNEDiMTS est en droit de demander aux industriels des études complémentaires nécessaires au renouvellement

des dispositifs médicaux. La demande figure dans l'avis publié de la CNEDiMTS. Il arrive que le CEPS soit à l'initiative de cette demande d'EPI. Celle-ci est, alors formulée dans la convention signée par le CEPS et l'entreprise qui commercialise le DM.

Conformément aux dispositions de l'accord cadre une réunion de concertation entre le CEPS, la CNEDiMTS et l'entreprise, est organisée par le CEPS avant la mise en place de l'EPI. L'industriel y présente la composition du comité scientifique de l'étude, un calendrier prévisionnel des prochaines étapes ainsi que le schéma général de l'étude qu'il prévoit (35).

#### b) Contexte des études post-inscription

La HAS estime qu'une EPI doit répondre à deux questions principales concernant (36) :

- L'efficacité et de la sécurité d'utilisation du dispositif dans la population cible, le plus souvent lors d'un manque de données sur les résultats à long terme ;
- La transposabilité des résultats des études cliniques à la pratique courante française (population moins sélectionnée que dans le cadre expérimental des études cliniques, modalités d'utilisation différentes selon les équipes, etc.).

Les EPI des dispositifs médicaux s'inscrivent dans un contexte particulier, différent de celui connu pour les médicaments (37) :

- L'*evidence based medicine*, (médecine fondée sur les preuves) ou l'utilisation consciencieuse et judicieuse des meilleures données cliniques actuelles dans la prise en charge du patient, reste une notion encore récente pour l'évaluation d'un dispositif ;
- Le cycle de vie d'un DM est court, avec de fréquentes évolutions incrémentales, rendant obsolètes des résultats obtenus avec des produits anciens ;
- La notion importante de courbe d'apprentissage de l'utilisateur du DM, lorsque les performances du produit sont fonction de l'expérience de l'opérateur. Le protocole d'une EPI doit tenir compte de cette notion, lorsque les utilisateurs participants à l'étude découvrent le dispositif pour la première fois au cours de l'étude.

Les études post-inscription ont pour principal but d'apporter des données de vie réelle, c'est-à-dire hors d'un cadre expérimental très formel. Les EPI des dispositifs médicaux sont le plus

souvent observationnelles et les données seront recueillies lors de la prise en charge habituelle du patient, sans changement dans son parcours de soins (38).

### Les sources de données de vie réelle (39) (40)

Les données dites « primaires » sont récoltées lors de la mise en place d'une étude spécifique par les médecins investigateurs et les attachés de recherche clinique. Ces données forment une cohorte ou un registre.

Les données dites « secondaires » sont collectées au préalable dans un but différent de celui recherché. Ces données peuvent être issues :

- Des bases médico-administratives, comme le Système national des données de santé (SNDS) qui condense les données de l'Assurance maladie (SNIIRAM), les données des hôpitaux (PMSI), les décès (CépiDC), des données de handicap et un échantillon de données des organismes complémentaires (41) ;
- Des cohortes (groupe de sujet présentant des caractéristiques communes) et des registres (recueil continu et exhaustif des données d'une population) ;
- Les données de soins en routine, grâce aux systèmes d'information des données de ville ou des systèmes d'information hospitalier (PMSI) ;
- Les données produites par les patients via des applications numériques ou des dispositifs médicaux connectés d'automesure.

Ces données de vie réelle sont donc complémentaires des résultats des études expérimentales.

Il est à noter que toutes ces données peuvent être utilisées ensemble pour répondre à la demande formulée par la CNEDiMTS. Il est par exemple possible de conduire une EPI en utilisant les bases médico-administratives (42).

## C. Évaluation de l'assistance circulatoire mécanique (hors dispositifs légers)

### 1. Contexte

En 2008, la CNEDiMTS a évalué l'assistance circulatoire mécanique dans son ensemble (43). Cette évaluation faisait suite à une demande d'inscription déposée par les fabricants auprès de la CNEDiMTS en 2007 de 4 DACM sur la LPPR. Avant 2008, aucun de ces dispositifs n'était

pris en charge par l'Assurance maladie, l'ACM étant jusqu'alors financée via la dotation de financement de missions d'intérêt général et d'aide à la contractualisation (MIGAC).

L'objectif de ce rapport était d'évaluer l'efficacité et la sécurité de l'ACM, via l'évaluation des dispositifs et des actes associés, afin de préciser sa place dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque, ses indications, ses conditions d'application ainsi que son rapport coût/efficacité.

La méthode de l'évaluation reposait sur l'analyse des données de la littérature, l'analyse des dossiers de demande d'inscription fournis par les fabricants et par le positionnement des professionnels réunis en groupe de travail. Le champ d'évaluation portait sur les dispositifs d'ACM dits « lourds » (hors DACM légers ou de courte durée) et sur les actes CCAM correspondant à leur implantation.

## 2. Conclusion du rapport

La HAS avait estimé que l'ACM est une technique validée dans les indications décrites ci-dessous et avait précisé les conditions de prescription et d'utilisation de ces dispositifs.

- Indications

L'analyse de la littérature distinguait 3 situations justifiant l'ACM : l'attente de transplantation, l'attente de récupération myocardique (avant explantation) et comme thérapie définitive (en alternative à la transplantation). Cependant, selon le groupe de travail composé de professionnels, ce découpage ne correspondait que peu à la pratique professionnelle. La décision d'implanter un DACM reposerait sur le caractère aigu ou non de l'insuffisance cardiaque avancée. La HAS avait alors défini les indications de prise en charge comme suit :

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

- Modalités de prescription et d'utilisation

Seuls des centres spécialisés étaient autorisés à une activité d'ACM. Ces centres devaient également disposer d'une autorisation, délivrée par l'Agence régionale de santé, à la transplantation cardiaque et étaient réévalués tous les 3 ans. Le rapport précisait les moyens nécessaires à mettre en place ainsi que les formations nécessaires à suivre par l'équipe médico-chirurgicale. Ces modalités de 2008 sont décrites en annexe.

- Suivi de la technique

Dans ce travail, la HAS avait relevé un manque de données au sujet des DACM pour un suivi des résultats de la pratique d'implantation des DACM. Dès lors, la HAS avait demandé que les fabricants soient en mesure de fournir pour le renouvellement d'inscription de leurs dispositifs des données exhaustives sur la population de patients implantés par un DACM sur le territoire français, afin d'appréhender l'utilisation des DACM en conditions de vie réelle.

C'est pour répondre à cette demande de suivi que l'étude post inscription a été mise en place.

#### D. Les DACM présents sur le marché français et évalués par la CNEDiMTS

En 2021, plusieurs types de dispositifs d'assistance circulatoire mécanique de longue durée sont disponibles en France. La HAS s'est auto saisie en 2019 pour réévaluer cette classe de dispositifs (44). Parmi ces DM sont présents un cœur artificiel total, un DM d'assistance paracorporelle à flux pulsatile et quatre DM d'assistance intracorporelle monoventriculaire gauche à flux continu.

Dans ce travail ne seront présentés que les résultats inhérents aux DACM ventriculaire gauches.

##### 1. Le dispositif JARVIK 2000

###### a) Description

Le dispositif JARVIK 2000, de la société IST Cardiology Sarl France, est un DACM électrique monoventriculaire gauche intracorporel à débit continu (non pulsatile). Il se compose d'une

pompe à sang rotative à débit axial (figure 5), d'un contrôleur de système et d'une source d'alimentation.



Figure 5 : Pompe à sang JARVIK 2000

La pompe à sang contient un rotor permettant d'envoyer, grâce à la force électromotrice générée par le moteur intégré, le sang du ventricule gauche dans la circulation générale à travers la pompe. Elle est implantée au niveau de l'apex du ventricule gauche et raccordée en parallèle à la circulation générale (45).

Un contrôleur externe permet au médecin de régler la vitesse de rotation du rotor via un câble électrique percutané (ou *driveline*) rétro-auriculaire (figure 6). Le contrôleur fonctionne à l'aide de batteries externes, pouvant fournir jusqu'à 14h d'autonomie.



Figure 6 : Câble électrique percutané rétro-auriculaire du dispositif JARVIK 2000

## b) Indications et contre-indications

Le dispositif JARVIK 2000 est indiqué lorsque la surface corporelle du patient est comprise entre 1,2 m<sup>2</sup> et 2,3 m<sup>2</sup> dans les situations suivantes (46) :

- Indication en situation aigue : défaillance cardiaque aigue mono ou biventriculaire non réversible non contrôlée par un traitement optimal, en l'absence d'alternative thérapeutique conventionnelle (médicamenteuse et/ou interventionnelle et/ou chirurgicale).
- Indication électorive : insuffisance cardiaque chronique évoluée avec défaillance biventriculaire non réversible lorsque le pronostic vital est engagé malgré un traitement optimal et au terme d'une consultation pluridisciplinaire.

Il est contre-indiqué dans les situations suivantes :

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

## 2. Le dispositif HEARTMATE II (V2)

### a) Description

Le système HEARTMATE II, de la société THORATEC, est une assistance circulatoire électrique monoventriculaire gauche à débit continu (non pulsatile) constituée d'une pompe à sang, d'un contrôleur de système, d'une source d'alimentation et d'un module de données.

La pompe à flux axial contient un rotor à aimant qui, grâce à la force électromotrice du moteur intégré, tourne et permet ainsi d'envoyer le sang du ventricule gauche dans l'artère aortique puis dans la circulation générale à travers la pompe (figure 7). La pompe fonctionne à vitesse constante, qui propulse le sang de manière continue (47).



Figure 7 : Pompe HEARTMATE II

La pompe est destinée à être implantée au niveau de l'apex du cœur et reliée en parallèle à la circulation native. Un câble de transmission percutané, en passant à travers la paroi abdominale, relie la pompe au contrôleur (figure 8).

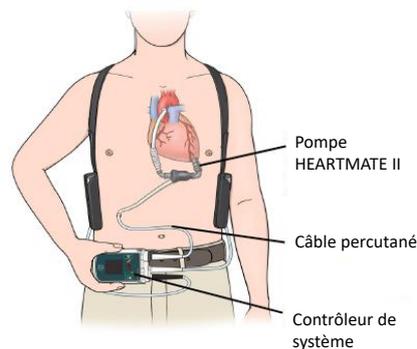


Figure 8 : Pompe HEARTMATE II avec contrôleur et batteries externes

Le contrôleur permet au médecin de régler les paramètres de débit de la pompe et est équipé d'alarmes. Il fonctionne à l'aide de deux batteries externes, d'une autonomie de 8-10h. En journée, le patient doit porter en permanence le contrôleur à la ceinture ainsi que les batteries pouvant être situées dans une sacoche. Il peut aussi fonctionner la nuit sur secteur. Une unité d'alimentation spécifique à l'utilisation à l'hôpital est dédiée au monitoring du patient.

## b) Indications et contre-indications

Le dispositif HEARTMATE II et son évolution incrémentale le HEARTMATE II V2, sont indiqués chez les patients de surface corporelle  $\geq 1,2 \text{ m}^2$  (46), dans les situations suivantes :

- Indication en situation aigue : défaillance cardiaque aigue mono ou biventriculaire non réversible non contrôlée par un traitement optimal, en l'absence d'alternative thérapeutique conventionnelle (médicamenteuse et/ou interventionnelle et/ou chirurgicale).
- Indication électorale : insuffisance cardiaque chronique évoluée avec défaillance biventriculaire non réversible lorsque le pronostic vital est engagé malgré un traitement optimal et au terme d'une consultation pluridisciplinaire.

Il est contre-indiqué dans les mêmes situations que les dispositifs JARVIK 2000, excepté l'âge supérieur à 70 ans.

### 3. Le dispositif HEARTMATE 3

#### a) Description

Le dispositif HEARTMATE 3 est l'évolution du DACM HEARTMATE II V2, de la société ABBOTT MEDICAL. Il s'agit d'une assistance circulatoire électrique monoventriculaire gauche, intracorporelle, à débit continu (non pulsatile). Il est constitué d'une pompe à sang à débit centrifuge, d'un contrôleur de système (ou unité de contrôle), d'un moniteur de système, de sources d'alimentation.

La principale évolution de ce DACM par rapport à son ancienne génération, le HEARTMATE II V2, est la pompe à sang rotative (figure 9). Le rotor contenu dans la pompe est à lévitation magnétique complète au centre du courant sanguin (48).



Figure 9 : Pompe centrifuge à lévitation magnétique du rotor HEARTMATE 3

La pompe dite centrifuge est positionnée au niveau de l'apex de telle manière à ce que les flux entrant et sortant soient perpendiculaires à l'axe de la pompe (figure 9).

Le câble percutané se compose d'un câble de pompe reliant la pompe à travers la peau, et d'un câble de modulation connectant le câble de pompe au contrôleur de système (figure 10). Ce dernier transmet à la pompe les commandes ainsi que l'énergie nécessaire pour la rotation du rotor.

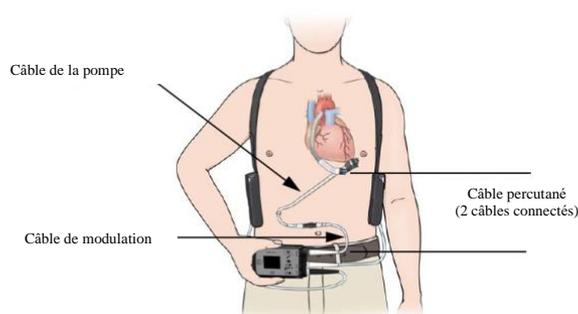


Figure 10 : Câble percutané reliant la pompe HEARTMATE 3 à son contrôleur système

Le contrôleur de système enregistre également les données de la pompe et est doté d'alarmes. Deux batteries externes, permettent d'alimenter le contrôleur durant 10 à 12h, lorsque le patient est mobile. L'alimentation sur secteur est également possible.

Le médecin peut, à l'aide du moniteur de système, programmer le débit de la pompe et surveiller les données enregistrées par le contrôleur de système.

## b) Indications et contre-indications

Ses indications sont identiques à sa version précédente le HEARTMATE II V2. Il est contre-indiqué dans les mêmes situations que les dispositifs JARVIK 2000, excepté l'âge supérieur à 70 ans.

### 4. Le dispositif HEARTWARE HVAD

#### a) Description

Le système HEARTWARE HVAD, de la société MEDTRONIC, est une assistance circulatoire électrique monoventriculaire gauche à débit continu (non pulsatile) constituée d'une pompe à sang à débit centrifuge, d'un contrôleur de système (unité de contrôle), d'un moniteur de système et de deux sources d'alimentation.

La pompe HEARTWARE HVAD centrifuge (figure 11) contient un rotor en lévitation hydrodynamique passive (49). L'énergie cinétique produite par le rotor est transformée en énergie mécanique, faisant tourner les pâles de l'impulseur contenu dans la pompe. Ces dernières permettent au sang de circuler à travers la pompe. La pompe est placée à l'apex du cœur et reliée à la circulation sanguine.



Figure 11 : Pompe centrifuge HEARTWARE HVAD

Un câble percutané permet de connecter la pompe au contrôleur de système. Ce dernier assure le fonctionnement de la pompe, génère des alarmes et indique l'état des batteries. Deux batteries externes sont nécessaires pour maintenir le contrôleur en marche, pour une autonomie de 4 à

6h environ. Le contrôleur fonctionne également sur secteur, en cas d'inactivité du patient. Il est porté dans une sacoche, avec les batteries.

Les modifications des paramètres du contrôleur de système ne sont possibles qu'à l'aide du moniteur de système à écran tactile (figure 12). Le moniteur permet également d'enregistrer les données relatives aux performances de la pompe.



Figure 12 : Moniteur de système du dispositif HEARTWARE HVAD

#### b) Indications et contre-indications

Le dispositif HEARTWARE HVAD était indiqué et remboursé chez les patients de surface corporelle  $\geq 1,2$  m<sup>2</sup> dans les situations identiques au dispositif HEARTMATE 3. Les contre-indications étaient identiques à celles du JARVIK 2000.

En juin 2021, la société Medtronic a annoncé le retrait du HEARTWARE HVAD, avec l'arrêt de vente et de distribution de la pompe (50).

En 2019, une dizaine d'années s'étaient écoulées depuis l'évaluation de l'ACM. De plus, le score cœur de l'ABM mis en place en 2018 a fait évoluer les conditions d'accès à la greffe pour les patients avec un dispositif d'assistance circulatoire. Ce contexte, ainsi que le renouvellement d'inscription simultané sur la liste en sus des DACM présentés ci-dessus cette année-là, faisait sens pour la HAS de s'autosaisir afin d'actualiser les conditions de prise en charge des DACM de longue durée (44).

Grâce aux résultats de l'étude post inscription demandée lors du rapport de 2008, ainsi que l'actualisation des registres internationaux, la CNEDiMTS possédait ainsi de nombreuses données de vie réelle aussi bien en France qu'à l'étranger.

### **III. Les LVAD en France et à l'étranger : comparaison des résultats de données de vie réelle**

Ce travail a été effectué dans le cadre de la réévaluation des conditions de prise en charge des dispositifs d'assistance circulatoire mécanique de longue durée par la HAS (51).

L'objectif de ce travail était d'analyser les données « en vraie vie » de la population française implantée par un dispositif d'assistance circulatoire monoventriculaire gauche à l'aide du registre FRANCEMACS et de mettre en perspective les différences observées avec les résultats à l'étranger. Le but n'étant pas de comparer les dispositifs entre eux, aucune étude spécifique d'un DACM n'a été retenue. Tous les résultats présentés ici sont issus de publications.

#### **A. Stratégie de recherche bibliographique**

Une partie de la recherche documentaire s'est effectuée sur Medline via le site internet Pubmed<sup>1</sup>, se focalisant sur les études les plus récentes documentant les données de vie réelle sur les dispositifs d'assistance circulatoire mécanique monoventriculaire gauche. Les études devaient permettre de caractériser les patients et présenter des résultats cliniques en termes de survie et d'effets indésirables. La période de recherche s'est étendue de 2008, publication du rapport de la HAS concernant l'ACM, à 2020. Elle a été effectuée une première fois en septembre 2020 et actualisée en avril 2021.

---

<sup>1</sup> <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>

Tableau 4 : Stratégie de recherche bibliographique

	<b>PUBMED SEARCH</b>	<b>Nombre d'articles</b>
<b>Mots recherchés</b>	(cohort studies[Title/Abstract]) OR (registry[Title/Abstract]) OR (prospective studies[Title/Abstract]) OR (follow up studies[Title/Abstract])  AND  (LVAD[Title/Abstract] OR ("left ventricular assist device"[Title/Abstract]))	
<b>Période de recherche</b>	2008 - 2020	354
<b>Articles retenus sur titre et résumés</b>	Les critères d'exclusion étaient les suivants :  <ul style="list-style-type: none"> <li>- Assistances circulatoires de courte durée</li> <li>- Population cible pédiatrique</li> <li>- Insuffisance cardiaque droite</li> <li>- Études sur des critères pré-implantatoires</li> <li>- Études sur un type d'évènement indésirable</li> <li>- Articles n'analysant pas les critères définis (thérapie médicamenteuse, effet du sexe)</li> <li>- Revues systématiques</li> <li>- Études avec un nombre de patients &lt; 50</li> </ul>	45
<b>Articles retenus sur texte entier</b>	Les publications exclues sur la base du texte entier étaient :  <ul style="list-style-type: none"> <li>- Etudes spécifiques d'un DACM</li> <li>- Publications ne relevant pas d'une étude observationnelle ou d'un registre</li> </ul>	15
<b>TOTAL</b>		9

Sur les 9 références issues de la recherche documentaire, seules les publications des registres internationaux les plus récentes, portant sur l'efficacité et la sécurité des dispositifs d'assistance circulatoire monogauche sont présentées dans ce travail (1 publication a été exclue).

En complément de cette recherche, les sites internet des sociétés savantes et agences de santé suivantes ont également été consultés :

- AHA (American Heart Association) : <https://www.heart.org/>
- ACC (American College of Cardiology) : <https://www.acc.org/>
- EACTS (European Association for Cardio-Thoracic Surgery) : <https://www.eacts.org/>
- ESC (European Society of Cardiology) : <http://www.escardio.org/>
- STS (The Society of Thoracic Surgeons) : <http://www.sts.org/>
- Société Française de Cardiologie : <http://www.sfcadio.fr/>
- HAS (Haute Autorité de Santé) : <http://www.has-sante.fr/>
- NICE (National Institute for Health and Care Excellence) : <http://www.nice.org.uk/>
- Belgique (KCE) : <https://kce.fgov.be/>
- Irlande (HIQA) : <https://www.hiqa.ie/>
- Allemagne (IQWiG) : <https://www.iqwig.de/>
- EunetHTA (European network for health technology assessment) : <https://eunethta.eu/>
- INAHTA (International Network of Agencies for Health Technology Assessment) : <https://www.inahta.org/>

Au total, 8 publications provenant de registres français et internationaux ont été retenues pour analyse, en plus des résultats présents dans le rapport de réévaluation des conditions de prise en charge des DACM de la HAS (51).

## B. En France

Les données du PMSI (extraites de la base DIAMANT) ainsi que les résultats de l'EPI FRANCEMACS, issus du rapport de réévaluation de la HAS, fournissent les principales données de vie réelle françaises sur les DACM. L'étude ASSIST-ICD rapporte également des caractéristiques des patients implantés.

### 1. Données d'activité hospitalière issues de la base DIAMANT

En France, le Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) permet d'analyser l'activité médicale des établissements de santé en enregistrant des données médico-administratives. Le portail DIAMANT (Décisionnel Inter-Arh pour la Maîtrise et

l'ANTicipation) est une plateforme décisionnelle à l'intention des agences régionales de santé (ARS) permettant d'exploiter les données du PMSI à différents échelons territoriaux.

Ces données informent notamment sur les caractéristiques d'une population d'intérêt, à savoir ici, les patients implantés par un DACM. L'interrogation de la base s'est faite à l'aide des codes d'inscription sur la LPPR des dispositifs.

L'accès à cette plateforme permet de confronter les résultats du registre FRANCEMACS (présentés ci-après) aux données remontées par les établissements hospitaliers.

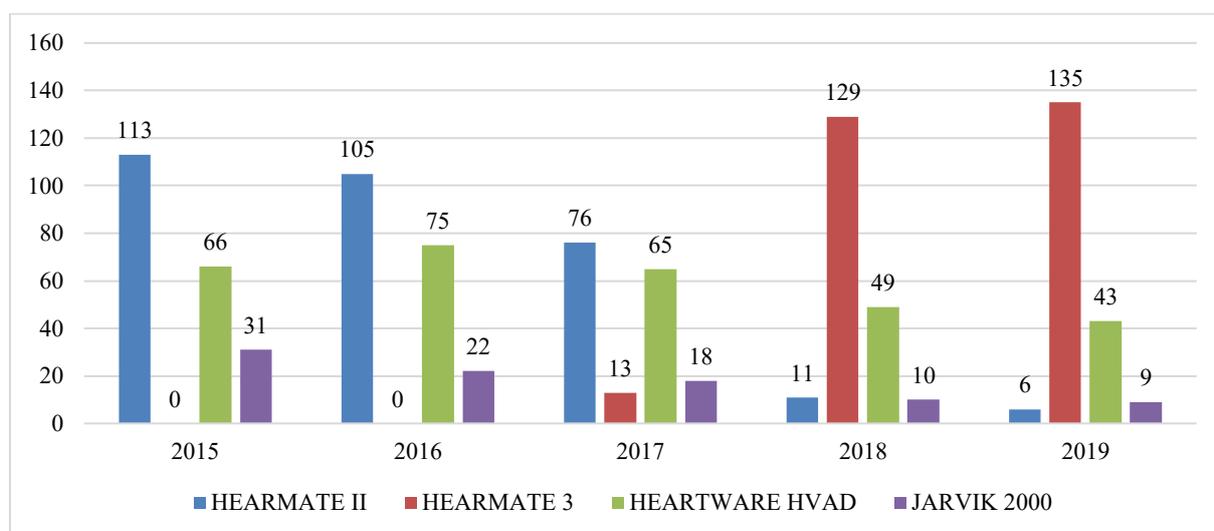


Figure 13 : Nombre de patients implantés par type de DAVG en France entre 2015 et 2019, données issues de DIAMANT

La figure 13 ci-dessus montre l'évolution du marché des DAVG. Depuis l'inscription du HEARTMATE 3 sur la LPPR en 2017, les praticiens se sont tournés principalement vers ce dispositif, avec le remplacement du HEARTMATE II dans les hôpitaux, mais également au détriment progressif du HEARTWARE HVAD. Il apparaît que le nombre total de dispositifs implantés diminue légèrement sur ces 5 dernières années (tableau 5).

Tableau 5 : Nombre total de patients implantés avec un DAVG entre 2015 et 2019

	2015	2016	2017	2018	2019
TOTAL	210	202	172	199	193

La moyenne d'âge par patient et par type de dispositif est présentée dans le tableau 6 ci-dessous.

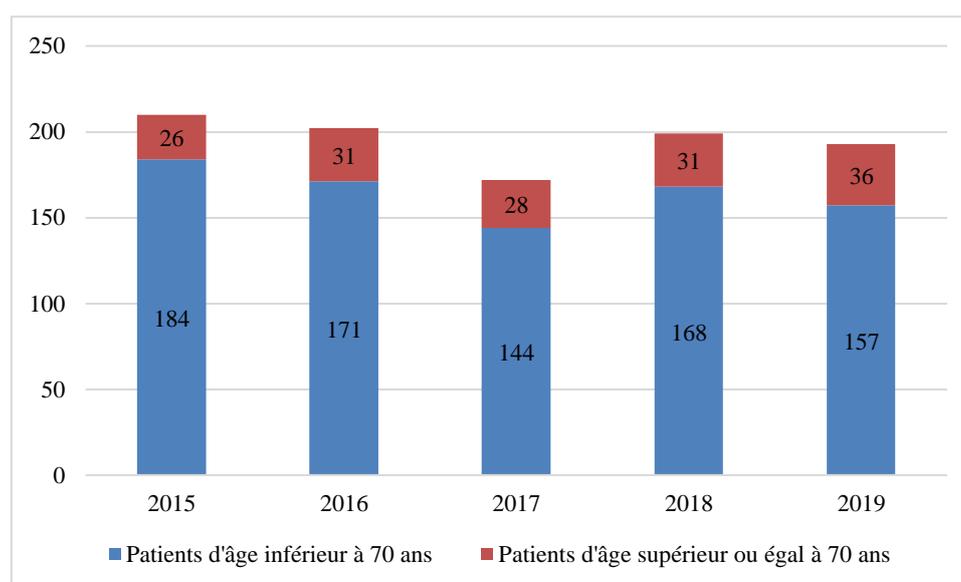
**Tableau 6** : Moyenne d'âge des patients implantés selon le type de dispositif entre 2015 et 2019

Moyenne d'âge (ans)	2015	2016	2017	2018	2019
HEARMATE II	55,9	58,2	56,9	63,4	69,5
HEARMATE 3	NA	NA	53,6	57,1	57,9
HEARTWARE HVAD	58,1	54,2	59,0	56,7	59,9
JARVIK 2000	62,1	64,2	69,1	70,5	67,4
MOYENNE	58,7	58,9	59,7	61,9	63,7

NA : Non applicable

Les patients avec un dispositif JARVIK 2000 sont généralement plus âgés (entre 62 et 70 ans sur 5 ans) par rapport aux autres dispositifs (entre 54 et 70 ans sur 5 ans). Depuis 2015, la moyenne d'âge des patients bénéficiant d'un DACM augmente progressivement et concerne les 4 dispositifs.

La figure 14 ci-dessous présente la répartition du nombre de patients d'âge supérieur à 70 ans implantés avec un DAVG.



**Figure 14** : Répartition des patients implantés avec un DAVG selon l'âge entre 2015 et 2019

Sur les 4 DAVG présents sur le marché français (HEARTMATE II V2, HEARTMATE 3, HEARTWARE HVAD et JARVIK 2000), il apparaît qu'entre 10 et 20 % des patients implantés sont âgés de plus de 70 ans (figure 14 ci-dessus), alors qu'il s'agit d'une contre-indication pour les dispositifs JARVIK 2000 et HEARTWARE HVAD.

## 2. Résultats de l'EPI FRANCEMACS

Les résultats de cette étude post inscription sont issus du rapport publié par la HAS en juin 2021, sur la réévaluation des conditions de prise en charge des dispositifs d'assistance circulatoire mécanique de longue durée (51).

### a) Méthode

Il s'agit d'une étude observationnelle, rétrospective, multicentrique, longitudinale menée dans les centres français ayant l'autorisation d'implanter des dispositifs d'assistance circulatoire mécanique.

Les patients ont été inclus sur une période de 2 ans (2015 et 2016) et ont été suivis en post-opératoire jusqu'au gel de la base des données en 2018, ou jusqu'à l'explantation du dispositif, transplantation ou décès. L'exhaustivité du nombre de patients a été vérifiée à l'aide du nombre de DACM remboursés sur la période d'inclusion. Ce nombre a été approximé par le nombre d'actes CCAM correspondant à la pose d'un DACM. Les centres participants étaient les centres pratiquant l'activité de greffe cardiaque et habilités à l'implantation d'un DACM.

L'objectif principal de l'étude était d'évaluer l'efficacité et la sécurité chez des patients français implantés avec un DACM de longue durée en conditions de vie réelle.

Les objectifs secondaires étaient la caractérisation de la population des patients recevant un DACM. Elle s'est faite par l'évaluation des critères suivants :

- nombre de DACM de longue durée implantés en France sur la période de 2015 et 2016,
- taux de survie des patients toujours sous assistance à 1, 3, 6, 12 et 24 mois post implantation,
- durée moyenne d'assistance,
- taux de patients transplantés, toujours sous assistance ou sevrés à 12 et 24 mois,
- données sur le retour à domicile,
- données sur les complications hémorragiques, neurologiques, mécaniques et infectieuses.

Les statistiques relevaient de l'épidémiologie descriptive pour les caractéristiques de la population. Les taux de survie et de complications ont été décrits selon la méthode de Kaplan-Meier. Les données de survie des patients transplantés, explantés du dispositif, ou décédés ont été statistiquement censurées. Aucun test statistique n'a été effectué car les différentes populations, correspondant à tous les patients implantés en vie réelle sans sélection, n'étaient pas comparables.

## b) Résultats

Au total, 456 patients primo-implantés avec un DAC de longue durée ont été inclus entre janvier 2015 et décembre 2016 :

- 386 patients ont été implantés avec un dispositif monoventriculaire gauche intracorporel (HEARTWARE HAVD, HEARTMATE II et JARVIK 2000),
- 53 avec un cœur artificiel total (SYNCARDIA TAH),
- 17 avec un dispositif mono ou biventriculaire extracorporel (EXCOR).

Les résultats concernant les deux derniers dispositifs ne seront pas détaillés par la suite.

Le nombre d'actes de pose d'un DACM monoventriculaire gauche sur la période d'inclusion est de 416. Deux actes codent la pose de ce type de dispositif. Ils sont décrits dans le tableau 7 ci-dessous.

Tableau 7 : Actes correspondant à la pose d'un DACM monoventriculaire

		2015	2016
<b>EQLA007</b>	Pose d'une assistance circulatoire mécanique monoventriculaire interne, par thoracotomie sans CEC	24	20
<b>EQLA008</b>	Pose d'une assistance circulatoire mécanique monoventriculaire interne, par thoracotomie avec CEC	185	186

Les erreurs de codage ainsi que l'implantation d'un deuxième DACM chez un patient peuvent expliquer la différence observée entre le nombre d'actes et le nombre de patients inclus dans l'étude.

Aucun registre de non-inclusion n'a été rapporté.

i. Caractéristiques de la population et des centres

Parmi les 24 centres métropolitains identifiés comme autorisés à pratiquer l'implantation de dispositifs d'assistance circulatoire mécanique en 2015, 23 centres ont participé à l'étude (le CHU de Limoges a arrêté son activité de transplantation cardiaque en 2016).

Le tableau 8 ci-dessous renseigne les caractéristiques des patients inclus dans FRANCEMACS.

**Tableau 8** : Caractéristiques des patients du registre FRANCEMACS implantés avec un dispositif monoventriculaire gauche intracorporel

	<b>HEARTWARE HVAD n = 133</b>	<b>HEARTMATE II n = 199</b>	<b>JARVIK 2000 n = 54</b>
Age moyen (ans)	56,1	56,6	64,7
Hommes, %	82	86	77,4
<b>Stratégie d'implantation, % (n/N)</b>			
Attente de transplantation (inscrit sur liste d'attente)	18 (24/133)	35 (60/198)	NR
Candidat potentiel à la transplantation	36 (48/133)	26 (51/198)	22 (12/54)
Implantation définitive	29 (39/133)	27 (54/198)	70 (38/54)
Traitement de sauvetage	9 (12/133)	10 (20/198)	6 (3,5/54)
Attente de récupération	8 (10/133)	2 (4/198)	2 (1/54)
<b>Profil INTERMACS, % (n/N)</b>			
I	50 (65/131)	31 (57/185)	17 (9/53)
II	16 (21/131)	19 (35/185)	9 (5/53)
III	15 (20/131)	16 (30/185)	19 (10/53)
IV	12 (16/131)	19 (35/185)	26 (14/53)
V et plus	7 (9/131)	10 (18/185)	28 (15/53)
<b>Antécédents (taux recalculés selon données renseignées), % (n/N)</b>			
Arythmie	53 (67/126)	43 (180/186)	35 (18/51)
Décompensations fréquentes	49 (63/127)	56 (104/185)	50 (26/52)
Chirurgie cardiaque	10 (13/133)	6 (12/192)	17 (9/54)
Pathologie carotide	2 (3/130)	1 (2/188)	2 (1/53)
ECMO	41 (54/133)	31 (60/192)	24 (13/54)
BCPIA	20 (27/133)	8 (15/190)	6 (3/53)
Dialyse	12 (16/133)	12 (23/191)	2 (1/53)
Diabète	33 (42/128)	24 (46/190)	30 (16/54)
Diabète insulino-dépendant	8 (10/128)	10 (19/196)	21 (11/53)
Cancer (autre que lésion cutanée limitée)	8 (11/130)	7 (13/188)	9 (5/53)
Antécédent d'AVC	6 (8/132)	6 (14/186)	0 (0/52)
Antécédent d'AIT	2 (3/132)	2 (4/186)	4 (2/52)
BPCO traité	5 (6/131)	5 (10/189)	0 (0/53)
FA	19 (24/128)	25 (41/183)	14 (7/52)
<b>Délai entre le diagnostic cardiaque initial et l'implantation du DACM, %</b>			
< 1 mois	35	25	15
1 mois à 1 an	19	16	17
1 à 2 ans	5	7	9
> 2 ans	33	41	54
NR	9	12	6

n : nombre de patients

L'âge moyen des patients était similaire pour le HEARWARE HVAD et le HEARTMATE II, contrairement à la population implantée par JARVIK 2000, plus âgée.

Plus de la moitié des patients implantés avec les dispositifs HEARWARE HVAD et HEARTMATE II étaient des patients inscrits sur liste d'attente ou candidats potentiels à la transplantation. Le dispositif JARVIK 2000 a été implanté principalement chez des patients contre indiqués à la greffe (70 % de thérapie définitive), en accord avec la moyenne d'âge élevée des patients. Un faible pourcentage de patients étaient implantés en traitement de sauvetage (6 à 10 %) et en attente de récupération (2 à 8 %).

Concernant les profils INTERMACS, une grande partie des patients implantés avec HEARWARE HVAD et HEARTMATE II avaient des profils I (50 et 31 % respectivement), tandis que JARVIK 2000 était implanté chez des patients plus stables, lorsque que la pathologie est considérée comme chronique (26 % de profils IV et 28 % de profils V et plus).

L'utilisation fréquente de l'ECMO ou d'un ballon de contre-pulsion aortique chez des patients implantés par HEARWARE (41 et 24 % respectivement) pourrait coïncider avec le pourcentage élevé de profil INTERMACS I, reflétant la situation de « *crash and burn* » du choc cardiogénique.

## ii. Données d'efficacité

Les taux de survie à 12 et 24 mois, selon les profils INTERMACS des patients et selon la stratégie d'implantation sont renseignés dans le tableau 9 ci-dessous.

Tableau 9 : Taux de survie des patients implantés avec DACM

	<b>HEARTWARE HVAD N = 133</b>	<b>HEARTMATE II N = 199</b>	<b>JARVIK 2000 N = 54</b>
<b>Taux de survie à 12 mois, % [IC 95%]</b>			
Taux de survie	48,5 [39,2-57,1]	62,6 [55,2-69,1]	42,6 [29,3-55,2]
INTERMACS I-II	49,7 [37,9-60,5]	54,3 [43,1-64,1]	28,6 [8,8-52,4]
INTERMACS III et plus	46,1 [30,7-60,2]	68,5 [57,4-77,2]	48,7 [32,5-63,2]
<b>Taux de survie à 24 mois, % [IC 95%]</b>			
Taux de survie	37,3 [27,3-47,2]	58,0 [50,0-65,1]	28,8 [16,9-41,9]
INTERMACS I-II	42,3 [28,7-55,3]	49,9 [38,2-60,6]	28,6 [8,8-52,4]
INTERMACS III et plus	30,4 [16,5-45,6]	62,8 [50,8-72,7]	30,5 [16,3-45,9]
<b>Taux de survie à 12 mois selon stratégie d'implantation, % [IC 95%]</b>			
Attente de transplantation	56,4 [34,0-73,9]	68,7 [55,4-78,7]	NR
Candidat potentiel à la transplantation	59,4 [43,1-72,4]	56,4 [41,0-69,2]	58,3 [27,0-80,1]
Thérapie définitive	43,6 [27,9-58,3]	62,2 [47,7-73,7]	39,5 [24,2-54,4]
Traitement de sauvetage	16,7 [1,3-48]	53,6 [29,5- 72,7]	33,3 [0,9-77,4]
Attente de récupération	26,3 [1,5-65,4]	100 [100-100]	NR

Les taux de survie à 12 et 24 mois étaient plus élevés chez les patients implantés avec le HEARTMATE II, puis le HEARTWARE. Le JARVIK 2000 présentait le taux de survie le plus faible, mais pouvant être mis en parallèle avec la moyenne d'âge plus élevée des patients et de la stratégie d'implantation (70 % implantés en thérapie définitive).

En fonction du profil INTERMACS des patients et du dispositif implanté, les taux de survie varient. Pour le HEARTMATE II et le JARVIK 2000, les patients avec des profils INTERMACS I et II présentaient un taux de survie plus élevé que ceux avec des profils III et plus, à 12 ou 24 mois de survie. Pour le HEARTWARE, les taux de survie étaient plus élevés chez les patients avec des profils III et plus.

Les taux de survie des patients « en attente de transplantation » ou « candidat potentiel » étaient plus élevés (56,4 et 68,7 %) que ceux des patients en « thérapie définitive » (39,5 à 62,2 %).

Le tableau 10 suivant précise le devenir des patients lors de l'analyse des résultats de l'étude.

**Tableau 10** : Devenir des patients du registre FRANCEMACS à la fin de la durée de suivi de 2 ans

	<b>HEARTWARE HVAD N = 133</b>	<b>HEARTMATE II N = 199</b>	<b>JARVIK 2000 N = 54</b>
Durée moyenne d'assistance (jours)	300	417	551
Taux de patients transplantés, % (n/N)	30 (40/133)	32 (64/199)	11 (6/54)
Taux de patients sevrés, % (n/N)	1 (1/133)	3 (6/199)	0 (0/54)
Taux de patients toujours sous assistance, % (n/N)	12 (16/133)	24 (48/199)	15 (8/54)
Taux de patients sortis vers le domicile, % (n/N)	6 (8/130)	8 (15/194)	4 (2/54)
Taux de patients sortis vers un SSR, % (n/N)	49 (64/130)	56 (111/194)	44 (24/54)

Les patients implantés avec le HEARTMATE II étaient ceux qui restaient le plus longtemps sous assistance (24 %). Le principal mode de sortie après l'implantation était l'hospitalisation en centre de soins de suite et réadaptation (SSR) (44 à 56 % selon l'assistance considérée).

### iii. Données de sécurité

Les résultats concernant complications sont présentés dans les tableaux 11 et 12 ci-dessous.

**Tableau 11** : Complications survenues chez les patients du registre FRANCEMACS jusqu'à la fin du suivi de 2 ans

	<b>HEARTWARE HVAD N = 133</b>		<b>HEARTMATE II N = 199</b>		<b>JARVIK 2000 N = 54</b>	
	N	n pour 100 patients-année	N	n pour 100 patients-année	N	n pour 100 patients-année
Complications infectieuses	198	199,7 %PA	223	109,7 %PA	68	128,6 %PA
Complications hémorragiques	105	105,8 %PA	116	57,0 %PA	69	130,4 %PA
Troubles neurologiques	42	42,4 %PA	52	25,6 %PA	37	70,0 %PA
Dysfonctionnement du DACM	39	39,4 %PA	49	24,1 %PA	8	15,1 %PA

N : nombre total d'évènements n : nombre d'évènements

**Tableau 12** : Taux de complication à 1 an dans le registre FRANCEMACS

	<b>HEARTWARE HVAD N = 133</b>	<b>HEARTMATE II N = 199</b>	<b>JARVIK 2000 N = 54</b>
<b>Taux de complication à 1 an, %</b>			
Infection	87	68	81
Saignement	57	37	73,5
Trouble neurologique	32	28	44,4
Dysfonction du dispositif	29	18	17

Les complications infectieuses étaient les principales complications pour les trois dispositifs (128 à 199,7 %PA et de 68 à 87 % de patients infectés à 1 an), suivies des complications hémorragiques (57 à 130,4 %PA, 73,5 à 37 % à 1 an). Les troubles neurologiques étaient plus élevés avec le JARVIK 2000 (70 %PA) et les dysfonctionnements du DACM étaient plus fréquents avec le HEARTWARE HVAD.

Concernant les décès, les informations disponibles ne concernaient que le HEARTMATE II. La cause de décès principal des patients implantés avec ce dispositif était le défaillance multiviscérale.

### c) Limites de l'étude

Le caractère rétrospectif de l'étude est une de ses principales limites, avec un biais d'information. De plus, les événements indésirables n'ont pas été précisément rapportés. Le taux d'EI par patient n'a pas été fourni, et le manque de précision sur le type de complications ne permet pas une interprétation fine des résultats. En effet, par exemple, pour les troubles neurologiques, la distinction entre les accidents ischémiques transitoires (AIT) ou les AVC hémorragiques n'a pas été réalisée.

Les données recueillies sont descriptives, la méthode statistique utilisée ne permet pas de comparer les DACM entre eux.

A noter que le dispositif HEARTMATE II (le plus implanté dans l'étude) n'est plus implanté dans les centres français. Il a été remplacé par sa version plus récente, le dispositif HEARTMATE 3, qui n'était pas commercialisé sur la période d'inclusion des patients, limitant la transposabilité des résultats de l'étude à la pratique actuelle. La pompe du HEARTMATE 3, à flux centrifuge (la pompe HEARTMATE II est à flux axial), a été mise sur le marché dans le but de réduire les complications, notamment les thromboses du dispositif.

### 3. Le registre ASSIST-ICD

Un deuxième registre français, le registre ASSIST-ICD, permet de capturer les tendances des caractéristiques de la population française de 2007 à 2016 (52).

## a) Méthode

Le registre ASSIST-ICD est une étude observationnelle rétrospective multicentrique. Il a été conçu pour explorer les arythmies ventriculaires tardives des patients sous DAVG entre 2007 et 2016, afin d'orienter au mieux la prise en charge de ces patients par un défibrillateur cardiaque implantable. Sur les patients inclus dans ce registre, l'exploitation des données recueillies a permis d'obtenir un aperçu des caractéristiques de la population française primo-implantée par un DAVG sur cette même période.

La publication d'Anselmi 2020 *et al.* (52) rapporte les résultats de ce registre. Cette analyse avait pour objectif d'évaluer la survie des patients avec pour critère de jugement principal la survie des patients toujours sous assistance ou transplantés. Un deuxième critère composite comprenait l'absence de complication majeure ainsi que le critère primaire (la survie sous assistance ou transplanté). Le troisième critère d'évaluation reposait sur des résultats survenant dans les 30 jours après hospitalisation.

Les étiologies des décès ont été rapportées par des estimations de fréquence réelles et la probabilité du critère d'évaluation principal comme étant le complément de l'incidence cumulée de décès sous DAVG. Le test de log-rank a servi à comparer l'incidence cumulative par groupe.

## b) Résultats

Au total, 671 patients furent implantés avec un DAVG remboursé sur le marché français entre 2007 et 2016 dans 20 centres sur les 24 (83 %) pouvant pratiquer cette activité.

Le dispositif principalement utilisé était le HEARTMATE II (70,5 %) avec une moyenne d'âge au moment de l'implantation de 57,3 ans, puis le HEARTWARE HVAD (18,9 %) de moyenne d'âge de 56,7 ans, et enfin le JARVIK 2000 (10,6 %) de moyenne d'âge de 62,5 ans. Environ 40 % des patients avaient bénéficié d'une assistance circulatoire de courte durée avant implantation d'un DAVG, pouvant correspondre à des patients avec des profils INTERMACS I-II.

**Tableau 13** : Caractéristiques des patients du registre ASSIST-ICD de 2007 à 2016

Age moyen (ans)	57,7
Hommes, %	85,8 (576/671)
<b>Stratégie d'implantation, % (n/N)</b>	
Attente de transplantation (inscrit sur liste d'attente)	58,4 (392/671)
Implantation définitive	38,7 (260/671)
Attente de récupération	0,9 (6/671)
Autre	1 (13/671)
<b>Antécédents % (n/N)</b>	
ECMO	21,5 (144/671)
Impella	9,5 (64/671)
BCPIA	8,8 (59/671)

Le taux de patients implantés définitivement avec un DAVG différait entre les différents dispositifs : il était de 33,6 % pour le HEARTMATE II, 37,8 % pour le HEARTWARE HVAD et de 74,6 % pour le JARVIK 2000.

La durée de suivi des patients était en moyenne de 1,2 ans. Au bout d'un 1 an, le taux estimé de patients toujours en vie sous assistance ou transplantés était de 65,2 % et de 59,7 % à 2 ans post implantation. Au cours de cette période, 29,2 % des patients purent bénéficier d'une greffe cardiaque, avec un délai moyen entre l'implantation du dispositif et la transplantation de 150 jours (4,9 mois).

Les complications survenues pendant le suivi (soit 3 mois après l'implantation) sont détaillées dans le tableau 14 ci-dessous.

**Tableau 14** : Complications survenues pendant le suivi des patients du registre ASSIST-ICD

<b>Complications survenues pendant le suivi, % (n)</b>	
Infection liée au DAVG	
Du câble percutané	26,1 (175)
De la canule / enveloppe de la pompe	12,7 (85)
Thrombose du dispositif	12,5 (84)
Remplacement du dispositif	5,2 (35)
AVC ischémique	12,8 (86)
AIT	0,9 (6)
Saignements intra cérébraux	5,5 (37)
Complications hémorragiques non cérébrales	12,8 (86)

Les infections étaient l'évènement indésirable le plus fréquent avec principalement des infections du câble percutané (26,1 %) (le câble reliant la pompe intracorporelle au système de contrôle accroché à la ceinture du patient) mais également des infections des canules reliant la pompe à la circulation sanguine (12,7 %). Après les infections, les troubles neurologiques du

type AVC ischémique et les complications hémorragiques étaient fréquemment rencontrés (12,8 % chacun).

### c) Limites de l'étude

Les profils INTERMACS des patients n'ont pas été renseignés dans le registre, limitant la comparaison des caractéristiques des patients à ceux du registre FRANCEMACS.

Le caractère rétrospectif de l'étude engendre des biais inhérents à l'absence d'exhaustivité des informations recueillies. Le registre n'est pas le reflet exact de l'activité française car les données ne proviennent pas de tous les centres français autorisés à implanter un DACM.

Le registre FRANCEMACS répond à la demande de données sur l'utilisation en vie réelle émise par la Haute Autorité de Santé en 2008, données appuyées par le registre ASSIST-ICD.

## C. A l'étranger

Plusieurs registres existent sur l'assistance circulatoire mécanique. Ceux présentés dans la suite de ce travail sont issus d'une revue de la littérature et ont été le sujet de nombreuses publications. Les 4 principaux sont les registres EUROMACS, INTERMACS, JMACS et IMACS.

Initié en 1999 par l'*International Society for Heart and Lung Transplantation* (ISHLT), l'ISHLT MCS Registry est le précurseur du registre IMACS et la première source d'informations sur les ACM de longue durée. Il a été interrompu en 2006 avec le début des inclusions de patients dans le registre américain INTERMACS. Puis en 2011, l'ISHLT rouvrit la base de données du registre initial avec, cette fois, l'intégration de données internationales. En effet en 2009, le registre japonais JMACS et européen EUROMACS furent fondés (figure 15).

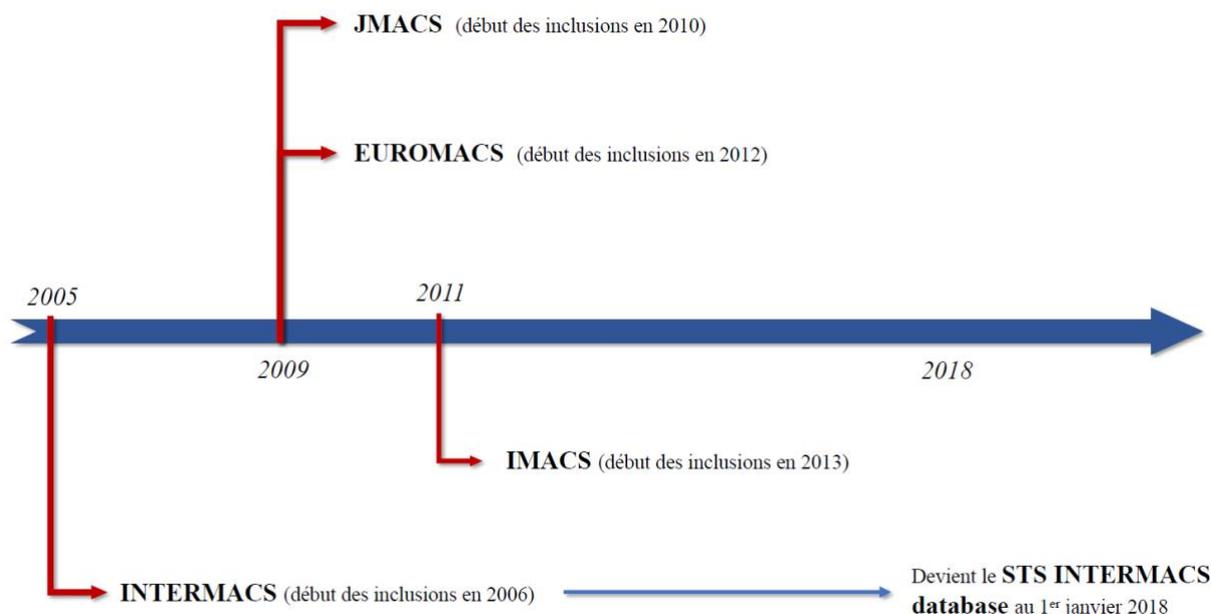


Figure 15 : Chronologie des registres

Ces registres ont tous le même objectif de collecter des données sur l'assistance circulatoire mécanique de longue durée pour promouvoir la recherche clinique et la coopération des membres de la communauté scientifique, à des fins d'amélioration de la prise en charge des patients implantés avec un DACM.

Dans de ce travail, les registres et leurs données seront présentées de façon chronologique, avec en premier lieu INTERMACS, puis JMACS, EUROMACS et enfin IMACS, qui intègre les données des 3 précédents registres et permet ainsi d'avoir une vision internationale globale.

## 1. Aux États-Unis : le registre INTERMACS

### a) Historique

Le registre INTERMACS a été établi en 2005 à l'université d'Alabama aux États-Unis. Il est issu d'un partenariat entre le *National Heart Lung and Blood Institut*, la *Food and Drug Administration* (FDA), les *Centers for Medicaid and Medicare Services* (CMS), des industriels (à l'origine 15 entreprises du dispositif médical) et des hôpitaux (75 institutions participaient au registre lors de la publication du premier rapport en 2008) (53).

Il s'agit d'un registre prospectif observationnel, incluant les patients nord-américains implantés par un DACM approuvé par la FDA. Les objectifs du registre sont d'identifier les facteurs prédictifs de bon pronostic et de mauvais pronostic afin de redéfinir les critères de sélection des patients dans le but d'améliorer la survie des patients implantés ainsi que de perfectionner les pratiques cliniques et les technologies associées.

Au 1<sup>er</sup> janvier 2018, INTERMACS a rejoint la *Society of Thoracic Surgeons* (STS) National Database et est dorénavant nommé le STS INTERMACS database (54), financé par la STS.

#### b) Design de la base

Le registre INTERMACS est prospectif. Les données sont renseignées dans une base de données informatisée, comprenant une série de formulaires spécifiques aux différentes informations collectées : caractéristiques démographiques du patient, statut pré-implantation, dispositif implanté, suivi, ré hospitalisations, effets indésirables, décès, explantation (55). Le registre se veut exhaustif, avec en octobre 2018, 93 % des centres américains implanteurs d'un DACM participants.

Les données de suivi sont recueillies à 1 semaine post implantation, 1 mois, 3 mois, 6 mois, puis tous les 6 mois.

Les critères d'inclusion des patients sont : âge supérieur à 19 ans, implantation par un DACM de longue durée approuvé par la FDA, et dont le consentement a été recueilli (les patients incarcérés ou implantés avec un dispositif non approuvé par la FDA ne sont pas inclus). Les inclusions ont été ouvertes à partir de juin 2006.

#### c) Méthode d'analyse

La qualité des données est garantie par plusieurs audits. Les données descriptives sont exprimées dans les publications en pourcentages et les variables continues en moyenne. Les données de survie ne portaient pas sur la survie globale après implantation et les données des patients transplantés, explantés du dispositif, ou décédés ont été statistiquement censurées (56). Les taux de survie ont été calculés à l'aide de la méthode de Kaplan-Meier.

#### d) Résultats du registre

Entre juin 2006 et le 31 décembre 2017, 25 145 adultes ont reçu un dispositif approuvé par la FDA. Les publications les plus récentes portant sur les dispositifs d'intérêt de ce travail (les DACM de longue durée monogauches) étaient celles de Teuteberg 2020 *et al.* (57), (rapport annuel de la STS INTERMACS database), et de Kormos 2019 *et al.* (58), dont les résultats sont présentés ici.

Le choix s'est porté sur ces deux publications à cause de la période récente d'analyse du registre et des dispositifs étudiés (ces deux publications se concentraient uniquement les DACM gauches, qui représentaient 97 % des DACM implantés entre 2014 et 2018, les 3 % restant étant le cœur artificiel total, les DACM implantés sur le ventricule droit et ceux implantés sur les 2 ventricules).

La publication de Teuteberg 2020 *et al.* (57) était la plus récente et portait sur l'analyse de 13 016 patients implantés par un DAVG à flux continu seul de 2014 à 2018. La cohorte de Kormos 2019 *et al.* (58) comprenait 18 539 patients implantés par un DACM gauche à flux continu seul de 2008 à 2017.

Au 10 octobre 2018, 152 des 163 hôpitaux implanteurs de DACM (93 %) entre 2006 et 2017 avaient entré leurs données dans la base INTERMACS.

##### i. Caractéristiques de la population

Les caractéristiques des patients inclus dans le registre INTERMACS selon les deux publications retenues sont représentées dans le tableau 15 ci-dessous.

**Tableau 15** : Caractéristiques des patients implantés par un DACM gauche du registre INTERMACS entre 2008 et 2018

	Teuteberg 2020 <i>et al.</i> N = 13 016		Kormos 2019 <i>et al.</i> N = 18 539
	2014-2016 <i>n</i> = 8 049	2017-2018 <i>n</i> = 4 967	2008-2017
Age moyen (années)	57	57,1	57,1
Homme, %	78,6	77,7	78,8
<b>Antécédents, %</b>			
Bypass de l'artère coronaire	18,8	16,7	20,8
ECMO	2,9	2,3	2,4
BCPIA	18,5	16,9	22,6
Dialyse	1,3	1,3	1,4
Diabète sévère	9,7	8,8	8
DAI	80,3	76,7	NR
Cancer	4,9	4,7	4,6
Antécédent d'AVC	NR	NR	NR
Chirurgie valvulaire	6,8	6,9	7,2
Maladie vasculaire périphérique	4,6	3,7	4,3
<b>Profil INTERMACS, %</b>			
I	14,3	17,1	14,3
II	34,7	35,7	36,5
III	37,1	35,4	32,8
IV	11,9	10	12,9
V et plus	2,1	1,8	3,5
<b>Stratégie d'implantation, %</b>			
Attente de transplantation (inscrit sur liste d'attente)	27,3	20,8	26,3
Candidat potentiel à la transplantation	23,2	25,5	29,7
Implantation définitive	49,2	52,2	43,3
Traitement de sauvetage	NR	NR	NR
Attente de récupération	NR	NR	< 1

Entre 2008 et 2018, la population implantée était principalement masculine, âgée de 57 ans en moyenne. A l'implantation, les patients présentaient des profils INTERMACS majoritairement II et III (entre 32,8 et 37,1 %).

Il est à noter que sur la période de 2017-2018, le registre INTERMACS enregistrait une diminution du nombre de patients implantés (4 967 *versus* 8 049 sur 2014-2016).

## ii. Données d'efficacité

Les taux de survie sont présentés dans le tableau 16 ci-dessous. Ils sont similaires entre les deux publications.

**Tableau 16** : Taux de survie des patients implantés par un DACM monogauche à flux continu du registre INTERMACS entre 2008 et 2018

	Teuteberg 2020 <i>et al.</i> N = 13 016	Kormos 2019 <i>et al.</i> N = 18 539
Taux de survie à 6 mois, % (n)	87 (10378)	89 (14105)
Taux de survie à 12 mois, % (n)	82 (7861)	83 (10379)
Taux de survie à 24 mois, % (n)	72 (4352)	73 (5938)

n : nombre de survivants

La publication de Teuteberg 2020 *et al.* (57) fournit une analyse des données de survie en fonction de la stratégie d'implantation et du type de dispositif tandis que celle de Kormos 2019 *et al.* (58) met à disposition les taux de survie en fonction des profils INTERMACS et de la stratégie d'implantation (tableau 17).

**Tableau 17** : Taux de survie du registre INTERMACS selon le profil INTERMACS et la stratégie d'implantation

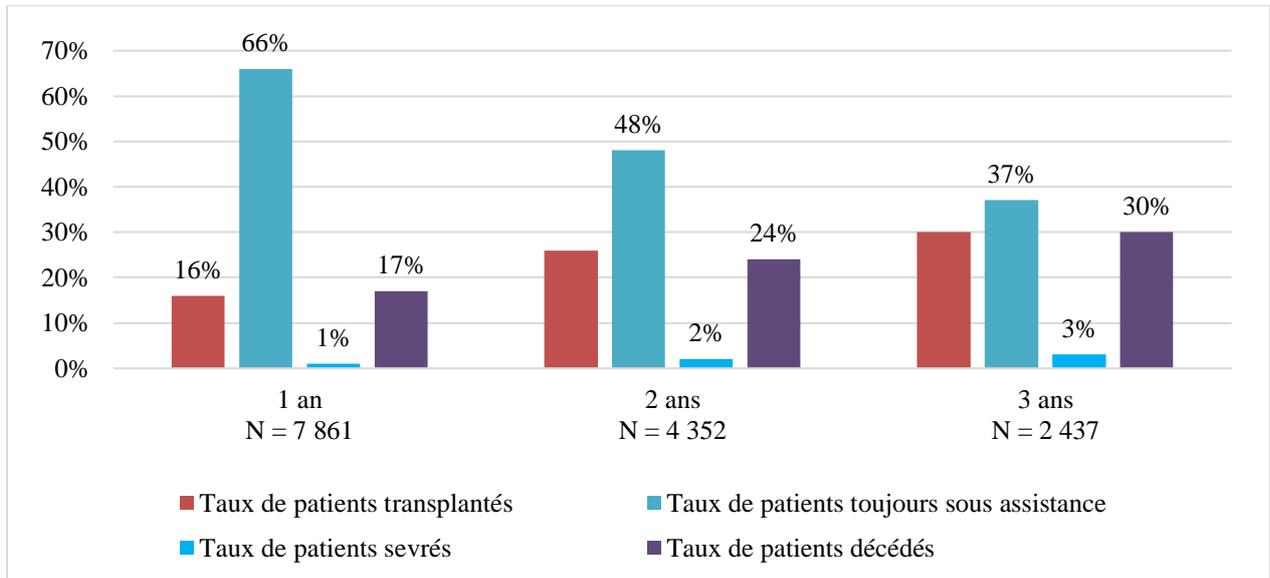
	Teuteberg 2020 <i>et al.</i> N = 13 016		Kormos 2019 <i>et al.</i> N = 18 539	
	Taux de survie à 12 mois	Taux de survie à 24 mois	Taux de survie à 12 mois	Taux de survie à 24 mois
<b>Profil INTERMACS, %</b>				
I	NR		79	71
II	NR		83	72
III	NR		86	76
IV-VII	NR		85	74
<b>Stratégie d'implantation, % (n)</b>				
Attente de transplantation (inscrit sur liste d'attente)	87 (1630)	78 (776)	88	80
Candidat potentiel à la transplantation	84 (1878)	75 (993)	85	76
Implantation définitive	79 (4280)	69 (2569)	80	69
<b>Type de dispositif, % (n)</b>				
Axial (N = 6938)	82 (4471)	72 (3268)	NR	
HL (N = 4786)	81 (2539)	72 (1065)	NR	
FML (N = 1292)	87 (551)	84 (20)	NR	

n : nombre de survivants

Les résultats montraient un taux de survie plus élevé pour les patients présentant un profil INTERMACS III (86 et 76 % à 12 et 24 mois) que pour le profil I (79 et 71 % à 12 et 24 mois).

Le taux de survie selon la stratégie d'implantation était plus élevé pour les patients inscrits sur liste d'attente (87 %) tandis que l'implantation définitive d'un DACM entraînait un taux de survie plus faible (79 %).

La figure 16 ci-dessous renseigne sur le devenir des patients après l'implantation. Les données sont issues de la publication de Teuteberg 2020 *et al.* (57).



**Figure 16** : Taux de patients implantés par un DACM monogauche à flux continu, transplantés, sous assistance ou sevrés du registre INTERMACS – Publication de Teuteberg 2020 *et al.*

A 1 an, 66 % des patients implantés étaient toujours sous assistance. Les patients sevrés correspondaient aux patients ayant récupéré une fonction cardiaque suffisante pour ne plus être sous assistance circulatoire.

### iii. Données de sécurité

Les principales complications selon leur chronologie sont présentées dans le tableau 18 ci-dessous, selon le type de pompe. Ces résultats sont issus de la publication de Kormos 2019 *et al.* (58).

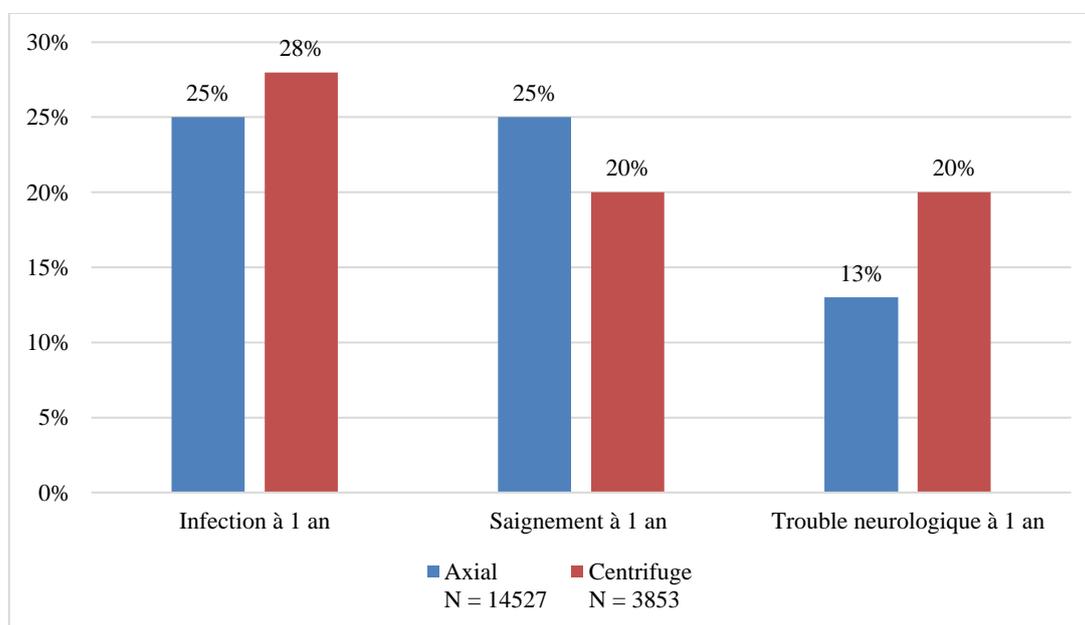
**Tableau 18** : Nombre de complications selon le type de pompe et le moment de survenue des patients implantés par un DACM monogauche à flux continu du registre INTERMACS entre 2008 et 2017 – Publication de Kormos 2019 *et al.*

	1 - 3 mois				≥ 3 mois			
	Axial		Centrifuge		Axial		Centrifuge	
	N	n pour 100 patients-année (%PA)	N	n pour 100 patients-année (%PA)	N	n pour 100 patients-année (%PA)	N	n pour 100 patients-année (%PA)
Complications infectieuses	1491	44,4%PA	395	42,2%PA	4331	29,8%PA	974	31,1%PA
Complications hémorragiques	2858	82,1%PA	569	63,1%PA	4762	32,8%PA	773	24,8%PA
Troubles neurologiques	875	26,1%PA	381	42,2%PA	1,708	10,8%PA	541	17,3%PA

N : nombre total d'évènements ; n : nombre d'évènements

Les complications hémorragiques étaient les complications les plus fréquemment rencontrées après la pose d'un DAVG et survenaient principalement dans les 3 premiers mois. Elles étaient plus nombreuses chez les patients avec une pompe axiale. Les troubles neurologiques étaient plus fréquents avec les pompes centrifuges (42 et 17 %PA *versus* 26 et 11 %PA pour les DAC à pompe à flux axial).

La figure 17 ci-dessous représente les taux de complications à 1 an par type de dispositif.



**Figure 17** : Taux de complication à 1 an par type de dispositif – Publication de Kormos 2019 *et al.*

Le taux d'infection était le plus élevé (28 % pour DAVG à pompe centrifuge et 25 % pour les DAVG à pompe axiale), suivi du taux de saignement. Aucune donnée concernant un dysfonctionnement de dispositif n'était renseignée.

Une analyse plus poussée des données dans la publication de Teuteberg *et al.* (57) comparait les taux de complications à 1 an des différents DAVG à pompe centrifuge avec lévitation magnétique complète du rotor (HEARTMATE 3) ou ceux à pompe à lévitation hybride. Les résultats montraient moins de complications avec le dispositif à pompe centrifuge avec lévitation magnétique complète du rotor (taux de saignement à 1 an de 4 %, trouble neurologique de 3 % versus 6 % et 4 % respectivement pour les pompes à lévitation hybride).

Le tableau 19, issu de l'analyse de Kormos 2019 *et al.* (58), renseigne sur les causes de décès des patients du registre.

**Tableau 19** : Causes principales de décès des patients inclus dans le registre INTERMACS entre juin 2006 et décembre 2017 – Publication de Kormos 2019 *et al.*

Cause principale de décès, % (n)	
Trouble neurologique	19 (1019)
Défaillance multi organe	15 (763)
Maladie cardiaque	12 (635)
Autres	11 (600)
Retrait de l'assistance	11 (591)
Infection majeure	8 (411)
Cause circulatoire	7 (341)
Insuffisance respiratoire	6 (331)
Insuffisance cardiaque droite	4 (197)
Hémolyse ou dysfonctionnement du DACM	4 (186)
Hémorragie	2 (109)
Accident ou trauma	1 (58)

Les troubles neurologiques étaient la principale cause de décès (14 %) et les infections ont engendré 8 % de décès.

#### e) Limites de l'étude

Le registre INTERMACS est prospectif multicentrique. Le taux élevé de participation (93 % des centres implanteurs de DACM ont rentré leurs données en 2017) en fait un registre quasi exhaustif.

L'analyse du registre par Teuteberg 2020 *et al.* (57) relevait une diminution du nombre de patients implantés entre 2017 (8 049 patients) et 2018 (4 967 patients). En effet, 1 028 implantations d'un DACM gauche à flux continu (516 HEARTMATE II et 512 HEARTMATE 3) ont eu lieu dans le cadre de l'étude MOMENTUM 3 et ne pouvaient être enregistrées dans la base INTERMACS. De plus, le changement de direction du registre, qui a rejoint la STS National database en janvier 2018 a engendré une nouvelle contractualisation, parfois tardive, des hôpitaux participants au registre, retardant la saisie des données (57).

Concernant les résultats par type de dispositif, aucune analyse statistique n'a été effectuée permettant la comparaison des données de performance et de sécurité des DM.

## 2. Au Japon : le registre JMACS

### a) Histoire

Le registre JMACS (*Japanese registry for Mechanically Assisted Circulatory Support*), établi en 2009, est un partenariat entre des sociétés académiques japonaises, les fabricants de DACM et les hôpitaux.

Les principaux objectifs de JMACS sont d'améliorer la prise en charge thérapeutique (médicale ou à l'aide de dispositifs médicaux) des patients atteints d'insuffisance cardiaque sévère. L'analyse des facteurs de risques ou de bon pronostic, permise grâce au recueil des données, a pour objectif d'aider à la mise en place de mesures de sécurité appropriées et de participer au développement de nouvelles technologies (59).

### b) Design de la base

JMACS est prospectif et a été conçu pour être harmonisé avec le registre INTERMACS, sur la base des mêmes données recueillies (60).

L'adhésion au registre est une des conditions essentielles pour qu'un hôpital, autorisé à l'activité d'implantation de DACM, obtienne le remboursement. En janvier 2015, 40 établissements participaient au registre.

Les critères d'inclusion des patients dans le registre sont les suivants : implantation par un DAC de longue durée approuvé au Japon, implantation réalisée dans un centre agréé, recueil du consentement du patient ou de sa famille.

#### c) Méthode d'analyse

La qualité des données est garantie par plusieurs audits (60). Les données de survie fournies dans la publication ne portaient pas sur la survie globale après implantation. Les données des patients transplantés, explantés du dispositif, ou décédés ont été statistiquement censurées. Les taux de survie ont été calculés à l'aide de la méthode de Kaplan-Meier. Aucun intervalle de confiance n'a été rapporté.

#### d) Résultats du registre

Les données proviennent du premier rapport de JMACS, recueillies entre 2010 et 2015 (60). Sur cette période, 5 DACM de longue durée étaient disponibles sur le marché japonais (4 intracorporels à flux continu et 1 extracorporel pulsatile). Les résultats du dispositif extracorporel pulsatile ne sont pas présentés, ce DM ne rentrant pas dans le champ des dispositifs étudiés dans ce travail.

##### i. Caractéristiques de la population

Les caractéristiques des patients du registre JMACS sont présentés dans le tableau 20 ci-dessous.

Tableau 20 : Caractéristiques des patients du registre JMACS de juin 2010 et avril 2015

	<b>Intracorporel à flux continu</b>
Nombre de patients	259
Age moyen (années)	43,4
Homme, %	81
<b>Profil INTERMACS, % (n)</b>	
I	3 (8)
II	53 (136)
III	41 (106)
IV	4 (9)
V et plus	0
<b>Stratégie d'implantation, % (n)</b>	
Attente de transplantation (inscrit sur liste d'attente)	67 (174)
Candidat potentiel à la transplantation	32 (83)
Implantation définitive	1 (2)
Autre	0

Le nombre total de patients, principalement masculins, inclus dans JMACS entre 2010 et 2015 était de 332. La majorité était implantée avec un DAC intracorporel à flux continu, de moyenne d'âge de 43 ans et présentant des profils INTERMACS II et III (53 et 41 % respectivement), en attente de greffe (67 %), et seulement 1% des patients étaient implantés de façon définitive.

## ii. Données d'efficacité

Les taux de survie à 6, 12 et 24 mois étaient respectivement de 96 %, 93 % et 90 %. Les taux de survie selon le profil INTERMACS sont présentés dans le tableau 21 ci-dessous.

Tableau 21 : Taux de survie selon le profil INTERMACS des patients du registre JMACS de juin 2010 à avril 2015

	<b>Taux de survie à 12 mois</b>	<b>Taux de survie à 24 mois</b>
<b>Profil INTERMACS, % (n)</b>		
I	87 (10)	87 (7)
II	92 (91)	89 (54)
III	91 (65)	89 (24)
IV	100 (7)	100 (2)

Les patients ayant un profil INTERMACS I présentaient des taux de survie plus faible (87 %) que les patients des profils II, III ou IV (92 % à 100 % de survie à 12 mois).

### iii. Données de sécurité

Les données concernant les complications sont présentées dans le tableau 22.

Tableau 22 : Nombre d'évènements à 1 an

Complications à 1 an	
Infection	74,9 %PA
Saignement	28,6 %PA
Trouble neurologique	47,6 %PA
Dysfonction	40,3 %PA

%PA : pour 100 patients-année

Parmi les complications survenant à 1 an, les infections étaient majoritaires, avec un taux d'incidence de 75 %PA, puis venaient les troubles neurologiques, les dysfonctions du DACM et enfin les saignements.

Au moins une complication avait été observée pour 40,9 % patients durant les 3 premiers mois, et pour 91,1 % après 3 post implantation.

La figure 18 ci-dessous détaille le nombre de patients ayant eu une complication selon la chronologie d'apparition de l'EI.

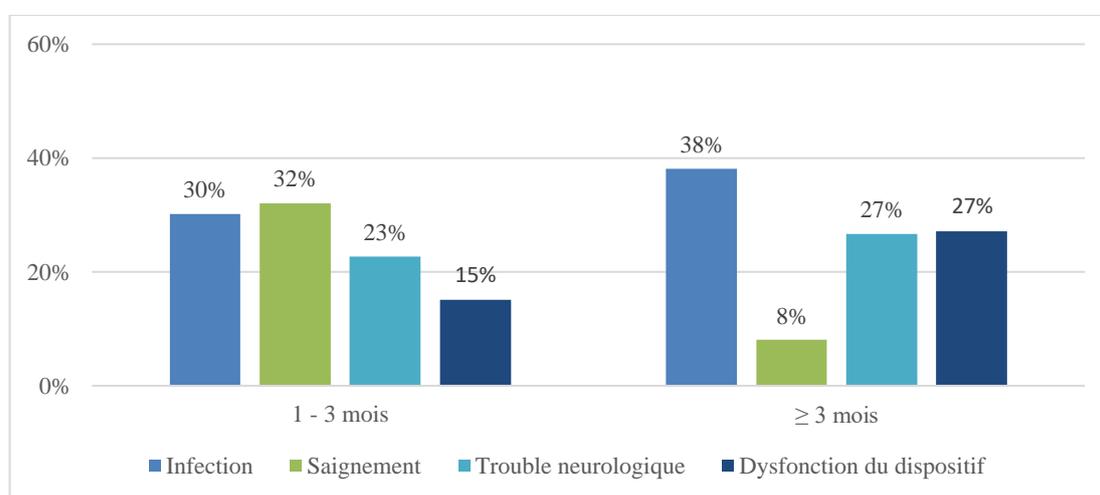


Figure 18 : Pourcentage de patients affectés par la complication selon la chronologie de l'apparition de l'EI des patients du registre JMACS de juin 2010 à avril 2015

Les causes principales de décès sont présentées dans le tableau 23 suivant.

Tableau 23 : Causes principales de décès des patients du registre JMACS de juin 2010 à avril 2015

Causes principales de décès, % (n)	
Infection	30,4 (7)
Trouble neurologique	30,4 (7)
Défaillance multi organe	13 (3)
Insuffisance cardiaque droite	8,7 (2)
Saignement	4,4 (1)
Dysfonction du dispositif	4,4 (1)
Autres	8,7 (2)

Les causes principales de décès étaient les infections et les troubles neurologiques (30,4 %).

#### e) Limites de l'étude

Le registre JMACS est considéré comme exhaustif car les hôpitaux sont tenus de participer au registre pour obtenir le remboursement des DM.

### 3. En Europe : le registre EUROMACS

#### a) Historique

Le registre EUROMACS a été fondé en 2009 à l'initiative de deux Allemands, Roland Hetzer et Jan Gummert, avec la participation de 15 autres membres européens (61).

L'objectif de ce registre est de collecter des données sur les patients implantés avec une assistance circulatoire de longue durée afin de promouvoir la recherche scientifique, à des fins d'amélioration de la prise en charge de ces patients insuffisants cardiaques chroniques. La base de données constituée a également pour vocation de faciliter les études scientifiques et la coopération des différents membres de la communauté scientifique.

Depuis 2014, EUROMACS est devenu un comité de l'*European Association for Cardiothoracic Surgery* (EACTS), promoteur de ce registre.

## b) Design de la base

La base de données a été conçue pour pouvoir être comparée au registre INTERMACS (62). Cette base est constituée de deux grandes parties relatives à l'implantation (caractéristiques des patients, examens d'imagerie, de biologie, procédure chirurgicale, exploration clinique) et le suivi (en routine et l'enregistrement d'évènements indésirables).

Les effets indésirables sont définis pour permettre l'harmonisation et la comparaison des résultats obtenus avec les données du registre INTERMACS (56).

Tous les adultes et enfants implantés par tout type de DACM longue durée (6 mois ou plus) (mono ou biventriculaire, cœur artificiel total) peuvent être enregistrés dans EUROMACS, après recueil du consentement du patient ou d'un membre de sa famille. La base a été ouverte en avril 2012 avec la possibilité pour les centres de soumettre rétrospectivement leurs données à partir de janvier 2011.

## c) Méthode d'analyse des données

La qualité des données est garantie par plusieurs audits. Les données descriptives étaient exprimées dans la publication en pourcentages et les variables continues en moyenne.

Les données de survie ne portaient pas sur la survie globale après implantation et les données des patients transplantés, explantés du dispositif, ou décédés ont été statistiquement censurées (56). Les taux de survie étaient calculés à l'aide de la méthode de Kaplan-Meier.

## d) Résultats du registre

La publication de De By 2017 *et al*, sur le second rapport d'EUROMACS (le plus récent) rapporte des données sur la période de 2011 à 2016 (56).

Cinquante-deux établissements de santé de 18 pays européens (dont un établissement français) avaient fourni des données au 31 décembre 2016 (versus 21 établissements de santé dans 12

pays lors du premier rapport). Les données du registre ne sont pas exhaustives car tous les centres implantateurs de DACM en France et européens n'y collaborent pas.

### i. Caractéristiques de la population

Sur cette période de 2011 à 2016, 2 681 patients ont été inclus, dont 2 586 étaient âgés de plus de 17 ans. Les caractéristiques des patients sont représentées dans le tableau 24 ci-dessous.

**Tableau 24** : Caractéristiques des patients du registre EUROMACS de 2011 à 2016

Age moyen (années)	51,7	
Homme, %	82,1	
<b>Dispositif</b>		
	<i>17 - 65 ans</i>	<i>&gt; 65 ans</i>
<i>DAVG seul</i>		
DAVG-FC	1897	324
DAVG-FP	29	3
Non précisé	120	24
<i>Autres DACM (biventriculaire, DAVG + DAVD*)</i>	165	24
<b>Profil INTERMACS, %</b>		
I	14	
II	30	
III	25	
IV	16	
V et plus	7	
NR	8	
<b>Stratégie d'implantation, %</b>		
Attente de transplantation (inscrit sur liste d'attente)	28	
Candidat potentiel à la transplantation	36	
Thérapie définitive	15	
Traitement de sauvetage	7	
Attente de récupération	2	
NR	12	

EUROMACS comprend les données de patients adultes et d'enfants implantés par tout type de DACM. Les données rapportées dans les publications ne permettent pas de distinguer les données des DACM monoventriculaires gauches des autres DACM de longue durée. Ainsi, les résultats portent sur tous les dispositifs de longue durée (DAVG seul, DAVG associé à un dispositif d'assistance circulaire droite (DAVD), DACM biventriculaire). Néanmoins, la grande majorité des patients (93 %, n = 2 397/2 686) étaient implantés avec un DAVG, et principalement avec un dispositif à flux continu.

Plus de la moitié des patients présentaient des profils INTERMACS II et III, avec un quart des patients en situation de choc cardiogénique.

La principale stratégie d'implantation était la greffe cardiaque avec 28 % de patients inscrits sur liste et 36 % de candidats à la transplantation. La thérapie définitive était la stratégie initiale d'implantation pour 16 % des patients.

## ii. Données d'efficacité

Le taux de survie à 12 mois était de 69 % (IC<sub>95%</sub> [66 % - 71 %]) pour les patients adultes implantés par DAC monogauche à flux continu (n = 2 113). A 24 mois, ce taux de survie était égal à 55 % (IC<sub>95%</sub> [52 % - 58 %]).

## iii. Données de sécurité

Les données de sécurité sont rapportées selon leur moment de survenue après l'implantation dans le tableau 25 ci-dessous.

Tableau 25 : Complications du registre EUROMACS selon la chronologie de survenue en post implantation, de 2011 à 2016

	1-3 mois		≥ 3 mois	
	N	n pour 100 patients-année (%PA)	N	n pour 100 patients-année (%PA)
Complications infectieuses	208	74,2%PA	637	65,9%PA
Complications hémorragiques	217	77,4%PA	216	22,6%PA
Troubles neurologiques	102	36,4%PA	217	22,4%PA
Dysfonctionnements du DACM	120	42,7%PA	334	34,6%PA

N : nombre total d'évènements n : nombre d'évènements

Les complications survenaient dans les trois premiers mois en post implantation, étaient principalement de nature infectieuse (infections majeures causées par la *driveline*) ou hémorragique (transfusion requérant au moins une unité de sang). Passé les 90 premiers jours, les infections restaient toujours une des complications majoritaires, tandis que les incidents hémorragiques diminuaient.

Le nombre total de dysfonctions du dispositif était deux fois plus élevé après trois mois (120 *versus* 334), même si le nombre d'évènements pour 100 patients-année ne reflétait pas cette différence (42,7 %PA *versus* 34,6 %PA).

Les causes de décès sont présentées dans le tableau 26 ci-dessous.

Tableau 26 : Causes de décès des patients du registre EUROMACS

Causes de décès, % (n/N)	
Infection	20 (208/1047)
AVC	13 (132/1047)
Saignements	5 (50/1047)
Insuffisance pulmonaire	5 (48/1047)
Défaillance multiple d'organes	18 (186/1047)
Autre	39 (403/1047)

Vingt pour cent des décès étaient dus à une infection. Le nombre de décès était égal au nombre de complications reportées dans le tableau 25. Aucun décès n'était rapporté comme dû à un dysfonctionnement du dispositif.

#### e) Limites de l'étude

Le registre européen EUROMACS est un registre d'abord rétrospectif, devenu prospectif au fil des années. Le caractère non exhaustif constitue une limite du registre, les données ne pouvant être exploitées qu'à visée exploratoire.

L'extrapolation de ces résultats à la pratique française est à considérer avec précaution car les données d'un seul centre français ont été incluses dans ce rapport (centre chirurgical Marie-Lannelongue).

### 4. Le registre international IMACS

#### a) Histoire

Le registre IMACS a pour mission principale de promouvoir les enquêtes et les publications scientifiques sur les dispositifs d'assistance circulatoire, permettant à des auteurs internationaux

de collaborer sur le sujet. Ses objectifs sont de récolter des données mondiales des patients implantés avec un DACM, d'identifier les facteurs de risques de complications, afin de mieux sélectionner les patients avant l'implantation, et d'améliorer la prise en charge post opératoire. Ces analyses servent également à distinguer les meilleures pratiques pour améliorer les recommandations actuelles.

L'ISHLT, fondatrice du premier recueil d'informations sur l'ACM interrompu en 2006, repris en 2011 le concept d'un registre international en intégrant les données des registres préexistants (INTERMACS, EUROMACS, JMACS).

L'intégration des patients dans la base de données fut lancée en janvier 2013.

#### b) Design de la base

Il s'agit d'un registre prospectif (il a été accepté de soumettre des données rétrospectives jusqu'au 1<sup>er</sup> janvier 2011). Les informations alimentant la base émanent de collectifs multicentriques (registres) ainsi que d'hôpitaux indépendants. Les registres inclus dans IMACS sont le registre nord-américain INTERMACS, le registre européen EUROMACS, le registre japonais JMACS et le UK Register. Fin 2017, en plus des données des registres énoncés, 24 hôpitaux avaient apporté leur contribution à IMACS.

Les données cliniques recueillies sont similaires aux registres EUROMACS, INTERMACS ET JMACS (profil du patient comprenant ses comorbidités, procédure d'implantation et dispositif implanté, suivi, évènements indésirables).

#### c) Méthode d'analyse

La méthode d'analyse retenue est similaire à celle présentée pour les précédents registres.

#### d) Résultats du registre

Les données les plus récentes proviennent de plusieurs publications, l'une de Goldstein 2019 *et al.* portant sur la comparaison entre les dispositifs à pompe axiale et à pompe centrifuge (63),

l'autre de Mirza 2020 *et al.* (64) sur la comparaison entre les pays américains (« Amérique Nord-Sud »), l'Europe et l'Asie-Pacifique. La publication d'Aleksova 2021 *et al.* (65) a également été retenue car elle présente les effets de l'âge sur les résultats en termes de survie et d'effets indésirables avec un DAVG chez des patients en thérapie définitive.

Les périodes d'analyse sont identiques pour les 3 publications, à savoir 2013-2017.

Le registre IMACS englobe les données d'INTERMACS, EUROMACS et JMACS, présentés ci-dessus et résumant les données présentées ci-dessus.

### i. Caractéristiques de la population

Le tableau 27 recense les caractéristiques des patients du registre IMACS.

Tableau 27 : Caractéristiques des patients du registre IMACS de 2013 à 2017

	Goldstein 2020 <i>et al.</i> N = 16 286		Mirza 2020 <i>et al.</i> N = 15 560		
	Axial n = 10 103	Centrifuge n = 6 183	Amérique Nord-Sud n = 12 942	Europe n = 1876	Asie - Pacifique n = 742
Age moyen (années)	57,6	53,4			
Homme, %	80,1	77,8	79	77	75
<b>Antécédents, %</b>					
Bypass de l'artère coronaire			1	1	1
ECMO	4,7	8,3	5	9	6
BCPIA			31	10	27
Diabète sévère	10,8	8,7	10	12	15
AVC			4	9	4
<b>Profil INTERMACS, %</b>					
I		17	16	12	11
II		33	34	30	40
III		34	35	30	41
IV		13	12	20	6
V et plus		4	3	7	1
<b>Stratégie d'implantation, %</b>					
Attente de transplantation (inscrit sur liste d'attente)	16,1	50,3	26	38	56
Candidat potentiel à la transplantation	23,4	34	26	34	40
Implantation définitive	59,9	13,4	48	22	4

L'assistance circulatoire de courte durée (ECMO, BCPIA) était plus fréquente avant l'implantation d'un DAVG en Amérique et en Asie-Pacifique (36 et 33 %) qu'en Europe (19 %).

La répartition des patients avec des profils INTERMACS était similaire entre les 3 régions, avec cependant plus de patients en choc cardiogénique dans la région américaine. En Europe, le pourcentage de patients avec un profil INTERMACS IV était élevé (20 %), tandis qu'en Asie-Pacifique, la majorité des patients implantés présentaient des profils INTERMACS II et III.

Concernant les stratégies d'implantation, Goldstein 2019 *et al.* montrait que les DAC centrifuges étaient utilisés préférentiellement pour des patients inscrits sur liste d'attente (50,3 %) et les DAC à pompe axiale en tant que thérapie définitive (50,9 %). Dans l'étude d'Aleksova 2021 *et al.*, les patients âgés entre 50 et 69 ans présentaient majoritairement des profils INTERMACS II-III (66 %). Le taux de patients avec un profil INTERMACS I était plus élevé dans cette tranche d'âge de la population que chez des patients plus âgés (17,2 % *versus* 10,8 %). Les patients « jeunes » seraient donc les plus sujets à l'insuffisance cardiaque aigüe (65).

Entre les 3 grandes régions, la thérapie définitive était la plus fréquente (48 %), alors qu'en Asie-Pacifique cette stratégie était très peu répandue (4 %). En Europe, le « *bridge to transplant* » reste la stratégie d'implantation principale (38 %) mais 34 % des patients implantés étaient candidats à la greffe.

## ii. Données d'efficacité

Les taux de survie par région et par dispositif sont détaillés dans le tableau 28 ci-dessous et proviennent de la publication de Mirza 2020 *et al.*

**Tableau 28** : Taux de survie par région et type de dispositif du registre IMACS – Publication de Mirza 2020 *et al.*

	Amérique Nord-Sud N = 12 942		Europe N = 1876		Asie - Pacifique N = 742	
	Axial n = 9 007	Centrifuge n = 3 935	Axial n = 493	Centrifuge n = 1 383	Axial n = 488	Centrifuge n = 254
Taux de survie à 12 mois, % (n)	81,6 (5162)	82,0 (1612)	79,8 (365)	74,7 (809)	91,7 (318)	86,3 (138)
Taux de survie à 24 mois, % (n)	70,8 (2728)	71,4 (693)	74,7 (258)	68,7 (401)	89,3 (173)	80 (86)

Globalement, les taux de survie étaient plus élevés dans la région Asie-Pacifique, avec de meilleurs résultats chez les patients implantés par un DAC axial. Ces résultats par dispositif étaient plus élevés dans la publication de Goldstein 2019 *et al.* présentés dans le tableau 29 ci-dessous.

**Tableau 29** : Taux de survie selon le type de dispositif des patients du registre IMACS – Publication de Goldstein 2019 *et al.*

	<b>Axial</b> N = 10 013	<b>Centrifuge</b> N = 6 183
Taux de survie à 1 mois, % (n)	94,9 (NR)	94,1 (NR)
Taux de survie à 6 mois, % (n)	87,3 (7835)	86,6 (4269)
Taux de survie à 12 mois, %	82,1 (6046)	81,1 (2996)
Taux de survie à 24 mois, %	72,2 (3407)	72,4 (1604)

Les résultats étaient meilleurs avec les dispositifs à flux axial, cependant aucune différence statistique n'a été démontrée ( $p = 0,1944$ ).

Dans cette même publication de Goldstein 2019 *et al.*, une analyse des taux de survie selon les profils INTERMACS et stratégie d'implantation était effectuée. Les résultats sont présentés dans le tableau 30 ci-dessous.

**Tableau 30** : Taux de survie par profil INTERMACS et stratégie d'implantation dans le registre IMACS, de 2013 à 2017 – Publication de Goldstein 2019 *et al.*

	<b>Taux de survie à 6 mois</b>	<b>Taux de survie à 12 mois</b>	<b>Taux de survie à 24 mois</b>
<b>Profil INTERMACS, % (n)</b>			
I	78,8 (1775)	73,3 (1224)	65,2 (621)
II	86,9 (3959)	81,7 (2933)	71,6 (1614)
III	90,0 (4273)	84,5 (3232)	74,8 (1751)
IV-VI	89,7 (2027)	84,7 (1603)	75,7 (997)
<b>Stratégie d'implantation, % (n)</b>			
Attente de transplantation (inscrit sur liste d'attente) (N = 4733)	90,1 (3406)	85,6 (2385)	77,9 (1276)
Candidat potentiel à la transplantation (N = 4462)	88,9 (3380)	84,1 (2476)	75,7 (1422)
Implantation définitive (N = 6877)	84,0 (5172)	77,9 (4059)	66,9 (2227)

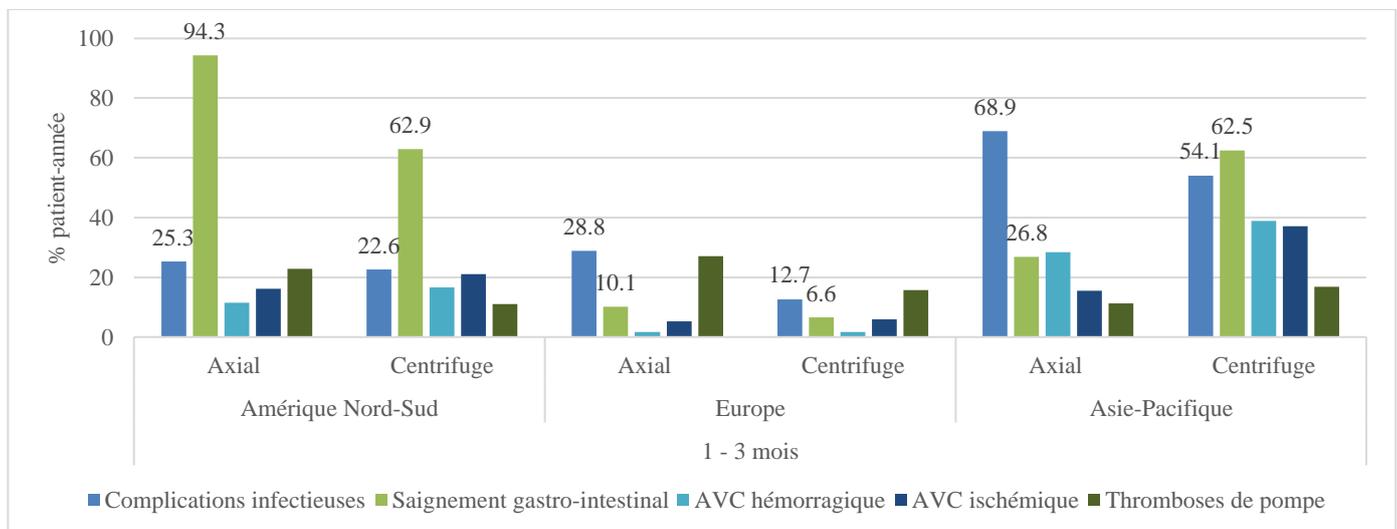
Les facteurs influençant la survie de manière significative ( $p < 0,001$ ) étaient :

- Le profil INTERMACS du patient, ceux présentant un profil I avaient un taux de survie moins élevé que ceux avec un profil III, que ce soit à 6 mois (78,8 vs 90,0 %), 12 mois (73,3 vs 84,5 %) ou 24 mois après implantation (65,2 vs 74,8 %) ;
- La stratégie d'implantation, avec un taux de survie plus élevé pour les patients en attente de transplantation qu'en implantation définitive (85,6 vs 77,9 % à 12 mois post implantation).

Chez les patients âgés de 70 ans ou plus, le risque de mortalité était plus élevé de 37,8 % que chez les patients âgés de 50-69 ans (65).

### iii. Données de sécurité

La publication de Mirza 2020 *et al.* détaillait les complications par moment de survenue et par type de dispositif selon les 3 grandes régions. Elles sont représentées dans les figures 19 et 20 ci-dessous (tableau détaillé en annexe).



**Figure 19** : Complications survenant dans les 3 premiers mois post implantation dans le registre IMACS – Publication de Mirza 2020 *et al.*

Durant les 3 premiers mois, la complication la plus fréquemment recensée aux USA était les saignements gastro-intestinaux, particulièrement avec les DACM à flux axial (31,8 %). En Asie-Pacifique, les infections semblaient prédominer, avec cependant des saignements importants avec les DACM à flux centrifuge (31 %).

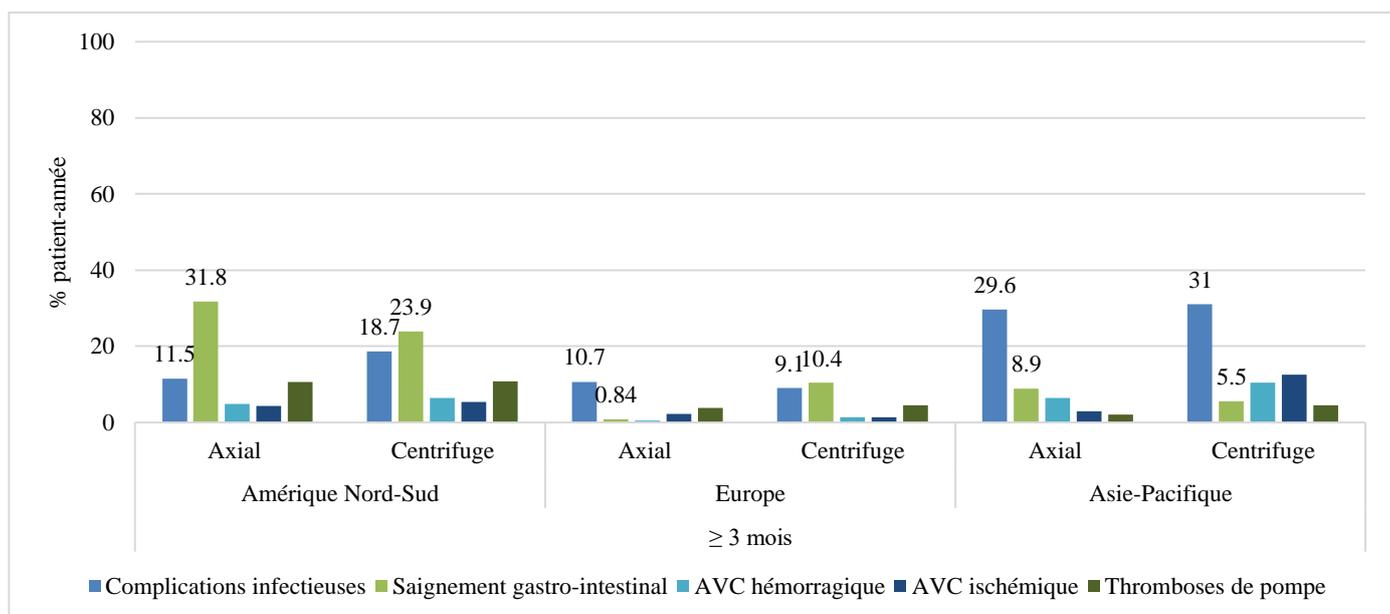


Figure 20 : Complications survenant 3 mois post implantation dans le registre IMACS - Publication de Mirza 2020 *et al.*

Les complications supérieures à 3 mois restaient identiques pour les régions américaines (saignements GI) et Asie-Pacifique (infections), avec une incidence plus faible par rapport aux 3 premiers mois.

Les complications par type de pompe, résultats de l'analyse de Goldstein, sont présentés dans le tableau 31 suivant.

Tableau 31 : Complications du registre IMACS par type de dispositif et délai de survenue – Publication de Goldstein 2019 *et al.*

	1 - 3 mois		≥ 3 mois	
	Axial	Centrifuge	Axial	Centrifuge
Complications infectieuses	27,2 %PA	21,6 %PA	17,4 %PA	16 %PA
Complications hémorragiques	88,2 %PA	49,4 %PA	27,8 %PA	14,3 %PA
Troubles neurologiques	29,4 %PA	34 %PA	8,8 %PA	9,5 %PA
Dysfonction du DACM	28,4 %PA	16,2 %PA	9,4 %PA	6% PA

Les complications hémorragiques étaient les principales complications et semblaient majoritaires avec un DACM à pompe axiale (88,2 et 27,8 %). Les troubles hémorragiques étaient plus fréquents avec les pompes centrifuges.

Dans l'analyse multivariée d'Aleksova 2021 *et al.* (65), la survenue de saignements gastro-intestinaux était plus importante chez les patients d'âge  $\geq 70$  ans ( $p < 0,004$ ), tandis qu'il n'y avait pas de différence selon le groupe d'âge pour les infections et AVC. Les patients plus jeunes (entre 50 et 69 ans) présentaient des taux d'infection cardiaque droite et d'échange de pompe plus élevés ( $p < 0,001$ ).

La survenue d'une complication augmente le plus souvent le risque de mortalité. Cependant, la publication d'Aleksova *et al.* démontrait qu'il n'y a pas d'effet de l'âge sur le risque de mortalité associé à un évènement indésirable.

Parmi les causes principales de décès, le registre IMACS rapportait principalement : les troubles neurologiques, les défaillances multi-organe, les infections ainsi que l'insuffisance cardiaque droite (tableaux 32 et 33 ci-dessous).

Tableau 32 : Causes principales de décès par type de dispositif du registre IMACS

	<b>Axial</b> N = 10 013	<b>Centrifuge</b> N = 6 183
<b>Cause principale de décès, % (n)</b>		
Trouble neurologique	20 (547)	19 (274)
Défaillance multi organe	17 (470)	28 (249)
Insuffisance cardiaque droite	11 (304)	10 (140)
Infection	7 (185)	11 (161)
Cause circulatoire	7 (186)	6 (84)
Hémorragie	3 (70)	4 (52)
Dysfonctionnement du DACM	2 (56)	3 (40)
Arythmie	2 (67)	1 (18)
Trouble gastrointestinal	1 (37)	1 (15)
Autre cause	25 (711)	24 (345)

Les décès dus à des troubles neurologiques étaient fréquents que ce soit avec une pompe axiale ou une pompe centrifuge. Le taux de décès par défaillance multi-organe était élevé pour les patients avec une pompe centrifuge par rapport à une pompe axiale (28 vs 17 %).

La comparaison des causes de décès entre les trois grandes régions effectuée dans la publication de Mirza 2020 *et al.* ne montrait pas de différence notable (tableau 33).

Tableau 33 : Causes principales de décès selon les régions du registre IMACS – Publication de Mirza 2020 *et al.*

	<i>Amérique Nord-Sud</i>	<i>Europe</i>	<i>Asie-Pacifique</i>
<b>Cause principale de décès, % (n)</b>			
Trouble neurologique	19 (638)	17 (93)	45 (42)
Défaillance multi organe	18 (584)	16 (88)	10 (9)
Insuffisance cardiaque droite	11 (375)	8 (47)	NR
Infection majeure	7 (218)	17 (94)	12 (11)
Cause circulatoire	7 (243)	3 (3)	NR
Hémorragie	NR	5 (27)	4 (4)

#### a) Limites et conclusions du registre IMACS

Les limites du registre IMACS sont identiques à celles identifiées dans les registres précédents, à savoir le caractère rétrospectif, entraînant la perte d'informations.

### D. Mise en perspective des données de vie réelle françaises et internationales

Les résultats des différents registres et leur comparaison sont à analyser avec prudence et à replacer dans le contexte du système de santé de chaque pays. La disponibilité des dispositifs sur chacun des marchés à des périodes différentes ne permettent qu'une extrapolation partielle et biaisée des résultats aux données actuelles.

#### 1. Caractéristiques des populations

L'âge des patients des différentes populations est sensiblement similaire (masculine, autour de 55 ans) excepté dans le registre JMACS, où les patients sont beaucoup plus jeunes d'une dizaine d'année (43 ans en moyenne), ce qui limite l'extrapolation de ces données à la population française.

Concernant les profils INTERMACS, la répartition des patients des registres étrangers était homogène, avec des patients présentant des profils II et III en grande majorité. Il s'agit d'une différence majeure avec la population française, où les patients étaient dans un état beaucoup plus sévère de la pathologie (17 à 50 % de profils INTERMACS I-II selon le dispositif implanté

versus 14 à 17 % aux États-Unis), ce qui se traduit par un pourcentage élevé de patients inscrits sur liste d'attente au moment de l'implantation du DAC.

La greffe cardiaque étant le traitement de référence, il est intéressant de constater que 43 à 52 % des patients du registre INTERMACS sont en « *destination therapy* » tandis qu'en France et en Europe, ce chiffre s'avère plus bas (27-38 % et 15 % respectivement). Une pénurie de greffons moins forte dans les pays européens pourrait être une des explications quant au choix de la stratégie d'implantation.

En Europe (et en France), le DACM semble également être utilisé en tant que traitement de sauvetage ou en attente de récupération cardiaque. Ces stratégies d'implantation n'apparaissent pas dans le registre INTERMACS. Cependant, les résultats basés sur la stratégie d'implantation ne reflètent que peu la réalité et les conclusions sur ces données sont à prendre avec prudence. En effet, dans la pratique clinique courante, en fonction de l'évolution de la situation clinique du patient, la stratégie d'implantation sera modifiée dans la base de données. Par exemple, un DAVG, implanté initialement en attente de récupération, peut être finalement implanté chez un patient devenu candidat à la transplantation. C'est pourquoi les indications des DACM en France sont fondées sur la situation clinique du patient (aigüe ou chronique).

## 2. Données d'efficacité

La décision d'implanter lorsque la pathologie est déjà très avancée a des conséquences importantes sur la survie sous assistance, allant de 43 à 63 % à 1 an en France pour les patients implantés par un DAVG, par rapport à 83 % de taux de survie rapporté dans INTERMACS ou de 75 à 80 % pour la population européenne. En effet, les patients avec un profil INTERMACS I-II étant plus fragiles, leur chance de survie est réduite. Toutefois, il est à noter que la survie des patients dits « ambulatoires » (profils III-IV à VII) reste également faible en France (entre 46 et 70 % à 1 an versus 84,7 % à l'international).

## 3. Données de sécurité

Alors que la survie des patients s'améliore, l'incidence des événements indésirables reste élevée. Les complications hémorragiques sont majeures dans les pays américains, entraînant

des questionnements sur la prise en charge par des traitements anticoagulants. Outre le management de la coagulation, les profils physiques des patients peuvent expliquer ces résultats : les patients à IMC plus élevé sont plus sujets aux saignements GI. Or la population américaine possède un IMC moyen plus élevé que les populations européenne ou asiatique. Les infections sont majoritaires en Asie-Pacifique, une analyse locale plus poussée semblerait nécessaire pour déterminer les origines de ces EI.

Des données sur la chronologie des événements indésirables dans FRANCEMACS auraient permis une comparaison avec les résultats d'INTERMACS et EUROMACS, pour déterminer si la survenue de ces complications est due à des modes de prise en charge différents (sélection des patients) ou lors du suivi.

Tandis que les hémorragies sont retrouvées principalement chez les patients avec les pompes à flux axial (82 à 88 %PA les 3 premiers mois) comparées à ceux ayant les pompes centrifuges (49 à 63 %PA), la tendance est inversée en France, où les patients implantés avec un HEARTWARE HVAD (105,8 %PA) étaient plus sujets aux complications hémorragiques qu'avec le HEARTMATE II (57 %PA).

#### 4. Limites de la comparabilité des données

Les résultats des différents registres et leur comparaison sont à analyser avec prudence et à replacer dans le contexte du système de santé de chaque pays.

L'inclusion et le suivi des patients n'ayant pas débuté à la même période, ainsi que des dispositifs disponibles différents selon les périodes d'analyse, ne permettent qu'une extrapolation partielle et biaisée des résultats aux données actuelles. Comme cité précédemment, le dispositif HEARTMATE 3 n'était pas inclus dans le registre FRANCEMACS car non remboursé en France au moment de l'inclusion des patients. De même, INTERMACS n'incluait pas les patients participant à l'étude MOMENTUM 3. Au Japon, seules les données relatives aux patients implantés par le JARVIK 2000 étaient disponibles, les DAVG des sociétés Medtronic et Abbott ayant été mis sur le marché que plus tardivement.

La démographie de la population peut expliquer les différences entre les résultats de survie, avec des caractéristiques de patients en Asie-Pacifique (implantés plus jeunes), dissemblables

à celles des patients français. Il est aussi à prendre en compte l'activité de greffe dans chaque pays ainsi que leurs spécificités (en termes de règles de répartition des greffons), pouvant influencer la mortalité des patients sous dispositif d'assistance circulatoire.

Concernant le recueil et l'analyse des données, les registres et publications associées ne sont pas identiques. La publication de De By 2017 *et al.* sur EUROMACS n'inclut pas seulement les données concernant les dispositifs monogauches mais également celles des dispositifs biventriculaires et du cœur artificiel total. Le manque d'informations spécifiques aux DAVG rend l'interprétation des résultats difficile (aucune publication portant sur le sous-groupe DAVG n'est disponible). Quant aux complications, la définition d'un EI peut varier entre les différents registres. Un EI hémorragique dans le registre INTERMACS est défini comme la reconnaissance d'un évènement hémorragique (66) alors que dans FRANCEMACS, il n'existe pas de définition de l'hémorragie. Dans IMACS, les AVC hémorragiques et les saignements gastro-intestinaux sont différenciés, mais non présents dans FRANCEMACS ou EUROMACS. Le tableau 34 ci-dessous reprend les définitions des EI dans chacun des registres précédemment présentés.

Tableau 34 : Définitions des complications des différents registres

	FRANCEMACS	ASSIST-ICD	INTERMACS	EUROMACS	JMACS	IMACS
Complications infectieuses	NR	NR	Infection clinique, avec culture positive du site ou de l'organe infecté (excepté preuves cliniques solides d'infection)	Comparable à INTERMACS	Comparable à INTERMACS	Comparable à INTERMACS
Complications hémorragiques	NR	NR	Saignement majeur : épisode de saignements internes ou externes entraînant un des évènements suivants : décès, ré opération, hospitalisation, transfusion	Comparable à INTERMACS	Comparable à INTERMACS	Comparable à INTERMACS
Troubles neurologiques	NR	NR	Tout nouveau dysfonctionnement neurologique, temporaire ou permanent, établi (comprend les AVC hémorragiques et hémorragies intracrâniennes)	Comparable à INTERMACS	Comparable à INTERMACS	Comparable à INTERMACS
Dysfonction du DACM	NR	NR	Composant du système cesse de fonctionner ou ne fonctionne pas selon les spécifications de performances	Comparable à INTERMACS	Comparable à INTERMACS	Défaillance d'un ou plusieurs composants du système qui provoque ou pourrait provoquer un état de faible débit cardiaque

Les registres sont majoritairement exhaustifs sur le territoire d'extraction des données, excepté EUROMACS et ASSIST-ICD. La robustesse des résultats des études françaises est limitée par leur design et la durée de suivi relativement courte, comparée aux registres américains, européens et japonais qui sont destinés à être implémentés en continu (la base de données INTERMACS existe depuis 2005).

Il n'existe à ce jour aucun registre français suffisamment robuste avec des données actualisées sur le suivi des patients implantés avec un DACM.

## 5. Conclusion

L'analyse et la comparaison de ces résultats questionnent sur la prise en charge des patients atteints d'insuffisance cardiaque en France et sur leur parcours de soins. Un adressage plus précoce vers un DACM serait à envisager, réflexion déjà soulevée par les auteurs de la publication du registre ASSIST-ICD. Toutefois, l'information sur tous les aspects de la thérapie est essentielle, pour permettre au patient de rester acteur de sa prise en charge.

La sélection des patients pouvant bénéficier de ces dispositifs reste la question principale pour augmenter les chances de survie, notamment en cas d'implantation définitive. L'âge élevé est un des facteurs de risque associé à un risque accru de mortalité. La survenue d'un EI augmente le risque de décès mais la mortalité associée à un EI ne varie pas avec l'âge (65). L'étude d'Aleksova 2020 *et al.* démontre que les saignements gastro-intestinaux sont plus fréquemment rencontrés chez des patients de plus de 70 ans mais ne sont pas associés à un risque plus faible de survie dans ce même groupe. Cette conclusion pourrait remettre en cause la sélection des patients implantés en thérapie définitive, pour lesquels la décision d'implanter ne se limiterait pas à l'âge seulement. Il s'avère que certains patients français de plus de 70 ans bénéficient néanmoins de dispositifs contre-indiqués au-delà de cet âge. Or, cette population est en croissance continue sur ces 5 dernières années, croissance pouvant s'expliquer par le vieillissement de la population et la pénurie de greffons, qui repousse l'âge d'implantation.

Les registres ne permettent pas d'évaluer la supériorité ou la non-infériorité d'un dispositif par rapport à un autre en termes de survie ou de complications. Pour cela, des études expérimentales (études randomisées contrôlées), ou des méta-analyses, avec une analyse adaptée des résultats, sont appropriées pour juger de la supériorité ou non-infériorité d'un DM par rapport à un

traitement de référence ou un autre dispositif. Dans les publications portant sur les registres spécifiques à une région (INTERMACS, EUROMACS et JMACS), aucune analyse statistique n'a été réalisée sur l'utilisation préférentielle d'un DAVG par rapport à un autre. Toutefois, Goldstein 2019 *et al.*, et Mirza 2020 *et al.* effectuent une comparaison des dispositifs à pompe axiale et centrifuge à partir des données d'IMACS, sans différence de survie entre les deux types de pompe. L'étude de Parameshwar 2019 *et al.* (67), rétrospective portant sur l'analyse des données issues de la base UK VAD database des patients implantés en janvier 2007 et décembre 2013, arrivait à une conclusion similaire sur l'absence de différence de survie entre les pompes.

#### **IV. Réévaluation par la CNEDiMTS des DACM de longue durée**

Le rapport d'évaluation technologique émanant de la HAS englobe de manière plus large tous les dispositifs d'assistance circulatoire de longue durée. En plus de ceux faisant l'objet de ce travail, le cœur artificiel total SYNCARDIA ainsi que le dispositif extracorporel EXCOR, principalement implanté chez les enfants, ont été évalués.

Le rapport intègre également les données d'études randomisées contrôlées et d'études prospectives interventionnelles.

En plus d'une analyse exhaustive de la littérature sur les DACM, le document rapporte la consultation des parties prenantes concernées par ces dispositifs. Selon la définition de l'agence, les parties prenantes sont des « personnes ou groupes concernés ou susceptibles de l'être, directement ou indirectement, par les conséquences de la décision, notamment des milieux associatifs et des acteurs économiques ou professionnels, ou qui représentent l'intérêt général de groupes concernés par ces conséquences » (68). Les propositions émises par la HAS prennent en considération les réponses des conseils nationaux professionnels (CNP d'Anesthésie-Réanimation et Médecine Péri-Opératoire, Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire, et de Cardiovasculaire), des fédérations et associations concernés, en s'appuyant de leur expertise sur le parcours de soins des patients en insuffisance cardiaque terminale.

## A. Propositions d'actualisation des conditions de prise en charge

L'analyse des résultats des différentes études ainsi que les préconisations des parties prenantes ont conduit la CNEDiMTS à recommander une évolution des conditions de prise en charge.

En effet, le premier rapport de la HAS publié en 2008 sur cette classe de dispositifs évaluait la technique de l'assistance circulatoire mécanique, sur des données finalement peu françaises. Pour la HAS, il était alors nécessaire d'obtenir des données de suivi post-inscription sur le territoire français ainsi que des données sur le retour à domicile des patients. Plus de dix ans après cette évaluation, les résultats du registre FRANCEMACS ont permis d'apporter des éléments de réponses aux interrogations de 2008.

### 1. Indications

Concernant les indications, la HAS propose d'élargir celles des DAVG à une population plus âgée. En effet, les données présentées montrent une efficacité et la sécurité de ces dispositifs chez des patients âgés de plus de 70 ans. Actuellement, l'âge supérieur à 70 ans est une contre-indication pour le JARVIK 2000 et le HEARTMATE II. La HAS recommande une réflexion soigneuse pour ces patients, en prenant en compte l'évaluation des comorbidités et facteurs de risque lors d'une réunion de concertation multidisciplinaire.

L'analyse des données du PMSI via la base DIAMANT a également mis en évidence l'implantation d'un deuxième DAVG (pour suppléer à une insuffisance cardiaque droite). Ces dispositifs ne sont pas indiqués pour l'insuffisance cardiaque droite, et une demande de modification des conditions d'inscription devra être déposée par les industriels apportant des données cliniques dans cette indication.

### 2. Centres et parcours de soins

La réflexion a porté sur le maillage territorial des centres autorisés à l'implantation d'un DACM, dépendants de l'habilitation des centres à l'activité de greffe cardiaque (article R. 6123-76 du code de la santé publique). Après consultation des parties prenantes, les centres actuels

(centres experts dans le domaine de l'ACM) sont en mesure de répondre à la prise en charge des patients nécessitant une prise en charge par ces dispositifs. Une activité de 5 implantations d'un DACM par an par centre n'est donc pas remise en cause pour l'obtention de l'autorisation.

Cependant, un manque d'optimisation du parcours de soins a été remonté par les parties prenantes et plusieurs pistes d'amélioration sont proposées par la HAS. Le renforcement de la prise en charge multidisciplinaire par une « Heart team » est préconisée, pour s'assurer de la bonne prise de décision au moment de l'implantation à l'hôpital, comme lors du suivi ultérieur du patient dans les différents services hospitaliers concernés.

De plus, dans le cadre de cette prise en charge multidisciplinaire, la HAS met en avant la nécessité d'impliquer un(e) infirmier(e) diplômé(e) d'état (IDE) coordinateur(ice) dans le parcours des patients implantés. Les fonctions de l'IDE « VAD coordinatrice » interviennent notamment en préopératoire (bilan pré-assistance, évaluation de la fragilité des patients, etc), en per-opératoire (pour le réglage du dispositif) et en post-opératoire (éducation thérapeutique du patient et de son entourage, coordination de la prise en charge des complications, recueil des données de vie réelle, etc). Présentes dans peu de centres, ces IDE font partie intégrante du parcours coordonné du patient et font le lien entre la ville et l'hôpital.

Pour un suivi actualisé des patients implantés avec un DACM, les CNP souhaiteraient la poursuite du recueil de données de FRANCEMACS, demande soutenue par la HAS, qui permettra de répondre à un objectif de production de données actualisées.

Quant aux modalités d'utilisation des dispositifs (formations, moyens nécessaires), elles n'ont pas été modifiées.

## B. Données demandées pour le renouvellement

Les dispositifs d'assistance circulatoire sont des dispositifs très encadrés et onéreux, suivis de près par les agences de santé. Au moment de leur inscription sur la LPPR, la CNEDiMTS avait conditionné le renouvellement de leur inscription à l'apport de données de vie réelle en population française. Le registre FRANCEMACS avait été alors mis en place pour répondre à la requête de la HAS. Néanmoins, les résultats n'étant pas disponibles au moment du renouvellement d'inscription, la HAS avait rendu un avis positif au renouvellement sur la base de données américaines.

Aujourd'hui, la réévaluation des conditions de prise en charge des DACM a permis d'actualiser les données d'efficacité et de sécurité portant sur ces dispositifs dans la population française. En conséquence, la CNEDiMETS a actualisé ses attentes concernant les données à fournir sur ces DM :

- Pour l'inscription d'un nouveau DACM sur la LPPR, les données présentées devront être spécifiques du nouveau dispositif, comparatives à un dispositif déjà inscrit sur la LPPR et incluant au moins 50 patients implantés. Un critère de jugement principal clinique défini à priori pour évaluer l'efficacité, ainsi qu'un suivi d'un an minimum pour chaque patient sera requis. En cas d'impossibilité pour l'industriel de mener une étude comparative, la HAS pourra éventuellement accepter la comparaison avec une cohorte historique.
- Pour le renouvellement d'inscription sur la LPPR, les données devront être actualisées. Pour répondre à ces attentes, la poursuite du recueil de données de FRANCEMACS demandée par les CNP est soutenue par la HAS. Ces données d'efficacité et de sécurité en pratique courante pourront être également fournies par une étude réalisée sur la base de données du SNDS (40).

## **V. DISCUSSION**

Ce travail se concentre sur les dispositifs d'assistance circulatoire mécanique monoventriculaire gauche car ces DM sont majoritairement implantés, que ce soit en France (85 % des patients du registre FRANCEMACS) ou à l'étranger (93 % dans EUROMACS). Les dispositifs étudiés ne sont aujourd'hui que des dispositifs à flux continu, ceux à flux pulsatile ayant été peu à peu abandonnés au profit de technologies plus performantes et sûres (26).

Le contexte du système de santé de chaque pays limite la comparaison avec les données françaises. Néanmoins, cette analyse des données de vie réelle en France et à l'étranger a mis en lumière la pratique française sur l'utilisation des DAVG.

## A. Utilisation des DAVG en France

### 1. Des profils de patients différents

Les patients français implantés avec un DACM monogauche sont en situation plus avancée d'insuffisance cardiaque (profils INTERMACS I-II) qu'à l'étranger, reflétant une prise en charge tardive dans le parcours de soins avec un impact important sur la mortalité. En effet, une survie de 42 à 63 % en France était observée selon les dispositifs tandis qu'elle est de 69 % dans EUROMACS et de 83 % dans INTERMACS. Toutefois, ces résultats sont à remettre dans le contexte démographique de chaque région.

Comme cela a été soulevé par le Conseil national de professionnels de chirurgie thoracique et cardiovasculaire (CNP-CTCV) dans le rapport de la HAS, l'accès tardif en France à un DACM pourrait s'expliquer par une méconnaissance de la possibilité du traitement de l'IC terminale réfractaire par ces dispositifs, ainsi que par un manque de prise en charge multidisciplinaire.

Le manque d'information sur cette thérapie se traduit par une population de patients français « ambulatoires » (profils INTERMACS IV à VII) finalement peu présente dans FRANCEMACS, car non orientée vers cette technologie. Toutefois, la performance et la sécurité dans cette population ont été évaluées dans des études observationnelles étrangères (les études ROADMAP (69) et MedAMACS (70)), comparant une prise en charge de l'IC réfractaire par un traitement médical optimal à une prise en charge avec un DAVG. Aucune des deux études ne montrait de différence significative sur la mortalité à 2 ans mais la qualité de vie était améliorée chez les patients avec un dispositif.

Ces observations vont dans le sens des préconisations émises par le CNP-CTCV qui recommande de discuter de l'intérêt d'un DAVG chez des patients avec des profils INTERMACS IV ou V en échec de traitement médical optimal (51).

### 2. L'impact du nouveau score cœur sur l'accès à la greffe des patients implantés avec un DAVG

La répartition des greffons est dictée depuis 2018 par un nouvel algorithme. Avant le 1<sup>er</sup> janvier 2018, l'attribution reposait sur le principe de l'urgence vitale (priorité nationale attribuée au patient avec des niveaux d'urgence) et sur le principe de l'éloignement entre les établissements de prélèvement et de greffe (attribution au niveau local, puis régional et enfin national). Or, cette répartition distinguait mal la sévérité des patients (un quart des patients en super-urgence à faible risque de décès), entraînant une inégalité d'accès à la greffe en faveur des patients en super-urgence ainsi qu'une inadéquation d'appariement entre le donneur et le receveur dans le cadre d'une attribution locale.

Un nouveau système d'attribution des greffons cardiaques a donc été élaboré par l'Agence de Biomédecine, dans le but d'améliorer l'adéquation du couple donneur-receveur, avec un modèle géographique tenant compte du trajet entre les lieux de prélèvement et de greffe. Ce système repose également sur l'allocation d'un greffon aux patients inscrits sur liste d'attente par ordre décroissant du Score national d'attribution des greffons cardiaques (SNAGC), aussi appelé « score cœur ».

Ce score cœur se calcule en 4 étapes, avec en premier le calcul de l'index de risque cardiaque ICAR, puis le calcul du score cardiaque composite brut (qui intègre la situation clinique d'un patient avec un DACM), le calcul du score cardiaque composite pondéré et enfin le calcul final du SNAGC.

Le score cardiaque composite brut comporte 4 composantes mutuellement exclusives : composante adulte standard, Expert adulte (XPCA), pédiatrique standard et Expert pédiatrique (XPCP). Pour un patient porteur d'un DAC avec un surrisque de mortalité, le calcul du score cardiaque brut intégrera la composante Expert adulte (situations cliniques relevant de cette composante en annexe), qui attribue au patient un nombre de points supplémentaire.

En 2019, 30 % des greffes ont nécessité le calcul d'une composante experte dont 27,5 % concernaient des greffes chez les adultes (composante Expert adulte). Parmi les malades sous assistance circulatoire de longue durée inscrits sur liste, 14,7 % d'entre eux ont pu accéder à la transplantation en 2016 (54), tandis qu'en 2019, ce chiffre s'élève à 9,6 % (16). La composante Expert adulte recensait presque 21 % d'infections d'ACM de longue durée ayant mené à la transplantation, contre 2,7 % d'hémorragie chez ces patients ou 6,7 % de dysfonctionnement de dispositifs.

Selon le dernier rapport de l'ABM, la nouvelle allocation des greffons apparaît défavorable pour les patients stables sous ACM (16). Il existe donc une perte de chance pour le patient, par effet de l'âge et de la détérioration progressive de son état de santé, pouvant, au final, contre-indiquer la transplantation.

Face à cette problématique, en janvier 2020, l'ABM a modifié l'accessibilité à la greffe pour les patients porteurs d'un DAVG, qui consiste maintenant à prioriser avec un score cœur de 750 points, tous les 5 donneurs, les patients porteurs d'un DACM monoventriculaire gauche sans composante Expert Adulte (51). Aujourd'hui, le recul n'est pas suffisant pour statuer sur le niveau d'impact de cette modification du score cœur sur le devenir des patients sous ACM de longue durée.

### 3. Le facteur de l'âge

L'âge est l'un des nombreux facteurs de risque préopératoires qui affectent la survie après l'implantation d'un DAVG. Dans l'étude d'Aleksova 2020 *et al*, d'autres facteurs prédictifs indépendants ont été identifiés en association avec un risque accru de mortalité (antécédents d'ulcères gastro-intestinaux, de maladies pulmonaires, profil INTERMACS I, fonctions rénale et hépatique altérées, albuminémie basse) (65). Les auteurs de cette publication préconisent donc la prise en compte de l'ensemble de ces facteurs lors de la sélection des patients pour minimiser le risque de décès post implantation.

Pour 2 dispositifs (JARVIK 2000 et HEARTWARE HVAD), une des contre-indications à l'implantation est l'âge supérieur à 70 ans. Pour certains praticiens, cette limite d'âge n'a pas empêché leur utilisation, comme le montre les données issues du PMSI.

Avec le vieillissement de la population associé à une attente de greffe potentiellement longue, le besoin d'un DACM chez les sujets « âgés » s'accroît. Bien que l'âge soit un facteur à prendre en compte lors de l'évaluation de la survie, le patient non fragile de plus de 70 ans à un stade avancé de son IC, avec une fonction hépatique normale et une fonction rénale correcte peut avoir une survie post implantation acceptable.

C'est pourquoi la HAS, après analyse des données et sur recommandations des parties prenantes, propose que l'âge supérieur à 70 ans ne soit plus considéré comme une contre-

indication absolue à un DAVG. La décision d'implanter devra alors être prise lors d'une réunion de concertation multidisciplinaire incluant un gériatre.

#### 4. Vers une implantation définitive de plus en plus fréquente

La transplantation cardiaque reste le traitement de référence de l'IC terminale, chez des patients de plus en plus nombreux, malgré de nombreuses contraintes (risque de rejet, traitement immunosuppresseur au long cours). Néanmoins, le nombre de donneurs ne permet pas de répondre au besoin de plus en plus grandissant.

Aux États-Unis, les greffons cardiaques sont de plus en plus rares, avec une diminution des transplantations (72). En connaissance de cause, les patients sont adressés plus précocement vers une assistance monoventriculaire gauche, ce qui explique un pourcentage élevé de « *destination therapy* » mais également un nombre plus élevé de patients avec des profils INTERMACS III ou IV. Cette pénurie est aussi observée en Allemagne (73), avec un nombre de greffons par million d'habitant de 4,1 (versus 6,6 en France) (74).

L'ABM constate également une diminution progressive depuis 2016 de l'activité de transplantation sur le territoire français, due à une baisse importante du nombre de donneurs. Sur cette pénurie croissante, le nombre de patients sous DAVG accédant à la transplantation diminue également. En France, parmi les 520 patients inclus dans le registre GRAM (étude rétrospective multicentrique française, collectant des données sur les patients implantés par un DACM sur une période de 7 ans, de 2000 à 2006) (75), plus de la moitié avait été transplanté (54,3 %, n = 249). Parmi eux, 56 % (n = 139) avait bénéficié d'un greffon cardiaque dans délai de moins de 3 mois après l'implantation du DACM. Le registre français ASSIST-ICD (N = 671), couvrant la période de 2007 à 2016, avait enregistré moins de 30 % de patients transplantés (n = 196) avec un délai moyen entre l'implantation du DAVG et la greffe de 4,9 mois.

Il est également à noter que, la HAS préconisant une étendue de l'âge d'implantation d'un DAVG aux patients de plus de 70 ans, l'implantation d'une assistance circulatoire monoventriculaire gauche en tant que thérapie définitive sera probablement de plus en plus observée.

## B. Données de vie réelle et limites des registres

### 1. Données de vie réelle

Le registre FRANCEMACS a mis en évidence des résultats spécifiques à la population française, non représentée dans les études cliniques apportées par les fabricants lors de leur inscription et renouvellement sur la LPPR.

Tandis que l'étude ENDURANCE, étude randomisée de non-infériorité sur le HEARTWARE HVAD, démontrait que 32 % de la population implantée présentait des profils INTERMACS I-II (76), 66 % des patients français avec ce même dispositif était caractérisée par ces profils. Cet exemple montre bien qu'il existe une grande différence entre la population incluse dans les études expérimentales, car les patients y sont très sélectionnés, et la population « en vie réelle ». Les différences entre pays (profils de patients, système de soins, accès à la greffe, etc) et leurs implications dans le recrutement des patients constituent ainsi une limite à l'extrapolation des données à d'autres populations.

Ces études expérimentales, menées pour démontrer l'impact en termes de sécurité et d'efficacité, n'apportent finalement que peu d'informations sur les pratiques en vie courante, puisque la prise en charge y est encadrée de façon identique dans tous les centres selon un protocole et avec un suivi généralement de courte durée. C'est pourquoi les données de vie réelle sont complémentaires des études contrôlées spécifiques à un dispositif.

Avec le registre FRANCEMACS, même si toutes les données n'ont pas été exploitées de façon à pouvoir les comparer aux autres registres ou études cliniques, elles apportent toutefois des informations intéressantes sur les pratiques françaises, notamment dans la sélection des patients par les praticiens et leur prise en charge. Le recours à un registre n'est cependant pas exempt de biais, la méthode du recueil des données ainsi que le suivi des patients amènent un biais de confusion ainsi que des perdus de vue.

Ce type de données observationnelles aurait également pu être recueilli par l'exploitation des bases médico-administratives, tel que le SNDS. En plus d'être exhaustive, cette source de données est une solution permettant de compléter les résultats provenant d'un registre. Le parcours de soins peut être retracé à l'aide de données administratives (tels que l'âge, le sexe ou le poids des patients), la facturation des dispositifs ou médicaments, le codage des

diagnostics/actes, le chaînage des données hospitalières et de ville. L'anonymisation du sujet y est conservée car aucune information sociodémographique n'est disponible. Cette granulométrie plus fine permet de retracer le parcours patient et ainsi identifier les points de rupture pour travailler à l'amélioration de l'efficacité des soins. Une étude menée sur ces sources de données aurait également permis d'identifier des sous-groupes, basés par exemple sur l'âge, ou sur les caractéristiques des patients sous assistance circulatoire temporaire, sans avoir recours à une étude clinique. Cependant, le SNDS ne permet pas d'obtenir certaines données cliniques telles que la biologie, ou encore les résultats d'imagerie, excluant l'évaluation de certains aspects thérapeutiques. Il en est de même pour la qualité de vie qui ne peut se faire uniquement qu'au travers d'un recueil spécifique. Les études utilisant des bases médico-administratives peuvent être par ailleurs limitées car dépendantes de la qualité du codage des diagnostics et des actes et de la mise en place d'algorithmes. Ces derniers permettent en effet d'identifier au mieux certains aspects cliniques non renseignés (un profil INTERMACS renseigne sur l'état d'avancement de la maladie mais n'est pas une donnée codée par le système de soin).

Dans ce contexte, et au vu des limites de chacune des méthodes, la CNEDiMTS s'est prononcée en faveur de l'exploitation du SNDS pour la production des données attendues pour le futur renouvellement d'inscription des DACM (51).

## 2. Définition et classification des complications

Les complications liées aux DACM restent nombreuses, avec la problématique de la classification des événements indésirables. Il apparaît que la survenue de ces EI a lieu principalement dans les 3 mois suivants l'implantation, souvent pendant le séjour hospitalier, où l'apprentissage de la gestion du DM par le patient est primordial.

Comme vu précédemment l'analyse des EI répertoriés dans FRANCEMACS reste une des limites majeures du registre.

De plus, dans INTERMACS, EUROMACS, JMACS et IMCAS, les EI sont regroupés selon qu'ils soient d'origine infectieuse, hémorragique, neurologique ou encore liés à un dysfonctionnement de la pompe. Cependant, parmi ces 4 groupes, 3 d'entre eux peuvent être associés à des problèmes d'hémocompatibilité. Un DM hémocompatible est un DM qui, en

contact avec le sang, n'entraîne aucun EI notamment clinique tel que la thrombose ou l'hémolyse. Or, du fait du mécanisme des pompes, le flux sanguin s'écoule à différentes vitesses, subit des frictions, entraînant une activation de la cascade de la coagulation et une activation plaquettaire. Ces deux phénomènes, que sont la thrombose et l'hémolyse, sont antagonistes mais peuvent survenir en même temps chez un patient, rendant complexe sa prise en charge car une action corrective sur l'un de ces phénomènes influe l'autre. Ces problématiques sont connues car notamment rencontrées avec les circulations extracorporelles. L'observation d'une dissociation des EI entre les différentes pompes sur le marché a mené Mehra 2019 *et al.* à élaborer un score d'hémocompatibilité pour identifier les facteurs pouvant causer ce type de complications (77). Une analyse complémentaire de l'étude clinique randomisée MOMENTUM 3, qui compare l'efficacité et la sécurité du HEARTMATE 3 au HEARTMATE II, a été réalisée par Uriel 2017 *et al.*, focalisée sur les EI liés à l'hémocompatibilité (78). Les auteurs ont regroupé sous ce terme les hémolyses dues au DACM, les thromboses de pompes entraînant un dysfonctionnement, les AVC ischémiques et hémorragiques et les saignements gastro-intestinaux, et ont adapté le score d'hémocompatibilité proposé par Mehra *et al.* pour attribuer à chaque patient un poids à ces EI. L'usage généralisé d'un score d'hémocompatibilité standardisé ouvrirait des perspectives à plusieurs niveaux : pour les fabricants, de travailler à un design de pompe afin d'en diminuer l'impact sur la circulation sanguine ; pour les praticiens, de caractériser ces événements indésirables selon des groupes de patient afin d'adapter les protocoles de traitement anticoagulant. Les études de vie réelle, par une reclassification des EI et l'utilisation de ce score, permettraient de suivre de plus près ces complications répondant ainsi aux besoins des professionnels de santé, pour diminuer le nombre de séjours à l'hôpital et ainsi améliorer la qualité de vie des patients.

### C. Limites de ce travail

Ce travail a été effectué en parallèle de celui fourni pour l'élaboration du rapport d'évaluation technologique de la Haute Autorité de Santé. Il contribue ainsi au rapport final publié en juin 2021 (51).

La réévaluation individuelle de chacun des dispositifs nécessite l'analyse des données spécifiques à chacun des dispositifs. Au moment de la soumission écrite de ce document, les avis de la CNEDiMTS concernant chaque DACM n'ont pas été rendus publics et n'ont donc

pas été analysés ici. L'objectif étant de comparer les données de population, de sécurité et d'efficacité des DACM entre la France et l'international, les études spécifiques à un dispositif ne rentraient pas dans le champ d'analyse.

Les dispositifs faisant l'objet de ce travail étant les DACM monoventriculaires gauches, implantés en grande majorité chez des patients adultes, il a été décidé de ne pas prendre en compte la population pédiatrique.

Les publications et études présentées rapportent des données concernant les caractéristiques des patients implantés, ainsi que des résultats en termes de sécurité et d'efficacité, mais aucune donnée procédurale n'est fournie. Il aurait été intéressant d'avoir des données sur la technique d'implantation. En effet, avec la miniaturisation des pompes de dernière génération (HEARTWARE HAVD et HEARTMATE 3), les chirurgiens cardiaques ont mis au point une nouvelle approche mini-invasive (mini sternotomie et mini-thoracotomie). Contrairement à la sternotomie (chirurgie cardiaque à cœur ouvert), cette technique est considérée comme moins invasive pour le patient, car réduisant la durée de maintien de la circulation extracorporelle et préservant l'architecture cardiaque (péricarde). Les études cliniques LATERAL (portant sur le dispositif HEARTWARE HVAD (79)) et ELEVATE (dispositif HEARTMATE 3 (80)) ont permis d'évaluer la sécurité et l'efficacité de cette technique, avec des résultats prometteurs.

## D. Perspectives

### 1. Un travail d'information pour un parcours de soins optimisé

Afin d'orienter convenablement les patients vers des soins adaptés, la communication sur les thérapies dans le cercle des praticiens entourant le patient est nécessaire. Les cardiologues ne seraient que trop peu informés ou insuffisamment sensibilisés à la possibilité d'une prise en charge du patient par un DACM, ce qui peut retarder la décision d'utiliser cette thérapie. Un travail d'information des praticiens présents dans des centres moins spécialisés dans l'implantation d'une assistance circulatoire de longue durée serait à envisager dans la prise en charge des cas complexes de l'IC réfractaire.

En 2021, le guide de la HAS sur le parcours de soins des patients insuffisants cardiaques, ne mentionne que brièvement les DAVG (1). Un développement de cette partie avec une

actualisation du guide pourrait être à considérer. Une campagne d'information par les associations de patients, accompagnée des conseils nationaux de professionnels concernés, permettrait de faire connaître aux praticiens et aux patients, de façon plus approfondie la prise en charge par ces dispositifs. Un autre moyen de communication à proposer serait une information via des congrès touchant un large public.

En 2019, le ministère de la santé a accepté de financer l'étude AMBUVAD (81). Ce programme hospitalier de recherche clinique a pour objectif de comparer la prise en charge des patients en IC terminale dits « ambulatoires » (profils INTERMACS IV ou plus) avec un DACM à une prise en charge par traitement médical optimal. Par cette étude randomisée, dont le recrutement est en cours, des résultats d'efficacité et de sécurité pourront être obtenus dans cette population en France. Elle contribue également à la diffusion de la connaissance de la technologie et permettra de connaître la préférence des patients quant à leur prise en charge par DACM ou traitement médical.

## 2. Des avancées technologiques

### a) Une réflexion sur les flux pulsatile et continu

Au début de l'assistance circulatoire mécanique, les pompes reproduisaient le flux sanguin pulsatile physiologique. Cependant, pour cause de volumes trop importants et de faible durabilité, ces derniers ont été abandonnés au profit de dispositifs à flux continu présentant une taille réduite, une durabilité augmentée ainsi que des complications moins nombreuses. En 2021, tous les dispositifs d'assistance circulatoire monoventriculaires gauches remboursés en France sont à flux continu.

Les patients implantés avec l'un de ces DAVG ont un pouls plus faible. Or, la pulsatilité présente un intérêt. En effet, certains événements indésirables liés aux pompes à flux continu n'étaient pas retrouvés avec celles à flux pulsatile. Les événements neurologiques, les thromboses de pompe ou encore les saignements gastro-intestinaux sont les complications les plus fréquemment rapportées avec un dispositif à flux continu. D'autres complications vasculaires sont observées chez des patients « sans » pouls : insuffisance aortique avec régurgitation, des épistaxis fréquents, hypertension, ou encore de la fibrose au niveau des

coronaires (82). Une intolérance à l'effort est également retrouvée et liée à ce manque de pulsatilité.

Dans cette optique de diminuer ces complications dues à l'absence de pulsatilité du flux sanguin, la société CorWave développe de nouveaux DAC monoventriculaires gauches disposant d'un système innovant de pompage : la membrane ondulante (83). Cette technologie est capable de reproduire le flux sanguin physiologique du cœur, en termes de vitesse d'écoulement et de pulsatilité (84). Pour le moment en cours de développement, ce système pourrait faire partie de la prochaine génération de DAVG.

#### b) Des dispositifs innovants pour améliorer la sécurité des patients

Les améliorations sans cesse effectuées sur les assistances circulatoires mécaniques s'ajoutent aux moyens mis en œuvre pour une meilleure efficacité et sécurité. Avec la génération la plus récente de DAVG, (HEARTWARE HVAD et HEARTMATE 3), la taille de la pompe a été réduite, entraînant une diminution des complications associées. Le HEARTMATE 3 est le dernier inscrit sur la LPPR (en 2017). Sa pompe centrifuge avec lévitation magnétique du rotor a notamment été conçue pour diminuer les thromboses et les AVC.

Des dispositifs médicaux d'un nouveau type sont à l'étude :

- La start-up française FINEHEART a mis au point l'ICOMS FLOWMAKER (Implantable Cardiac Output Management System), un propulseur rotatif implantable cardiaque, disposant d'une micro-batterie rechargeable sans fil (85). A mi-chemin entre un stimulateur cardiaque et un DACM, implanté sur cœur battant, la procédure d'implantation en serait simplifiée mais ce dispositif s'affranchirait également des complications infectieuses liées au cathéter transcutané. Les études cliniques devraient débuter en 2022. De même la société Abbott a annoncé début 2020 que son nouveau DAVG complètement implantable FILVAS faisait partie du programme FDA « Breakthrough Devices Program », permettant aux patients de disposer au plus tôt des dernières innovations (86).
- Comme mentionné précédemment, la société CorWave développe un nouveau DAVG, disposant de la technologie de la membrane ondulante, le CorWave LVAD.

- La prothèse implantable CARMAT TAH, un cœur artificiel bioprothétique de la société CARMAT s’inscrit dans la nouvelle génération de CAT, et a déjà obtenu son marquage CE (87). Destiné à être implanté en pont à la transplantation chez des patients en insuffisance cardiaque biventriculaire terminale, le dispositif est pris en charge de façon précoce, via le forfait innovation (88), permettant aux patients de bénéficier de ce dispositif au travers l’étude EFICAS (89).

### 3. Un recueil de données continu

Lors d’une demande de renouvellement d’inscription d’un DACM, la CNEDiMTS attend des données actualisées sur les caractéristiques des patients, ainsi que sur leur efficacité et leur sécurité. Un suivi continu des patients implantés est donc nécessaire. Toutefois, contrairement aux registres INTERMACS ou JMACS, financés par des grandes sociétés savantes et les industriels du monde du DACM, FRANCEMACS a été financé entièrement par les entreprises, qui ont rencontré de nombreuses difficultés ayant entraîné la production de résultats incomplets.

Dans son rapport portant sur les DACM, la HAS préconise le recours à des études menées sur bases médico-administratives, comme le PMSI, ce qui renforcerait l’exhaustivité des données recueillies. Pour pallier les limites du SNDS, une étude clinique menée sur un petit nombre de patients représentatifs de la population d’intérêt serait intéressante pour valider les algorithmes utilisés et compléter les résultats avec des données ne pouvant être recueillies via ces bases médico-administratives (40).

### 4. Le besoin de données supplémentaires

Depuis la publication des résultats de l’étude REMATCH (90) en 2001, (étude randomisée ayant démontré l’amélioration de la survie des DACM par rapport à un traitement médical optimal), d’autres études portant sur ces dispositifs ont enrichi les connaissances sur leurs performances et leur sécurité.

En 2021, des nombreuses données sur les caractéristiques des patients, l’efficacité et les complications sont, de manière générale, disponibles (excepté celles concernant les patients ambulatoires), via la publication de résultats des études contrôlées cliniques et de vie réelle.

Néanmoins, peu de données existent sur le retour à domicile des patients, en termes de qualité de vie. L'impact de l'implantation d'un DAVG sur la santé mentale et sur la reprise d'une activité (travail, sport, sexualité, déplacements éloignés du domicile) est encore peu connu. Des questionnaires de qualité de vie génériques existent (EQ-5D, SF-36...) mais ne répondent pas aux problématiques rencontrées par les porteurs de DACM. La construction de questionnaires spécifiques, leur validation, diffusion et utilisation permettraient aux professionnels de santé (notamment les IDE coordinateurs) d'aider ces patients dans leur quotidien.

##### 5. Le déploiement d'IDE coordinateurs

Le déploiement des IDE coordinateurs dans le parcours patient, soutenu par la HAS, serait un avantage pour le recueil des données en pratique courante mais également dans le « screening » des patients ainsi que dans leur éducation thérapeutique et celle de l'entourage. Le réseau des « VAD coordinatrices » français est l'association Cofdac (Coordination francophone pour le développement de l'assistance cardiaque) (91). Un IDE coordinateur n'est pas présent dans tous les centres implantateurs, car il ne s'agit pas d'une obligation dans le cadre de l'activité, même si fortement encouragée. En effet, aucun arrêté ministériel ne régit leur affectation et leur rémunération. Une des mesures du Ségur de la santé est de renforcer le rôle des infirmiers en pratique avancée ainsi que leur déploiement (92). La reconnaissance des IDE coordinateurs dans cette fonction et la décision d'obligation dans les centres implantateurs serait un pas en avant dans le suivi des patients disposant d'une assistance circulatoire de longue durée.

## **CONCLUSION**

Grâce aux données de vie réelle françaises et leur mise en perspective avec les données internationales réalisée dans ce travail, le rapport de la HAS a permis d'appréhender l'utilisation des DACM en pratique courante sur le territoire national.

Les patients français sont implantés en situation d'urgence (52 % de patients avec des profils INTERMACS I-II) dans l'espoir d'une transplantation cardiaque, avec une survie entre 43 et 63 % selon le dispositif implanté. Ces résultats montrent une « sous-utilisation » de ces dispositifs chez les patients en IC terminale par rapport à d'autres pays, avec une implantation tardive basée sur le profil de sévérité. Cette constatation met également en avant la réalité de la pratique clinique qui veut que les stratégies d'implantation évoluent selon l'état de gravité du patient.

Des réflexions ont déjà été lancées et seront à prolonger avec l'ensemble des acteurs du parcours de soin, pour contribuer à l'optimisation de celui-ci et améliorer la sélection des patients. Dans ce contexte, le recours à un exercice en équipe multidisciplinaire intégrant notamment une « Heart team » spécialisée dans le choc cardiogénique est plus que jamais nécessaire, puisque dans certaines situations la transplantation cardiaque reste le seul traitement curatif disponible.

Les avancées technologiques sur ces produits ont permis l'allongement de la survie, avec des complications certes non négligeables pour le patient mais qui restent en faveur de l'utilisation des DACM. Le retour à domicile est d'ailleurs désormais possible sous réserve de la mise en place d'un suivi régulier par du personnel spécialisé.

Cette évolution majeure dans la prise en charge de ces patients jusque-là hospitalisés sur de longues durées, motive le recueil approprié de données incluant la qualité de vie de ces patients puisque cela sera l'unique moyen d'objectiver comment se déroule ce retour au domicile. Dans un contexte d'accès à la greffe de plus en plus difficile, chez des patients qui pourraient disposer de façon plus précoce d'un DACM, l'avis du Conseil consultatif national d'éthique pourra être nécessaire pour mener une réflexion éclairée.

Face à des dispositifs de plus en plus performants et devant la pénurie croissante de greffons, les DAVG sont donc une technologie indispensable mais dont l'usage doit rester encadré. C'est à ce titre que la mise en place d'un parcours patient optimisé est indispensable pour renforcer les bénéfices de ces dispositifs et préserver la meilleure qualité de vie possible pour les patients.

## **BIBLIOGRAPHIE**

1. Haute Autorité de Santé - Guide du parcours de soins - Insuffisance cardiaque - Juin 2014.
2. 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 juill 2016;37(27):2129-200.
3. Kurmani S, Squire I. Acute Heart Failure: Definition, Classification and Epidemiology. *Curr Heart Fail Rep*. 2017;14(5):385-92.
4. Classes of Heart Failure [Internet]. [www.heart.org](http://www.heart.org). [cité 30 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.heart.org/en/health-topics/heart-failure/what-is-heart-failure/classes-of-heart-failure>
5. Insuffisance cardiaque [Internet]. [cité 21 févr 2021]. Disponible sur: [/maladies-et-traumatismes/maladies-cardiovasculaires-et-accident-vasculaire-cerebral/insuffisance-cardiaque](#)
6. Gabet A, Lamarche-Vadel A, Chin F, Juillière Y. Mortalité due à l'insuffisance cardiaque en France, Evolutions 2000-2010. *Bull Epidemio Hebdo*. 2014;((21-22)):386-94.
7. Rapport 2017 DREES - Synthèse.pdf [Internet]. [cité 19 mars 2021]. Disponible sur: <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/sites/default/files/2021-01/Synth%C3%A8se.pdf>
8. de Peretti C. Mortalité après hospitalisation pour motif cardio-vasculaire. *Les dossiers de la DREES*. mars 2017;(12):4;52.
9. Tuppin P, Cuerq A, de Peretti C, Fagot-Campagna A, Danchin N, Juillière Y, et al. Two-year outcome of patients after a first hospitalization for heart failure: A national observational study. *Archives of Cardiovascular Diseases*. mars 2014;107(3):158-68.
10. Feldman SF, Lesuffleur T, Olié V, Gastaldi-Ménager C, Juillière Y, Tuppin P. Outpatient healthcare utilization 30 days before and after hospitalization for heart failure in France: Contribution of the national healthcare database (Système national des données de santé). *Archives of Cardiovascular Diseases*. juin 2020;113(6-7):401-19.
11. Netgen. Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée: le traitement améliore-t-il le pronostic? [Internet]. *Revue Médicale Suisse*. [cité 21 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2015/RMS-N-458/Insuffisance-cardiaque-a-fraction-d-ejection-preservee-le-traitement-ameliore-t-il-le-pronostic>
12. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Colvin MM, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation* [Internet]. 8 août 2017 [cité 11 juill 2021];136(6). Disponible sur: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000000509>
13. Accueil | Société Française de Cardiologie [Internet]. [cité 11 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.sfcadio.fr/>

14. Haute Autorité de Santé - Guide du parcours de soins - Insuffisance cardiaque - Juillet 2014 [Internet]. [cité 21 mars 2021]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-04/guide\\_parcours\\_de\\_soins\\_ic\\_web.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-04/guide_parcours_de_soins_ic_web.pdf)
15. 20181017\_arrete\_reglesrepartitiongreffons.pdf [Internet]. [cité 13 mars 2021]. Disponible sur: [https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/20181017\\_arrete\\_reglesrepartitiongreffons.pdf](https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/20181017_arrete_reglesrepartitiongreffons.pdf)
16. Rapport annuel médical et scientifique de l'Agence de Biomédecine - 2019 - Greffe cardiaque [Internet]. [cité 15 mai 2021]. Disponible sur: [https://rams.agence-biomedecine.fr/sites/default/files/pdf/2020-12/RAMS\\_2019ORGANES\\_GRF\\_COEUR.pdf](https://rams.agence-biomedecine.fr/sites/default/files/pdf/2020-12/RAMS_2019ORGANES_GRF_COEUR.pdf)
17. Juillièrè Y, Trochu J-N, Jourdain P. Importance de l'éducation thérapeutique dans la prise en charge multidisciplinaire de l'insuffisance cardiaque. *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie*. janv 2006;55(1):11-6.
18. Stevenson LW, Pagani FD, Young JB, Jessup M, Miller L, Kormos RL, et al. INTERMACS Profiles of Advanced Heart Failure: The Current Picture. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. juin 2009;28(6):535-41.
19. Teuteberg JJ, Stewart GC, Jessup M, Kormos RL, Sun B, Frazier OH, et al. Implant Strategies Change Over Time and Impact Outcomes. *JACC: Heart Failure*. oct 2013;1(5):369-78.
20. Teuteberg JJ, Stewart GC, Jessup M, Kormos RL, Sun B, Frazier OH, et al. Implant Strategies Change Over Time and Impact Outcomes. *JACC: Heart Failure*. oct 2013;1(5):369-78.
21. Pozzi M, Bernard C. Assistances circulatoires mécaniques - Diplôme Universitaire Suppléance hémodynamique et organes artificiels en réanimation. Hospices Civils de Lyon.
22. NICE - Guidance - Implantation of a left ventricular assist device for destination therapy in people ineligible for heart transplantation - Mars 2015. :8.
23. Potapov EV, Antonides C, Crespo-Leiro MG, Combes A, Färber G, Hannan MM, et al. 2019 EACTS Expert Consensus on long-term mechanical circulatory support. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 1 août 2019;56(2):230-70.
24. Flecher E, Joudinaud T, Grinda J-M. Histoire de l'assistance circulatoire mécanique et du cœur artificiel. *Annales de Chirurgie*. oct 2006;131(8):473-8.
25. Gaitan BD, Thunberg CA, Stansbury LG, Jaroszewski DE, Arabia FA, Griffith BP, et al. Development, Current Status, and Anesthetic Management of the Implanted Artificial Heart. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. déc 2011;25(6):1179-92.
26. 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.
27. Bulletin Officiel n°2004-9 [Internet]. [cité 17 juill 2021]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/fichiers/bo/2004/04-09/a0090643.htm>
28. Haute Autorité de Santé - Avis du 12 décembre 2007 - Inscription - HEARTMATE II [Internet]. [cité 17 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/cepp-1634heartmateii.pdf>
29. Commission européenne. Directive du Conseil concernant le rapprochement des législations des Etats membres relatives aux dispositifs médicaux implantables actifs (90/385/CEE). *Journal officiel*

- des Communautés Européennes. 20 juin 1990 [Internet]. [cité 17 janv 2021]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:31990L0385&from=fr>
30. Commission européenne. Directive du Conseil relative aux dispositifs médicaux (93/42/CEE). Journal officiel des Communautés européennes. 14 juin 1993 [Internet]. [cité 17 janv 2021]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:31993L0042&from=DE>
  31. Nouveaux règlements européens pour les dispositifs médicaux - ANSM: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 17 janv 2021]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Dispositifs-medicaux/Nouveaux-reglements-europeens-pour-les-dispositifs-medicaux/\(offset\)/3](https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Dispositifs-medicaux/Nouveaux-reglements-europeens-pour-les-dispositifs-medicaux/(offset)/3)
  32. Identification individuelle pour une inscription en ligne générique des dispositifs médicaux [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2021 [cité 14 juill 2021]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/autres-produits-de-sante/dispositifs-medicaux/article/identification-individuelle-pour-une-inscription-en-ligne-generique-des>
  33. Principes d'évaluation de la CNEDIMTS relatifs aux dispositifs médicaux à usage individuel en vue de leur accès au remboursement [Internet]. [cité 14 juill 2021]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-11/principes\\_devaluation\\_de\\_la\\_cnedimts-v4-161117.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-11/principes_devaluation_de_la_cnedimts-v4-161117.pdf)
  34. Accord cadre des dispositifs médicaux - Décembre 2011 [Internet]. [cité 5 mars 2021]. Disponible sur: [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/accord\\_cadre\\_dispositifs\\_medicaux.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/accord_cadre_dispositifs_medicaux.pdf)
  35. notice\_depot\_etudes\_post-inscription.pdf [Internet]. [cité 22 févr 2021]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-11/notice\\_depot\\_etudes\\_post-inscription.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-11/notice_depot_etudes_post-inscription.pdf)
  36. Haute Autorité de Santé - Parcours du dispositif médical en France - Octobre 2020. 2017;55.
  37. Les études post-inscriptions à la HAS - Novembre 2011 [Internet]. [cité 6 mars 2021]. Disponible sur: [https://has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-01/etudes\\_post\\_inscription\\_technologies\\_sante.pdf](https://has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-01/etudes_post_inscription_technologies_sante.pdf)
  38. Les études post-inscription pour les médicaments [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 5 mars 2021]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3113800/fr/les-etudes-post-inscription-pour-les-medicaments](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3113800/fr/les-etudes-post-inscription-pour-les-medicaments)
  39. Bégaud B, Polton D. Les données de vie, un enjeu majeur pour la qualité des soins et la régulation du système de santé - L'exemple du médicament. 2017.
  40. Haute Autorité de Santé - Études en vie réelle pour l'évaluation des médicaments et dispositifs médicaux - Juin 2021. 2021;51.
  41. Qu'est-ce que le SNDS ? | SNDS [Internet]. [cité 5 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.snds.gouv.fr/SNDS/Qu-est-ce-que-le-SNDS>
  42. Haute Autorité de Santé - Guide méthodologique pour le développement cliniques des dispositifs médicaux - Juin 2021 [Internet]. [cité 13 août 2021]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-11/guide\\_methodologique\\_pour\\_le\\_developpement\\_clinique\\_des\\_dispositifs\\_medicaux.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-11/guide_methodologique_pour_le_developpement_clinique_des_dispositifs_medicaux.pdf)

43. Haute Autorité de Santé - Evaluation de l'assistance circulatoire mécanique - Janvier 2008 [Internet]. [cité 20 juill 2020]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/rapport\\_assistance\\_ventriculaire.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/rapport_assistance_ventriculaire.pdf)
44. Haute Autorité de Santé - Feuille de route - Dispositifs d'assistance circulatoire mécanique - Septembre 2019 [Internet]. [cité 20 juill 2020]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-09/dispositifs\\_dassistance\\_circulatoire\\_mecanique\\_dacm\\_feuille\\_de\\_route.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-09/dispositifs_dassistance_circulatoire_mecanique_dacm_feuille_de_route.pdf)
45. Haute Autorité de Santé - Avis du 4 novembre 2014 - Renouvellement inscription - JARVIK 2000.
46. Liste des produits et prestations remboursables [Internet]. [cité 25 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/sites/default/files/Documents/715437/document/lpp-01122020.pdf>
47. Instructions for Use - HEARTMATE II.pdf.
48. Instructions for Use - HEARTMATE 3 [Internet]. [cité 29 déc 2020]. Disponible sur: [https://www.accessdata.fda.gov/cdrh\\_docs/pdf16/P160054C.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf16/P160054C.pdf)
49. Instructions for Use - HEARTWARE HVAD.
50. Information urgente de sécurité - Système Medtronic HVAD - Medtronic France SAS.
51. Haute Autorité de Santé - Dispositifs d'assistance circulatoire mécanique (DACM) de longue durée - Juin 2021. juin 2021;163.
52. Anselmi A, Galand V, Vincentelli A, Boule S, Dambrin C, Delmas C, et al. Current results of left ventricular assist device therapy in France: the ASSIST-ICD registry. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 1 juill 2020;58(1):112-20.
53. 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. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. oct 2008;27(10):1065-72.
54. School of Medicine - Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support | UAB [Internet]. [cité 23 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.uab.edu/medicine/intermacs/>
55. Lenderman JC. Web Based Data Entry System - School of Medicine - Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support | UAB [Internet]. [cité 23 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.uab.edu/medicine/intermacs/wbde-guide>
56. de By TMMH, Mohacsi P, Gahl B, Zittermann A, Krabatsch T, Gustafsson F, et al. The European Registry for Patients with Mechanical Circulatory Support (EUROMACS) of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): second report. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 1 févr 2018;53(2):309-16.
57. Teuteberg JJ, Cleveland JC, Cowger J, Higgins RS, Goldstein DJ, Keebler M, et al. The Society of Thoracic Surgeons Intermacs 2019 Annual Report: The Changing Landscape of Devices and Indications. *The Annals of Thoracic Surgery*. mars 2020;109(3):649-60.
58. Kormos RL, Cowger J, Pagani FD, Teuteberg JJ, Goldstein DJ, Jacobs JP, et al. The Society of Thoracic Surgeons Intermacs database annual report: Evolving indications, outcomes, and scientific partnerships. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. févr 2019;38(2):114-26.
59. J-MACS | Pharmaceuticals and Medical Devices Agency [Internet]. [cité 20 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.pmda.go.jp/english/safety/surveillance-analysis/0003.html>

60. Nakatani T, Sase K, Oshiyama H, Akiyama M, Horie M, Nawata K, et al. Japanese registry for Mechanically Assisted Circulatory Support: First report. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. oct 2017;36(10):1087-96.
61. Euromacs European Registry for Patients with Mechanical Circulatory Support e.V. [Internet]. [cité 17 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.euromacs.org/>
62. de By TMMH, Mohacsi P, Gummert J, Bushnaq H, Krabatsch T, Gustafsson F, et al. The European Registry for Patients with Mechanical Circulatory Support (EUROMACS): first annual report. *Eur J Cardiothorac Surg*. mai 2015;47(5):770-7.
63. Goldstein DJ, Meyns B, Xie R, Cowger J, Pettit S, Nakatani T, et al. Third Annual Report From the ISHLT Mechanically Assisted Circulatory Support Registry: A comparison of centrifugal and axial continuous-flow left ventricular assist devices. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. avr 2019;38(4):352-63.
64. Mirza KK. Comparative analysis of regional outcomes and adverse events after continuous-flow left ventricular assist device implantation: An IMACS analysis. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2020;00(00):11.
65. Aleksova N, Alba AC, Fan C-PS, Amin F, Kiamanesh O, McGuinty C, et al. The Effect of Age on Outcomes After Destination-Therapy Left Ventricular Assist Device Implantation: An Analysis of the IMACS Registry. *Canadian Journal of Cardiology*. mars 2021;37(3):467-75.
66. INTERMACS - Définitions des évènements indésirables.
67. Parameshwar J, Hogg R, Rushton S, Taylor R, Shaw S, Mehew J, et al. Patient survival and therapeutic outcome in the UK bridge to transplant left ventricular assist device population. *Heart*. févr 2019;105(4):291-6.
68. Décision n°2012.0115/DC/MJ du 28 mai 2014 du collège de la Haute Autorité de santé portant adoption de la procédure de consultation des parties prenantes [Internet]. [cité 15 juin 2021]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-09/c\\_2014\\_0115\\_adoption\\_procedure\\_parties\\_prenantes.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-09/c_2014_0115_adoption_procedure_parties_prenantes.pdf)
69. Estep JD, Starling RC, Horstmanshof DA, Milano CA, Selzman CH, Shah KB, et al. Risk Assessment and Comparative Effectiveness of Left Ventricular Assist Device and Medical Management in Ambulatory Heart Failure Patients. *Journal of the American College of Cardiology*. oct 2015;66(16):1747-61.
70. Starling RC, Estep JD, Horstmanshof DA, Milano CA, Stehlik J, Shah KB, et al. Risk Assessment and Comparative Effectiveness of Left Ventricular Assist Device and Medical Management in Ambulatory Heart Failure Patients. *JACC: Heart Failure*. juill 2017;5(7):518-27.
71. Rapport annuel médical et scientifique de l'Agence de Biomédecine - 2016 - Greffe cardiaque.
72. Goldstein BA, Thomas L, Zaroff JG, Nguyen J, Menza R, Khush KK. Assessment of Heart Transplant Waitlist Time and Pre- and Post-transplant Failure: A Mixed Methods Approach. *Epidemiology*. juill 2016;27(4):469-76.
73. Aissaoui N, Morshuis M, Maoulida H, Salem J, Brunn M, Varnous S, et al. Transplantation versus Ventricular Assist Device for the Management of End-Stage Heart Failure: An Observational Comparison of Clinical and Economic Outcomes. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. avr 2016;35(4):S289.

74. IRODaT - International Registry on Organ Donation and Transplantation [Internet]. [cité 20 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.irodat.org/?p=database>
75. Mazzucotelli J-P, Leprince P, Litzler P-Y, Vincentelli A, Le Guyader A, Kirsch M, et al. Results of mechanical circulatory support in France. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. mai 2011;S1010794011004489.
76. Rogers JG, Pagani FD, Tatooles AJ, Bhat G, Slaughter MS, Birks EJ, et al. Intrapericardial Left Ventricular Assist Device for Advanced Heart Failure. *N Engl J Med*. 2 févr 2017;376(5):451-60.
77. Mehra MR. The burden of haemocompatibility with left ventricular assist systems: a complex weave. *European Heart Journal*. 21 févr 2019;40(8):673-7.
78. Uriel N, Colombo PC, Cleveland JC, Long JW, Salerno C, Goldstein DJ, et al. Hemocompatibility-Related Outcomes in the MOMENTUM 3 Trial at 6 Months: A Randomized Controlled Study of a Fully Magnetically Levitated Pump in Advanced Heart Failure. *Circulation*. 23 mai 2017;135(21):2003-12.
79. McGee E, Danter M, Strueber M, Mahr C, Mokadam NA, Wieselthaler G, et al. Evaluation of a lateral thoracotomy implant approach for a centrifugal-flow left ventricular assist device: The LATERAL clinical trial. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. avr 2019;38(4):344-51.
80. Zimpfer D, Gustafsson F, Potapov E, Pya Y, Schmitto J, Berchtold-Herz M, et al. Two-year outcome after implantation of a full magnetically levitated left ventricular assist device: results from the ELEVATE Registry. :9.
81. Hospices Civils de Lyon. Left Ventricular Assist Device (LVAD) Versus Guideline Recommended Medical Therapy in Ambulatory Advanced Heart Failure Patients (GDMT) [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov); 2021 févr [cité 19 août 2021]. Report No.: NCT04768322. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04768322>
82. Purohit SN, Cornwell WK, Pal JD, Lindenfeld J, Ambardekar AV. Living Without a Pulse: The Vascular Implications of Continuous-Flow Left Ventricular Assist Devices. *Circ: Heart Failure* [Internet]. juin 2018 [cité 18 août 2021];11(6). Disponible sur: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004670>
83. Des pompes cardiaques uniques | inspirées par la nature [Internet]. CorWave FR. [cité 18 août 2021]. Disponible sur: <https://www.corwave.com/fr/>
84. La membrane ondulante [Internet]. CorWave FR. [cité 18 août 2021]. Disponible sur: <https://www.corwave.com/fr/la-membrane-ondulante/>
85. FineHeart [Internet]. FineHeart. [cité 20 juin 2021]. Disponible sur: <http://fineheart.fr/>
86. Park A. ABBOTT's in-development fully implantable heart pump system earns FDA's breakthrough device designation. :1.
87. Richez U, De Castilla H, Guerin CL, Gendron N, Luraghi G, Grimme M, et al. Hemocompatibility and safety of the Carmat Total Artificial Heart hybrid membrane. *Heliyon*. déc 2019;5(12):e02914.
88. Arrêté du 28 septembre 2020 relatif à la prise en charge au titre de l'article L. 165-1-1 du code de la sécurité sociale du dispositif CARMAT TAH.
89. Carmat SA. Multicentric Prospective Cohort Study in Patients With Irreversible Biventricular Heart Failure to Assess the Efficacy and Safety of Carmat TAH, Its Clinical Utility and Cost, as a Bridge

to Transplantation [Internet]. clinicaltrials.gov; 2021 févr [cité 17 juin 2021]. Report No.: NCT04475393. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04475393>

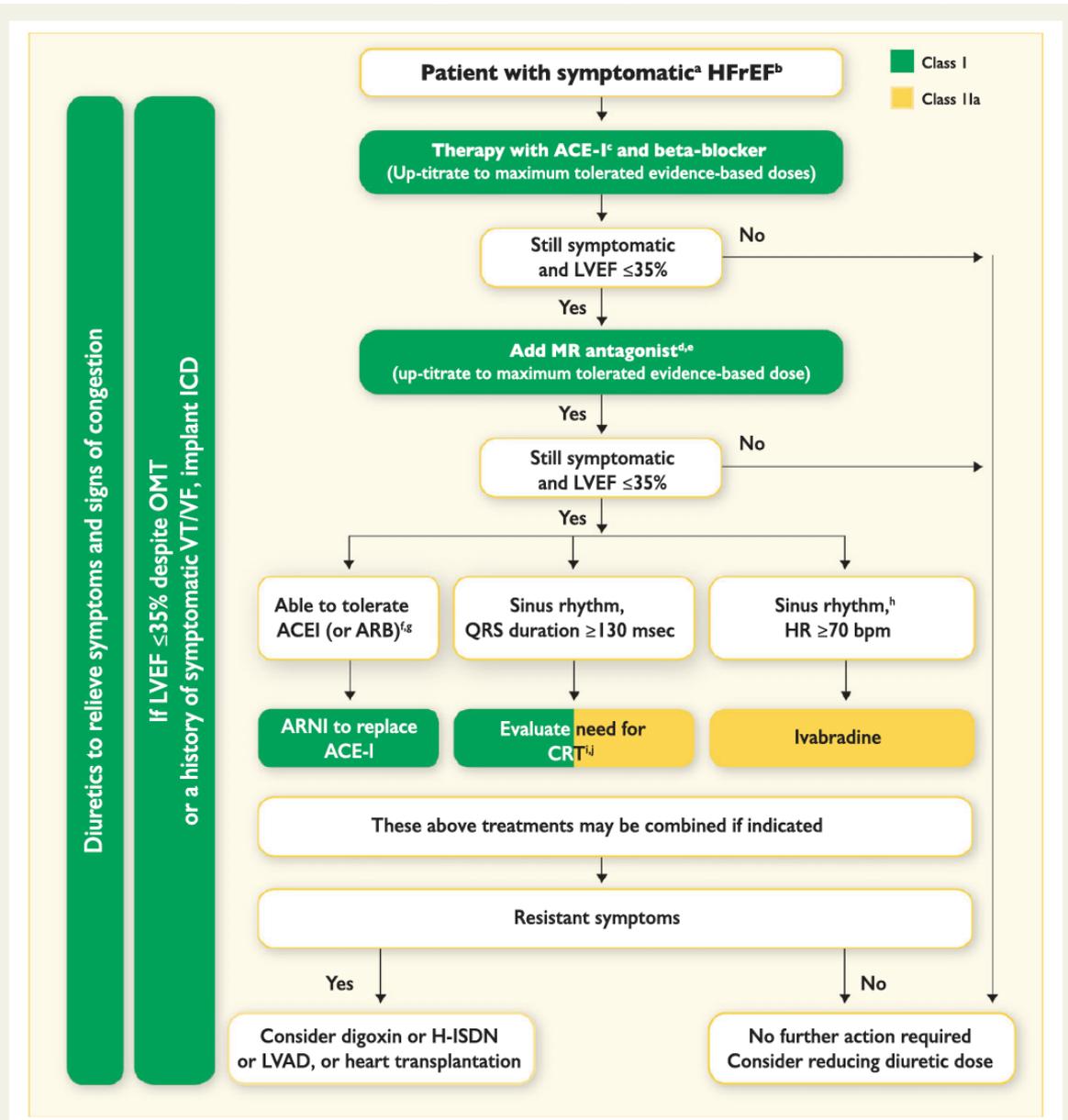
90. Rose EA, Stevenson LW, Tierney AR. Long-Term Use of a Left Ventricular Assist Device for End-Stage Heart Failure. *The New England Journal of Medicine*. 2001;9.
91. COFDAC : Coordination francophone pour le développement de l'assistance cardiaque [Internet]. COFDAC. [cité 20 juin 2021]. Disponible sur: <http://cofdac.com/>
92. Ministère des solidarités et de la santé - Dossier de presse - Conclusions Ségur de la Santé - Juillet 2020.pdf.

## ANNEXES

### ANNEXE 1 : Temps limite pour intervention selon les profils INTERMACS

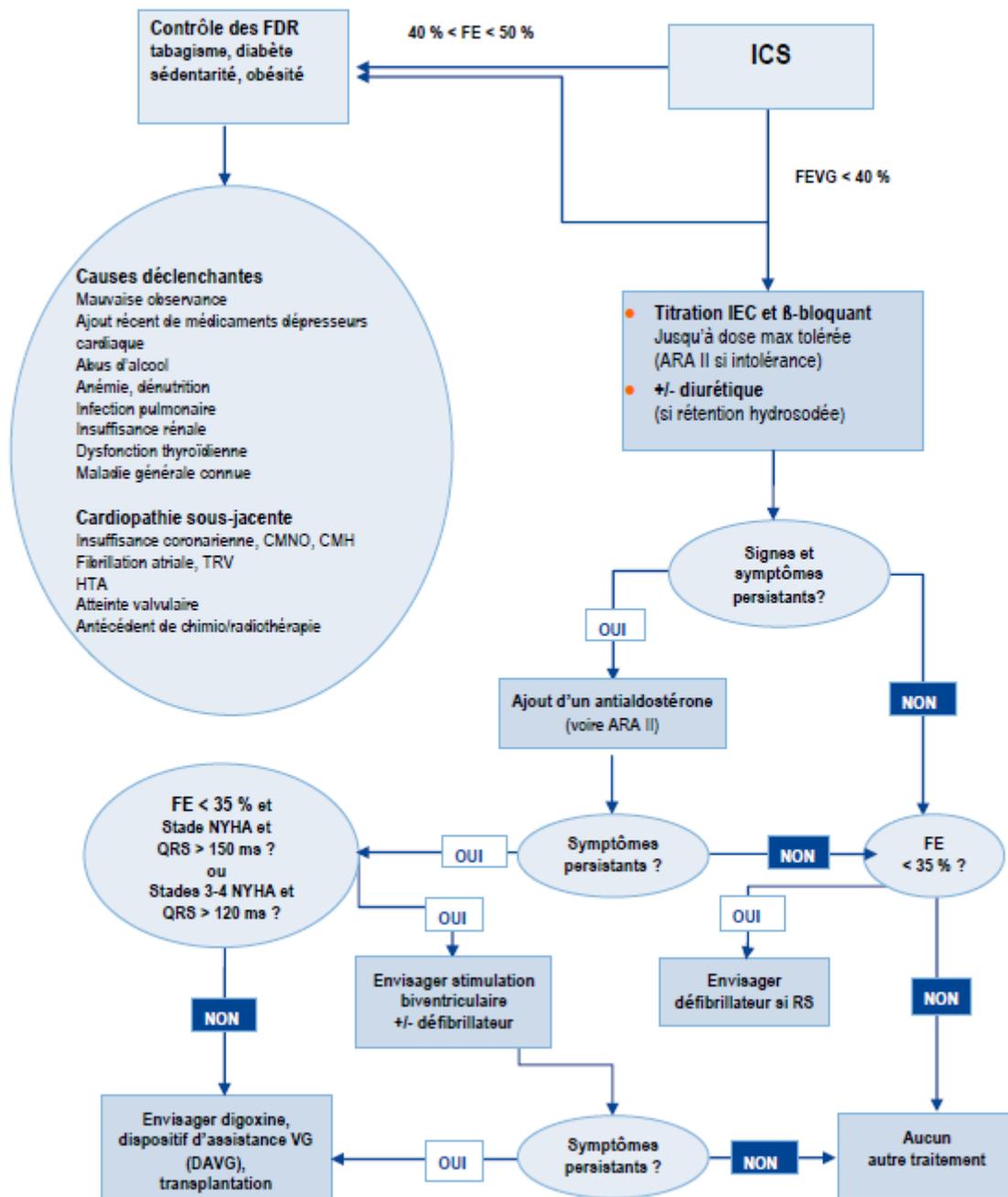
INTERMACS profile descriptions	Time frame for intervention
<p>Profile 1: Critical cardiogenic shock Patients with life-threatening hypotension despite rapidly escalating inotropic support, critical organ hypoperfusion, often confirmed by worsening acidosis and/or lactate levels. "<i>Crash and burn.</i>"</p>	Definitive intervention needed within hours.
<p>Profile 2: Progressive decline Patient with declining function despite intravenous inotropic support, may be manifest by worsening renal function, nutritional depletion, inability to restore volume balance "<i>Sliding on inotropes.</i>" Also describes declining status in patients unable to tolerate inotropic therapy.</p>	Definitive intervention needed within few days.
<p>Profile 3: stable but inotrope dependent Patient with stable blood pressure, organ function, nutrition, and symptoms on continuous intravenous inotropic support (or a temporary circulatory support device or both), but demonstrating repeated failure to wean from support due to recurrent symptomatic hypotension or renal dysfunction "<i>Dependent stability.</i>"</p>	Definitive intervention elective over a period of weeks to few months.
<p>Profile 4: Resting symptoms Patient can be stabilized close to normal volume status but experiences daily symptoms of congestion at rest or during ADL. Doses of diuretics generally fluctuate at very high levels. More intensive management and surveillance strategies should be considered, which may in some cases reveal poor compliance that would compromise outcomes with any therapy. Some patients may shuttle between 4 and 5.</p>	Definitive intervention elective over period of weeks to few months.
<p>Profile 5: Exertion intolerant Comfortable at rest and with ADL but unable to engage in any other activity, living predominantly within the house. Patients are comfortable at rest without congestive symptoms, but may have underlying refractory elevated volume status, often with renal dysfunction. If underlying nutritional status and organ function are marginal, patient may be more at risk than INTERMACS 4, and require definitive intervention.</p>	Variable urgency, depends upon maintenance of nutrition, organ function, and activity.
<p>Profile 6: Exertion limited Patient without evidence of fluid overload is comfortable at rest, and with activities of daily living and minor activities outside the home but fatigues after the first few minutes of any meaningful activity. Attribution to cardiac limitation requires careful measurement of peak oxygen consumption, in some cases with hemodynamic monitoring to confirm severity of cardiac impairment. "<i>Walking wounded.</i>"</p>	Variable, depends upon maintenance of nutrition, organ function, and activity level.
<p>Profile 7: Advanced NYHA III A placeholder for more precise specification in future, this level includes patients who are without current or recent episodes of unstable fluid balance, living comfortably with meaningful activity limited to mild physical exertion.</p>	Transplantation or circulatory support may not currently be indicated.
<p>Modifiers for Profiles TCS-Temporary Circulatory Support can modify only patients in hospital (other devices would be INTERMACS devices) Includes IABP, ECMO, TandemHeart, Levitronix ,BVS 5000 or AB5000, Impella.</p>	Possible Profiles to Modify 1,2,3 in hospital.
<p>A-Arrhythmia –can modify any profile. Recurrent ventricular tachyarrhythmias that have recently contributed substantially to clinical compromise. This includes frequent ICD shock or requirement for external defibrillator, usually more than twice weekly.</p>	Any profile.
<p>FF-Frequent Flyer – can modify only outpatients, designating a patient requiring frequent emergency visits or hospitalizations for diuretics, ultrafiltration, or temporary intravenous vasoactive therapy.</p>	3 if at home, 4,5,6. A frequent flyer would rarely be profile 7.

ANNEXE 2 : Algorithme de l'ESC de la prise en charge par traitement médicamenteux de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite (recommandations de 2016)



**Figure 7.1** Therapeutic algorithm for a patient with symptomatic heart failure with reduced ejection fraction. Green indicates a class I recommendation; yellow indicates a class IIa recommendation. 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. <sup>a</sup>Symptomatic = NYHA Class II-IV. <sup>b</sup>HFrEF = LVEF < 40%. <sup>c</sup>If ACE inhibitor not tolerated/contraindicated, use ARB. <sup>d</sup>If MR antagonist not tolerated/contraindicated, use ARB. <sup>e</sup>With a hospital admission for HF within the last 6 months or with elevated natriuretic peptides (BNP > 250 pg/ml or NT-proBNP > 500 pg/ml in men and 750 pg/ml in women). <sup>f</sup>With an elevated plasma natriuretic peptide level (BNP ≥ 150 pg/mL or plasma NT-proBNP ≥ 600 pg/mL, or if HF hospitalization within recent 12 months plasma BNP ≥ 100 pg/mL or plasma NT-proBNP ≥ 400 pg/mL). <sup>g</sup>In doses equivalent to enalapril 10 mg b.i.d. <sup>h</sup>With a hospital admission for HF within the previous year. <sup>i</sup>CRT is recommended if QRS ≥ 130 msec and LBBB (in sinus rhythm). <sup>j</sup>CRT should/may be considered if QRS ≥ 130 msec with non-LBBB (in a sinus rhythm) or for patients in AF provided a strategy to ensure bi-ventricular capture in place (individualized decision). For further details, see Sections 7 and 8 and corresponding web pages.

ANNEXE 3 : Algorithme de prise en charge de l'insuffisance cardiaque systolique, disponible dans le guide parcours de soins « Insuffisance cardiaque » de la HAS (source : HAS)



ANNEXE 4 : Délai d'attribution du maximum de points pour la Composante Expert Adulte (XPCA) selon la situation clinique du patient (source : Agence de la Biomédecine)

Situations cliniques pouvant faire l'objet d'une demande XPCA	Nombre de points max.	Délai d'attribution
Thrombose d'assistance circulatoire mécanique de longue durée	900	immédiat
Dysfonction d'assistance circulatoire mécanique de longue durée à l'exclusion des thromboses	900	immédiat
Orage rythmique ventriculaire non contrôlé	900	immédiat
Hémorragie chez les porteurs d'assistance circulatoire mécanique de longue durée	900	3 mois
Infection du dispositif d'assistance circulatoire mécanique de longue durée	900	3 mois
Contre-indication à l'implantation d'une assistance circulatoire mécanique de longue durée	900	3 mois
Assistance circulatoire mécanique bi ventriculaire ou cœur artificiel total	900	3 mois

ANNEXE 5 : Modalités de prescription et d'utilisation des DACM recommandées dans le rapport de la HAS de 2008

Seuil moyen d'activité par centre	Aucun seuil n'a été fixé par les experts
Moyens nécessaires	<p>L'activité de l'ACM nécessite :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- une unité de traitement de l'IC avec au moins 2 cardiologues formés à l'ACM</li> <li>- une équipe chirurgicale formée à cette activité : 2 chirurgiens cardiaques, 2 anesthésistes réanimateurs, 2 perfusionnistes et 1 équipe paramédicale</li> <li>- un comité pluridisciplinaire (cardiologues, chirurgiens cardiaques, anesthésistes, réanimateurs, perfusionnistes, psychologue), dédié à l'ACM et à la greffe cardiaque doit être mis en place afin de discuter l'indication</li> <li>- la disponibilité de plusieurs DACM par centre, dont 1 adapté aux petites surfaces corporelles</li> <li>- la continuité des soins doit être assurée par le centre (7j/7 et 24h/24) à toutes les phases du traitement.</li> </ul>
Formations	<p>L'équipe médico-chirurgicale (cardiologues, chirurgiens cardiaques, anesthésistes, réanimateurs, perfusionnistes, équipe paramédicale) doit acquérir (ou avoir acquis) et maintenir la connaissance nécessaire à cette activité. Pour cela, une formation spécifique est indispensable.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Formation théorique : La formation initiale comportera le diplôme universitaire ou le diplôme interuniversitaire d'assistance circulatoire ou une autre formation universitaire donnant une connaissance théorique sur : les indications de l'ACM, ses contre-indications, le choix du dispositif, les complications, les réglages, le suivi, les traitements associés, etc. Des équivalences pourront être délivrées par la société savante ou l'université.</li> <li>- Formation pratique : La formation pratique à la technique doit être effectuée pour les nouvelles équipes par compagnonnage dans un centre agréé pour tous les acteurs : anesthésistes, réanimateurs, chirurgiens, perfusionnistes et équipe paramédicale.</li> </ul>

ANNEXE 6 : Complications du registre IMACS par type de dispositif et délai de survenue selon les régions

% patient-année	1 - 3 mois						≥ 3 mois					
	<i>Amérique Nord-Sud</i>		<i>Europe</i>		<i>Asie-Pacifique</i>		<i>Amérique Nord-Sud</i>		<i>Europe</i>		<i>Asie-Pacifique</i>	
	<b>Axial</b>	<b>Centrifuge</b>	<b>Axial</b>	<b>Centrifuge</b>	<b>Axial</b>	<b>Centrifuge</b>	<b>Axial</b>	<b>Centrifuge</b>	<b>Axial</b>	<b>Centrifuge</b>	<b>Axial</b>	<b>Centrifuge</b>
Complications infectieuses	25,3	22,6	28,8	12,7	68,9	54,1	11,5	18,7	10,7	9,1	29,6	31
Saignement gastro-intestinal	94,3	62,9	10,1	6,6	26,8	62,5	31,8	23,9	0,84	10,4	8,9	5,5
AVC hémorragique	11,52	16,7	1,8	1,7	28,4	38,9	4,8	6,4	0,5	1,3	6,4	10,4
AVC ischémique	16,1	21	5,3	5,9	15,5	37,2	4,3	5,4	2,2	1,4	2,9	12,6
Thromboses de pompe	22,8	11	27	15,8	11,2	16,9	10,6	10,8	3,8	4,6	2	4,6

FACULTE DE PHARMACIE

UNIVERSITE DE LORRAINE

FACULTE DE PHARMACIE

06 OCT. 2021

DEMANDE D'IMPRIMATUR

ARRIVEE

Date de soutenance : Vendredi 15 octobre – 16h30

<p><b>DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE</b></p> <p>présenté par : Julia ROUGE</p> <p><u>Sujet</u> : Réévaluation des dispositifs d'assistance circulatoire monoventriculaire gauche : mise en perspective des données de vie réelle en France et à l'étranger</p> <p><u>Jury</u> :</p> <p>Président : Mme Béatrice DEMORE, Professeur d'Université et Pharmacien Hospitalier Directeur : M. Hubert GALMICHE, Pharmacien Juges : Mme Clara JOLLY, Pharmacien Hospitalier M. Erwan FLECHER, Professeur d'Université et Praticien Hospitalier</p>	<p>Vu, Nancy, le 1/09/21</p> <p>Le Président du Jury <i>et Co-Directeur</i></p> <p>M. <b>Pr B. DEMORÉ</b> Pharmacien gérant Section 105832 H PUJ CHRU NANCY</p> <p>Directeur de Thèse</p> <p>M. Hubert GALMICHE</p>
<p>Vu et approuvé, Nancy, le 20.09.2021</p> <p>Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine,</p>  <p>Pr. Raphaël DUVAL</p>	<p>Vu, Nancy, le 30 SEP. 2021</p> <p>Le Président de l'Université de Lorraine,</p>  <p>Pierre MUTZENHARDT</p> <p>N° d'enregistrement : 11991 C</p>

N° d'identification : 11991C

**TITRE**

**Ré évaluation des dispositifs d'assistance circulatoire mécanique  
monoventriculaire gauche : mise en perspective des données de vie  
réelle en France et à l'étranger**

**Thèse soutenue le 15 octobre 2021**

**Par Julia Rouge**

**RESUME :**

Les dispositifs d'assistance circulatoire mécanique monoventriculaire gauche sont indiqués chez des patients en insuffisance cardiaque terminale et permettent de suppléer le cœur pour prolonger la vie. Le renouvellement de demande d'inscription de ces dispositifs sur la LPPR et la mise en place d'un nouveau score d'attribution des greffons cardiaques ont motivé la réévaluation de la classe des DACM par la Haute Autorité de Santé.

Sur la base des registres FRANCEMACS, INTERMACS, EUROMACS, JMACS et IMACS, l'objectif de ce travail était d'analyser les données « en vraie vie » françaises et de les mettre en perspective avec les données internationales.

Les principales différences observées résident dans les caractéristiques de population. En France, une grande partie des patients sont implantés en situation d'urgence (profils INTERMACS I-II) entraînant une mortalité élevée comparée aux autres pays. Ces résultats sont la conséquence d'une implantation tardive d'une assistance circulatoire mécanique. La survenue de nombreuses complications reste également une problématique majeure pouvant limiter l'utilisation de certains dispositifs.

Dans une pathologie où la transplantation cardiaque reste le traitement de référence, le nouveau score cœur prend une place importante dans la répartition des greffons disponibles chez ces patients.

Ces constatations faites sur la base de données de vie réelle éclairent sur le parcours de soins de l'insuffisance cardiaque terminale en France qui peut être encore être optimisé, dans un avenir où les dispositifs sont de plus en plus performants.

**MOTS CLES :** Défaillance cardiaque, assistance circulatoire mécanique, dispositifs d'assistance circulatoire

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
M. Hubert GALMICHE	Haute Autorité de Santé	Expérimentale <input type="checkbox"/> Bibliographique <input checked="" type="checkbox"/> Thème <b>6</b>

<u>Thèmes</u>	1 – Sciences fondamentales 3 – Médicament 5 - Biologie	2 – Hygiène/Environnement 4 – Alimentation – Nutrition 6 – Pratique professionnelle
---------------	--	---