

**Évaluation des données probantes sur les
dispositifs d'assistance ventriculaire
gauche HeartMate II® et HeartWare® pour
le traitement de l'insuffisance cardiaque
chronique terminale**

Septembre 2012

Une production de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux

Avis rédigé par

**Georgeta Sas, Lucy J. Boothroyd, Jason R. Guertin, Laurie J. Lambert,
Jean E. Morin, Hadi Chakor et Peter Bogaty**



Cet avis a été adopté par le Comité scientifique permanent de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) lors de sa réunion du 22 juin 2012.

Le contenu de cette publication a été rédigé et édité par l'INESSS.

Ce document est disponible en ligne dans la section *Publications* de notre site *Web*.

Équipe de projet

Auteurs

Georgeta Sas, M. D., M. Sc., chercheure-consultante principale

Lucy J. Boothroyd, Ph. D., conseillère scientifique

Jason R. Guertin, M. Sc., chercheur-consultant

Laurie J. Lambert, Ph. D., épidémiologiste principale

Jean E. Morin, M. D., conseiller médical

Hadi Chakor, M. D., chercheur-consultant

Peter Bogaty, M. D., conseiller médical et scientifique

Direction scientifique

Jean-Marie Moutquin, M. D.

Alicia Framarin, M. D., M. Sc.

Conseiller scientifique

Lucy J. Boothroyd, Ph. D.

Peter Bogaty, M. D.

Recherche documentaire

Mathieu Plamondon

Soutien documentaire

Micheline Paquin

Édition

Responsable

Diane Guilbault

Révision linguistique

Catherine Lavoie

Traduction

Lucy J. Boothroyd

Coordination

Véronique Baril

Mise en page

Véronique Baril

Vérification bibliographique

Denis Santerre

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2012

Bibliothèque et Archives Canada, 2012

ISSN 1915-3082 INESSS (imprimé)

ISBN 978-2-550-66037-8 (imprimé)

ISSN 1915-3104 INESSS (PDF)

ISBN 978-2-550-66036-1 (PDF)

© Gouvernement du Québec, 2012

La reproduction totale ou partielle de ce document est autorisée à condition que la source soit mentionnée.

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Évaluation des données probantes sur les dispositifs d'assistance ventriculaire gauche HeartMate II® et HeartWare® pour le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique terminale. Avis rédigé par Georgeta Sas, Lucy J. Boothroyd, Jason R. Guertin, Laurie J. Lambert, Jean E. Morin, Hadi Chakor et Peter Bogaty. *ETMIS* 2012; 8(15): 1-138.

L'Institut remercie les membres de son personnel qui ont contribué à l'élaboration du présent document.

Lecture externe

La lecture externe est un des mécanismes importants utilisés par l'INESSS pour assurer la qualité de ses travaux. Les lecteurs externes valident les aspects méthodologiques de l'évaluation, de même que l'exactitude du contenu, en fonction de leur domaine d'expertise propre.

Pour cet avis les lecteurs externes sont (en ordre alphabétique) :

D^r Romain Aubourg, chef de projet, Service d'évaluation des dispositifs, Haute Autorité de Santé (HAS), Saint Denis La Plaine, France

D^r Jean-François Légaré, chirurgien cardiaque, directeur chirurgical de transplantation cardiaque, Queen Elizabeth II Health Sciences Centre, Halifax, Nouvelle-Écosse

D^r Serge Lepage, président, Société québécoise d'insuffisance cardiaque (SQIC), Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS), Sherbrooke, Québec

D^r Pascal Leprince, chirurgien cardiaque, AP-HP Groupe hospitalier Pitié – Salpêtrière, Paris, France

D^r Maurice McGregor, cardiologue, Centre universitaire de santé McGill (CUSM), Montréal, Québec

D^r Michel Piraux, cardiologue, Directeur des services professionnels, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie du Québec (IUCPQ), Québec, Québec (avec l'assistance de la Dre Christine Bourgault, cardiologue)

M^e Delphine Roigt, éthicienne et avocate, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM), Montréal, Québec

Autres contributions

Outre les lecteurs externes, l'Institut tient aussi à remercier les personnes suivantes qui ont contribué à la préparation de cet avis en fournissant soutien, information et conseils clés :

D^r Réginald Nadeau, cardiologue et chercheur, Centre de recherche de l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal. Professeur émérite, Faculté de médecine, Université de Montréal. Membre expert invité du Comité scientifique permanent en santé et services sociaux de l'INESSS

M^{me} Lorraine Caron, chercheure-consultante en éthique

M. Jean Marie Lance, conseiller scientifique principal, INESSS

M^{me} Marie-France Witty, chercheure-consultante en économie de la santé

Les membres du « Comité scientifique DAV » (en ordre alphabétique) :

D^r Michel Carrier, chirurgien cardiaque, président du comité scientifique, Réseau québécois en cardiologie tertiaire (RQCT), Institut de cardiologie de Montréal, Montréal, Québec

D^r Renzo Cecere, chirurgien cardiaque, professeur agrégé de chirurgie de l'Université McGill Centre universitaire de santé McGill (CUSM), Montréal, Québec

D^r Éric Charbonneau, chirurgien cardiaque, Institut universitaire de cardiologie et pneumologie de Québec (IUCPQ), Québec, Québec

D^{re} Anique Ducharme, cardiologue, Professeure agrégée, Université de Montréal, Institut de cardiologie de Montréal, Montréal, Québec

Déclaration d'intérêts

D^r Pascal Leprince fait partie des affiliations suivantes : membre du Comité consultatif du Thoratec Corporation (fabricant du HeartMate II®); surveillant conseil (« proctor ») pour HeartWare®; président d'un symposium pour HeartWare®; responsable d'un congrès pour Thoratec.

Responsabilité

L'Institut assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitifs de ce document. Les conclusions et recommandations ne reflètent pas forcément les opinions des lecteurs externes ou des autres personnes consultées aux fins du présent avis.

COMITÉ SCIENTIFIQUE PERMANENT EN SANTÉ ET EN SERVICES SOCIAUX

Membres

M^{me} Isabelle Boutin-Ganache

- Éthicienne, Commissaire à la santé et au bien-être
- Professeure adjointe de clinique, Programmes de bioéthique, Département de médecine sociale et préventive, Faculté de médecine, Université de Montréal

D^{re} Nathalie Champoux

- Médecin de famille, Institut universitaire de gériatrie de Montréal
- Professeure agrégée de clinique et chercheure, Département de médecine familiale, Université de Montréal

M. Pierre Dostie

- Directeur des clientèles en Dépendances (CSSS et Centre de réadaptation en dépendances), Santé mentale, Enfance, jeunesse et famille, et Santé publique au CSSS de Jonquière
- Chargé de cours en travail social, Université du Québec à Chicoutimi

M. Hubert Doucet

- Consultant en bioéthique et président, Comité de bioéthique, CHU Sainte-Justine
- Professeur associé, Faculté de théologie et de sciences des religions, Université de Montréal

M. Serge Dumont

- Directeur scientifique, CSSS de la Vieille-Capitale
- Directeur du Réseau de collaboration sur les pratiques interprofessionnelles en santé
- Professeur titulaire, École de service social, Université Laval
- Chercheur, Centre de recherche en cancérologie, Hôtel-Dieu de Québec

M. Jude Goulet

- Pharmacien, chef du Département de pharmacie, Hôpital Maisonneuve-Rosemont

M. Roger Jacob

- Ingénieur et directeur de Grandir en santé, CHU Sainte-Justine

D^r Michel Labrecque

- Médecin et professeur titulaire, Département de médecine familiale et médecine d'urgence, Université Laval
- Chercheur clinicien, Unité de médecine familiale, Centre de recherche et Chaire de recherche du Canada sur l'implantation de la prise de décision partagée en soins primaires, Centre hospitalier universitaire de Québec

M. Éric A. Latimer

- Économiste et professeur agrégé, Département de psychiatrie, Faculté de médecine, Université McGill
- Chercheur, Institut universitaire en santé mentale Douglas
- Membre associé, Département d'épidémiologie et biostatistique, Université McGill

M^{me} Claudine Laurier

- Professeure titulaire, Faculté de pharmacie, Université de Montréal

M^{me} Louise Lavergne

- Directrice générale, Institut de réadaptation en déficience physique de Québec

M^{me} Esther Leclerc

- Directrice générale adjointe aux Affaires cliniques, Centre hospitalier de l'Université de Montréal

D^r Raghu Rajan

- Oncologue médical, Centre universitaire de santé McGill
- Professeur associé, Université McGill
- Membre du Comité de l'évolution des pratiques en oncologie et du programme de gestion thérapeutique des médicaments

D^r Daniel Reinharz

- Médecin et professeur titulaire, Département de médecine sociale et préventive, Faculté de médecine, Université Laval

Membres experts invités

M. Aimé Robert LeBlanc

- Ingénieur, professeur émérite, Institut de génie biomédical, Département de physiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal
- Directeur adjoint à la recherche et au développement, Centre de recherche de l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal

D^r Réginald Nadeau

- Cardiologue et chercheur, Centre de recherche de l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal
- Professeur émérite, Faculté de médecine, Université de Montréal

D^r Simon Racine

- Médecin spécialiste en santé communautaire
- Directeur général, Institut universitaire en santé mentale de Québec

D^r Maurice St-Laurent

- Gériatre et professeur agrégé de clinique, Faculté de médecine, Université Laval

M. Jean Toupin

- Professeur titulaire et directeur, Département de psychoéducation, Université de Sherbrooke

Membres citoyens

M. Marc Bélanger

- Psychoéducateur à la retraite

M^{me} Jeannine Tellier-Cormier

- Professeure en soins infirmiers à la retraite, Cégep de Trois-Rivières

Membre observateur MSSS

D^{re} Sylvie Bernier

- Directrice, Direction de la qualité, ministère de la Santé et des Services sociaux

TABLE DES MATIÈRES

PRÉFACE	i
EN BREF	ii
RÉSUMÉ.....	iii
SUMMARY	xi
SIGLES ET ABRÉVIATIONS.....	xvii
1 CONTEXTE	1
1.1 Insuffisance cardiaque	1
1.1.1 Description de la maladie	1
1.1.2 Étiologie de l'insuffisance cardiaque	1
1.1.3 L'insuffisance cardiaque, en chiffres	2
1.1.4 Traitement de l'insuffisance cardiaque	2
1.2 Dispositifs d'assistance ventriculaire (DAV).....	3
1.2.1 Rôle dans la stratégie thérapeutique	3
1.2.2 Classification, description et contexte réglementaire	6
1.3 Contexte de la demande d'évaluation	8
1.4 Objectifs	9
2 MÉTHODOLOGIE.....	10
2.1 Type d'évaluation	10
2.2 Recherche documentaire.....	10
2.3 Critères de sélection des sources d'information	10
2.4 Aspects étudiés et sources d'information	11
2.4.1 Efficacité et innocuité	11
2.4.2 Considérations économiques	13
2.4.3 Aspects organisationnels et questions éthiques	13
2.5 Sélection des études et extraction des données	13
2.6 Analyse de la qualité des études.....	13
3 REVUE SYSTÉMATIQUE DES RÉSULTATS CLINIQUES – EFFICACITÉ ET INNOCUITÉ.....	14
3.1 Caractéristiques des études et des patients (HM II).....	14
3.1.1 Indication initiale des patients en attente d'une transplantation cardiaque.....	14
3.1.2 Indication initiale de traitement définitif	15
3.1.3 Sommaire des caractéristiques des patients ayant reçu l'implantation d'un HM II et des études retenues	17
3.2 Efficacité (HM II).....	18
3.2.1 Données hospitalières	18
3.2.2 Survie, transplantation et explantation à la suite d'une récupération de la fonction myocardique	19
3.2.3 Survie post-transplantation à la suite de l'utilisation d'un DAV.....	21
3.2.4 Classes de la NYHA et capacité d'effort	23
3.2.5 Fonction des organes cibles.....	25
3.2.6 Qualité de vie	26

3.3	Innocuité (HM II)	28
3.3.1	Indication initiale des patients en attente d'une transplantation cardiaque.....	28
3.3.2	Indication initiale de traitement définitif	34
3.3.3	Comparaison d'incidence des évènements indésirables, par indication initiale.....	36
3.3.4	Sommaire.....	37
3.4	HeartWare®	38
4	REVUE SYSTÉMATIQUE DES CONSIDÉRATIONS ÉCONOMIQUES.....	40
4.1	Résultats de la recherche documentaire	40
4.2	Articles originaux à caractère économique	40
4.3	Rapport d'évaluation des technologies en santé.....	45
4.4	Revue narrative	46
4.5	Sommaire	46
5	ASPECTS ORGANISATIONNELS.....	48
5.1	Éléments clés énoncés dans la littérature	48
5.2	Considérations liées à la sélection des patients.....	52
5.2.1	Données actuelles sur les types de patients qui reçoivent un DAV (registre INTERMACS)	52
5.2.2	Thèmes généraux liés à la sélection des patients.....	55
5.2.3	Commentaires généraux sur les indications et les contre-indications liées aux DAV	58
5.3	Considérations éthiques et perspectives du patient	60
6	CONTEXTE QUÉBÉCOIS ET COMPARAISON AVEC D'AUTRES RÉGIONS	67
7	CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS.....	71
7.1	Conclusion.....	71
7.1.1	État actuel des données probantes – faits saillants	71
7.2	Recommandations	77
ANNEXE A	Classifications et étiologie de l'insuffisance cardiaque.....	83
ANNEXE B	Liste des membres du Comité scientifique DAV	86
ANNEXE C	Stratégie documentaire	87
ANNEXE D	Sélection des documents aux fins de la revue systématique	90
ANNEXE E	Données détaillées relatives à l'efficacité.....	92
ANNEXE F	Données détaillées relatives à l'innocuité	105
ANNEXE G	Causes de décès	109
ANNEXE H	Tableaux des informations organisationnelles	110
ANNEXE I	Critères d'inclusion et d'exclusion des patients dans les études de recherche	116
ANNEXE J	Tableaux relatifs au contexte québécois	121
ANNEXE K	Études de recherche en cours.....	126
	RÉFÉRENCES.....	128

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Comparaison des caractéristiques des patients avant l’implantation d’un HM II – ensemble de toutes les études ayant servi à l’analyse d’au moins un résultat	17
Tableau 2	Comparaison de la survie chez les patients qui ont reçu un HM II.....	21
Tableau 3	Fréquence (% de patients touchés) des hémorragies chez des patients porteurs d’un HM II en attente d’une transplantation cardiaque	29
Tableau 4	Fréquence (% de patients touchés) des infections chez des patients porteurs d’un HM II en attente d’une transplantation cardiaque	30
Tableau 5	Fréquence (% de patients touchés) des maladies cardiaques chez des patients porteurs d’un HM II en attente d’une transplantation cardiaque	31
Tableau 6	Fréquence (% de patients touchés) des accidents vasculaires cérébraux chez des patients porteurs d’un HM II en attente d’une transplantation cardiaque.....	32
Tableau 7	Fréquence (% de patients touchés) des autres évènements indésirables chez des patients porteurs d’un HM II en attente d’une transplantation cardiaque.....	32
Tableau 8	Fréquence (% de patients touchés) des thromboses de pompe et des remplacements du DAV chez des patients porteurs d’un HM II en attente d’une transplantation cardiaque..	33
Tableau 9	Fréquence (% de patients touchés) des évènements indésirables chez des patients porteurs d’un HM II en situation de traitement définitif	35
Tableau 10	Fréquence (% de patients touchés) des autres évènements indésirables chez des patients porteurs d’un HM II en situation de traitement définitif	36
Tableau 11	Taux d’incidence des évènements indésirables survenus pendant les 30 premiers jours, par indication initiale	37
Tableau 12	Coûts considérés dans les évaluations économiques.....	42
Tableau 13	Sommaire des évaluations économiques du HM II	43
Tableau 14	Changements temporels concernant l’indication initiale relative à l’utilisation d’un DAV (registre INTERMACS)	54
Tableau 15	Changements temporels concernant la distribution des patients selon le profil clinique de gravité de l’insuffisance cardiaque (registre INTERMACS)	54
Tableau 16	Taux d’utilisation des DAV au Québec, en comparaison avec d’autres régions.....	70
Tableau 17	Coût moyen minimal nécessaire à l’achat de HM II, selon le nombre d’implantations.....	70
Tableau 18	Sommaire des risques possibles chez 100 patients qui reçoivent un HM II.....	74
Tableau A1	Classification de l’insuffisance cardiaque de la <i>New York Heart Association</i> , 1994.....	83
Tableau A2	Classification de l’insuffisance cardiaque de l’ <i>American College of Cardiology</i> /l’ <i>American Heart Association</i>	83
Tableau A3	Classification de l’insuffisance cardiaque selon les profils d’INTERMACS.....	84
Tableau A4	Étiologie de l’insuffisance cardiaque	85
Tableau E1	Caractéristiques des études concernant le HM II liées à l’indication « patient en attente d’une transplantation cardiaque »	92
Tableau E2	Caractéristiques des patients en attente d’une transplantation cardiaque.....	93
Tableau E3	Caractéristiques des études concernant le HM II comme traitement définitif.....	94
Tableau E4	Caractéristiques des patients en situation de traitement définitif	95
Tableau E5	Survie des patients en attente d’une transplantation cardiaque.....	96

Tableau E6	Patients transplantés, explantés, toujours implantés ou décédés, en attente d'une transplantation cardiaque	96
Tableau E7	Survie des patients en situation de traitement définitif.....	97
Tableau E8	Test de marche à six minutes des patients porteurs d'un HM II en attente d'une transplantation cardiaque	97
Tableau E9	Classes fonctionnelles (NYHA) des patients porteurs d'un HM II en situation de traitement définitif.....	98
Tableau E10	Test de marche à six minutes des patients porteurs d'un HM II en situation de traitement définitif.....	98
Tableau E11	Fonction cognitive des patients porteurs d'un HM II en attente d'une transplantation cardiaque	99
Tableau E12	Fonction cognitive des patients porteurs d'un HM II en situation de traitement définitif.....	100
Tableau E13	Qualité de vie (questionnaires propres à l'IC) des patients porteurs d'un HM II en attente d'une transplantation cardiaque	100
Tableau E14	Qualité de vie (questionnaire EQ-5D) des patients porteurs d'un HM II en attente d'une transplantation cardiaque	101
Tableau E15	Qualité de vie (questionnaire SF-36) des patients porteurs d'un HM II en attente d'une transplantation cardiaque	101
Tableau E16	Qualité de vie (questionnaires propres à l'IC) des patients porteurs d'un HM II en situation de traitement définitif	103
Tableau E17	Fréquence des évènements indésirables chez les patients porteurs d'un HeartWare® en attente d'une transplantation cardiaque	104
Tableau F1	Taux d'incidence des hémorragies après l'implantation d'un HM II (patients en attente d'une transplantation cardiaque)	105
Tableau F2	Taux d'incidence d'infections après l'implantation d'un HM II (patients en attente d'une transplantation cardiaque)	105
Tableau F3	Taux d'incidence des complications cardiaques après l'implantation d'un HM II (patients en attente d'une transplantation cardiaque)	106
Tableau F4	Taux d'incidence des complications neurologiques après l'implantation d'un HM II (patients en attente d'une transplantation cardiaque).....	106
Tableau F5	Taux d'incidence d'autres évènements indésirables après l'implantation d'un HM II (patients en attente d'une transplantation cardiaque).....	107
Tableau F6	Taux d'incidence de défaillances et de remplacements du dispositif après l'implantation d'un HM II (patients en attente d'une transplantation cardiaque).....	107
Tableau F7	Comparaison des taux d'évènements indésirables suivant l'implantation d'un HM II, par indication initiale	108
Tableau G1	Causes de décès chez les patients porteurs d'un HM II, par indication initiale	109
Tableau H1	Enjeux organisationnels liés aux lignes directrices de pratique clinique actuelles	110
Tableau H2	Enjeux organisationnels liés aux récents rapports d'ETS et aux documents de consensus d'experts	113
Tableau H3	Énoncé de compétence clinique relatif à la prise en charge des patients atteints d'insuffisance cardiaque à un stade avancé (assistance mécanique)	115

LISTE DES FIGURES

Figure 1	Cadre conceptuel des cheminements de soins relatifs à l'implantation d'un DAV dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque (IC) chronique terminale	5
Figure 2	Diagramme qui présente l'équipement associé au HeartMate II®	7
Figure 3	Résultats cliniques à 1 an après l'implantation d'un DAV non pulsatile (registre INTERMACS), par indication clinique au moment de l'implantation.....	56
Figure 4	Représentation graphique du moment optimal d'implantation d'un DAV	58
Figure D1	Diagramme de sélection des documents portant sur l'efficacité et l'innocuité (voir le chapitre 3).....	90
Figure E1	Scores moyens du SF-36 dans l'étude de Kugler et normes canadiennes	102
Figure J1	Carte des cliniques d'insuffisance cardiaque, au Québec (en septembre 2011)	121
Figure J2	Nombre de greffes cardiaques pratiquées par centre et par année	122
Figure J3	Nombre de DAVG implantés par centre hospitalier et par année, au Québec	123
Figure J4	Distribution des patients sur la liste d'attente d'une transplantation cardiaque (moyennes de 2008-2010), au Canada et par province	124
Figure J5	Nombre de HeartMate II implantés par centre hospitalier et par année, au Québec	125

PRÉFACE

L'insuffisance cardiaque (IC) est un état physiopathologique qui apparaît lorsque le cœur est incapable de pomper le sang pour répondre aux besoins métaboliques des tissus périphériques. L'IC est un syndrome complexe et représente l'étape finale commune à de nombreuses maladies cardiovasculaires. L'une des caractéristiques de l'IC est la progression des premières manifestations d'une limitation de la tolérance à l'effort jusqu'au dernier stade d'épuisement avancé, avec un pronostic généralement fatal. L'IC est aussi une cause fréquente de mort subite, généralement attribuable à une arythmie maligne. Cette maladie touche actuellement plus de 80 000 personnes au Québec et son incidence devrait augmenter en raison du vieillissement de la population. L'IC chronique terminale (*end stage*) est caractérisée par des modifications cardiaques avancées, des symptômes marqués au repos et est réfractaire au traitement médical ou chirurgical. La transplantation (greffe) cardiaque représente le traitement de choix dans la majorité des cas d'IC chronique terminale. Toutefois, l'accessibilité à une transplantation cardiaque demeure relativement restreinte en raison de stricts critères d'admissibilité et d'une pénurie de donneurs. En 2010, selon Québec-Transplant, 39 patients ont bénéficié d'une transplantation cardiaque et 35 candidats sont restés sur la liste d'attente.

Le dispositif d'assistance ventriculaire (DAV) implantable est un mode d'intervention offert au Canada depuis 1986 et la demande pour ce type de dispositif s'accroît continuellement. Le DAV augmente le débit cardiaque en suppléant au travail du cœur défaillant. Il est ainsi utilisé pour assurer la survie du patient jusqu'à la transplantation cardiaque (ou une récupération de la fonction cardiaque) ou à long terme, en cas d'impossibilité de transplantation. Pendant la dernière décennie, la technologie a évolué et le dispositif à écoulement pulsatile a laissé place à celui à écoulement constant, le but étant de réduire le nombre de pièces mobiles des DAV ainsi que leur taille, mais aussi d'augmenter leur durabilité.

En 2010, le Réseau québécois de cardiologie tertiaire (RQCT) a publié une revue narrative sur l'utilisation des DAV et une analyse brève de l'état de la situation au Québec (2000-2008). Actuellement, au Québec, trois centres hospitaliers effectuant des transplantations cardiaques utilisent aussi les DAV implantables chez les patients adultes. En 2011, le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) a donné à l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) le mandat de réaliser une évaluation des DAV implantables.

Le présent avis concerne le DAV à longue durée le plus utilisé au Québec, soit le HeartMate II®, ainsi que le DAV émergent en Europe et ailleurs, le HeartWare®. L'INESSS a créé un comité scientifique de cliniciens-experts constitué d'une cardiologue et de chirurgiens cardiaques provenant de chaque centre de transplantation du Québec ainsi que d'un représentant du RQCT. Nous avons revu la littérature scientifique (2008-2011) aux fins de : 1) synthétiser des données probantes récentes sur le HeartMate® II et le HeartWare® concernant l'efficacité, l'innocuité et les considérations économiques, par indication initiale (pont à la transplantation ou traitement permanent); et de 2) fournir un aperçu des aspects organisationnels et éthiques, y compris le processus de sélection des patients. Le présent avis est le fruit de l'interprétation des résultats et de leur contextualisation pour le Québec qui ont été réalisées en collaboration avec le Comité scientifique de cliniciens-experts, et qui ont servi à l'élaboration de plusieurs recommandations. Ces recommandations concernent : 1) le cadre d'utilisation; 2) les structures, le processus et l'organisation des soins; 3) la sélection des patients; 4) les considérations éthiques et les perspectives du patient; 5) les considérations économiques et les implications budgétaires; et 6) le développement des connaissances.

Juan Roberto Iglesias, M. D., M. Sc.,
président-directeur général

EN BREF

L'insuffisance cardiaque (IC) est caractérisée par une limitation de l'activité quotidienne et un épuisement progressif au repos attribuable à un myocarde très détérioré qui compromet la vie des patients qui en sont atteints. L'IC est un problème majeur de santé publique qui touche actuellement plus de 80 000 personnes, au Québec. Tandis que la transplantation cardiaque est l'option thérapeutique préférable chez les patients atteints d'IC chronique terminale réfractaire au traitement médical ou chirurgical, l'implantation d'un dispositif d'assistance ventriculaire (DAV) est quant à elle utilisée afin d'assurer la survie du patient jusqu'à la transplantation ou à long terme en cas d'impossibilité (temporaire ou permanente) de transplantation.

D'après notre revue systématique des données probantes (2008-2011), l'utilisation des DAV à écoulement constant de type HeartMate II® (HM II) et HeartWare® pourrait être considérée comme une option thérapeutique cliniquement efficace comparativement au traitement médical si elle est offerte aux candidats appropriés. En effet, les résultats liés à la survie (avec le DAV implanté ou après une transplantation à la suite de l'utilisation d'un DAV), de même que les répercussions sur l'état fonctionnel et la qualité de vie des patients qui ont reçu une implantation sont prometteurs. Toutefois, malgré les améliorations techniques récentes qui ont diminué les risques, l'utilisation d'un DAV est associée à des événements indésirables graves, y compris des hémorragies, des infections et des complications cardiovasculaires. Les patients qui ont un DAV doivent adapter leur mode de vie, en plus d'apporter de minutieux soins à leur dispositif et à tout le matériel lui étant associé. Actuellement, les articles de littérature économique concernant le coût-efficacité du HM II sont défavorables, quelle que soit l'indication, selon les barèmes généralement acceptés. Cependant, ces données doivent être considérées dans le contexte du manque de donneurs, de la faible efficacité du traitement médical, de la réalité clinique d'un choix entre un décès imminent et la possibilité de survie, de la diminution prévue du coût des dispositifs dans le futur et de l'amélioration attendue de la technologie, ainsi que des stratégies de prise en charge des complications et de l'expérience des centres d'implantation.

À la lumière de cette évaluation et de la discussion des résultats avec le Comité scientifique de cliniciens-experts québécois, l'INESSS a formulé les recommandations suivantes :

- Le DAV implantable de longue durée devrait être reconnu comme une option thérapeutique complémentaire à la transplantation cardiaque chez les patients atteints d'IC chronique terminale. L'admissibilité à la transplantation cardiaque ne devrait pas être une condition essentielle à la sélection des candidats pour l'implantation d'un tel DAV.
- Les programmes d'implantation de DAV de longue durée dans les trois centres québécois qui ont actuellement des services de transplantation cardiaque devraient :
 - disposer d'une équipe multidisciplinaire;
 - bénéficier d'un système de communication efficace avec les cliniques d'IC afin d'optimiser le cheminement de soins par les corridors de services organisés;
 - établir de manière uniforme des critères clairs, applicables et les plus objectifs possible définissant l'admissibilité d'un patient à un DAV implantable de longue durée;
 - reconnaître l'importance fondamentale de la perspective du patient et informer le patient des risques de mortalité et de morbidité liés à l'intervention.
- Étant donné les coûts associés à l'utilisation des DAV implantables de longue durée, leur utilisation à l'échelle provinciale devrait être limitée. Un budget consacré et approprié est nécessaire pour assurer l'accessibilité équitable du programme et les ressources qu'il requiert.
- Un registre provincial obligatoire devrait être créé en collaboration étroite avec un comité représentatif d'experts cliniques.

RÉSUMÉ

Contexte

L'insuffisance cardiaque (IC) est un syndrome complexe qui apparaît lorsque le cœur est incapable de pomper le sang pour répondre aux besoins métaboliques des tissus périphériques. L'IC est souvent causée par un défaut de contraction et de relaxation du myocarde, accompagné d'une élévation des pressions de remplissage cardiaque. Elle représente l'étape finale commune à de nombreuses maladies cardiovasculaires. Caractérisée par une limitation de l'activité quotidienne et un épuisement progressif au repos, l'IC est une maladie invalidante qui compromet la vie des patients qui en sont atteints. L'IC grave, définie comme étant de classe V selon la classification fonctionnelle de la *New York Heart Association* (NYHA), est associée à un taux de mortalité à 1 an d'environ 50 %.

L'insuffisance cardiaque constitue un problème majeur de santé publique associé à des taux de morbidité et de mortalité élevés. On estime que plus de 80 000 personnes en sont atteintes, au Québec, et il est prévu que l'incidence de la maladie s'accroisse en raison du vieillissement de la population. Plus de 75 % des patients souffrant d'IC, au Québec, utilisent des services hospitaliers. Environ 8 500 personnes sont hospitalisées chaque année et presque 85 % de ces patients sont âgés de 66 ans et plus. Tous les ans, plus de 900 personnes décèdent des suites d'insuffisance cardiaque dans la province.

L'IC chronique terminale (*end stage*) est caractérisée par des modifications cardiaques avancées, des symptômes marqués au repos et est réfractaire au traitement médical ou chirurgical. La transplantation cardiaque représente le traitement de choix dans la majorité des cas d'IC chronique terminale. Toutefois, l'accessibilité à une transplantation cardiaque demeure relativement restreinte en raison de critères stricts d'admissibilité et d'une pénurie de donneurs.

Le dispositif d'assistance ventriculaire (DAV) implantable est un mode d'intervention offert au Canada depuis 1986 et la demande pour ce type de dispositif s'accroît continuellement. Le DAV augmente le débit cardiaque en suppléant au travail du cœur défaillant. Il est ainsi utilisé afin d'augmenter les chances de survie du patient jusqu'à la réception d'une greffe cardiaque (ou, occasionnellement, une récupération de la fonction cardiaque) ou à long terme, en cas d'impossibilité (temporaire ou permanente) de transplantation. Pendant la dernière décennie, la technologie a évolué et le dispositif à écoulement pulsatile a laissé place à celui à écoulement constant. Le but était de réduire le nombre de pièces mobiles des DAV ainsi que leur taille, mais aussi d'augmenter leur durabilité.

En 2010, le Réseau québécois de cardiologie tertiaire (RQCT) a publié une revue narrative sur l'utilisation des DAV et une analyse brève de l'état de la situation au Québec (2000-2008). Actuellement, au Québec, trois centres hospitaliers effectuant des transplantations cardiaques utilisent aussi les DAV implantables chez les patients adultes. En 2011, le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) a donné à l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) le mandat de réaliser une évaluation des DAV implantables. Notre analyse s'est concentrée sur les deux dispositifs à débit continu les plus pertinents actuellement dans le contexte québécois, soit le HeartMate II®, dispositif le plus utilisé au Québec, et le HeartWare®, technologie émergente en Europe.

Les objectifs de cette évaluation sont de :

1. synthétiser, à l'aide d'une revue systématique, des données probantes récentes (2008-2011) sur le HeartMate II® (HM II) et le HeartWare® (HW) concernant l'efficacité, l'innocuité et les considérations économiques, par indication initiale (pont à la transplantation ou traitement permanent, « traitement définitif ») chez les patients atteints d'IC chronique terminale;
2. fournir un aperçu, à l'aide d'une revue narrative, des aspects organisationnels et éthiques, y compris le processus de sélection des patients.

Méthodes

Une recherche systématique de la littérature scientifique publiée durant la période allant de janvier 2008 à avril 2011 a été réalisée dans les bases de données bibliographiques. Nous avons effectué une dernière mise à jour de la recherche en janvier 2012 afin de relever tout nouvel article publié sur les aspects économiques, le fonctionnement des organes cibles et le HW, étant donné la quantité limitée de documentation sur ces aspects. Nous avons également cherché de nouvelles publications qui fournissaient des données de suivi sur les études relevées dans le cadre de notre recherche initiale.

Afin de résumer l'information pertinente liée aux questions d'organisation et d'admissibilité des patients, nous avons tiré des renseignements des sources suivantes : 1) les plus récentes lignes directrices cliniques concernant la prise en charge de l'IC en Amérique du Nord et en Europe; 2) les rapports d'évaluation des technologies en santé (ETS) publiés entre 2008 et 2010; et 3) les documents consensuels rédigés par des experts relevés au cours de notre recherche documentaire. La sélection des études, l'extraction des données et l'analyse critique des études ont été réalisées, d'une manière indépendante, par deux membres de l'équipe de l'INESSS.

Les données sur le nombre de DAV implantés sont issues des trois centres hospitaliers de transplantation au Québec, de publications et d'une communication avec des personnes-ressources d'autres régions.

Nous avons créé un comité scientifique de cliniciens-experts constitué d'une cardiologue et de chirurgiens cardiaques provenant de chaque centre de transplantation du Québec ainsi que d'un représentant du RQCT. Ce comité a joué un rôle conseil quant à la validation de la méthodologie, à l'assurance de la rigueur de l'évaluation et à la prise en considération des éléments pertinents de la réalité clinique au Québec.

Résultats

Dans la revue systématique des résultats cliniques, 13 études à propos de l'HM II ont répondu à nos critères de sélection, dont 8 relatives à la période sous assistance de patients en situation d'attente de transplantation (« pont à la transplantation »; 719 patients) et 5 études concernant des patients ayant reçu un DAV en situation de traitement définitif (414 patients). Presque toutes des études ont été menées aux États-Unis. Deux études sont issues du registre INTERMACS (Interagency Registry of Mechanically Assisted Circulatory Support). Une étude multicentrique internationale concernant le HW (50 patients en attente d'une transplantation) a été repérée.

Dans les études analysées, les patients en situation de traitement définitif sont 10 ans plus âgés, en moyenne, que les patients en attente d'une transplantation cardiaque dont l'âge moyen est d'environ 50 ans. La durée moyenne sous assistance varie de 8 à 10 mois chez les patients en attente d'une transplantation et de 19 à 21 mois chez ceux en traitement définitif. Selon le

rapport annuel du registre d'INTERMACS le plus récent, l'admissibilité à la transplantation est incertaine pour la plus importante proportion (environ 40 % en 2010) de patients ayant reçu un DAV. Des patients qui ont reçu un DAV en tant que traitement définitif peuvent éventuellement recevoir une transplantation, alors que des patients ayant reçu un DAV comme pont à la transplantation peuvent porter leur DAV indéfiniment. Quelques patients dans ces deux groupes peuvent éprouver une amélioration assez importante de leur fonction cardiaque pour que leur DAV puisse être explanté. Par conséquent, les diverses « catégories » de patients qui reçoivent un DAV peuvent se chevaucher.

D'après notre revue systématique sur l'efficacité, l'innocuité et les considérations économiques liées à l'intervention :

1. L'utilisation des DAV à écoulement constant de type HM II ou HW pourrait être considérée comme une option thérapeutique cliniquement efficace comparativement au traitement médical optimal si elle est offerte aux candidats appropriés. En effet, les résultats liés à la survie (pour les patients en attente d'une transplantation cardiaque ou en traitement définitif), de même que les répercussions sur l'état fonctionnel et la qualité de vie des patients qui ont reçu une implantation sont prometteurs. Sur 100 patients qui reçoivent un HM II, plus de 70 seront vivants à 1 an et plus de 80 seront en mesure d'accomplir leurs activités de la vie quotidienne sans présenter de symptômes d'IC ou en n'ayant que des symptômes mineurs.
2. Des hémorragies graves (≥ 50 % de patients touchés qui ont un HM II), des infections localisées non liées au DAV (≥ 30 %) et une septicémie (≥ 20 %) constituent généralement les complications principales au cours des 30 premiers jours suivant l'implantation d'un HM II. Pendant cette période, notons aussi un risque de complications cardiovasculaires ou cérébrales telles que des arythmies graves (> 20 %), une IC droite (≥ 10 %) ou un accident vasculaire cérébral (≥ 10 %). Au-delà d'un mois après l'implantation du DAV, l'incidence des infections liées aux câbles percutanés s'accroît. Il est à noter que ces infections représentent une menace durant toute la période d'assistance ventriculaire (≥ 20 %).
3. Il existe d'importantes limites dans la littérature scientifique actuelle. Malgré l'évolution rapide de la technologie relativement nouvelle du DAV à écoulement constant, son utilisation est généralement encore limitée. Par conséquent, le niveau de preuve concernant l'efficacité et l'innocuité du HM II selon la littérature scientifique publiée depuis 2008 est jugé modéré parce que les données probantes proviennent : 1) d'un seul essai clinique randomisé (ECR) relativement petit portant sur une seule indication en comparaison avec un DAV à écoulement pulsatile; 2) d'un nombre limité d'études comparatives non randomisées; et 3) de quelques séries de cas dont les échantillons se chevauchent. Le niveau de preuve actuel concernant le HW est jugé très faible, en raison du nombre très limité de publications.

Il existe un manque relatif de connaissances concernant : la survie à long terme (> 18 mois après l'implantation chez les patients toujours en attente d'une transplantation; et > 2 ans chez les patients qui n'étaient initialement pas admissibles à la transplantation); le taux de réadmissions hospitalières; les coûts liés aux événements indésirables; la fonction des organes cibles à long terme et la qualité de vie du patient chez qui un DAV a été implanté.

4. La littérature économique disponible concernant la question coût-efficacité d'un HM II (trois modélisations) est défavorable, quelle que soit l'indication, et ce, selon les barèmes généralement acceptés (c.-à-d. un rapport coût-efficacité différentiel de $< 50\,000$ dollars américains (\$ US) par année de vie ajustée en fonction de la qualité [QALY] ajoutée). Cette

situation s'applique tout particulièrement aux cas d'utilisation d'un DAV en tant que pont à la transplantation puisque cette option comprend l'ajout de deux interventions coûteuses : l'implantation d'un dispositif d'assistance ventriculaire et une transplantation cardiaque. Aussi, l'efficacité supérieure des DAV comparativement au traitement médical résulte en une plus grande proportion de patients porteurs d'un DAV pouvant survivre jusqu'à la transplantation, ce qui a comme répercussion d'augmenter les coûts liés à ces patients. Cependant, ces données doivent être considérées dans le contexte de la pénurie croissante de donneurs, de la faible efficacité du traitement médical, de la réalité clinique d'un choix entre un décès qui peut être imminent et la possibilité de survie, de la diminution prévue du coût des dispositifs dans le futur et de l'amélioration attendue de la technologie, ainsi que des stratégies de prise en charge des complications et de l'expérience des centres d'implantation. Il faut noter qu'on ne doit pas nécessairement employer le même seuil usuel de coût-efficacité (selon un rapport coût-efficacité différentiel, par exemple) pour toutes les interventions et dans tous les contextes décisionnels en santé.

Les exigences ci-dessous liées à un programme d'implantation des DAV ont été soulignées de façon constante dans la littérature consultée :

- La restriction de l'implantation des DAV à des centres hospitaliers autorisés, équipés et expérimentés qui répondent à des critères stricts d'expertise et d'organisation;
- La nécessité de disposer d'une équipe médicochirurgicale qui a la formation et l'expérience appropriées;
- La nécessité, chez l'équipe multidisciplinaire qui a de l'expertise dans la gestion des soins des patients souffrant d'IC grave, de tenir compte de l'état global et des préférences du patient afin de discuter des indications pour lesquelles l'implantation d'un DAV de longue durée serait envisageable;
- L'importance d'une sélection judicieuse des patients pour l'assistance cardiaque mécanique au bon moment de l'évolution de la maladie d'insuffisance cardiaque;
- Le besoin d'un suivi régulier des patients après l'implantation du DAV et d'une documentation, dans un registre, de toutes les implantations effectuées à l'échelle nationale, selon un protocole commun à tous les centres participants.

Comme dans le cas des patients qui subissent une transplantation cardiaque, les patients qui reçoivent un DAV de longue durée doivent prendre de nombreux médicaments, maintenir des relations adéquates avec leurs médecins pour faciliter les soins à long terme, se présenter à leurs rendez-vous, subir de fréquentes analyses de laboratoire, faire surveiller leur fonction cardiaque et se soumettre à des évaluations cliniques, surveiller la survenue d'infections et faire traiter rapidement toute complication. Ils doivent également accomplir de nombreuses tâches techniques liées à l'équipement (p. ex., reconnaître les alarmes et y réagir, changer les piles, effectuer des tests sur le système, tenir les composantes à l'abri de l'humidité) et doivent éviter les mouvements extrêmes et les surtensions. Les capacités cognitives, les stratégies d'adaptation et le soutien social sont donc très importants.

Il y a un manque d'information au Québec quant à l'utilisation des DAV implantables de longue durée et aux résultats cliniques, autant quant aux patients qui sont sur la liste d'attente d'une transplantation que chez ceux qui reçoivent un DAV comme traitement définitif. De 2006 à 2011, le temps moyen d'attente d'une transplantation cardiaque au Québec variait de 6 mois à 1 an. Un tel délai pose un risque de détérioration clinique qui peut entraîner le décès ou la survenue d'un état clinique, ce qui rend la transplantation impossible. Une comparaison des données récentes

d'utilisation de DAV suggère que le taux actuel pour tout le Québec (3,3 HM II par million d'habitants) est plus élevé que celui de la France, du Royaume-Uni et de l'Ontario, moindre que celui des États-Unis et très similaire à celui de la Colombie-Britannique. D'après les données disponibles d'un centre hospitalier québécois, l'achat d'un HM II (appareil et accessoires) coûte 129 500 dollars canadiens (\$ CA). Cela suppose un montant minimal de 3,9 millions de dollars canadiens seulement pour l'implantation de 30 HM II (si l'on maintient le nombre actuel d'implantations). L'implantation de 60 HM II, recommandée dans le rapport du RQCT [2010], suppose un montant minimal de 7,8 millions \$ CA pour l'achat du DAV seulement, sans compter les coûts d'évaluation, d'implantation, de suivi et de prise en charge des complications.

Compte tenu du vieillissement de la population québécoise et de l'accroissement de la prévalence de l'insuffisance cardiaque, nous nous attendons à ce que la demande de greffes cardiaques et de DAV implantables augmente. Les DAV susciteront l'intérêt du public et des cliniciens, tout particulièrement lorsque la taille des dispositifs diminuera, que leur facilité d'emploi et d'implantation ainsi que leur durabilité s'amélioreront et que tout l'appareil, y compris le câble et la source d'alimentation, sera implantable, ce qui réduira considérablement le risque d'infections.

Recommandations

Compte tenu de cette évaluation et de la discussion des résultats avec notre Comité scientifique d'experts-cliniciens québécois, l'INESSS a formulé les recommandations qui suivent. Les sources sur lesquelles sont fondées les recommandations sont signalées en italique entre parenthèses.

Cadre d'utilisation

- Un DAV implantable de longue durée devrait être reconnu comme une option thérapeutique complémentaire à la transplantation cardiaque chez les patients atteints d'IC chronique terminale. L'admissibilité à la transplantation cardiaque ne devrait pas être une condition essentielle à la sélection des candidats pour l'implantation d'un DAV. L'équipe médicale responsable de l'implantation devrait plutôt choisir les bons patients au bon moment de l'évolution de leur maladie. Ces patients pourraient ne pas être admissibles à la transplantation au moment de l'implantation du DAV, ou leur admissibilité à la transplantation pourrait être incertaine (*guides de pratique clinique, rapport d'ETS, études cliniques, opinion d'experts*).
- Les DAV implantables de longue durée devraient être considérés comme des ressources rares étant donné les coûts associés à leur utilisation pour le système de santé public du Québec (*littérature économique; opinion d'experts*). Ainsi, l'utilisation de DAV à l'échelle provinciale devrait être limitée.
- Lorsque les ressources sont rares, il est approprié, selon les principes d'équité et dans une perspective utilitaire, d'offrir les DAV aux patients les plus susceptibles d'en bénéficier et d'éviter les traitements futiles. Ces principes s'appliquent autant aux DAV de longue durée (en raison de leur coût) qu'aux greffes cardiaques (à cause de la pénurie de donneurs). L'expertise clinique doit aider les instances gouvernementales à établir les critères d'utilisation (*littérature éthique, opinion d'experts*).

Structures, processus et organisation des soins

- L'implantation des DAV de longue durée devrait être réalisée seulement dans les centres québécois qui disposent actuellement de services de transplantation cardiaque (*guide de pratique clinique, rapport d'ETS, document de consensus d'experts, opinion d'experts*). Ces centres devraient avoir un système de communication efficace avec les cliniques d'IC afin d'optimiser le cheminement de soins par les corridors de services organisés (*opinion d'experts*).
- Chaque centre surspécialisé devrait disposer d'une équipe multidisciplinaire consacrée à l'implantation de DAV de longue durée et à la transplantation cardiaque; cette équipe devrait être constituée de cardiologues, de chirurgiens cardiaques et de médecins spécialistes ayant une expertise dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque. Il est également recommandé que les professionnels suivants fassent partie de l'équipe : un psychologue, un travailleur social, un ingénieur biomédical et des spécialistes en soins palliatifs, ainsi qu'une infirmière experte spécialisée en assistance cardiaque mécanique (*guides de pratique clinique, rapport d'ETS, document de consensus experts, opinion d'experts*).
- Il importe de s'assurer d'une certaine uniformité de professionnels qui composent chaque équipe et de l'instauration d'une réelle approche collaborative entre eux, approche qui est soutenue par l'établissement et reconnue par chacun des professionnels (*opinion d'experts*).
- L'équipe multidisciplinaire doit recevoir un soutien administratif, financier et professionnel relativement au processus d'évaluation des patients, à la façon de discuter des choix thérapeutiques et au poids à donner aux critères psychosociaux, à l'adhésion du patient, aux autres comorbidités et au soutien familial/social (*documents de consensus d'experts, opinion d'experts*).

Sélection des patients

- Les critères clairs, applicables et les plus objectifs possible définissant l'admissibilité d'un patient à un DAV implantable de longue durée devraient être établis de manière uniforme dans les centres surspécialisés du programme d'implantation des DAV (*littérature éthique, opinion d'experts*).
- Les patients qui peuvent être admissibles à l'implantation d'un DAV de longue durée (HM II ou dispositif similaire) devraient avoir une forte probabilité d'espérance de vie d'au moins deux ans après l'intervention (*guides de pratique clinique, rapport d'ETS, opinion d'experts*). En outre, il devrait y avoir une probabilité raisonnable que leur qualité de vie s'améliore de façon significative grâce à un meilleur état physique.
 - De façon plus précise, l'admissibilité à un DAV devrait dépendre aussi de considérations autres que des indications cliniques, telles que l'état physique global du patient, son état neurologique et psychologique, son niveau de soutien social, son accessibilité aux services médicaux, de même que ses préférences et son adhésion au traitement (*guides de pratique clinique, études cliniques, littérature éthique, opinion d'experts*).
- Il faut vérifier périodiquement si l'utilisation d'un DAV est indiquée afin que le moment de l'implantation soit optimal durant l'évolution de la maladie (*guide de pratique clinique, opinion d'experts*).

Considérations éthiques et perspectives du patient

- Il est essentiel d'obtenir le consentement pleinement éclairé du patient avant de procéder à l'implantation d'un DAV de longue durée étant donné les risques liés à l'intervention et le fardeau possible pour le patient, sa famille et ses proches aidants (*littérature éthique, document de consensus d'experts, opinion d'experts*). Le consentement éclairé a comme corollaire le droit au refus.
 - Il existe des circonstances où l'implantation urgente d'un DAV est nécessaire. Si le patient n'a pas déjà été évalué pour recevoir un DAV, l'implantation d'un appareil à courte durée doit être préconisée afin de permettre une évaluation complète suivie d'une discussion avec le patient au sujet des différentes options (*opinion d'experts*).
- Avant l'implantation d'un DAV, il est essentiel d'établir un plan de soins de fin de vie bien documenté (*documented advanced care planning*) et de discuter de la désactivation, de l'explantation et (ou) du non-remplacement du dispositif, le cas échéant (*guides de pratique clinique, littérature éthique, opinion d'experts*).
- Avant l'implantation d'un DAV de longue durée, un patient sur la liste d'attente d'une greffe devrait être informé que sa priorité sur la liste peut changer après l'implantation du dispositif. Les décisions thérapeutiques subséquentes, y compris la réception d'une greffe cardiaque, doivent être prises en fonction des besoins cliniques du patient (*rapport d'ETS, littérature éthique, opinion d'experts*).

Considérations économiques et implications budgétaires

- Les trois centres surspécialisés du programme d'implantation des DAV offrant des services à toute la population québécoise doivent avoir un budget consacré et approprié pour assurer une accessibilité équitable et les ressources nécessaires à tout le programme (p. ex., personnel spécialisé, lits aux soins intensifs spécialisés, évaluation des patients, suivi médical des patients). Il semble raisonnable de s'attendre à ce que les régions sociosanitaires qui dirigent des patients à ces centres aux fins de traitement qui comprennent un DAV assument une partie des coûts du traitement (*guide de pratique clinique, opinion d'experts*).

Développement des connaissances

- Un registre provincial obligatoire lié à l'utilisation des DAV devrait être créé en collaboration étroite avec un comité représentatif d'experts cliniques. Un tel registre contribuerait au suivi du programme d'implantation des DAV et fournirait des données utiles à la révision des indications en fonction des besoins, des résultats cliniques, de l'évolution des technologies et des ressources disponibles. Un tel registre pourrait contribuer, pour le système de santé, à la prise de décision relative aux remboursements et à l'organisation des soins offerts aux patients atteints d'IC terminale (*rapport d'ETS, document de consensus d'experts, opinion d'experts*).
- Afin d'acquérir des connaissances plus approfondies dans un domaine qui comprend un nombre relativement restreint de patients au Québec, il est recommandé que le registre provincial fasse partie d'un registre interprovincial ou international ou qu'il puisse au moins être comparable aux autres registres pour ce qui est de la définition des variables (*document de consensus d'experts, opinion d'experts*).

SUMMARY

Evaluation of the Evidence on the HeartMate II® and HeartWare® Ventricular Assist Devices for the Treatment of Chronic End-Stage Heart Failure

Context

Heart failure is a complex syndrome that arises when the heart is incapable of pumping enough blood to respond to the metabolic needs of the body. Heart failure is often caused by defective contraction and relaxation of the myocardium, accompanied by elevated cardiac filling pressure. It represents the final stage of a number of cardiovascular diseases. Characterized by limitation in activities of daily living and progressive exhaustion at rest, heart failure is a disabling and life-threatening condition. Severe heart failure, defined as class IV using the functional classification scheme of the New York Heart Association (NYHA), is associated with a 1-year mortality of about 50%.

Heart failure is a major public health problem, associated with high rates of morbidity and mortality. It is estimated that more than 80,000 people are affected in Quebec, and the incidence of heart failure is expected to increase as a result of ageing of the population. More than 75% of patients suffering from heart failure in Quebec use hospital-based services. Approximately 8,500 people are hospitalized each year; about 85% of these patients are 66 years or older. More than 900 people die from heart failure annually in Quebec.

End-stage chronic heart failure is characterized by advanced modifications of the cardiac system, marked symptoms at rest, and is refractory to medical and surgical treatment. Cardiac transplantation is the treatment of choice for most cases of end-stage chronic heart failure. However, access to cardiac transplantation remains relatively limited due to strict eligibility criteria and a lack of donor organs.

An implantable ventricular assist device (VAD) is a technology that has been offered in Canada since 1986 and for which demand continues to grow. A VAD increases cardiac output by reducing the work of the failing heart. It is thus used to improve the chances that a patient survives until receipt of a donor heart (or, occasionally, until recuperation of cardiac function) or for long-term treatment in the case of temporary or permanent ineligibility for heart transplantation. In the past decade, VAD technology has evolved, in order to reduce the number of moving parts and device size and to increase durability; thus, newer “continuous-flow” devices have taken the place of pulsatile-flow VADs.

In 2010, the Quebec Tertiary Cardiology Network (the Réseau québécois de cardiologie tertiaire, RQCT) produced a narrative review on VADs and an analysis of the situation in Quebec from 2000 to 2008. Currently, three hospitals in Quebec carry out cardiac transplantation and use implantable VADs for adult patients. In 2011, the Ministry of Health and Social Services (MSSS) gave the Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) the mandate to perform an evaluation of implantable VADs. Our analysis focusses on the two continuous-flow VADs that are the most relevant to the Quebec context: HeartMate II®, the device that is the most often used in Quebec, and HeartWare®, an emerging technology in Europe.

The objectives of this evaluation are to:

1. synthesize, by means of a systematic review, the recent evidence (2008-2011) on HeartMate II® (HM II) and HeartWare® (HW), with regard to effectiveness, safety and economic considerations, according to initial indication (bridge to transplantation or permanent “destination” therapy) for patients with end-stage chronic heart failure; and
2. provide an overview, by means of a narrative review, of organizational and ethical issues in VAD use, including the process of patient selection.

Methods

A systematic search of the scientific literature published between January 2008 and April 2011 was carried out in bibliographic databases. We performed a final update of the search in January 2012 in order to identify any new articles published on economic issues, end-organ function and on HW, since limited information was found on these aspects. We also looked for follow-up publications for studies identified during our initial search.

In order to summarize pertinent material on organizational aspects and eligibility of patients, we extracted information from the following sources: 1) the most recent clinical practice guidelines on management of heart failure from North America and Europe; 2) health technology assessment (HTA) reports published between 2008 and 2010; and 3) expert consensus documents found during our literature search. Document selection, extraction of data, and critical analysis of studies was carried out independently by two members of the INESSS team.

Data on the number of VADs implanted were obtained from the three transplantation centres in Quebec, from publications, and through communication with key contacts in other regions.

We created a scientific committee of expert clinicians, consisting of a cardiologist and cardiac surgeons representing each transplantation centre in Quebec and the RQCT. This committee played an advisory role with regards to validating our methods and assuring both the rigour of our evaluation and the appreciation of elements relevant to the clinical perspective in Quebec.

Results

In our systematic review of clinical outcomes, 13 studies on HM II met our selection criteria, with 8 examining VAD support in patients waiting for a heart transplant (719 “bridge to transplant” patients) and 5 examining VAD support as destination therapy (414 patients). Almost all the studies were carried out in USA. Two arose from INTERMACS (the Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support). One international multicentre study was found on HW (50 “bridge to transplant” patients).

In the studies we analyzed, destination therapy patients were, on average, 10 years older than bridge-to-transplant patients; the average age of the latter was about 50 years. The mean duration of VAD support varied from 8 to 10 months for patients awaiting transplantation and from 19 to 21 months for destination therapy patients. According to the most recent INTERMACS report, eligibility for heart transplantation is uncertain for the largest proportion of patients receiving a VAD (about 40% of recipients in 2010). Also, patients originally receiving a VAD as destination therapy may eventually receive a heart transplant, and those receiving a VAD as a bridge to transplant may keep the device indefinitely. Some patients in both of these groups can experience enough improvement of cardiac function to be able to have their VAD removed (explanted). Thus, the various classes of VAD users can overlap.

According to our systematic review of effectiveness, safety and economic considerations:

1. The use of a continuous-flow implantable VAD (HM II or HW) can be considered a clinically-effective therapeutic option, compared to optimal medical treatment, if offered to appropriate patients. For both bridge to transplant and destination therapy patients, results are promising for survival, as well as for impact on function and on quality of life. Of 100 patients receiving a HM II device, more than 70 will be alive on support at 1 year and more than 80 will be able to carry out activities of daily living in the absence of heart failure symptoms, or with only minor symptoms.
2. In general, severe bleeding (affecting $\geq 50\%$ of HM II patients), localized infection not related to the VAD ($\geq 30\%$ of patients), and septicemia ($\geq 20\%$) are the principal complications in the first 30 days following implantation of a HM II device. During this period, there is also a risk of cardiovascular and cerebral complications such as serious arrhythmia ($>20\%$), right heart failure ($\geq 10\%$) and stroke ($\geq 10\%$). Beyond 1 month of VAD implantation, the incidence of infection related to the percutaneous driveline increases although this complication is a risk throughout the period of VAD support ($\geq 20\%$).
3. Important gaps are present in the current scientific literature. Despite the rapid evolution of continuous-flow VADs, the use of this relatively new technology is still generally limited. As a result, we consider the level of evidence regarding the effectiveness and safety of HM II based on the scientific literature published since 2008 to be moderate, since data arise from 1) a single randomized controlled trial (RCT) of relatively small size addressing one indication in comparison with a pulsatile-flow VAD; 2) a limited number of non-randomized controlled studies; and 3) several overlapping case series. We consider the level of evidence concerning HW to be very weak due to the extremely limited number of publications. There is a relative lack of information regarding long-term survival on support (>18 months after implantation for patients awaiting transplantation and >2 years for patients initially ineligible for transplantation), rates of readmission to hospital, costs related to complications, long-term end-organ function and quality of life of VAD patients.
4. The economic literature available on the cost-effectiveness of HM II (3 studies employing models) is unfavourable, regardless of the initial indication, according to a generally-accepted indicator (i.e., an incremental cost-effective ratio of $< \$50,000$ US per quality-adjusted life year gained). This is particularly the case for the use of a VAD as a bridge to transplant since this represents the addition of two expensive procedures, VAD implantation and cardiac transplantation; as well, the superior effectiveness of VADs compared to medical treatment implies that a greater proportion of VAD patients survive until transplantation and thus incur greater costs. However, these data should be interpreted in the context of an increasing lack of organ donors, poor effectiveness of the comparison medical treatment, the clinical reality of a choice between likely imminent death and survival, and the expected reduction in costs of VADs and technological improvement in the future as well as improved management of complications and increasing experience of expert VAD centres. It should be noted that the same cost-effectiveness threshold (using an incremental cost-effectiveness ratio, for example) does not necessarily have to be applied to all health interventions and decision contexts.

The following elements of a VAD program were consistently emphasized in the literature we consulted:

- Restriction of VAD implantation to authorized, equipped and experienced hospitals that meet strict organizational and expertise-related criteria;
- The need for a medico-surgical team with appropriate training and experience;
- The need for the pluridisciplinary team with expertise in the management of patients with severe heart failure to take into account the patient's global state and his/her preferences when discussing indications for possible use of long-term VAD support;
- The importance of careful selection of patients for mechanical cardiac support at the right time in the evolution of their heart failure;
- The need for regular follow-up of patients after VAD implantation and the recording of all implantations in a national/provincial registry, using a common reporting protocol for all centres involved.

As in the case of patients who receive a heart transplant, VAD patients must take multiple medications; maintain adequate doctor-patient relationships for long-term care; attend medical appointments; submit to frequent testing, clinical evaluations, and monitoring of cardiac function; be regularly assessed for the development of infections; and undergo rapid treatment for complications. They must also accomplish a number of technical tasks related to the VAD equipment (e.g. recognize and react to alarms, change batteries, carry out system tests, keep parts dry) and must avoid extreme movement and power surges. Cognitive ability, adaptive strategies and social support are thus very important.

There is a lack of information regarding the use of long-term implantable VADs by patients in Quebec and their clinical outcomes, both among those on the transplantation waiting list and those receiving the device as destination therapy. From 2006 to 2011, the mean waiting time for a heart transplant in Quebec varied from 6 months to 1 year. Such delay poses a risk of deterioration of clinical status that can lead to death or render transplantation impossible. A comparison of recent data on VAD use suggests that the current rate for Quebec (3.3 HM II devices implanted per million inhabitants) is higher than that in France, United Kingdom and Ontario, less than that in USA, and very similar to the rate in British Columbia. According to data available from one Quebec hospital, purchase of an HM II device (plus accessories) costs \$129,500 CAN. This implies a minimal purchase cost of \$3.9 million CAN for the implantation of 30 HM II devices (if the current number of implantations were to be maintained). The implantation of 60 HM II VADs, recommended in the RQCT report of 2010, implies a minimal cost of \$7.8 million CAN for device purchase alone, not considering the costs of patient evaluation, the implantation procedure, follow-up care and management of complications.

Given the aging of the Quebec population and the growing prevalence of heart failure, we expect the demand for both donor hearts and implantable VADs to increase. VADs will continue to capture the interest of the public and clinicians, particularly as device size decreases, ease of use, ease of implantation and durability increase, and when the entire apparatus, including the driveline and power source, can be implanted, greatly reducing the risk of infections.

Recommendations

Considering the present evaluation and discussion of the results with our scientific committee of Quebec physician-experts, INESSS makes the following recommendations. The bases for each recommendation are specified in brackets in Italics.

Context of use

- A long-term implantable VAD should be recognized as a therapeutic option that is complementary to heart transplantation for patients with end-stage chronic heart failure. Being eligible for a heart transplant should not be an essential criterion for VAD candidate selection. The medical team responsible for implantation should aim to choose the right patients at the right time in the evolution of their heart failure. Such candidates might be not eligible for a transplant at the time of VAD implantation, or their eligibility for a transplant might be uncertain (*clinical practice guidelines, HTA report, clinical studies, expert opinion*).
- A long-term implantable VAD should be considered a rare resource given the costs associated with its use for the public health care system in Quebec (*economic literature; expert opinion*). Thus, VAD use should be restricted at the provincial level.
- When resources are rare, it is appropriate according to the principle of equity and a utilitarian perspective to offer them to those patients most likely to benefit, and to avoid futile treatment. This applies to both long-term VADs (due to their cost) and to donor hearts (due to their scarcity). Clinical experts must assist governmental bodies with the development of criteria for use (*ethics literature, expert opinion*).

Structures, processes and organization of care

- The implantation of long-term VADs should only be performed in Quebec hospitals currently offering specialized cardiac transplantation services (*clinical practice guidelines, HTA report, expert consensus document, expert opinion*). These centres should have an efficient communication system with heart failure clinics in order to optimize care pathways along organized service corridors (*expert opinion*).
- Each ultraspecialized hospital should establish a pluridisciplinary team dedicated to implantation of long-term VADs and cardiac transplantation. This team should be comprised of cardiologists, cardiac surgeons and other medical specialists with heart failure expertise. It is also recommended that the following professionals be part of the team: a psychologist, a social worker, a biomedical engineer and specialists in palliative care, as well as an expert nurse specialized in mechanical cardiac support (*clinical practice guidelines, HTA report, expert consensus document, expert opinion*).
- It is important to ensure a certain uniformity in the types of professionals in each VAD team, and the development of a concretely collaborative approach between members that is supported by the hospital and recognized by each professional (*expert opinion*).
- The pluridisciplinary team should have administrative, financial and professional support regarding the process of patient evaluation, how to discuss therapeutic choices, and the relative weights to give to psychosocial factors, patient compliance, other comorbidities, and family/social support (*expert consensus documents, expert opinion*).

Patient selection

- Eligibility criteria for long-term VAD implantation that are clear, applicable and as objective as possible should be developed in a uniform manner by the ultraspecialized hospitals responsible for the VAD program (*ethics literature, expert opinion*).
- Candidates for long-term VAD implantation (HM II or similar device) should have a reasonable probability of a life expectancy of at least 2 years after the intervention (*clinical practice guidelines, HTA report, expert opinion*). There should also be a strong likelihood that quality of life will significantly increase after VAD implantation as a result of the patient's improved physical state.
 - More specifically, VAD eligibility should also depend on considerations other than clinical indications, such as the overall physical state of the patient, neurological and psychological status, availability of social support, access to medical services, preferences and patient compliance with treatment (*clinical practice guidelines, clinical studies, ethics literature, expert opinion*).
- It is necessary to periodically reassess indications for VAD use so that implantation is performed at the optimal time in the evolution of heart failure (*clinical practice guidelines, expert opinion*).

Ethical considerations and the patient's perspective

- It is essential to obtain fully informed consent from the patient before implantation of a long-term VAD, given the risks associated with the intervention and its potential burden for the patient, family and informal caregivers (*expert consensus document, ethics literature, expert opinion*). Informed consent implies the corollary of the patient's right to refuse VAD treatment.
 - There can be circumstances in which urgent VAD implantation is necessary. If a patient has not been previously evaluated for VAD use, implantation of a short-term device is preferred in order to allow for a complete evaluation and discussion of treatment options with the patient (*expert opinion*).
- Before VAD implantation, it is essential to establish a clear end-of-life care plan (known as "documented advanced care planning") and to discuss deactivation, explanation and/or non-replacement of the device (*clinical practice guidelines, ethics literature, expert opinion*).
- Before using a long-term VAD, a patient on a transplant waiting list should be informed that his/her priority on the list might change after implantation. Subsequent therapeutic decisions, including receipt of a donor heart, should relate to the patient's clinical needs (*HTA report, ethics literature, expert opinion*)

Economic considerations and budget implications

- The three ultraspecialized hospitals providing the VAD program, which serve the entire Quebec population, should have a dedicated budget that is adequate to ensure equitable access and the resources necessary for all program components (e.g. specialized personnel, intensive care beds, patient evaluation, follow-up medical care). It is reasonable that health regions transferring patients to these centres for VAD treatment should assume a portion of the costs (*clinical practice guidelines, expert opinion*).

Knowledge development

- A mandatory provincial registry of VAD use should be created in close collaboration with a representative committee of expert clinicians. Such a registry would assist in the monitoring of the VAD program and would provide data useful for updating indications as a function of needs, clinical outcomes, evolution of technology and resources. At the system level, such a registry could aid decision-making concerning reimbursement and the organization of care for patients with end-stage heart failure (*HTA report, expert consensus document, expert opinion*).
- In order to acquire more in-depth knowledge despite a relatively limited number of patients in Quebec, it is recommended that the provincial registry be either part of an interprovincial or international data collection or at least comparable to other registries regarding the definition of variables (*expert consensus document, expert opinion*).

SIGLES ET ABRÉVIATIONS

ACC/AHA	<i>American College of Cardiology/American Heart Association</i> (États-Unis)
ACMTS	Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé
AIT	Accident ischémique transitoire
AVC	Accident vasculaire cérébral
AVS	Année de vie sauvée
CASP	<i>Critical Appraisal Skills Programme</i> (Royaume-Uni)
CETS	Conseil d'évaluation des technologies de la santé du Québec
CUSM	Centre universitaire de santé McGill
DAV	Dispositif d'assistance ventriculaire
DAVG	Dispositif d'assistance ventriculaire gauche
DSP	Directeur de santé publique
ECR	Essai clinique randomisé
ESC	<i>European Society of Cardiology</i>
ETS	Évaluation des technologies de la santé
FDA	<i>Food and Drug Administration</i> (États-Unis)
GIE-SIPS	Groupement d'intérêt économique : « système d'information sur les produits de santé » (France)
GIN	<i>Guidelines International Network</i>
GRADE	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
HAS	Haute Autorité de Santé (France)
HFSA	<i>Heart Failure Society of America</i> (États-Unis)
HM II	HeartMate II®
IC	Insuffisance cardiaque
ICIS	Institut canadien d'information sur la santé
ICM	Institut de cardiologie de Montréal
INAHTA	<i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i>
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
INTERMACS	<i>Interagency Registry of Mechanically Assisted Circulatory Support</i> (États-Unis)
ISHLT	<i>International Society for Heart and Lung Transplantation</i>
IUCPQ	Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec
KCCQ	<i>Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire</i>

MLWHF	<i>Minnesota Living With Heart Failure questionnaire</i>
NIHR	<i>National Institute for Health Research (Royaume-Uni)</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence (Royaume-Uni)</i>
NYHA	<i>New York Heart Association (États-Unis)</i>
QALY	année de vie ajustée en fonction de la qualité (<i>quality-adjusted life year</i>)
RCITO	Registre canadien des insuffisances et des transplantations d'organes
REMATCH	<i>Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart Failure</i> (essai clinique randomisé)
RNI	Rapport normalisé international
RQCT	Réseau québécois de cardiologie tertiaire
SCC/CCS	Société canadienne de cardiologie; <i>Canadian Cardiovascular Society</i>
SFC	Société française de cardiologie
SQIC	Société québécoise d'insuffisance cardiaque
UNOS	<i>United Network for Organ Sharing (États-Unis)</i>

1 CONTEXTE

1.1 Insuffisance cardiaque

1.1.1 Description de la maladie

L'insuffisance cardiaque (IC) est un syndrome complexe qui peut être défini de nombreuses façons [Remme et Swedberg, 2001]. En terme général, l'IC est un état physiopathologique qui apparaît lorsque le cœur est incapable de pomper le sang pour répondre aux besoins métaboliques des tissus périphériques. L'IC est souvent causée par un défaut de contraction et de relaxation du myocarde, accompagné d'une élévation des pressions de remplissage cardiaque; elle représente l'étape finale commune à de nombreuses maladies cardiovasculaires [Arnold *et al.*, 2006]. Il existe de multiples formes d'IC : aiguë ou chronique, congestive ou non congestive, gauche ou droite [HAS, 2009; Dickstein *et al.*, 2008; Arnold *et al.*, 2006].

Selon le rapport consensuel de la Société canadienne de cardiologie (SCC) sur l'IC, tous les patients soupçonnés d'être atteints d'une IC doivent être évalués à l'aide d'une histoire clinique, d'un examen physique et de tests de laboratoire afin qu'un diagnostic soit établi et que les facteurs modifiables pouvant influencer sur le développement ou la progression de l'IC soient déterminés [Arnold *et al.*, 2006]. Deux classifications couramment utilisées en pratique clinique et en recherche permettent de définir la gravité de l'IC : la classification fonctionnelle de la *New York Heart Association* (NYHA), fondée sur les symptômes et la capacité d'activité physique, et une classification qui décrit l'IC par étapes en fonction des changements structurels et des symptômes (voir les tableaux A1 et A2 de l'annexe A) [Dickstein *et al.*, 2008]. L'une des caractéristiques de l'IC est la progression des premières manifestations de limitation de la tolérance à l'effort jusqu'au dernier stade d'épuisement avancé, qui a pour conséquence un pronostic généralement fatal [HAS, 2009]. L'IC est aussi une cause fréquente de mort subite, généralement en raison d'une arythmie maligne [Uretsky et Sheahan, 1997]. Une classification plus récente élaborée par le registre américain *Interagency Registry of Mechanically Assisted Circulatory Support* (INTERMACS) offre une définition plus précise des profils cliniques de la maladie au stade avancé d'IC que les classifications traditionnelles (voir le tableau A3 de l'annexe A) [Boyle *et al.*, 2011].

1.1.2 Étiologie de l'insuffisance cardiaque

Les causes fréquentes de l'IC comprennent : 1) la cardiopathie ischémique (y compris l'infarctus du myocarde); 2) la myocardite et la cardiomyopathie (virale et autres); 3) la maladie valvulaire cardiaque; et 4) la cardiopathie hypertensive [Dickstein *et al.*, 2008]. Moins fréquemment, l'IC est attribuable à la prise de médicaments, à la consommation d'alcool, aux maladies endocriniennes ou à des causes extracardiaques (p. ex., insuffisance rénale, infection par le HIV) (voir le tableau A4 de l'annexe A). Une classification clinique de l'IC est difficile à réaliser en raison de la complexité de son étiologie et des multiples formes cliniques qu'elle présente, très différentes les unes des autres, de son caractère réversible ou irréversible, ainsi que de l'évolution aiguë ou chronique de la maladie [Dickstein *et al.*, 2008]. Généralement, l'évolution de l'IC est progressive; c'est une maladie chronique qui s'aggrave avec le temps. L'évolution de l'IC peut être aiguë, soit comporter des conditions réversibles (p. ex., myocardite virale, cardiomyopathie toxique), soit comprendre des conditions qui peuvent précipiter une décompensation d'une IC chronique en raison d'une maladie intercurrente (p. ex., pneumonie, arythmie), de l'échec d'un patient à

maintenir une restriction hydrique ou de la médication, ou encore, d'une cause extracardiaque (p. ex., anémie, hyperthyroïdie).

1.1.3 L'insuffisance cardiaque, en chiffres

Selon les données de l'Enquête sur la santé dans les collectivités canadiennes effectuée par Statistique Canada, en 2000-2001, et basée sur la prévalence autodéclarée brute des maladies cardiaques, il a été estimé que 1,0 % (N = 264 000) des Canadiens de 12 ans et plus souffrent d'une IC congestive¹ [Chow *et al.*, 2005]. La prévalence de l'IC au Québec est de 1,3 % (N = 82 742) et a été estimée la plus élevée des provinces canadiennes. Une prévalence similaire a été rapportée à Montréal (1,43 %), d'après les données 2003-2004 [Lemoine *et al.*, 2007].

L'insuffisance cardiaque (IC) est considérée comme un problème majeur de santé publique; elle est associée à des taux élevés de morbidité et de mortalité. Au Canada, chez les patients ontariens qui ont reçu un diagnostic d'IC, le taux de mortalité à 1 an a été estimé en moyenne à 33 % [Lee *et al.*, 2004], tandis qu'aux États-Unis, l'IC grave (classe IV de la NYHA) est associée à presque 50 % de mortalité [Ramlawi, 2011]. Au Québec, le nombre total de décès par IC était de 944 et le taux ajusté de mortalité était de 11,9 par 100 000 personnes, en 2003 [RQCT, 2008]. Par ailleurs, plus de 75 % des patients souffrant d'IC utilisent des services hospitaliers (services d'urgence ou hospitalisations) [RQCT, 2008]. Au Canada, la mortalité intrahospitalière à la première hospitalisation est d'en moyenne 9,5 % [Lee *et al.*, 2004]. Selon les données de 2004 à 2006, environ 8 500 personnes sont hospitalisées chaque année en raison d'une insuffisance cardiaque, au Québec [RQCT, 2010]; près de 85 % sont âgées de 66 ans et plus.

1.1.4 Traitement de l'insuffisance cardiaque

Les options thérapeutiques de l'IC exigent une connaissance de l'étiologie et des facteurs précipitants et sont individualisées selon les comorbidités, le type et le degré de dysfonction (systolique ou diastolique), la gravité de l'IC – selon la classification de la NYHA (classes I à IV) – et l'évolution aiguë ou chronique de la maladie [Arnold *et al.*, 2006]. L'IC aiguë est une maladie grave qui nécessite des soins médicaux urgents et se caractérise par l'apparition rapide de symptômes tels que la diminution du débit cardiaque, la réduction de la perfusion tissulaire et l'augmentation de la pression capillaire pulmonaire [Arnold *et al.*, 2007]. L'IC aiguë survient soit de novo chez un patient qui n'est pas atteint d'une maladie cardiaque connue, soit, le plus souvent, comme l'aggravation d'une IC chronique préexistante.

La prise en charge de l'IC chronique comprend : 1) des mesures d'ordre général (qui comprennent la diète, l'activité physique, la perte de poids, le renoncement au tabac et à l'alcool, le traitement de la dépression et de la dysfonction cognitive chez les personnes âgées); et 2) un traitement pharmacologique qui comprend plusieurs classes de médicaments utilisés seuls ou en combinaison : bêtabloquants, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine II, bloqueurs des récepteurs d'angiotensine, diurétiques, agents inotropes positifs, traitements antiarythmiques, anticoagulants/antiplaquettaires et statines. Ces deux modalités thérapeutiques sont utilisées à toutes les phases du traitement, en première intention et jusqu'au stade terminal de l'IC. D'autres interventions non pharmacologiques existent pour traiter l'IC chronique : les procédures de revascularisation (le pontage aorto-coronarien et l'intervention coronarienne

¹ Chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive, il y a accumulation de liquide dans les poumons, le foie, le tractus gastro-intestinal, les bras et les jambes. Source : Medline Plus Medical Encyclopedia. Heart failure [site Web]. 2011. Disponible à : <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/000158.htm> (consulté le 15 février 2012).

percutanée), les techniques chirurgicales et percutanées pour certaines étiologies valvulaires et ventriculaires et les traitements électriques (la stimulation cardiaque par cardiostimulateur (pacemaker) et la resynchronisation cardiaque) [Arnold *et al.*, 2006]. La correction anatomique d'une maladie sous-jacente (p. ex., le remplacement d'une valve ou la revascularisation) peut prévenir de nouveaux épisodes de décompensation aiguë et améliorer le pronostic à long terme [Dickstein *et al.*, 2008].

L'IC chronique « décompensée grave » (qui dans cet avis est présentée comme « terminale » (*end stage*)) est caractérisée par des modifications cardiaques avancées, des symptômes marqués au repos et est réfractaire au traitement médical optimal ou chirurgical/percutané [Dickstein *et al.*, 2008]. La prise en charge de l'IC terminale est individualisée selon l'évolution aiguë ou chronique de la maladie [HAS, 2008]. En général, le traitement de l'IC terminale, quelle que soit son étiologie, comporte un traitement polymédicamenteux (qui inclut généralement des diurétiques et des agents inotropes), suivi dans un nombre restreint de cas de traitements d'ultrafiltration (seule ou par hémofiltration) et de dialyse [RQCT, 2008]. La prise en charge de ces patients peut comprendre l'utilisation d'un ballon de contrepulsion intra-aortique, de dispositifs d'assistance cardiaque mécanique à court terme ou à long terme ou même, la transplantation cardiaque.

La transplantation (greffe) cardiaque représente le traitement de choix dans la majorité des cas d'IC chronique terminale réfractaire au traitement médical optimal ou chirurgical chez les personnes qui ont une qualité de vie jugée inacceptable et chez qui un faible taux de survie est attendu s'il ne reçoivent pas de transplantation [Haddad *et al.*, 2009]. Toutefois, l'admissibilité à une transplantation cardiaque demeure relativement restreinte : les candidats potentiels doivent répondre à certains critères (âge, absence de comorbidités et profil psychosocial appropriés). De plus, la plupart des pays du monde vivent une pénurie de greffes cardiaques. En 2010, selon Québec-Transplant, 39 patients ont été transplantés et 35 patients étaient en attente d'une transplantation dans la province².

1.2 Dispositifs d'assistance ventriculaire (DAV)

1.2.1 Rôle dans la stratégie thérapeutique

Les dispositifs d'assistance cardiaque mécanique comprennent notamment les dispositifs d'assistance ventriculaire (DAV) implantables. Le DAV augmente le débit cardiaque en suppléant au travail du cœur défaillant. Le DAV constitue un mode d'intervention offert au Canada depuis 1986 et la demande pour ce type de dispositif augmente continuellement [Hendry, 2004]. Au Québec, trois centres hospitaliers qui réalisent des transplantations cardiaques utilisent aussi le DAV implantable chez les patients adultes. L'implantation des DAV a récemment fait l'objet d'une croissance importante aux États-Unis [Kirklin *et al.*, 2011], comme le rapporte le registre INTERMACS³.

La sélection des patients relativement à l'implantation du dispositif, les stratégies de traitement durant la période d'assistance et les critères d'explantation (retrait du dispositif) font l'objet de plusieurs études, mais la technologie évolue rapidement et les recommandations qui découlent de ces trois questions sont partagées par la communauté scientifique [Lund *et al.*, 2010; Mancini et Lietz, 2010; Slaughter *et al.*, 2010a; Wilson *et al.*, 2009]. Les lignes directrices de la Société canadienne de cardiologie, publiées en mai 2011, proposent des critères précis aux candidats au

² Site Web de Québec-Transplant : http://transplantquebec.ca/QuebecTransplant_fr/index_fr.htm (consulté le 22 mars 2011).

³ Le registre comprend les données relatives aux implantations de DAV durables (c.-à-d. qui permettent un congé hospitalier) réalisées aux États-Unis.

DAV. Les recommandations mettent en évidence la variabilité possible des préférences du patient, ainsi que la nécessité d'interagir avec le patient pour s'assurer que le choix thérapeutique reflète ses valeurs [McKelvie *et al.*, 2011].

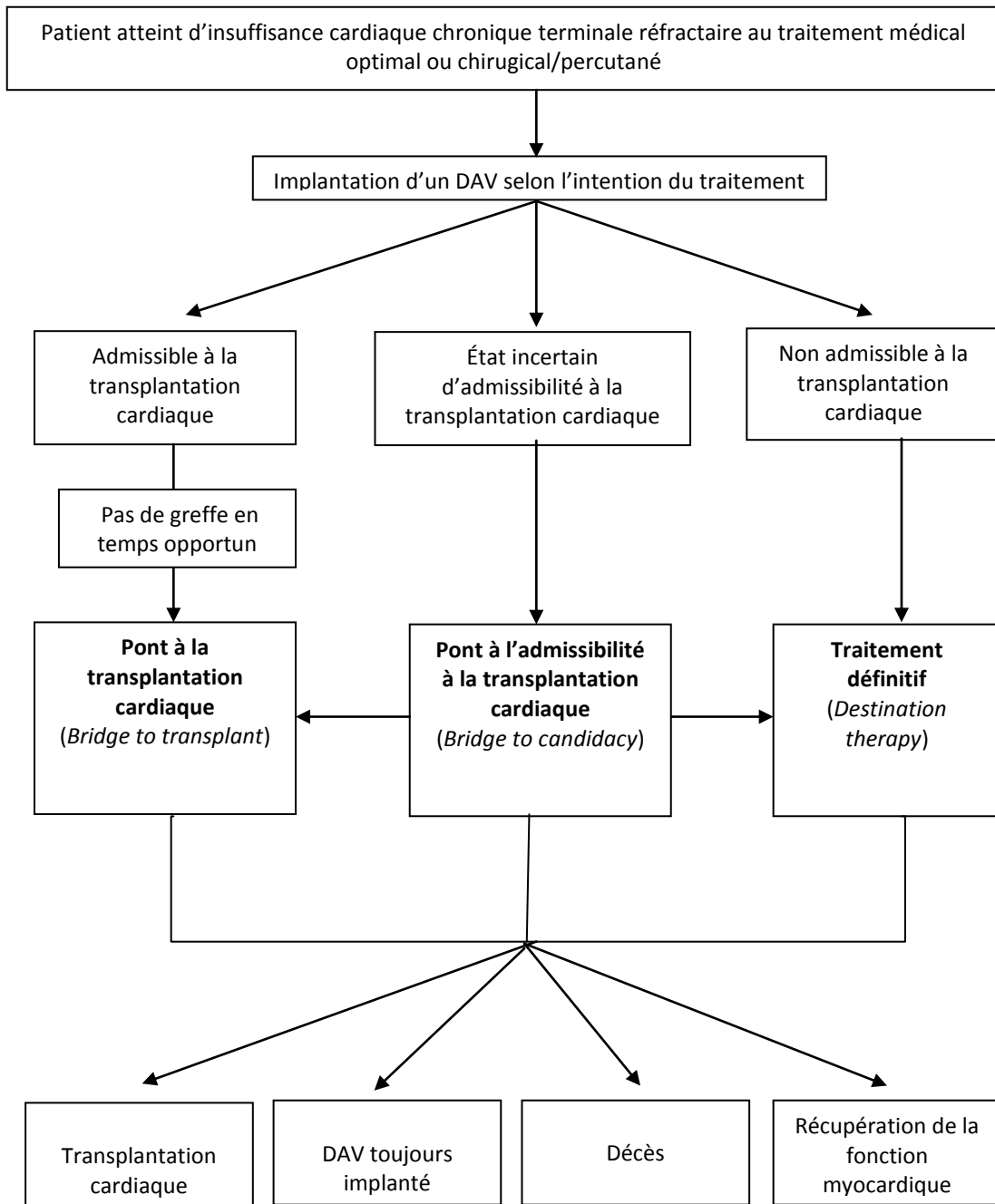
Les patients atteints d'IC grave pourraient bénéficier d'une implantation de DAV dans les situations suivantes [McKelvie *et al.*, 2011; RQCT, 2010] :

- En attente du rétablissement de la fonction cardiaque – comme **pont à la récupération de la fonction myocardique** (*bridge to recovery*) – en présence d'une IC réversible (p. ex., myocardite virale), ou en situation de **sauvetage** (*rescue therapy*, p. ex., choc cardiogénique).
- Initialement, en attente d'une décision thérapeutique – comme **pont à la décision** (*bridge to decision*) – quand la récupération de la fonction myocardique est difficilement évaluable.
- En attente d'une transplantation cardiaque – comme **pont à la transplantation** (*bridge to transplant*) – si le patient est admissible à une greffe cardiaque. Dans cette situation, la période de soutien avec le DAV peut être longue à cause de l'attente prolongée d'une greffe. Pendant cette période, il est possible que l'état clinique d'un patient se détériore ou s'améliore et que le patient soit retiré de la liste d'attente de la transplantation cardiaque (s'il n'est plus admissible à la transplantation ou s'il n'en a plus besoin). Il faut noter que certains patients qui reçoivent un DAV comme pont à la transplantation peuvent préférer le garder; ainsi, le traitement devient « permanent » malgré le fait que l'indication initiale était celle d'un pont à la transplantation.
- Initialement, en situation d'évaluation et d'observation pour la transplantation cardiaque – comme **pont à l'admissibilité à la transplantation** (*bridge to candidacy for transplant*) – quand la transplantation n'est pas envisageable à courte échéance. Dans cette situation, un patient reçoit le DAV et selon l'évolution clinique, ou bien il devient admissible à la transplantation cardiaque et le DAV est explanté lorsqu'il reçoit la greffe, ou bien il garde le DAV (traitement permanent).
- En situation de **traitement définitif** (*destination therapy*). Quand le traitement définitif est l'indication initiale, les patients concernés ne sont, par définition, pas admissibles à la transplantation cardiaque (p. ex., ils souffrent de comorbidités cardiaques), mais ils ont une bonne espérance de vie s'ils reçoivent un soutien ventriculaire mécanique. Dans le cas d'un traitement définitif, l'utilisation du DAV est considérée comme une intervention « permanente ». Toutefois, le DAV est occasionnellement explanté lorsque le patient récupère sa fonction myocardique. Il est aussi possible qu'un patient devienne admissible à la transplantation cardiaque et que le DAV soit explanté lors de la greffe.

Tout comme le décrit la section des objectifs (1.4), le présent avis examine la littérature scientifique qui concerne les patients ayant reçu un DAV, selon une indication initiale de pont à la transplantation ou de traitement définitif (peu importe les décisions thérapeutiques prises à la suite de l'implantation). La figure 1 présente les cheminements de soins à l'implantation d'un DAV chez des patients atteints d'IC terminale. Les indications de pont à la récupération de la fonction myocardique et de pont à la décision ne sont pas présentées dans la figure étant donné que le point de départ clinique (souvent l'IC aiguë) diffère chez ces patients.

Il est clair que l'indication initiale de l'implantation du DAV ne correspond pas nécessairement à l'emploi que l'on fait somme toute du dispositif; par conséquent, la classification des patients en fonction des indications ci-dessus peut créer de la confusion. Nous continuerons d'utiliser les termes « pont à la transplantation » et « traitement définitif » dans le cadre de cet avis, mais il faut les considérer seulement comme une description du point de départ du cheminement de soins.

Figure 1 Cadre conceptuel des cheminements de soins relatifs à l'implantation d'un DAV dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque (IC) chronique terminale



Abréviation :
 DAV : dispositif d'assistance ventriculaire.

1.2.2 Classification, description et contexte réglementaire

L'assistance cardiaque mécanique représente un large spectre de dispositifs et la technologie qui la sous-tend se développe rapidement et présente plusieurs caractéristiques [Boughalem et Teiger, 2007]. Il existe deux catégories de DAV, selon leur positionnement : le DAV extracorporel et le DAV implantable. Les dispositifs d'assistance ventriculaire peuvent être utilisés pour fournir une assistance monoventriculaire (gauche ou droite) ou biventriculaire.

Les différents types de systèmes d'assistance cardiaque mécanique peuvent essentiellement être classés selon la durée d'assistance qu'ils peuvent offrir [RQCT, 2010; Boughalem et Teiger, 2007]. Par conséquent, ils constituent des soutiens à court terme (assistance de courte durée, allant de quelques heures à quelques jours) et à long terme (assistance de longue durée, allant de quelques semaines à quelques mois ou années). Le choix du dispositif dépend aussi de la taille du patient, du niveau d'assistance nécessaire et du type de débit sanguin souhaité [Clegg *et al.*, 2005].

On utilise généralement un dispositif qui offre une assistance de courte durée dans le cas de présentations cliniques aiguës (p. ex., traitement d'un état de choc cardiogénique à la suite d'un infarctus aigu du myocarde) pour gagner du temps (quelques heures à quelques jours) afin de déterminer ce qui est le plus approprié : une transition à la transplantation, un dispositif à long terme ou une explantation [McKelvie *et al.*, 2011]. Ainsi, ce système permet d'éviter les implantations futiles de DAV de longue durée, soit en cas de récupération de la fonction myocardique, soit en cas de décès. Parmi les dispositifs à court terme utilisés au Québec, on compte l'appareil d'oxygénation par membrane extracorporelle (ECMO; extracorporel membrane oxygenation), système de circulation sanguine extracorporelle qui permet la suppléance des fonctions pulmonaires ou cardiaques [RQCT, 2010]. L'ECMO nécessite une immobilisation, une intubation, une surveillance et une anticoagulation aux soins intensifs [HAS, 2006]. L'Impella est un système d'assistance monoventriculaire gauche composé d'une console et d'une petite pompe axiale installée à l'extrémité d'un cathéter qui peut être insérée par voie percutanée ou par voie chirurgicale [RQCT, 2010].

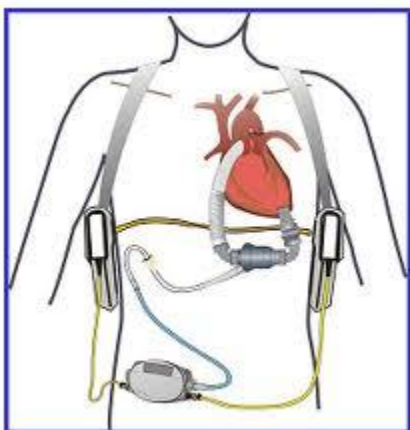
La présente évaluation concerne les DAV monoventriculaires gauches implantables d'assistance de longue durée (voir les objectifs à la section 1.4; ex. : HeartMate II®). Dans la classification des DAV de longue durée, les termes « de première, deuxième ou troisième génération » sont parfois utilisés, mais les définitions ne font pas consensus [HAS, 2008]. Les principaux changements qui ont eu lieu touchent : 1) l'évolution des dispositifs qui fonctionnent selon le principe du déplacement volumétrique (à l'aide d'un mécanisme pneumatique) vers ceux qui contiennent un moteur électrique pour accroître la mobilité du patient et 2) l'évolution des dispositifs à écoulement pulsatile vers ceux à écoulement constant pour réduire le nombre de pièces mobiles ainsi que la taille du dispositif et pour augmenter la durabilité de celui-ci [Park *et al.*, 2012a].

Dans le cadre de l'essai clinique randomisé Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart Failure (REMATCH), on a comparé un dispositif électrique à écoulement pulsatile (HeartMate XVE®) au traitement médical optimal chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque terminale qui n'étaient pas admissibles à la transplantation et on a noté une augmentation de la survie associée au traitement mécanique, bien qu'elle n'ait été que de 52 % à 1 an et de 28 % à 2 ans (comparativement à 25 % et 8 %, respectivement) [Rose *et al.*, 2001]. Une série de cas subséquente a démontré l'efficacité accrue d'un dispositif électrique à écoulement constant (une survie de 68 % à 1 an) chez les patients en attente d'une transplantation cardiaque qui sont réfractaires à un traitement intraveineux par un inotrope

[Miller *et al.*, 2007]. Depuis 2008, la transition entre les DAV de longue durée à écoulement pulsatile et à écoulement constant a été spectaculaire aux États-Unis [Kirklin *et al.*, 2011]. Les DAV à écoulement continu se distinguent selon que la pompe soit axiale ou centrifuge.

Le HeartMate II® *Left Ventricular Assist System* (HM II) (Thoratec Corporation, Inc.) est un DAV implantable monoventriculaire gauche composé d'une pompe axiale rotative à écoulement constant et, à l'extérieur du corps du patient, d'un contrôleur de système et d'une source d'alimentation [HAS, 2010] (voir la figure 2). L'unité de contrôle transmet les signaux de commande et l'alimentation électrique à la pompe par le biais d'un câble percutané. Elle enregistre les données de la pompe et déclenche les alarmes. Cette unité se porte en tout temps dans une sacoche de ceinture qui s'attache autour de la taille du patient. Un long cordon d'alimentation peut être branché dans une prise électrique domestique standard, et des piles rechargeables portatives permettent également d'alimenter l'appareil (plusieurs heures par pile); le patient porte souvent cet équipement sur ses épaules⁴. Le bloc d'alimentation de base contient un chargeur de piles. Un bloc d'alimentation d'urgence conçu pour faire fonctionner l'appareil pendant environ 12 heures est conservé dans une valise de transport en plastique munie d'une bandoulière.

Figure 2 Diagramme qui présente l'équipement associé au HeartMate II®



Reproduction autorisée par l'entreprise Thoratec Corporation, Inc⁵

Comme on peut le voir à la figure 2, la pompe HM II est implantée chirurgicalement sous le cœur. L'implantation nécessite une intervention à cœur ouvert et l'insertion de la pompe dans une loge située dans la paroi abdominale antérieure. L'entrée de la pompe est fixée par une canule au ventricule gauche, et la sortie, par une canule à l'aorte (le principal vaisseau sanguin qui achemine le sang du cœur vers le reste de l'organisme)⁶. Le sang s'écoule alors du cœur vers la pompe. Un petit moteur électrique actionne un rotor (semblable à une hélice) à l'intérieur de la pompe qui pousse le sang dans l'aorte et, ensuite, dans tout l'organisme. L'écoulement est constant, car le système de pompe ne comporte pas de valve. Un câble percutané passe au travers de la peau et relie la pompe à un contrôleur porté à l'extérieur du corps.

4 Texas Heart Institute. The Thoratec HeartMate II LVAS [site Web]. 2010. Disponible à : http://texasheart.org/Research/Devices/thoratec_heartmateii.cfm (consulté le 12 janvier 2012).

5 Ibid.

6 U. S. Food and Drug Administration (FDA). Medical Devices. Thoratec HeartMate II LVAS - P060040/S005 [site Web]. 2010. Disponible à : <http://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/DeviceApprovalsandClearances/Recently-ApprovedDevices/ucm201473.htm> (consulté le 17 janvier 2012).

Santé Canada a émis en mai 2009 une homologation de classe IV relativement au dispositif HM II qui comporte des conditions⁷. Au Canada, le HM II est indiqué comme pont à la transplantation cardiaque, en milieu hospitalier et non hospitalier, ainsi que pour le transport (par ambulance, avion ou hélicoptère) des patients nécessitant une assistance ventriculaire [Santé Canada, 2009]. Le HM II est actuellement utilisé au Québec. L'appareil coûte environ 88 000 \$ CA [RQCT, 2010]. Aux États-Unis, le HeartMate® II était approuvé pour l'usage de pont à la transplantation (en 2008) et récemment, comme traitement définitif (en 2010) pour une IC terminale non admissible à la transplantation cardiaque.

Le HeartWare® *Ventricular Assist System* (HW) (HeartWare® International, Inc) est un DAV implantable monoventriculaire gauche composé d'une pompe centrifuge à écoulement constant et d'autres composantes semblables à celles décrites dans le cas du HM II⁸. Le dispositif HW se distingue du HM II par son emploi de la lévitation magnétique et hydrodynamique dans la suspension du rotor, ce qui élimine le contact mécanique à l'intérieur de la pompe [Garbade *et al.*, 2011]. La pompe HW est également plus petite que le HM II et implantée sans recours à une chirurgie abdominale [Meyer *et al.*, 2010]. Cette technologie émergente n'est pas encore homologuée par Santé Canada. Elle a été approuvée pour l'implantation en Europe⁹ et fait l'objet d'études cliniques¹⁰ en cours aux États-Unis (avec une homologation conditionnelle de la Food and Drug Administration, ou FDA) [Krishnamani *et al.*, 2010].

1.3 Contexte de la demande d'évaluation

Selon notre recherche de la littérature, il existe peu de rapports publiés d'évaluation des technologies de la santé portant sur le HeartMate II® et le HeartWare®. La Haute Autorité de Santé (HAS) en France a passé en revue la littérature publiée entre 2000 et 2007 portant sur l'emploi à long terme des DAV, y compris certaines données sur le HM II [HAS, 2008]. Le *Australian Safety and Efficacy Register for New Interventional Procedures – Surgical* (ASERNIP-S) a évalué trois études sur le HM II en utilisant les articles publiés en 2007 et en 2008 [ASERNIP-S, 2008]. En janvier 2011, l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) a publié un rapport rapide d'évaluation (basé seulement sur des résumés) qui traite de l'efficacité clinique du HW [ACMTS, 2011].

En 2010, le groupe de travail du RQCT a publié un rapport sur l'utilisation des DAV qui inclut une revue narrative de la littérature sur les différents appareils, les résultats cliniques et les indications cliniques établies et émergentes, ainsi qu'une analyse brève de l'état de la situation au Québec (2000-2008) [RQCT, 2010]. En janvier 2011, le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) a donné à l'INESSS le mandat de faire une « évaluation classique » des DAV implantables. Étant donné la pratique actuelle et émergente, et après la consultation avec des experts, l'INESSS a procédé à l'évaluation des DAV implantables utilisés aux fins d'assistance à longue durée (traitement définitif, pont à la transplantation) chez les patients adultes. La revue systématique est limitée aux deux DAV à écoulement constant les plus pertinents pour le contexte québécois actuellement, soit le plus utilisé au Québec, HeartMate II®, et la technologie émergente en Europe, HeartWare®.

7 Conditions : engagement de la part du fabricant à présenter des mises à jour annuelles sur la sécurité et l'efficacité clinique pendant deux ans et un rapport final sur l'étude post-commercialisation.

8 HeartWare®. HeartWare® Ventricular Assist System [site Web]. 2012. Disponible à : http://www.heartware.com.au/IRM/content/usa/products_HVAD.html (consulté le 12 janvier 2012).

9 En France, le HW est remboursé depuis juin 2011 au tarif de 84 000 € dans des conditions similaires à celles du HM II (R. Aubourg, HAS, communication personnelle, 29 mars 2012).

10 Y compris un essai clinique randomisé des patients en situation de traitement définitif (essai « ENDURANCE »).

1.4 Objectifs

Les objectifs de cette évaluation sont de :

1. Faire une revue systématique des données probantes sur les DAV à écoulement constant (HeartMate II®, HeartWare®) publiées depuis 2008 chez les patients adultes atteints d'IC chronique terminale concernant :
 - a. l'efficacité (avec l'accent mis sur les données à 1 an et plus, lorsque celles-ci sont disponibles) en matière de survie, d'état fonctionnel et de qualité de vie,
 - b. les évènements indésirables (les complications) dans les 30 premiers jours et après ainsi que la durabilité du dispositif,
 - c. les considérations économiques,

par indication initiale pertinente (pont à la transplantation ou traitement définitif).

2. Synthétiser, à l'aide d'une revue narrative, les aspects principaux de nature organisationnelle, y compris la sélection des patients, et les questions éthiques.

2 MÉTHODOLOGIE

2.1 Type d'évaluation

Le présent avis repose principalement sur une revue systématique de la littérature scientifique (janvier 2008 à avril 2011). Deux experts ont sélectionné et évalué les articles qui ont servi à l'analyse, d'une manière indépendante. L'analyse contextuelle de notre évaluation s'appuie sur la rétroaction des cliniciens-experts qui ont formé un comité scientifique à propos du DAV : un cardiologue et des chirurgiens cardiaques provenant de tous les centres hospitaliers de transplantation au Québec (un de ces chirurgiens est aussi représentant du RQCT) (voir l'annexe B). Le comité scientifique s'intéressant au DAV a joué un rôle conseil quant à la validation de la méthodologie, à l'assurance de la rigueur de l'évaluation et à la prise en considération des éléments pertinents de la réalité clinique au Québec. Notre rapport a également été soumis à un processus d'examen externe dans le cadre de la méthodologie standard de l'INESSS.

2.2 Recherche documentaire

Une recherche systématique de la littérature publiée a été réalisée le 17 décembre 2010 et le 18 février 2011 dans les bases de données bibliographiques (voir les stratégies de recherche à l'annexe C). En considérant la littérature en matière d'évaluation des technologies de la santé portant sur les dispositifs HeartMate II® et HeartWare® qui existait au moment où nous avons commencé notre recherche [ACMTS, 2011; ASERNIP-S, 2008; HAS, 2008], nous avons limité la revue de la littérature portant sur l'efficacité et l'innocuité aux documents publiés après le 1er janvier 2008. C'est aussi en 2008 que les premiers résultats du registre INTERMACS ont été publiés [Kirklin *et al.*, 2008].

Une mise à jour de la recherche a été faite le 8 avril 2011. Nous avons aussi réalisé, en décembre 2010 et en mars 2011, une recherche des sites Internet de différents organismes spécialisés, de fabricants, de Santé Canada, de registres des essais cliniques randomisés internationaux en cours (non publiés) et de congrès canadiens sur la santé cardiovasculaire (octobre 2010) ou portant sur l'évaluation des technologies de la santé (ETS). Nous avons complété la recherche de la littérature de façon manuelle à partir de la bibliographie des documents sélectionnés afin de repérer de nouvelles références. Nous avons inclus dans notre revue de la littérature les plus récentes lignes directrices cliniques canadiennes au sujet de l'insuffisance cardiaque, publiées en mai 2011. De plus, le 13 janvier 2012, nous avons effectué une dernière mise à jour de la recherche au moyen de la base de données bibliographique PubMed afin de relever tout nouvel article publié sur les aspects économiques, le fonctionnement des organes cibles et le HW, étant donné la quantité limitée de documentation qui traitait de ces aspects. Nous avons également cherché de nouvelles publications qui fournissaient des données de suivi sur les études relevées dans le cadre de notre recherche initiale.

2.3 Critères de sélection des sources d'information

Les critères d'inclusion relatifs à la sélection des articles ou documents ont été les suivants :

- patients : adultes atteints d'IC chronique terminale;
- indication initiale : pont à la transplantation ou traitement définitif;

- technologie : dispositifs d'assistance ventriculaire gauche HeartMate II® ou HeartWare®;
- types d'études :
 - objectif 1 (efficacité, manifestations indésirables, considérations économiques) : études primaires (essais cliniques randomisés et études non randomisées, séries de cas y compris), rapports de registres, revues systématiques, rapports d'ETS, études économiques, revues narratives¹¹;
 - objectif 2 (aspects organisationnels et questions éthiques) : revues systématiques, rapports d'ETS, guides de pratique clinique, revues narratives;
- langue : anglais ou français.

Les critères d'exclusion ont été les suivants :

- études réalisées relativement à la conception d'un DAV ou à une procédure d'implantation;
- rapports de cas (concernant 1 patient), éditoriaux, articles d'opinion, résumés;
- études qui ne ciblent pas les indicateurs choisis (voir la section suivante);
- études qui ne fournissent pas de renseignements sur l'indication initiale de l'intervention (pont à la transplantation ou traitement définitif);
- études qui ne fournissent pas les résultats selon l'indication initiale;
- études qui combinent les résultats propres aux DAV à écoulement pulsatile et ceux relatifs aux DAV à écoulement constant.

Nous n'avons pas exclu les études dont la population comprenait certains mineurs (personnes âgées de moins de 18 ans) si l'échantillon était principalement constitué d'adultes.

2.4 Aspects étudiés et sources d'information

2.4.1 Efficacité et innocuité

Nous avons étudié les aspects ci-dessous (dans l'ordre présenté) :

- Survie

Dans les articles retenus aux fins de notre analyse de la survie sous assistance d'un DAV, les patients devaient être censurés (c.-à-d., exclus de l'analyse comme « sujets exclus vivants ») au moment du retrait de leur dispositif afin que l'analyse ne porte que sur les décès qui ont eu lieu pendant que les patients employaient le dispositif. Nous avons exclu les études monocentriques sur la survie. Nous avons aussi retenu des articles afin d'effectuer une analyse distincte de la survie post-transplantation chez les usagers d'un DAV utilisé à titre de pont à la transplantation.

- Taux d'explantation de dispositif (à la suite de la récupération de la fonction myocardique ou avant la transplantation cardiaque) et de transplantation cardiaque;
- Durée du séjour hospitalier initiale et totale, et taux de réadmission;
- État fonctionnel (classe fonctionnelle de la *New York Heart Association*, test de marche à six minutes, capacité d'effort cardio-respiratoire);
- Fonction des organes cibles;
- Qualité de vie.

¹¹ Pour les aspects économiques, seulement.

Nous avons examiné la qualité de vie à l'aide d'études primaires dans lesquelles on a mesuré la qualité de vie avec des questionnaires standardisés (p. ex., le *Medical Outcome Study Short Form 12* ou *36*, le *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*). Étant donné la pénurie relative d'études qui offrent des données sur le fonctionnement des organes cibles ou la qualité de vie, nous avons également tenu compte des études monocentriques pour ces paramètres.

Le *Minnesota Living With Heart Failure* (MLWHF) et le *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire* (KCCQ) évaluent les répercussions perçues de l'insuffisance cardiaque et du traitement de la maladie sur la vie des patients [Zuluaga *et al.*, 2010; Ortega *et al.*, 2008]. Le questionnaire MLWHF est constitué de 21 éléments portant sur les limitations physiques, psychologiques et sociales liées à l'insuffisance cardiaque. Le score MLWHF total varie de 0 à 105. Moins la valeur est élevée, plus la qualité de vie est bonne. Le KCCQ est un questionnaire de 23 éléments portant sur les limitations physiques, les symptômes, la stabilité des symptômes, les limitations sociales, l'autoefficacité et la qualité de vie [Ortega *et al.*, 2008]. Le score KCCQ total varie de 0 à 100. Plus la valeur est élevée, plus la qualité de vie est bonne. Il est également possible de calculer un score sommaire clinique à l'aide du score lié au fonctionnement physique et de celui lié aux symptômes.

L'instrument générique *EuroQol EQ-5D* permet d'évaluer l'état de santé général en fonction de la mobilité, des soins personnels, des activités de la vie quotidienne, de la douleur/de l'inconfort et de l'anxiété/de la dépression [Ortega *et al.*, 2008] (une question par domaine). L'état du patient est représenté par un score total variant de 0 à 1. Plus la valeur est élevée, plus la qualité de vie est bonne.

Composé de 36 questions, l'instrument générique du *Medical Outcomes Study Short-Form General Health Survey* (SF-36) permet d'évaluer 8 dimensions (domaines) (le score pour chacune variant de 0 à 100) et produit 2 scores sommairess, l'un associé à la santé physique (selon des sous-échelles liées au fonctionnement physique, au rôle physique, à la douleur corporelle et à la santé globale) et l'autre, à la santé mentale (selon des sous-échelles liées à la vitalité, au rôle émotionnel, au fonctionnement social et à la santé mentale) [Ortega *et al.*, 2008].

- Complications durant la période d'assistance du DAV et causes de décès :
 - infections;
 - hémorragies;
 - complications cardiaques (p. ex., arythmie, insuffisance cardiaque du ventricule droit);
 - autres complications cardiovasculaires (p. ex., hémolyse, infarctus du myocarde);
 - complications neurologiques;
 - autres complications (p. ex., dysfonction rénale, dysfonction hépatique, insuffisance respiratoire);
 - défaillances et remplacement du DAV.

Afin de mieux comparer les résultats d'innocuité de toutes les études, seuls les articles dans lesquels la durée moyenne d'utilisation du DAV était précisée ont été retenus. Nous avons exclu les études monocentriques sur l'innocuité.

2.4.2 Considérations économiques

Nous avons réalisé une recherche de la littérature économique portant sur l'implantation et l'utilisation des DAV en examinant chaque citation repérée lors des recherches documentaires. Les références des citations pertinentes ont été examinées afin de déceler d'autres documents qui traitaient de l'utilisation des DAV dans un contexte québécois et avaient été publiées avant le 1^{er} janvier 2008.

2.4.3 Aspects organisationnels et questions éthiques

Afin de pouvoir résumer l'information liée aux questions d'organisation, d'admissibilité des patients et d'éthique, nous avons tiré des renseignements pertinents des sources suivantes :

1. les plus récentes lignes directrices cliniques d'Amérique du Nord et d'Europe relevées au cours de notre recherche documentaire;
2. les rapports d'ETS publiés entre 2008 et 2010;
3. les documents consensuels rédigés par des experts et publiés par la *Joint Commission* des États-Unis et par l'*American College of Cardiology Foundation*/l'*American Heart Association*/l'*American College of Physicians (ACC/AHA)*/le *Heart Failure Society of America (HFSA)*/l'*International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT)*;
4. les articles des études primaires pertinents.

Nous avons tiré des renseignements liés aux questions éthiques et à la perspective des patients des rapports d'ETS et des revues narratives. Notre recherche documentaire ainsi que nos discussions avec le Comité scientifique DAV ont appuyé les informations relativement à ces questions.

2.5 Sélection des études et extraction des données

C'est une des auteurs (GS) et, d'une manière indépendante, la conseillère scientifique (LB), qui ont procédé à la sélection des documents, à l'extraction des données et à l'analyse critique des études à l'aide d'outils standardisés (voir la section suivante). Un chercheur consultant spécialiste en pharmacéconomie (JG) a sélectionné les documents qui portaient sur l'aspect économique, a réalisé l'extraction des données et l'analyse critique de ces études; la conseillère scientifique (LB) a vérifié son travail. Lorsqu'il n'y avait pas accord des deux parties, les documents contestés ont fait l'objet de discussions jusqu'à ce qu'il y ait consensus.

2.6 Analyse de la qualité des études

L'analyse de la qualité des études primaires et des évaluations économiques (voir les chapitres 3 et 4) a été effectuée au moyen des grilles du *Critical Appraisal Skills Programme (CASP)*¹². Nous avons utilisé le système *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE)* pour évaluer le niveau de preuve des données probantes sur l'efficacité et les manifestations indésirables, au chapitre 3 [Guyatt *et al.*, 2008].

12 Solutions for Public Health (SPH). Critical Appraisal Skills Programme [site Web]. Disponible à : <http://www.sph.nhs.uk/what-we-do/public-health-workforce/resources/critical-appraisals-skills-programme> (consulté le 10 avril 2012).

3 REVUE SYSTÉMATIQUE DES RÉSULTATS CLINIQUES – EFFICACITÉ ET INNOCUITÉ

Les résultats de la recherche documentaire portant sur l'efficacité et l'innocuité sont illustrés dans le diagramme de sélection des documents, à l'annexe D. Le seul registre qui est inclus dans notre analyse des bénéfices et des risques pendant la période sous assistance du DAV est le registre INTERMACS. Les publications concernant quelques autres registres (p. ex., *International Society for Heart and Lung Transplantation Mechanical Circulatory Device Database*; *United Network for Organ Sharing Registry*) sont incluses dans notre analyse de la survie post-transplantation (voir la section 3.2.3).

Les résultats concernant le HM II sont présentés en détail au chapitre 3 et aux annexes E (efficacité), F (innocuité) et G (causes de décès). Étant donné la littérature très limitée sur le HW, un sommaire des résultats concernant ce dispositif est présenté à la fin du chapitre 3 (voir la section 3.4).

3.1 Caractéristiques des études et des patients (HM II)

3.1.1 Indication initiale des patients en attente d'une transplantation cardiaque

Les résultats présentés au chapitre 3 au sujet de la période sous assistance d'un patient en attente d'une transplantation (indication initiale) sont fondés sur huit articles retenus qui portent sur des patients qui ont reçu l'implantation d'un HM II (voir le tableau E1, à l'annexe E). Les résultats de chaque article utilisé dans notre analyse sont aussi présentés au tableau E1.

La plupart des études sont des séries de cas (N = 5), multicentriques (N = 6) et menées aux États-Unis (N = 7) (voir le tableau E1). Une étude a été réalisée en Europe [Kugler *et al.*, 2011]. Six études sont prospectives. Dans deux études, on compare le DAV de type HM II (pompe axiale, non pulsatile) aux autres types de DAV (pompe pulsatile ou pompe centrifuge non pulsatile) [Starling *et al.*, 2011; Kamdar *et al.*, 2009]. Dans 1 étude, on compare l'utilisation du HM II à la transplantation cardiaque [Kugler *et al.*, 2011]. Le nombre minimal de patients ayant reçu un dispositif HM II est de 30; dans 5 études, l'échantillon de patients ayant reçu l'HM II dépasse 100 personnes. La durée du suivi des patients varie de 3 mois à 18 mois. Parmi les études pour lesquelles le financement a été signalé, six d'entre elles ont été soutenues par des subventions provenant du même promoteur (Thoratec Corporation, fabricant du HM II), et deux ont été financées par une source indépendante [Kugler *et al.*, 2011; Starling *et al.*, 2011].

Les cinq séries de cas reprennent des échantillons de patients appartenant à la même étude pivot multicentrique non randomisée dont le rapport a été publié avant 2008 (*HeartMate II® Pivotal Clinical Trial* [Miller *et al.*, 2007]) et qui a été menée aux États-Unis auprès de patients en attente d'une greffe cardiaque en raison d'une IC terminale (période de recrutement : mars 2005 à mai 2006). Des patients additionnels ont été recrutés entre juin 2006 et mai 2008 dans le cadre d'un « protocole à accès continu » de la FDA; trois études portent sur ces échantillons augmentés [Kormos *et al.*, 2010; Slaughter *et al.*, 2010b; Pagani *et al.*, 2009]. Étant donné le chevauchement des populations de patients dans ces cinq séries de cas, nous nous assurons d'indiquer lorsque les données fournies dans les sections qui suivent ne sont pas des résultats indépendants. Un article

rapporte des données relatives à des patients suivis dans le registre INTERMACS dans le cadre de l'étude comparative prospective *HeartMate II® Post-Approval Study* (avril 2008 à août 2008, après l'approbation de l'emploi du HM II comme pont à la transplantation par la FDA) [Starling *et al.*, 2011].

L'échantillon de patients HM II dans les 8 études est composé en majorité d'hommes (75 % des patients). L'âge moyen des patients varie de 47 à 52 ans (voir le tableau E2). Deux études sur la fonction des organes cibles incluent des patients de moins de 18 ans [Petrucci *et al.*, 2009; Russell *et al.*, 2009]. Lorsqu'elle est signalée, la durée moyenne d'utilisation d'un HM II varie de 155 à 306 jours (de 5 à 10 mois); la durée maximale est de 34 mois.

L'étiologie de l'IC chez les patients HM II est surtout ischémique (de 25 à 60 % des patients) (voir le tableau E2). Dans l'étude issue du registre INTERMACS, ni l'étiologie de l'IC [Starling *et al.*, 2011] ni la classification de la NYHA n'est rapportée; toutefois, les patients sont classés selon leur profil clinique, qui est fonction de la gravité de leur IC avant l'implantation. Dans la période décrite dans cette étude (2007-2009), l'implantation d'un HM II était effectuée surtout chez les patients ayant un profil 2 d'INTERMACS (déclin progressif de la fonction cardiaque), dans une proportion de 37 %, suivi du profil 1 (choc cardiogénique critique) chez 24 % des patients et du profil 3 (patient stable sous inotropes intraveineux continus), chez 20 % des patients.

Seuls Pagani et ses collaborateurs [2009] signalent la classe fonctionnelle de la NYHA : tous les patients étaient dans la classe IV avant l'implantation d'un HM II. La valeur moyenne de la fraction d'éjection ventriculaire gauche, lorsque rapportée, variait de 15 à 17 %¹³. Lorsque l'intervention thérapeutique concomitante était signalée, 80 à 90 % des patients nécessitaient une médication inotrope intraveineuse, et entre 46 et 55 % des patients étaient porteurs d'un stimulateur cardiaque (pacemaker) biventriculaire (traitement de resynchronisation cardiaque). Pagani et ses collaborateurs [2009] signalent que 76 % des patients étaient porteurs d'un défibrillateur implantable. Les maladies concomitantes des patients sont mal signalées dans les études. La présence antérieure d'un accident vasculaire cérébral (AVC), considérée comme un risque important de récurrence d'AVC, est signalée seulement dans une série de cas chez 10 % des patients [Petrucci *et al.*, 2009].

3.1.2 Indication initiale de traitement définitif

Les résultats présentés dans le présent chapitre concernant la période sous assistance de patients en situation de traitement définitif (comme indication initiale) sont fondés sur cinq articles portant sur des patients qui ont reçu l'implantation d'un DAV de type HM II (ou tout autre type de DAV durable, y compris le HM II [Kirklin *et al.*, 2011]) (voir le tableau E3). Les résultats de chaque article utilisé dans notre analyse sont aussi présentés au tableau E3.

Toutes ces études sont multicentriques et ont été menées aux États-Unis (voir le tableau E3). Le nombre minimal de patients ayant reçu un dispositif HM II est de 96; dans 4 études, l'échantillon de patients ayant reçu l'HM II dépasse 100 personnes. La durée du suivi des patients HM II était de 24 mois dans chaque étude. Les quatre études de recherche (c.-à-d. hors registre) ont été soutenues par des subventions provenant du même promoteur (Thoratec Corporation, fabricant de l'HM II), et l'étude issue du registre INTERMACS a été soutenue par une source indépendante de financement (*National Institutes of Health*).

13 La fraction d'éjection du ventricule gauche est une mesure couramment utilisée pour quantifier la fonction cardiaque systolique (c'est-à-dire le pouvoir de contractilité). Une fraction d'éjection du ventricule gauche ≥ 50 % est jugée normale. Une fraction d'éjection inférieure à 30 % signifie la présence d'une dysfonction grave.

Dans un essai clinique randomisé (ECR), on a comparé le DAV de type HM II (non pulsatile) au DAV de type HeartMate XVE® (pulsatile) [Slaughter *et al.*, 2009]. L'ECR n'a pas été mené à double insu en raison de la nature des interventions. Dans une autre étude, on a analysé un seul aspect (la fonction neurocognitive) auprès d'un sous-groupe de patients HM II qui ont participé à l'ECR mené par Slaughter et ses collègues [2009] [Petrucci *et al.*, 2012]. Dans une étude prospective non randomisée, on a comparé les patients en situation de traitement définitif inclus dans l'ECR mené par Slaughter et ses collègues [2009], ainsi qu'un échantillon de patients additionnels (recrutés dans le cadre d'une prolongation non randomisée de l'essai), à ceux en attente d'une transplantation cardiaque (les patients inclus dans l'étude menée par Pagani et ses collaborateurs [2009]) [Rogers *et al.*, 2010]. Une étude rétrospective non randomisée comparant deux séries de cas est issue du registre américain INTERMACS et porte sur des patients qui ont reçu l'implantation de différents types de DAV à écoulement non pulsatile (y compris le HM II) et à écoulement pulsatile [Kirklin *et al.*, 2011]. La cinquième étude est une analyse rétrospective de patients non randomisés ayant reçu le HM II (la cohorte « mi-étude ») dans le cadre d'un recrutement continu dans l'essai clinique mené par Slaughter et ses collègues [2009] [Park *et al.*, 2012b]. Étant donné le chevauchement des populations de patients dans ces études (à l'exception de celle menée par Park et ses collaborateurs [2012b] qui présente un échantillon unique), nous nous assurons d'indiquer lorsque les données fournies dans les sections qui suivent ne sont pas des résultats indépendants.

L'échantillon de patients qui a exclusivement reçu l'implantation d'un HM II dans les quatre études pertinentes est composé en majorité d'hommes (76 % des patients). L'âge moyen des patients varie de 61 à 63 ans (voir le tableau E3). Lorsqu'elle était signalée, la durée médiane sous assistance d'un HM II est de 1,7 an et d'au plus 3,7 ans. L'étiologie de l'IC chez les patients est principalement ischémique (de 53 à 66 % des patients). Dans l'étude issue du registre INTERMACS [Kirklin *et al.*, 2011], ni l'étiologie de l'IC ni la classification de la NYHA n'est rapportée; toutefois, selon les profils d'INTERMACS, une grande proportion (41 %) de patients qui ont subi l'implantation du DAV étaient de profil 2 (déclin progressif de la fonction cardiaque), 26 % des patients étaient de profil 3 (patient stable sous inotropes intraveineux continus), et 15 %, de profil 4 (décompensation récidivante). Enfin, 9 % des patients étaient de profil 1 (choc cardiogénique critique).

Les caractéristiques des patients au moment d'implantation de l'HM II sont les suivantes (lorsqu'elles étaient signalées) : presque tous les patients étaient dans la classe III ou IV de la NYHA avant l'implantation; la valeur moyenne de la fraction d'éjection ventriculaire gauche était de 17 %. De 76 à 78 % des patients nécessitaient une médication inotrope intraveineuse, et entre 59 et 72 % des patients¹⁴ étaient porteurs d'un stimulateur cardiaque biventriculaire pour ce qui est du traitement de resynchronisation cardiaque. Dans l'ECR et la deuxième cohorte de l'essai, 83 % des patients étaient porteurs d'un défibrillateur implantable [Park *et al.*, 2012b; Slaughter *et al.*, 2009]. Tout comme nous l'avons observé pour l'indication « en attente d'une transplantation », les études abordent peu la question des maladies concomitantes chez les patients. L'ECR rapporte la présence antérieure d'un AVC chez 16 % des patients [Slaughter *et al.*, 2009] (14 % dans la deuxième cohorte [Park *et al.*, 2012b]), tandis que dans la sous-étude de Petrucci et ses collègues [2012], cette proportion est de 20 %.

14 À l'exception de 36 % dans le sous-groupe de patients étudiés par Petrucci et ses collaborateurs [2012] relativement à la fonction neurocognitive.

3.1.3 Sommaire des caractéristiques des patients ayant reçu l'implantation d'un HM II et des études retenues

Le tableau 1 présente une comparaison des caractéristiques des patients ayant reçu un HM II selon les deux indications initiales. La différence notable entre ces patients est l'âge, soit 10 ans de plus, en moyenne, chez les patients en situation de traitement définitif. Dans les deux situations initiales d'implantation, les patients étudiés sont en majorité des hommes. Le traitement inotrope intraveineux semble plus utilisé chez les patients en attente d'une transplantation cardiaque, tandis que l'utilisation d'un stimulateur cardiaque biventriculaire ou d'un défibrillateur implantable est plus fréquente chez les patients en situation de traitement définitif. Il semble qu'une plus grande proportion de patients en situation de traitement définitif avait eu un AVC avant l'implantation d'un DAV que ceux en attente d'une transplantation. Malgré le chevauchement de certains échantillons de patients au tableau 1, on observe les ressemblances et les différences notées ci-dessus même lorsque l'on considère des études sans chevauchement de populations.

Tableau 1 Comparaison des caractéristiques des patients avant l'implantation d'un HM II – ensemble de toutes les études ayant servi à l'analyse d'au moins un résultat

	EN ATTENTE D'UNE TRANSPLANTATION CARDIAQUE	EN SITUATION DE TRAITEMENT DEFINITIF
	8 études	4 études*
	719 patients**	414 patients**
Âge moyen	50-52 ans	61-63 ans
Sexe (masculin)	75 %	76 %
Étiologie ischémique	> 40 %	> 52 %
Classe III ou IV de la NYHA	100 %†	99-100 %
Incapacité à marcher	≥ 33 %†	≥ 61-67 %
Fraction d'éjection moyenne	15-17 %	17 %
Traitement inotrope intraveineux	80-90 %	76-78 %
Pacemaker biventriculaire	46-55 %	59-72 %
Défibrillateur implantable	76 %†	83 %
Antécédents d'AVC	10 %‡	16-20 %

Abréviations : HM II : HeartMate II®; NYHA : *New York Heart Association*; AVC : accident vasculaire cérébral.

* Excluant l'étude INTERMACS qui combine l'HM II et d'autres DAV non pulsatiles et pulsatiles.

** Y compris les échantillons indépendants et l'étude comportant le plus grand nombre de patients (parmi les études non indépendantes).

Études incluses pour le pont à la transplantation : Kugler *et al.* [2011], Starling *et al.* [2011], Kormos *et al.* [2010], Kamdar *et al.* [2009]. Études incluses pour le traitement définitif : Park *et al.* [2012b], Slaughter *et al.* [2009].

† Signalé par une seule étude [Pagani *et al.*, 2009]; ‡ Signalé par une seule étude [Petrucci *et al.*, 2009].

Comme il en est fait mention au chapitre 2, nous avons évalué la qualité des études retenues en utilisant les grilles du CASP à titre de guide pour les divers plans d'études (l'essai clinique randomisé, les études comparatives non randomisées, les séries de cas). Parmi les constatations liées à la qualité en général, nous notons que l'objectif principal est bien défini et que les critères d'inclusion relatifs à la sélection des patients sont précisés dans toutes les études. Toutefois, une homogénéité accrue est nécessaire en ce qui a trait à la communication des caractéristiques des patients. Le taux de participation n'est pas défini dans la plupart des études, de même que le nombre de pertes au suivi, de retraits et d'exclusions.

La qualité des études d'INTERMACS [Kirklin *et al.*, 2011; Starling *et al.*, 2011] dépend de la qualité méthodologique de fonctionnement du registre. Le registre observe un protocole bien détaillé. Les *Centers for Medicare and Medicaid Services* rend l'inclusion obligatoire du remboursement du DAV en situation de traitement définitif dans le registre chez les bénéficiaires de ce programme d'assurance médical [CMS, 2010]. Toutefois, il existe un risque de biais de sélection lié à la nécessité d'obtention d'une approbation pour la collecte des données. Selon le rapport de la HAS [2008], une collecte informatisée réalisée au moment de l'implantation, à 1, à 3 et à 6 mois et tous les 6 mois qui suivent, un soutien aux centres de collecte de données en difficulté et un contrôle de qualité effectué à l'aide d'audits garantissent la qualité des données. Aussi, le croisement des données avec celles de l'industrie assure l'exhaustivité du suivi du registre INTERMACS.

3.2 Efficacité (HM II)

3.2.1 Données hospitalières

Les données liées à l'hospitalisation à la suite d'une implantation du HM II sont peu signalées dans la littérature.

3.2.1.1 Indication initiale des patients en attente d'une transplantation cardiaque

Dans l'étude de Pagani et ses collègues [2009], le séjour d'hospitalisation initiale est d'une durée médiane de 25 jours (étendue : 8 à 180 jours). À 18 mois, deux tiers (68 %) des patients qui ont reçu l'implantation d'un HM II et ont eu leur congé hospitalier initial sous assistance du dispositif ont été réadmis à l'hôpital. Le séjour médian de réadmission hospitalière est de 5 jours (étendue : 0 à 209 jours). La durée « hors de l'hôpital » entre l'implantation d'un HM II et l'explantation du dispositif, une réadmission ou un décès, varie entre 1 et 892 jours, avec une médiane de 56 jours. Dans l'étude issue du registre INTERMACS, la durée médiane de séjour d'hospitalisation initiale (après l'implantation) est de 23 jours [Starling *et al.*, 2011].

3.2.1.2 Indication initiale de traitement définitif

Dans l'essai clinique randomisé, le séjour d'hospitalisation initiale avait une durée médiane de 27 jours [Slaughter *et al.*, 2009], mais il a diminué chez les patients dans la deuxième cohorte (non randomisée) de l'essai, atteignant une durée médiane de 23 jours [Park *et al.*, 2012b]. À 24 mois, 94 % des patients qui ont reçu l'implantation d'un HM II et ont eu leur congé hospitalier ont été réadmis à l'hôpital [Slaughter *et al.*, 2009]. Toutefois, la durée « hors de l'hôpital » représente 88 % de la période totale sous assistance de l'HM II.

3.2.1.3 Sommaire

Plus de la moitié des patients dans les deux catégories (admissibles et non admissibles à la transplantation cardiaque) ont un séjour d'hospitalisation de > 3 semaines à la suite de l'implantation de leur HM II. À 18 mois après l'implantation, la majorité des patients dans les 2 groupes ont eu au moins une réadmission à l'hôpital.

3.2.2 Survie, transplantation et explantation à la suite d'une récupération de la fonction myocardique

Dans les études retenues aux fins de l'analyse de la survie, les taux de survie ont été calculés selon la méthode de Kaplan-Meier. Ainsi, les patients sont censurés (ils sortent de la courbe de survie) au moment où leur DAV a été explanté (sujets exclus vivants) ou quand ils ont été perdus de vue en cours de suivi (*lost to follow-up*). Seuls les décès survenus pendant la période d'utilisation du DAV ont été comptés. Les taux représentent la survie sous assistance d'un DAV et non la survie suivant une transplantation cardiaque (pour ce dernier résultat, voir la section 3.2.3). Un taux de survie à 1 an de 75 %, par exemple, sous-entend que 75 % des porteurs du DAV sont vivants 1 an après l'implantation.

3.2.2.1 Indication Initiale des patients en attente d'une transplantation cardiaque

Le taux de survie des patients qui se sont vus implanter un HM II à **30 jours** est de 92 % dans l'étude menée par Pagani et ses collègues [2009] et de 96 % dans l'étude issue du registre INTERMACS [Starling *et al.*, 2011] (voir le tableau E5). Le tableau E5 présente également les résultats liés à la survie d'une plus grande cohorte, signalés par Kormos et ses collaborateurs [2010] dans le cadre de leur étude sur l'insuffisance cardiaque droite. Bien qu'il y ait un chevauchement entre cet échantillon et la population de patients étudiés par Pagani et ses collègues, la taille accrue de l'échantillon n'a pas changé les résultats liés à la survie.

Le taux de survie à **1 an** des patients qui ont reçu l'implantation d'un HM II est de 73 % dans l'étude de Pagani et ses collègues [2009] et de 85 % dans l'étude issue du registre INTERMACS [Starling *et al.*, 2011]. Ce taux est significativement supérieur au taux de survie de 70 % du groupe de comparaison qui a reçu un DAV pulsatile, en particulier le HM XVE (l'appareil utilisé dans l'essai clinique randomisé pivot REMATCH, en comparaison avec le traitement médical) [Starling *et al.*, 2011]. Le taux de survie des patients qui ont un HM II à **18 mois** est de 72 % [Pagani *et al.*, 2009].

Le tableau E6 présente plus de renseignements sur d'autres résultats obtenus à la suite de l'implantation du DAV. La proportion de patients qui ont reçu l'implantation d'un HM II et **ayant subi une transplantation** à 6 mois varie de 20 %, dans l'étude du registre INTERMACS [Starling *et al.*, 2011], à 32 % [Slaughter *et al.*, 2010b]. Selon le registre INTERMACS, la proportion de patients qui ont un HM II et ont subi une transplantation à 1 an est seulement de 34 % [Starling *et al.*, 2011]¹⁵. À 18 mois, 56 % des patients qui se sont vus implanter un HM II avaient subi une transplantation, selon Pagani et ses collègues [2009]. La proportion de patients qui ont reçu l'implantation d'un HM II et dont le dispositif a été **explanté à la suite d'une récupération de leur fonction myocardique** est faible à 6 mois et à 18 mois et similaire dans chacune des études, variant de 0,5 à 2,5 % [Starling *et al.*, 2011; Slaughter *et al.*, 2010b; Pagani *et al.*, 2009].

15 Selon les données du registre d'INTERMACS (de juin 2006 à juin 2011) publiées pendant la finalisation de notre évaluation, la proportion de patients transplantés à 1 an est de 42 % (à la suite de l'utilisation d'un DAV comme pont à la transplantation, tous appareils non pulsatiles confondus, chez 1 221 patients) [Kirklin *et al.*, 2012].

Au tableau E6, on remarque que l'utilisation d'un DAV comme pont à la transplantation n'a pas nécessairement mené à une transplantation cardiaque en moins de quelques mois. Selon l'étude issue du registre INTERMACS, la proportion de patients dont le HM II était toujours implanté à 1 an est de 51 % [Starling *et al.*, 2011]¹⁶; à 18 mois, 21 % des patients utilisaient encore le HM II [Pagani *et al.*, 2009].

3.2.2.2 Indication initiale de traitement définitif

Les trois études fournissant de l'information sur la survie des patients implantés en situation de traitement définitif ne rapportent pas les résultats à **30 jours**. Une proportion de 86 % des patients qui ont reçu l'implantation d'un HM II (114/133) ont reçu leur congé de l'hôpital après l'implantation dans l'essai clinique randomisé [Slaughter *et al.*, 2009]; cette proportion est de 87 % (244/281) dans la deuxième phase non randomisée de l'essai [Park *et al.*, 2012b].

Le taux de survie des patients qui ont un HM II à **1 an** est de 68 % dans l'essai clinique randomisé mené par Slaughter et ses collaborateurs [2009] (voir le tableau E7). En comparaison, le taux de survie dans le groupe de patients portant un HM XVE est de 55 % [Slaughter *et al.*, 2009]. Dans la deuxième phase non randomisée de l'essai clinique, le taux de survie est de 73 % [Park *et al.*, 2012b]. Le taux de survie **2 ans** après l'implantation d'un HM II passe de 58 % dans le groupe randomisé [Slaughter *et al.*, 2009] à 63 % dans la deuxième cohorte [Park *et al.*, 2012b]. En s'appuyant sur les résultats de l'étude REMATCH qui révèlent la supériorité significative du dispositif HM XVE (taux de survie de 28 % à 2 ans) comparativement au traitement médical optimal (taux de survie de 8 %) [Rose *et al.*, 2001]), notons que le taux de survie du groupe HM XVE à 2 ans (24 %) dans l'ECR mené par Slaughter et ses collaborateurs [2009] est significativement inférieur en comparaison avec le groupe HM II ($p < 0,01$).

Quant à la qualité de l'essai clinique randomisé mené par Slaughter et ses collaborateurs [2009], les groupes (HM II et HM XVE) sont similaires au moment de l'inclusion dans l'étude, sauf pour ce qui est du sexe des patients (10 % moins d'hommes dans le groupe HM II; $p = 0,04$). La répartition des patients dans les groupes de traitement est randomisée selon une méthode appropriée, bien décrite.

Dans l'étude issue du registre INTERMACS, les résultats (de juin 2006 à septembre 2010) des patients implantés en situation de traitement définitif portent sur les dispositifs non pulsatiles tous types confondus, y compris l'HM II (qui a été homologué pour cette indication aux États-Unis seulement à partir de janvier 2010) [Kirklin *et al.*, 2011]. Le taux de survie à 1 an est de 74 % (voir le tableau E7).

En dépit de l'indication initiale de traitement définitif, certains patients peuvent recevoir une greffe cardiaque à la suite de l'amélioration de leur état qui les rend alors admissibles à la transplantation. Ainsi, certains patients qui reçoivent un DAV en traitement définitif ne porteront pas le dispositif de façon permanente. Dans l'étude randomisée, la proportion des patients qui ont reçu l'implantation d'un HM II et **transplantés** à 2 ans est de 13 % [Slaughter *et al.*, 2009]. Le plus récent rapport annuel du registre INTERMACS signale que 3 % des 740 patients ayant reçu un DAV non pulsatile comme traitement définitif (juin 2006 à juin 2011) étaient **transplantés** à 1 an, 1 % étaient **explantés à la suite d'une récupération de leur fonction myocardique** et 78 % qui avaient un dispositif implanté avaient survécu [Kirklin *et al.*, 2012].

16 46 % à 1 an dans le registre d'INTERMACS (tous appareils non pulsatiles confondus; données de juin 2006 à juin 2011) [Kirklin *et al.*, 2012].

3.2.2.3 Sommaire

Le tableau 2 présente une comparaison des résultats de survie des patients qui ont reçu l'implantation d'un HM II, selon l'indication initiale. À 1 an après l'implantation d'un HM II, le taux de survie est similaire dans les deux situations : presque trois quarts des patients toujours sous assistance sont vivants. Chez les patients en attente d'une transplantation, ce taux est maintenu à 18 mois. Presque deux tiers des patients sous assistance (traitement définitif) sont vivants à 2 ans dans la cohorte étudiée le plus récemment [Park *et al.*, 2012b]. Notre recherche documentaire sur l'HM II a révélé un manque de données probantes à plus long terme, c'est-à-dire à plus de 2 ans de suivi, ce qui constitue un résultat particulièrement important pour les patients chez qui l'utilisation permanente d'un HM II serait envisagée.

Tableau 2 Comparaison de la survie chez les patients qui ont reçu un HM II

SURVIE (AVEC HM II)	EN ATTENTE D'UNE TRANSPLANTATION CARDIAQUE	EN SITUATION DE TRAITEMENT DÉFINITIF
		3 études [Starling <i>et al.</i> , 2011; Kormos <i>et al.</i> , 2010; Pagani <i>et al.</i> , 2009]
Au congé de l'hôpital	92 %	86-87 %
À 30 jours	92-96 %	n. d.
À 1 an	73-85 %	68-73 %
À 18 mois	72 %	n. d.
À 2 ans	n. d.	58-63 %

Abréviations : HM II : HeartMate II®; n. d. : (données) non disponibles.

* Excluant l'étude INTERMACS qui combine l'HM II avec autres DAV non pulsatiles et pulsatiles.

3.2.3 Survie post-transplantation à la suite de l'utilisation d'un DAV

Notre revue de la littérature nous a permis de relever quelques études qui examinent la survie post-transplantation des patients qui avaient précédemment utilisé un DAV de type HM II.

À partir du même ensemble multicentrique de patients en attente d'une transplantation qui ont fait l'objet de publications mentionnées ailleurs dans ce chapitre¹⁷ (p. ex., Pagani *et al.* [2009]; Slaughter *et al.* [2010b]), John et ses collaborateurs [2010] ont examiné une série de cas de 250 patients qui ont eu une greffe cardiaque après une période médiane d'utilisation du HM II de 151 jours. Le taux de survie 1 an après la transplantation était de 87 %. La survie n'a pas significativement varié selon le sexe, l'âge, l'étiologie de l'insuffisance cardiaque ou l'indice de masse corporelle; la durée d'utilisation du HM II n'a pas non plus influé significativement sur la survie quand les périodes d'utilisation ont été réparties en catégories (soit < 30 jours, de 30 à 90 jours, de 90 à 180 jours et > 180 jours). Toutefois, le taux de survie tendait à être plus faible (79 %) chez les patients qui avaient utilisé le DAV pendant plus de 12 mois.

¹⁷ Patients recrutés entre mars 2005 et avril 2008.

Le taux de survie des patients qui ont reçu une transfusion sanguine pendant qu'ils utilisaient le HM II était significativement plus bas que celui des patients qui n'en ont pas reçu (82 % comparativement à 94 %, $p = 0,03$). Les patients qui ont présenté une infection liée au câble percutané pendant l'emploi du DAV avaient tendance à avoir un taux de survie plus faible que ceux qui n'ont pas eu ce type d'infection (75 % comparativement à 89 %; $p = 0,07$). Les auteurs soulignent que l'utilisation accrue de produits sanguins et la survenue d'infections pendant l'utilisation d'un DAV pourraient contribuer à l'apparition d'une allosensibilisation. Un patient qui présente une allosensibilisation pourrait être davantage susceptible de recevoir un greffon dont la compatibilité sur le plan immunologique n'est pas optimale, ce qui pourrait influencer négativement sur sa survie. De plus, les patients qui ont contracté une infection liée au DAV pourraient devoir attendre plus longtemps pour recevoir une greffe en raison du délai causé par une antibiothérapie prolongée.

En comparaison, dans une étude rétrospective monocentrique chez 149 patients qui ont reçu un DAV entre 2000 et 2006 (durée moyenne d'utilisation du dispositif : 113 ± 124 jours), aucune association entre la survenue d'une infection pendant l'emploi du DAV et la survie 1 an après la transplantation n'a été notée [Schulman *et al.*, 2009]. Les auteurs ont trouvé que les patients qui avaient eu une septicémie pendant l'utilisation du DAV étaient moins susceptibles de survivre jusqu'à la transplantation que les patients qui en ont été exemptés (32 % comparativement à 81 %, $p = 0,01$). Une association entre les infections liées au câble percutané pendant l'emploi du DAV et la survenue d'infections après la transplantation au site où le câble du dispositif pénétrait dans la peau auparavant ($p = 0,01$) a été observée. Il est important de noter que seulement six patients qui participaient à cette étude ont reçu un dispositif HM II (le DAV le plus fréquemment utilisé était le dispositif HeartMate I® à écoulement pulsatile).

Pendant notre mise à jour de la littérature effectuée au début de 2012, nous avons relevé une étude comparative portant sur la survie après la transplantation cardiaque chez des utilisateurs de DAV, étude élaborée à partir du registre de l'*International Society for Heart and Lung Transplantation*¹⁸ [Nativi *et al.*, 2011]. Le HM II était le dispositif à écoulement constant le plus fréquemment utilisé (291 patients sur 417 utilisant un DAV à écoulement constant), mais au moins 4 autres dispositifs ont été employés. Les patients ont subi une transplantation entre juillet 2004 et mai 2008. Les utilisateurs de DAV à écoulement constant ont été comparés à deux groupes témoins : 1) des patients qui n'ont pas utilisé de DAV, mais qui devaient recevoir un traitement inotrope continu avant la transplantation; et 2) des patients qui n'ont reçu ni DAV ni inotropes. Ont également été évalués les utilisateurs de DAV à écoulement pulsatile : 1 100 patients ayant subi une transplantation de 2000 à 2004 et 880 patients, de 2004 à 2008. Les auteurs n'ont noté aucune différence significative quant à la survie 1 an après la transplantation entre les utilisateurs de DAV à écoulement constant et les patients des groupes témoins (dans tous les cas, le taux de survie était d'environ 88 %¹⁹). La même conclusion s'appliquait à la survie quatre ans après la transplantation (dans tous les groupes, le taux de survie était d'environ 78 à 80 %). Toutefois, les patients qui avaient utilisé un DAV (tous types d'écoulement confondus) étaient plus susceptibles de présenter une infection requérant un traitement médicamenteux, un accident vasculaire cérébral ou une insuffisance rénale nécessitant une dialyse pendant l'hospitalisation liée à la transplantation que les patients qui n'ont pas utilisé de dispositif. Les utilisateurs de DAV étaient également plus enclins à présenter une forte allosensibilisation que les non-utilisateurs, bien que le risque était plus faible chez les

18 La collecte de données aux États-Unis était obligatoire; la présentation de données d'autres pays était volontaire.

19 Les pourcentages approximatifs présentés dans cette section sont seulement tirés de graphiques.

patients qui ont porté un dispositif à écoulement constant que chez ceux qui ont porté un dispositif à écoulement pulsatile. Ce dernier résultat a également été noté dans le cadre d'une comparaison monocentrique de patients consécutifs qui ont reçu un DAV comme pont à la transplantation (64 ont porté un HeartMate I®, et 11, un HeartMate II®) [Drakos *et al.*, 2009].

Enfin, dans le cadre d'une étude comparative issue du registre de l'United Network for Organ Sharing aux États-Unis, la survie post-transplantation de 10 668 patients qui ont subi une transplantation cardiaque entre 2001 et 2006 a été examinée [Russo *et al.*, 2009]. Le taux de survie 1 an après la transplantation chez les utilisateurs de DAV (y compris un nombre non précisé de patients portant un HM II) n'était pas significativement différent de celui des candidats ayant eu une greffe qui n'avaient pas utilisé de DAV avant la transplantation (taux de survie d'environ 88 à 89 %). La même conclusion s'appliquait lorsque les utilisateurs de DAV étaient répartis selon le type de dispositif qu'ils avaient porté (écoulement pulsatile ou écoulement constant). L'incidence d'infections durant l'hospitalisation liée à la transplantation était supérieure chez les utilisateurs de DAV que chez les non-utilisateurs. Toutefois, aucune différence entre les utilisateurs de DAV et les non-utilisateurs n'a été soulevée pour ce qui est de l'incidence des complications liées à la transplantation (c.-à-d. l'insuffisance rénale, le diabète, une maladie coronaire du greffon, un rejet grave) pendant la période de suivi (jusqu'en février 2009).

En résumé, les données probantes actuelles suggèrent que l'utilisation avant la transplantation du HM II ou d'autres dispositifs à écoulement constant n'a aucune influence négative sur la survie post-transplantation, sauf peut-être si le DAV est employé pendant plus d'un an. Nous ne disposons pas de données sur la durée d'emploi du DAV pour l'une ou l'autre des études issues de registres. Toutefois, la survenue d'une infection ou le besoin de recevoir une transfusion pendant l'utilisation d'un HM II pourrait influencer négativement sur la survie post-transplantation. Ce n'est pas clair si l'utilisation antérieure d'un HM II ou d'un autre dispositif à écoulement constant peut avoir une influence sur la morbidité à court terme à la suite d'une transplantation cardiaque.

3.2.4 Classes de la NYHA et capacité d'effort

3.2.4.1 Indication initiale des patients en attente d'une transplantation cardiaque

Une série de cas fournit des résultats sur l'évaluation de la classe fonctionnelle de la NYHA et la capacité à l'effort mesurée par le test de marche de 6 minutes [Pagani *et al.*, 2009]. L'amélioration de la classe fonctionnelle est importante et significative : 6 mois après l'implantation de l'HM II, 83 % des 110 utilisateurs évalués à chaque moment (données appariées) présentaient une maladie de classe I ou II de la NYHA, comparativement à 0 % avant l'implantation ($p < 0,001$). D'après Rogers et ses collègues [2010], ce progrès est déjà évident à 3 mois chez les mêmes patients.

Parmi les 109 patients (données appariées), 89 % des usagers sont aptes à marcher à 6 mois, par rapport à seulement 13 % avant l'implantation ($p < 0,001$; voir le tableau E8) [Pagani *et al.*, 2009]. Chez les 14 patients aptes à marcher au début de l'étude, la distance moyenne parcourue en 6 minutes à 6 mois a presque doublé ($p < 0,001$). Les 95 patients inaptes à marcher au début de l'étude arrivent à marcher sur une distance moyenne de plus de 300 mètres à 6 mois ($p < 0,001$). À noter que chez les personnes en bonne santé âgées de 40 à 80 ans, la distance moyenne parcourue par les hommes est de 576 mètres (IC à 95 % : 399-778) et celle parcourue par les femmes est de 494 mètres (IC à 95 % : 310-664) [Enright et Sherrill, 1998]. Chez les personnes de

plus de 68 ans, la distance moyenne est de 400 mètres chez les hommes et de 367 mètres chez les femmes [Enright, 2003].

Dans l'étude de Kugler et ses collaborateurs [2011], la capacité d'effort cardio-respiratoire mesurée par la consommation maximale d'oxygène à 6 mois s'améliore de 7 % ($p = 0,01$) chez les patients qui ont reçu le HM II, comparativement au début de l'étude.

3.2.4.2 Indication initiale de traitement définitif

Dans l'essai clinique randomisé mené par Slaughter et ses collaborateurs [2009], 76 % des 72 utilisateurs évalués présentaient une maladie de classe I ou II de la NYHA à 1 an, comparativement à 0 % des 125 patients évalués avant l'implantation (données non appariées, $p < 0,001$; voir le tableau E10). Notons un résultat similaire (77 % des 151 utilisateurs évalués étaient atteints d'une maladie de classe I ou II à 1 an, comparativement à 0 % des 267 patients évalués en début d'étude) dans la deuxième cohorte non randomisée de l'essai [Park *et al.*, 2012b]. Ces augmentations sont signalées dès le 6e mois après l'implantation. À 2 ans, l'amélioration associée au l'HM II est encore significative : 80 % des 50 utilisateurs évalués par Slaughter et ses collaborateurs [2009] et 81 % des 103 utilisateurs évalués par Park et ses collègues [2012b] étaient aux prises avec une maladie de classe I ou II de la NYHA ($p < 0,001$). Un bienfait à long terme sur le plan fonctionnel chez une proportion similaire de patients (80 % des 99 patients évalués) après 2 ans de suivi a été rapporté dans l'étude menée par Rogers et ses collègues [2010] ($p < 0,001$; voir le tableau E9). Comme les 133 patients de l'échantillon total inclus dans l'ECR mené par Slaughter et ses collaborateurs [2009] sont aussi compris dans l'étude menée par Rogers et ses collègues [2010], il est probable qu'il y ait un chevauchement des patients pour ce résultat.

L'évaluation de la capacité d'effort mesurée par le test de marche à 6 minutes montre une amélioration importante et significative associée au HM II : la distance moyenne parcourue augmentant au moins de 120 mètres à 6 mois [Park *et al.*, 2012b; Rogers *et al.*, 2010] et à 12 mois [Slaughter *et al.*, 2009], par rapport au début de l'étude (voir le tableau E10). Une telle progression est rapidement évidente dans l'étude de Slaughter et ses collègues (à 3 mois) et maintenue à 2 ans dans chaque échantillon [Park *et al.*, 2012b; Rogers *et al.*, 2010; Slaughter *et al.*, 2009].

L'étude de Rogers et ses collègues [2010] fournit également de l'information sur la capacité d'exercice, selon le patient : 4 % des 365 patients évalués au début de l'étude rapportaient une capacité d'exercice modérée ou élevée avant l'implantation, par rapport à 62 % des 254 patients évalués 6 mois après l'implantation ($p < 0,001$). Il est à noter que l'amélioration est maintenue à 2 ans de suivi chez 60 % des 101 patients évalués.

3.2.4.3 Sommaire

D'après les études retenues, il y a eu une amélioration de la classe fonctionnelle de la NYHA et de la distance moyenne parcourue par les patients évalués après implantation du HM II. Pour chacune des indications initiales, plus de 75 % des patients ont progressé d'un état d'épuisement avancé au repos à un état clinique sans manifestation ou avec symptômes mineurs à l'activité quotidienne (classe I-II de la NYHA). Le progrès est évident à 3 mois et maintenu au moins jusqu'à 2 ans. Ces changements sont statistiquement significatifs et cliniquement importants dans les deux groupes de patients. Il faut se rappeler qu'il n'y a pas eu d'évaluation de l'état fonctionnel de certains patients dans ces études et qu'il y avait une probabilité accrue d'avoir des données manquantes pour le test de marche de 6 minutes. À 6 mois, l'échantillon de patients qui ont passé le test de marche

représentait 82 % des utilisateurs de HM II toujours en vie dans l'étude menée par Pagani et ses collègues [2009]; cette proportion a diminué par la suite, passant à 74 % à 1 an et à 58 % à 2 ans dans l'analyse effectuée par Slaughter et ses collaborateurs [2009]. Ainsi, il est impossible d'exclure l'éventualité que des patients non évalués présentent des états fonctionnels différents.

3.2.5 Fonction des organes cibles

3.2.5.1 Indication initiale des patients en attente d'une transplantation cardiaque

Fonction neurocognitive

Petrucci et ses collaborateurs [2009] ont évalué la fonction neurocognitive des patients qui ont reçu un HM II en rapportant les résultats des tests standardisés effectués après l'implantation à différents intervalles de temps (à 1, 3, et 6 mois). La fonction neurocognitive a été évaluée selon cinq domaines cognitifs (voir le tableau E11) à l'aide d'un ou de deux tests différents pour chaque domaine. Dans l'étude, 21 à 30 % des 93 patients ont été interrogés à 1, 3 et 6 mois.

La fonction cognitive était globalement stable pendant la période d'observation. Dans quatre domaines en particulier, notamment la perception visuelle spatiale, le mémoire visuelle, la fonction exécutive et la vitesse de traitement d'information, des améliorations statistiquement significatives ont été observées. Toutefois, les auteurs affirment que chez la plupart des patients, les résultats ne représentent pas une amélioration cliniquement significative malgré l'existence de différences statistiquement significatives globales. Il faut noter quelques limitations méthodologiques liées aux biais de sélection (comme l'exclusion de patients extrêmement malades) et la possibilité de confusion des résultats (p. ex., en raison de l'utilisation de médicaments antidépresseurs ou d'autres chirurgies subies par les patients). Aussi, la représentativité des patients chez lesquels les tests ont été réalisés ($\leq 30\%$) est incertaine.

Fonctions rénale et hépatique

Pour évaluer l'effet de la modification de la pulsatilité dans la circulation sanguine par un DAV à écoulement constant sur la fonction des organes et tissus, nous avons repéré une étude comparative monocentrique (30 patients ayant reçu l'implantation d'un HM II; données appariées) [Kamdar *et al.*, 2009] et une série de cas (160 patients porteurs d'un HM II; données appariées) [Russell *et al.*, 2009]. Ces études ont évalué les fonctions hépatique et rénale au moyen de tests de laboratoire standards.

Russell et ses collaborateurs [2009] ont observé une amélioration des fonctions rénale²⁰ et hépatique²¹ à 6 mois chez les patients qui présentaient un dysfonctionnement avant l'implantation (ces cas représentent environ 50 % des patients évalués; $n = 70$ à 99) ainsi que l'absence d'une détérioration chez ceux qui avaient une fonction normale avant l'implantation ($n = 60$ à 93). Quant aux 149 autres patients dans l'étude, ils ont subi une transplantation cardiaque ou sont décédés dans les 6 mois suivant l'implantation du HM II. De même, Kamdar et ses collègues [2009] ont fait état d'une amélioration significative de tous les paramètres des fonctions rénale et hépatique après 1 et 3 mois de suivi chez les patients sous assistance du HM II qui présentaient un dysfonctionnement avant l'implantation (le nombre de patients n'a pas été signalé). Une fonction adéquate a été maintenue chez ceux qui présentaient des résultats

20 azote uréique sanguine et créatinine sérique.

21 bilirubine sérique totale, aspartate aminotransférase et alanine aminotransférase.

normaux avant l'implantation. Les patients qui sont décédés au cours des 30 premiers jours suivant l'implantation ont été exclus de l'étude.

3.2.5.2 Indication initiale de traitement définitif

Fonction neurocognitive

Petrucci et ses collègues [2012] ont évalué 96 patients qui ont reçu un HM II (sur un total de 134 patients) au cours de l'essai clinique randomisé mené par Slaughter et ses collaborateurs [2009] en utilisant les mêmes tests standardisés que dans la série de cas (des patients en attente d'une transplantation) mentionnée ci-dessus [Petrucci *et al.*, 2009] (voir le tableau E12). Les 12 centres qui ont participé (sur les 35 centres de l'étude) sont ceux qui ont accepté et qui ont été en mesure d'utiliser un protocole d'évaluation commun. La fonction neurocognitive était stable 24 mois après l'implantation : il n'y avait aucun déclin quel que soit le domaine évalué. Les auteurs n'ont pas mentionné si les améliorations statistiquement significatives étaient cliniquement importantes. Notons que seulement le tiers des patients environ étaient évaluables à 24 mois.

Lors de notre recherche documentaire, nous n'avons pas trouvé d'études concernant les fonctions rénale ou hépatique de patients en situation de traitement définitif.

3.2.5.3 Sommaire

Malgré la modification de la pulsatilité dans la circulation sanguine, l'implantation d'un DAV de type HM II maintient les fonctions des organes cibles (rénale et hépatique) chez les patients en attente d'une transplantation qui ont des fonctions normales avant l'implantation, d'après deux études qui ont un suivi relativement court (jusqu'à six mois). Une amélioration significative a été observée chez ceux qui présentaient un dysfonctionnement avant l'implantation. Globalement, la fonction neurocognitive est restée stable pendant 6 mois chez les patients qui ont reçu un DAV et qui étaient en attente d'une greffe cardiaque (une étude présentant une forte proportion de patients non évalués) et pendant 24 mois chez les patients qui ont reçu un HM II comme traitement définitif (une étude présentant un petit nombre de patients évalués à 2 ans). Il semble que les améliorations statistiquement significatives observées ne sont pas considérées comme cliniquement importantes.

3.2.6 Qualité de vie

3.2.6.1 Indication initiale des patients en attente d'une transplantation cardiaque

Deux études de recherche indépendantes (une étude comparative, une série de cas) et une étude issue du registre INTERMACS évaluent la qualité de vie, selon les réponses aux questionnaires autoadministrés par les patients après l'implantation d'un HM II, à différents intervalles de temps. Dans chacune des trois études, un questionnaire différent a été utilisé. Bien que la fiabilité et la validité de ces instruments standardisés aient été démontrées antérieurement parmi les différentes populations de patients, la comparaison entre les études reste difficile à cause de l'hétérogénéité méthodologique.

Pour ce qui est des instruments portant tout particulièrement sur la maladie, Pagani et ses collaborateurs [2009] ont utilisé le *Minnesota Living With Heart Failure (MLWHF)* et le *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ)*. Ils ont observé une amélioration importante de la qualité de vie – les changements dans les scores moyens de 28 points et de 27 points selon le MLWHF et

le KCCQ, respectivement – 6 mois après l’implantation du HM II en comparaison avec le score obtenu avant l’implantation chez le sous-groupe de patients évalués aux deux moments (c.-à-d., environ 90 patients; voir le tableau E13). Il est à noter qu’un changement de cinq points dans ces deux scores est jugé cliniquement important [Rogers *et al.*, 2010].

Dans le cadre de l’étude portant sur le registre INTERMACS, Starling et ses collaborateurs [2011] ont évalué la qualité de vie en fonction du score total obtenu à l’aide de l’instrument générique EuroQol EQ-5D. Ils ont observé une amélioration importante de la qualité de vie 12 mois après l’implantation du HM II selon la comparaison des scores totaux moyens avant et après l’implantation du dispositif ($p < 0,0001$; une variation de 2,3 du score moyen au tableau E14). Selon une deuxième mesure – l’échelle visuelle analogique d’instrument EQ-5D – ils ont observé une amélioration de la qualité de vie aux mois 3, 6 et 12 après l’implantation. Il est important de noter que ces données proviennent d’un nombre différent de patients portant le dispositif HM II à chacun des points dans le temps (de 39 à 80 patients).

L’étude de Kugler et ses collègues [2011] a mesuré la qualité de vie à l’aide de l’instrument générique du *Medical Outcomes Study Short-Form General Health Survey* (SF-36) chez 36 patients allemands qui ont reçu un HM II comparativement aux 54 patients qui ont reçu une transplantation cardiaque. Dans le groupe HM II, les différences entre les scores mesurés après six mois de suivi et ceux mesurés environ six semaines après l’implantation (au premier rendez-vous en clinique externe) n’étaient pas statistiquement significatives dans les huit domaines évalués (voir le tableau E15). Toutefois, la valeur médiane du score du domaine de la santé mentale a augmenté de façon importante.

Comparativement aux patients transplantés, ceux qui ont reçu un HM II présentaient des scores médians significativement inférieurs à chaque moment dans les deux domaines que sont la fonction physique et la santé mentale. Il faut noter que les deux groupes de patients ne sont pas similaires pour ce qui est de leurs caractéristiques en début d’étude. Les patients qui ont reçu le dispositif HM II présentaient des scores moyens plus faibles dans tous les domaines, aux deux points dans le temps par rapport aux données normatives ajustées selon l’âge et le sexe de la population allemande. La figure E1 présente le score moyen par domaine du groupe HM II à chacun des deux points dans le temps comparativement aux données normatives ajustées selon l’âge et le sexe de la population de patients canadiens vivant dans la collectivité [Hopman *et al.*, 2000]. La même conclusion s’applique.

3.2.6.2 Indication initiale de traitement définitif

La qualité de vie a été évaluée dans trois études de patients qui ont reçu un HM II comme traitement définitif à l’aide des questionnaires *Minnesota Living With Heart Failure* et *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*, remplis par les patients avant l’implantation et à quelques reprises à la suite de l’implantation. Deux études contiennent des échantillons non indépendants [Rogers *et al.*, 2010; Slaughter *et al.*, 2009].

Dans l’essai clinique randomisé de Slaughter et ses collègues [2009], 89 patients qui ont reçu l’implantation d’un HM II ont été interrogés à 3 mois. Si nous comparons avec les scores moyens avant l’implantation (environ 115 patients), il y a une amélioration selon les scores moyens des 2 questionnaires de plus de 30 points ($p < 0,001$; voir le tableau E16). À 2 ans, l’amélioration est encore évidente chez le sous-groupe d’usagers évalués (environ 45 patients).

Dans l’étude comparative de Rogers et ses collaborateurs [2010], les 231 répondants qui ont reçu l’implantation d’un HM II ont montré, 3 mois après l’implantation, une amélioration de leur qualité

de vie de plus de 30 points en moyenne, selon les deux questionnaires ($p < 0,05$ en comparaison avec les scores avant l'implantation; données appariées). À 2 ans, l'amélioration est encore évidente chez les 82 et 89 répondants (données appariées), selon les deux questionnaires. L'étude menée par Rogers et ses collaborateurs [2010] fournit donc des données probantes plus solides quant aux répercussions sur la qualité de vie que l'étude menée par Slaughter et ses collègues [2009], étant donné le plus grand nombre de patients et l'analyse de données appariées.

Les mêmes conclusions s'appliquent à la deuxième cohorte de l'essai, selon les données non appariées [Park *et al.*, 2012b].

3.2.6.3 Sommaire

La qualité de vie, évaluée par des questionnaires standardisés autoadministrés à différents moments après l'implantation d'un HM II, montre une amélioration cliniquement significative chez les deux catégories de patients (admissibles et non admissibles à la transplantation cardiaque). L'amélioration semble particulièrement importante chez les patients qui ont reçu l'implantation comme traitement définitif, et l'amélioration de la qualité de vie est maintenue à deux ans de suivi chez les répondants.

3.3 Innocuité (HM II)

Bien que la survie soit considérée essentielle, d'autres résultats cliniques contribuent de façon importante au bien-être du patient et peuvent influencer sur le système des soins de santé et le fardeau des proches aidants [Allen *et al.*, 2012]. En dépit d'une efficacité clinique qui a augmenté considérablement par rapport au traitement médical [Rose *et al.*, 2001] et malgré le perfectionnement constant des dispositifs, l'utilisation d'un DAV comme l'HM II est encore associée à des événements indésirables graves.

La présente section fait état des données relatives aux événements indésirables signalés dans les études analysées. Nous fournissons d'abord les données propres aux patients en attente d'une transplantation, puis celles relatives aux patients qui ont reçu un DAV comme traitement définitif. Nous avons adopté les mêmes catégories d'événements que celles utilisées dans l'ECR mené par Slaughter et ses collaborateurs [2009]. Nous indiquons la fréquence (proportion de patients touchés) des événements indésirables survenus chez les patients qui ont reçu un HM II et le taux d'événements par année-patient lorsque l'information était indiquée (voir les tableaux F1 à F6 de l'annexe F). Dans toutes les études cliniques (non issues de registres) abordées dans cette section, un comité indépendant responsable de la surveillance des événements cliniques a statué sur toutes les manifestations indésirables [Park *et al.*, 2012b; Slaughter *et al.*, 2010b; Pagani *et al.*, 2009; Slaughter *et al.*, 2009].

3.3.1 Indication initiale des patients en attente d'une transplantation cardiaque

Les données relatives aux événements indésirables survenus chez les patients en attente d'une transplantation cardiaque proviennent de trois études réalisées aux États-Unis : deux séries de cas non indépendantes comprenant des échantillons de 281 et 418 patients [Slaughter *et al.*, 2010b; Pagani *et al.*, 2009] et une étude incluant 169 patients du registre INTERMACS [Starling *et al.*, 2011].

Hémorragies

Les hémorragies sont des complications majeures nécessitant une chirurgie ou une transfusion de plus de 2 unités de concentré globulaire en 24 heures.

Pendant une période sous assistance moyenne d'environ 8 à 9 mois, plus de 20 % des patients ont présenté une hémorragie nécessitant une chirurgie et plus de 50 % des patients ont eu une hémorragie nécessitant une transfusion (voir le tableau 3) [Slaughter *et al.*, 2010b; Pagani *et al.*, 2009]. Presque toutes les hémorragies nécessitant une chirurgie (85-90 %) et la plupart de celles nécessitant une transfusion (62 à 63 %) sont survenues dans les 30 premiers jours suivant l'implantation (voir le tableau F1 de l'annexe F) [Slaughter *et al.*, 2010b; Pagani *et al.*, 2009]. Les complications hémorragiques, tous types confondus, sont responsables de 5 % (3/56) de tous les décès observés pendant 18 mois de suivi, selon la série de cas de 281 patients [Pagani *et al.*, 2009] (voir le tableau G1 de l'annexe G).

Infections

Les complications infectieuses chez les patients implantés comprennent les infections localisées mais non liées au DAV (p.ex., au niveau de médiastin, du poumon, des voies urinaires ou les plaies périphériques), les septicémies et les infections inhérentes liées au DAV (au niveau des câbles percutanés, de la poche ou de la pompe).

Selon 2 études, les infections localisées sont les plus fréquentes, présentes en moyenne chez 29 à 30 % des patients pendant environ 8 à 10 mois d'utilisation du HM II (voir le tableau 4) [Starling *et al.*, 2011; Pagani *et al.*, 2009]. Dans l'étude de Pagani et ses collaborateurs [2009], la moitié de ces infections (78/155) sont survenues pendant les 30 premiers jours suivant l'implantation; le taux d'incidence pendant cette période est 7 fois plus élevé que celui observé durant les 17 mois de suivi ultérieur (voir le tableau F2). Les infections localisées ne sont pas rapportées parmi les causes majeures de décès dans l'étude de Pagani [2009]. Toutefois, elles nécessitent des soins spécialisés et des admissions hospitalières [Slaughter *et al.*, 2010a].

Tableau 3 Fréquence (% de patients touchés) des hémorragies chez des patients porteurs d'un HM II en attente d'une transplantation cardiaque

ÉTUDE	NB DE PATIENTS (ANNÉES-PATIENTS)	DURÉE MOYENNE SOUS ASSISTANCE* (MOIS)	HÉMORRAGIE PAR TYPE DE TRAITEMENT	
			nécessitant une chirurgie	nécessitant une transfusion
Slaughter, 2010b	418 (301,9)	8,7	23 %	81 %
Starling, 2011 (INTERMACS)	169 (142)	10,1	44 %**	
Pagani, 2009	281 (182)	7,8	26 %	53 %

Abréviations : HM II : HeartMate II; NB : nombre.

*calculée par nombre d'années-patients sous assistance, divisée par le nombre de patients.

** donnée pas signalée autrement.

Tableau 4 Fréquence (% de patients touchés) des infections chez des patients porteurs d'un HM II en attente d'une transplantation cardiaque

ÉTUDE	NB DE PATIENTS (ANNÉES-PATIENTS)	DURÉE MOYENNE SOUS ASSISTANCE (MOIS)	INFECTIONS			
			locales non liées au DAV	Septicémies	liées au DAV	
					câble percutané	poche
Starling, 2011 (INTERMACS)	169 (142)	10,1	29 %	19 %	18 %	2 %
Pagani, 2009	281 (182)	7,8	30 %	17 %	14 %	2 %

Abréviations : HM II : HeartMate II; NB : nombre; DAV : dispositif d'assistance ventriculaire.

Environ 18 % des patients ont été touchés par une septicémie, selon les deux études (voir le tableau 3) [Starling *et al.*, 2011; Pagani *et al.*, 2009]. Dans l'étude de Pagani et ses collaborateurs [2009], les épisodes de septicémie sont survenus tout au long de la période de suivi, mais presque la moitié (27/64) a été signalée dans les 30 premiers jours, avec un taux 5 fois plus élevé que celui observé durant la période ultérieure (voir le tableau F2). Cette même étude rapporte que les septicémies sont responsables de 20 % (11/56) de tous les décès chez les patients implantés (voir le tableau G1).

Les infections liées au DAV surviennent le plus souvent au niveau des câbles percutanés : 14 à 18 % des patients sont touchés (voir le tableau 4) [Starling *et al.*, 2011; Pagani *et al.*, 2009]. Dans l'étude de Pagani et ses collaborateurs [2009], plus de 95 % (54/56) des infections de ce type sont survenues après les 30 premiers jours (voir le tableau F2). Enfin, selon cette étude, aucun décès n'a été attribué à une infection liée au dispositif.

Maladies cardiaques

Les évènements cardiaques indésirables comprennent principalement l'arythmie grave (qui exige une cardioversion ou une défibrillation) et l'IC du ventricule droit (définie comme la nécessité d'avoir recours à un traitement inotrope ou à base d'oxyde nitrique pendant plus de 14 jours ou la nécessité d'implanter un DAV pour assister le ventricule droit).

Selon deux études, 20 % et 27 % des patients qui ont reçu l'implantation d'un HM II ont présenté une arythmie grave [Starling *et al.*, 2011; Pagani *et al.*, 2009] (voir le tableau 5). Dans l'étude de Pagani [2009], la plupart (57 %, 41/72) des arythmies graves sont survenues dans les 30 premiers jours suivant l'implantation; le taux est 10 fois plus élevé par rapport à la période suivant les 30 premiers jours (voir le tableau F3). Pagani et ses collaborateurs [2009] ne rapportent pas les arythmies parmi les causes majeures de décès, mais il faut noter qu'environ la moitié des patients de l'étude sont déjà porteurs d'un stimulateur cardiaque ou d'un défibrillateur implantable avant l'implantation de l'HM II (voir la section 3.1.1), ce qui permet de prévenir les arythmies mortelles [Allen *et al.*, 2012].

L'IC droite qui nécessite un traitement inotrope ou à base d'oxyde nitrique pendant plus de 14 jours est signalée chez 12 à 14 % des patients porteurs d'un HM II (voir le tableau 5) [Starling *et al.*, 2011; Pagani *et al.*, 2009]. Dans l'étude de Pagani et ses collaborateurs [2009], 78 % (29/37) de ces évènements sont survenus dans les 30 premiers jours (voir le tableau F3). Quant à l'IC droite qui nécessite l'implantation d'un autre DAV pour assister le ventricule droit, elle est signalée chez

3 à 6 % des patients (voir le tableau 5) [Starling *et al.*, 2011; Pagani *et al.*, 2009]. Dans presque la totalité des cas (16/17) de l'étude de Pagani [2009], l'IC droite de ce type apparaît dans les 30 premiers jours suivant l'implantation (voir le tableau F3). Dans la même étude, l'IC droite, tous types confondus, est responsable de 12 % (7/56) des décès (voir le tableau G1)²².

Tableau 5 Fréquence (% de patients touchés) des maladies cardiaques chez des patients porteurs d'un HM II en attente d'une transplantation cardiaque

ÉTUDE	NB DE PATIENTS (ANNÉES-PATIENTS)	DURÉE MOYENNE SOUS ASSISTANCE (MOIS)	MALADIES CARDIAQUES		
			Arythmies graves	Insuffisance cardiaque du ventricule droit	
				DAV droit	Traitement inotrope prolongé
Starling, 2011 (INTERMACS)	169 (142)	10,1	27 %	3 %	12 %
Pagani, 2009	281 (182)	7,8	20 %	6 %	13 %

Abréviations : HM II : HeartMate II®; NB : nombre; DAV : dispositif d'assistance ventriculaire.

Évènements neurologiques

Les principaux évènements neurologiques indésirables signalés sont les accidents vasculaires cérébraux (AVC) ischémiques ou hémorragiques. Selon trois études, de 5 à 6 % des patients porteurs d'un HM II ont subi un AVC ischémique et de 1 à 4 % ont été aux prises avec un AVC hémorragique pendant une période sous assistance moyenne de 8 à 10 mois (voir le tableau 6) [Starling *et al.*, 2011; Slaughter *et al.*, 2010b; Pagani *et al.*, 2009]. Environ la moitié (8/16 et 12/26) des AVC ischémiques est survenue dans les 30 premiers jours suivant l'implantation. Le taux est 3 à 7 fois plus élevé que celui de la période ultérieure (voir le tableau F4) [Slaughter *et al.*, 2010b; Pagani *et al.*, 2009]. Plus de la moitié (5/9 et 13/18) des AVC hémorragiques est survenue après les 30 premiers jours (voir le tableau F4) [Slaughter *et al.*, 2010b; Pagani *et al.*, 2009].

Malgré une incidence globale de 6 à 10 %, les AVC sont responsables de 18 % des décès (9 % sont de nature ischémique et 9 %, de type hémorragique) dans l'étude de Pagani et ses collaborateurs [2009] (voir le tableau G1). En ce qui a trait à la gravité des AVC signalés dans la série de cas de 281 patients, 40 % étaient fatals [Pagani *et al.*, 2009].

²² Dans une étude monocentrique repérée lors de notre recherche documentaire, Lainez et ses collaborateurs [2010] ont conclu que l'IC droite n'est pas une conséquence de l'implantation d'un DAV, mais surtout la continuation d'une maladie préexistante. Selon leurs résultats, bien que 27 patients sur 45 (60 %) avaient déjà une IC droite (modérée et grave) avant l'implantation d'un HM II, aucun patient ne présentait une aggravation de son IC droite après l'implantation.

Tableau 6 Fréquence (% de patients touchés) des accidents vasculaires cérébraux chez des patients porteurs d'un HM II en attente d'une transplantation cardiaque

ÉTUDE	NB DE PATIENTS (ANNÉES-PATIENTS)	DURÉE MOYENNE SOUS ASSISTANCE (MOIS)	ACCIDENTS VASCULAIRES CÉRÉBRAUX	
			ischémiques	hémorragiques
Slaughter, 2010b	418 (301,9)	8,7	6 %	4 %
Starling, 2011 (INTERMACS)	169 (142)	10,1	5 %	1 %
Pagani, 2009	281 (182)	7,8	5 %	3 %

Abréviations : HM II : HeartMate II®; NB : nombre.

Autres manifestations indésirables

Selon deux études, les autres évènements indésirables survenus chez plus de 5 % des patients qui ont reçu l'implantation d'un HM II sont : l'insuffisance respiratoire (20 et 26 %), la dysfonction/l'insuffisance rénale (10 et 11 %), des troubles psychiatriques/psychologiques (6 et 8 %) et des thromboembolies périphériques (6 et 7 %) (voir le tableau 7) [Starling *et al.*, 2011; Pagani *et al.*, 2009]. Dans l'étude de Pagani et ses collaborateurs [2009], tous ces évènements surviennent plus fréquemment dans les 30 premiers jours suivant l'implantation (voir le tableau F5). D'autres évènements indésirables sont signalés seulement dans le registre INTERMACS (p. ex., drainage péricardique) [Starling *et al.*, 2011] ou concernent moins de 5 % des patients (p. ex., hémolyse, hypertension artérielle, infarctus du myocarde) [Starling *et al.*, 2011; Pagani *et al.*, 2009].

Tableau 7 Fréquence (% de patients touchés) des autres évènements indésirables chez des patients porteurs d'un HM II en attente d'une transplantation cardiaque

ÉVÈNEMENTS INDÉSIRABLES	Starling, 2011 (INTERMACS) N = 169 (142 années-patients) Durée moyenne sous assistance de 10,1 mois	Pagani, 2009 N = 281 (182 années-patients) Durée moyenne sous assistance de 7,8 mois
	Insuffisance respiratoire	20 %
Insuffisance rénale	10 %	11 %
Troubles psychiatriques/psychologiques	8 %	6 %
Thromboembolie périphérique	7 %	6 %

Abréviations : HM II : HeartMate II®; N : nombre.

Défaillances et remplacement du DAV

Parmi les causes possibles du remplacement d'un dispositif d'assistance ventriculaire, notons, entre autres : une thrombose de la pompe, un endommagement des câbles percutanés, une infection de la poche ou de la canule, une canule de sortie déconnectée ou une complication lors de la chirurgie d'implantation.

Selon deux études, 1 à 2 % des patients qui ont reçu l'implantation d'un HM II ont présenté une défaillance à cause d'une thrombose de la pompe pendant une période sous assistance moyenne d'environ 8 à 9 mois (voir le tableau 8) [Slaughter *et al.*, 2010b; Pagani *et al.*, 2009]. Dans l'étude de Pagani [2009], la moitié (2/4) de ces événements est survenue pendant les 30 premiers jours suivant l'implantation (voir le tableau F6). Selon la même étude, les défaillances (tous types confondus) sont responsables de 12 % (7/56) des décès [Pagani *et al.*, 2009] (voir le tableau G1).

Deux études [Starling *et al.*, 2011; Pagani *et al.*, 2009] ont signalé un remplacement du DAV chez 1 à 4 % des patients porteurs d'un HM II. Selon Pagani et ses collaborateurs [2009], les causes de remplacement les plus fréquentes étaient la thrombose de pompe (33 % des cas) et un câble percutané endommagé (33 % des cas, également). Dans l'étude menée par Pagani [2009], les deux-tiers (8/12) des remplacements ont été effectués plus d'un mois après l'implantation, la durée médiane de port du dispositif jusqu'au remplacement étant de 106 jours. Cependant, le taux de remplacement est environ 4 fois plus élevé durant le premier mois (voir le tableau F6). Le risque de remplacement persiste ainsi tout au long du suivi. À la fin du suivi total de 18 mois, 92 % (IC à 95 % : 88-97 %) des patients qui ont reçu l'implantation d'un HM II dans l'étude de Pagani [2009] n'ont pas subi de défaillance nécessitant un remplacement du DAV ou provoquant le décès.

Tableau 8 Fréquence (% de patients touchés) des thromboses de pompe et des remplacements du DAV chez des patients porteurs d'un HM II en attente d'une transplantation cardiaque

ÉTUDE	NB DE PATIENTS (ANNÉES-PATIENTS)	DURÉE MOYENNE SOUS ASSISTANCE (MOIS)	Thromboses de pompe	Remplacements du DAV
Slaughter, 2010b	418 (301,9)	8,7	2 %	n. d.
Starling, 2011 (INTERMACS)	169 (142)	10,1	n. d.	1 %*
Pagani, 2009	281 (182)	7,8	1 %	4 %**

Abréviations : HM II : HeartMate II®; NB : nombre; DAV : dispositif d'assistance ventriculaire; n. d. : (données) non disponibles.

* 2 remplacements chez 2 patients; causes non précisées.

** 12 remplacements chez 11 patients pour les raisons suivantes : thrombose de pompe (4/12); complication chirurgicale pendant l'implantation (3/12); dommage au câble percutané (4/12); infection du dispositif (1/12).

3.3.2 Indication initiale de traitement définitif

Les résultats concernant les évènements indésirables en situation de traitement définitif sont signalés dans l'essai clinique randomisé de 133 patients porteurs d'un HM II et suivis pendant 2 ans (2005-2007) [Slaughter *et al.*, 2009] et dans la deuxième partie de l'étude non randomisée de 281 patients comportant un suivi de 2 ans (2007-2009) [Park *et al.*, 2012b]. Le tableau 9 présente les résultats de ces deux études.

Dans l'essai clinique randomisé, plus de 80 % des patients qui ont reçu l'implantation d'un HM II ont eu besoin d'une transfusion et 30 % ont nécessité une chirurgie pour traiter une hémorragie pendant une période moyenne sous assistance de 19 mois [Slaughter *et al.*, 2009]. Presque la moitié des patients ont contracté une infection localisée non liée au DAV. La proportion de patients atteints d'une septicémie a été de 36 % et celle aux prises avec une infection liée au câble percutané, de 32 %. Plus de la moitié des patients ont présenté une arythmie grave et le quart étaient atteints d'une IC droite. Près de 20 % des patients ont eu un AVC (dont la moitié – 11 %, globalement – était de type hémorragique). Presque 10 % des patients ont eu besoin d'un remplacement ou d'une réparation de leur DAV. Dans la deuxième étude, pendant une période moyenne sous assistance de 21,3 mois, les proportions d'évènements indésirables ont diminué de façon significative ($p < 0,05$) quant aux hémorragies majeures nécessitant une transfusion (74 % des patients porteurs d'un HM II), aux septicémies (28 %), aux infections liées au câble percutané (27 %) et aux AVC hémorragiques (5 %) [Park *et al.*, 2012b].

Dans l'ECR, l'AVC hémorragique (19 % des décès) consistait en la cause de décès la plus fréquente [Slaughter *et al.*, 2009], mais dans la deuxième cohorte [Park *et al.*, 2012b], ce type d'AVC n'était responsable que de 6 % de la mortalité (voir le tableau G1). Park et ses collègues [2012b] ont remarqué que cette réduction pourrait être attribuable aux changements de régime des anticoagulants (c.-à-d. le niveau de RNI [rapport normalisé international] ciblé). Dans les deux cohortes, les défaillances du DAV et l'IC droite constituaient des causes de décès importantes (> 10 % des décès) (voir le tableau G1).

Tableau 9 Fréquence (% de patients touchés) des évènements indésirables chez des patients porteurs d'un HM II en situation de traitement définitif

ÉVÈNEMENTS INDÉSIRABLES	Slaughter <i>et al.</i> , 2009	Park <i>et al.</i> , 2012b
	N = 133 (211 années- patients) Durée moyenne sous assistance de 19 mois	N = 281 (498 années- patients) Durée moyenne sous assistance de 21,3 mois
Hémorragies		
nécessitant une transfusion	81	74
nécessitant une intervention chirurgicale	30	20
Infections		
localisées non liées au DAV	49	45
septicémies	36	28
infections liées au DAV :		
câble percutané	32	27
poche	9	7
Maladies cardiaques		
arythmies graves	56	50
insuffisance cardiaque droite :		
nécessitant un traitement inotrope > 14 jours	20	21
nécessitant un DAV droit	4	6
Maladies neurologiques		
AVC ischémiques	8	8
AVC hémorragiques	11	5
Défaillances du DAV		
thromboses de pompe	4	6
remplacements du DAV	9	8

Abréviations : HM II : HeartMate II®; N : nombre; DAV : dispositif d'assistance ventriculaire; AVC : accident vasculaire cérébral.

Autres manifestations indésirables

Selon l'ECR, les autres évènements indésirables survenus chez plus de 5 % des patients qui ont reçu l'implantation d'un HM II étaient : l'insuffisance respiratoire (38 %), la dysfonction/l'insuffisance rénale (16 %), la thrombose veineuse ou l'embolie artérielle périphérique (11 %) et les troubles psychologiques (6 %) (voir le tableau 10) [Slaughter *et al.*, 2009]. Parmi ces complications, Park et ses collègues [2012b] ont signalé seulement l'incidence de l'insuffisance rénale (11%). Aucune de ces autres manifestations indésirables n'a été rapportée comme cause de décès [Park *et al.*, 2012b].

Tableau 10 Fréquence (% de patients touchés) des autres évènements indésirables chez des patients porteurs d'un HM II en situation de traitement définitif

ÉVÈNEMENTS INDÉSIRABLES	Slaughter, 2009 N = 133 (211 années- patients) Durée moyenne sous assistance de 19 mois
Insuffisance respiratoire	38 %
Insuffisance rénale	16 %
Thromboembolies périphériques	11 %
Troubles psychologiques	6 %

La seule source de comparaison des taux d'évènements par période (c.-à-d., jours 0 à 30, comparativement à 31 jours et plus) chez les patients en situation de traitement définitif est un rapport des données d'efficacité et d'innocuité de l'ECR (de Slaughter et ses collègues [2009]) soumis au FDA par le fabricant du dispositif HM II [Thoratec Corporation, 2010]. Tous les évènements indésirables décrits sont survenus plus fréquemment dans les 30 premiers jours suivant l'implantation, sauf les infections liées aux câbles percutanées dont l'incidence augmente au cours de la première année suivant l'implantation [Thoratec Corporation, 2010]. Dans les 30 premiers jours, la complication la plus fréquente est l'hémorragie (voir le tableau 11).

3.3.3 Comparaison d'incidence des évènements indésirables, par indication initiale

3.3.3.1 Trente premiers jours après l'implantation

Pour ce qui est des évènements indésirables survenus principalement pendant les 30 premiers jours suivant l'implantation d'un HM II, les données d'incidence provenant de deux documents [Thoratec Corporation, 2010; Pagani *et al.*, 2009] permettent une comparaison des taux durant cette période selon l'indication initiale (c.-à-d., pont à la transplantation ou traitement définitif). Les résultats présentés au tableau 11 suggèrent que l'incidence des évènements est généralement similaire pendant les 30 premiers jours. Toutefois, le taux d'arythmies graves semble plus élevé dans le groupe qui a reçu un HM II comme traitement définitif, tandis que le taux d'infections localisées non liées au DAV apparaît plus élevé dans le groupe de patients en attente d'une transplantation cardiaque.

3.3.3.2 Pendant la période d'utilisation du DAV

Le tableau F7 fournit une comparaison des taux d'évènements indésirables survenus pendant toute la période où les patients étaient sous assistance, par indication initiale. Cette comparaison est particulièrement pertinente, car elle permet d'évaluer certains problèmes persistants comme les infections liées au DAV. D'après les plus récentes données [Park *et al.*, 2012b], le taux d'infections liées au DAV est comparable chez les patients admissibles à la transplantation et chez ceux qui ont reçu le DAV comme traitement définitif. La même observation vaut pour l'arythmie grave.

Tableau 11 Taux d'incidence des évènements indésirables survenus pendant les 30 premiers jours, par indication initiale

ÉVÈNEMENTS INDÉSIRABLES	PATIENTS EN ATTENTE D'UNE TRANSPLANTATION CARDIAQUE		PATIENTS EN SITUATION DE TRAITEMENT DÉFINITIF	
	Pagani <i>et al.</i> , 2009		Thoratec Corporation, 2010	
	N = 281 (21,7 années-patients)		N = 133 (10,3 années-patients)	
	<i>n</i>	<i>taux (n/années-patients)</i>	<i>n</i>	<i>taux (n/années-patients)</i>
Hémorragies	262	12,08	127	12,33
Infections				
localisées non liées au DAV	78	3,59	22	2,14
septicémies	27	1,24	17	1,65
infections liées au dispositif :				
câble percutané	2	0,09	0	0,00
poche	1	0,05	4	0,39
Arythmies graves	41	1,89	41	3,98
IC droite	45	2,08	24	2,33
Accidents vasculaires cérébraux (<i>ischémiques + hémorragiques</i>)	12	0,55	5	0,49
Insuffisance respiratoire	69	3,18	36	3,50
Insuffisance rénale	24	1,11	14	1,36
Thromboembolie périphérique	22	1,02	9	0,87
Troubles psychologiques	13	0,60	2	0,19
Défaillances du DAV				
thromboses de pompe	2	0,09	1	0,10
remplacements du DAV	4	0,18	n. d.	n. d.

Abréviations : N : nombre de patients; n : nombre d'évènements indésirables; taux : nombre d'évènements indésirables par année-patient; DAV : dispositif d'assistance ventriculaire; IC : insuffisance cardiaque; n. d. : (données) non disponibles.

3.3.4 Sommaire

L'implantation d'un DAV est une procédure chirurgicale cardiaque à haut risque réalisée chez des patients gravement malades. Globalement, dans les deux catégories de patients (indication initiale de pont à la transplantation ou de traitement définitif), les complications qui touchent les plus grandes proportions de patients sont les hémorragies, les infections, les complications cardiaques (arythmies et IC droite) et l'insuffisance respiratoire. Presque toutes les complications surviennent le plus souvent au cours des 30 premiers jours suivant l'implantation. Cependant, les infections liées aux câbles percutanés restent une menace durant toute la période d'assistance

cardiaque au moyen d'un HM II. Selon les experts cliniciens, quelques complications sont d'autant plus fréquentes que les patients avaient des comorbidités préexistantes qui prédisposaient à ces problèmes (p. ex., maladies infectieuses ou arythmies préopératoires). Le taux de survenue des différentes complications (c.-à-d. événements par année-patient d'utilisation du HM II) ne semble pas varier de façon considérable selon que le patient était initialement admissible à la transplantation ou non. La survenue d'AVC chez au moins 6 à 10 % des patients qui ont reçu un HM II soulève des problématiques liées au suivi et à la réadaptation. Le personnel qui offre des soins aux patients qui ont subi un AVC doit avoir reçu une formation adéquate quant à la prise en charge des personnes qui portent un DAV.

La compréhension des différents événements indésirables qui surviennent à la suite de l'implantation d'un HM II et de leur dynamique d'apparition permet de mieux informer le patient des conséquences possibles liées à l'utilisation d'un DAV. Une telle information pourrait aider les patients à faire un choix éclairé, selon que les conséquences bénéfiques (ou indésirables) correspondent à leurs attentes ou non.

3.4 HeartWare®

Pendant notre recherche documentaire, nous avons relevé une publication récente portant sur l'efficacité et l'innocuité du dispositif HeartWare® (HW) [Strueber *et al.*, 2011]. Au total, trois centres hospitaliers, en Europe, et deux, en Australie, ont participé à une série de cas prospective et ont recruté au total 50 patients entre mars 2006 et décembre 2008. Tous les patients étaient atteints d'insuffisance cardiaque terminale (réfractaire au traitement médical optimal) et ont reçu le dispositif comme pont à la transplantation. Tous les patients présentaient une IC de classe IV (NYHA) et recevaient une médication inotrope intraveineuse. Au total, 86 % des patients étaient des hommes, et leur âge moyen était de 48,5 ans (minimum : 20 ans; maximum : 75 ans). Pour ce qui est de l'étiologie de l'insuffisance cardiaque, 40 % des cas étaient d'origine ischémique, et 44 %, d'origine idiopathique (les 16 % restant étaient d'origine congénitale/familiale ou faisaient suite à une myocardite). Soixante-dix pourcent des patients avaient un profil 3 (INTERMACS), alors que 22 % étaient de profil 2 et 8 %, de profil 4. La fraction d'éjection ventriculaire gauche moyenne était de 18,7 %. Environ le tiers (32 %) des patients portaient un défibrillateur implantable avant l'implantation du DAV, et 9 %, un stimulateur cardiaque.

Aux mois 6, 12 et 24 suivant l'implantation, la proportion de patients vivants (transplantés, qui ont eu une récupération de leur fonction myocardique ou étaient encore sous assistance du DAV) était de 90 %, de 85 % et de 79 %, respectivement. D'après un modèle utilisé pour prédire la survie comparative (le *Seattle Heart Failure Model* [Levy *et al.*, 2009]), chacune de ces proportions était significativement plus élevée comparativement à la poursuite du traitement médical (le taux de survie attendu dans ce cas à 6, 12 et 24 mois était de 73 %, de 58 % et de 40 %, respectivement). L'article ne signale pas le taux de survie sous assistance d'un DAV calculé selon la méthode de Kaplan-Meier. La durée médiane d'utilisation du DAV était de 322 jours (minimum : 12 jours; maximum : 847 jours). Après 2 ans de suivi, 18 % des patients étaient décédés (9/50), 40 % avaient subi une transplantation cardiaque (20/50), 8 % avaient récupéré leur fonction cardiaque et avaient fait explanter leur DAV (4/40) et 34 % étaient toujours implantés (17/50).

La durée moyenne de l'hospitalisation après l'implantation du DAV était de 45 jours dont $13,1 \pm 9,3$ jours dans une unité de soins intensifs. Au total, 94 % des patients porteurs du dispositif ont reçu leur congé de l'hôpital. Pendant la période totale d'utilisation du DAV, il y a eu

53 réadmissions hospitalières chez les 50 patients. Les auteurs affirment que le taux de réadmissions hospitalières (1,24 hospitalisation/année-patient d'assistance) représente une diminution de 74 % comparativement au taux moyen d'hospitalisations des 50 patients au cours de l'année précédant l'implantation du DAV.

La classe fonctionnelle de la NYHA et la capacité à l'effort après l'implantation du DAV n'ont pas été évaluées. Les auteurs ont noté une amélioration importante des variables hémodynamiques 24 et 48 heures après l'implantation. Les variables liées aux fonctions rénale et hépatique étaient anormales après l'implantation, mais sont revenues à la normale dans les deux semaines suivant les tests effectués en début d'étude (avant l'implantation), puis une semaine, deux semaines, trois mois et six mois après l'implantation. Aucun déclin dans les domaines neurocognitifs évalués à un, trois et six mois après l'implantation n'a été relevé, comparativement au début de l'étude. Une amélioration statistiquement significative qui a persisté au-delà de 6 mois a été observée dans le domaine neurocognitif lié à la « vitesse de traitement de l'information » ($p < 0,005$).

Le tableau E17 de l'annexe E présente la fréquence des événements indésirables survenus pendant la période sous assistance moyenne de 11,5 mois. La complication qui touche la plus grande proportion de patients est l'infection, suivie de l'hémorragie nécessitant une chirurgie et de la dysfonction pulmonaire. Comme dans le cas du dispositif HM II, les événements indésirables sont survenus le plus souvent dans les 30 premiers jours suivant l'implantation, à l'exception des infections liées au point de sortie du câble percutané d'alimentation. Le dispositif HW a été remplacé chez 7 patients (14 %) en raison de la variabilité de fabrication des paliers de butée (2 patients), d'un thrombus dans la pompe (4 patients) et des complications liées à l'implantation chirurgicale (1 patient). Les causes de décès pendant l'utilisation du DAV étaient les suivantes : septicémie (3/9 patients), accident vasculaire cérébral hémorragique (3/9 patients) et défaillance multiviscérale (3/9 patients). Les 9 décès sont survenus après une période médiane de 94 jours (plage de 13 à 515 jours).

Les mesures de la qualité de vie standards (KCCQ) ont été prises en début d'étude, puis un, trois et six mois après l'implantation du DAV. D'après les données appariées du KCCQ, les auteurs ont noté une diminution des limitations physiques et du fardeau des symptômes ainsi qu'une amélioration de l'état fonctionnel global et de la qualité de vie à 1 mois ou à 3 mois comparativement aux valeurs initiales ($p < 0,05$; de 35 à 38 répondants, selon le moment) et à 6 mois comparativement aux valeurs en début d'étude ($p < 0,05$; 21 répondants). Les plus importantes améliorations des scores dans les divers domaines du KCCQ ont été observées un mois après l'implantation.

Bien que les données probantes concernant l'efficacité et l'innocuité du HeartWare® publiées dans la littérature scientifique soient prometteuses, elles sont actuellement très limitées.

4 REVUE SYSTÉMATIQUE DES CONSIDÉRATIONS ÉCONOMIQUES

4.1 Résultats de la recherche documentaire

La figure D1 de l'annexe D présente le processus de sélection des documents à caractère économique. Parmi les citations repérées lors de la recherche documentaire initiale, seulement une revue narrative, pertinente dans le contexte québécois, a été retenue [RQCT, 2010]. Aucune des autres citations n'examine particulièrement le HM II ou le HW (au-delà des données d'un patient dans un rapport d'ETS [HAS, 2008]). Le présent chapitre se concentre sur quatre autres documents, soit trois articles originaux à caractère économique [Moreno *et al.*, 2012; Rogers *et al.*, 2012; Slaughter *et al.*, 2011] et un rapport d'ETS [Goyal et Dubé, 2012], propre au HM II, ayant été repérés après la période initiale examinée, lors de la mise à jour de la recherche documentaire, en janvier 2012.

4.2 Articles originaux à caractère économique

Un des articles originaux présente une analyse de coûts qui compare les coûts hospitaliers de l'implantation d'un appareil à écoulement constant (HM II) à ceux d'un appareil à écoulement pulsatile (HeartMate XVE®) chez les patients non admissibles à la transplantation cardiaque [Slaughter *et al.*, 2011]. Les auteurs ont utilisé les données économiques provenant de deux essais cliniques randomisés américains [Slaughter *et al.*, 2009; Rose *et al.*, 2001]. Ils se sont limités aux coûts d'hospitalisation relatifs à l'implantation ainsi qu'au coût de l'appareil, ce qui exclut les coûts associés au suivi des patients et aux réadmissions; ils ont également exclu les honoraires de médecins. Selon leurs résultats, l'implantation d'un appareil à écoulement constant serait moins coûteuse que l'implantation d'un appareil à écoulement pulsatile (coûts moyens : 193 812 \$ US comparativement à 384 260 \$ US, $p < 0,001$), étant donné que les appareils à écoulement constant seraient associés à des séjours hospitaliers initiaux plus courts et à moins d'évènements indésirables (pendant le séjour initial) que les appareils à écoulement pulsatile. Il faut évaluer les résultats dans le contexte du nombre relativement restreint de patients chez qui les données de coûts étaient disponibles (HM II : 83 personnes; HM XVE : 52 personnes) et de l'utilisation de données cliniques et économiques liées à des patients suivis pendant des périodes temporelles différentes.

Moreno et ses collaborateurs [2012] ont récemment fait une modélisation comparant l'implantation d'un HM II quant à l'indication de pont à la transplantation cardiaque au traitement médical standard, dans le contexte d'un système de santé public au Royaume-Uni (c.-à-d., le *National Health Service*). Dans le cadre de cette analyse, les auteurs ont également supposé que certains patients dans les deux groupes ont subi une transplantation cardiaque ultérieurement. Afin d'entreprendre une évaluation économique complète, ils ont considéré les coûts ainsi que les avantages liés à la survie et à la qualité de vie (en fonction du nombre d'années de vie ajustée en fonction de la qualité [*quality adjusted life years*, QALY] ajoutées), pour chaque intervention. Pour effectuer cette comparaison, les auteurs ont utilisé les mêmes données économiques britanniques qu'ont employées Sharples et ses collègues [2006], ainsi que le modèle de simulation qu'ils avaient élaboré dans le cadre d'un rapport d'évaluation des technologies en santé évaluant

les DAV de première génération au Royaume-Uni²³. Le modèle examine une cohorte hypothétique de 100 patients et suppose que le temps sur la liste d'attente pour un donneur compatible est de 6 mois dans chacun des groupes.

Quant aux paramètres du modèle, il a été présumé que les avantages procurés par l'HM II étaient supérieurs à ceux liés au traitement médical chez un patient en attente d'une transplantation. De plus, il a été tenu pour acquis que la transplantation cardiaque procurait les mêmes avantages à tous les patients qui recevaient une greffe. Les mesures d'efficacité provenaient de deux sources distinctes, un registre américain de patients ayant subi une transplantation cardiaque (pour la survie des patients recevant le traitement médical standard [Lietz et Miller, 2007] et après la transplantation [Russo *et al.*, 2009]), et une étude prospective de patients qui ont reçu l'implantation d'un HM II comme pont à la transplantation (pour la survie des patients ayant reçu le DAV) [Pagani *et al.*, 2009]. Il est important de noter que les estimations de survie provenant du registre peuvent être « contaminées » par des données provenant de patients qui se sont vus implanter un DAV.

Les coûts considérés dans le cas des patients désignés pour l'option DAV comprenaient les coûts d'acquisition et d'implantation du HM II ainsi que les coûts engendrés par le traitement usuel du patient porteur d'un HM II par la suite, y compris les hospitalisations et les séjours aux unités de soins intensifs (p. ex., traitement en raison de complications), les consultations externes, les évaluations, les tests et les médicaments (voir le tableau 12 qui résume les coûts considérés dans chacune des trois évaluations économiques abordées dans le présent chapitre [Goyal et Dubé, 2012; Moreno *et al.*, 2012; Rogers *et al.*, 2012]). Les coûts considérés dans le cas des patients désignés pour le traitement médical standard comprenaient les coûts des médicaments et les coûts engendrés par le traitement usuel du patient. Les coûts associés à la transplantation cardiaque étaient communs aux deux groupes, sans nécessairement être des sommes égales, et s'appliquaient à des proportions de patients différentes, selon leur survie. Ils comprenaient les coûts liés à la transplantation cardiaque elle-même (y compris l'évaluation de l'admissibilité du patient) et, à la suite de la transplantation, ceux liés à toutes les hospitalisations, aux consultations externes, aux évaluations, aux tests sanguins et aux médicaments. Les résultats sont projetés sur un horizon temporel lié à l'espérance de vie des patients (plus de 10 ans) et les avantages et les coûts futurs ont été actualisés à un taux de 3,5 %²⁴.

Selon les résultats du modèle, en moyenne, un patient qui reçoit un HM II coûterait 142 495 £ (IC à 95 % : 116 413 à 168 578 £) de plus et survivrait 0,65 année de plus²⁵ (IC à 95 % : -0,06 à 1,36 années), ou bénéficierait de 0,55 QALY de plus (IC à 95 % : -0,01 à 1,11 QALY ajoutées) qu'un patient recevant un traitement médical standard. L'implantation d'un HM II coûterait ainsi 219 705 £ par année de vie gagnée²⁶ ou 258 922 £ par QALY ajoutée (IC à 95 % : 140 000 à 980 000 £ par QALY ajoutée et serait donc considéré comme étant « non coût-efficace » par les barèmes généralement utilisés²⁷ (voir le tableau 13 qui résume les résultats de chacune des

23 Les données économiques provenant de l'étude de Sharples et ses collègues [2006] ont été actualisées par Moreno et ses collaborateurs [2012] en devises britanniques de 2011.

24 Le taux d'actualisation employé dépend de la région ou du pays; au Canada, il est recommandé d'avoir recours à un taux de 5 % [ACMTS, 2006]. Compte tenu que les coûts considérés sont principalement à court terme et que les avantages sont principalement à long terme, les données actualisées à un taux de 5 % devraient être plus faibles quant au coût-efficacité (c.-à-d. moins coût-efficaces) que celles présentées.

25 9,19 années dans le groupe qui a reçu l'implantation d'un HM II comparativement à 8,54 années dans le groupe sous traitement médical.

26 Les auteurs ne fournissent pas d'information sur les intervalles de confiance relatifs au rapport coût-efficacité différentiel par année de vie gagnée.

27 Bien qu'il n'existe aucun seuil acceptable officiel, les rapports coût-efficacité différentiels généralement considérés comme étant « coût-efficaces » dans bon nombre de pays ou régions sont inférieurs à 50 000 \$ US/CA ou à 30 000 £ par QALY ajoutée [NICE, 2009; Gold *et al.*, 1996]. Les rapports coût-efficacité différentiels variant entre 50 000 \$ et 100 000 \$ US/CA par QALY ajoutée sont généralement considérés comme étant situés dans la « zone grise » de coût-efficacité [Gold *et al.*, 1996]. 1 £ = 1,6 \$ US.

trois évaluations économiques abordées dans le présent chapitre [Goyal et Dubé, 2012; Moreno *et al.*, 2012; Rogers *et al.*, 2012]). Le coût par QALY ajoutée du HM II diminue, passant à 178 829 £, lorsque le temps d'attente d'une transplantation passe de 6 à 12 mois, augmentant ainsi l'avantage relatif associé à la survie offert par le HM II. Selon les auteurs, le coût d'acquisition élevé de l'appareil (94 200 £) pourrait être un des facteurs qui explique pourquoi l'implantation du DAV n'est pas coût-efficace. Cependant, dans une analyse de sensibilité de type déterministe où l'appareil serait offert gratuitement, l'utilisation d'un HM II demeurerait non coût-efficace, son rapport coût-efficacité différentiel étant de 85 897 £ par QALY ajoutée.

Tableau 12 Coûts considérés dans les évaluations économiques

Coûts	Patients admissibles à la transplantation cardiaque	Patients non admissibles à la transplantation cardiaque	
	Moreno <i>et al.</i> , 2012 Royaume-Uni	Rogers <i>et al.</i> , 2012 États-Unis	Goyal et Dubé, 2012 Québec
Implantation et acquisition du 1 ^{er} DAV	√	√	√
Hospitalisation lors de l'implantation	√	√	√
Honoraires des médecins lors des hospitalisations	√	√	
Remplacement du DAV		√	
Hospitalisations à la suite de l'implantation/lors du suivi médical	√	√	√
Transplantation cardiaque subséquente	√		
Suivi médical externe	√	√	√
Traitement médical en fin de vie		√	
Médicaments administrés	√	√	

Tableau 13 Sommaire des évaluations économiques du HM II

AUTEURS, ANNÉE DE PUBLICATION, RÉGION	RAPPORT COÛT-EFFICACITÉ DIFFÉRENTIEL (COMPARÉ AU TRAITEMENT MÉDICAL STANDARD)	HORIZON TEMPOREL	CADRE	COMMENTAIRES SUR LES ASPECTS UNIQUES DE LA MÉTHODOLOGIE DE L'ÉTUDE
Patients admissibles à une transplantation cardiaque				
Moreno <i>et al.</i> , 2012 Royaume-Uni	258 922 £ par QALY ¹ 85 897 £ par QALY ¹ (cas hypothétique où l'appareil serait offert gratuitement)	Espérance de vie du patient	Système de santé public, au Royaume-Uni	Les coûts et avantages liés à la transplantation cardiaque (pour la proportion de survivants) ont été considérés.
Patients non admissibles à une transplantation cardiaque				
Rogers <i>et al.</i> , 2012 États-Unis	198 184 \$ US par QALY ¹ 167 208 \$ US par AVS	5 ans	Tiers payeur, aux États-Unis	Le coût lié au remplacement possible du DAV et le coût du traitement médical en fin de vie du patient a été considéré.
Goyal et Dubé, 2012 Québec	123 700 \$ CA par QALY ¹	Vraisemblablement, l'espérance de vie du patient	Centre hospitalier spécialisé en cardiologie, au Québec	Les coûts dans la littérature publiée sont adaptés au contexte de l'établissement.

Abréviations :

AVS : année de vie sauvée; QALY : année de vie ajustée en fonction de la qualité (*quality-adjusted life year*).

¹ Bien qu'il n'existe aucun seuil acceptable officiel, les rapports coût-efficacité différentiels généralement considérés comme étant « coût-efficaces » dans bon nombre de pays ou régions sont inférieurs à 50 000 \$ US/CA ou à 30 000 £ par QALY ajoutée [NICE, 2009; Gold *et al.*, 1996]. Les rapports coût-efficacité différentiels variant entre 50 000 \$ et 100 000 \$ US/CA par QALY ajoutée sont généralement considérés comme étant situés dans la « zone grise » de coût-efficacité [Gold *et al.*, 1996].

L'analyse de l'étude de Moreno et ses collaborateurs a été effectuée à l'aide de la grille du CASP et permet d'observer une évaluation économique de haut niveau. Cependant, plusieurs facteurs limitent l'applicabilité des résultats obtenus dans le contexte québécois, notamment : 1) les différences possibles entre les estimations présentées dans la littérature quant à l'efficacité des traitements comparatifs et les résultats réels au Québec; 2) le coût d'acquisition plus élevé du HM II au Royaume-Uni (94 200 £, ou approximativement 147 998 \$ CA) qu'au Québec (88 000 \$ CA) [RQCT, 2010]; 3) d'autres différences possibles entre les coûts des ressources relatives aux soins de santé, au Québec et au Royaume-Uni, particulièrement s'ils sont susceptibles d'influer différemment sur l'un des groupes de traitement (HM II ou traitement médical standard); et 4) l'utilisation d'un taux d'actualisation des coûts et des avantages de 3,5 % au lieu de 5 %.

Dans une autre modélisation récemment publiée, Rogers et ses collègues [2012] ont comparé l'utilisation du HM II au traitement médical standard quant à l'indication de traitement définitif, grâce à un modèle de simulation et selon le cadre d'un tiers payeur américain. Tout comme dans l'étude de Moreno et ses collaborateurs [2012], les auteurs ont considérés les coûts ainsi que les avantages liés à la survie et à la qualité de vie (en fonction du nombre de QALY ajoutée), pour chaque intervention. Le modèle de simulation utilisé avait été conçu par le *Blue Cross and Blue Shield Technology Evaluation Center* pour comparer les DAV de première génération au traitement médical standard [Samson, 2004]. Rogers et ses collègues [2012] ont mis à jour les paramètres utilisés en fonction de l'information disponible dans la littérature. L'efficacité quant à la survie et le taux d'évènements indésirables provenaient des résultats de deux essais cliniques randomisés [Slaughter *et al.*, 2009; Rose *et al.*, 2001]; comme nous l'avons déjà mentionné dans le cas de l'analyse de coûts effectuée par Slaughter et ses collègues [2011], ces sources sont séparées d'une période d'environ 10 ans. Étant donné qu'aucune mesure d'utilité n'a été employée dans ces études, Rogers et ses collègues [2012] ont établi un score d'utilité selon la classe de la NYHA des patients en usant des données disponibles dans la littérature [Göhler *et al.*, 2009].

Les coûts considérés par Rogers [2012] dans le cas des patients désignés pour l'option DAV comprenaient les coûts d'implantation et de remplacement ainsi que les coûts liés aux réadmissions hospitalières et au suivi médical à long terme des patients (voir le tableau 12). Les coûts liés à l'implantation et au remplacement comprenaient les coûts d'acquisition de l'appareil et les coûts liés à la chirurgie d'implantation, les coûts d'hospitalisation jusqu'au congé de l'hôpital, les honoraires de médecins et les coûts liés aux frais de laboratoire et aux médicaments [Slaughter *et al.*, 2011; CMS, 2008a; CMS, 2008b]. Les coûts considérés dans le cas des patients désignés pour le traitement médical standard se limitaient aux coûts liés aux hospitalisations et au suivi médical à long terme des patients. Quant aux réadmissions, les auteurs ont considéré un seul montant par admission pour les deux groupes, montant estimé à partir du coût moyen des remboursements du Medicare pour l'insuffisance cardiaque et le choc cardiogénique présentant des complications majeures et des comorbidités [Anand *et al.*, 2009; Oz *et al.*, 2003], ce qui représente une limite de l'analyse.

Les coûts du suivi médical des patients des deux groupes comprenaient les coûts liés aux honoraires de médecins lors de consultations externes, aux frais de laboratoire et aux médicaments [Moskowitz *et al.*, 2001; Gelijns *et al.*, 1997]. Rogers et ses collègues [2012] ont aussi considéré le coût des soins de fin de vie offerts aux patients, c'est-à-dire le traitement médical des patients atteints d'insuffisance cardiaque pendant les trois derniers mois de leur vie [Russo *et al.*, 2008]. Ce coût a été assigné à tous les patients qui décédaient lors de leur simulation. Les résultats de Rogers [2012] sont projetés sur un horizon temporel de cinq ans et les avantages et les coûts futurs ont été actualisés à un taux de 3 %²⁸.

Selon les résultats du modèle employé par Rogers [2012], un patient qui se voit implanter un HM II coûterait 297 551 \$ US de plus et survivrait 1,78 années de plus²⁹, ou bénéficierait de 1,5 QALY de plus qu'un patient qui reçoit le traitement médical standard³⁰. Le rapport coût-efficacité différentiel d'un HM II relatif à l'indication de traitement définitif serait ainsi de

28 Étant donné que les dépenses sont principalement à court terme et que les avantages sont habituellement à long terme avec l'utilisation des DAV, dans ce modèle, les données actualisées à un taux de 5 % devraient être plus faibles quant au coût-efficacité (c.-à-d., moins coût-efficaces) que celles présentées.

29 2,42 années dans le groupe de patients désignés pour l'option HM II comparativement à 0,64 année dans le groupe désigné pour le traitement médical.

30 Les données économiques présentées sont en devises américaines de 2009.

167 208 \$ US par année de vie gagnée ou de 198 184 \$ US par QALY ajoutée (voir le tableau 13). Rogers et ses collègues [2012] ont déterminé que le coût de l'implantation de l'appareil était un facteur qui influait grandement sur les résultats. Les auteurs concluent que les rapports coût-efficacité différentiels d'un HM II sont inférieurs à ceux estimés pour les premières générations d'appareils (c.-à-d. à écoulement pulsatile) mais que le HM II demeure non coût-efficace selon les barèmes généralement utilisés. L'amélioration serait due au fait que les taux de réadmissions hospitalières et d'évènements indésirables sont moins élevés avec la plus récente génération d'appareil.

Selon la grille du CASP, l'étude de Rogers et ses collègues présente une évaluation économique de haut niveau. Pour ce qui est de l'applicabilité des résultats de cette étude au contexte québécois, les facteurs mentionnés ci-dessus relativement à l'analyse de l'emploi du DAV comme pont à la transplantation menée au Royaume-Uni (à l'exception des différents coûts des dispositifs) s'appliquent également dans le cas présent.

4.3 Rapport d'évaluation des technologies en santé

Comme nous en avons fait mention au début du chapitre, nous avons repéré un autre rapport récent préparé par le bureau d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé d'un centre hospitalier québécois [Goyal et Dubé, 2012]. Ce rapport porte sur le dispositif HM II quant à l'indication de traitement définitif et comprend une modélisation comparant l'utilisation d'un HM II au traitement médical optimal. Le cadre de cette évaluation est un centre hospitalier québécois spécialisé en cardiologie. L'horizon temporel du modèle semble être l'espérance de vie des patients, mais celui-ci n'est pas formellement défini.

Les taux de survie des patients désignés pour le traitement médical standard proviennent des résultats d'études américaines; les auteurs mentionnent que ces taux sont peut-être surestimés dans le contexte québécois, selon ce qu'a affirmé un chirurgien cardiaque de l'établissement lors d'une consultation³¹. Le nombre de QALY procurées par les deux interventions a été estimé grâce à un algorithme à quatre sous-dimensions élaboré par Goyal et Dubé (c.-à-d. la classification des symptômes de la NYHA, l'état fonctionnel [test de marche de six minutes], les évènements indésirables et le congé de l'hôpital). Les estimations de survie des patients désignés pour l'option DAV (HM II) proviennent des résultats d'études de patients admissibles à la transplantation, adaptés au contexte du traitement définitif³².

Dans le groupe de patients désignés pour l'option HM II, Goyal et Dubé [2012] ont considéré le coût d'acquisition d'un HM II, les coûts d'implantation, les coûts d'hospitalisation liés à l'implantation et les coûts liés au suivi médical des patients (voir le tableau 12). Dans le groupe de patients désignés pour le traitement médical standard, les auteurs ont considéré uniquement les coûts liés au suivi médical des patients. Les données relatives aux coûts d'acquisition (fournitures et dispositif HM II) et à la chirurgie d'implantation sont issues de l'établissement. Les coûts d'hospitalisation initiale liés à l'implantation du DAV proviennent de la durée moyenne du séjour publiée [Pagani *et al.*, 2009] qui était multipliée par le coût journalier moyen d'occupation d'un lit à l'établissement³³. Les coûts liés au suivi (les hospitalisations et les consultations en soins externes) des patients désignés pour le traitement médical standard et de ceux désignés pour

31 Il a été proposé que les patients qui reçoivent un traitement médical, au Québec, sont probablement plus malades que les patients sous traitement médical, dans la littérature.

32 Les auteurs ont présumé que les patients en situation de traitement définitif ont un pronostic moins favorable que les patients en attente d'une transplantation en raison de leur âge et de leurs multiples comorbidités.

33 Les auteurs n'ont pas utilisé les coûts propres à l'établissement, car l'information n'était pas disponible lorsque l'analyse a été effectuée.

l'option HM II sont issus d'une étude évaluant le coût des deux dernières années de vie d'un patient atteint d'insuffisance cardiaque (qui reçoit des médicaments standards, mais n'est pas traité au moyen d'un DAV) [Russo *et al.*, 2008]. Les auteurs ont adapté les coûts du suivi des patients désignés pour l'option HM II en formulant diverses hypothèses quant à la stabilité clinique de ces patients pendant les quatre dernières années de leur vie.

Selon les résultats du document, le rapport coût-efficacité différentiel d'un HM II quant à l'indication de traitement définitif se situerait à 123 700 \$ CA par QALY ajoutée (voir le tableau 13). Certains points qui ne sont pas clairement définis dans le document pourraient avoir des répercussions sur ce résultat. Tout d'abord, il semblerait que les auteurs n'ont pas actualisé les coûts et les avantages futurs. Compte tenu que la majorité des coûts sont à court terme (particulièrement en ce qui a trait au processus d'implantation) et que les avantages ajoutés sont à long terme (l'horizon temporel de l'évaluation étant au moins de 4,5 années, selon une figure dans le document), le rapport coût-efficacité différentiel obtenu après l'actualisation des données devrait être supérieur à celui obtenu. Le rapport coût-efficacité différentiel dépend aussi des estimations des QALY. Goyal et Dubé ont utilisé une approche pondérée à quatre dimensions pour établir l'utilité des deux interventions; le choix des dimensions semble être justifié. Les scores attribués aux différentes dimensions ont été estimés par les auteurs en fonction de leurs expériences liées à l'insuffisance cardiaque, aux interventions considérées et à un projet d'évaluation similaire³⁴. De petites modifications dans l'attribution des scores pourraient avoir une incidence importante sur le rapport coût-efficacité différentiel d'un HM II.

4.4 Revue narrative

Le plus récent rapport du RQCT, daté de 2010, présente une recommandation qui pourrait avoir des répercussions sur l'évaluation économique des DAV, au Québec :

Recommandation 7 du rapport du RQCT [2010] : L'achat des appareils devrait faire l'objet d'une entente commune entre les trois centres de transplantation et le ministère de la Santé visant un mode commun d'appel d'offres. L'objectif de cette mesure est de diminuer les coûts d'achat et de profiter d'un plus grand volume d'équipement à l'achat et à l'entretien.

Deux évaluations économiques examinées dans le chapitre 4 ont souligné que le coût d'acquisition ou d'implantation de l'appareil constituait un facteur important influant sur le rapport coût-efficacité différentiels des DAV [Moreno *et al.*, 2012; Rogers *et al.*, 2012]. Compte tenu du coût élevé d'un DAV, au Canada (88 000 \$ CA pour un appareil HeartMate II®) [RQCT, 2010], réduire le coût d'acquisition des dispositifs d'assistance ventriculaire aura comme conséquence d'améliorer le rapport coût-efficacité différentiel lié au recours à cet appareil, au Québec.

4.5 Sommaire

La réalisation d'une revue formelle de l'évaluation économique des dispositifs d'assistance ventriculaire de type HM II et HW présente plusieurs défis. De prime abord, il existe très peu d'études publiées qui ont réalisé une évaluation économique du HM II et, à notre connaissance, aucune n'a examiné le HW. Les évaluations économiques retenues ont fait état de modèles de simulation. L'information à long terme sur l'efficacité et les coûts étant limité, la validité des

34 Évaluation de la technologie de *MitraClips* relative à la réparation de la valve mitrale sans chirurgie à cœur ouvert. L. Dubé, communication personnelle, 2 mars 2012.

résultats obtenus dépend de la validité des hypothèses et des extrapolations des données de survie liées au dispositif au-delà de 18 mois [Moreno *et al.*, 2012] et de 2 ans [Rogers *et al.*, 2012; Goyal et Dubé, 2012].

En outre, parmi les trois documents qui font état d'une modélisation au sujet des DAV de type HM II, un seul examine l'utilisation du dispositif dans un contexte québécois [Goyal et Dubé, 2012]. Cependant, cette analyse a dû utiliser des coûts estimés ailleurs. Étant donné que les coûts véritables de la prise en charge des complications à long terme des patients implantés ne sont pas incorporés dans l'analyse, les résultats obtenus par Goyal et Dubé [2012] pourraient être inférieurs aux coûts réels. De plus, comme la perspective d'un hôpital québécois donné exclut tous les coûts engendrés à l'extérieur du centre hospitalier, le rapport coût-efficacité différentiel pourrait être moins avantageux, selon la perspective du MSSS.

Selon la littérature disponible, les appareils à écoulement constant seraient plus coût-efficaces que les appareils à écoulement pulsatile [Rogers *et al.*, 2012; Slaughter *et al.*, 2011]. Toutefois, selon les résultats provenant de deux études dont le cadre est plus large que le contexte d'un centre hospitalier, l'utilisation du HM II ne serait coût-efficace ni chez les patients admissibles à une transplantation cardiaque [Moreno *et al.*, 2012] ni chez les patients qui n'y sont pas admissibles [Rogers *et al.*, 2012], si les seuils de coût-efficacité souvent acceptés sont pris en compte. Le coût par QALY est plus élevé dans le groupe de patients désignés pour l'option HM II. Deux facteurs principaux expliquent cette situation : 1) le coût élevé de l'implantation chirurgicale du DAV (comparativement au coût des traitements médicaux), et 2) le coût global plus élevé du suivi médical des patients porteurs d'un HM II, dû au fait que leur survie est meilleure (et par conséquent, au fait qu'ils survivent plus longtemps), comparativement au coût lié aux patients qui reçoivent le traitement médical. Autrement dit, malgré que les patients qui reçoivent le traitement médical puissent engendrer plusieurs dépenses, leur durée de vie lorsqu'ils sont sous traitement demeure plus courte que celle des patients qui ont reçu l'implantation d'un HM II.

5 ASPECTS ORGANISATIONNELS

5.1 Éléments clés énoncés dans la littérature

L'assistance cardiaque mécanique à l'aide d'un DAV est une technologie de pointe qui exige la prise en charge des patients dans des centres expérimentés qui disposent de services de chirurgie cardiaque. La prise en charge touche plusieurs étapes : la période avant l'implantation (l'évaluation et la sélection des patients), l'implantation (y compris la gestion périopératoire), la période post-implantation (le séjour à l'hôpital, le congé et le retour au domicile), ainsi que le soutien à long terme (les soins ambulatoires suivant le congé de l'hôpital, le suivi cardiaque, les services du fabricant relatifs aux questions techniques), particulièrement chez les patients qui portent les dispositifs en permanence (en situation de traitement définitif).

Lorsque nous considérons les enjeux organisationnels associés aux DAV, il faut prévoir quels types de ressources sont requises et dans quelle proportion. Selon le cadre conceptuel adopté par l'organisation européenne EUnetHTA [2008], quatre thèmes propres à l'organisation des soins et services s'avèrent pertinents :

- le processus de travail : les responsabilités du personnel et la formation nécessaire;
- la structure : la technique (p. ex., le lieu de traitement), le type de personnel requis (l'expertise) et les répercussions budgétaires de la technologie;
- la gestion médicale : la décision de recevoir ou non la technologie, le plan de soins avant l'implantation et le suivi hors de l'hôpital;
- la culture organisationnelle : l'acceptation de la technologie dans le milieu des soins et services.

Il faut noter que le domaine organisationnel pourrait en chevaucher d'autres, en particulier les domaines économique (p. ex., les questions de coût-efficacité et de financement), éthique (comme les questions d'accessibilité) et social (entre autres, l'acceptation par les patients et leurs proches aidants) [EUnetHTA, 2008].

Afin de pouvoir résumer l'information pertinente liée aux questions organisationnelles propres aux DAV, nous avons passé en revue les plus récentes lignes directrices cliniques concernant la prise en charge de l'insuffisance cardiaque relevées au cours de notre recherche documentaire, en Amérique du Nord et en Europe [McKelvie *et al.*, 2011; Dickstein *et al.*, 2010 ; Hunt *et al.*, 2009]. Nous avons également obtenu des renseignements pertinents du rapport d'ETS de la France [HAS, 2008] et des documents consensuels rédigés par des experts et publiés par la *Joint Commission* des États-Unis et conjointement par l'*American College of Cardiology Foundation*, l'*American Heart Association*, l'*American College of Physicians*, le *Heart Failure Society of America* et l'*International Society for Heart and Lung Transplantation* [Francis *et al.*, 2010; Lockard *et al.*, 2010]. Les tableaux de l'annexe H résument les enjeux pertinents abordés.

Grâce à cette littérature, nous avons repéré les éléments clés suivants, regroupés selon les thèmes énumérés ci-dessus.

Processus de travail

Les documents consultés précisent la nécessité d'avoir **une équipe médico-chirurgicale qui détient une formation propre à l'installation d'un DAV et une expérience adéquate pour la mise en place, l'entretien et l'explantation du dispositif.**

Les lignes directrices canadiennes recommandent fortement que l'évaluation et la prise en charge des patients pouvant être admissibles à l'implantation d'un DAV soient réalisées par une équipe qui détient une expertise dans le traitement de l'IC grave [McKelvie *et al.*, 2011]. Les lignes directrices américaines font état d'un programme spécialisé en insuffisance cardiaque [Hunt *et al.*, 2009].

L'organisation américaine de la *Joint Commission* présente la description globale d'un programme d'implantation des DAV et des éléments organisationnels centraux qui y sont reliés, spécialement en situation de traitement définitif [Lockard *et al.*, 2010]. Une équipe médico-chirurgicale multidisciplinaire (qui comprend un chirurgien cardiaque, des cardiologues, des infirmières, des ingénieurs biomédicaux et des sociologues) qui détient les compétences nécessaires constitue un élément essentiel du programme. Le document de la *Joint Commission* a abordé un autre aspect, notamment le rôle des ressources humaines qui doivent aussi intégrer au programme le personnel responsable des soins intensifs dans une unité cardiothoracique et de la réadaptation (physiothérapie et ergothérapie comprises).

Le rapport de la HAS énonce les éléments essentiels que doit avoir une équipe chirurgicale adéquatement formée pour s'occuper de l'implantation et de la prise en charge d'un DAV [HAS, 2008]. Une formation précise est considérée indispensable³⁵. Le rapport fournit de l'information sur les modalités particulières d'acquisition de compétences, au moyen d'une formation initiale théorique consacrée à l'assistance cardiaque mécanique, suivie d'une formation pratique concentrée sur la technique (ce qui inclut la formation offerte par les fabricants et les stages dans les centres agréés, avec accompagnement d'un surveillant-conseil («proctor») pour tous les professionnels de la santé concernés : chirurgiens, anesthésistes, réanimateurs, perfusionnistes et personnel de l'équipe paramédicale³⁶).

Le document consensuel de Francis et ses collaborateurs examine d'une façon exhaustive les compétences cliniques que doit avoir un cardiologue spécialiste en insuffisance cardiaque quant à l'utilisation de l'assistance cardiaque mécanique [Francis *et al.*, 2010]. Ce document couvre tous les aspects requis à partir de l'étape de la prise en compte des options thérapeutiques et de la décision d'implanter un DAV jusqu'à la prise en charge périopératoire et au suivi post-congé de l'hôpital (voir le sommaire à l'annexe H).

Structure

Les documents consultés soulignent la nécessité d'avoir des **centres hospitaliers autorisés, équipés et expérimentés remplissant des critères précis de compétences et d'organisation.**

L'unité de soins (pouvant être classifiée comme de niveau tertiaire dans un système de soins donné) constitue le lieu principal où l'assistance cardiaque mécanique au moyen du DAV est offerte. L'assistance cardiaque mécanique au moyen du DAV est une technologie étroitement liée à l'indication relative à la transplantation cardiaque. Ainsi, l'emploi de ce dispositif est

35 Il existe un diplôme universitaire particulier en France qui concerne les connaissances théoriques en assistance cardiaque mécanique. R. Aubourg, HAS, communication personnelle, 29 mars 2012.

36 R. Aubourg, HAS, communication personnelle, 29 mars 2012.

actuellement restreint aux centres expérimentés (à haut volume de chirurgies cardiaques) qui peuvent offrir la transplantation par la suite (chez les patients admissibles).

Les lignes directrices canadiennes recommandent fortement que l'évaluation et la prise en charge des patients pouvant être admissibles à l'implantation d'un DAV soient réalisées dans des centres bien équipés possédant une expertise dans le traitement de l'insuffisance cardiaque grave [McKelvie *et al.*, 2011]. Les mêmes recommandations sont proposées dans le rapport d'ETS [HAS, 2008], qui considère en outre l'accessibilité à plusieurs dispositifs disponibles au centre, ainsi qu'à une continuité des soins (jour et nuit) lors de toutes les phases du traitement (chirurgie, réanimation, hospitalisation et suivi).

Pour ce qui est des répercussions budgétaires probables de la mise en place de la technologie, les lignes directrices canadiennes [McKelvie *et al.*, 2011] recommandent que les centres de chirurgie cardiaque qui effectuent l'implantation des DAV disposent de la main-d'œuvre et des ressources adéquates, ainsi que d'un soutien administratif et financier suffisant pour soutenir les patients qui ont besoin d'une assistance cardiaque mécanique.

Gestion médicale

Les documents consultés signalent la nécessité pour **une équipe multidisciplinaire experte dans la gestion des soins offerts aux patients qui souffrent d'insuffisance cardiaque grave de tenir compte de l'état global des patients afin de discuter des indications pour lesquelles l'implantation d'un DAV est envisageable.**

La majorité des documents consultés indiquent qu'une équipe multidisciplinaire consacrée à l'implantation d'un DAV et à la transplantation cardiaque doit être constituée afin de décider quels patients peuvent être de bons candidats à l'implantation d'un DAV et sur quelle base fonder la prise de décision. Cette équipe doit être composée principalement de cardiologues, de chirurgiens cardiaques et de médecins spécialistes détenant une expertise dans la prise en charge de l'IC. À noter que le rapport de la HAS propose d'inclure un psychologue dans ce groupe multidisciplinaire [HAS, 2008], tandis que le document consensuel de Lockard et ses collègues recommande l'ajout d'un sociologue clinique, d'un ingénieur biomédical et de spécialistes en soins palliatifs [Lockard *et al.*, 2010].

Les détails de fonctionnement d'une telle équipe ne sont pas notés dans les publications consultées, à l'exception du document consensuel de Lockard et ses collègues [2010]; ces derniers mettent en lumière les éléments suivants :

- l'élaboration d'un plan de soins propre à chaque candidat pouvant être admissible à l'implantation d'un DAV (*advanced care planning*) à la suite de la concertation multidisciplinaire;
- des réunions de l'équipe fixées sur une base régulière; et
- une documentation des réunions.

Le suivi régulier du patient après l'implantation du DAV et suivant son congé de l'hôpital (*outpatient management*) est une autre dimension importante dans l'organisation des soins. Il faut faire des liens et intégrer les professionnels du réseau local de la région d'où le patient provient afin d'assurer la continuité et la cohérence des soins et des interventions. La HAS consacre une partie considérable de son rapport d'ETS aux aspects liés au retour du patient à son domicile. Le document souligne les aspects psychologiques, la prise en charge médicale du patient implanté, les difficultés matérielles et les aspects de l'entourage du patient qui doivent être pris

en compte [HAS, 2008]. Les recommandations émises dans ce rapport insistent sur l'importance d'un suivi du patient à intervalles réguliers par le centre qui a procédé à l'implantation.

Culture organisationnelle

Plusieurs aspects élaborés dans les documents consultés préconisent une culture organisationnelle particulière, qui comprend les dimensions éthiques discutées à la fin du présent chapitre (p. ex., l'importance de partager une information objective et compréhensible sur la nature du traitement avec les patients et leurs proches aidants). Plusieurs perspectives sont en cause dans le processus d'acceptation de la technologie du DAV : les patients, le personnel médico-chirurgical et les organisations de prestation des soins et services, comme le centre hospitalier spécialisé.

Quand des symptômes graves persistent chez les patients aux prises avec une insuffisance cardiaque avancée réfractaire aux traitements habituels, des questions peuvent se poser au sujet des options dont disposent les patients dans un contexte « de fin de vie ». Quelques documents font état des points suivants :

- **l'importance du moment opportun** pour tenir des discussions entre l'équipe médico-chirurgicale et le patient et sa famille/ses proches aidants, considérant la mortalité très élevée dans la première année suivant le diagnostic [McKelvie *et al.*, 2011; Francis *et al.*, 2010] (voir aussi la section 5.2.2);
- **la haute valeur attribuée aux préférences du patient** reliées à la survie et à la qualité de vie [McKelvie *et al.*, 2011; Francis *et al.*, 2010] (voir aussi la section 5.3).

En ce qui a trait à la façon dont tous les groupes d'intérêt sont pris en compte dans la prestation de l'assistance cardiaque mécanique au moyen d'un DAV et l'assurance de la qualité des soins et services, deux facteurs ont été retenus :

1. la nécessité de coopération entre les centres hospitaliers et l'industrie qui offrent le DAV :

Le rapport de la HAS énonce le rôle du fabricant dans la prise en charge du patient qui a reçu l'implantation d'un DAV. Ce rapport propose l'ajout de prestations minimales associées à toutes les étapes de soins, incluant une prise en charge « permanente » (service d'assistance téléphonique accessible jour et nuit) des questions techniques adressées au personnel médico-chirurgical, aux infirmiers et aux patients, un service rapide de dépannage, la fourniture en double de toutes les pièces indispensables au fonctionnement du système et l'assurance d'une formation de l'ensemble des personnes amenées à intervenir quant au système d'assistance cardiaque [HAS, 2008].

2. le besoin d'un suivi et **d'une documentation, dans un registre, de toutes les implantations de DAV effectuées** à l'échelle provinciale/nationale, selon un protocole commun dans tous les centres participants.

Le rapport d'ETS français a insisté sur la nécessité de mettre en place un registre qui consigne toutes les implantations de DAV en conditions réelles d'utilisation. Il est également recommandé d'offrir un suivi national prospectif et exhaustif de toutes les implantations, qui évalue les données relatives à l'efficacité et aux manifestations indésirables, et se base sur un protocole

national commun de suivi, comprenant la participation obligatoire de tous les centres autorisés à effectuer des implantations de DAV [HAS, 2008]³⁷.

Le document consensuel de Lockard et ses collègues énonce deux critères d'admissibilité relatifs à la certification de l'implantation des DAV en tant que traitement définitif [Lockard *et al.*, 2010] : le premier consiste à prouver que l'hôpital a l'infrastructure et le personnel suffisants, nécessaires à l'implantation du DAV et à la récupération de la fonction cardiaque après l'implantation du dispositif. Le deuxième exige que l'hôpital fasse partie d'un registre national américain de suivi des DAV, notamment le registre INTERMACS. Le registre INTERMACS a été conçu par des cliniciens, des chercheurs et du personnel de l'industrie concernés afin de recueillir et d'analyser les données cliniques et de laboratoire de tous les hôpitaux admissibles et participants des États-Unis, propres aux patients souffrant d'insuffisance cardiaque avancée et qui ont reçu un dispositif cardiaque mécanique « durable » (c.-à-d. utilisable hors d'un hôpital). Le registre est parrainé par les organismes américains suivants : la *National Heart, Lung and Blood Institute* (NHLBI), *Medicare* et *Medicaid Services*, la FDA et l'industrie [Kirklin et Naftel, 2008].

5.2 Considérations liées à la sélection des patients

La sélection des candidats à l'implantation d'un DAV influe sur le taux de complications observé à la suite de l'intervention et sur les bienfaits cliniques que les patients peuvent tirer de l'assistance cardiaque mécanique. Le défi consiste à choisir un patient qui est assez malade pour avoir besoin d'un DAV, mais qui n'est pas trop malade afin qu'il puisse tirer avantage de l'utilisation du dispositif. Le but de la section qui suit est de présenter un résumé des principaux thèmes de la littérature scientifique liés à la sélection des patients candidats à l'implantation d'un DAV. La description de critères précis d'admissibilité clinique dépasse le mandat du présent rapport.

Notre revue de la littérature a permis de repérer quelques documents qui traitent du processus de sélection des patients (en plus de fournir des critères cliniques dans certains cas) :

- des lignes directrices de pratique clinique [McKelvie *et al.*, 2011; Dickstein *et al.*, 2010; Hunt *et al.*, 2009], un rapport d'évaluation des technologies de la santé [HAS, 2008] et deux documents de consensus préparés par des experts [Francis *et al.*, 2010; Lockard *et al.*, 2010], en Amérique du Nord et en Europe (voir l'annexe H);
- des rapports annuels du registre INTERMACS [Kirklin *et al.*, 2012; 2011];
- plusieurs revues narratives [Khazanie et Rogers, 2011; Lund *et al.*, 2010; Mancini et Lietz, 2010; Lietz et Miller, 2009; Wilson *et al.*, 2009; Lietz et Miller, 2008].

5.2.1 Données actuelles sur les types de patients qui reçoivent un DAV (registre INTERMACS)

Dans le troisième rapport annuel du registre INTERMACS, nous observons des changements au fil du temps quant aux stratégies d'utilisation du DAV (c'est-à-dire relativement aux indications initiales liées à l'implantation du DAV) [Kirklin *et al.*, 2011]. Le quatrième rapport annuel du registre INTERMACS a été publié au moment où nous finalisons notre analyse (février 2012) et tenait compte encore une fois des données liées aux DAV implantés « durables » (c.-à-d.

37 Il est intéressant de noter que, pendant les trois ans qui ont suivi la publication du rapport de la HAS, il n'était pas possible d'avoir de participation obligatoire dans un registre comme dans INTERMACS. R. Aubourg, HAS, communication personnelle, 29 mars 2012.

utilisables hors d'un hôpital), tous types confondus [Kirklin *et al.*, 2012]. Nous présentons donc ci-dessous les données les plus récentes, soit celles de janvier 2008 à juin 2011.

Comme le démontre le tableau 14, le nombre total de DAV implantés par année aux États-Unis a augmenté au fil du temps et a dépassé 1 500 en 2010 [Kirklin *et al.*, 2012]. La proportion de DAV à écoulement constant a atteint 99 % au cours de la première moitié de 2011 (données non présentées dans le tableau). Bien que le nombre de patients qui se sont vus implanter un DAV comme pont à la transplantation soit demeuré assez stable au fil du temps, le nombre de patients qui ont reçu un DAV comme pont à l'admissibilité à la transplantation a augmenté de façon uniforme. De tels patients reçoivent leur DAV avant qu'une décision finale soit prise quant à leur admissibilité à la transplantation cardiaque et peuvent présenter une contre-indication pouvant être réversible à la greffe (p. ex., une hypertension pulmonaire). Cette stratégie est celle qui a été employée chez la plupart des patients (n = 581) qui ont reçu l'implantation d'un DAV, en 2010. L'utilisation du DAV comme traitement définitif a beaucoup augmenté en 2010, l'année où la FDA a approuvé l'HM II pour cette indication; ainsi, c'est la première année où cette stratégie a été employée chez plus de patients que la stratégie de pont à la transplantation. Lors de l'analyse de ces données, il est important de tenir compte du contexte américain (c.-à-d. l'existence d'un système de soins de santé qui présente une importante composante privée) et d'être conscient du rôle possible que jouent les assurances et des préoccupations financières quant à la sélection des patients et à l'indication notée. Néanmoins, ces données constituent la source d'information la plus importante qui soit disponible actuellement.

Le tableau 15 fait état d'une diminution progressive de la proportion de patients qui ont reçu un DAV en situation de choc cardiogénique critique, passant de près de 30 %, en 2008, à moins de 15 %, en 2010. Dans le registre INTERMACS, le taux de mortalité le plus élevé suivant l'implantation (à 12 mois) est observé chez les patients aux prises avec une instabilité hémodynamique grave [Khazanie et Rogers, 2011]. Comme nous l'avons mentionné au chapitre 1, l'utilisation d'un DAV à court terme s'avère une option envisageable lorsque l'objectif du traitement est la récupération de la fonction myocardique ou le fait de gagner du temps afin de déterminer la possibilité de transplantation ou d'implantation ultérieure d'un dispositif qui sera porté à long terme [McKelvie *et al.*, 2011]. Parmi les patients inscrits dans le registre INTERMACS ayant reçu un DAV depuis 2008, le profil clinique le plus fréquemment observé était le profil 2 (détérioration progressive). La proportion de patients de profil clinique 3 (patients stables sous inotropes intraveineux continus) a augmenté, passant de 15 %, en 2008, à 25 %, en 2010.

Tableau 14 Changements temporels concernant l'indication initiale relative à l'utilisation d'un DAV (registre INTERMACS)

STRATÉGIE D'UTILISATION CHEZ LES PATIENTS	2008 N = 726	2009 N = 949	2010 N = 1516	janvier à juin 2011 N = 729
	n (%)			
En attente d'une transplantation (<i>bridge to transplant</i> ; admissibles à la transplantation cardiaque)	360 (49,6)	469 (49,4)	442 (29,2)	173 (23,7)
En attente d'une admissibilité à la transplantation cardiaque (<i>bridge to candidacy for transplant</i>)	300 (41,2)	421 (44,4)	581 (38,3)	295 (40,5)
En situation de traitement définitif (<i>destination therapy</i> ; non admissibles à la transplantation cardiaque)	39 (5,4)	37 (3,9)	464 (30,6)	248 (34,0)
En attente d'une récupération de la fonction myocardique (<i>bridge to recovery</i>)	15 (2,1)	12 (1,3)	12 (0,8)	6 (0,8)
En situation de sauvetage	12 (1,7)	5 (0,5)	8 (0,5)	0 (0,0)
Autre indication	0 (0)	5 (0,5)	9 (0,6)	7 (1,0)

Tableau 15 Changements temporels concernant la distribution des patients selon le profil clinique de gravité de l'insuffisance cardiaque (registre INTERMACS)

PROFIL CLINIQUE DES PATIENTS		2008 N = 726	2009 N = 949	2010 N = 1 516	janvier à juin 2011 N = 729
		n (%)			
1	Choc cardiogénique critique	213 (29,3)	204 (21,5)	186 (12,3)	102 (14,0)
2	Détérioration progressive	310 (42,7)	443 (46,7)	637 (42,0)	302 (41,4)
3	Patients stables sous inotropes intraveineux continus	110 (15,2)	162 (17,1)	384 (25,3)	202 (27,7)
4	Décompensation récidivante	66 (9,1)	94 (9,9)	211 (13,9)	88 (12,1)
5	Intolérance à l'exercice	9 (1,2)	22 (2,3)	49 (3,2)	26 (3,6)
6	Limitation de l'activité physique	7 (1,0)	16 (1,7)	30 (2,0)	6 (0,8)
7	Classe fonctionnelle III de la NYHA	11 (1,6)	8 (0,8)	19 (1,3)	3 (0,4)

Dans une étude menée dans 3 centres auprès de 101 patients ayant reçu un dispositif VentrAssist ou HM II soit comme pont à la transplantation (85 % de l'échantillon) soit comme traitement définitif, notons que le taux de survie jusqu'au congé de l'hôpital était significativement plus élevé chez les patients dont le profil clinique était de 2 ou de 3 (« patients qui dépendent des inotropes ») ou de 4 à 7 (« patients ambulatoires atteints d'insuffisance cardiaque avancée ») que chez ceux dont le profil était de 1 (« choc cardiogénique »; 70,4 %); toutefois, aucune différence significative n'a été remarquée entre les patients de profils 2 ou 3 (93,5 %) et ceux de profils 4 à 7 (95,8 %) [Boyle *et al.*, 2011]. Les mêmes tendances sont observables, en matière de grandeur, pour ce qui est du taux de survie pendant l'utilisation du dispositif à 36 mois (profil 1: 51,1 %; profils 2 ou 3 : 68,8 %; profils 4 à 7 : 95,8 %). La durée moyenne de l'hospitalisation initiale chez les patients qui ont survécu jusqu'à leur congé de l'hôpital était de 49 ± 65 jours, de 39 ± 38 jours et de 14 ± 7 jours, respectivement, chez les patients de profil 1, de profils 2 ou 3 et de profils 4 à 7.

Le plus récent rapport du registre INTERMACS présente les résultats cliniques, par indication, relativement à tous les DAV à écoulement constant implantés entre janvier 2006 et juin 2011 [Kirklin *et al.*, 2012]. La figure 3 fournit les données recueillies 1 an après l'implantation. Même si l'indication « pont à l'admissibilité à la transplantation » ne faisait pas partie de notre revue systématique, au chapitre 3, une telle utilisation des DAV devrait également être intégrée dans la discussion concernant la sélection des patients; elle est donc incluse dans la présente section. Les patients d'admissibilité incertaine semblent représenter un groupe qui peut obtenir des résultats cliniques qui se situent entre ceux des patients en attente d'une transplantation cardiaque (c.-à-d. qui portent un DAV utilisé comme pont à la transplantation) et ceux des patients qui ne sont pas admissibles à la transplantation (c.-à-d. qui portent un DAV utilisé comme traitement définitif). Par exemple, 1 an après l'implantation, le taux de mortalité chez les patients ayant reçu un DAV comme pont à l'admissibilité à la transplantation (N = 1,391) était de 17 %, comparativement à 11 % chez les patients ayant reçu le dispositif comme pont à la transplantation (N = 1221) et à 22 % chez les patients pour qui le DAV constituait un traitement définitif (N = 740). À 1 an, 26 % des patients qui ont reçu l'implantation d'un DAV comme pont à l'admissibilité à la transplantation avaient eu une greffe, comparativement à 42 % des patients qui ont reçu le dispositif comme pont à la transplantation et à 3 % de ceux qui l'ont reçu comme traitement définitif.

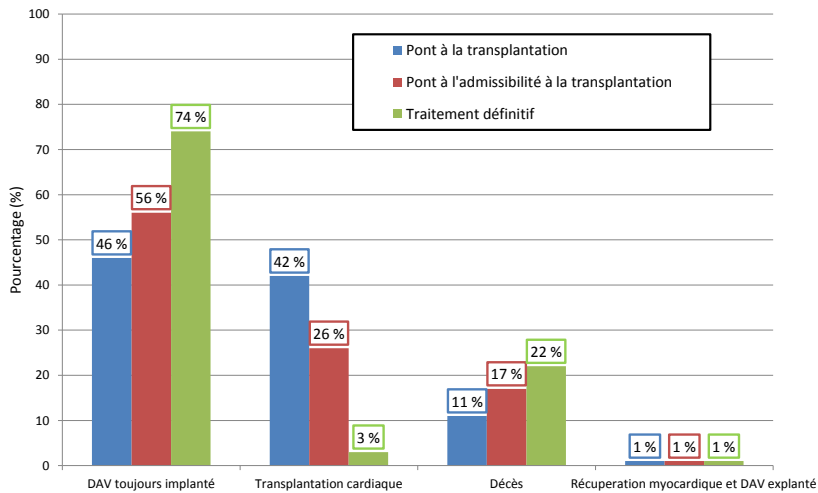
5.2.2 Thèmes généraux liés à la sélection des patients

La liste ci-dessous présente les thèmes généraux relevés dans la littérature traitant de la sélection des patients.

- Il faut choisir très soigneusement les patients qui recevront un DAV [McKelvie *et al.*, 2011; Francis *et al.*, 2010; HAS, 2008].

Selon les lignes directrices canadiennes en matière d'insuffisance cardiaque, le patient doit être atteint d'insuffisance cardiaque terminale réfractaire au traitement médical optimal, mais son espérance de vie doit par ailleurs être bonne (cet énoncé se fonde sur des données probantes de qualité modérée) [McKelvie *et al.*, 2011]. La HAS [2008] précise qu'une espérance de vie de moins de deux ans attribuable à d'autres comorbidités constitue une contre-indication à l'utilisation d'un DAV.

Figure 3 Résultats cliniques à 1 an après l'implantation d'un DAV non pulsatile (registre INTERMACS), par indication clinique au moment de l'implantation



Source : Kirklin *et al.*, 2012.

- Selon les lignes directrices canadiennes [McKelvie *et al.*, 2011], les patients admissibles à l'implantation d'un DAV sont les suivants :
 1. ceux en attente d'une transplantation cardiaque et dont l'état se détériore ou qui ne sont pas par ailleurs susceptibles de survivre jusqu'à ce qu'on trouve un donneur compatible (selon des données probantes de qualité modérée);
 2. ceux chez qui la transplantation cardiaque est contre-indiquée, mais qui pourraient y devenir admissibles après l'utilisation d'un DAV (selon des données probantes de faible qualité);
 3. des patients non admissibles à la transplantation qui ont été spécialement choisis (selon des données probantes de qualité modérée); dans ce dernier groupe, l'ACCF/AHA affirment que l'implantation d'un DAV est raisonnable si le risque estimé de mortalité à 1 an est supérieur à 50 % si l'on administre au patient uniquement un traitement médical [Hunt *et al.*, 2009].
- L'évaluation de l'admissibilité d'un patient à la transplantation cardiaque et à l'utilisation d'un DAV exige une grande expérience de la part du clinicien traitant ainsi que d'excellentes compétences et un bon jugement [Francis *et al.*, 2010].
- Les critères précis de sélection des patients candidats à l'implantation d'un DAV varient souvent d'un établissement à l'autre [Khazanie et Rogers, 2011], ce qui soulève des questions quant à l'équité en matière d'accès (voir la section 5.3). Bien que les outils de prédiction des

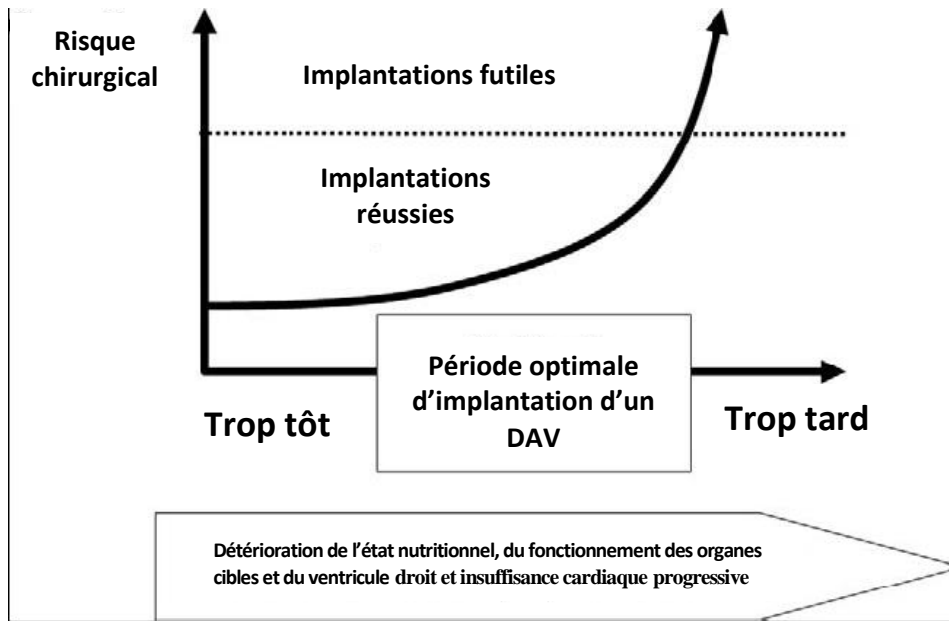
risques et les critères détaillés relatifs à l'inscription sur la liste d'attente d'une transplantation cardiaque soient validés et généralement acceptés, il n'existe pas de consensus quant à la sélection des candidats à l'implantation d'un DAV [Lund *et al.*, 2010].

- Il est important de bien choisir le moment de l'implantation du DAV afin d'obtenir des résultats positifs [Lund *et al.*, 2010]. Si la décision est prise trop tard, le traitement peut être futile. La figure 4 est une représentation graphique du moment optimal d'implantation d'un DAV [Lietz et Miller, 2008]. Le risque chirurgical sur l'axe vertical représente la probabilité de voir mourir le patient à l'hôpital à la suite de l'implantation chirurgicale du DAV. Selon la courbe présentée dans cette figure, plus le dispositif est implanté tard durant l'évolution de la maladie, plus le risque chirurgical est élevé. Aussi, un risque chirurgical élevé peut rendre l'implantation inutile. Même si le patient survit à cette chirurgie initiale, une implantation pratiquée trop tard peut entraîner de piètres résultats.

Tel qu'indiqué à la section 5.2.1, les améliorations technologiques et cliniques se sont accompagnées d'une tendance à cibler les patients atteints d'insuffisance cardiaque dont l'état est moins grave (qui sont aux prises avec une insuffisance moins grave du ventricule droit et des organes cibles, par exemple) [Lund *et al.*, 2010]. De plus en plus, l'évolution de l'insuffisance cardiaque et la détérioration de l'état du patient sont reconnus comme étant relativement imprévisibles. Jusqu'à 40 % des patients inscrits sur la liste d'attente d'une transplantation et jugés stables (c.-à-d. ne dépendant pas d'un traitement inotrope et vivant généralement à la maison) peuvent voir leur état détériorer et devoir subir une transplantation d'urgence ou, le cas échéant, l'implantation d'un DAV afin de survivre [Mokadam *et al.*, 2006]. Étant donné les difficultés liées à la prédiction de l'évolution de l'insuffisance cardiaque ainsi que le nombre croissant de patients très malades en attente d'une transplantation, il faut réévaluer l'admissibilité à la transplantation cardiaque fréquemment; il est également important d'évaluer l'admissibilité de tels patients à l'assistance cardiaque mécanique [Mancini et Lietz, 2010].

Une nouvelle question surgit actuellement : devrait-on donner un DAV à un patient avant que celui-ci n'ait besoin d'un traitement chronique aux inotropes [Lund *et al.*, 2010]? Un essai clinique randomisé portant sur le dispositif HeartWare® est prévu, mais le recrutement n'avait pas encore débuté en janvier 2012.

Figure 4 Représentation graphique du moment optimal d'implantation d'un DAV



Source: Lietz et Miller [2008] (traduction libre).

5.2.3 Commentaires généraux sur les indications et les contre-indications liées aux DAV

L'évaluation d'un patient avant la prise d'une décision quant à l'implantation d'un DAV doit tenir compte des aspects suivants : gravité de l'insuffisance cardiaque, facteurs cardiaques et anatomiques (p. ex., fonction ventriculaire droite, fonction valvulaire, arythmies, surface corporelle), admissibilité à la transplantation cardiaque, antécédents chirurgicaux, considérations non cardiaques (p. ex., comorbidités, facteurs psychosociaux, âge) et risque chirurgical lié à l'implantation du DAV [McKelvie *et al.*, 2011; Lietz et Miller, 2009]. Les profils INTERMACS (énumérés au tableau 3) ont été proposés pour classer les différents niveaux de gravité de l'insuffisance cardiaque de classe IV (NYHA) [Kirklin *et al.*, 2011; Lietz et Miller, 2009; Wilson *et al.*, 2009]. Les plus récentes lignes directrices canadiennes appuient ces profils [McKelvie *et al.*, 2011]. La période approximative durant laquelle il faut prendre une décision quant à l'utilisation d'un DAV varie; elle peut durer plusieurs heures (profil 1), plusieurs jours (profil 2), quelques semaines (profil 3), de plusieurs semaines à quelques mois (profils 4 et 5) ou plusieurs mois (profil 6) [Mancini et Lietz, 2010; Wilson *et al.*, 2009].

Il existe divers scores de risque composés qui tiennent compte de la mesure des facteurs hémodynamiques et de la fonction des organes cibles afin d'évaluer le risque chirurgical et contribuer à la sélection des patients quant à l'implantation d'un DAV, mais ces scores n'ont pas été validés de façon prospective (p. ex., le score APACHE II [*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*], le *Heart Failure Survival Score*, le *Cleveland Clinic Risk Scale*, le *Seattle Heart Failure Model* et le *Destination Therapy Risk Score*) [Khazanie et Rogers, 2011; Lietz et Miller, 2009; Wilson *et al.*, 2009]. Une analyse approfondie de ces scores dépasse la portée du présent rapport.

Les critères cliniques généraux d'admissibilité à l'implantation d'un DAV selon les lignes directrices canadiennes [McKelvie *et al.*, 2011] sont énumérés au tableau H1 de l'annexe H. L'annexe I

présente les critères précis d'inclusion et d'exclusion des patients recevant un DAV qui ont été employés dans les études de recherche mentionnées au chapitre 3. Les patients qui peuvent devenir des candidats à l'implantation d'un DAV sont généralement évalués dans un centre de transplantation cardiaque, leur cardiopathie avancée est habituellement prise en charge sur le plan médical et parfois, sur le plan chirurgical (sans DAV) [Wilson *et al.*, 2009]. Si les patients sont réfractaires au traitement classique, ils sont évalués et, s'il y a lieu, ils sont inscrits sur la liste d'attente d'une transplantation cardiaque. Certains patients ne sont pas de bons candidats à une transplantation cardiaque. D'autres ne sont pas de bons candidats à l'implantation d'un DAV. Les contre-indications à ces deux interventions se chevauchent parfois, comme les listes présentées ci-dessous en témoignent [Khazanie et Rogers, 2011; Lund *et al.*, 2010; Mancini et Lietz, 2010; Wilson *et al.*, 2009; HAS, 2008]. Il est important de noter que certaines contre-indications énumérées ci-dessous peuvent être considérées comme relatives plutôt qu'absolues.

Exemples de contre-indications à la transplantation cardiaque et à l'implantation d'un DAV :

- Obésité morbide;
- Maladie générale associée à une espérance de vie de moins de deux ans même après une transplantation cardiaque ou l'implantation d'un DAV;
- Infection évolutive;
- Sous-nutrition (p. ex., indice de masse corporelle inférieur à 18 kg/m²);
- Hypertension artérielle pulmonaire fixée;
- Maladie avancée des organes cibles (p. ex., dysfonctionnement rénal ou hépatique chronique);
- Âge avancé³⁸;
- Limitations psychosociales (plus fréquentes dans le cas de l'implantation d'un DAV, en raison de l'incapacité à assurer l'entretien du dispositif et du câble percutané ou à veiller au bon fonctionnement du dispositif et à interpréter les alarmes).

Exemples de facteurs qui diminuent la probabilité de trouver une greffe cardiaque compatible :

- Groupe sanguin O (selon le système des groupes sanguins ABO);
- Implantation d'un DAV par le passé³⁹, en cas d'allosensibilisation.

Exemples de contre-indications propres à l'implantation d'un DAV :

- Faible surface corporelle (moins de 1,2 à 1,5 m²);
- Soutien social limité;
- Pathologies cardiovasculaires (p. ex., insuffisance valvulaire aortique qui ne se prête pas bien à un traitement, sténose mitrale intraitable, IC droite ne survenant pas à la suite d'une IC gauche).

38 Cet exemple en particulier peut varier d'une région à l'autre. En France, la HAS a décidé de lever la contre-indication chez les patients de 70 ans et plus en raison des dernières données analysées chez ces patients [HAS, 2012] (voir le tableau H1).

39 La présence d'un DAV rend également une transplantation cardiaque plus complexe sur le plan technique et peut accroître la possibilité de rejet de la greffe cardiaque [Al-Mohaisen *et al.*, 2011].

Selon les critères de statut du *Canadian Cardiac Transplant Network* relatifs à l'inscription de patients adultes sur la liste d'attente d'une transplantation cardiaque, le groupe auquel la deuxième priorité (statut 4) est accordée comprend les patients dont le DAV fait défaut ou qui présentent une complication liée au dispositif [Al-Mohaissen *et al.*, 2011]⁴⁰. Le groupe de niveau inférieur (statut 3,5) comprend les patients qui reçoivent un inotrope à forte dose ou de multiples inotropes à l'hôpital et qui ne sont pas candidats à l'implantation d'un DAV ou pour qui aucun DAV n'est disponible. Les patients qui portent un DAV qui fonctionne bien et qui ne cause aucune complication se trouvent dans le groupe inférieur suivant (statut 3), avant les groupes de plus faible priorité (statuts 2 et 1).

5.3 Considérations éthiques et perspectives du patient

À la suite de notre évaluation de la littérature pertinente (incluant les rapports existants d'évaluation des technologies de la santé), de nos discussions avec le Comité scientifique DAV constitué de cliniciens québécois et de la revue externe de notre texte par une éthicienne clinique et avocate québécoise indépendante, nous avons énuméré, dans la section qui suit, divers enjeux liés à l'éthique et à la perspective du patient dont il faut tenir compte. L'implantation d'un dispositif d'assistance ventriculaire (DAV) comme le HeartMate II® (HM II) ou le HeartWare® soulève bien des questions d'ordre éthique et comporte de nombreuses implications pour le patient, sa famille et ses proches aidants, les professionnels de la santé et le système de santé.

Les DAV, comme le HM II, constituent une ressource rare dans le système de santé à payeur public du Québec en raison de leur coût. Ainsi, comme dans le cas d'une pénurie de greffes cardiaques dans un programme de transplantation, il faut utiliser des critères de sélection pour déterminer quel patients recevront un DAV [Eshelman *et al.*, 2009]. Les décisions relatives à l'inscription d'un patient donné sur la liste d'attente d'une transplantation cardiaque sont prises en fonction de critères que l'on sait ou que l'on croit associés à un résultat. Autrement dit, des ressources rares sont affectées aux personnes les plus susceptibles d'en tirer profit. Il est nécessaire que l'expertise clinique aide les instances gouvernementales à établir ces critères.

En plus des critères de sélection des candidats au DAV qui sont fondés sur les caractéristiques physiques et médicales (p. ex., la surface corporelle et les comorbidités), il faut également tenir compte des facteurs psychosociaux [Eshelman *et al.*, 2009]. Comme dans le cas des patients qui subissent une transplantation cardiaque, les patients qui reçoivent un DAV doivent prendre de nombreux médicaments, maintenir des relations adéquates avec leurs médecins pour faciliter les soins à long terme, se présenter à des rendez-vous, subir de fréquentes analyses de laboratoire, faire surveiller leur fonction cardiaque et se soumettre à des évaluations cliniques, surveiller la survenue d'infections et faire traiter rapidement toute complication. Les patients qui reçoivent un DAV doivent également accomplir de nombreuses tâches techniques liées à l'équipement (p. ex., reconnaître les alarmes et y réagir, changer les piles, effectuer des tests sur le système, tenir les composantes à l'abri de l'humidité) et doivent éviter les mouvements extrêmes et les surtensions. Les capacités cognitives, les stratégies d'adaptation et le soutien social sont donc très importants [Brush *et al.*, 2010]. Les personnes concernées par ce soutien social devront être très disponibles et consacrées à l'entretien technique du dispositif. Le patient aura peut-être besoin de soutien de la part de l'organisation ou d'accompagnement à ses nombreux rendez-vous, nécessaires au suivi médical.

40 En ordre décroissant de priorité, les statuts sont : 4S; 4; 3,5; 3; 2 et 1.

Il faut s'assurer d'établir des critères de sélection relativement aux patients candidats à l'implantation d'un DAV qui soient aussi objectifs que possible et qui puissent donc être employés de la même façon par tous les médecins dans tous les centres. De cette façon, l'accès à l'intervention est juste [Dudzinski, 2006]. Les critères d'inclusion et d'exclusion doivent être définis par écrit et justifiés de façon explicite en fonction des plus récentes données probantes médicales. Il est raisonnable de laisser au médecin une certaine subjectivité quant à son opinion vis-à-vis de l'admissibilité des patients, mais la décision finale doit résulter d'un consensus entre au moins deux cliniciens évaluateurs. Il faut ensuite discuter de cette décision de façon explicite avec le patient.

Il faut s'assurer, dans la mesure du possible, de réduire au minimum la prestation de soins « futiles » aux patients atteints d'insuffisance cardiaque [Allen *et al.*, 2012; Brush *et al.*, 2010]. Autrement dit, il faut éviter d'offrir des soins inappropriés et disproportionnés, qui prolongeraient indûment la vie sans en améliorer la qualité ou occasionnant des effets négatifs importants pour le patient. Cela vient appuyer l'importance du choix du moment de la recommandation et de l'évaluation des patients et de l'implantation du dispositif pendant une période de l'évolution de l'insuffisance cardiaque et de la trajectoire de fin de vie durant laquelle les patients sont encore susceptibles de tirer profit d'une assistance circulatoire mécanique.

La notion de « ce qui peut être fait » n'équivaut pas à la notion de « ce qui devrait être fait » [Kirkpatrick *et al.*, 2010]. On voit souvent surgir un conflit entre ces notions dans les cas d'insuffisance cardiaque chronique. De nombreux patients atteints d'insuffisance cardiaque terminale tirent des avantages liés à la survie et à la qualité de vie de l'emploi de dispositifs comme les DAV, mais le recours à de tels dispositifs peut prolonger le processus de la mort. Les désirs et les attentes du patient revêtent une importance capitale en ce qui a trait à la décision d'effectuer ou non l'implantation. Il faut respecter le droit d'un patient de « mourir dignement ». « Mourir dans la dignité » doit aussi signifier que les professionnels de la santé ne sentent pas qu'ils participent à des soins inappropriés, et qu'ils font des interventions qui ne sont pas dans le meilleur intérêt du patient même si cela signifie que le patient en mourra.

Plusieurs facteurs peuvent avoir un effet sur l'accès aux DAV [ANZHSN, 2004; Giacomini *et al.*, 2001]. Il faut tenir compte des soins et des ressources disponibles dans la région d'où provient le patient. Le patient vivant avec un DAV a besoin de services médicaux généralement fournis par les centres hospitaliers spécialisés. Une trop grande distance entre le domicile du patient et l'hôpital peut influencer négativement sur la prise en charge des complications. Après l'implantation d'un DAV, il faut favoriser la cohérence et la continuité des soins avec les établissements de la région de résidence du patient. Les médecins et les premiers intervenants dans la région où habite le patient doivent avoir reçu la formation nécessaire pour offrir des soins à un patient porteur d'un DAV [Rizzieri *et al.*, 2008]. L'implantation d'un DAV peut également avoir des conséquences négatives sur la situation financière d'un patient si l'intervention entraîne une perte de revenus ou d'emploi ou si elle occasionne des frais de déplacement élevés en raison des fréquents rendez-vous de suivi médical ou des hospitalisations imprévues pour traiter des complications. À cet égard, une évaluation psychosociale et l'intervention d'une travailleuse sociale est essentielle et doit faire partie de l'évaluation de l'équipe multidisciplinaire.

Outre la survie, il est important de se demander dans quelle mesure la qualité de vie du patient atteint d'insuffisance cardiaque terminale sera améliorée après l'implantation d'un DAV [Allen *et al.*, 2012]. Il faut également tenir compte de la possibilité de complications fréquentes et de mort subite. D'après les études que nous avons passées en revue au chapitre 3, la qualité de vie de nombreux patients s'est améliorée à la suite de l'implantation (comme pont à la transplantation

et comme traitement définitif). Il est important de se rappeler que certains patients qui ont connu de l'essoufflement, de la fatigue et une piètre qualité de vie associés à l'insuffisance cardiaque pourraient vouloir envisager des options thérapeutiques qui réduisent la durée de survie, mais qui leur permettent de se sentir mieux [Maclver *et al.*, 2008].

Il est primordial d'obtenir le consentement pleinement éclairé du patient avant de procéder à l'implantation d'un DAV étant donné les risques liés à l'intervention et le fardeau possible pour le patient, sa famille et ses proches aidants [Allen *et al.*, 2012; Eshelman *et al.*, 2009; Rizzieri *et al.*, 2008; Dudzinski, 2006]. Le consentement éclairé dépasse largement la simple mention des risques et avantages de l'intervention. Pendant les discussions qui précèdent l'implantation, il est essentiel de s'assurer que le patient comprend bien l'incertitude quant à l'efficacité à long terme et à la durabilité du dispositif et qu'il est conscient du risque de complications graves et d'hospitalisations imprévues, ainsi que de la possibilité d'avoir à faire remplacer le dispositif [Rizzieri *et al.*, 2008]. Dans le cas des patients qui reçoivent un DAV comme pont à la transplantation, l'emploi du dispositif avant une transplantation cardiaque accroît le risque d'allosensibilisation, phénomène qui, à son tour, réduit les chances de trouver une greffe cardiaque et augmente la mortalité et la morbidité après la transplantation [Al-Mohaisen *et al.*, 2011].

Il est important que le patient tienne bien compte du besoin d'adapter ses habitudes de vie à long terme, de la nécessité d'entretenir le dispositif et de la perte relative de son autonomie [Eshelman *et al.*, 2009; Hallas *et al.*, 2009]. Certains patients qui reçoivent un DAV craignent constamment que le dispositif fasse défaut, voient leur routine familiale perturbée par de fréquentes hospitalisations, expriment des préoccupations quant à leur apparence physique lorsqu'ils portent le dispositif et doivent restructurer leur vie professionnelle et sociale en raison de leurs limites physiques et de leur traitement médical strict [Hallas *et al.*, 2009].

Pour illustrer le processus d'information qui mènera au consentement ou au refus du patient, quelques exemples des autres questions à considérer sont :

- Comment le patient comprend-t-il son problème de santé, son pronostic et les traitements disponibles et quelles sont ses croyances à cet égard?
- Quelles sont ses craintes en lien avec certaines interventions? Lesquelles accepterait-il? Lesquelles refuserait-il?
- Comment le patient définit-il le terme « qualité de vie »?
- Quelles sont les valeurs qui guident le patient, par exemple pour ce qui est de la souffrance, de la fin de vie?
- Le patient a-t-il des croyances particulières (religieuses, spirituelles, culturelles ou morales)? Quelle est sa conception de la médecine, du rôle des professionnels de la santé?
- Quels aspects de sa vie ont le plus de valeur? Lesquels serait-il prêt à perdre tout en continuant de vivre?
- Quelles sont les relations qui importent pour le patient?
- Comment envisage-t-il les derniers moments de sa vie?

Les questions ci-dessus peuvent aussi guider la discussion avec les proches, lorsque le patient n'est plus en mesure de s'exprimer pour lui-même. C'est par les réponses obtenues à ces questions que les intervenants et les proches seront en mesure de remplir adéquatement leurs obligations respectives relativement au consentement substitué. Lorsqu'un proche doit consentir à des soins pour un patient devenu inapte, ou les refuser, il doit s'assurer, en vertu de la loi, que

les soins proposés soient bénéfiques et opportuns, que les risques ne sont pas hors de proportion par rapport aux bienfaits espérés et que, dans la mesure du possible, ces soins ou ce refus de soins respectent les volontés du patient.

Dudzinski [2006] donne un aperçu des sujets dont le médecin traitant doit discuter avec le patient et sa famille ou d'autres proches aidants avant l'implantation d'un DAV :

- Toutes les options de traitement possibles et leurs implications, y compris toutes les formes de soins palliatifs;
- Les objectifs du traitement au moyen d'un DAV;
- Les attentes quant à la vie quotidienne après l'implantation du DAV;
- Le risque prévu de défaillance du dispositif et du système, les effets que le patient risque de ressentir pendant une défaillance typique et les procédures d'intervention en cas d'urgence;
- Les critères liés au remplacement du dispositif et le risque associé à cette intervention, y compris les cas dans lesquels un remplacement ne serait pas offert;
- Les préférences du patient en cas de complications qui entraîneraient raisonnablement la désactivation du dispositif, les décisions de fin de vie et les stratégies de prise en charge de la douleur et des symptômes si le dispositif était désactivé (la désactivation est détaillée ci-après).

Le document préparé par Rizzieri et ses collaborateurs [2008] présente une liste détaillée des exigences liées au consentement éclairé (propre à l'emploi d'un DAV comme traitement définitif) qui comprend le contenu informatif (qui traite des thèmes abordés ci-dessus) ainsi que des suggestions d'outils de communication et de moyens pour vérifier la compréhension par le patient de l'information qui lui a été donnée. Il est recommandé que les personnes suivantes participent au processus d'obtention du consentement éclairé : le patient et toute personne qui peut parler en son nom (c.-à-d., son représentant qui peut donner le consentement substitué), les aidants (époux, enfant majeur, proche, etc.), l'omnipraticien, le cardiologue, le chirurgien cardiovasculaire, le spécialiste en soins palliatifs, un représentant des services sociaux et, si le patient le souhaite, un membre du clergé. Au Québec, la participation de l'infirmière praticienne spécialisée en cardiologie, l'infirmière de suivi systématique, l'infirmière pivot ou la conseillère en soins spécialisés serait importante dans les situations complexes. Idéalement, les personnes-ressources formées en éthique devraient être consultées et parfois même intégrées aux équipes multidisciplinaires.

La participation précoce de spécialistes en soins palliatifs au processus d'obtention du consentement éclairé est recommandée, tout particulièrement dans les cas où le DAV est employé comme traitement définitif, en raison de la nature invasive de l'intervention (chirurgie à cœur ouvert), du fardeau subséquent lié à l'utilisation du dispositif pour le patient et les proches aidants, du potentiel élevé de complications entraînant un déclin prématuré de la qualité de vie et finalement, de l'évolution de l'insuffisance cardiaque ou des états comorbides [Allen *et al.*, 2012; Rizzieri *et al.*, 2008].

Il existe de bons arguments pour ne pas offrir de DAV aux patients qui n'ont pas la capacité de consentir volontairement à l'implantation, étant donné qu'ils ne peuvent pas soupeser les avantages et les inconvénients et que d'autres choix de fin de vie sont moins exigeants [Allen *et al.*, 2012; Dudzinski, 2006]. Cela appuie la limitation de l'emploi du HM II et du HeartWare® aux situations autres que celles où le patient ne peut pas être consulté (p. ex., lorsque le dispositif est employé en cas d'urgence comme « pont à la récupération de la fonction myocardique » en situation de choc cardiogénique).

L'éducation des patients, de leur famille et de leurs proches aidants quant à l'utilisation du dispositif doit être la même dans tous les centres où est pratiquée l'implantation de DAV [Eshelman *et al.*, 2009]. Les proches aidants doivent faire preuve d'une grande vigilance et recevoir une formation complète sur le dispositif [Rizzieri *et al.*, 2008].

En plus de surveiller d'autres éléments (comme la fonction du cœur et des organes cibles) à la suite de l'implantation d'un DAV, il est recommandé de faire le suivi régulier de l'état cognitif du patient afin de s'assurer que sa capacité à poursuivre des traitements complexes demeure inchangée [Eshelman *et al.*, 2009]. Il est aussi recommandé de surveiller son état émotif [Hallas *et al.*, 2009]. La surveillance du fardeau des proches aidants est également importante.

Les patients qui reçoivent un DAV comme traitement définitif sont susceptibles d'être symptomatiques pendant une plus longue période avant l'implantation que les patients qui reçoivent le dispositif comme pont à la transplantation [Eshelman *et al.*, 2009]. Chez les patients qui reçoivent le DAV comme traitement définitif, l'espoir et le soulagement précoces associés à l'implantation du dispositif peuvent mener à une qualité de vie stable qui ne change pas ou à une lente détérioration au fur et à mesure que l'insuffisance cardiaque continue d'évoluer. Ils peuvent être fâchés, déçus ou lésés par leur inadmissibilité à la transplantation. Les patients qui reçoivent le DAV comme pont à la transplantation sont susceptibles de voir le dispositif comme une solution temporaire et sont généralement pleins d'espoir vis-à-vis de la transplantation qu'ils doivent subir. Toutefois, étant donné la pénurie persistante de greffes cardiaques et les temps d'attente accrus, les caractéristiques médicales et psychologiques des patients qui reçoivent un DAV comme pont à la transplantation pourraient commencer à ressembler davantage à celles des patients qui reçoivent le dispositif comme traitement permanent (définitif) [Brush *et al.*, 2010].

Bien que les DAV soient efficaces pour prolonger la vie en maintenant la circulation en présence d'insuffisance cardiaque terminale, ils ne semblent pas enrayer la cardiopathie sous-jacente ou d'autres pathologies reliées [Allen *et al.*, 2012; Mueller *et al.*, 2010; Rizzieri *et al.*, 2008; Dudzinski, 2006]⁴¹. Avant l'implantation, il est essentiel d'établir un plan de soins bien documenté (*documented advanced care planning*) de façon générale et, tout particulièrement, de discuter de la désactivation du DAV, surtout lorsque le dispositif est employé comme traitement permanent [Allen *et al.*, 2012; Kirkpatrick *et al.*, 2007]. Il est nécessaire de présenter des scénarios détaillés afin de cerner les préférences du patient [Dudzinski, 2006].

Il est important de soulever les questions liées à la désactivation qui sont énumérées ci-dessous :

- Il n'est pas rare que des patients demandent de cesser l'emploi du DAV. D'après les résultats d'une étude, 21 % des patients qui ont reçu un DAV entre 2003 et 2009 (ou des personnes qui parlaient en leur nom) ont demandé que l'emploi du dispositif cesse [Mueller *et al.*, 2010].
- Il existe un consensus bien établi sur les plans éthique et juridique selon lequel les patients ou les personnes qui parlent en leur nom peuvent, de façon autonome, demander la cessation de tout traitement de maintien en vie qui est inefficace ou qui, selon eux, offre plus d'inconvénients que d'avantages, même si la mort surviendrait inévitablement peu de temps après (la ventilation artificielle ainsi que l'hydratation et l'alimentation artificielles constituent d'autres exemples) [Mueller *et al.*, 2010]. La cessation de l'emploi d'un DAV ne

41 Il est possible qu'un dispositif d'assistance ventriculaire gauche (DAVG) cause un « remodelage inverse » du ventricule gauche qui pourrait améliorer la contractilité du myocarde [Eshelman *et al.*, 2009]; toutefois, chez la plupart des patients atteints d'insuffisance cardiaque avancée réfractaire au traitement médical optimal et aux autres traitements chirurgicaux, il est raisonnable de considérer la maladie comme irréversible et l'emploi d'un DAV, comme un traitement non curatif.

soulève pas les mêmes préoccupations que la cessation d'un traitement substitutif (qui en vient littéralement à faire partie du patient) : en comparaison, le retrait d'une valve ou d'un organe constituerait une intervention invasive et douloureuse qui créerait une nouvelle pathologie (une plaie chirurgicale).

- La cessation de l'emploi d'un DAV se distingue du suicide assisté et de l'euthanasie [Mueller *et al.*, 2010; Dudzinski, 2006], étant donné que la cause immédiate de la mort n'est pas une nouvelle pathologie liée à la prescription ou à l'administration d'une substance visant à mettre fin à la vie, mais dépend plutôt de l'insuffisance cardiaque sous-jacente qui est déjà présente. Dans le cas de la désactivation d'un DAV, l'intention est la cessation du traitement, intervention qui retarde l'évolution naturelle d'une maladie terminale. Cet argument fait la distinction entre le fait de tuer un patient et le fait de lui permettre de mourir. Ainsi, un patient a le droit de refuser de poursuivre un traitement auquel il avait consenti. Toutefois, sur le plan juridique, le consentement explicite du patient (ou de la personne qui parle en son nom) est nécessaire pour mettre fin au traitement.
- Le retrait chirurgical d'un DAV est une question complexe étant donné que la chirurgie est invasive, menace le pronostic vital et compromet le confort du patient [Dudzinski, 2006]. Le choix plus éthique est de débrancher la source d'alimentation du DAV.
- Étant donné que le fait d'éteindre un DAV peut aggraver ou précipiter la survenue de symptômes d'insuffisance cardiaque (ou, dans le cas d'un dispositif à écoulement constant, de symptômes semblables à ceux de l'insuffisance aortique aiguë), les patients et les personnes qui parlent en leur nom doivent être informés de ces effets possibles et des mesures palliatives qui s'offrent à eux [Mueller *et al.*, 2010]. Idéalement, une équipe multidisciplinaire doit participer à la planification préalable des soins, dans le cadre de laquelle il y a une collaboration étroite entre les spécialistes en soins cardiovasculaires, les médecins généralistes, les cliniciens spécialisés en soins palliatifs et, le cas échéant, les gériatres [Allen *et al.*, 2012; Kirkpatrick *et al.*, 2007]. Les cliniciens qui ont de l'expérience en soins palliatifs sont les personnes les mieux placées pour présenter les options de soins aux patients et aux proches aidants [Rizzieri *et al.*, 2008]. Il importe de poursuivre les soins palliatifs après l'implantation pour que les spécialistes puissent, au besoin, offrir des conseils aux patients, au fur et à mesure que de nouveaux problèmes physiques, psychologiques et sociaux apparaissent ou que les préférences des patients changent.
- Dans le cadre d'une étude menée par Brush et ses collègues auprès de 20 patients atteints d'insuffisance cardiaque qui ont participé activement à des discussions de fin de vie, 17 d'entre eux ont décidé de faire éteindre leur DAV [Brush *et al.*, 2010]. Parmi les facteurs qui ont mené à cette décision, notons la diminution de la capacité fonctionnelle, l'aggravation des comorbidités existantes ou la survenue de nouvelles comorbidités (infection, troubles neurologiques, cancer, insuffisance rénale, entre autres), la défaillance imminente de la pompe et la limitation des interactions familiales en raison de la diminution des capacités neurocognitives. Une franche discussion avec les membres de l'équipe d'assistance cardiaque mécanique a été un élément clé du processus décisionnel. Tous les proches aidants ont exprimé leur soulagement quant à l'existence d'un plan détaillé pour la cessation de l'emploi de la pompe et l'instauration de mesures permettant de pallier les symptômes précédant le décès.

Un plan de soins ou un plan d'intervention devrait permettre d'aborder certaines directives anticipées selon l'apparition de certaines situations de même que la désactivation éventuelle de l'appareil. Toutefois, contrairement aux États-Unis ou à certaines provinces canadiennes, le

Québec n'a pas de directives dites « anticipées », où le patient détermine à l'avance ce qu'il désire comme soins dans certaines circonstances. Le patient peut rédiger un document, mais cela n'a pas la même portée légale qu'ailleurs et ne peut donc pas « contraindre » les soignants de la même façon. Il importe donc de prendre le temps de parler avec le patient et ses proches et de présenter les options, même celle de ne pas implanter le dispositif. Il faut accompagner le patient et faire en sorte d'éclairer ses choix en fonction de ses objectifs de vie.

Une fois l'implantation d'un DAV effectuée, le système de santé est responsable de l'entretien du dispositif, y compris le remplacement possible d'un dispositif qui fait défaut. Un patient résidant au Québec peut se faire implanter un DAV à l'extérieur du système provincial à payeur public, dans le cadre soit d'un traitement médical en clinique privée, soit d'une activité de « tourisme médical » [McGregor, 2000]. Si un tel patient n'assume pas tous les coûts subséquents liés au DAV (comme les services médicaux nécessaires à la prise en charge de complications), c'est le système public qui devra les assumer.

L'implantation d'un DAV qui aurait été effectuée dans un contexte privé ou de « tourisme médical » mérite une attention particulière :

- Un médecin qui sait que son patient envisage d'aller se faire soigner à l'étranger aurait intérêt à bien informer son patient, mais aussi à lui indiquer l'importance qu'il se renseigne adéquatement pour s'assurer de la qualité et de la sécurité de l'intervention qu'il subira ailleurs. Les appareils et les médicaments donnés peuvent être différents.
- Le médecin du Québec auprès de qui le patient traité ailleurs voudrait revenir pour le suivi post-implantation voudra avoir un compte-rendu de l'intervention effectuée et un résumé du dossier constitué là-bas.
- Bien que le système public ait en effet certaines obligations quant aux soins, il importe de ne pas déresponsabiliser les patients quant à leur participation aux soins, autant que possible.

6 CONTEXTE QUÉBÉCOIS ET COMPARAISON AVEC D'AUTRES RÉGIONS

Selon la Société québécoise d'insuffisance cardiaque, il y a 49 cliniques d'insuffisance cardiaque au Québec et 7 cliniques satellites, distribuées dans chaque région sociosanitaire, sauf dans les 3 régions du nord du Québec (voir la figure J1 de l'annexe J)⁴². Parmi ces cliniques, huit se trouvent dans des centres disposant d'un service de chirurgie cardiaque (dont trois centres de transplantation cardiaque) et cinq, dans des centres dotés uniquement d'une salle d'hémodynamie. Les conditions de fonctionnement relatives aux plateaux techniques ou aux ressources humaines sont d'une grande hétérogénéité. Dans plus d'une trentaine de centres hospitaliers, les patients inscrits dans un programme clinique d'IC sont suivis par l'intermédiaire d'un dossier médical électronique utilisé dans un réseau informatique en mode Web.

Au Québec, l'utilisation des DAV aux fins de traitement de l'IC terminale a fait l'objet d'une évaluation par le Conseil d'évaluation des technologies en santé (CETS) [McGregor, 2000] ainsi que de trois rapports publiés par le RQCT (en 2002, 2003, et 2010). Le rapport du CETS note qu'avant de recourir à la technologie, il est essentiel de prendre des décisions à l'égard de plusieurs points importants :

- L'approbation d'un programme d'implantation devrait être conditionnelle à un engagement à fournir, par le biais d'un registre, des données pertinentes de nature clinique et relatives aux coûts.
- Pour s'assurer d'un développement optimal des compétences, le DAV devrait être limité aux établissements qui procèdent déjà à des transplantations cardiaques, du moins initialement.
- Les établissements qui possèdent un programme d'implantation des DAV devraient établir un réseau de communication fonctionnel avec d'autres centres de chirurgie cardiaque. Certains de ces centres devraient être dotés de systèmes pour faciliter le sauvetage et le transport des cas.
- Si un programme est introduit, son financement approprié devrait être assuré par une autre source que le budget régulier de l'établissement.
- Le programme d'implantation des DAV devrait être évalué soigneusement, à intervalles réguliers (au début, au moins à tous les trois ans)
- À moins qu'il n'y ait de compréhension réelle et une acceptation générale du coût de renonciation (ce que nous devons sacrifier pour pouvoir payer cette technologie), il sera difficile d'en arriver à de sages décisions et de les appliquer. Il sera donc nécessaire que les enjeux fondamentaux concernant le DAV puissent faire l'objet d'un débat approfondi et ouvert.

À la suite de ce rapport, le RQCT a été mandaté par le MSSS pour apporter des solutions pratiques aux recommandations du CETS. Le premier rapport du RQCT [2002] a fait état d'un total de 19 implantations de DAV (monoventriculaire gauche de Thoratec, Novacor et Abiomed) réalisées dans les trois centres hospitaliers qui disposaient d'un programme de transplantation cardiaque. Le RQCT a jugé que le pont à la transplantation était la seule indication actuellement démontrée.

42 Société québécoise d'insuffisance cardiaque (SQIC). Liste des cliniques d'insuffisance cardiaque au Québec [site Web]. Disponible à : <http://www.sqic.org/membres-et-specialistes/liste-des-cliniques-dinsuffisance-cardiaque-au-quebec/> (consulté le 25 janvier 2012).

Le RQCT [2002] a reconnu la nécessité d'établir des critères de sélection relatifs aux DAV et une collecte de données systématique et standardisée dans les trois centres de transplantation cardiaque qui offrent un suivi des résultats cliniques à long terme. Il a aussi recommandé que des ressources particulières soient prévues pour assurer la collecte et l'analyse des données par un centre universitaire doté d'une expertise en épidémiologie et en évaluation des technologies.

Le rapport suivant du RQCT, publié en 2003, a présenté un état de la situation sur l'utilisation des DAVG et a recommandé de maintenir la pratique clinique en cours, soit l'indication de pont à la transplantation. Le troisième rapport du RQCT a été publié en 2010 afin de considérer l'évolution technologique rapide des dispositifs et le coût élevé engendré par leur utilisation clinique. Selon ce rapport, le nombre de patients transplantés au Québec est resté relativement stable entre 2002 et 2008, avec une moyenne de 40 greffes par année (voir la figure J2) [RQCT, 2010]. Cependant, le nombre de DAVG (Thoratec, Novacor, Abiomed, Jarvik et HM II) implantés au Québec est passé de 29, en 2005, à seulement 9, en 2008 (voir la figure J3) [RQCT, 2010].

Le rapport du RQCT de 2010 a recommandé qu'un DAV soit offert à tous les patients en attente d'une transplantation cardiaque et qui présentent une détérioration clinique significative. Le nombre ciblé pour le Québec a été estimé à 30 implantations par année. Le rapport a aussi recommandé l'utilisation de DAV en tant que traitement définitif, avec un volume de dix cas par année dans chacun des trois centres de greffes (donc, 30 implantations, au Québec).

Les données de l'Institut canadien d'information sur la santé (ICIS) indiquent la distribution des patients sur la liste d'attente d'une greffe à la fin de chaque année, au Québec et ailleurs au Canada. En moyenne, entre 2008 et 2010 (voir la figure J4) au Québec⁴³ :

- 45 % des patients ont reçu une greffe cardiaque.
- 30 % des patients étaient encore activement en attente d'une greffe cardiaque et 8 % des patients n'étaient temporairement pas admissibles à une greffe.
- 7 % des patients sont décédés.
- 10 % des patients avaient été retirés de la liste à cause d'un changement dans leur état physique (presque toujours une détérioration).

Au Québec, entre les années 2006 et 2011, 38 à 53 patients (en termes absolus) par année étaient toujours en attente d'une greffe cardiaque, et le temps d'attente moyen avant la transplantation cardiaque s'élevait entre 140 et 326 jours⁴⁴.

La fiabilité des chiffres de l'ICIS est appuyée par le fait que la distribution des patients sur la liste d'attente d'une transplantation cardiaque au Québec est semblable à celle des autres provinces (voir la figure J4). Toutefois, ces chiffres ne font pas état de l'utilisation des DAV chez les patients sur la liste d'attente. Même si l'importance d'avoir un registre d'assistance cardiaque mécanique a déjà été reconnue depuis l'évaluation du CETS de 2000, il semble qu'il n'y ait pas d'informations disponibles sur le nombre d'implantations de DAV effectuées chez les patients sur les listes d'attente d'une transplantation cardiaque ni sur leurs résultats cliniques, et ce, ni au Québec, ni au Canada.

43 Les tableaux présentant les données de l'ICIS sont disponibles à : http://www.cihi.ca/CIHI-ext-portal/pdf/internet/report_stats2008_tab1_EN ; http://www.cihi.ca/CIHI-ext-portal/pdf/internet/REPORT_STATS2009_TAB1_EN ; http://www.cihi.ca/CIHI-ext-portal/pdf/internet/REPORT_STATS2010_PDF_EN (consultés le 6 mars 2012).

44 Transplant Québec. Statistiques 2011 [site Web]. Disponible à : http://transplantquebec.ca/QuebecTransplant_fr/PDF/Statistiques_2011.pdf (consulté le 6 mars 2012).

Par ailleurs, selon la publication officielle de l'*International Society for Heart Transplantation*, entre janvier 2002 et juin 2010, 19 % des 27 387 patients qui ont subi une transplantation avaient reçu un DAV [Stehlik *et al.*, 2011]. Selon les données du registre de transplantation de l'Australie et de la Nouvelle-Zélande, la proportion de patients sur la liste d'attente d'une greffe qui ont reçu un DAV a augmenté de 4 % à 29 % entre 2002 et 2010⁴⁵.

Selon l'information que les trois centres de transplantation cardiaque québécois ont fournie à l'INESSS, le nombre d'HM II implantés a augmenté pendant la période 2008-2011, passant de 6 à 26 (voir la figure J5). En 2011, la moitié des implantations de HM II a été réalisée dans un seul centre, ce qui suggère que le taux d'utilisation de DAV peut varier dans les trois centres. Une comparaison des taux récents d'utilisation de DAV par million d'habitants (voir le tableau 16) suggère que le taux actuel pour tout le Québec est plus élevé que celui de la France, du Royaume-Uni et de l'Ontario, inférieur à celui des États-Unis et très similaire à celui de la Colombie-Britannique. Il faut noter qu'aux États-Unis, le coût d'un DAV est remboursé par *Medicare* (programme d'assurance santé chez les personnes âgées de 65 ans et plus et chez les jeunes handicapés) sans égard à l'indication clinique (p. ex., pont à la transplantation, pont à la décision, traitement définitif). Cependant, en Colombie-Britannique et au Royaume-Uni [Birks, 2010], l'utilisation d'un DAV est remboursée uniquement si son indication est celle du pont à la transplantation. Si le taux d'utilisation des DAV au Québec tend à approcher le même niveau qu'aux États-Unis, environ 39 dispositifs seront implantés par année.

Tandis que nous n'avons pas les informations suffisantes pour préciser le nombre de DAV à cibler au Québec, nous pouvons estimer le coût minimal selon quelques scénarios possibles. Le tableau 17 illustre le coût moyen, à l'échelle provinciale, de l'achat de 30, 39, 45 et 60 DAV de type HM II (l'appareil, plus les accessoires). Le coût par DAV (129 500 \$ CA) provient de l'étude d'un centre hospitalier québécois de Goyal et Dubé [2012]. Le nombre de 30 DAV représente le maintien du nombre d'implantations actuel (26, en 2011) et suppose un budget de 3,9 millions \$. Si le taux d'utilisation au Québec tend à approcher le même niveau qu'aux États-Unis (voir le tableau 16), environ 39 DAV seront implantés par année, ce qui suppose un budget de 5 millions \$. Si les deux centres de transplantation les moins actifs actuellement commencent à implanter le même nombre de DAV que le centre le plus actif, le nombre total serait d'environ 45 et comprendrait un budget de 5,8 millions \$. Finalement, nous obtiendrions un coût de 7,8 millions \$ si 60 DAV, nombre proposé par le RQCT [2010], étaient implantés.

Le manque d'information concernant l'utilisation des DAV dans le cadre des soins relatifs à l'IC terminale et les résultats cliniques de ces patients rendent très difficile l'estimation du nombre de DAV implantables de longue durée nécessaires ou souhaitables dans la province. Le MSSS a déjà demandé une évaluation sur le terrain de l'utilisation des DAV; celle-ci fait partie du plan actuel de cinq ans (2008-2013) de l'Unité d'évaluation en cardiologie tertiaire de l'INESSS. Les résultats de cette évaluation sur le terrain permettront de dresser un portrait contemporain provincial du rôle du DAV de longue durée dans la prise en charge de l'IC terminale. L'information qui s'en dégagera aidera à préciser le nombre ciblé de DAV aux fins des soins de cette maladie, au Québec.

45 Australia and New Zealand Cardiothoracic Organ Transplant Registry (ANZCOTR). Fifteenth Annual Report 1984-2010. Sydney, Australie : ANZCOTR; 2010. Disponible à : <http://www.anzctr.org.au/uploadedFiles/1279001464281-56522.pdf> (consulté le 6 mars 2012).

Tableau 16 Taux d'utilisation des DAV au Québec, en comparaison avec d'autres régions

	États-Unis (2010) [Kirklin <i>et al.</i> , 2012]	France (2010) [HAS, 2010]	Royaume-Uni (2002-10**) [Emin <i>et al.</i> , 2011]	Colombie-Britannique (2011) ⁴⁶	Ontario (2011) ⁴⁷	Québec (2011)
Nombre de DAV implantés pendant l'année indiquée (ou moyenne**)	1 516	64	30	16	26	26
Population ⁴⁸ (millions)	308*	65	62	4,5	12,8	7,9
Taux de DAV par million habitants	4,9	1	< 1	3,5	2,0	3,3
Sources du remboursement	Medicare + assurance privée	Publique/privée	Publique	Publique	Publique	Publique
Mesures restrictives du remboursement	Sans restriction	Instauration d'un quota	Pont à la transplantation seulement	Pont à la transplantation seulement + quota	Pont à la transplantation seulement + quota	Pas précisé

* ce qui suppose un accès universel à l'intervention et génère ainsi un taux minimal.

Tableau 17 Coût moyen minimal nécessaire à l'achat de HM II, selon le nombre d'implantations

Nombre d'implantations de HM II	Scénario	Coût (\$ CA) (coûts d'achat de l'appareil et des accessoires, seulement)
30	maintien du nombre approximatif actuel	3 885 000 \$
39	taux américain d'utilisation	5 050 500 \$
45	trois centres au même taux d'utilisation	5 827 500 \$
60	nombre proposé par le RQCT	7 770 000 \$

46 A. Kaan, Heart Centre, Providence Health Care, communication personnelle, 31 mai 2012.

47 K. Kingsbury, Cardiac Care Network, communication personnelle, 28 mai 2012.

48 Sources : États-Unis : U.S. Census Bureau. Table 1. Population by sex and selected age groups : 2000 and 2010, disponible à : <http://www.census.gov/prod/cen2010/briefs/c2010br-03.pdf> (consulté le 29 mai 2012) ; France, Royaume-Uni : Birks [2010] ; Colombie-Britannique, Ontario et Québec : Statistique Canada. Chiffres de population et des logements, Canada, provinces et territoires, recensements de 2011 et 2006, disponible à : <http://www12.statcan.ca/census-recensement/2011/dp-pd/hlt-fst/pd-pl/Table-Tableau.cfm?LANG=Fra&T=101&S=50&O=A> (consulté le 23 mai 2012).

7 CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

7.1 Conclusion

7.1.1 État actuel des données probantes – faits saillants

7.1.1.1 Toile de fond

Les patients qui ont reçu un diagnostic d'insuffisance cardiaque (IC) grave (classe IV selon la NYHA) ont une mortalité moyenne d'environ 50 % à 1 an [Ramlawi, 2011]. L'IC chronique terminale est caractérisée par des modifications cardiaques avancées, des symptômes marqués au repos et un état réfractaire aux autres traitements médicaux et chirurgicaux. Bien que la transplantation cardiaque reste l'option thérapeutique optimale, l'implantation d'un DAV a été intégrée dans l'algorithme thérapeutique de l'IC chronique terminale comme pont à la transplantation et, plus récemment, chez les patients non admissibles (temporairement ou en permanence) à la transplantation cardiaque.

Les DAV de type HeartMate II® (HM II) et HeartWare® (HW) sont des technologies comprenant un nouveau périphérique non pulsatile de dimension réduite dont l'implantation est plus facile et qui entraînent moins de complications mécaniques et biologiques que les anciens appareils pulsatiles. Plus de 6 000 dispositifs de type HM II ont été implantés à l'échelle mondiale [Moazami *et al.*, 2011]. Des équipes expérimentées en transplantation cardiaque utilisent déjà cette technologie dans trois centres hospitaliers québécois. Au Québec, le HM II est utilisé comme pont à la transplantation et, plus récemment, en situation de traitement définitif [Goyal et Dubé, 2012]. Le HW est une technologie émergente qui n'est pas encore homologuée par Santé Canada, mais qui est déjà utilisée dans d'autres pays et régions (y compris la Colombie-Britannique dans un contexte de recherche⁴⁹). Le présent rapport évalue l'efficacité, l'innocuité et les considérations économiques du DAV de types HM II et HW aux fins de traitement de l'IC chronique terminale à partir de la littérature scientifique publiée depuis 2008. Une revue narrative des aspects organisationnels et éthiques reliés à l'application de cette technologie a aussi été effectuée.

L'implantation d'un DAV comporte de nombreuses implications pour le patient, sa famille et ses proches aidants. Il est primordial d'obtenir le consentement pleinement éclairé du patient avant de procéder à l'implantation d'un DAV étant donné les risques liés à l'intervention et le fardeau possible qu'il présente (y compris les modifications du mode de vie et les restrictions physiques, les nombreuses tâches techniques, la surveillance médicale régulière et le traitement des complications). Dans un document de consensus d'experts émis récemment par l'*American Heart Association* quant à la prise de décision dans les cas d'insuffisance cardiaque avancée, les auteurs insistent sur l'importance d'un processus partagé dans le cadre duquel les cliniciens collaborent avec les patients afin de s'assurer que les valeurs, les objectifs et les préférences de ces derniers guident la prise de décision éclairée [Allen *et al.*, 2012]. Les lignes directrices de la Société canadienne de cardiologie mettent en évidence la variabilité possible des préférences du patient ainsi que la nécessité d'interagir avec le patient pour s'assurer que le choix thérapeutique reflète ses valeurs [McKelvie *et al.*, 2011]. Un patient informé est au courant du diagnostic et du pronostic, de la nature des options de traitement qui lui sont offerts ainsi que des risques et des bienfaits prévus des interventions possibles [Allen *et al.*, 2012].

49 A. Kaan, Heart Centre, Providence Health Care, communication personnelle, 31 mai 2012.

Contextes cliniques

Au Québec, de 2006 à 2011, le temps moyen d'attente d'une transplantation cardiaque variait entre environ 6 mois et 1 an. Ces délais posent un risque de détérioration clinique pouvant entraîner le décès ou la survenue d'un état clinique, qui rendent la transplantation impossible. Ainsi, l'utilisation d'un DAV comme pont à la transplantation est une option thérapeutique importante (et pouvant être salvatrice) chez les patients qui présentent un pronostic grave et chez qui la possibilité d'une greffe cardiaque en temps opportun est peu probable. Selon le rapport annuel du registre d'INTERMACS le plus récent, 30 % des patients qui ont reçu un DAV « durable » (c.-à-d., utilisable hors de l'hôpital), en 2010, étaient sur la liste d'attente d'une greffe [Kirklin *et al.*, 2012].

Dans le contexte où un patient atteint d'IC chronique terminale qui n'est pas considéré admissible à la transplantation reçoit un DAV (en situation de traitement définitif), l'assistance cardiaque mécanique est la seule option thérapeutique. Selon le rapport annuel d'INTERMACS, 30 % des patients qui ont reçu un DAV en 2010 sont considérés comme des cas de traitement définitif [Kirklin *et al.*, 2012]. Toutefois, il faut noter que l'admissibilité à la transplantation est incertaine pour la plus importante proportion des patients ayant reçu un DAV (environ 40 %, en 2010). Cette observation n'est pas surprenante parce que les diverses « catégories » de patients peuvent se chevaucher. Des patients ayant reçu un DAV comme traitement définitif peuvent éventuellement recevoir une greffe, alors que des patients ayant reçu un DAV comme pont à la transplantation peuvent porter leur DAV indéfiniment. Finalement, quelques patients dans ces deux groupes peuvent connaître une amélioration assez importante de leur fonction cardiaque pour que leur DAV puisse être explanté.

Dans tous les contextes cliniques, le défi du clinicien est de bien sélectionner les candidats à l'implantation d'un DAV : ceux qui sont assez malades pour avoir besoin d'un tel dispositif (malgré les risques associés), mais pas trop malades pour pouvoir en bénéficier. Selon les données de 2010 d'INTERMACS, environ 40 % des patients ont reçu un DAV à la suite d'une détérioration progressive de leur état, malgré un traitement inotrope intraveineux (profil 2), alors que 25 % d'entre eux étaient stables, mais dépendaient d'inotropes intraveineux (profil 3) [Kirklin *et al.*, 2012]. Récemment, une importante diminution du recours au DAV durable a été notée chez les patients en choc cardiogénique critique (profil 1), qui courent le plus grand risque de mortalité [Kirklin *et al.*, 2012]. Les lignes directrices canadiennes préconisent l'utilisation d'un DAV à court terme (p. ex., l'ECMO ou encore, l'Impella) pour traiter un état de choc cardiogénique ou améliorer l'état du patient avant l'implantation d'un DAV de longue durée afin d'éviter les implantations futiles.

7.1.1.2 Revue systématique

Nous avons choisi les études (publiées entre 2008 et 2012) qui portaient sur des patients dont le DAV était initialement indiqué comme pont à la transplantation ou comme traitement définitif. Au total, nous avons retenu huit articles sur le HM II et un article sur le HW relatifs à la période sous assistance des patients en attente d'une transplantation et cinq articles portant sur des patients qui ont reçu l'implantation d'un HM II en situation de traitement définitif.

Caractéristiques des patients

Chez les deux groupes de patients, environ les trois quarts étaient des hommes. La différence la plus notable entre les groupes est l'âge : les patients en situation de traitement définitif sont en moyenne 10 ans plus âgés que les patients en attente d'une transplantation cardiaque, dont l'âge moyen est d'environ 50 ans. Dans les deux groupes, plus de la moitié des patients ont déjà reçu un stimulateur cardiaque biventriculaire et environ trois quarts des patients sont porteurs d'un défibrillateur implantable. Il semble qu'une plus grande proportion de patients en situation de

traitement définitif que de patients en attente d'une transplantation souffrent d'une maladie d'étiologie ischémique et ont subi un accident vasculaire cérébral (AVC) avant l'implantation du DAV. Au moins un tiers des patients en attente d'une transplantation et environ deux tiers en situation de traitement définitif étaient incapables de faire l'effort de marcher lors de leur évaluation initiale.

Sommaire des données probantes sur l'efficacité et l'innocuité

Afin de pouvoir prendre une décision éclairée quant à l'utilisation d'un DAV, les patients doivent avoir accès à des renseignements compréhensibles et fondés sur des données probantes concernant les risques et les bienfaits anticipés chez des patients semblables à eux.

Avantages anticipés

Sur 100 patients admissibles à la transplantation qui reçoivent un HM II pendant la période d'attente d'une greffe cardiaque :

- plus de 70 à 80 patients seront vivants à 1 an;
- plus de 80 seront en mesure d'accomplir leurs activités de la vie quotidienne sans présenter de symptômes d'IC ou en ayant des symptômes mineurs;
- ils seront en mesure de marcher en moyenne 325 mètres en 6 minutes;
- ils verront leur qualité de vie autoévaluée selon des mesures standardisées s'améliorer.

Sur 100 patients qui ne sont pas admissibles à la transplantation au moment où ils reçoivent un HM II :

- plus de 70 seront vivants à 1 an;
- plus de 80 seront en mesure d'accomplir leurs activités de la vie quotidienne sans présenter de symptômes d'IC ou en ayant des symptômes mineurs;
- ils seront en mesure de marcher plus de 325 mètres en 6 minutes;
- ils verront leur qualité de vie autoévaluée selon des mesures standardisées s'améliorer.

Évènements indésirables possibles

L'utilisation d'un DAV à écoulement constant de type HM II ou HW est associée à un risque élevé d'évènements indésirables graves. Chez la moitié des patients, l'hospitalisation initiale relative à l'implantation du DAV dure plus de trois semaines. Sur 100 patients, environ 10 décèdent durant les 30 premiers jours. Les complications principales (exprimées en proportions de patients touchés) au cours des 30 premiers jours suivant l'implantation, et résumées au tableau 18, sont généralement : les hémorragies graves, les infections localisées non liées au DAV et les septicémies. Pendant cette période, il y a aussi un risque de complications cardiovasculaires ou cérébrales comme des arythmies graves, une IC droite ou un AVC. Au-delà d'un mois après l'implantation, l'incidence des infections liées aux câbles percutanés augmente; toutefois, de telles infections représentent une menace durant toute la période d'assistance.

Autres considérations

Après l'implantation d'un DAV et le congé de l'hôpital, les patients doivent accepter d'apporter des modifications à long terme à leur mode de vie, y compris une attention minutieuse aux soins à apporter au dispositif et le besoin d'un soutien continu de la famille, des amis ou des proches

aidants. Le bon fonctionnement d'un DAV dépend de l'entretien du dispositif, des parties externes de l'équipement et de la console et du changement approprié des piles. Même si les patients portent une attention toute particulière au dispositif, des situations d'urgence comme une perte de courant dans la pompe, une coupure du câble percutané, des dommages au moteur ou à l'unité de contrôle du système ou d'autres dysfonctionnements liés à un facteur médical (p. ex., une thrombose de la pompe) peuvent survenir et occasionner un décès soudain [Atluri *et al.*, 2011; Potapov *et al.*, 2011].

Tableau 18 Sommaire des risques possibles chez 100 patients qui reçoivent un HM II

Évènements indésirables	Patients initialement admissibles à la transplantation	Patients initialement non admissibles à la transplantation
	Durée moyenne sous assistance : 8 à 10 mois	Durée moyenne sous assistance : 19 à 21 mois
<i>Plus fréquents dans les 30 premiers jours après l'implantation</i>	Nombre de patients touchés (sur 100)	
Hémorragies nécessitant une transfusion	au moins 50	au moins 70
Hémorragies nécessitant une nouvelle intervention chirurgicale	20	au moins 20
Arythmies nécessitant une cardioversion/une défibrillation	au moins 20	au moins 50
Infections localisées non liées au DAV	30	au moins 40
Septicémies	20	30
Insuffisance cardiaque du ventricule droit nécessitant un traitement médical intraveineux prolongé/un DAV droit	au moins 10	20
AVC ischémiques ou hémorragiques	10	au moins 10
<i>Plus fréquents au-delà de 30 jours après l'implantation</i>		
Infections liées au dispositif (câble percutané, poche)	20	au moins 30
Remplacements du DAV	1-4	8-9

Abréviations : HM II : HeartMate II®; DAV : dispositif d'assistance ventriculaire; AVC : accident vasculaire cérébral.
Les données du dispositif HeartWare® ne sont pas incluses dans le tableau 18 en raison du petit nombre de patients.

Lacunes sur le plan des connaissances

Malgré l'évolution rapide de la technologie relativement nouvelle du DAV à écoulement constant, son utilisation est généralement encore limitée. Par conséquent, le niveau de preuve concernant l'efficacité et l'innocuité du HM II, selon la littérature scientifique publiée depuis 2008, est jugé modéré d'après le système GRADE [Guyatt *et al.*, 2008], étant donné que les données probantes proviennent : 1) d'un seul essai clinique randomisé de relativement petite taille portant sur une seule indication, en comparaison avec un DAV à écoulement pulsatile; 2) d'un nombre limité d'études comparatives non randomisées; et 3) de quelques séries de cas dont les échantillons se chevauchent. Le niveau de preuve relatif au HW est jugé très faible, en raison du nombre très limité de publications.

Il existe un important manque de connaissances au sujet des aspects ci-dessous. Ces incertitudes doivent aussi être communiquées au patient.

- **Survie à long terme** : La littérature actuelle consultée ne permet pas de connaître la survie au-delà de 18 mois après l'implantation chez les patients toujours en attente d'une greffe cardiaque et au-delà de 2 ans chez les patients qui ne sont initialement pas admissibles à la transplantation et qui ont reçu un DAV en vue d'une utilisation permanente.
- **Innocuité** : Des données supplémentaires sur l'innocuité sont nécessaires, notamment quant à la durée d'hospitalisation post-implantation, aux réadmissions hospitalières, à la gravité et à la réversibilité des manifestations indésirables graves, et à l'incidence des événements indésirables sur la qualité de vie du patient et sur les coûts. Le besoin de remplacement de l'appareil doit aussi être précisé en fonction de sa justification clinique, mais aussi dans le contexte des préférences du patient.
- **Fonction des organes cibles** : Les études consultées semblent indiquer que la fonction neurocognitive ne se détériore pas (jusqu'à deux ans de suivi) chez les patients admissibles ou non à la transplantation. Toutefois, la représentativité des patients chez lesquels les tests ont été réalisés est incertaine. Il y a un manque d'information concernant l'effet de l'écoulement non pulsatile sur les fonctions rénale et hépatique. D'autres aspects pourraient être importants sur le plan clinique : nous n'avons pas retenu d'études à propos de la régurgitation de la valve mitrale ou l'insuffisance aortique, par exemple [Cowger *et al.*, 2011].
- **Qualité de vie** : Bien qu'une amélioration significative de la qualité de vie ait été observée de façon précoce (dès trois mois) et semble rester stable (jusqu'à 24 mois), un nombre limité de patients étaient évalués.

Sommaire des considérations économiques dans le contexte québécois

Dans la section précédente, nous avons présenté des renseignements pertinents pour la prise de décision (par un clinicien et un patient) au sujet de l'implantation d'un DAV. Cependant, ce processus a lieu au Québec dans le contexte d'un système public de santé dont l'un des objectifs importants est d'offrir un accès universel aux soins médicaux. Dans un tel système, il est essentiel de prendre en compte les coûts. Le décideur qui travaille au sein du gouvernement doit prendre des décisions en respectant un cadre d'affectation des ressources différent de celui du clinicien [Allen *et al.*, 2012]. Les responsables de l'administration du système de soins de santé à l'échelle provinciale doivent directement tenir compte des répercussions économiques de l'utilisation des DAV.

La littérature économique disponible (qui consiste en des modélisations) présente des résultats défavorables au sujet des rapports coût-efficacité et coût-utilité liés au HM II, et ce, quelle que soit l'indication. Deux principaux facteurs expliquent le coût par QALY plus élevé dans le groupe HM II : 1) le coût élevé de l'implantation chirurgicale du DAV (comparativement au coût des traitements médicaux) et 2) le coût global plus élevé du suivi médical des patients qui ont reçu l'implantation d'un HM II, attribuable au fait que leur taux de survie est meilleur (ils survivent plus longtemps), comparativement aux patients qui reçoivent le traitement médical. Cette problématique est particulièrement d'intérêt dans le cadre du pont à la transplantation où l'efficacité supérieure des DAV comparativement au traitement médical a pour conséquence qu'une plus grande proportion de patients DAV peuvent survivre jusqu'à la transplantation (le traitement de choix), ce qui a comme répercussion d'augmenter les coûts engendrés par ces patients.

Cependant, les rapports coût-efficacité différentiels obtenus doivent être considérés dans le contexte du manque de donneurs, du faible rendement du traitement médical optimal et de la

réalité clinique d'un choix entre un décès imminent et la possibilité de survie. Les analyses coût-efficacité ne prennent pas en compte le « coût humain » relatif au fait de vivre une insuffisance cardiaque grave [Kirkpatrick *et al.*, 2010]. La définition de « coût-efficacité » peut être critiquée lorsqu'elle est appliquée tout particulièrement aux traitements en fin de vie [Simoens, 2010] ou aux traitements de survie (*life-sustaining treatments*) qui, dans ce cas, peuvent permettre une intervention définitive (p. ex., une transplantation subséquente) ou même conduire à une récupération de la fonction cardiaque, dans certains cas.

Il ne faut pas nécessairement employer le même seuil unique de coût-efficacité fondé sur le rapport coût-efficacité différentiel pour toutes les interventions et dans tous les contextes décisionnels en santé. Au Royaume-Uni, le *National Institute of Health and Clinical Effectiveness* (NICE) peut augmenter le seuil de coût-efficacité si les trois conditions suivantes sont respectées [NICE, 2009] : 1) sans le traitement, la population de patients cible a une espérance de vie courte (généralement définie comme une espérance de vie de moins de deux ans); 2) il existe suffisamment de données probantes pour affirmer que le traitement prolonge la vie (généralement d'au moins trois mois); et 3) la population cible est petite (ou les décideurs politiques ont limité le nombre de patients cibles). Les interventions considérées comme « non coût-efficaces » par le type d'analyse économique présenté dans le présent rapport peuvent tout de même être employées dans un système de soins de santé donné. Parallèlement, il faut garder en tête que l'amélioration rapide et constante de la technologie liée aux DAV, de l'expérience des centres de traitement et des stratégies de prise en charge devrait raisonnablement augmenter le coût-efficacité, à l'avenir [Rogers *et al.*, 2012], mais aussi accroître le nombre de cas orientés et traités dans le futur.

7.1.1.3 Estimation du nombre de DAV à prévoir au Québec

Il y a un manque d'information au Québec quant à l'utilisation des DAV implantables de longue durée et aux résultats cliniques des patients, autant ceux qui sont sur la liste d'attente d'une transplantation cardiaque que ceux qui reçoivent un DAV comme traitement définitif. Selon l'information communiquée par les 3 centres hospitaliers spécialisés (voir le chapitre 6), le nombre de DAV (HM II) implantés au Québec a augmenté, passant de 6, en 2008, à 26, en 2011. En 2011, la moitié des DAV ont été implantés dans un seul centre. Pendant la même période, il y avait toujours environ 40 patients sur la liste d'attente d'une transplantation à la fin de chaque année.

D'après les données disponibles d'un centre hospitalier, l'achat d'un HM II (appareil et accessoires) au Québec coûte 129 500 \$ CA. Cela suppose un montant minimal de 3,9 millions \$ CA pour l'implantation de 30 HM II (si le nombre actuel d'implantations est maintenu). L'implantation de 60 DAV de type HM II, tel que le recommande le rapport du RQCT [2010], suppose un montant minimal de 7,8 millions \$ CA pour l'achat du DAV seulement, sans compter les coûts d'évaluation, d'implantation et de suivi.

7.1.1.4 Aspects organisationnels clés

Les exigences ci-dessous liées à un programme d'assistance cardiaque mécanique sont énoncées de façon universelle dans la littérature consultée :

- Restriction de l'implantation des DAV aux centres hospitaliers autorisés, équipés et expérimentés remplissant des critères précis de compétences et d'organisation;
- Nécessité d'avoir une équipe médico-chirurgicale qui détient une formation et une expérience propres à l'implantation, à l'entretien et à l'explantation d'un DAV;
- Nécessité d'avoir une équipe multidisciplinaire détenant une expertise dans la gestion des soins offerts aux patients souffrant d'insuffisance cardiaque en stade terminal, qui considère l'état

global du patient afin de discuter des indications pour lesquelles l'implantation d'un DAV est envisageable;

- Importance d'une sélection judicieuse des patients aux fins de l'offre d'assistance cardiaque mécanique au moment opportun de la trajectoire de la maladie de l'insuffisance cardiaque;
- Importance du suivi régulier du patient et du soutien nécessaire dans la communauté après l'implantation;
- Importance d'une documentation consignée dans un registre obligatoire de toutes les implantations de DAV effectuées et d'un suivi des résultats des patients dans une perspective de gestion de la qualité à l'aide d'une standardisation des diverses définitions des variables;
- Importance capitale d'une offre d'assistance cardiaque mécanique dans un contexte plus large de la prise en charge des patients souffrant d'insuffisance cardiaque chronique en stade terminal, qui inclut la transplantation cardiaque comme option thérapeutique.

7.1.1.5 Perspectives d'avenir

Compte tenu du vieillissement de la population québécoise et de l'accroissement de la prévalence de l'insuffisance cardiaque, nous nous attendons à ce que la demande de greffes cardiaques et de DAV implantables à long terme augmente. Étant donné que la technologie des DAV évolue rapidement, les résultats associés à leur emploi continueront fort probablement de s'améliorer. L'annexe K dresse la liste des études concernant le DAV de type HM II ou HW qui étaient en cours ou prévues au moment de la finalisation du présent rapport. Il est également prévu que le coût d'un DAV change. Il est envisagé que les DAV susciteront l'intérêt du public et des cliniciens, tout particulièrement lorsque la taille des dispositifs diminuera, que leur facilité d'emploi et d'implantation ainsi que leur durabilité s'amélioreront et que tout l'appareil sera complètement implantable (ce qui éliminera les limites liées aux bains, à la baignade et aux sports) [Atluri *et al.*, 2011; Krishnamani *et al.*, 2010]⁵⁰. Parallèlement, il faut s'attendre aussi à ce que les changements démographiques entraînent une diminution de la disponibilité des donneurs (c.-à-d. une diminution de l'offre) dans le futur.

7.2 Recommandations

Dans le présent avis, préparé à la demande du MSSS, nous examinons les données probantes relatives aux situations cliniques de pont à la transplantation et de traitement définitif, et nous considérons les rapports d'ETS, les guides de pratique clinique, les autres documents de consensus d'experts et les revues narratives qui traitent de l'utilisation des DAVG à écoulement constant (HeartMate II® et HeartWare®). Compte tenu des résultats de cette évaluation (voir les chapitres 3 à 5), de la teneur des discussions autour des résultats avec les membres experts du Comité scientifique, de notre analyse contextuelle et de l'utilisation actuelle des dispositifs au Québec (voir le chapitre 6), pénurie croissante des donneurs comprise, l'INESSS a formulé les recommandations suivantes. (Les sources sur lesquelles sont fondées les recommandations sont signalées en italique entre parenthèses.) Le résultat global souhaité à la suite de l'utilisation des DAV au Québec est la prolongation de la vie d'un nombre accru de patients atteints d'IC terminale qui jouissent d'une qualité de vie jugée acceptable pour eux, leur famille et leurs proches.

⁵⁰ Par exemple, une nouvelle version du HM II offerte en Europe depuis 2010 comprend des accessoires plus légers et permet une autonomie accrue (de 10 à 15 heures). De plus, les nouvelles canules d'entrée et de sortie sont maintenant enduites d'héparine. R. Aubourg, HAS, communication personnelle, 29 mars 2012.

Cadre d'utilisation

- Un DAV implantable de longue durée (HeartMate II®, HeartWare®) devrait être reconnu comme une option thérapeutique complémentaire à la transplantation cardiaque chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique terminale (*guides de pratique clinique, rapport d'ETS, études cliniques, opinion d'experts*).
- L'admissibilité à la transplantation cardiaque ne devrait pas être une condition essentielle à la sélection des candidats à l'implantation d'un DAV, malgré le fait que les patients en situation d'attente d'une transplantation ont des résultats cliniques plus favorables et un risque inférieur de complications, en général, que les patients non admissibles à la transplantation, selon la littérature scientifique actuelle. L'équipe médicale responsable de l'implantation devrait plutôt choisir les bons patients au moment opportun de l'évolution de leur maladie. Ces patients pourraient ne pas être admissibles à la transplantation au moment de l'implantation du DAV, ou leur admissibilité à la transplantation pourrait être incertaine (*guides de pratique clinique, études cliniques, opinion d'experts*).
- Les DAV implantables de longue durée devraient être considérés comme des ressources rares, étant donné les coûts associés à leur utilisation dans le système de santé public du Québec (*littérature économique, opinion d'experts*). Ainsi, l'utilisation des DAV à l'échelle provinciale devrait être limitée. Il est approprié, selon le principe de l'équité et dans une perspective utilitaire, d'offrir les dispositifs aux patients les plus susceptibles d'en bénéficier et d'éviter les traitements futiles. Ces principes s'appliquent autant aux DAV (en raison de leur coût) qu'aux greffes cardiaques (à cause de leur pénurie). L'expertise clinique doit aider les instances gouvernementales à établir les critères d'utilisation.
 - C'est le rôle du clinicien d'offrir l'option du DAV aux patients les plus appropriés, conformément aux guides de pratique clinique et aux règlements établis dans le système de soins de santé québécois. Toutefois, la société devrait établir les directives découlant des politiques d'utilisation des DAV afin d'offrir un cadre clair et applicable aux cliniciens (*document de consensus d'experts, opinion d'experts*).

Structures, processus et organisation des soins

- L'implantation des DAV de longue durée devrait être réalisée seulement dans les centres québécois qui disposent actuellement de services de transplantation cardiaque. Comme la transplantation cardiaque, l'implantation d'un DAV exige un haut niveau d'expertise clinique afin de guider le choix des patients, l'intervention chirurgicale et les soins post-chirurgicaux (*guide de pratique clinique, rapport d'ETS, document de consensus d'experts, opinion d'experts*). Ces centres ont donc la responsabilité d'offrir ces services surspécialisés à l'ensemble de la population du Québec.
- Idéalement, une phase préliminaire de sélection des patients souffrant d'IC pouvant avoir besoin de l'implantation d'un DAV ou d'une transplantation cardiaque serait réalisée dans une des cliniques spécialisées en insuffisance cardiaque à l'aide d'un guide provincial standardisé. L'objectif serait d'aider le personnel à prendre la décision d'orienter ou non un patient vers un centre surspécialisé en vue d'une évaluation plus approfondie (*opinion d'experts*). Idéalement, ce guide provincial devrait être créé par un groupe d'experts cliniques (comme le Comité scientifique DAV, qui participe à cette évaluation), en collaboration avec le Réseau québécois de cardiologie tertiaire (RQCT), Transplant Québec et la Société québécoise de l'insuffisance cardiaque. Le guide devrait être distribué dans toutes les cliniques d'insuffisance cardiaque du Québec et une formation devrait être offerte aux cliniciens concernés.

- Le choix du centre de greffe destinataire devrait être en lien avec des corridors de services organisés et efficaces. Les cliniques d'IC devraient avoir un système de communication efficace avec leur centre de greffe désigné, afin d'optimiser le cheminement de soins (*opinion d'experts*).
- Chaque centre surspécialisé devrait disposer d'une équipe multidisciplinaire consacrée à l'implantation des DAV et à la transplantation cardiaque; cette équipe devrait être constituée de cardiologues, de chirurgiens cardiaques et de médecins spécialistes ayant une expertise dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque. Il est également recommandé que les professionnels suivants fassent partie de l'équipe : un psychologue, un travailleur social, un ingénieur biomédical et des spécialistes en soins palliatifs, ainsi qu'une infirmière experte spécialisée en assistance cardiaque mécanique (*guides de pratique clinique, rapport d'ETS, document de consensus experts, opinion d'experts*). Il importe de s'assurer d'une certaine uniformité de professionnels qui composent chaque équipe et de l'instauration d'une réelle approche collaborative entre eux, approche soutenue par l'établissement et reconnue par chacun des professionnels.
- L'équipe multidisciplinaire doit recevoir un soutien administratif, financier et professionnel relativement au processus d'évaluation des patients, à la façon de discuter des choix thérapeutiques opportuns selon les circonstances et au poids à donner aux critères psychosociaux, à l'adhésion du patient, aux autres comorbidités et au soutien familial/social. Le travail interdisciplinaire requiert du temps et des locaux adéquats qui permettent la discussion entre collègues, ainsi qu'avec les patients et leurs proches (*documents de consensus d'experts, opinion d'experts*).
- Le bon fonctionnement du programme d'implantation des DAV, au Québec, exigera un engagement à plusieurs niveaux dans le système de soins de santé (*opinion d'experts*).

Sélection des patients

- Les critères clairs, applicables et les plus objectifs possible définissant l'admissibilité d'un patient à un DAV implantable de longue durée devraient être établis de manière uniforme dans les centres surspécialisés du programme d'implantation des DAV (*littérature éthique, opinion d'experts*).
- Les patients qui peuvent être admissibles à l'implantation d'un DAV de longue durée (HM II ou dispositif similaire) devraient avoir une forte probabilité d'espérance de vie d'au moins deux ans après l'intervention (*guides de pratique clinique, rapport d'ETS, opinion d'experts*). Ils devraient également avoir une probabilité raisonnable que leur qualité de vie s'améliore de façon significative grâce à un meilleur état physique.
- Lors de l'évaluation multidisciplinaire, l'admissibilité de chaque patient devrait être catégorisée pour chacun de ces deux traitements (DAV et greffe) :
 - Non admissible, ni à un DAV, ni à une greffe;
 - Non admissible à une greffe, mais admissible à un DAV;
 - (p.ex., un patient en rémission d'un cancer; en situation d'hypersensibilisation);
 - Non admissible à un DAV, mais admissible à une greffe;
 - (p.ex., surface corporelle < 1,2 m²);
 - Admissible à un DAV et admissible à une greffe.

Nous sommes d'avis que la classification des patients atteints d'insuffisance cardiaque terminale présentée ci-dessus est plus claire et pratique que l'emploi des termes « pont à la transplantation » et « traitement définitif ».

- De façon générale, les types de patients qui peuvent être ciblés pour l'implantation d'un DAV seraient les suivants (guides de pratique clinique, rapport d'ETS, document de consensus d'experts, littérature scientifique, opinion d'experts) :
 - Les patients admissibles à une greffe cardiaque, mais qui pour une raison anatomique (p. ex., patient trop petit ou trop grand) ou une autre raison n'étant pas liée à leur état de santé actuel (comme le groupe sanguin ou une allosensibilisation) seraient sur la liste d'attente d'une greffe pendant une période pouvant être longue.
 - Les patients admissibles à une greffe cardiaque (et en attente d'une greffe) dont l'état clinique se détériore.
 - Les patients admissibles à une greffe mais qui pour des raisons médicales ou autres ne peuvent pas actuellement la recevoir (p. ex., un patient qui a récemment reçu des traitements anticancéreux ou atteint d'une hypertension pulmonaire pouvant être réversible).
 - Les patients ayant une admissibilité incertaine à une greffe.
 - Les patients non admissibles à une greffe cardiaque à cause de leur âge ou de comorbidités (p. ex., une colite ulcéreuse), mais admissibles cliniquement à un DAV.
- De façon plus précise, l'admissibilité à un DAV devrait dépendre aussi de considérations autres que des indications cliniques, telles que l'état physique global du patient, son état neurologique et psychologique, son niveau de soutien social, son accessibilité aux services médicaux de même que ses préférences et son adhésion au traitement (*guides de pratique clinique, études cliniques, littérature éthique, opinion d'experts*).
- Toute décision de l'équipe d'évaluation multidisciplinaire relative à l'implantation d'un DAV devra ultimement respecter les préférences individuelles du patient dans la mesure du possible (*guide de pratique clinique, opinion d'experts*).
- Il faut vérifier périodiquement si l'utilisation d'un DAV est indiquée afin que le moment de l'implantation soit optimal durant l'évolution de la maladie (*guide de pratique clinique, opinion d'experts*).

Considérations éthiques et perspectives du patient

- Il est essentiel d'obtenir le consentement pleinement éclairé du patient avant de procéder à l'implantation d'un DAV de longue durée étant donné les risques liés à l'intervention et le fardeau possible que le dispositif présente pour le patient, sa famille et ses proches aidants (*littérature éthique, document de consensus d'experts, opinion d'experts*). Le consentement éclairé a comme corollaire le droit au refus et l'obligation professionnelle de respect de cette décision.
- Il existe des circonstances où l'implantation urgente d'un DAV est nécessaire. Étant donné les répercussions majeures sur la vie du patient que présente l'implantation d'un DAV à longue durée comme le HM II, il est recommandé que le dispositif soit implanté seulement chez les patients ayant déjà consenti à son implantation (*opinion d'experts*).
 - Si le patient n'a pas déjà été évalué pour recevoir un DAV, l'implantation d'un appareil à courte durée doit être préconisée afin de permettre une évaluation complète suivie d'une

discussion avec le patient au sujet des différentes options qui s'offrent à lui (opinion d'experts).

- Avant l'implantation d'un DAV, il est essentiel d'établir un plan de soins de fin de vie bien documenté (*documented advanced care planning*) et de discuter de la désactivation, de l'explantation et (ou) du non-remplacement du dispositif. Il faut présenter des scénarios détaillés afin de cerner les préférences du patient (*guides de pratique clinique, littérature éthique, opinion d'experts*). Cette activité sera particulièrement importante pour les patients chez qui une utilisation permanente est envisagée; cependant, il ne faut pas oublier que les patients sur la liste d'attente d'une transplantation peuvent aussi garder leur DAV à long terme.
- Avant l'implantation d'un DAV de longue durée, un patient en attente d'une greffe devrait être informé que sa priorité sur la liste d'attente peut changer après l'obtention du dispositif. Les décisions thérapeutiques subséquentes, y compris une greffe cardiaque, doivent être en fonction des besoins cliniques du patient (tel que le préconisait le *Canadian Cardiac Transplant Network Working Group*, en 2010 [Al-Mohaisen et al., 2011]) (*rapport d'ETS, littérature éthique, opinion d'experts*).

Considérations économiques et implications budgétaires

- Au Québec, il est important de noter que les trois centres de greffe qui implantent actuellement des DAV de longue durée offrent des services à toute la population québécoise. Ces trois centres doivent donc avoir un budget consacré et adéquat pour assurer une accessibilité équitable et les ressources nécessaires relatives à tout le programme (p. ex., personnel spécialisé, lits aux soins intensifs spécialisés, évaluation et suivi médical des patients). Il semble raisonnable de s'attendre à ce que les régions sociosanitaires qui dirigent des patients vers ces centres aux fins de traitement qui comprend un DAV assument une partie des coûts du traitement (*guide de pratique clinique, opinion d'experts*).
 - Il semble raisonnable de s'assurer de la mise en œuvre d'un système de répartition équitable des ressources pour toutes les interventions cardiaques, étant donné que l'augmentation des fonds affectés au programme d'implantation des DAV dans le cadre d'un système de soins de santé public à ressources limitées supposera nécessairement une diminution des fonds destinés aux autres dispositifs et services.
- Nous appuyons la recommandation du RQCT [2010] sur la mise en commun du processus d'appel d'offres afin de réduire le coût d'achat des appareils et leurs rapports coût-efficacité différentiels (*document de consensus d'experts, opinion d'experts*).

Développement des connaissances

- Une évaluation sur le terrain est essentielle pour établir le portrait des usagers des dispositifs d'assistance ventriculaire. Cette évaluation peut examiner les aspects suivants : les caractéristiques des patients, les soins reçus, l'admissibilité à la transplantation au moment de l'implantation et les résultats cliniques. Aussi, il est important de décrire les corridors de service utilisés ainsi que la composition et le fonctionnement des équipes multidisciplinaires dans les différents centres surspécialisés. Un tel portrait permettra de définir les besoins associés à la technologie de façon plus précise, au Québec (*opinion d'experts*). Le MSSS a déjà donné à l'Unité d'évaluation en cardiologie tertiaire de l'INESSS le mandat d'effectuer une telle évaluation sur le terrain.
- Il est nécessaire d'effectuer une recherche qualitative qui aborderait les valeurs et les préférences des patients atteints d'insuffisance cardiaque terminale et ayant reçu un DAV

implantable de longue durée, ainsi que leurs désirs, leur qualité de vie, leurs attentes et leurs déceptions avant et après la chirurgie d'implantation. Il serait également intéressant d'avoir des données similaires sur la famille et les proches aidants. De plus, il faudrait avoir davantage de données qualitatives relatives aux raisons qui motivent le refus d'implantation et le retrait du soutien mécanique, ainsi qu'aux circonstances entourant le décès des patients qui ont reçu l'implantation d'un DAV et à la perception des proches à cet égard (*littérature éthique, opinion d'experts*).

- Un registre provincial obligatoire lié à l'utilisation des DAV devrait être créé en collaboration étroite avec un comité représentatif d'experts cliniques. La réalisation de l'évaluation sur le terrain pourrait permettre d'établir les bases de ce registre. Il est souhaitable que la collecte et l'analyse des données de ce registre soient assumées par une instance indépendante, dotée d'une expertise en épidémiologie et en évaluation des technologies et d'expérience sur le terrain. Un tel registre contribuerait au suivi du programme d'implantation des DAV et fournirait des données utiles à la révision des indications en fonction des besoins, des résultats cliniques réalisables, de l'évolution des technologies et des ressources disponibles. Un tel registre pourrait contribuer, pour le système de santé, à la prise de décision relative aux remboursements et à l'organisation des soins offerts aux patients atteints d'IC terminale (*rapport d'ETS, document de consensus d'experts, opinion d'experts*).
- Nous recommandons que les résultats du registre soient présentés aux équipes des trois centres désignés lors des réunions biannuelles :
 - Une présentation avant le congrès annuel de la Société canadienne de cardiologie afin de préparer un partage des données interprovinciales;
 - Une présentation à la fin de chaque exercice financier afin de préparer un rapport annuel.
- Afin d'acquérir des connaissances plus approfondies dans un domaine qui comprend un nombre relativement restreint de patients, il est recommandé que le registre provincial fasse partie d'un registre interprovincial ou international (comme INTERMACS) ou qu'il soit au moins comparable aux autres registres pour ce qui est de la définition des variables (*document de consensus d'experts, opinion d'experts*).

ANNEXE A

Classifications et étiologie de l'insuffisance cardiaque

Tableau A1 Classification de l'insuffisance cardiaque de la *New York Heart Association*, 1994

Classe I	Aucune limitation de l'activité physique. Une activité physique normale n'entraîne pas de fatigue excessive, de palpitations ou de dyspnée chez le patient.
Classe II	Légère limitation de l'activité physique. Le patient est à l'aise au repos, mais une activité physique normale entraîne de la fatigue, des palpitations ou une dyspnée.
Classe III	Limitation marquée de l'activité physique. Le patient est à l'aise au repos, mais une activité moins intense que normale entraîne de la fatigue, des palpitations ou une dyspnée.
Classe IV	Incapacité à faire une activité physique sans inconfort. Symptômes au repos. Toute activité physique qui est entreprise accroît l'inconfort.

Source : Dickstein *et al.*, 2008 (traduction libre).

Tableau A2 Classification de l'insuffisance cardiaque de l'*American College of Cardiology*/l'*American Heart Association*

Stade A	Risque élevé de voir survenir une insuffisance cardiaque; aucune anomalie structurale ou fonctionnelle notée; aucun signe ni symptôme.
Stade B	Présence d'une cardiopathie structurale fortement associée à la survenue d'une insuffisance cardiaque, mais sans signe ni symptôme.
Stade C	Insuffisance cardiaque symptomatique associée à une cardiopathie structurale sous-jacente.
Stade D	Cardiopathie structurale avancée et symptômes marqués d'insuffisance cardiaque au repos, malgré l'administration d'un traitement médical optimal.

Sources : Dickstein *et al.*, 2008; Hunt *et al.*, 2005 (traduction libre).

Tableau A3 Classification de l'insuffisance cardiaque selon les profils d'INTERMACS

Profil 1	Choc cardiogénique critique	Le patient présente une hypotension qui met sa vie en danger, malgré l'intensification rapide d'un traitement inotrope ainsi qu'une hypoperfusion critique des organes souvent confirmée par une aggravation de l'acidose ou des niveaux de lactate.
Profil 2	Déclin progressif	Les fonctions du patient sont en déclin, malgré l'administration d'un traitement inotrope; ce déclin peut se manifester par une aggravation de la fonction rénale, une dénutrition et une incapacité à rétablir son équilibre hydrique.
Profil 3	Patient stable, mais dépendant d'un traitement inotrope	La pression artérielle, le fonctionnement des organes, la nutrition et les symptômes du patient sont stables. Celui-ci reçoit un traitement inotrope continu par voie intraveineuse (ou utilise un dispositif d'assistance circulatoire temporaire, ou les deux), mais ne réussit pas à se passer du traitement ou de l'assistance après plusieurs tentatives d'arrêt en raison d'une hypotension symptomatique ou d'un dysfonctionnement rénal récurrents.
Profil 4	Symptômes au repos	On peut stabiliser le patient à une volémie presque normale, mais il présente tous les jours des symptômes de congestion au repos ou lorsqu'il effectue ses activités de la vie quotidienne. Les doses de diurétiques fluctuent, atteignant généralement des niveaux très élevés. Il faut envisager des stratégies de prise en charge et de surveillance plus rigoureuses qui pourraient, dans certains cas, détecter une mauvaise observance du traitement qui compromettrait les résultats de tout traitement. Le profil de certains patients peut varier entre 4 et 5.
Profil 5	Intolérance à l'effort	Le patient est à l'aise au repos et lorsqu'il effectue ses activités de la vie quotidienne, mais il ne réussit pas à participer à aucune autre activité, étant donné qu'il vit principalement à domicile. Le patient est à l'aise au repos et ne ressent aucun symptôme de congestion, mais il peut présenter un état sous-jacent d'élévation de la volémie réfractaire souvent accompagnée d'un dysfonctionnement rénal. Si l'état nutritionnel sous-jacent et le fonctionnement des organes sont marginaux, le patient pourrait courir un risque plus élevé que celui d'un patient de profil INTERMACS 4 et avoir besoin d'une intervention définitive.
Profil 6	Effort limité	Le patient ne présente pas de signes de surcharge liquidienne et est à l'aise au repos et lorsqu'il effectue ses activités de la vie quotidienne et des activités mineures à l'extérieur de son domicile. Toutefois, il se fatigue après quelques minutes d'activité significative. Pour attribuer cette fatigue à une limitation cardiaque, il faut mesurer de façon précise la consommation d'oxygène de pointe et, dans certains cas, surveiller les paramètres hémodynamiques pour confirmer la gravité de la défaillance cardiaque.
Profil 7	Insuffisance cardiaque avancée de classe III de la NYHA	Ce niveau, qui doit être défini de façon plus précise à l'avenir, comprend des patients qui ne présentent pas actuellement et qui n'ont pas récemment présenté une instabilité de l'équilibre liquidien, qui vivent confortablement et dont les activités significatives se limitent à des efforts physiques légers.

Source : Boyle *et al.*, 2011 (traduction libre).

Tableau A4 Étiologie de l'insuffisance cardiaque

Coronaropathie	Nombreuses manifestations
Hypertension artérielle	Souvent associée à une hypertrophie ventriculaire gauche et au maintien de la fraction d'éjection
Cardiomyopathies	Formes familiales/génétiques ou non familiales/non génétiques (y compris acquises, comme la myocardite) Cardiomyopathie hypertrophique, cardiomyopathie dilatée, cardiomyopathie restrictive, cardiomyopathie ventriculaire droite arythmogène, formes non classées
Médicaments	Bêta-bloquants, inhibiteurs calciques, antiarythmiques, agents cytotoxiques
Toxines	Alcool, médicaments, cocaïne, éléments traces (mercure, cobalt, arsenic)
Troubles endocriniens	Diabète sucré, hypo- ou hyperthyroïdie, syndrome de Cushing, insuffisance surrénale, excès d'hormone de croissance, phéochromocytome
Troubles nutritionnels	Carence en thiamine, en sélénium ou en carnitine; obésité, cachexie
Maladies infiltrantes	Sarcoïdose, amylose, hémochromatose, maladies du tissu conjonctif
Autres	Maladie de Chagas, infection par le VIH, cardiomyopathie périnatale, insuffisance rénale terminale

Source : Dickstein *et al.*, 2008 (traduction libre).

ANNEXE B

Liste des membres du Comité scientifique DAV

Les membres (en ordre alphabétique) sont :

Michel Carrier, M. D., FRCSC

Chirurgien cardiaque

Président du Comité scientifique, RQCT

Institut de cardiologie de Montréal, Montréal

Renzo Cecere, M. D., FRCS, FACS

Chirurgien cardiaque

Professeur agrégé de chirurgie de l'Université McGill

Centre universitaire de santé McGill (CUSM), Montréal

Éric Charbonneau, M. D., B. A., B. Sc., FRCSC

Chirurgien cardiaque

Institut universitaire de cardiologie et pneumologie de Québec, Québec

Anique Ducharme, M. D., M. Sc., FRCP

Cardiologue

Professeure agrégée, Université de Montréal

Institut de cardiologie de Montréal, Montréal

Annexe C

Stratégie documentaire

PubMed

Recherche effectuée le 17 décembre 2010

Limites quant aux années de publication : de 2008 à 2010

Stratégie 1 : long-term mechanical circulatory support

- #1 heart failure OR heart failure[tiab] OR cardiac failure[tiab]
- #2 heart, artificial OR artificial heart[tiab] OR heart artificial[tiab] OR mechanical heart[tiab] OR mechanical cardiac support[tiab] OR mechanical circulatory support[tiab] OR mechanical assisted circulatory support[tiab] OR long-term mechanical circulatory support[tiab] OR assisted circulation[tiab] OR continuous flow pump*[tiab] OR continuous flow device*[tiab] OR cardiac assist device*[tiab] OR cardiac assistive device*[tiab] OR heart assist device*[tiab] OR heart assistive device*[tiab] OR ventricular assist device*[tiab] OR ventricular assistive device*[tiab] OR biventricular assist device*[tiab] OR biventricular assistive device*[tiab] OR pulsatile flow pump*[tiab]
- #3 bridge to transplant[tiab] OR destination therapy[tiab] OR bridge to recovery[tiab] OR time OR waiting
- #4 #1 AND #2 AND #3
- #5 #1 OR #2
- #6 long-term mechanical circulatory support[tiab] OR left ventricular assist device*[tiab]
- #7 #5 AND #6
- #8 #5 AND #6 AND #3
- #9 #5 AND #6 AND #3 Limits: Publication Date from 2008 to 2011
- #10 #5 AND #6 AND #3
Limits: Humans, English, French, All Adult: 19+ years, Publication Date from 2008 to 2011

Stratégie 2 : HeartMateII et HeartWare

- #1 heart failure OR heart failure[tiab] OR cardiac failure[tiab]
- #2 HeartMate[tiab]
- #3 HeartMate
- #4 II[tiab]
- #5 #2 AND #4
- #6 heartmate® II[tiab] OR Heartmate II[tiab]
- #7 HeartWare[tiab] OR Heart Ware[tiab]
- #8 #1 AND (#5 OR #6)
- #9 #1 AND (#5 OR #6 OR #7) Limits: Humans, English, French, All Adult: 19+ years, Publication Date from 2008 to 2011 Sort by: PublicationDate

The Cochrane Library

Recherche effectuée le 18 février 2011

Limites quant aux années de publication : de 2008 à 2011

Stratégie 1 : long-term mechanical circulatory support

- #1 (heart failure OR cardiac failure):ti,ab,kw
- #2 (artificial heart OR heart artificial OR mechanical heart OR mechanical cardiac support OR mechanical circulatory support OR mechanical assisted circulatory support OR long-term mechanical circulatory support OR assisted circulation OR continuous flow pump* OR continuous flow device* OR cardiac assist device* OR cardiac assistive device* OR heart assist device* OR heart assistive device* OR ventricular assist device* OR ventricular assistive device* OR biventricular assist device* OR biventricular assistive device* OR pulsatile flow pump*):ti,ab,kw
- #3 (bridge to transplant OR destination therapy OR bridge to recovery OR time OR waiting):ti,ab,kw
- #4 (#1 AND #2 AND #3)
- #5 (#1 OR #2)
- #6 (long-term mechanical circulatory support OR left ventricular assist device*):ti,ab,kw
- #7 (#5 AND #6)
- #8 (#7 AND #3)

Stratégie 2 : HeartMatell et HeartWare

- #1 (heart failure OR cardiac failure):ti,ab,kw
- #2 (HeartMate):ti,ab,kw
- #3 (II):ti,ab,kw
- #4 (#2 AND #3)
- #5 (heartmate® II OR Heartmate II):ti,ab,kw
- #6 (HeartWare OR Heart Ware):ti,ab,kw
- #7 (#1 AND (#2 OR #5 OR #6))

EMBASE

Recherche effectuée le 18 février 2011

Limites quant aux années de publication : de 2008 à 2011

Stratégie 1 : long-term mechanical circulatory support

- #1 (heart failure or cardiac failure).mp.
- #2 (artificial heart or heart artificial or mechanical heart or mechanical cardiac support or mechanical circulatory support or mechanical assisted circulatory support or long-term mechanical circulatory support or assisted circulation or continuous flow pump* or continuous flow device* or cardiac assist device* or cardiac assistive device* or heart assist device* or heart assistive device* or ventricular assist device* or ventricular assistive device* or biventricular assist device* or biventricular assistive device* or pulsatile flow pump*).mp.
- #3 1 or 2
- #4 (bridge to transplant or destination therapy or bridge to recovery or time or waiting).mp.
- #5 (long-term mechanical circulatory support or left ventricular assist device*).mp.
- #6 3 and 5
- #7 4 and 6
- #8 limit 7 to ((english or french) and yr="2008 -Current" and adult <18 to 64 years>)

Stratégie 2 : HeartMatell et HeartWare

- #1 (heart failure or cardiac failure).mp.
- #2 HeartMate.mp.
- #3 II.mp.

- #4 2 and 3
- #5 (HeartWare or Heart Ware).mp.
- #6 4 or 5
- #7 1 and 6
- #8 limit 7 to ((english or french) and yr="2008 -Current" and adult <18 to 64 years>)

Sites consultés (littérature grise)

Pour la recherche de la littérature grise, nous avons interrogé Google et Google Scholar selon les stratégies suivantes : en français, « insuffisance cardiaque »; « transplantation cardiaque »; « stade terminal de l'insuffisance cardiaque », « HeartMate II »; et « dispositif d'assistance ventriculaire » et en anglais, « *heart failure* »; « *ventricular assist device* » et « *destination therapy* ». Cette recherche a également tenu compte des critères suivants :

- 1) sites en français ou en anglais;
- 2) sites propres à l'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (ETS) ou liés à l'ETS, sites des organismes professionnels ou gouvernementaux, des fabricants ou des universités;
- 3) sites accessibles en décembre 2010 et en mars 2011.

Sites en français :

- Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS);
- Institut canadien d'information sur la santé (ICIS);
- Santé Canada;
- Haute Autorité de Santé (HAS);
- Société française de cardiologie (SFC).

Sites en anglais :

- *CMA Infobase, Canada*;
- *Guidelines International Network (GIN)*;
- *International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)*;
- *National Institute for Health Research (NIHR) Health Technology Assessment programme, Royaume-Uni*;
- *National Institute for Health and Clinical Excellence, Royaume-Uni (NICE)*;
- registres des essais cliniques randomisés internationaux en cours.

Sites des organismes professionnels reconnus :

- *Canadian Cardiovascular Society (CCS)*;
- *American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA)*;
- *European Society of Cardiology (ESC)*;
- *Heart Failure Society of America (HFSA)*;
- *International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT)*.

Sites des groupes d'experts :

- Réseau québécois de cardiologie tertiaire (RQCT);
- Registre canadien des insuffisances et des transplantations d'organes (RCITO);
- Groupement d'intérêt économique « Système d'information sur les produits de santé », France (GIE-SIPS).

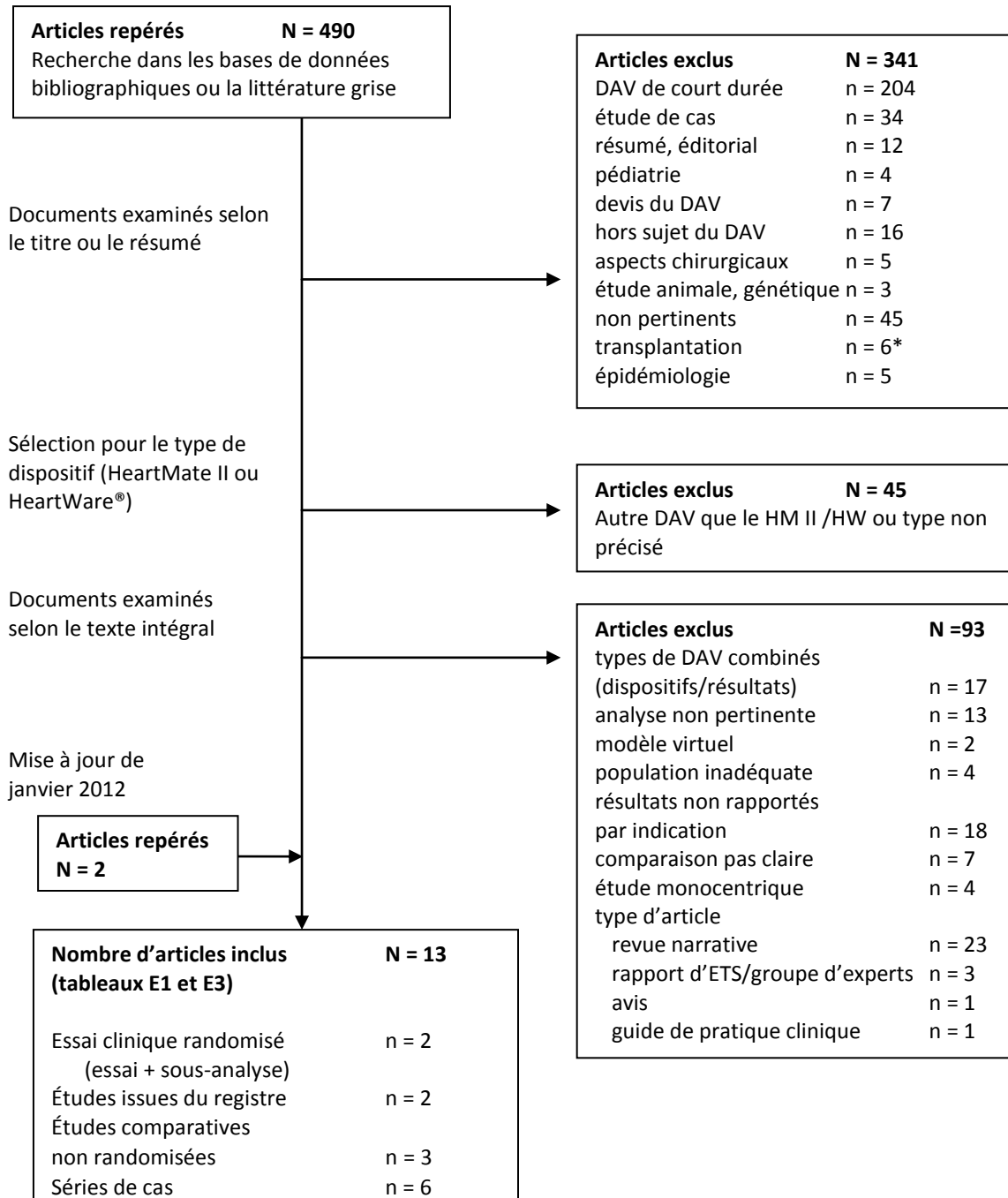
Site du registre :

- INTERMACS, États-Unis

ANNEXE D

Sélection des documents aux fins de la revue systématique

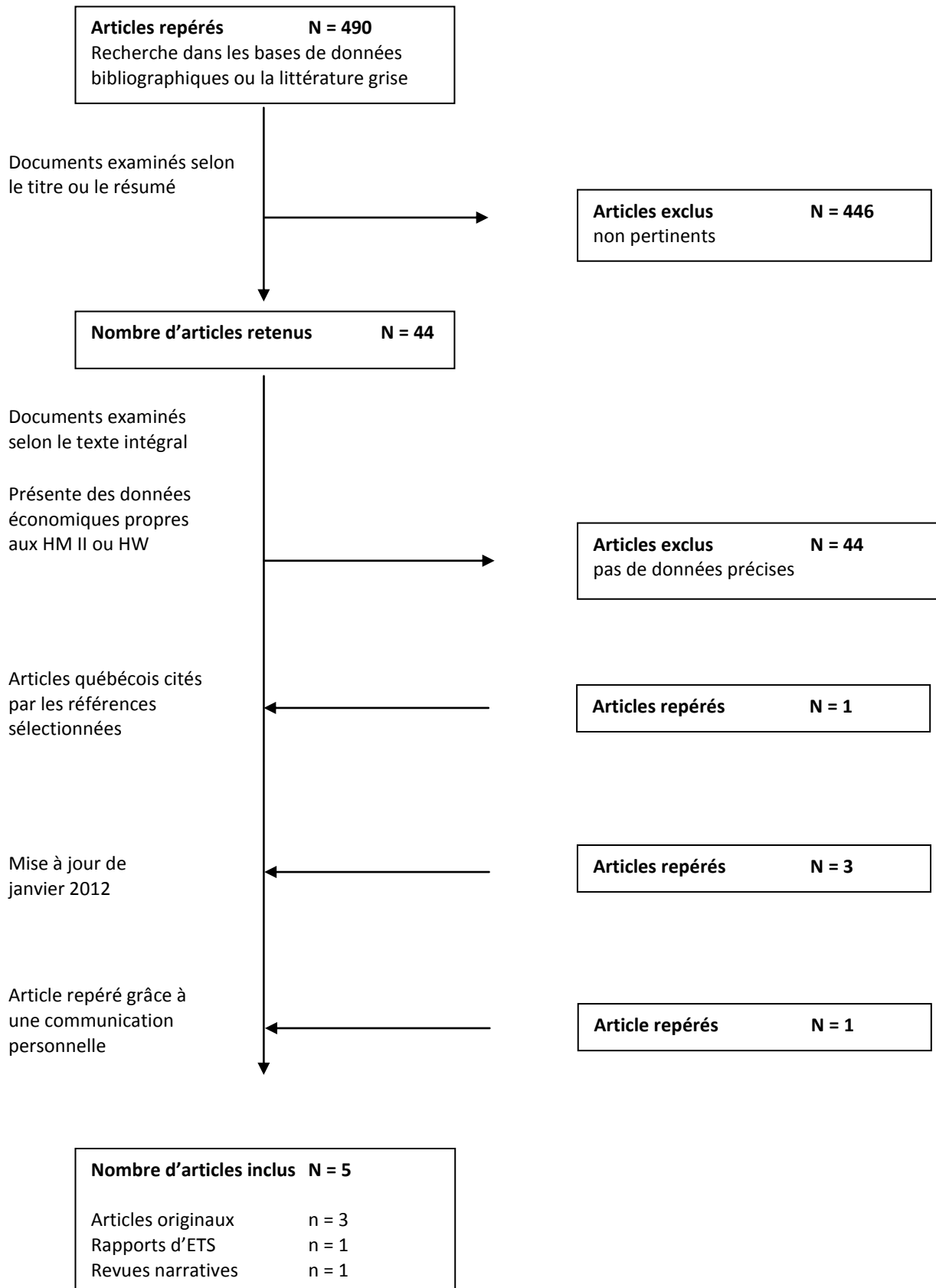
Figure D1 Diagramme de sélection des documents portant sur l'efficacité et l'innocuité (voir le chapitre 3)



Abréviations : N, n : nombre; DAV : dispositif d'assistance ventriculaire; ETS : évaluation des technologies de la santé.

*Quatre de ces études sont incluses dans la section 3.2.3 (la survie post-transplantation à la suite de l'utilisation d'un DAV).

Figure D2 Diagramme de sélection des documents portant sur les considérations économiques (voir le chapitre 4)



Annexe E

Données détaillées relatives à l'efficacité

Tableau E1 Caractéristiques des études concernant le HM II liées à l'indication « patient en attente d'une transplantation cardiaque »

PREMIER AUTEUR, ANNÉE DE PUBLICATION	PAYS, NB DE CENTRES	PÉRIODE DE RECRUTEMENT DES PATIENTS	INTERVENTION	NB DE PATIENTS	DURÉE DE SUIVI (MOIS)	RÉSULTATS CLINIQUES PERTINENTS
Études comparatives prospectives						
Kugler, 2011	Allemagne 1 centre	n. d.	HM II	36	6 ± 1	Qualité de vie
			transplantation cardiaque	54		
Starling, 2011, registre INTERMACS	États-Unis 77 centres	avril 2008-août 2008	HM II	169	au moins 12	Survie, innocuité
			HM XVE (pulsatile électrique)	135		
			Thoratec IVAD (pulsatile pneumatique)	34		
Étude comparative rétrospective						
Kamdar, 2009	États-Unis 1 centre	janvier 2004-mai 2007	HM II	30	3	Fonction des organes cibles
			HM XVE VentrAssist (non pulsatile centrifuge)	18 10		
Séries de cas prospectives						
Pagani, 2009	États-Unis 33 centres	mars 2005-avril 2008	HM II	281	18	Survie, fonction, innocuité, cause de décès, qualité de vie
Petrucci, 2009	États-Unis 11 centres	mars 2005-mai 2006 [†]	HM II	93	6	Fonction des organes cibles
Russell, 2009	États-Unis 26 centres	mars 2005-mai 2006 [†]	HM II	309	6	Fonction des organes cibles
Séries de cas rétrospectives						
Kormos, 2010	États-Unis 36 centres	mars 2005-avril 2008	HM II	484	12	Survie
Slaughter, 2010b	États-Unis 35 centres	mars 2005-janvier 2008	HM II	418	6	Innocuité

Abréviations : HM : HeartMate®; NB : nombre; IVAD : *Implantable Ventricular Assist Device*; n. d. : (données) non disponibles.

[†] Source : Miller *et al.*, 2007.

Tableau E2 Caractéristiques des patients en attente d'une transplantation cardiaque

ÉTUDE	INTERVENTION	NB DE PATIENTS	ÂGE AU DÉBUT DE L'ÉTUDE moyenne ± écart-type ou médiane, groupe d'âge	SEXE hommes n (%)	DURÉE (JOURS) SOUS ASSISTANCE DU DAV moyenne ± écart-type ou médiane (min.-max.)	ÉTIOLOGIE ISCHÉMIQUE DE L'IC n (%)
Kugler, 2011	HM II	36	47 ± 13	35 (97)	n. d.	9 (25)†
	transplantation cardiaque	54	52 ± 12	52 (97)	n. d.	23 (43)
Starling, 2011, registre INTERMACS	HM II	169	40-59 ans	131 (78)	306 ± 173*	n. d.
	autres types de DAV &: (HM XVE + Thoratec IVAD)	169 (135 + 34)	40-59 ans	141 (83)	207 ± 188*	
Kamdar, 2009	HM II	30	52 ± 13	21 (70)	198 ± 142	18 (60)
	HM XVE	18	53 ± 13	14 (78)	222 ± 147	10 (56)
	VentrAssist	10	51 ± 14	9 (90)	210 ± 62	6 (60)
Pagani, 2009	HM II	281	50 ± 13	214 (76)	155 (0-1 026)	121 (43)
Petrucci, 2009	HM II	93	50 ± 14	75 (81)	n. d.	38 (41)
Russell, 2009	HM II	309	50 ± 14	235 (76)	n. d.	133 (43)
Kormos, 2010	HM II	386 (sans IC droite après implantation)	52 ± 14	306 (79)	n. d.	174 (45)
		65 (IC droite < 14 jours)	53 ± 12	50 (77)		30 (46)
		33 (IC droite ≥ 14 jours)	49 ± 12	20 (61)		10 (30)
Slaughter, 2010b	HM II	418	51 ± 13	321 (77)	293 ± 263	185 (44)

Abréviations : HM : HeartMate®; NB : nombre; IC : insuffisance cardiaque; IVAD : *Implantable Ventricular Assist Device*; n. d. : (données) non disponibles.

† Rapportée comme étant une coronaropathie.

& Données sur les deux types du DAV confondus.

* p < 0,05 quant à la différence entre les moyennes.

Tableau E3 Caractéristiques des études concernant le HM II comme traitement définitif

PREMIER AUTEUR, ANNÉE DE PUBLICATION	PAYS, NB DE CENTRES	PÉRIODE DE RECRUTEMENT DES PATIENTS	INDICATION INITIALE	INTERVENTION	NB DE PATIENTS	DURÉE DE SUIVI (MOIS)	RÉSULTATS CLINIQUES
Essai clinique randomisé							
Slaughter, 2009	États-Unis 38 centres	mars 2005- mai 2007	traitement définitif	HM II	134*	24	Survie, fonction, innocuité, cause de décès, qualité de vie
			traitement définitif	HM XVE (pulsatile)	66*		
Petrucci, 2012 [†]	États-Unis 12 centres	mars 2005- mai 2007	traitement définitif	HM II	96	24	Fonction des organes cibles
			traitement définitif	HM XVE	30		
Étude comparative prospective							
Rogers, 2010	États-Unis 38 centres	2005- 2009	traitement définitif	HM II	374	24	Fonction
			en attente d'une transplantation	HM II	281 (étude de Pagani)	6	
Étude comparative prospective							
Kirklin, 2011, registre INTERMACS	États-Unis 69 centres	juin 2006- septembre 2010	traitement définitif	DAV non pulsatile et DAV pulsatile combinés	385	24	Survie, cause de décès
			toutes autres indications [#]	tous types de DAV [§]	2134		
Série de cas rétrospective							
Park, 2012b « Mid-trial »	États-Unis 38 centres?	mai 2007- mars 2009	traitement définitif	HM II	281	24	Survie, fonction, innocuité, cause de décès, qualité de vie

Abréviations : HM : HeartMate®; NB : nombre; DAV : dispositif d'assistance ventriculaire.

* Patients randomisés (perspective d'intention de traiter).

[†] Sous-étude de l'essai clinique randomisé de Slaughter *et al.*, 2009.

[#] Pont à la transplantation (*bridge to transplant*), à l'admissibilité (*bridge to candidacy*), à la récupération de la fonction myocardique (*bridge to recovery*), au sauvetage (*rescue therapy*) ou autre.

[§] Mono- ou biventriculaire; monoventriculaire pulsatile ou non pulsatile; pulsatile intra- ou paracorporel; cœur artificiel total.

Tableau E4 Caractéristiques des patients en situation de traitement définitif

ÉTUDE	INTERVENTION	NB DE PATIENTS	ÂGE AU DÉBUT DE L'ÉTUDE moyenne ± écart-type ou moyenne (min.-max.)	SEXE hommes n (%)	DURÉE (ANS) SOUS ASSISTANCE DU DAV médiane (min.-max.)	ÉTIOLOGIE ISCHÉMIQUE DE L'IC n (%)
Slaughter, 2009	HM II	134**	62 ± 12	108 (81)*	1,7 an (0-3,7)	88 (66)
	HM XVE	66**	63 ± 12	61 (92)*	0,6 an (0-2,1)	45 (68)
Petrucci, 2012 [‡]	HM II	96	61 ± 13	70 (73)*	1,7 an (0-3,7)	51 (53)
	HM XVE	30	57 ± 12	28 (93)*	0,6 an (0-2,1)	18 (60)
Rogers, 2010	HM II	374	63 ± 12 [†]	272 (73)	n. d.	217 (58) [†]
	<i>en attente d'une transplantation</i> HM II	281	50 ± 13 [†]	214 (76)		121 (43) [†]
Kirklin, 2011, registre INTER-MACS	DAV non pulsatile + pulsatile	385	62 (23-82) ^{&}	322 (84)*	n. d.	n. d.
	toute autre indication, tous les types de DAV [#]	2 134	53 (19-88) ^{&}	1 663 (78)*		
Park, 2012b	HM II	281	63 ± 13	221 (79)	2,1 ans (0-4)	163 (58)

Abréviations : HM : HeartMate®; NB, n : nombre; DAV : dispositif d'assistance ventriculaire; IC : insuffisance cardiaque; n. d. : (données) non disponibles.

** Perspective d'intention de traiter.

‡ Sous-étude de l'essai clinique randomisé de Slaughter *et al.*, 2009.

Indications : en attente d'une transplantation (*bridge to transplant*), d'une admissibilité (*bridge to candidacy*), de récupération de la fonction myocardique (*bridge to recovery*), de sauvetage (*rescue therapy*) ou autre; type de DAV : mono- ou biventriculaire; monoventriculaire pulsatile ou non pulsatile; pulsatile intra- ou paracorporel; cœur artificiel total.

* p < 0,05; [†] p < 0,001; [&] p < 0,0001 quant à la différence entre les moyennes ou entre les proportions (le cas échéant).

Tableau E5 Survie des patients en attente d'une transplantation cardiaque

ÉTUDE	NB DE PATIENTS, JOURS SOUS ASSISTANCE DU DAV moyenne ± écart-type ou médiane (min., max.)	TAUX DE SURVIE* : % [IC à 95 %]			
		À 1 mois	À 6 mois	À 1 an	À 18 mois
Starling, 2011 registre INTERMACS	HM II, 169 306 ± 173	96	90	85**	n. d.
	(n) patients à risque	(161)	(119)	(88)	n. d.
	autres types de DAV, 169; 207 ± 188	89	79	70**	n. d.
	(n) patients à risque	(145)	(77)	(40)	n. d.
Pagani, 2009	HM II, 281 155 (0-1 026)	92 ± 2 [~88-96]	82 ± 3 [77-87]	73 ± 3 [66-80]	72 ± 3 [65-79]
	(n) patients à risque	(281)	(133)	(77)	(58)
Kormos, 2010	HM II, 484 n. d.	92 ± 2 [†] [88-96]	84 ± 4 [†] [76-92]	75 ± 5 [†] [66-84]	n. d.
	(n) patients à risque	(400)	(236)	(123)	n. d.

Abréviations : HM : Heartmate®; NB, n : nombre; IC : intervalle de confiance; n. d. : (données) non disponibles.

* Estimation du taux de survie selon la méthode de Kaplan Meier avec le nombre de patients à risque (qui vivent avec un DAV implanté), après censure des patients transplantés, explantés en raison d'une récupération de la fonction cardiaque ou perdus lors du suivi.

** p < 0,001 quant à la différence entre les taux.

[†] Moyenne (et écart-type) pondérés calculés à l'aide des taux de survie dans les sous-groupes (en relation avec la présence d'une insuffisance cardiaque droite).

Tableau E6 Patients transplantés, explantés, toujours implantés ou décédés, en attente d'une transplantation cardiaque

ÉTUDE	NB DE PATIENTS	DURÉE D'OBS.	TRANSPLANTÉS n (%)	EXPLANTÉS (RÉCUPÉRATION) n (%)	TOUJOURS IMPLANTÉS		DÉCÉDÉS n (%)
					total n (%)	toujours en attente d'une tx n (%)	
Starling, 2011, registre INTER- MACS	HM II, 169	6 mois	34 (20)	2 (1)	117 (69)	n.d.	15 (9)
		12 mois	57 (34)	2 (1)	86 (51)	n.d.	22 (13)
	autres types de DAV, 169	6 mois	57 (34)	2 (1)	76 (45)	n.d.	32 (19)
		12 mois	79 (47)	3 (2)	41 (24)	n.d.	37 (22)
Pagani, 2009	HM II, 281	18 mois	157 (56)	7 (2,5)	58 (21)	n.d.	56 (20)
Slaughter, 2010b	HM II, 418*	6 mois	134 (32)	2 (0,5)	227 (54)	n.d.	53 (13)

Abréviations : HM : HeartMate®; NB, n : nombre; obs. : observation; tx : transplantation; n. d. : (données) non disponibles.

* Deux (0,6 %) patients ont quitté l'étude.

Tableau E7 Survie des patients en situation de traitement définitif

ÉTUDE	NB DE PATIENTS, DURÉE SOUS ASSISTANCE DU DAV médiane (min.-max.)	TAUX DE SURVIE* : % [IC à 95 %]			
		À 3 mois	À 6 mois	À 1 an	À 2 ans
Slaughter, 2009	HM II, 134** 1,7 an (0-3,7)	n. d.	n. d.	68 [60-76]	58 [49-67]
	<i>(n) patients à risque</i>	<i>(n. d.)</i>	<i>(95)</i>	<i>(82)</i>	<i>(62)</i>
	HM XVE, 66** 0,6 an (0-2,1)	n. d.	n. d.	55 [42-69]	24 [1-46]
	<i>(n) patients à risque</i>	<i>(n. d.)</i>	<i>(32)</i>	<i>(19)</i>	<i>(2)</i>
Park, 2012b†	HM II, 281	n. d.	n. d.	73 [67-79]	63 [57-69]
Kirklin, 2011† registre INTER- MACS	DAV non pulsatile, 281 n. d.	86 [n. d.]	81 [n. d.]	74 [n. d.]	n. d.
	DAV pulsatile, 104 n. d.	83 [n. d.]	70 [n. d.]	61 [n. d.]	39 [n. d.]

Abréviations : HM : HeartMate®; NB, n : nombre; IC : intervalle de confiance; DAV : dispositif d'assistance ventriculaire; n. d. : (données) non disponibles.

* Estimation du taux de survie grâce à la méthode de Kaplan Meier avec le nombre de patients à risque (qui vivent avec un DAV), après censure des patients transplantés, explantés en raison d'une récupération de la fonction cardiaque ou perdus lors du suivi.

** Perspective d'intention de traiter. Le nombre de patients traités est de 133 avec le HM II et de 59 avec le HM XVE.

† Nombre de patients à risque non signalé.

Tableau E8 Test de marche à six minutes des patients porteurs d'un HM II en attente d'une transplantation cardiaque

ÉTUDE	NB DE PATIENTS	NB DE PATIENTS ÉVALUÉS	DISTANCE EN MÈTRES, moyenne ± écart-type (<i>données appariées</i>)		
			Au début de l'étude (temps 0)	À 6 mois	Valeur de <i>p</i> *
Pagani, 2009	281	Aptes à marcher au temps 0, <i>n</i> = 14	201 ± 140	368 ± 125	<i>p</i> < 0,001
		Inaptes à marcher au temps 0, <i>n</i> = 95	0 ± 0	326 ± 232	<i>p</i> < 0,001

Abréviations : NB, n : nombre.

* Test de McNemar.

Tableau E9 Classes fonctionnelles (NYHA) des patients porteurs d'un HM II en situation de traitement définitif

ÉTUDE	NB DE PATIENTS	CLASSES I ET II DE LA NYHA, % de patients						Valeur de <i>p</i>
		Au début de l'étude	1 mois	3 mois	6 mois	12 mois	24 mois	
Slaughter, 2009	133	0	n. d.	75	n. d.	76	80	< 0,001 ^{&}
	(<i>n</i>) patients évalués	(126)		(91)		(72)	(50)	
Rogers, 2010	374	0	47	n. d.**	80	n. d.**	80	< 0,001 ^{&}
	(<i>n</i>) patients évalués	(353)	(275)	(265)	(245)	(200)	(99)	
Park, 2012b	281	0	n. d.	n. d.	82	77	81	n. d.
	(<i>n</i>) patients évalués	(267)			(191)	(161)	(103)	

Abréviations : HM : HeartMate®; NYHA : *New York Heart Association*; NB, n : nombre; n. d. : (données) non disponibles.

* La section 3.2.4.1 présente les données relatives aux patients en attente d'une transplantation cardiaque (l'étude de Pagani et ses collaborateurs [2009]).

** Les données sont rapportées seulement sous forme graphique.

[&] Différences temporelles (*linear mixed-effects modelling*).

Tableau E10 Test de marche à six minutes des patients porteurs d'un HM II en situation de traitement définitif

ÉTUDE	NB DE PATIENTS	DISTANCE EN MÈTRES, moyenne ± écart-type (données non appariées)						Valeur de <i>p</i>
		Au début de l'étude	1 mois	3 mois	6 mois	12 mois	24 mois	
Slaughter, 2009	133	182 ± 140	n. d.	319 ± 191	n. d.	318 ± 164	372 ± 191	< 0,001 ^{&}
	(<i>n</i>) patients évalués	(50)		(77)		(61)	(36)	
Rogers, 2010	374	204 ± 150	n. d.**	n. d.**	350 ± 198	n. d.**	360 ± 210	< 0,05 [§]
	(<i>n</i>) patients évalués	(129)	(207)	(232)	(199)	(168)	(75)	
Park, 2012b	281	225 ± 142	n. d.	n. d.**	> 340 m	n. d.**	> 340 m	n. d.
	(<i>n</i>) patients évalués	(98)		(179)	(154)	(141)	(90)	

Abréviations : HM : HeartMate®; NB, n : nombre; n. d. : (données) non disponibles.

* La section 3.2.4.1 présente les données relatives aux patients en attente d'une transplantation cardiaque (l'étude de Pagani et ses collaborateurs [2009]).

** Les données sont rapportées seulement sous forme graphique.

[&] Différences temporelles (*linear mixed-effects modelling*).

[§] À chaque intervalle de temps par rapport au temps 0 (au début de l'étude).

Tableau E11 Fonction cognitive des patients porteurs d'un HM II en attente d'une transplantation cardiaque

ÉTUDE, NB DE CENTRES, NB DE PATIENTS, PAYS	RÉSULTATS DES TESTS NEUROCOGNITIFS (DONNÉES APPARIÉES)			
	Domaine	Nb de patients évalués	Sommaire des changements numériques* entre 1 et 6 mois	Valeur de <i>p</i> pour l'association temporelle**
Petrucci, 2009, 11 centres, 93 patients, États-Unis	Perception visuelle et spatiale	26	↔	NS
		25	↑	< 0,001
	Mémoire auditive	28	↑	NS
		24	↑	NS
	Mémoire visuelle	26	↑	0,004
		20	↑	< 0,001
	Fonction exécutive	24	↑	0,034
		22	↑	0,003
	Langage provocateur	26	↔	NS
	Vitesse de traitement de l'information	23	↑	0,001

Abréviations : HM : HeartMate®; Nb : nombre; NS : non significative.

* Une amélioration de la fonction (↑), selon les résultats numériques, ou pas de différence numérique (↔) entre les moyennes à 1 mois et à 6 mois.

** Changement statistiquement significatif (test t apparié).

Tableau E12 Fonction cognitive des patients porteurs d'un HM II en situation de traitement définitif

ÉTUDE	Domaine	VALEUR DE P* QUANT AUX AMÉLIORATIONS (DONNÉES APPARIÉES)					
		n	1 à 6 mois	n	1 à 12 mois	n	1 à 24 mois
Petrucci, 2012, 12 centres, 96 patients, États-Unis	Perception visuelle spatiale	74	NS	61	0,021	34	NS
		72	< 0,0001	60	0,010	34	NS
	Mémoire auditive	74	< 0,0001	62	0,007	35	NS
		70	< 0,0001	56	< 0,0001	32	0,003
	Mémoire visuelle	73	< 0,0001	61	< 0,0001	34	0,028
		64	< 0,0001	55	< 0,0001	27	0,002
	Fonction exécutive	69	0,001	59	0,003	31	NS
		66	NS	57	< 0,0001	32	0,024
	Langage provocateur	75	0,026	63	< 0,0001	35	0,001
	Vitesse de traitement de l'information	71	0,033	58	0,006	33	0,080

Abréviations : HM : HeartMate®; n : patients évalués par le test aux deux moments; N : nombre; NS : non significative.

* Changement statistiquement significatif (test t apparié).

Tableau E13 Qualité de vie (questionnaires propres à l'IC) des patients porteurs d'un HM II en attente d'une transplantation cardiaque

ÉTUDE	NB DE PATIENTS ÉVALUÉS	TEMPS		VALEUR DE P [§]
		Avant l'implantation	À 6 mois	
Pagani, 2009 N = 281	92	Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire* score total moyen ± écart-type (données appariées)		
		69 ± 23	41 ± 25	< 0,001
	90	Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire** : overall summary score score total moyen ± écart-type (données appariées)		
		36 ± 21	63 ± 23	< 0,001

Abréviations : HM : HeartMate®; NB, N : nombre.

* Les scores varient entre 0 et 105 et les valeurs moins élevées indiquent une meilleure qualité de vie.

** Les scores varient entre 0 et 100 et les valeurs plus élevées indiquent une meilleure qualité de vie.

§ Relativement aux différences entre les moyennes à 6 mois et au temps 0 (avant l'implantation).

Tableau E14 Qualité de vie (questionnaire EQ-5D) des patients porteurs d'un HM II en attente d'une transplantation cardiaque

ÉTUDE	NB TOTAL DE PATIENTS	TEMPS				VALEUR DE P [§]
		Avant l'implantation	À 3 mois	À 6 mois	À 12 mois	
Starling, 2011, registre INTERMACS	Données non appariées EQ-5D total score † (x 10) : score moyen ± écart-type, EQ-5D visual analogue scale ‡ : score moyen (selon le graphique)					
	169	7,0 ± 1,9* 38	n. d. 75	n. d. 71	9,3 ± 2,5* 76	< 0,0001
	<i>n patients évalués</i>	71	80	63	39	

Abréviations : HM : HeartMate®; NB, n : nombre; DAV : dispositif d'assistance ventriculaire; n. d. : (données) non disponibles.

[§] Relativement aux différences entre chaque moyenne comparée avec la mesure initiale (temps 0).

† Les scores varient entre 0 et 1 et les valeurs plus élevées indiquent une meilleure qualité de vie.

‡ Les scores varient entre 0 et 100 et les valeurs plus élevées indiquent une meilleure qualité de vie.

*Cet ordre suppose des erreurs typographiques dans l'article (l'ordre était signalé à l'envers).

Tableau E15 Qualité de vie (questionnaire SF-36) des patients porteurs d'un HM II en attente d'une transplantation cardiaque

ÉTUDE	NB DE PATIENTS	TEMPS				VALEUR DE P*
		Premier rendez-vous en clinique externe après l'implantation	À 6 mois			
Kugler, 2011	SF-36† : score médian ± erreur type Domaines ayant une différence significative entre les groupes de patients					
		<i>fonction physique</i>	<i>santé mentale</i>	<i>fonction physique</i>	<i>santé mentale</i>	
	HM II, 36	50 ± 4	45 ± 3	55 ± 6	76 ± 4	NS
	transplantation cardiaque, 54	75 ± 3	62 ± 2	80 ± 3	62 ± 2	NS
VALEUR DE P**		< 0,01	< 0,01	< 0,05	< 0,05	

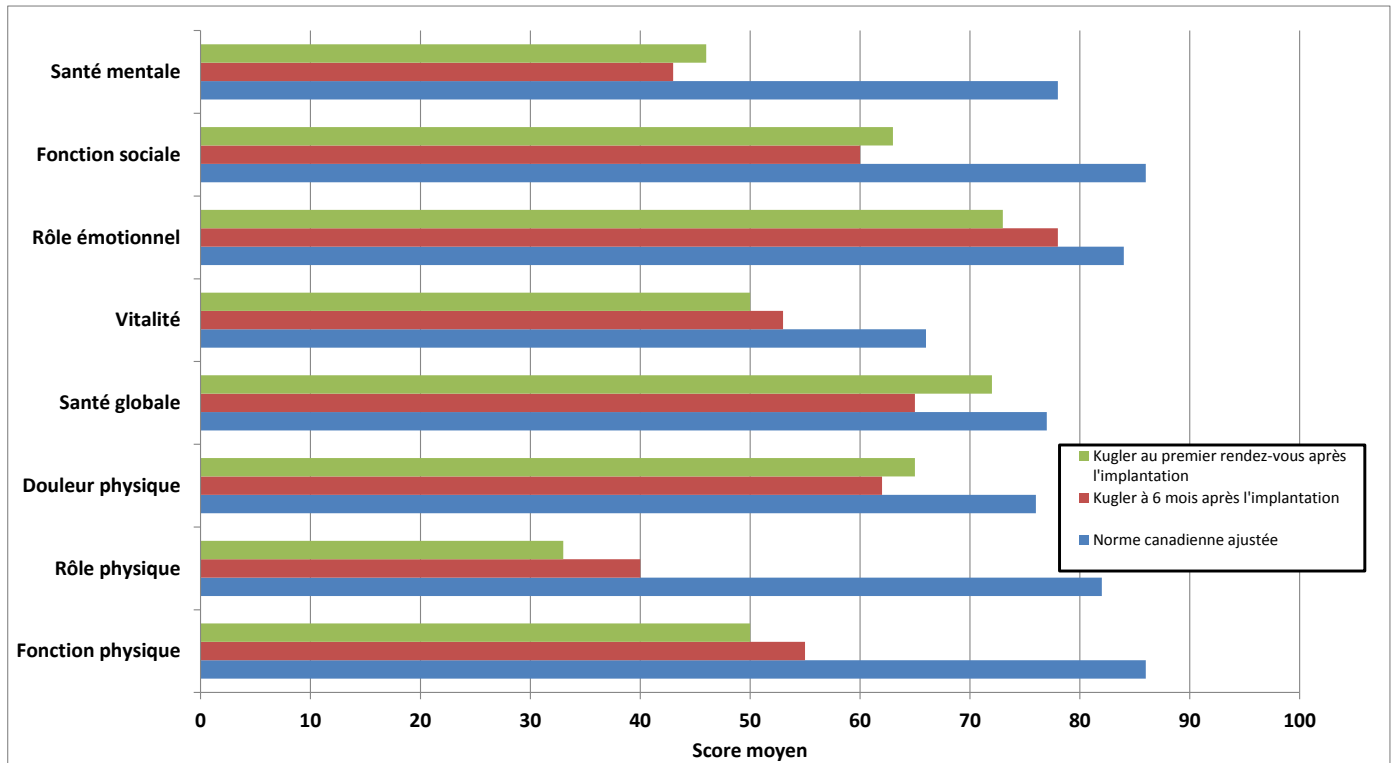
Abréviations : HM II : HeartMate II®; NB : nombre.

† Chaque total varie de 0 à 100. Les valeurs plus élevées indiquent une meilleure qualité de vie.

* Relativement à la différence entre les médianes au premier rendez-vous et à six mois, pour chaque domaine.

** Relativement à la différence entre les deux groupes de patients (ayant reçu un DAV ou ayant subi une transplantation cardiaque).

Figure E1 Scores moyens du SF-36 dans l'étude de Kugler et normes canadiennes



Source des normes canadiennes : Hopman *et al.*, 2000.

Tableau E16 Qualité de vie (questionnaires propres à l'IC) des patients porteurs d'un HM II en situation de traitement définitif

ÉTUDE	NB DE PATIENTS	AMÉLIORATION DU SCORE MOYEN À CHAQUE MOMENT APRÈS L'IMPLANTATION PAR RAPPORT AU TEMPS 0 (AVANT L'IMPLANTATION)		
		<i>Minnesota Living With Heart Failure*</i>	<i>Kansas City Cardiomyopathy** (score total)</i>	<i>Kansas City Cardiomyopathy** (score sommaire clinique)</i>
Slaughter, 2009 (données non appariées)	133	[116 patients évalués au temps 0]	[115 patients évalués au temps 0]	[115 patients évalués au temps 0]
	À 3 mois (<i>n patients évalués</i>)	38 (89)	36 (89)	32 (89)
	À 12 mois (<i>n patients évalués</i>)	41 (76)	39 (76)	34 (76)
	À 24 mois (<i>n patients évalués</i>)	46 (44)	43 (47)	38 (47)
Rogers, 2010 (données appariées)	374 (cohorte de traitement définitif de l'étude)			
	À 3 mois (<i>n patients évalués au temps 0 et à 3 mois</i>)	35 (231)	35 (232)	32 (231)
	À 12 mois (<i>n patients évalués au temps 0 et à 12 mois</i>)	39 (177)	40 (181)	36 (181)
	À 24 mois (<i>n patients évalués au temps 0 et à 24 mois</i>)	41 (82)	42 (89)	38 (89)
Park, 2012b (données non appariées) †	281	[250 patients évalués au temps 0]	[245 patients évalués au temps 0]	[245 patients évalués au temps 0]
	À 3 mois (<i>n patients évalués</i>)	38 (195)	38 (201)	n. d.
	À 12 mois (<i>n patients évalués</i>)	42 (155)	43 (161)	n. d.
	À 24 mois (<i>n patients évalués</i>)	42 (108)	43 (114)	n. d.

Abréviations : IC: insuffisance cardiaque; HM II : HeartMate II®; NB, n : nombre

* Les scores varient entre 0 et 105 et les valeurs moins élevées indiquent une meilleure qualité de vie.

** Les scores varient entre 0 et 100 et les valeurs plus élevées indiquent une meilleure qualité de vie.

† Les données sont signalées seulement sous forme graphique.

Tableau E17 Fréquence des évènements indésirables chez les patients porteurs d'un HeartWare® en attente d'une transplantation cardiaque

ÉVÈNEMENTS INDÉSIRABLES	NB DE PATIENTS (%) (47,8 ANNÉES-PATIENTS; DURÉE MOYENNE SOUS ASSISTANCE DU DAV = 11,5 MOIS)		
	PENDANT LA PÉRIODE TOTALE SOUS ASSISTANCE	≤ 30 JOURS	> 30 JOURS
Infections :			
septicémies	5 (10)	1 (2)	4 (8)
localisées non liées au DAV	7 (14)	2 (4)	5 (10)
liées au point de sortie du câble percutané	9 (18)	0	9 (18)
Hémorragies			
Chirurgie nécessaire	10 (20)	8 (16)	2 (4)
Transfusion nécessaire	2 (4)	1 (2)	1 (2)
Hospitalisation nécessaire	3 (6)	1 (2)	2 (4)
Arythmies	2 (4)	1 (2)	1 (2)
IC droite			
Besoin d'un DAV droit	3 (6)	2 (4)	1 (2)
Traitements inotropes prolongés	3 (6)	1 (2)	2 (4)
Effusions pleurales	6 (12)	5 (10)	1 (2)
Embolies fémorales	2 (4)	1 (2)	1 (2)
Hémolyses	1 (2)	1 (2)	0
Dysfonctions neurologiques :			
AVC ischémiques	2 (4)	2 (4)	0
AVC hémorragiques	4 (8)	0	4 (8)
AIT	2 (4)	0	2 (4)
Dysfonctions pulmonaires	8 (16)	7 (14)	1 (2)
Dysfonctions rénales	5 (10)	5 (10)	0
Dysfonctions hépatiques	3 (6)	1 (2)	2 (4)
Remplacements du DAV*	7 (14)	4 (8)	3 (6)

Source : Strueber *et al.*, 2011.

Abréviations : NB : nombre; DAV: dispositif d'assistance ventriculaire; IC: insuffisance cardiaque; AVC : accident vasculaire cérébral; AIT : accident ischémique transitoire.

*Sept remplacements chez sept patients.

ANNEXE F

Données détaillées relatives à l'innocuité

Tableau F1 Taux d'incidence des hémorragies après l'implantation d'un HM II (patients en attente d'une transplantation cardiaque)

ÉTUDE	N	TEMPS		CHIRURGIE NÉCESSAIRE		TRANSFUSION NÉCESSAIRE	
		période	années-patients sous assistance	n	taux	n	taux
Starling, 2011 (INTERMACS)	169	totale	142	204 (1,44)			
Pagani, 2009	281	totale	181,8	82	0,45	303	1,67
		≤ 30 jours	21,7	72	3,32	190	8,76
		> 30 jours	160,2	10	0,06	111	0,69
Slaughter, 2010b	418	jours 0-2	n. d.	58	n. d.	143	n. d.
		jours 3-30	30,9	31	1,00	180	5,82
		> 30 jours à 180 jours	301,9	14	0,05	202	0,67

Abréviations : N : nombre de patients; n : nombre d'événements indésirables; taux : nombre d'événements indésirables par année-patient; n. d. : (données) non disponibles.

Tableau F2 Taux d'incidence d'infections après l'implantation d'un HM II (patients en attente d'une transplantation cardiaque)

ÉTUDE	N	TEMPS		INFECTIONS LOCALISÉES ¹		SEPTICÉMIES		INFECTIONS LIÉES AU DAV			
		période	années-patients sous assistance	n	taux	n	taux	Câble percutané		Poche	
				n	taux	n	taux	n	taux	n	taux
Starling, 2011 (INTERMACS)	169	totale	142	86 ²	0,61	47	0,33	45	0,32	4	0,03
Pagani, 2009	281	totale	181,8	155	0,85	64	0,35	56	0,31	5	0,03
		≤ 30 jours	21,7	78	3,59	27	1,24	2	0,09	1	0,05
		> 30 jours	160,2	78	0,49	37	0,23	54	0,34	4	0,02

Abréviations : N : nombre de patients; n : nombre d'événements indésirables; taux : nombre d'événements indésirables par année-patient.

¹ infections localisées n'étant pas liées au DAV.

² pneumonies, infections des voies urinaires, du médiastin, plaies périphériques et infections inconnues.

Tableau F3 Taux d'incidence des complications cardiaques après l'implantation d'un HM II (patients en attente d'une transplantation cardiaque)

ÉTUDE	N	TEMPS		ARYTHMIE		INSUFFISANCE CARDIAQUE DU VENTRICULE DROIT			
						Traitement inotrope prolongé		Besoin d'un DAV droit	
		période	années-patients sous assistance	n	taux	n	taux	n	taux
Starling, 2011 (INTERMACS)	169	totale	142	69	0,49	26 (0,18)			
Pagani, 2009	281	totale	181,8	72*	0,40	37	0,20	17	0,09
		< 30 jours	21,7	41*	1,89	29	1,34	16	0,74
		≥ 30 jours	160,2	31*	0,19	8	0,05	1	0,01

Abréviations : N : nombre de patients; n : nombre d'évènements indésirables; taux : nombre d'évènements indésirables par année-patient; DAV : dispositif d'assistance ventriculaire.

* Arythmies ventriculaires graves nécessitant une cardioversion ou une défibrillation.

Tableau F4 Taux d'incidence des complications neurologiques après l'implantation d'un HM II (patients en attente d'une transplantation cardiaque)

ÉTUDE	N	TEMPS		ACCIDENTS VASCULAIRES CÉRÉBRAUX			
				ischémiques		hémorragiques	
		période	années-patients sous assistance	n	taux	n	taux
Starling, 2011 (INTERMACS)	169	totale	142	8	0,06	2	0,01
Pagani, 2009	281	totale	181,8	16	0,09	9	0,05
		≤ 30 jours	21,7	8	0,37	4	0,18
		> 30 jours	160,2	8	0,05	5	0,03
Slaughter, 2010b	418	jours 0-2	n. d.	7	n. d.	0	0
		jours 3-30	30,9	5	0,16	5	0,16
		> 30 jours à 180 jours	301,9	14	0,05	13	0,04

Abréviations : N : nombre de patients; n : nombre d'évènements indésirables; taux : nombre d'évènements indésirables par année-patient; n. d.: (données) non disponibles.

Tableau F5 Taux d'incidence d'autres événements indésirables après l'implantation d'un HM II (patients en attente d'une transplantation cardiaque)

ÉTUDE	N	TEMPS		Insuffisance respiratoire		Insuffisance rénale		Thrombo-embolies périphériques		Troubles psychologiques	
		période	années-patients sous assistance	n	taux	n	taux	n	taux	n	taux
Starling, 2011 (INTER-MACS)	169	totale	142	41*	0,29	19	0,13	14	0,10	17 [†]	0,12
Pagani, 2009	281	totale	181,8	88	0,48	31	0,17	25	0,14	18	0,10
		≤ 30 jours	21,7	69	3,18	24	1,11	22	1,02	13	0,60
		> 30 jours	160,2	19	0,12	7	0,04	3	0,02	5	0,03

Abréviations : N : nombre de patients; n : nombre d'événements indésirables; taux : nombre d'événements indésirables par année-patient.

* rapportées comme « dysfonctions rénales ».

[†] rapportés comme « épisodes psychiatriques ».

Tableau F6 Taux d'incidence de défaillances et de remplacements du dispositif après l'implantation d'un HM II (patients en attente d'une transplantation cardiaque)

ÉTUDE	N	TEMPS		DÉFAILLANCES DU DAV		REPLACEMENTS DU DAV	
		période	années-patients sous assistance	Thromboses de pompe		Toutes causes confondues	
				n	taux	n	taux
Starling, 2011	169	totale	142	n. d.	n. d.	2	0,01
Pagani, 2009	281	totale	181,8	4	0,02	12	0,07
		≤ 30 jours	21,7	2	0,09	4	0,18
		> 30 jours	160,2	2	0,01	8	0,05

Abréviations : N : nombre de patients; n : nombre d'événements indésirables; taux : nombre d'événements indésirables par année-patient; n. d. : (données) non disponibles.

Tableau F7 Comparaison des taux d'évènements indésirables suivant l'implantation d'un HM II, par indication initiale

ÉVÈNEMENTS INDÉSIRABLES	PATIENTS EN ATTENTE D'UNE TRANSPLANTATION CARDIAQUE				PATIENTS EN SITUATION DE TRAITEMENT DÉFINITIF			
	Pagani <i>et al.</i> , 2009		Starling <i>et al.</i> , 2011		Slaughter <i>et al.</i> , 2009		Park <i>et al.</i> , 2012b	
	N = 281 181 années-patients		N = 169 142 années-patients		N = 133 211 années-patients		N = 281 498 années-patients	
	<i>n</i>	<i>taux</i>	<i>n</i>	<i>taux</i>	<i>n</i>	<i>taux</i>	<i>n</i>	<i>taux</i>
Hémorragies								
nécessitant une transfusion	303	1,67			349	1,66	565	1,13
nécessitant une chirurgie	82	0,45	204	1,44	49	0,23	68	0,14
Infections								
localisées non liées au DAV	155	0,85	86	0,61	160	0,76	244	0,49
septicémies	64	0,35	47	0,33	81	0,39	133	0,27
<i>infections liées au dispositif :</i>								
câble percutané	56	0,31	45	0,32	80	0,38	110	0,22
poche	5	0,03	4	0,03	19	0,09	23	0,05
Maladies cardiaques								
Arythmies graves	72	0,40	69	0,49	145	0,69	229	0,46
<i>Insuffisance cardiaque droite :</i>								
traitements inotropes prolongés	37	0,20	26	0,18	29	0,14	66	0,13
DAV droit	17	0,09			5	0,02	17	0,03
Maladies neurologiques								
AVC ischémiques	16	0,09	8	0,06	12	0,06	23	0,05
AVC hémorragiques	9	0,05	2	0,01	15	0,07	14	0,03
Insuffisance respiratoire	88	0,48	41	0,29	65	0,31	n. d.	n. d.
Insuffisance rénale	31	0,17	19	0,13	21	0,10	31	0,06
Thromboembolies périphériques	25	0,14	14	0,10	21	0,10	n. d.	n. d.
Troubles psychologiques	18	0,10	17	0,12	11	0,05	n. d.	n. d.
Défaillances du DAV								
Thromboses de pompe	4	0,02	n. d.	n. d.	5	0,02	19	0,04
Remplacements du DAV	12	0,07	2	0,01	13	0,06	8	0,02

Abréviations : N : nombre de patients; n : nombre d'évènements indésirables; taux : nombre d'évènements indésirables par année-patient; n. d. : (données) non disponibles; DAV : dispositif d'assistance ventriculaire; AVC : accident vasculaire cérébral.

ANNEXE G

Causes de décès

Tableau G1 Causes de décès chez les patients porteurs d'un HM II, par indication initiale

CAUSES DE DÉCÈS	PATIENTS EN ATTENTE D'UNE TRANSPLANTATION CARDIAQUE		PATIENTS EN SITUATION DE TRAITEMENT DÉFINITIF	
	Pagani <i>et al.</i> , 2009	Slaughter <i>et al.</i> , 2010b	Slaughter <i>et al.</i> , 2009	Park <i>et al.</i> , 2012b
	N= 281 56 décès; suivi de 18 mois	N = 418 53 décès; suivi de 6 mois	N = 133 52 décès; suivi de 24 mois	N = 281 98 décès; suivi de 24 mois
	n (% de décès)			
Hémorragies	3 (5 %)	n. d.	4 (8 %)	10 (10 %)
Infections septicémies	11 (20 %)	n. d.	5 (10 %)	8 (8 %)
Maladies cardiaques insuffisance cardiaque droite	7 (12 %)	n. d.	5 (10 %)	12 (12 %)
Maladies neurologiques AVC ischémiques	5 (9 %)	5 (9 %)	1 (2 %)	9 (9 %)
AVC hémorragiques	5 (9 %)	6 (11 %)	10 (19 %)	6 (6 %)
Défaillances du DAV	7 (12 %)	n. d.	7 (13 %)	12 (12 %)
Défaillances multiviscérales ou autre cause	18 (32 %)	41 (77 %)	20 (38 %)	41 (42 %)

Abréviations : N : nombre de patients; n : nombre de décès; n. d. : (données) non disponibles; AVC : accident vasculaire cérébral; DAV : dispositif d'assistance ventriculaire.

ANNEXE H

Tableaux des informations organisationnelles

Tableau H1 Enjeux organisationnels liés aux lignes directrices de pratique clinique actuelles

PATIENTS ADMISSIBLES (ASPECTS GÉNÉRAUX)	CRITÈRES CLINIQUES DES PATIENTS	CARACTÉRISTIQUES DES CENTRES OÙ L'INTERVENTION EST PRATIQUÉE	SUIVI PAR REGISTRES OU AUTRES MÉTHODES
McKelvie et al., 2011 (Société canadienne de cardiologie)			
Patients qui sont atteints d'IC grave aiguë ou chronique et dont l'espérance de vie est par ailleurs bonne (<i>forte recommandation; données probantes de qualité modérée</i>)	Patients qui souffrent d'une IC à un stade avancé (classe IIIb* ou IV de la NYHA) malgré un traitement optimal ET QUI PRÉSENTENT PLUS D'UN DES CRITÈRES SUIVANTS : - FEVG < 25 % et consommation d'oxygène de pointe à l'exercice ≥ 14 ml/kg/min (si elle est mesurée); - dysfonctionnement progressif d'organes cibles en raison d'une perfusion réduite; - hospitalisations récurrentes en raison d'une IC (≥ 3 en 1 an) sans cause clairement réversible; - hypotension symptomatique ou détérioration de la fonction rénale;	Les cliniciens qui suivent des patients atteints d'IC devraient régulièrement entamer et poursuivre des discussions avec les patients et leur famille à propos de la planification préalable des soins (<i>forte recommandation; données probantes de faible qualité</i>). Dans le choix du moment de ces discussions , il serait très important de tenir compte du taux de mortalité élevé au cours de l'année suivant la première hospitalisation en raison de l'IC. Au début du processus, le patient devrait choisir une personne qui peut parler en son nom (<i>surrogate decision-maker</i>), et cette personne devrait participer régulièrement à ces discussions.	Non précisé
Patients qui sont en attente d'une greffe cardiaque et dont l'état se détériore ou qui risquent par ailleurs de ne pas survivre jusqu'à ce qu'on trouve un donneur d'organe compatible (<i>forte recommandation; données probantes de qualité modérée</i>)		Une équipe interdisciplinaire ayant une expertise dans la prise en charge de l'IC devrait confirmer la présence de symptômes persistants d'IC à un stade avancé (classe III ou IV de la NYHA), malgré un traitement optimal et offrir des stratégies de prise en charge de l'IC adaptées aux objectifs et aux comorbidités de chaque patient (<i>forte recommandation; données probantes de faible qualité</i>).	
Patients chez qui une greffe cardiaque est contre-indiquée, mais qui pourraient y devenir admissibles grâce à une assistance circulatoire mécanique (<i>forte recommandation; données probantes de faible qualité</i>)		Un centre de soins cardiaques entièrement aménagé et une équipe ayant une expertise dans le traitement de l'IC grave, y compris l'assistance circulatoire mécanique (<i>forte recommandation; données probantes de qualité modérée</i>).	

<p>On peut envisager d'offrir une assistance circulatoire mécanique permanente à certains patients non admissibles à une greffe qui sont choisis avec grand soin (<i>faible recommandation; données probantes de qualité modérée</i>)</p>	<p>- nécessité d'un traitement inotrope. * dyspnée au repos récente</p>	<p>Les établissements qui offrent des traitements d'assistance circulatoire mécanique mettent au point une politique quant au traitement définitif dans le cadre des conventions, des ressources et de la philosophie de soins de leur organisation (<i>faible recommandation; données probantes de faible qualité</i>).</p>	
		<p>Une main-d'œuvre et des ressources adéquates pour soutenir les patients qui doivent recevoir une assistance circulatoire mécanique :</p> <ul style="list-style-type: none"> -une équipe multidisciplinaire en place, adéquatement formée en assistance circulatoire mécanique; -l'accès à la gamme complète des services de soutien consultatif en matière de soins médicaux et chirurgicaux ainsi qu'aux services de soutien administratif et financier de l'établissement; -l'expertise dans l'implantation, la surveillance et l'explantation des dispositifs d'assistance circulatoire mécanique. 	
<p>PATIENTS ADMISSIBLES (ASPECTS GÉNÉRAUX)</p>	<p>CRITÈRES CLINIQUES DES PATIENTS</p>	<p>CARACTÉRISTIQUES DES CENTRES OÙ L'INTERVENTION EST PRATIQUÉE</p>	<p>SUIVI PAR REGISTRES OU AUTRES MÉTHODES</p>
<p>Hunt et al., 2009 (ACCF/AHA)</p>			
<p>Patients atteints d'IC terminale réfractaire (stade D)**. Il est raisonnable d'envisager l'implantation d'un DAV comme traitement permanent ou définitif chez certains patients sélectionnés avec soin, atteints d'IC terminale réfractaire et dont le risque estimé de mortalité à 1 an est de plus de 50 % dans le cadre d'un traitement médical (<i>recommandation de classe IIa; niveau de preuve B</i>).</p>	<p>Non précisés</p>	<p>L'orientation de patients atteints d'IC terminale réfractaire vers un programme d'IC géré par des professionnels ayant une expertise dans la prise en charge de l'IC réfractaire est utile (<i>recommandation de classe I; niveau de preuve A</i>).</p> <p>Dans le cas des patients atteints d'IC terminale réfractaire, on devrait discuter des options liées aux soins de fin de vie avec les patients et leur famille lorsque des symptômes graves persistent malgré l'application de tous les traitements recommandés (<i>recommandation de classe I; niveau de preuve C</i>).</p>	<p>Non précisé</p>

Dickstein et al., 2010 (ESC)			
On peut envisager l'implantation d'un DAV comme traitement définitif afin de réduire le taux de mortalité (<i>recommandation de classe IIb; niveau de preuve B</i>).	<ul style="list-style-type: none"> - classe IIIB/IV de la NYHA - FEVG ≤ 25 % - consommation d'oxygène de pointe < 14 ml/kg/min (si elle est mesurée) 	Non précisées	Non précisé
Les patients qui sont atteints d'un dysfonctionnement rénal, pulmonaire ou hépatique grave ou qui présentent une infection évolutive ou un choc cardiogénique <u>ne</u> devraient <u>pas</u> être considérés comme candidats.	La population de patients est principalement constituée de patients qui reçoivent un traitement inotrope (ou une assistance mécanique) avant l'implantation d'un DAV.		

** Le stade D désigne des patients qui sont atteints d'IC véritablement réfractaire et qui pourraient être admissibles à des stratégies de traitement spécialisées et avancées comme une assistance circulatoire mécanique, des interventions pour faciliter le retrait de liquides, des perfusions continues d'inotropes, une greffe cardiaque ou d'autres interventions chirurgicales expérimentales ou novatrices, ou à des soins de fin de vie comme ceux offerts dans les centres de soins palliatifs.

Tableau H2 Enjeux organisationnels liés aux récents rapports d'ETS et aux documents de consensus d'experts

PATIENTS ADMISSIBLES (OU CONTRE-INDICATIONS)	PROCESSUS DE SÉLECTION DES PATIENTS	CARACTÉRISTIQUES DE L'ÉQUIPE MÉDICALE	CARACTÉRISTIQUES DES CENTRES OÙ L'INTERVENTION EST PRATIQUÉE (INCLUANT LE VOLUME DE PATIENTS)	REGISTRES OU AUTRES MÉTHODES DE SUIVI DU RENDEMENT
HAS, 2008 (France)				
<p><i>Indications :</i> Situation aiguë : IC aiguë mono- ou biventriculaire, pas maîtrisée par un traitement optimal, en l'absence de solution de remplacement thérapeutique conventionnelle (médicaments/intervention et (ou) chirurgie)</p> <p>Situation élective : IC chronique évoluée avec défaillance mono- ou biventriculaire, lorsque la vie est menacée malgré un traitement optimal</p>	<p>Concertation multidisciplinaire</p> <p>Un comité multidisciplinaire comprenant des :</p> <ul style="list-style-type: none"> - cardiologues; - chirurgiens cardiaques; - anesthésistes réanimateurs; - perfusionnistes; et - un psychologue consacré à l'assistance cardiaque mécanique et à la greffe cardiaque 	<p>Une équipe chirurgicale formée à cette activité, comprenant :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 2 chirurgiens cardiaques; - 2 anesthésistes réanimateurs; - 2 perfusionnistes; - 1 équipe paramédicale. 	<p>Une unité de traitement de l'IC avec au moins deux cardiologues formés en assistance cardiaque mécanique</p> <p>Plusieurs dispositifs disponibles dans le centre, dont au moins un adapté aux petites surfaces corporelles</p> <p>Le centre assure la continuité des soins (jour et nuit, tous les jours) à toutes les phases de traitement (chirurgie, réanimation, hospitalisation, suivi).</p>	<p>Un suivi national prospectif et exhaustif de toutes les implantations DAV évaluant les données d'efficacité et de sécurité</p> <p>Il faut rendre obligatoire la participation des centres à ce protocole afin que tous les DAV fassent l'objet d'un protocole national commun de suivi.</p>
<p><i>Contre-indications :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - dysfonction pulmonaire grave, hypertension artérielle pulmonaire fixée; - insuffisance hépatique grave; - troubles majeurs de la crase sanguine; - hémorragie non maîtrisée; - syndrome septique et inflammatoire systémique non maîtrisé; - lésions irréversibles documentées du système nerveux central, accident vasculaire cérébral récent; - cachexie; - maladie systémique avec atteinte de plusieurs organes; - désordres psychiatriques mettant en péril l'observance du traitement/manque de coopération; - espérance de vie inférieure à deux ans; - âge ≥70 ans. (Levée comme contre-indication en 2012 [HAS, 2012]) 				

PATIENTS ADMISSIBLES (OU CONTRE-INDICATIONS)	PROCESSUS DE SÉLECTION DES PATIENTS	CARACTÉRISTIQUES DE L'ÉQUIPE MÉDICALE	CARACTÉRISTIQUES DES CENTRES OÙ L'INTERVENTION EST PRATIQUÉE	REGISTRES OU AUTRES MÉTHODES DE SUIVI DU RENDEMENT
Lockard et al., 2010 (Joint Commission, États-Unis) : porte sur le traitement définitif				
<p><u>Relativement au traitement définitif :</u> patients qui sont atteints d'IC chronique terminale (insuffisance ventriculaire gauche de classe IV de la NYHA depuis au moins 90 jours accompagnée d'une espérance de vie de moins de 2 ans), qui ne sont pas candidats à une greffe cardiaque et qui remplissent toutes les conditions suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - symptômes d'IC de classe IV de la NYHA qui ne répondent pas à une prise en charge médicale optimale, y compris la limitation de la consommation de sel, les diurétiques, le digoxin, les bêta-bloquants et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) (s'ils sont tolérés), pendant au moins 60 des 90 derniers jours; - FEVG < 25 %; - consommation d'oxygène de pointe < 12 ml/kg/min ou besoin continu d'un traitement inotrope intraveineux en raison d'une hypotension symptomatique, d'une détérioration de la fonction rénale ou d'une aggravation de la congestion pulmonaire; - surface corporelle $\geq 1,5 \text{ m}^2$ pour permettre l'implantation du DAV. 	<p>Un groupe multidisciplinaire, composé d'un chirurgien agréé, d'un spécialiste en sociologie clinique, d'ingénieurs biomédicaux, d'infirmières praticiennes autorisées et agréées, d'infirmières autorisées, d'assistants aux médecins et de personnel spécialisé en soins palliatifs, discute du plan de soins de chaque patient.</p> <p>Réunions hebdomadaires</p> <p>On note les présences et on rédige les procès-verbaux; le tout est conservé dans un classeur aux fins de vérification.</p> <p>On consulte une variété de spécialistes, y compris des membres du personnel d'endocrinologie, de chirurgie thoracique, de chirurgie générale, de prise en charge de la douleur et d'autres services.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Au moins un chirurgien cardiaque agréé qui a implanté, avec succès, plus de 10 DAV dans les 36 derniers mois et qui a été actif au cours de la dernière année (selon les exigences) - Plus d'un cardiologue agréé qui est formé et qui possède de l'expérience dans le traitement de l'IC à un stade avancé - Une infirmière praticienne autorisée et agréée et des infirmières autorisées 	<p>On doit mettre en place le personnel et les procédures appropriés afin que les personnes susceptibles d'avoir recours à un DAV puissent obtenir toute l'information qui pourra les aider à donner leur consentement éclairé. Les patients et leur famille doivent être conscients des exigences liées au suivi et des limites possibles ainsi que des bienfaits associés à l'implantation d'un DAV. La structure hiérarchique du programme d'implantation de cœurs artificiels de l'<i>University of Pittsburgh Medical Center</i> comprend :</p> <ul style="list-style-type: none"> - un directeur médical; - un cardiologue spécialisé en implantation de DAV; - un directeur (ingénieur biomédical); - des ingénieurs biomédicaux expérimentés; - un spécialiste en soins cardio-thoraciques; - un coordonnateur clinicien en greffes d'organes; et - une infirmière praticienne. 	<p>L'établissement doit être membre du registre <i>INTERMACS</i>.</p> <p>L'établissement doit être accrédité par le <i>Joint Commission</i> dans le cadre du programme d'accréditation propre aux maladies liées aux dispositifs d'assistance ventriculaire.</p>

Tableau H3 Énoncé de compétence clinique relatif à la prise en charge des patients atteints d'insuffisance cardiaque à un stade avancé (assistance mécanique)

PATIENTS ADMISSIBLES	DESCRIPTION COMPLÈTE DE LA COMPÉTENCE CLINIQUE ET DES HABILITÉS DU SPÉCIALISTE EN INSUFFISANCE CARDIAQUE
Francis et al., 2010 (ACCF/AHA/ACP/HFSA/ISHLT, États-Unis)	
<p>Patients qui présentent une détérioration circulatoire progressive, malgré le recours aux traitements pharmacologiques ou électriques, aux interventions par cathéter ou aux interventions chirurgicales appropriés</p> <p>Patients qui présentent un dysfonctionnement cardiaque marqué qui persiste malgré une assistance temporaire</p> <p>On peut offrir à un patient une assistance mécanique à court terme comme « pont à la greffe » ou à long terme comme traitement définitif.</p> <p>L'évaluation de l'admissibilité d'un patient à une greffe ou à un traitement définitif demande de l'expérience, d'excellentes compétences et un bon jugement.</p> <p>Pour chaque patient, le spécialiste en insuffisance cardiaque doit pouvoir déterminer tous les risques liés à la poursuite d'un traitement contre l'IC et les comparer à la capacité du patient à tolérer une chirurgie.</p>	<p>Le spécialiste en insuffisance cardiaque :</p> <ul style="list-style-type: none"> - maîtrise l'application des traitements classiques fondés sur les preuves qui précèdent le recours à l'assistance mécanique; - est au courant de la liste de dispositifs et d'interventions chirurgicales qui ne cesse de s'allonger; - connaît les indications et les contre-indications, le bon moment de l'orientation et les complications possibles; - connaît l'histoire naturelle et le potentiel de rétablissement à la suite d'une IC aiguë (p. ex., infarctus aigu du myocarde, cardiomyopathie périnatale, myocardite fulminante); - est capable de reconnaître les conditions dans lesquelles sont indiqués l'assistance mécanique à long terme, la greffe cardiaque ou la cessation de l'assistance et le recours aux soins palliatifs; - a de l'expérience liée aux dispositifs à flux pulsatile comparativement à ceux à flux axial ou continu, à l'assistance intracorporelle comparativement à extracorporelle et à l'assistance ventriculaire gauche comparativement à biventriculaire ou au moyen d'un cœur artificiel total; - a les capacités cognitives pour déterminer le moment où l'assistance mécanique est indiquée dans le traitement de l'IC chronique à un stade avancé avant que le patient ne devienne trop malade pour en tirer profit; - est capable d'établir le pronostic de l'IC en fonction des symptômes, des manifestations cliniques, des signes physiques, des résultats de laboratoire et des données hémodynamiques (y compris la mesure de la consommation d'oxygène pendant une épreuve d'effort); - détient des compétences dans la prise en charge de l'insuffisance ventriculaire droite; - est capable d'évaluer les facteurs de risque liés à l'implantation d'un dispositif d'assistance ventriculaire gauche (DAVG), y compris les aspects hémodynamiques, hématologiques, hépatiques, rénaux, nutritionnels et neuropsychiatriques; - est capable d'évaluer la préférence des patients quant à la qualité de vie et à la survie; - est capable de coordonner le processus décisionnel avec le médecin orienteur, la famille et le patient; - doit participer à la gouvernance des équipes multidisciplinaires qui sont nécessaires à la collaboration étroite des cardiologues, des médecins spécialistes et des chirurgiens cardiaques.

ANNEXE I

Critères d'inclusion et d'exclusion des patients dans les études de recherche

1. Indication initiale de pont à la transplantation

PREMIER AUTEUR, ANNÉE DE PUBLICATION	CRITÈRES D'INCLUSION DES PATIENTS	CRITÈRES D'EXCLUSION DES PATIENTS
<p>Cinq études : Pagani, 2009; Kormos, 2010; Petrucci, 2009; Slaughter, 2010b; Russell, 2009</p> <p>Source : Miller et al., 2007</p>	<p>1. Les patients doivent présenter des symptômes d'insuffisance cardiaque de classe IV, selon la <i>New York Heart Association</i> (NYHA), et être assez malades pour qu'on leur accorde une priorité élevée sur la liste d'attente d'une transplantation (statut 1A ou 1B selon l'<i>United Network for Organ Sharing</i> (UNOS)).</p> <p>2. La surface corporelle des patients doit être supérieure à 1,2 m².</p> <p>3. Les patientes en âge d'avoir des enfants doivent accepter d'utiliser une méthode contraceptive adéquate (c.-à-d. contraceptifs oraux, dispositif intra-utérin, contraception chirurgicale ou utilisation du condom en association avec un spermicide) pendant toute la durée de l'étude.</p> <p>4. Les patients doivent recevoir un traitement inotrope, s'il est toléré.</p> <p>5. Malgré un traitement médical, chaque patient doit répondre à l'un des critères suivants :</p> <p>a) aucune contre-indication à l'attribution du statut 1A au moment de l'inscription sur la liste d'attente d'une transplantation;</p> <p>b) aucune contre-indication à l'attribution du statut 1B au moment de l'inscription sur la liste d'attente d'une transplantation et réponse aux critères hémodynamiques suivants (dans les 48 heures suivant le recrutement) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - pression capillaire pulmonaire bloquée (PCPB) ou pression de l'artère pulmonaire (PAP) > 20 mm Hg; et - index cardiaque < 2,2 L/min/m² ou pression artérielle systolique < 90 mm Hg. 	<p>1. Insuffisance cardiaque due ou associée à une maladie thyroïdienne non traitée, à une cardiomyopathie obstructive, à une maladie péricardique, à une amylose ou à une cardiomyopathie restrictive</p> <p>2. Obstacles d'ordre technique qui entraînent un risque chirurgical trop élevé, selon le chercheur</p> <p>3. Emploi d'une assistance circulatoire mécanique continue autre que le ballon de contrepulsion intra-aortique</p> <p>4. Indice de masse corporelle (IMC) > 40 kg/m²</p> <p>5. Résultat positif à un test de grossesse chez une patiente en âge d'avoir des enfants</p> <p>6. Présence d'une valve aortique mécanique qui ne sera pas remplacée par une bioprothèse pendant l'implantation du DAVG</p> <p>7. Antécédents de transplantation cardiaque</p> <p>8. Nombre de plaquettes < 50 000/ml</p> <p>9. Présence d'un anévrisme aortique non traité > 5 cm</p> <p>10. Maladie psychiatrique</p> <p>11. Intolérance à l'anticoagulothérapie ou au traitement antiplaquettaire</p> <p>12. Présence de l'un ou l'autre des facteurs de risque et indicateurs du dysfonctionnement ou de l'insuffisance grave des organes cibles ci-dessous :</p> <p>a) rapport international normalisé (RIN) > 2,5 qui n'est pas attribuable à une anticoagulothérapie ou à l'administration de Plavix dans les 5 derniers jours</p> <p>b) bilirubine totale > 5 mg/dl ou foie de choc (p. ex., transaminases > 2 000) ou cirrhose du foie confirmée par une biopsie</p> <p>c) antécédents de maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) grave ou de maladie pulmonaire restrictive grave</p> <p>d) hypertension artérielle pulmonaire fixée (et dernière mesure de la résistance vasculaire</p>

		<p>pulmonaire [RVP] > 6 unités de Wood) qui ne répond pas à une intervention pharmacologique</p> <p>e) antécédents d'accident vasculaire cérébral (AVC) non résolu ou de maladie cérébrovasculaire intraitable</p> <p>f) créatinine sérique > 3,5 mg/dl ou besoin d'un traitement rénal substitutif chronique (p. ex., dialyse chronique)</p> <p>g) maladie vasculaire périphérique importante accompagnée de douleur au repos ou d'ulcération des membres</p> <p>13. Insuffisance aortique modérée à grave que l'on ne prévoit pas traiter pendant l'implantation chirurgicale de la pompe</p> <p>14. Participation à toute autre recherche clinique qui est susceptible de confondre les résultats de l'étude ou d'influer sur le résultat de celle-ci</p>
Kugler, 2011	<p>1. Âge > 18 ans, connaissance suffisante de l'allemand pour répondre aux questionnaires, présence à toutes les visites de suivi de l'étude à notre centre et volonté de participer</p> <p><i>Aucun renseignement supplémentaire fourni dans l'article publié</i></p>	<p>1. Contre-indications à une épreuve d'effort cardio-respiratoire (p. ex., troubles musculo-squelettiques) et comorbidités qui limitent la comparabilité de données de tolérance à l'effort</p>
Kamdar, 2009	<p>1. Tous les patients atteints d'insuffisance cardiaque avancée qui ont subi l'implantation d'un DAVG comme pont à la transplantation de janvier 2004 à mai 2007 et qui ont employé le dispositif pendant au moins trois mois.</p>	<p>1. Patients qui recevaient une assistance biventriculaire ou temporaire ou qui ont reçu un DAVG comme traitement définitif, et patients qui sont décédés dans les 30 jours suivant l'implantation du DAVG</p>
Strueber, 2011 HeartWare®	<p>1. Âge > 18 ans et < 75 ans</p> <p>2. Patient sur la liste d'attente d'une transplantation cardiaque ou admissible à la liste d'attente d'une transplantation cardiaque selon l'évaluation de l'équipe multidisciplinaire de transplantation cardiaque de l'établissement</p> <p>3. Patient qui répond aux critères d'inscription à la liste d'attente d'une transplantation associés au statut 1A ou 1B de l'UNOS</p> <p>4. Implantation prévue d'un DAV comme pont à la transplantation</p> <p>5. Formulaire de consentement éclairé signé</p>	<p>1. Surface corporelle < 1,2 m²</p> <p>2. Emploi d'une assistance circulatoire mécanique continue autre que le ballon de contreimpulsion intra-aortique</p> <p>3. Transplantation cardiaque au cours des 12 mois précédents</p> <p>4. Antécédents d'anévrisme aortique supérieur à 5 cm confirmé, mais non traité</p> <p>5. Chirurgie cardio-thoracique dans les 30 jours précédant le recrutement</p> <p>6. Infarctus du myocarde dans les 14 jours précédant le recrutement</p> <p>7. Assistance d'un ventilateur pendant > 72 heures</p> <p>8. Embolie pulmonaire décelée au cours des deux semaines précédant le recrutement au moyen d'une tomographie ou d'un examen d'imagerie nucléaire</p>

		<p>9. Maladie vasculaire périphérique symptomatique qui se manifeste par une douleur au repos ou une ulcération de la peau</p> <p>10. Antécédents de maladie cérébrovasculaire qui s'est manifestée par un accident vasculaire cérébral confirmé au cours des 90 jours précédents ou une sténose extracrânienne > 80 %</p> <p>11. Régurgitation aortique > grade 1 déterminée à l'échocardiogramme</p> <p>12. Prothèse valvulaire mécanique</p> <p>13. Insuffisance ventriculaire droite grave définie par le besoin prévu d'un dispositif d'assistance ventriculaire droite ou d'une oxygénation extracorporelle au moment de l'implantation du DAVG ou par une pression auriculaire droite > 20 mm Hg et l'administration de nombreux agents inotropes</p> <p>14. Infection évolutive non maîtrisée</p> <p>15. Thrombocytopénie ou coagulopathie généralisée non traitée (p. ex., nombre de plaquettes < 125 000, RIN > 1,6 ou temps de céphaline > 2,5 fois la valeur de référence en l'absence d'une anticoagulothérapie)</p> <p>16. Taux de créatinine sérique > 3,5 mg/dl au cours des 24 heures précédant le recrutement dans l'étude ou exigeant une dialyse (ne comprend pas le recours à l'ultrafiltration pour l'élimination de liquides)</p> <p>17. Taux d'enzymes hépatiques (AST [SGOT], ALT [SGPT] ou LDH) > 3 fois la limite supérieure de la normale ou taux de bilirubine totale > 3 mg/dl au cours des 24 heures précédant le recrutement dans l'étude ou cirrhose du foie confirmée par une biopsie ou hypertension portale</p> <p>18. Participation à toute étude portant sur un dispositif expérimental</p> <p>19. Maladie grave, autre qu'une maladie cardiaque, qui rend le patient inadmissible à la transplantation cardiaque</p> <p>20. Grossesse</p> <p>21. Patient qui n'est pas disposé à respecter les exigences de l'étude</p> <p>22. Autre intervention cardiaque prévue au moment de l'implantation, à l'exception de la fermeture d'un foramen ovale persistant</p>
--	--	---

2. Indication initiale de traitement définitif

PREMIER AUTEUR, ANNÉE DE PUBLICATION	CRITÈRES D'INCLUSION DES PATIENTS	CRITÈRES D'EXCLUSION DES PATIENTS
<p>Trois études : Slaughter, 2009; Park, 2012b; Petrucci, 2012</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Signature d'un formulaire de consentement éclairé par le patient ou son représentant légal 2. Âge > 18 ans 3. Surface corporelle > 1,5 m² chez un patient qui recevra soit le dispositif HM XVE, soit le dispositif HM II par randomisation; si la surface corporelle est < 1,5 m² et > 1,2 m², le patient doit répondre à tous les autres critères et peut être recruté dans la cohorte de patients de petite taille 4. Patients présentant des symptômes d'insuffisance cardiaque avancée (classe IIIB⁵¹ ou IV) qui (les patients doivent répondre à l'un des critères ci-dessous) : <ol style="list-style-type: none"> i. ont reçu une prise en charge médicale optimale, y compris la limitation de l'apport en sel dans leur alimentation, l'emploi de diurétiques, de digoxine, de bêta-bloquants, de spironolactone et d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), pendant au moins 45 jours au cours des 60 derniers et qui n'y ont pas répondu ii. présentent une insuffisance cardiaque de classe III ou IV depuis au moins 14 jours et qui dépendent de l'utilisation d'un ballon de contrepulsion intra-aortique depuis 7 jours ou d'inotropes depuis au moins 14 jours iii. qui ont reçu un traitement aux inhibiteurs de l'ECA pendant au moins 30 jours et qui ne l'ont pas toléré 5. Les patientes en âge d'avoir des enfants doivent accepter d'utiliser une méthode contraceptive adéquate (c.-à-d. contraceptifs oraux, dispositif intra-utérin, contraception chirurgicale ou utilisation du condom en association avec un spermicide) pendant toute la durée de l'étude. 6. Patients non admissibles à une transplantation cardiaque 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Insuffisance cardiaque due ou associée à une maladie thyroïdienne non traitée, à une cardiomyopathie obstructive, à une maladie péricardique, à une amylose, à une myocardite évolutive ou à une cardiomyopathie restrictive 2. Obstacles d'ordre technique qui entraînent un risque chirurgical trop élevé selon le chercheur 3. Emploi d'une assistance circulatoire mécanique continue autre que le ballon de contrepulsion intra-aortique 4. Indice de masse corporelle (IMC) > 40 kg/m² 5. Résultat positif à un test de grossesse chez une patiente en âge d'avoir des enfants 6. Présence d'une valve aortique mécanique qui ne sera pas remplacée par une bioprothèse pendant l'implantation du DAVG 7. Antécédents de transplantation cardiaque ou de cardiomyoplastie 8. Nombre de plaquettes < 50 000/ml 9. Présence d'un anévrisme aortique non traité > 5 cm 10. Maladie psychiatrique, dysfonctionnement cognitif irréversible ou troubles psychosociaux susceptibles de nuire à l'observance du protocole de l'étude et à l'entretien du DAVG 11. Présence d'une infection évolutive non maîtrisée 12. Intolérance à l'anticoagulothérapie ou au traitement antiplaquettaire ou à tout autre traitement périopératoire ou post-opératoire que le chercheur exigera selon l'état de santé du patient 13. Rapport international normalisé (RIN) > 2,5 qui n'est pas attribuable à une anticoagulothérapie ou à l'administration de Plavix dans les 5 jours 14. Présence d'une maladie hépatique intrinsèque définie par des taux d'enzymes hépatiques (AST ou ALT ou bilirubine totale) plus de cinq fois la limite supérieure de la normale ou d'une cirrhose du foie confirmée par une biopsie 15. Antécédents de maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) grave ou de

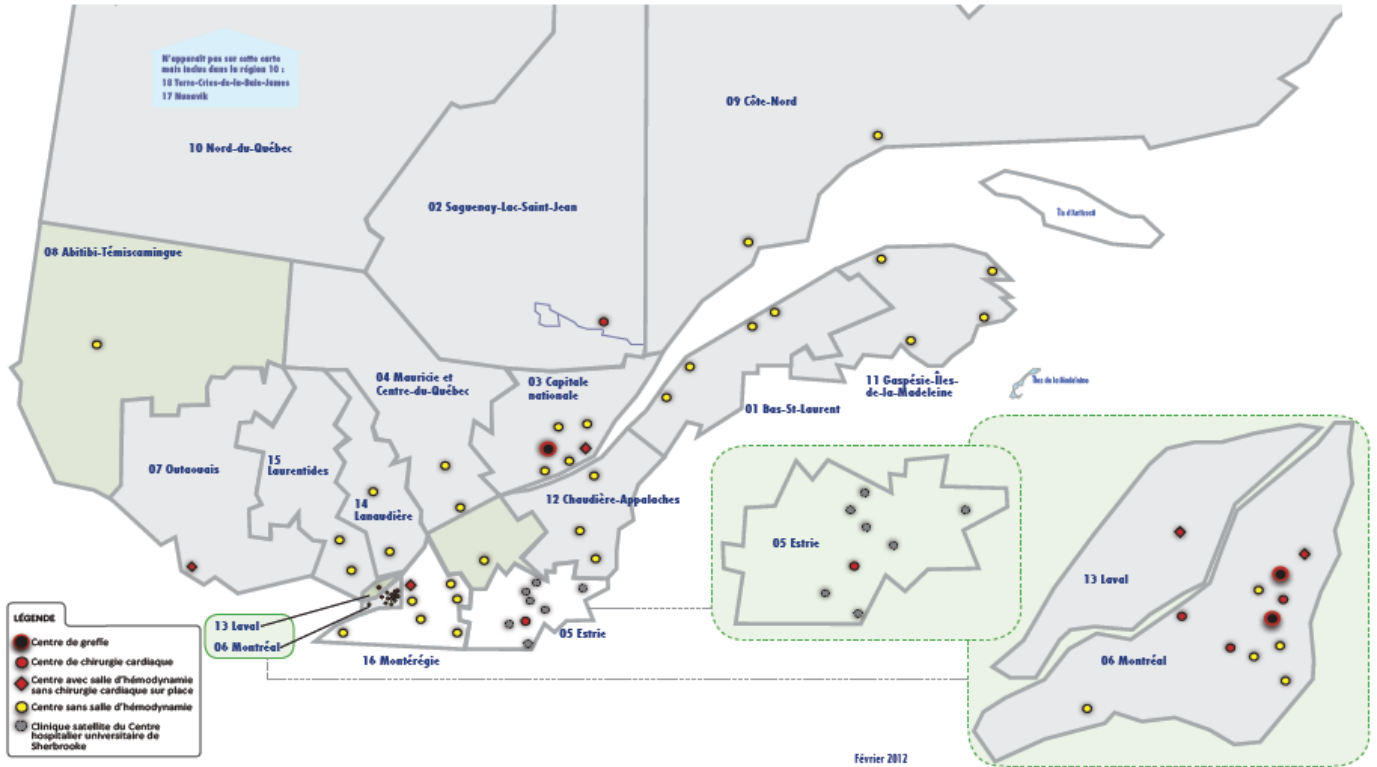
51 Subdivision de la classe III de la NYHA employée par certains cardiologues. Une maladie de classe IIIA n'est accompagnée d'aucune dyspnée au repos, tandis qu'une maladie de classe IIIB est associée à une dyspnée d'apparition récente au repos [Chavey *et al.*, 2001].

	<p>7. consommation d'oxygène de pointe < 14 ml/kg/min ou < 50 % de la consommation prévue et atteinte du seuil anaérobique, s'il n'y a aucune contre-indication en raison de l'administration d'inotropes par voie intraveineuse, de la présence d'angine ou d'une incapacité physique</p> <p>8. Fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) < 25 %</p>	<p>maladie pulmonaire restrictive grave</p> <p>16. Hypertension artérielle pulmonaire fixée (accompagnée d'une résistance vasculaire pulmonaire [RVP] > 8 unités de Wood) qui ne répond pas à une intervention pharmacologique</p> <p>17. Antécédents d'accident vasculaire cérébral dans les 90 jours précédant le recrutement ou antécédents de maladie cérébrovasculaire accompagnée d'une importante sténose extracrânienne (> 80 %)</p> <p>18. Créatinine sérique > 3,5 mg/dl ou besoin d'un traitement rénal substitutif chronique (p. ex., dialyse chronique)</p> <p>19. Maladie vasculaire périphérique importante accompagnée de douleur au repos ou d'ulcération des membres</p> <p>20. Insuffisance aortique modérée à grave que l'on ne prévoit pas traiter pendant l'implantation chirurgicale de la pompe</p> <p>21. Participation à toute autre recherche clinique qui est susceptible de confondre les résultats de l'étude ou d'influer sur le résultat de celle-ci</p> <p>22. Administration d'un inhibiteur calcique (sauf l'amlodipine) ou d'un antiarythmique de classe I ou de classe III (sauf l'amiodarone) dans les 28 jours précédant le recrutement</p> <p>23. Toute affection autre que l'insuffisance cardiaque qui pourrait limiter la survie à moins de trois ans</p>
<p>Rogers, 2010</p>	<p>Les patients atteints d'insuffisance cardiaque de classe fonctionnelle IIIB et IV de la NYHA qui ne sont pas admissibles à une transplantation cardiaque et qui sont réfractaires à la prise en charge médicale optimale sont évalués en vue du recrutement dans l'essai sur le DAV employé comme traitement définitif.</p>	<p>Dysfonctionnement rénal, pulmonaire ou hépatique grave, infection évolutive non maîtrisée, valve aortique mécanique, insuffisance aortique, anévrisme aortique, autre assistance circulatoire mécanique (sauf un ballon de contreimpulsion intra-aortique) et obstacles d'ordre technique qui entraînent un risque chirurgical trop élevé, selon le chercheur</p>

ANNEXE J

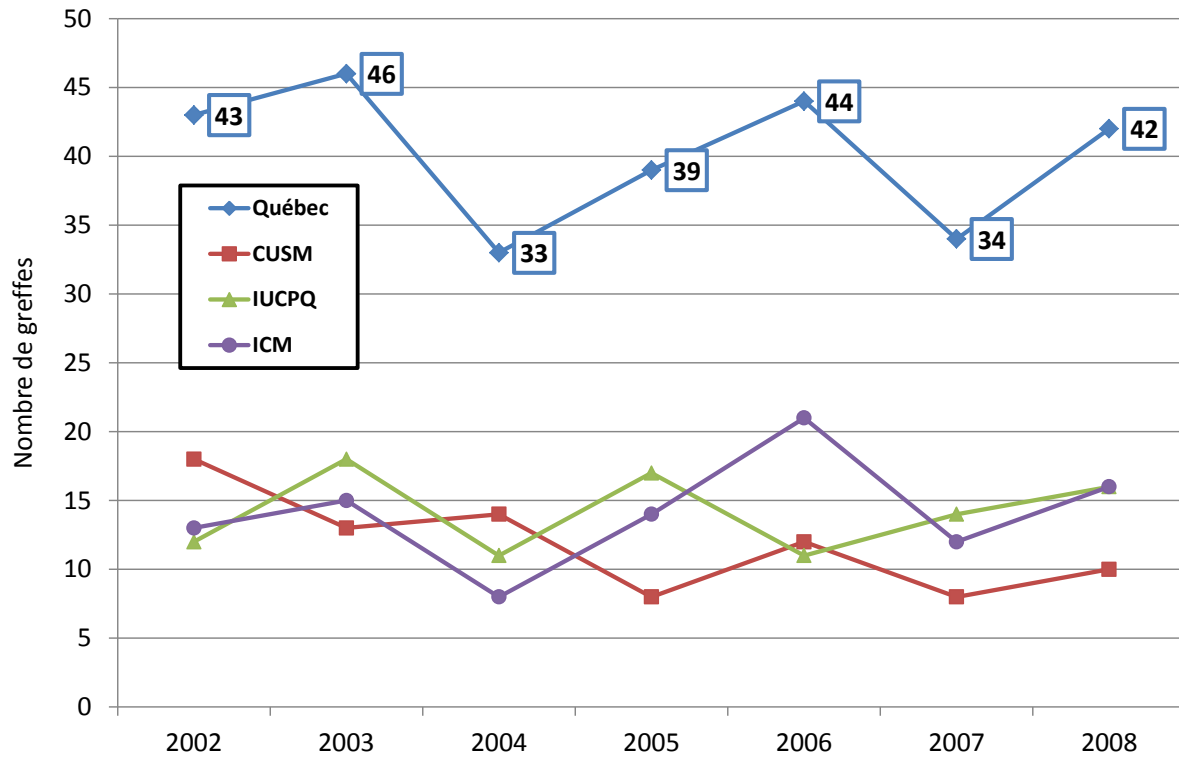
Tableaux relatifs au contexte québécois

Figure J1 Carte des cliniques d'insuffisance cardiaque, au Québec (en septembre 2011)



Source des données : Société québécoise d'insuffisance cardiaque (SQIC). Liste des cliniques d'insuffisance cardiaque au Québec [site Web].
 Disponible à : <http://www.sqic.org/membres-et-specialistes/liste-des-cliniques-dinsuffisance-cardiaque-au-quebec/> (consulté le 25 janvier 2012).

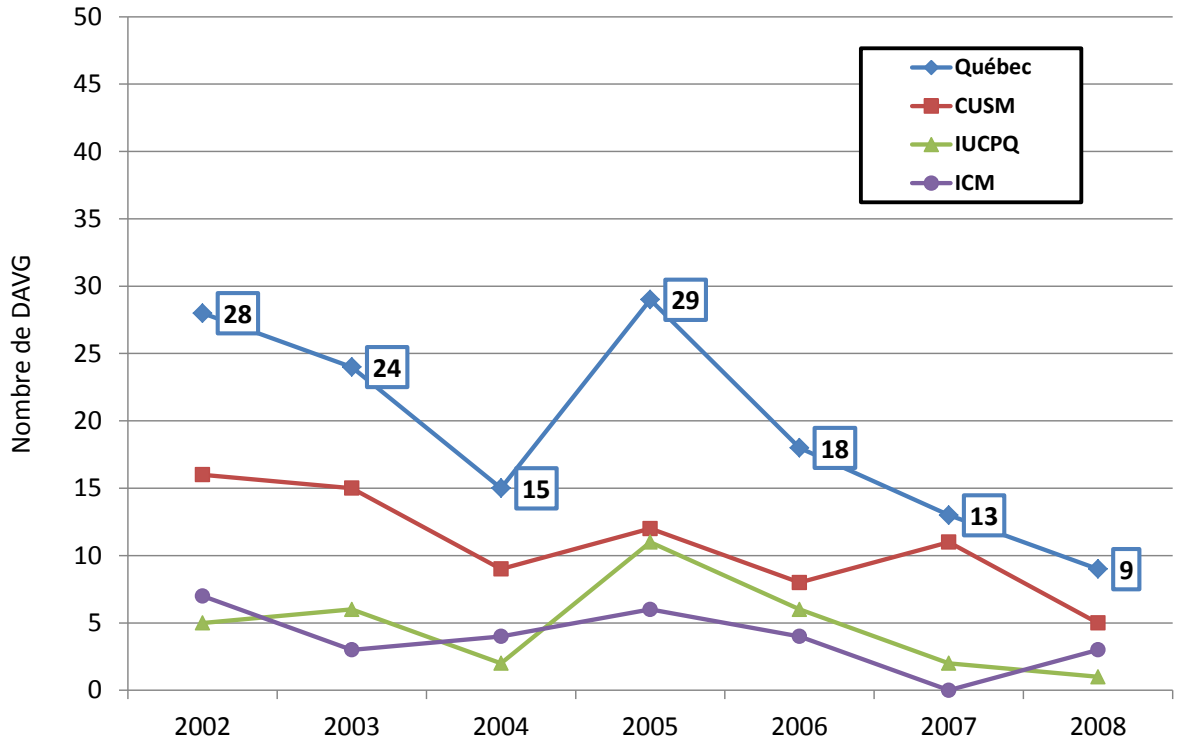
Figure J2 Nombre de greffes cardiaques pratiquées par centre et par année



Source : RQCT, 2010.

Abréviations : CUSM : Centre universitaire de santé McGill; IUCPQ : Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec; ICM : Institut de cardiologie de Montréal.

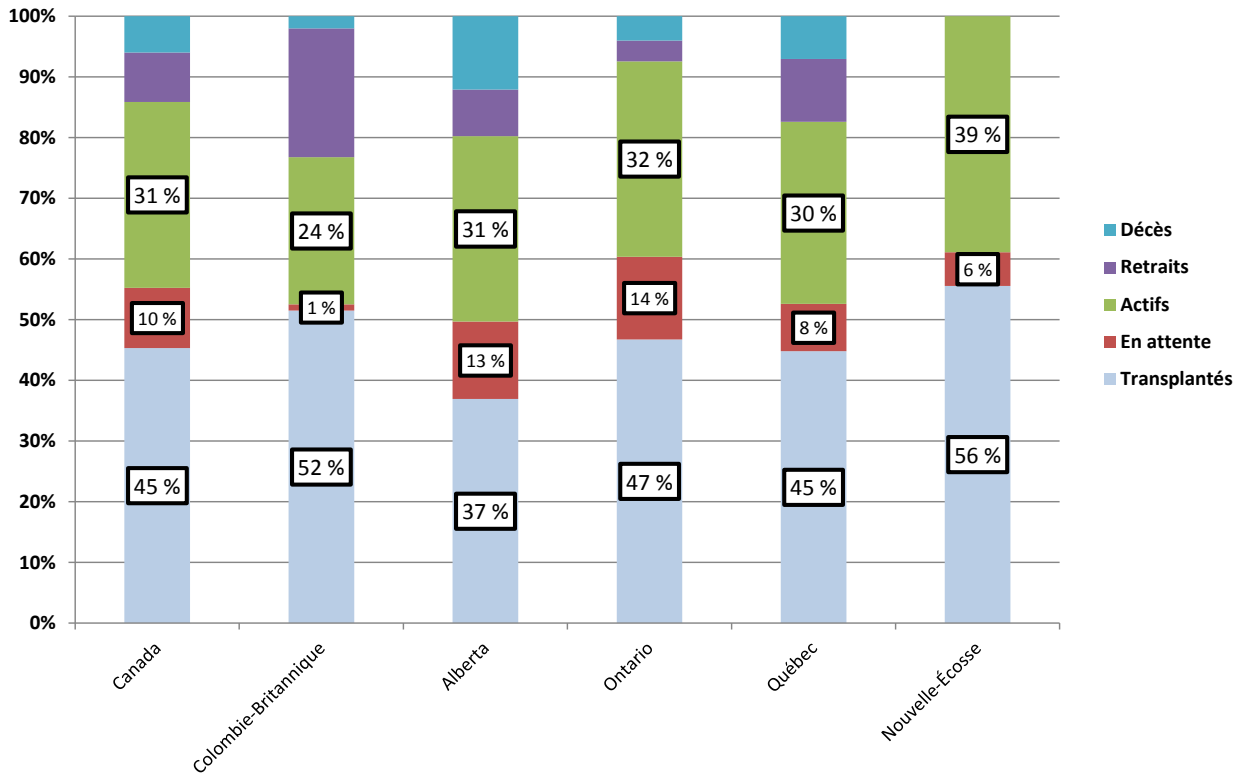
Figure J3 Nombre de DAVG implantés par centre hospitalier et par année, au Québec



Source : RQCT, 2010.

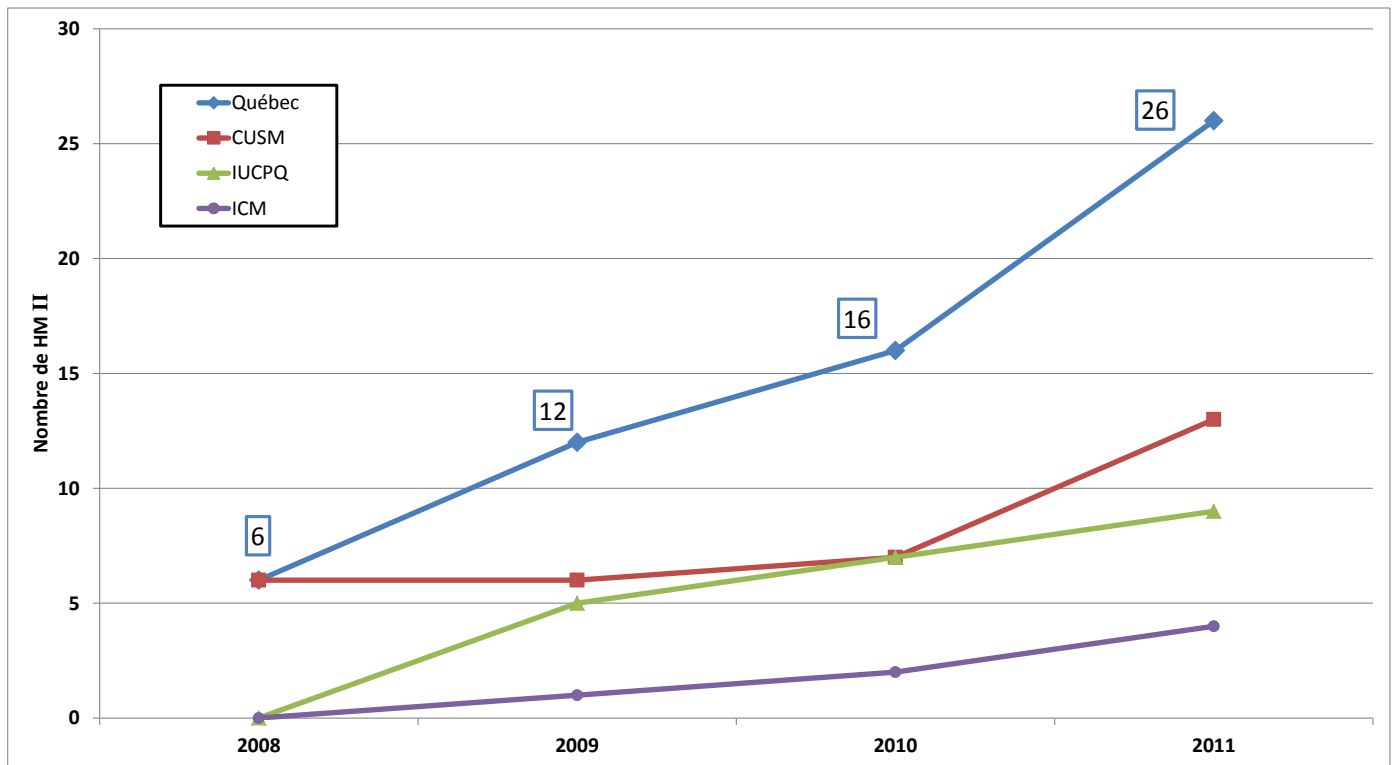
Abréviations : CUSM : Centre universitaire de santé McGill; IUCPQ : Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec; ICM : Institut de cardiologie de Montréal.

Figure J4 Distribution des patients sur la liste d'attente d'une transplantation cardiaque (moyennes de 2008-2010), au Canada et par province



Source : Institut canadien d'information sur la santé (ICIS), données tirées de tableaux disponibles à : http://www.cihi.ca/CIHI-ext-portal/pdf/internet/report_stats2008_tab1_EN ; http://www.cihi.ca/CIHI-ext-portal/pdf/internet/REPORT_STATS2009_TAB1_EN ; http://www.cihi.ca/CIHI-ext-portal/pdf/internet/REPORT_STATS2010_PDF_EN (consultés le 6 mars 2012).

Figure J5 Nombre de HeartMate II® implantés par centre hospitalier et par année, au Québec



Source : Comité scientifique DAV.

Abréviations : CUSM : Centre universitaire de santé McGill; IUCPQ : Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec; ICM : Institut de cardiologie de Montréal.

ANNEXE K

Études de recherche en cours

HeartWare®			
TITRE DE L'ÉTUDE ET COLLABORATEURS	PLAN D'ÉTUDE, INDICATION (LE CAS ÉCHÉANT), TYPE DE DAV ET COMPARATEUR	ÉTAT DE L'ÉTUDE, NOMBRE DE PATIENTS, PÉRIODE DE L'ÉTUDE	IDENTIFIANT
<i>The Evaluation of VAD InterVention Before Inotropic Therapy (REVIVE-IT)</i> University of Michigan HeartWare®, Inc. National Heart, Lung, and Blood Institute	Randomisée, multicentrique HeartWare® comparé au traitement médical optimal	Étude pas encore ouverte. Recrutement prévu de 100 patients. avril 2012-janvier 2016	NCT01369407
<i>Evaluation of the HeartWare® Left Ventricular Assist Device for the Treatment of Advanced Heart Failure (ADVANCE)</i> HeartWare®, Inc.	Non randomisée, multicentrique HeartWare®	Recrutement en cours. Recrutement prévu de 150 patients. août 2008-août 2015	NCT00751972
<i>A Clinical Trial to Evaluate the HeartWare® Ventricular Assist System (ENDURANCE)</i> HeartWare®, Inc.	Randomisée, multicentrique. Traitement définitif HeartWare® comparé à un autre DAVG (type non indiqué, mais approuvé par la FDA pour l'indication de traitement définitif)	Étude en cours. Recrutement prévu de 450 patients. août 2010-mai 2017	NCT01166347
HeartMate II®			
TITRE DE L'ÉTUDE ET COLLABORATEURS	PLAN D'ÉTUDE, INDICATION (LE CAS ÉCHÉANT), TYPE DE DAV ET COMPARATEUR	ÉTAT DE L'ÉTUDE, NOMBRE DE PATIENTS, PÉRIODE DE L'ÉTUDE	IDENTIFIANT
<i>Identifying and Facilitating Ventricular Recovery in People With Heart Failure Who Are on Mechanical Support (The RECOVER Study)</i> National Heart, Lung, and Blood Institute	Non randomisée, multi centrique. DAVG (type non indiqué), échocardiogramme pour la mesure de la récupération de la fonction myocardique	Recrutement en cours. Recrutement prévu de 375 patients. avril 2008-octobre 2013	NCT00687856
<i>Rehabilitation and Outcome for Patients on LVAD Support</i> Hannover Medical School, Deutsche Stiftung für Herzforschung, German Federal Ministry of Education and Research	Non randomisée DAVG. (type non indiqué), programme de réadaptation (nutrition, ergométrie, soutien psychosocial)	Recrutement en cours. Recrutement prévu de 80 patients. novembre 2008-avril 2014	NCT00781807

<p><i>BeneMACS Study: HeartMate 2 (HM2) Left Ventricular Assist Device (LVAD) Survival in Non Transplant Patients is Equal/Better Than Results in Medical Literature</i></p> <p>Thoratec Europe Ltd, Katholieke Universiteit Leuven, Cliniques universitaires Saint-Luc, INTERMACS</p>	<p>Non randomisée, multicentrique. HeartMate II®</p>	<p>Étude en cours. Recrutement prévu de 10 patients. juillet 2009-septembre 2013</p>	<p>NCT00983190</p>
<p><i>Markers of Endothelial Function and Exercise Capacity in Patients With Left Ventricular Assist Devices (EFFECT LVAD)</i></p> <p>University of Minnesota</p>	<p>Non randomisée DAVG (type non indiqué)</p>	<p>Recrutement en cours. Recrutement prévu de 20 patients. octobre 2010-juin 2016</p>	<p>NCT01233037</p>
<p><i>COVADIS Pilot Trial: COseal in Ventricular Assist DevlceS</i></p> <p>German Heart Institute, Baxter Healthcare Corporation</p>	<p>Non randomisée Technologie CoSeal pour la prévention des adhésions à l'explantation du DAV</p>	<p>Recrutement en cours. Recrutement prévu de 30 patients. décembre 2010-février 2013</p>	<p>NCT01244321</p>
<p><i>Risk Assessment and Comparative Effectiveness of Left Ventricular Assist Device (LVAD) and Medical Management (ROADMAP)</i></p> <p>Thoratec Corporation</p>	<p>Non randomisée, multicentrique Traitement définitif HeartMate II® comparé au traitement médical optimal</p>	<p>Recrutement en cours. Recrutement prévu de 200 patients. octobre 2011- décembre 2015</p>	<p>NCT01452802</p>
<p><i>Cardiac Rehabilitation in Patients With Continuous Flow Left Ventricular Assist Devices: Rehab VAD Trial (RehabVAD)</i></p> <p>Henry Ford Health System</p>	<p>Randomisée DAVG Programme de réadaptation</p>	<p>Recrutement en cours. Recrutement prévu de 30 patients. mai 2011-septembre 2012</p>	<p>NCT01584895</p>

Source : ClinicalTrials.gov, site Web disponible à : <http://clinicaltrials.gov/ct2/home> (consulté le 30 avril 2012).

RÉFÉRENCES

- Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS). HeartWare® Ventricular Assist System for end stage heart failure: Clinical effectiveness. Rapid Response Report: Summary of Abstracts. Ottawa, ON : ACMTS; 2011. Disponible à : http://cadth.ca/media/pdf//htis/jan-2011/K0306_HeartWare_Heart_Failure.pdf.
- Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS). Lignes directrices de l'évaluation économique des technologies de la santé au Canada. 3^e éd. Ottawa, ON : ACMTS; 2006. Disponible à : http://www.cadth.ca/media/pdf/186_economicguidelines_f.pdf.
- Allen LA, Stevenson LW, Grady KL, Goldstein NE, Matlock DD, Arnold RM, *et al.* Decision making in advanced heart failure: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2012;125(15):1928-52.
- Al-Mohaisen MA, Ignaszewski AP, Cheung A, Kaan A, Chiu W, Kealy J, Virani SA. A successful 4S heart transplantation. *Can J Cardiol* 2011;27(6):679-81.
- Anand IS, Carson P, Galle E, Song R, Boehmer J, Ghali JK, *et al.* Cardiac resynchronization therapy reduces the risk of hospitalizations in patients with advanced heart failure: Results from the Comparison of Medical Therapy, Pacing and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) trial. *Circulation* 2009;119(7):969-77.
- Arnold JM, Howlett JG, Dorian P, Ducharme A, Giannetti N, Haddad H, *et al.* Canadian Cardiovascular Society Consensus Conference recommendations on heart failure update 2007: Prevention, management during intercurrent illness or acute decompensation, and use of biomarkers. *Can J Cardiol* 2007;23(1):21-45.
- Arnold JM, Liu P, Demers C, Dorian P, Giannetti N, Haddad H, *et al.* Canadian Cardiovascular Society consensus conference recommendations on heart failure 2006: Diagnosis and management. *Can J Cardiol* 2006;22(1):23-45.
- Atluri P, Acker MA, Jessup M. The next decade in mechanical assist: Advances that will help the patient and the doctor. *Curr Opin Cardiol* 2011;26(3):256-60.
- Australia and New Zealand Horizon Scanning Network (ANZHSN). Left ventricular assist devices for destination therapy. Horizon scanning report. Canberra, Australie : Department of Health and Ageing; 2004. Disponible à : [http://www.horizonscanning.gov.au/internet/horizon/publishing.nsf/Content/58685F8B48CC9EE7CA2575AD0080F340/\\$File/LVAD%20report%20FINAL.pdf](http://www.horizonscanning.gov.au/internet/horizon/publishing.nsf/Content/58685F8B48CC9EE7CA2575AD0080F340/$File/LVAD%20report%20FINAL.pdf).

- Australian Safety and Efficacy Register of New Interventional Procedures – Surgical (ASERNIP-S). HeartMate II® left ventricular assist device. Horizon Scanning Technology Prioritising Summary. Canberra, Australie : Department of Health and Ageing; 2008. Disponible à : [http://www.horizonscanning.gov.au/internet/horizon/publishing.nsf/Content/E76BDEECDE7BD1A8CA2575AD0080F341/\\$File/PRIORITISING%20SUMMARY%20-%20Heartmate%20II%20left%20ventricular%20assist%20device.pdf](http://www.horizonscanning.gov.au/internet/horizon/publishing.nsf/Content/E76BDEECDE7BD1A8CA2575AD0080F341/$File/PRIORITISING%20SUMMARY%20-%20Heartmate%20II%20left%20ventricular%20assist%20device.pdf).
- Birks EJ. The comparative use of ventricular assist devices: Differences between Europe and the United States. *Tex Heart Inst J* 2010;37(5):565-7.
- Boughalem K et Teiger E. L'assistance circulatoire en salle de cathétérisme. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* 2007;56(6):257-62.
- Boyle AJ, Ascheim DD, Russo MJ, Kormos RL, John R, Naka Y, *et al.* Clinical outcomes for continuous-flow left ventricular assist device patients stratified by pre-operative INTERMACS classification. *J Heart Lung Transplant* 2011;30(4):402-7.
- Brush S, Budge D, Alharethi R, McCormick AJ, MacPherson JE, Reid BB, *et al.* End-of-life decision making and implementation in recipients of a destination left ventricular assist device. *J Heart Lung Transplant* 2010;29(12):1337-41.
- Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS). Decision memo for ventricular assist devices as destination therapy (CAG-00119R2) Baltimore, MD : CMS; 2010. Disponible à : [http://www.cms.gov/medicare-coverage-database/details/nca-decision-memo.aspx?NCAId=243&ver=9&NcaName=Ventricular+Assist+Devices+as+Destination+Therapy+\(2nd+Recon\)&bc=BEAAAAAAEAAA&](http://www.cms.gov/medicare-coverage-database/details/nca-decision-memo.aspx?NCAId=243&ver=9&NcaName=Ventricular+Assist+Devices+as+Destination+Therapy+(2nd+Recon)&bc=BEAAAAAAEAAA&).
- Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS). Standard Analytic File, 2008. Baltimore, MD : CMS; 2008a.
- Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS). Medicare program: Changes to the hospital inpatient prospective payment systems and fiscal year 2009 rates; payments for graduate medical education in certain emergency situations; changes to disclosure of physician ownership in hospitals and physician self-referral rules; updates to the long-term care prospective payment system; updates to certain IPPS-excluded hospitals; and collection of information regarding financial relationships between hospitals. Final rules. *Fed Regist* 2008b;73(161):48433-9084.
- Chavey WE 2nd, Blaum CS, Bleske BE, Harrison RV, Kesterson S, Nicklas JM. Guideline for the management of heart failure caused by systolic dysfunction: Part I. Guideline development, etiology and diagnosis. *Am Fam Physician* 2001;64(5):769-74.
- Chow CM, Donovan L, Manuel D, Johansen H, Tu JV. Regional variation in self-reported heart disease prevalence in Canada. *Can J Cardiol* 2005;21(14):1265-71.
- Clegg AJ, Scott DA, Loveman E, Colquitt J, Hutchinson J, Royle P, Bryant J. The clinical and cost-effectiveness of left ventricular assist devices for end-stage heart failure: A systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2005;9(45):1-132, iii-iv.

- Cowger J, Romano MA, Stulak J, Pagani FD, Aaronson KD. Left ventricular assist device management in patients chronically supported for advanced heart failure. *Curr Opin Cardiol* 2011;26(2):149-54.
- Dickstein K, Vardas PE, Auricchio A, Daubert JC, Linde C, McMurray J, *et al.* 2010 focused update of ESC Guidelines on device therapy in heart failure: An update of the 2008 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure and the 2007 ESC Guidelines for cardiac and resynchronization therapy. Developed with the special contribution of the Heart Failure Association and the European Heart Rhythm Association. *Eur J Heart Fail* 2010;12(11):1143-53.
- Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, *et al.* ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J* 2008;29(19):2388-442.
- Drakos SG, Kfoury AG, Kotter JR, Reid BB, Clayson SE, Selzman CH, *et al.* Prior human leukocyte antigen-allosensitization and left ventricular assist device type affect degree of post-implantation human leukocyte antigen-allosensitization. *J Heart Lung Transplant* 2009;28(8):838-42.
- Dudzinski DM. Ethics guidelines for destination therapy. *Ann Thorac Surg* 2006;81(4):1185-8.
- Emin A, Rogers CA, Thomas HL, Tsui S, Schueler S, MacGowan G, *et al.* Management of advanced heart failure in the UK: Trends in heart transplantation and mechanical circulatory support. *Heart* 2011;97(Suppl 1):A48-A49.
- Enright PL. The six-minute walk test. *Respir Care* 2003;48(8):783-5.
- Enright PL et Sherrill DL. Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158(5 Pt 1):1384-7.
- Eshelman AK, Mason S, Nemeh H, Williams C. LVAD destination therapy: Applying what we know about psychiatric evaluation and management from cardiac failure and transplant. *Heart Fail Rev* 2009;14(1):21-8.
- European network for Health Technology Assessment (EUnetHTA). HTA core model for medical and surgical interventions – Version 1.0r. Work Package 4. Helsinki, Finlande : Finnish Office for HTA (FinOHTA); 2008. Disponible à : http://www.eunetha.eu/Public/Work_Packages/EUnetHTA-Project-2006-08/EUnetHTA_Deliverables_project_2006-2008/.

- Francis GS, Greenberg BH, Hsu DT, Jaski BE, Jessup M, LeWinter MM, *et al.* ACCF/AHA/ACP/HFSA/ISHLT 2010 clinical competence statement on management of patients with advanced heart failure and cardiac transplant: A report of the ACCF/AHA/ACP Task Force on Clinical Competence and Training. *Circulation* 2010;122(6):644-72.
- Garbade J, Bittner HB, Barten MJ, Mohr FW. Current trends in implantable left ventricular assist devices. *Cardiol Res Pract* 2011;2011:290561.
- Gelijns AC, Richards AF, Williams DL, Oz MC, Oliveira J, Moskowitz AJ. Evolving costs of long-term left ventricular assist device implantation. *Ann Thorac Surg* 1997;64(5):1312-9.
- Giacomini MK, Cook DJ, Streiner DL, Anand SS. Guidelines as rationing tools: A qualitative analysis of psychosocial patient selection criteria for cardiac procedures. *CMAJ* 2001;164(5):634-40.
- Göhler A, Geisler BP, Manne JM, Kosiborod M, Zhang Z, Weintraub WS, *et al.* Utility estimates for decision-analytic modeling in chronic heart failure—Health states based on New York Heart Association classes and number of rehospitalizations. *Value Health* 2009;12(1):185-7.
- Gold MR, Siegel JE, Russell LB, Weinstein MC. Cost-effectiveness in health and medicine. New York, NY : Oxford University Press; 1996.
- Goyal S et Dubé L. Rapport d'évaluation du BETMIS : Thoratec Heartmate II - Destination Therapy. Montreal, Qc : Bureau d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (BETMIS), Institut de cardiologie de Montréal; 2012.
- Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Vist GE, Falck-Ytter Y, Schunemann HJ. What is "quality of evidence" and why is it important to clinicians? *BMJ* 2008;336(7651):995-8.
- Haddad H, Isaac D, Legare JF, Pflugfelder P, Hendry P, Chan M, *et al.* Canadian Cardiovascular Society Consensus Conference update on cardiac transplantation 2008: Executive summary. *Can J Cardiol* 2009;25(4):197-205.
- Hallas C, Banner NR, Wray J. A qualitative study of the psychological experience of patients during and after mechanical cardiac support. *J Cardiovasc Nurs* 2009;24(1):31-9.
- Haute Autorité de Santé (HAS). Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé. Avis de la Commission : HeartMate II. Saint-Denis La Plaine : HAS; 2012. Disponible à : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-01/heartmate_ii-10_janvier_2012_4001__4002_avis.pdf.
- Haute Autorité de Santé (HAS). Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé. Avis de la Commission : HeartMate II. Saint-Denis La Plaine : HAS; 2010. Disponible à : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-06/heartmate_ii-01_juin_2010_2528_avis.pdf.

- Haute Autorité de Santé (HAS). Stimulateurs cardiaques conventionnels : place respective des stimulateurs simple et double chambre. Saint-Denis La Plaine : HAS; 2009. Disponible à : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-02/rapport_stimulateurs_cardiaques_conventionnels.pdf.
- Haute Autorité de Santé (HAS). Évaluation de l'assistance circulatoire mécanique (hors dispositifs légers). Saint-Denis La Plaine : HAS; 2008. Disponible à : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/rapport_assistance_ventriculaire.pdf.
- Haute Autorité de Santé (HAS). Épuration extracorporelle du gaz carbonique [CO₂], par 24 heures. Saint-Denis La Plaine : HAS; 2006. Disponible à : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_542989/epuration-extracorporelle-du-gaz-carbonique-co2-par-24-heures (consulté le 10 février 2011).
- Hendry P. Developments in mechanical support as a bridge to cardiac transplant. *Can J Cardiol* 2004;20(4):443-6.
- Hopman WM, Towheed T, Anastassiades T, Tenenhouse A, Poliquin S, Berger C, *et al.* Canadian normative data for the SF-36 health survey. Canadian Multicentre Osteoporosis Study Research Group. *CMAJ* 2000;163(3):265-71.
- Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, *et al.* 2009 focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation* 2009;119(14):e391-479.
- Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, *et al.* ACC/AHA 2005 Guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to update the 2001 Guidelines for the evaluation and management of heart failure). Developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: Endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2005;112(12):e154-235.
- John R, Pagani FD, Naka Y, Boyle A, Conte JV, Russell SD, *et al.* Post-cardiac transplant survival after support with a continuous-flow left ventricular assist device: Impact of duration of left ventricular assist device support and other variables. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;140(1):174-81.
- Kamdar F, Boyle A, Liao K, Colvin-adams M, Joyce L, John R. Effects of centrifugal, axial, and pulsatile left ventricular assist device support on end-organ function in heart failure patients. *J Heart Lung Transplant* 2009;28(4):352-9.
- Khazanie P et Rogers JG. Patient selection for left ventricular assist devices. *Congest Heart Fail* 2011;17(5):227-34.

- Kirklin JK et Naftel DC. Mechanical circulatory support: Registering a therapy in evolution. *Circ Heart Fail* 2008;1(3):200-5.
- Kirklin JK, Naftel DC, Kormos RL, Stevenson LW, Pagani FD, Miller MA, *et al.* The Fourth INTERMACS Annual Report: 4,000 implants and counting. *J Heart Lung Transplant* 2012;31(2):117-26.
- Kirklin JK, Naftel DC, Kormos RL, Stevenson LW, Pagani FD, Miller MA, *et al.* Third INTERMACS Annual Report: The evolution of destination therapy in the United States. *J Heart Lung Transplant* 2011;30(2):115-23.
- Kirklin JK, Naftel DC, Stevenson LW, Kormos RL, Pagani FD, Miller MA, *et al.* INTERMACS database for durable devices for circulatory support: First annual report. *J Heart Lung Transplant* 2008;27(10):1065-72.
- Kirkpatrick JN, Fields AV, Ferrari VA. Medical ethics and the art of cardiovascular medicine. *Lancet* 2010;376(9740):508-9.
- Kirkpatrick JN, Fedson SE, Verdino R. Ethical dilemmas in device treatment for advanced heart failure. *Curr Opin Support Palliat Care* 2007;1(4):267-73.
- Kormos RL, Teuteberg JJ, Pagani FD, Russell SD, John R, Miller LW, *et al.* Right ventricular failure in patients with the HeartMate II continuous-flow left ventricular assist device: Incidence, risk factors, and effect on outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;139(5):1316-24.
- Krishnamani R, DeNofrio D, Konstam MA. Emerging ventricular assist devices for long-term cardiac support. *Nat Rev Cardiol* 2010;7(2):71-6.
- Kugler C, Malehsa D, Tegtbur U, Guetzlaff E, Meyer AL, Bara C, *et al.* Health-related quality of life and exercise tolerance in recipients of heart transplants and left ventricular assist devices: A prospective, comparative study. *J Heart Lung Transplant* 2011;30(2):204-10.
- Lainez R, Parrino G, Bates M. Right ventricular function and left ventricular assist device placement: Clinical considerations and outcomes. *Ochsner J* 2010;10(4):241-4.
- Lee DS, Johansen H, Gong Y, Hall RE, Tu JV, Cox JL. Regional outcomes of heart failure in Canada. *Can J Cardiol* 2004;20(6):599-607.
- Lemoine O, Lesage D, Leroux C, Tousignant P, Simard B, Roy Y, Beaulne G. L'utilisation des services de santé par les Montréalais souffrant d'insuffisance cardiaque en 2003-2004. Montréal, Qc : Agence de la santé et des services sociaux (ASSS) de Montréal, Institut national de santé publique du Québec (INSPQ); 2007. Disponible à : <http://www.inspq.qc.ca/pdf/publications/641-RapportInsuffisanceCardiaqueVersionPDF.pdf>.
- Levy WC, Mozaffarian D, Linker DT, Farrar DJ, Miller LW. Can the Seattle heart failure model be used to risk-stratify heart failure patients for potential left ventricular assist device therapy? *J Heart Lung Transplant* 2009;28(3):231-6.

- Lietz K et Miller LW. Patient selection for left-ventricular assist devices. *Curr Opin Cardiol* 2009;24(3):246-51.
- Lietz K et Miller LW. Destination therapy: Current results and future promise. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2008;20(3):225-33.
- Lietz K et Miller LW. Improved survival of patients with end-stage heart failure listed for heart transplantation: Analysis of organ procurement and transplantation network/U.S. United Network of Organ Sharing data, 1990 to 2005. *J Am Coll Cardiol* 2007;50(13):1282-90.
- Lockard KL, Weimer A, O'Shea G, Driggers E, Conroy L, Teuteberg JJ, *et al.* The Joint Commission's disease-specific care certification for destination therapy ventricular assist devices. *Prog Transplant* 2010;20(2):155-62.
- Lund LH, Matthews J, Aaronson K. Patient selection for left ventricular assist devices. *Eur J Heart Fail* 2010;12(5):434-43.
- Maclver J, Rao V, Delgado DH, Desai N, Ivanov J, Abbey S, Ross HJ. Choices: A study of preferences for end-of-life treatments in patients with advanced heart failure. *J Heart Lung Transplant* 2008;27(9):1002-7.
- Mancini D et Lietz K. Selection of cardiac transplantation candidates in 2010. *Circulation* 2010;122(2):173-83.
- McGregor M. Implantable ventricular assist devices: Is it time to introduce them in Canada? *Can J Cardiol* 2000;16(5):629-40.
- McKelvie RS, Moe GW, Cheung A, Costigan J, Ducharme A, Estrella-Holder E, *et al.* The 2011 Canadian Cardiovascular Society heart failure management guidelines update: Focus on sleep apnea, renal dysfunction, mechanical circulatory support, and palliative care. *Can J Cardiol* 2011;27(3):319-38.
- Meyer AL, Kugler C, Malehsa D, Haverich A, Strueber M. Patient satisfaction with the external equipment of implantable left ventricular assist devices. *Artif Organs* 2010;34(9):721-5.
- Miller LW, Pagani FD, Russell SD, John R, Boyle AJ, Aaronson KD, *et al.* Use of a continuous-flow device in patients awaiting heart transplantation. *N Engl J Med* 2007;357(9):885-96.
- Moazami N, Sun B, Feldman D. Stable patients on left ventricular assist device support have a disproportionate advantage: Time to re-evaluate the current UNOS policy. *J Heart Lung Transplant* 2011;30(9):971-4.
- Mokadam NA, Ewald GA, Damiano RJ Jr, Moazami N. Deterioration and mortality among patients with United Network for Organ Sharing status 2 heart disease: Caution must be exercised in diverting organs. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;131(4):925-6.

- Moreno SG, Novielli N, Cooper NJ. Cost-effectiveness of the implantable HeartMate II left ventricular assist device for patients awaiting heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2012;31(5):450-8.
- Moskowitz AJ, Rose EA, Gelijns AC. The cost of long-term LVAD implantation. *Ann Thorac Surg* 2001;71(3 Suppl):S195-8; discussion S203-4.
- Mueller PS, Swetz KM, Freeman MR, Carter KA, Crowley ME, Severson CJ, *et al.* Ethical analysis of withdrawing ventricular assist device support. *Mayo Clin Proc* 2010;85(9):791-7.
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Appraising life-extending, end of life treatments. Londres, Angleterre : NICE; 2009. Disponible à : <http://www.nice.org.uk/media/E4A/79/SupplementaryAdviceTACEoL.pdf> (consulté le 22 mai 2012).
- Nativi JN, Drakos SG, Kucheryavaya AY, Edwards LB, Selzman CH, Taylor DO, *et al.* Changing outcomes in patients bridged to heart transplantation with continuous- versus pulsatile-flow ventricular assist devices: An analysis of the registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2011;30(8):854-61.
- Ortega T, Díaz-Molina B, Montoliu MA, Ortega F, Valdés C, Rebollo P, *et al.* The utility of a specific measure for heart transplant patients: Reliability and validity of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire. *Transplantation* 2008;86(6):804-10.
- Oz MC, Gelijns AC, Miller L, Wang C, Nickens P, Arons R, *et al.* Left ventricular assist devices as permanent heart failure therapy: The price of progress. *Ann Surg* 2003;238(4):577-85.
- Pagani FD, Miller LW, Russell SD, Aaronson KD, John R, Boyle AJ, *et al.* Extended mechanical circulatory support with a continuous-flow rotary left ventricular assist device. *J Am Coll Cardiol* 2009;54(4):312-21.
- Park SJ, Kushwaha SS, McGregor CG. State-of-the-art implantable cardiac assist device therapy for heart failure: Bridge to transplant and destination therapy. *Clin Pharmacol Ther* 2012a;91(1):94-100.
- Park SJ, Milano CA, Tatroles AJ, Rogers JG, Adamson RM, Steidley DE, *et al.* Outcomes in advanced heart failure patients with left ventricular assist devices for destination therapy. *Circ Heart Fail* 2012b;5(2):241-8.
- Petrucci RJ, Rogers JG, Blue L, Gallagher C, Russell SD, Dordunoo D, *et al.* Neurocognitive function in destination therapy patients receiving continuous-flow vs pulsatile-flow left ventricular assist device support. *J Heart Lung Transplant* 2012;31(1):27-36.
- Petrucci RJ, Wright S, Naka Y, Idrissi KA, Russell SD, Dordunoo D, *et al.* Neurocognitive assessments in advanced heart failure patients receiving continuous-flow left ventricular assist devices. *J Heart Lung Transplant* 2009;28(6):542-9.

- Potapov EV, Stepanenko A, Krabatsch T, Hetzer R. Managing long-term complications of left ventricular assist device therapy. *Curr Opin Cardiol* 2011;26(3):237-44.
- Ramlawi B. Cardiac assist devices. Dans : Davies MG, Lumsden AB, Kline WE, Kakadiaris I, réd. *Pumps and pipes: Proceedings of the Annual Conference*. New York, NY : Springer; 2011 : 55-69.
- Remme WJ et Swedberg K. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J* 2001;22(17):1527-60.
- Réseau québécois de cardiologie tertiaire (RQCT). Utilisation des dispositifs d'assistance ventriculaire (DAV) : rapport du groupe de travail du Réseau québécois de cardiologie tertiaire. Québec, Qc : Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS); 2010. Disponible à : <http://publications.msss.gouv.qc.ca/acrobat/f/documentation/2010/10-906-07F.pdf>.
- Réseau québécois de cardiologie tertiaire (RQCT). L'ultrafiltration appliquée au domaine de l'insuffisance cardiaque : rapport du Groupe d'experts en insuffisance cardiaque du Réseau québécois de cardiologie tertiaire. Québec, Qc : Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS); 2008. Disponible à : <http://publications.msss.gouv.qc.ca/acrobat/f/documentation/2008/08-906-04.pdf>.
- Réseau québécois de cardiologie tertiaire (RQCT). État de la situation sur l'utilisation des dispositifs d'assistance ventriculaire gauche (DAVG). Québec, Qc : Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS); 2003. Disponible à : <http://www.rqct.qc.ca/download.php?f=4d0432087adb8272431f0c6d52f63150&PHPSESSID=a1823516c30e0cf15e6ee65986077a8c>.
- Réseau québécois de cardiologie tertiaire (RQCT). Comité sur les dispositifs d'assistance ventriculaire gauche (DAVG) : rapport final. Québec, Qc : Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS); 2002. Disponible à : <http://www.rqct.qc.ca/download.php?f=36dbb284dd3eb290b087336ff411aacd&PHPSESSID=a1823516c30e0cf15e6ee65986077a8c>.
- Rizzieri AG, Verheijde JL, Rady MY, McGregor JL. Ethical challenges with the left ventricular assist device as a destination therapy. *Philos Ethics Humanit Med* 2008;3:20.
- Rogers JG, Bostic RR, Tong KB, Adamson R, Russo M, Slaughter MS. Cost-effectiveness analysis of continuous-flow left ventricular assist devices as destination therapy. *Circ Heart Fail* 2012;5(1):10-6.
- Rogers JG, Aaronson KD, Boyle AJ, Russell SD, Milano CA, Pagani FD, *et al*. Continuous flow left ventricular assist device improves functional capacity and quality of life of advanced heart failure patients. *J Am Coll Cardiol* 2010;55(17):1826-34.
- Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, Heitjan DF, Stevenson LW, Dembitsky W, *et al*. Long-term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure. *N Engl J Med* 2001;345(20):1435-43.

- Russell SD, Rogers JG, Milano CA, Dyke DB, Pagani FD, Aranda JM, *et al.* Renal and hepatic function improve in advanced heart failure patients during continuous-flow support with the HeartMate II left ventricular assist device. *Circulation* 2009;120(23):2352-7.
- Russo MJ, Hong KN, Davies RR, Chen JM, Sorabella RA, Ascheim DD, *et al.* Posttransplant survival is not diminished in heart transplant recipients bridged with implantable left ventricular assist devices. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;138(6):1425-32.e1-3.
- Russo MJ, Gelijns AC, Stevenson LW, Sampat B, Aaronson KD, Renlund DG, *et al.* The cost of medical management in advanced heart failure during the final two years of life. *J Card Fail* 2008;14(8):651-8.
- Samson D. Special report: Cost-effectiveness of left-ventricular assist devices as destination therapy for end-stage heart failure. Blue Cross and Blue Shield Association. Technol Eval Cent Assess Program Exec Summ 2004;19(2):1. Disponible à : http://www.etsad.fr/etsad/afficher_lien.php?id=329.
- Santé Canada. Sommaire des motifs de décision (SMD) : HeartMate IIMC Left Ventricular Assist System. Ottawa, ON : Santé Canada; 2009. Disponible à : http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/prodpharma/sbd-smd/phase1-decision/md-im/sbd_smd_2009_heartmate_lvas_132778-fra.pdf (consulté le 17 février 2011).
- Schulman AR, Martens TP, Russo MJ, Christos PJ, Gordon RJ, Lowy FD, *et al.* Effect of left ventricular assist device infection on post-transplant outcomes. *J Heart Lung Transplant* 2009;28(3):237-42.
- Sharples LD, Dyer M, Cafferty F, Demiris N, Freeman C, Banner NR, *et al.* Cost-effectiveness of ventricular assist device use in the United Kingdom: Results from the evaluation of ventricular assist device programme in the UK (EVAD-UK). *J Heart Lung Transplant* 2006;25(11):1336-43.
- Simoens S. How to assess the value of medicines? *Front Pharmacol* 2010;1:115.
- Slaughter MS, Bostic R, Tong K, Russo M, Rogers JG. Temporal changes in hospital costs for left ventricular assist device implantation. *J Card Surg* 2011;26(5):535-41.
- Slaughter MS, Pagani FD, Rogers JG, Miller LW, Sun B, Russell SD, *et al.* Clinical management of continuous-flow left ventricular assist devices in advanced heart failure. *J Heart Lung Transplant* 2010a;29(4 Suppl):S1-39.
- Slaughter MS, Naka Y, John R, Boyle A, Conte JV, Russell SD, *et al.* Post-operative heparin may not be required for transitioning patients with a HeartMate II left ventricular assist system to long-term warfarin therapy. *J Heart Lung Transplant* 2010b;29(6):616-24.
- Slaughter MS, Rogers JG, Milano CA, Russell SD, Conte JV, Feldman D, *et al.* Advanced heart failure treated with continuous-flow left ventricular assist device. *N Engl J Med* 2009;361(23):2241-51.

- Starling RC, Naka Y, Boyle AJ, Gonzalez-Stawinski G, John R, Jorde U, *et al.* Results of the post-U.S. Food and Drug Administration-approval study with a continuous flow left ventricular assist device as a bridge to heart transplantation: A prospective study using the INTERMACS (Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support). *J Am Coll Cardiol* 2011;57(19):1890-8.
- Stehlik J, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Christie JD, Dobbels F, *et al.* The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-eighth Adult Heart Transplant Report—2011. *J Heart Lung Transplant* 2011;30(10):1078-94.
- Strueber M, O'Driscoll G, Jansz P, Khaghani A, Levy WC, Wieselthaler GM. Multicenter evaluation of an intrapericardial left ventricular assist system. *J Am Coll Cardiol* 2011;57(12):1375-82.
- Thoratec Corporation. Thoratec HeartMate® II Left Ventricular Assist System (LVAS): FDA Summary of safety and effectiveness data. 2010. Disponible à : http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf6/P060040S005b.pdf.
- Uretsky BF et Sheahan RG. Primary prevention of sudden cardiac death in heart failure: Will the solution be shocking? *J Am Coll Cardiol* 1997;30(7):1589-97.
- Wilson SR, Mudge GH Jr, Stewart GC, Givertz MM. Evaluation for a ventricular assist device: Selecting the appropriate candidate. *Circulation* 2009;119(16):2225-32.
- Zuluaga MC, Guallar-Castillón P, López-García E, Banegas JR, Conde-Herrera M, Olcoz-Chiva M, *et al.* Generic and disease-specific quality of life as a predictor of long-term mortality in heart failure. *Eur J Heart Fail* 2010;12(12):1372-8.



100 %



Le présent document a été imprimé sur du papier contenant 100 % de fibres postconsommation, certifié Choix environnemental, recyclé et fabriqué à partir d'énergie biogaz et par un procédé sans chlore.