

Résumé

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

Résumé rédigé par

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

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*).