

Place de l'assistance cardiaque mécanique dans l'insuffisance cardiaque avancée

Long-term mechanical circulatory support for advanced heart failure

G. Coutance*, G. Bonnet**

RÉSUMÉ

L'assistance cardiaque mécanique de longue durée a connu d'importants progrès techniques en une vingtaine d'années. Les grandes études cliniques ont démontré le bénéfice de ce traitement chirurgical dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque chez les patients en choc cardiogénique stabilisés ou chez les patients ambulatoires les plus à risque, aussi bien dans une stratégie de pont à la greffe que de thérapie définitive. Les sociétés savantes intègrent désormais ces assistances dans leurs recommandations sur la prise en charge de l'insuffisance cardiaque avancée.

Mots-clés: Insuffisance cardiaque avancée – Assistance cardiaque mécanique – Transplantation cardiaque.

RESUME

Important technical advances have been made in the last two decades concerning long-term mechanical circulatory support in advanced heart failure, particularly for Left Ventricular Assist Devices (LVAD). Randomized clinical trials demonstrated the superiority of this invasive strategy over optimal medical treatment in patients with stabilized cardiogenic shock, both in bridge to transplant (BTT) and destination therapy (DT). International guidelines now recognize these supports as part of the treatment of advanced heart failure patients.

Keywords: Advanced heart failure – Mechanical circulatory support – Heart transplantation.

Les dispositifs d'assistance cardiaque de longue durée, en particulier les dispositifs d'assistance cardiaque monoventriculaire gauche (*Left Ventricular Assist Device* [LVAD]), ont connu d'importants progrès technologiques et un essor dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque avancée au cours des 20 dernières années. Les systèmes d'assistance monoventriculaire gauche sont désormais des pompes à débit continu, assurant une assistance monoventriculaire gauche en utilisant des technologies variables en fonction des marques et de la génération des dispositifs. Ils peuvent être implantés dans 2 grandes indications : en pont à la transplantation (*Bridge To Transplantation* [BTT]) et en thérapie définitive (*Destination Therapy* [DT]). L'essor dans certains pays du pont à la greffe s'explique par la pénurie de greffons, rendant l'accès à la greffe limité pour certaines catégories de patients. Des études suggèrent de plus une amélioration du pronostic des patients implantés sur liste de greffe et de bons résultats post-transplantation (1). Ces systèmes d'assistance

ont été initialement développés en thérapie définitive, chez des patients non éligibles à la greffe, principalement du fait de leur âge avancé, avec des résultats après implantation comparables à ceux de la transplantation dans certaines études (2). Des stratégies de *Bridge To Candidacy* (BTC) existent également et ont pour but d'assister le patient le temps de savoir s'il est candidat à la greffe (par exemple, en cas d'hypertension artérielle pulmonaire sévère, non réversible par les stratégies classiques).

Les cœurs artificiels totaux, plus lourds d'un point de vue chirurgical et réanimatoire, plus contraignants pour le patient, ne sont réservés qu'aux patients candidats à la transplantation présentant une dysfonction ventriculaire droite sévère (évaluation multiparamétrique complexe par une équipe spécialisée). D'autres types d'assistance existent, comme les assistances monoventriculaires droites, les doubles pompes à débit continu permettant d'assister les 2 ventricules et d'autres systèmes plus rares. Ils sont à discuter au cas par cas par des équipes spécialisées.

* Service de chirurgie cardiaque, groupe hospitalier de la Pitié-Salpêtrière, Sorbonne université, Paris.

** Service de cardiologie, hôpital européen Georges-Pompidou, université Paris-Descartes, Paris.

Patients hospitalisés INTERMACS 1 : les cas les plus graves

Les patients classés INTERMACS 1 (Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support), en choc cardiogénique sévère, dont l'état s'aggrave rapidement malgré le traitement inotrope, sont à très haut risque de décès. Il est désormais bien établi que ces patients ne sont pas de bons candidats à l'implantation directe d'une assistance cardiaque de longue durée (3), mais relèvent d'un système d'assistance de courte durée mis en place dans le cadre de l'urgence, de type ECLS (*Extracorporeal Life Support*), permettant de les stabiliser et de réaliser l'implantation dans de bonnes conditions (4).

Patients hospitalisés dépendant des inotropes INTERMACS 2 et 3 : niveau de preuve le plus élevé pour l'assistance cardiaque mécanique sur le long terme de type LVAD

L'étude REMATCH, publiée il y a près de 20 ans, a randomisé des patients insuffisants cardiaques sévères, non candidats à la greffe, entre traitement médical optimal et assistance monoventriculaire gauche de première génération, pulsatile. Plus de deux tiers des patients étaient sous inotropes. La survie à 1 an était de 52 % dans le groupe assistance contre 25 % dans le groupe traitement médical optimal. La qualité de vie était de plus nettement améliorée chez les patients du groupe assistance (5). Les principales complications étaient les dysfonctionnements de pompe et les accidents vasculaires cérébraux (AVC).

Une seconde génération d'assistance, à débit continu, a alors été commercialisée. Ces systèmes, simples d'un point de vue technique (pompe axiale rotative), ont prouvé leur fiabilité dans des utilisations sur le long terme. Dans un essai randomisé, ils ont démontré leur supériorité par rapport aux systèmes monoventriculaires gauches pulsatiles sur tous les critères d'évaluation : diminution de la mortalité (-41 %), des AVC avec séquelle invalidante (-22 %) et des reprises chirurgicales pour dysfonctions de pompes (-82%) [6]. Au moment de la randomisation, 80 % des patients de l'étude étaient sous traitement inotrope depuis au moins 14 jours. Enfin, une troisième génération d'assistance monoventriculaire gauche a été commercialisée récemment. Ces dispositifs utilisent désormais une technologie de pompe centrifuge s'appuyant sur la lévitation magnétique. Ils ont montré leur supériorité par rapport aux

pompes axiales rotatives dans un essai randomisé (BTT et DT) [2]. La survie à 6 mois (> 90 % dans les 2 groupes) et les AVC avec séquelle invalidante (< 4 % dans les 2 groupes) étaient comparables entre les 2 générations de pompes. En revanche, le taux de reprise chirurgicale pour changement de pompe était nettement plus faible pour les assistances de dernière génération (0,7 contre 7,7 %). Les patients étaient majoritairement classés INTERMACS 2 et 3, sous inotropes (> 80 % des patients inclus). Ces bons résultats ont été confirmés à 2 ans (7).

Patients ambulatoires INTERMACS 4 à 7

La question de la place de l'assistance mécanique sur le long terme chez le patient insuffisant cardiaque en chirurgie ambulatoire se pose également. Peu d'études ont évalué, en s'appuyant sur une méthodologie de qualité, l'intérêt de ces assistances chez les patients classés INTERMACS 4 à 7, c'est-à-dire suivis en chirurgie ambulatoire et présentant des critères de gravité (classes 4 et 5 = NYHA 4 ; classes 6 et 7 = NYHA III, symptômes au moindre effort ou intolérance à l'exercice). L'étude ROADMAP a tenté de répondre à cette question. Cette étude observationnelle prospective multicentrique ayant inclus 200 patients insuffisants cardiaques ambulatoires sévères (INTERMACS 4 à 7, ayant eu au moins 1 hospitalisation pour insuffisance cardiaque décompensée dans les 12 derniers mois, avec un test de marche de 6 mn < 300 m) a comparé 2 stratégies thérapeutiques : assistance cardiaque par LVAD et traitement médical optimal. Cette étude n'étant pas randomisée, les patients ayant un dispositif d'assistance implantable étaient significativement plus gravement atteints que les patients traités médicalement. Malgré cela, la survie sans transplantation urgente, la symptomatologie d'insuffisance cardiaque et la qualité de vie 1 an après l'inclusion étaient significativement meilleures dans le groupe de patients assistés (8), particulièrement chez les patients classés INTERMACS 4 (9).

Recommandations européennes et américaines

Les dernières recommandations européennes retiennent les indications suivantes pour proposer une assistance monoventriculaire gauche : patient présentant depuis plus de 2 mois des symptômes sévères d'insuffisance cardiaque, malgré le traitement médical et électrique optimal, sans dysfonction droite ou fuite tricuspide sévère, en association avec au moins 1 élément de

gravité (FEVG < 25% avec un pic de $VO_2 < 12$ ml/kg/mn, ≥ 3 hospitalisations pour insuffisance cardiaque dans les 12 derniers mois, dépendance des inotropes, dysfonctions rénale et hépatique progressives liées à une hypoperfusion et non à des pressions de remplissage inadéquates). Ces implantations peuvent être réalisées aussi bien en stratégie de DT (grade IIa B) qu'en BTT (grade IIa C) [3].

Les recommandations américaines de l'American College of Cardiology (ACC) et de l'American Heart Association (AHA) ont retenu des indications très proches (10, 11) : insuffisance cardiaque avancée de grade D, dit insuffisance cardiaque avancée, aussi bien en BTT (IIa B) qu'en DT (IIa B). Le grade D est défini comme un état d'insuffisance cardiaque réfractaire aux thérapies médicamenteuses et électriques habituelles de l'insuffisance cardiaque. Divers marqueurs de gravité permettent d'alerter le clinicien : 2 hospitalisations ou plus pour insuffisance cardiaque au cours de l'année écoulée, dégradation de la fonction rénale, perte de poids, intolérance aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et/ou aux bêtabloquants, etc.

Les sociétés savantes européennes et américaines insistent sur la notion d'équipe pluridisciplinaire dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque avancée. Les patients présentant des marqueurs de gravité de leur insuffisance cardiaque doivent être adressés sans délai à ces équipes spécialisées. Du fait de l'évolution des pratiques, des indications, des contre-indications et des résultats postopératoires, il est important que chaque patient présentant un critère de gravité soit évalué au moins une fois par une équipe spécialisée. En particulier, l'évaluation de la fonction ventriculaire droite, étape importante dans la décision de n'assister que le ventricule gauche, se doit d'être multiparamétrique (échographie, cathétérisme cardiaque droit, biologie rénale et hépatique, test d'effort, etc.). Les patients sont encore trop souvent adressés tardivement, ce qui entraîne des conséquences parfois irréversibles de l'insuffisance cardiaque avancée, risquant de contre-indiquer toute tentative de traitement chirurgical.

Pratiques actuelles : données issues des registres d'assistance cardiaque

Le registre INTERMACS inclut les données de plus de 20 000 assistances de longue durée, et compte actuellement plus de 2 500 implantations annuelles (12). Les assistances monoventriculaires gauches à débit continu représentent près de 90% des implantations réalisées récemment. La survie après implantation d'un LVAD était

respectivement de 95 et 81% à 30 jours et 1 an. À 1 an, 34% des patients assistés étaient greffés, 53%, en vie avec l'assistance cardiaque en place, 12%, décédés et 1%, sevrés. Les patients implantés étaient majoritairement sous inotropes, mais 12,8% des patients ayant un dispositif d'assistance implanté en 2015-2016 étaient INTERMACS 4 à 7, proportion en baisse comparativement à la période 2012-2014 (18,2%). Notons que la survie après implantation d'un cœur artificiel total est restée stable au cours du temps, aux alentours de 55% à 1 an.

Accès à la greffe des patients sous assistance cardiaque

Actuellement, plus de la moitié des patients transplantés cardiaques le sont sous assistance cardiaque sur le long terme aux États-Unis (13), contre environ 15% en France. Outre le problème de la sous-utilisation de ce type d'assistance en France se pose de façon récurrente la problématique de l'accès à la greffe des patients assistés dans une stratégie de pont à la greffe. Les modalités d'accès à la transplantation cardiaque des patients sous LVAD restent non consensuelles et variables entre les pays, essayant de trouver le juste milieu entre accès limité des patients ambulatoires, dont l'insuffisance cardiaque est contrôlée par l'assistance, et accès en urgence en cas de complications qui rendent potentiellement la transplantation cardiaque plus à risque. Jusqu'au début de l'année 2018, la priorité était donnée aux patients bénéficiant d'une "super-urgence 2", sous assistance cardiaque à long terme, porteurs de complications (infection, troubles du rythme, complications thromboemboliques). Les patients stables étaient inscrits sur liste standard, mais pouvaient être priorités localement par l'équipe de greffe (allocation des greffons par l'équipe de greffe). En 2018, l'Agence de la biomédecine (ABM) a modifié les règles de répartition des greffons cardiaques. En pratique, un score de gravité prenant en compte la présence d'une *extracorporeal membrane oxygenation* (ECMO), le débit de filtration glomérulaire, la bilirubine et le taux de peptides natriurétiques, est calculé et attribue un score de gravité à chaque patient et donc un degré de priorité sur la liste (14). Les patients sous assistance cardiaque compliquée peuvent bénéficier d'une "composante expert", au cas par cas, après demande dûment justifiée auprès de l'ABM. Les patients stables sous assistance non compliquée n'ont désormais qu'un accès très limité à la transplantation. Les différents paramètres biologiques qui permettent de calculer le score s'améliorant le plus souvent sous assistance, le score de gravité

de ces patients diminue, limitant d'autant leur accès à la greffe. Des discussions sont en cours à l'ABM pour une adaptation de ce score chez les patients sous assistance.

Une thérapeutique encore sous-utilisée en France

La question n'est plus de savoir si le LVAD est indiqué ou non, mais bien pourquoi cette thérapeutique reste sous-utilisée en France par rapport aux États-Unis ou à l'Allemagne.

Les règles de répartition des greffons cardiaques, l'accès à la transplantation et les habitudes nationales de transplantation influencent grandement la politique générale d'assistance cardiaque sur le long terme dans l'insuffisance cardiaque avancée. En Allemagne, par exemple, l'accès à la transplantation à l'échelle nationale est faible, compte tenu d'un petit nombre de prélèvements, ce qui peut expliquer la part importante des assistances cardiaques dans ce pays.

Malgré des règles de répartition assez proches jusqu'en 2018 entre la France et les États-Unis, les pratiques de greffe étaient très différentes. Par exemple, moins de 1 % des transplantations nord-américaines étaient réalisées sous ECMO, alors que 15 à 20 % des greffes cardiaques l'étaient en France (13). Aux États-Unis, les patients instables sont d'abord assistés par LVAD, puis greffés dans un second temps.

Une problématique à ne pas négliger est la standardisation de la filière de soins de l'insuffisance cardiaque. Il est important de prendre conscience que le traitement de l'insuffisance cardiaque avancée relève d'une prise en charge par des équipes pluridisciplinaires spécialisées, ayant des compétences poussées aussi bien dans l'évaluation et le traitement médical et élec-

trique de l'insuffisance cardiaque qu'en transplantation et en assistance cardiaque. Ces formations spécialisées et reconnues existent déjà dans certains pays comme les États-Unis. De nombreux patients sont présentés aux équipes de greffe et d'assistance trop tardivement, ce qui aboutit à un cercle vicieux où les implantations réalisées en urgence chez des patients très gravement touchés sont associées à un pronostic postopératoire moins favorable. Par exemple, une équipe de l'université de Chicago a mis en place une stratégie simple : tout patient ayant une FEVG $\leq 40\%$ se voit programmer automatiquement une consultation spécialisée d'insuffisance cardiaque. Sans arriver à ces extrêmes, un recours plus systématique et standardisé aux équipes spécialisées d'insuffisance cardiaque paraît indispensable et constitue un chantier prioritaire pour les années à venir.

Conclusion

L'assistance cardiaque mécanique de longue durée a connu d'importantes améliorations technologiques, faisant de cette thérapeutique un atout de choix dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque avancée. La survie après implantation d'une assistance cardiaque monoventriculaire gauche, qu'elle soit utilisée en pont à la transplantation ou en thérapie définitive, est de plus de 90 % à 6 mois dans un essai récent, et de plus de 80 % à 1 an dans les plus grands registres. Les indications, les contre-indications et les résultats postopératoires évoluant, il est indispensable que tout patient insuffisant cardiaque présentant des marqueurs de sévérité de sa maladie soit adressé en consultation à une équipe médicochirurgicale spécialisée dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque avancée. ■

G. Coutance déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

G. Bonnet n'a pas précisé ses éventuels liens d'intérêts.

Références bibliographiques

1. Trivedi JR et al. Survival on the heart transplant waiting list: impact of continuous flow left ventricular assist device as bridge to transplant. *Ann Thorac Surg* 2014;98:830-4.
2. Mehra MR et al. A fully magnetically levitated circulatory pump for advanced heart failure. *N Engl J Med* 2017;376:440-50.
3. Ponikowski P et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2016;69:1167.
4. Riebandt J et al. Preoperative patient optimization using extracorporeal life support improves outcomes of INTERMACS Level I patients receiving a permanent ventricular assist device. *Eur J Cardiothorac Surg* 2014;46:486-92.
5. Rose EA et al. Long-term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure. *N Engl J Med* 2001;345:1435-43.
6. Slaughter MS et al. Advanced heart failure treated with continuous-flow left ventricular assist device. *N Engl J Med* 2009;361:2241-51.
7. Mehra MR et al. Two-year outcomes with a magnetically levitated cardiac pump in heart failure. *N Engl J Med* 2018;378:1386-95.
8. Estep JD et al. Risk assessment and comparative effectiveness of left ventricular assist device and medical management in ambulatory heart failure patients: results from the ROADMAP study. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:1747-61.
9. Shah KB et al. Left ventricular assist devices versus medical management in ambulatory heart failure patients: An analysis of INTERMACS Profiles 4 and 5 to 7 from the ROADMAP study. *J Heart Lung Transplant* 2018;37:706-14.
10. Yancy CW et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:e147-239.
11. Yancy CW et al. 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation* 2017;136:e137-61.
12. Kirklín JK et al. Eighth annual INTERMACS report: Special focus on framing the impact of adverse events. *J Heart Lung Transplant* 2017;36:1080-6.
13. Lund LH et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fourth Adult Heart Transplantation Report-2017; Focus Theme: Allograft ischemic time. *J Heart Lung Transplant* 2017;36:1037-46.
14. Jasseron C et al. Prediction of waitlist mortality in adult heart transplant candidates: the candidate risk score. *Transplantation* 2017;101:2175-82.