



HAL
open science

Renal-nerve ablation in patients with resistant hypertension: Caution is still needed

Olivier Steichen, Marc Sapoval, Michael Frank, Guillaume Bobrie, Pierre-François Plouin, Michel Azizi

► **To cite this version:**

Olivier Steichen, Marc Sapoval, Michael Frank, Guillaume Bobrie, Pierre-François Plouin, et al.. Renal-nerve ablation in patients with resistant hypertension: Caution is still needed. *La Presse Médicale*, 2012, 41 (4), pp.349-357. 10.1016/j.lpm.2011.05.009 . hal-01171790

HAL Id: hal-01171790

<https://hal.sorbonne-universite.fr/hal-01171790>

Submitted on 6 Jul 2015

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

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

Titre : Dénervation rénale endovasculaire par radiofréquence dans l'hypertension artérielle résistante

Title : Radiofrequency renal-nerve ablation in patients with resistant hypertension

Sous titre : La prudence reste encore de mise à ce jour.

Subtitle : Caution is still needed

Steichen Olivier,^{1,2} Sapoval Marc,^{1,3} Frank Michael,⁴ Bobrie Guillaume,² Plouin Pierre-François,^{1,2} Azizi Michel^{1,2,4}

¹ Université Paris-Descartes, Faculté de Médecine, F-75006 Paris ;

² Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Hôpital Européen Georges Pompidou, Unité d'Hypertension Artérielle, F-75015 Paris ;

³ Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Hôpital Européen Georges Pompidou, Service de Radiologie Cardiovasculaire, Paris, France ;

⁴ INSERM, CIC 9201, Paris, France.

Correspondance : Michel Azizi, Unité d'Hypertension Artérielle et Centre d'investigations clinique, Hôpital Européen Georges Pompidou Unité d'Hypertension Artérielle, 20 rue Leblanc, 75908 Paris Cedex 15

Tel 01 56 09 29 45 ; e-mail : michel.azizi@egp.aphp.fr

Financements et conflits d'intérêt : Les auteurs ont participé à l'essai HTN2 financé par la Société ARDIAN Inc.

Points essentiels

- Le système nerveux végétatif joue un rôle majeur dans la physiopathologie de l'hypertension artérielle essentielle.
- La sympathectomie rénale chirurgicale était un traitement efficace chez la moitié des hypertendus sévères mais des effets indésirables rédhibitoires ont justifié son abandon dans les années 1960, avec l'arrivée de traitements médicamenteux de plus en plus efficaces et bien tolérés.
- Toutefois, un pourcentage non négligeable de patients hypertendus restent aujourd'hui encore résistants au traitement médicamenteux, c'est-à-dire non contrôlés par une trithérapie antihypertensive synergique, à doses suffisantes et comportant un diurétique.
- La dénervation rénale endovasculaire par radiofréquence est une nouvelle approche potentiellement intéressante chez ces hypertendus résistants.
- Cependant, cette technique n'a été évaluée qu'en termes de résultat tensionnel, par des études ouvertes conduites sur un petit nombre de patients très sélectionnés et avec un recul insuffisant pour écarter des effets indésirables rares ou tardifs.
- Les perspectives ouvertes par la dénervation rénale par radiofréquence sont intéressantes mais la réalisation de cette technique doit encore s'inscrire dans le cadre d'un processus d'évaluation et de recherche.

Key Points

- The autonomic nervous system plays a major role in blood pressure regulation and pathogenesis of essential hypertension.
- Before the advent of orally active antihypertensive treatments, surgical sympathectomy was the only therapeutic option in severely hypertensive patients. It was effective in reducing blood pressure in half of these patients. However, this intervention was associated with high incidence of severe adverse events, including death. It was abandoned in the 1960's with the advent of effective and well tolerated antihypertensive drugs.
- In the 2010's, despite availability of multiple classes of antihypertensive agents, a significant proportion of patient have resistant hypertension, i.e. remain uncontrolled despite the use of optimal doses of three antihypertensive agents, including a diuretic.
- Catheter-based renal denervation is a new approach for the treatment of resistant hypertension developed since 2008. Clinical studies have shown that it decreases blood pressure on the short- and mid-term and has a good tolerability profile.
- However, the blood pressure response following this intervention has only been evaluated in a small number of highly selected patients in open-label studies and infrequent or delayed adverse events cannot be still fully excluded.
- Catheter-based renal denervation opens new interesting therapeutic perspectives. At this stage of development, the technique should still be evaluated before its widespread diffusion.

Introduction

L'implication du système nerveux végétatif dans la physiopathologie de l'hypertension artérielle (HTA) a été remise à l'ordre du jour par la publication des premiers résultats de la dénervation sympathique rénale par voie endovasculaire chez des hypertendus résistants [1, 2]. Le système nerveux végétatif rénal comprend les voies efférentes sympathiques, qui proviennent des centres végétatifs et se dirigent vers les reins en passant par les ganglions sympathiques de T12 à L1, et les voies afférentes, qui se dirigent des reins vers les centres végétatifs hypothalamiques [3, 4]. Les filets nerveux de ces deux voies cheminent dans l'adventice du pédicule artériel rénal. Le système efférent sympathique rénal joue un rôle majeur dans la régulation de la pression artérielle (PA) en stimulant :

- la réabsorption de sodium par les cellules épithéliales tubulaires de l'ensemble du néphron,
- la libération de rénine par les cellules de l'appareil juxtagloméculaire,
- une vasoconstriction artérielle rénale par l'intermédiaire des cellules musculaires lisses.

Les afférences végétatives issues du rein participent également à la régulation de la PA en modulant l'activité sympathique globale de l'organisme, sous l'influence de stimulus mécaniques ou chimiques induits par exemple par l'ischémie rénale. L'hyperactivité sympathique résultante favorise l'HTA par ses effets rénaux, mais aussi cardiaques (augmentation du débit) et artériels (augmentation des résistances) [3].

Dans les modèles animaux d'HTA expérimentale à rénine élevée ou basse, la dénervation sympathique rénale par voie chirurgicale induit un déplacement de la courbe pression - natriurèse vers une excrétion augmentée de sodium pour chaque niveau de PA. Cet effet permet de retarder, voire de prévenir, la survenue de l'HTA [3].

Histoire de la dénervation rénale chirurgicale dans le traitement des HTA sévères et compliquées

La dénervation rénale chirurgicale a été pratiquée à grande échelle chez les hypertendus sévères et compliqués dès la fin des années 1930, alors que les traitements médicamenteux n'existaient pas encore [5]. L'intervention la plus courante consistait en une sympatho-splanchnicectomie dorsolombaire ou intervention de Smithwick, par résection des ganglions sympathiques de D8 à L1 (au maximum de D6 à L3) et des nerfs splanchniques destinés au ganglion cœliaque. La procédure était particulièrement invasive, parfois réalisée en deux temps au cours d'une hospitalisation de 15 jours, et grevée d'une mortalité péri-opératoire de l'ordre de 5% [6, 7]. Les effets indésirables de cette dénervation complète et étendue étaient nombreux, invalidants et durables [8] : lombalgies, radiculalgies, hypotension orthostatique, troubles sphinctériens et sexuels, hypersudation paradoxale. De plus, la diminution des chiffres de PA était inconstante, observée dans environ 50% des cas seulement. Cependant, le bénéfice en terme de protection des organes cibles et de mortalité était en partie indépendant de la diminution de PA [7]. Cette dernière, lorsqu'elle avait lieu, persistait plus de 10 ans [6, 7]. L'avènement de médicaments antihypertenseurs de plus en plus efficaces et mieux tolérés dans les années 1960 a entraîné l'abandon de cette chirurgie aux conséquences délétères et à l'effet inconstant et imprévisible sur la PA.

Justification de l'intérêt pour des traitements non pharmacologiques et invasifs : l'HTA résistante

Malgré les progrès de la pharmacopée en termes d'efficacité antihypertensive et de tolérance, les objectifs tensionnels (< 140/90 mmHg en mesure clinique et < 130/80 mmHg chez les diabétiques ou les insuffisants rénaux) ne sont pas atteints chez un nombre significatif d'hypertendus. L'enquête Nationale Nutrition Santé a montré que 30% des adultes en France métropolitaine avaient une HTA en 2006-2007, que 50% d'entre eux ne le savaient pas, que 20% des HTA connues n'étaient pas traitées et enfin que 50% des HTA traitées étaient insuffisamment contrôlées [9]. Pourtant, les données de la caisse d'assurance maladie montrent qu'une polythérapie antihypertensive était prescrite à 61% des 10 millions d'hypertendus traités en France en 2006, et que 26% d'entre eux

recevaient trois antihypertenseurs ou plus [10]. L'HTA résistante répond à une définition consensuelle adoptée par toutes les sociétés savantes internationales et les recommandations de la Haute Autorité de Santé : « PA restant au-dessus de la cible thérapeutique fixée (...) chez un patient traité par une association de trois médicaments dont un diurétique » [11-13].

La plupart des données de prévalence disponibles proviennent des services spécialisés avec un biais de recrutement évident. Dans ces services, elle varie de 5 à 25% du recrutement [14, 15]. Ainsi dans le centre d'excellence en HTA de l'hôpital Européen Georges Pompidou à Paris, 26% des patients hospitalisés au moins une fois entre avril 2005 et mai 2009 avaient une HTA essentielle résistante [16]. La prévalence de l'HTA résistante dans la population générale est moins bien connue, contrairement à celle de l'HTA non contrôlée, car on ne dispose habituellement pas du détail des traitements dans les enquêtes de population. Aux Etats-Unis, le pourcentage d'HTA résistante en mesure clinique est de 13% parmi les hypertendus traités de l'étude NHANES [17]. Ce pourcentage est une sous-estimation de la résistance en mesure clinique car il ne prend pas en compte les patients non contrôlés sans traitement ou sous mono- ou bithérapie au moment de l'étude et qui resteront non contrôlés après intensification de leur traitement. Une étude récente a montré que la combinaison d'un sartan, un inhibiteur calcique et un thiazidique à bonnes doses est insuffisante pour contrôler 30% des patients avec une hypertension de grade 2 ou 3 [18]. On estime au final que 15 à 30% des HTA sont résistantes en mesure clinique.

Cependant, la prévalence de l'HTA résistante définie de la PA est probablement surestimée par la mesure clinique. Parmi 8295 patients ayant une HTA résistante en mesure clinique de la PA dans un registre espagnol de mesure ambulatoire de la PA (MAPA), seuls 63% avaient une HTA résistante définie par une PA \geq 130/80 mmHg en MAPA des 24 h [19]. Devant une HTA apparemment résistante, il est donc recommandé d'écarter une pseudorésistance [14, 15], en s'assurant de :

- la réalité du mauvais contrôle tensionnel par MAPA ou par automesure tensionnelle (AMT) à domicile,
- la bonne observance du traitement et des mesures hygiénodététiques (notamment la réduction des apports sodés) par l'hypertendu,
- l'absence de prise de médicaments ou toxiques hypertenseurs ou inhibant l'action des antihypertenseurs.

Si l'HTA est authentiquement résistante, les recommandations préconisent de chercher une cause d'HTA secondaire accessible à un traitement spécifique. Si cette recherche est négative, on peut parler d'HTA essentielle résistante, dont la prise en charge thérapeutique reste imprécise et non standardisée [11-15]. Le recours à un centre spécialisé est recommandé pour simplifier le traitement (utilisation des combinaisons d'antihypertenseurs en un seul comprimé) et l'intensifier (associations de diurétiques, ajout de spironolactone ou d'antihypertenseurs centraux), sous couvert d'un suivi renforcé privilégiant l'AMT.

Les HTA résistant à ces stratégies d'optimisation thérapeutique illustrent les limites d'une approche purement pharmacologique et expliquent l'intérêt croissant suscité par des approches non médicamenteuses. Les progrès technologiques récents permettent ces approches invasives, telles que la dénervation rénale [1, 2] ou la stimulation des barorécepteurs carotidiens [20].

Dénervation rénale endovasculaire par radiofréquence

Contrairement à la dénervation rénale chirurgicale, la dénervation rénale par voie endovasculaire est sélective et moins invasive, réalisable rapidement sous anesthésie locale avec un risque périprocédural limité. Elle pourrait représenter une nouvelle option thérapeutique dans l'HTA essentielle authentiquement résistante.

Le système comporte un générateur de radiofréquence couplé à un cathéter à usage unique, le Symplicity Catheter System® (Ardian, Mountain View, Californie). Le cathéter est introduit par voie fémorale après anesthésie locale pour un traitement successif de l'une puis de l'autre artère rénale (Figure 1). À cet effet, la sonde de radiofréquence est placée au contact de la paroi artérielle dans une zone proche du hile rénal, sous contrôle scopique et impédancemétrique. L'énergie délivrée par radiofréquence se dissipe sous forme de chaleur dans la paroi artérielle. L'adventice, où

cheminent les filets nerveux végétatifs, est chauffée à 50°C alors que le flux sanguin refroidit l'intima. Les impulsions de radiofréquence sont modulées en fonction de paramètres physiques enregistrés en continu et visualisés sur la console du générateur (impédance, puissance délivrée et température atteinte).

Chaque séquence d'impulsions dure 2 minutes, à l'issue desquelles la sonde est retirée de 5 millimètres le long de l'artère et de nouveau appliquée avec un décalage de 60 à 90° pour la séquence suivante. Une série de 4 à 6 séquences réalisant une dénervation rénale en pastilles, permet ainsi de traiter toute la circonférence de l'artère en suivant un motif hélicoïdal.

Il est important de noter qu'il n'existe à l'heure actuelle aucun critère morphologique ou fonctionnel attestant du succès de la dénervation en cours de procédure. Les conditions anatomiques idéales pour le traitement sont une artère rénale unique de chaque côté, suffisamment longue (2 cm) et large (4 mm), sans sténose, accessible par des vaisseaux iliaques et une aorte sans lésions athéromateuses instable (plaques ulcérées, anévrisme, dissection, ...). Elles sont vérifiées avant la procédure par un angioscanner ou une angio-IRM au moins.

Les impulsions de radiofréquence sont douloureuses et justifient une sédation-analgésie en présence d'un anesthésiste. Les fibres sympathiques à destinée rénale sont la cible principale de la radiofréquence, mais la douleur témoigne de l'atteinte concomitante des fibres végétatives afférentes (sensitives).

En fin de procédure, un contrôle radiologique par aortographie globale avec temps tardifs permet de contrôler l'intégrité des artères rénales (dissection) et du parenchyme rénal (embolies ou infarctus). La procédure complète, qui dure moins d'une heure en un seul temps, est suivie d'une surveillance hospitalière de 24 h. Malgré cette apparente simplicité, elle devrait être réservée dans des centres spécialisés avec des radiologues ou des cardiologues interventionnels ayant une expérience suffisante du cathétérisme sélectif et de l'angioplastie des artères rénales, et disposant d'un plateau technique suffisant pour la prise en charge d'éventuelles complications.

Études cliniques sur la dénervation rénale par radiofréquence

Deux études cliniques ont été publiées sur la dénervation rénale par radiofréquence dans l'HTA résistante. La première était une étude pilote évaluant la faisabilité de la procédure et a montré des résultats encourageants en terme de baisse tensionnelle, sans complication prohibitive [2]. La seconde était un essai randomisé ouvert évaluant l'efficacité tensionnelle et la sécurité de la procédure [1]. Ces deux études avaient des critères d'inclusion et de non inclusion similaires (Table I). Les patients étaient inclus uniquement si leur PA systolique était plus de 20 mmHg au delà de l'objectif tensionnel (160 mmHg dans le cas général et 150 mmHg pour les diabétiques), malgré une trithérapie antihypertensive au moins. Il s'agissait donc de patients ayant une HTA loin d'être contrôlée. Cependant, les patients inclus n'avaient pas tous une HTA résistante selon la définition consensuelle, puisque 5 à 10% d'entre eux ne recevaient pas de diurétiques. De plus, moins de 20% des patients recevaient un anti-aldostérone, classe thérapeutique à privilégier dans le traitement dans l'HTA résistante [14, 15]. Malgré ces réserves, le profil des patients inclus témoigne de la sélection d'un sous-groupe d'hypertendus très sévères, avec en moyenne une PA systolique clinique à 180 mmHg sous pentathérapie.

Contrairement à ce qui est recommandé chez les patients ayant une HTA résistante, l'exclusion des HTA secondaires n'était pas un critère exigé dans l'étude randomisée. Cependant, les patients étaient inclus par des centres spécialisés et on peut supposer que l'enquête étiologique d'usage avait été réalisée. Une réserve concerne toutefois le syndrome des apnées du sommeil qui n'était pas systématiquement dépisté même dans les centres spécialisés, alors que la majorité des patients inclus étaient obèses (indice de masse corporelle moyen à 31 kg/m²). Or, la physiopathologie de l'HTA chez les sujets obèses fait intervenir de façon prépondérante le système nerveux sympathique, a fortiori s'il y a un syndrome d'apnées du sommeil associé. Enfin, la technique de dénervation n'était pas réalisable pour des raisons anatomiques chez 15 à 20% des patients présélectionnés. Tous ces points rendent délicate l'extrapolation des résultats publiés à l'ensemble des hypertendus résistants.

Tolérance et sécurité de la dénervation rénale par radiofréquence

Au plan de la sécurité, les deux études se sont intéressées aux accidents vasculaires périprocéduraux et aux conséquences rénales et vasculaires à court et moyen terme de la technique (6 à 12 mois). Il faut noter que les faibles effectifs inclus ne permettent pas d'exclure la possibilité d'autres événements indésirables, y compris graves, ayant une incidence inférieure à 5%. En effet, les seules données de sécurité publiées à ce jour concernent 153 patients traités en ouvert, dont les 45 patients de l'étude pilote, et les 52 patients de la seconde étude randomisée dans le bras bénéficiant immédiatement de la procédure, soit un total de 205 patients avec un suivi maximal de 24 mois.

Chez les 153 patients traités en ouvert, un total de 4 complications artérielles (une dissection artérielle rénale et 3 faux anévrysmes de l'artère fémorale) ont été observées. Un patient a rapporté des douleurs lombaires bilatérales persistantes inexplicables au décours de l'intervention. Deux patients de cette cohorte sont décédés (un infarctus du myocarde et une mort subite) au cours du suivi. Ces décès n'ont pas été attribués à la procédure de dénervation par un comité de suivi des événements indésirables indépendant [21]. Les événements indésirables périprocéduraux rapportés dans l'étude randomisée (52 procédures) sont un faux anévrysme de l'artère fémorale (traité médicalement), une hypotension postopératoire (allègement du traitement antihypertenseur) et un cas de lombalgies persistantes (traité médicalement pendant 1 mois) [1]. Au total, 3,5% des patients inclus dans ces études ont eu un événement indésirable précoce. Ces données sont relativement rassurantes mais elles ne concernent qu'un nombre limité de procédures réalisées par des opérateurs experts dans des centres de référence sur des patients très sélectionnés. Elles ne permettent pas d'exclure la survenue d'événements peu fréquents mais graves, en particulier dans les conditions de pratique courante. À l'avenir, le risque périprocédural dépendra dans une large mesure de l'expérience du radiologue ou cardiologue interventionnel et de la sélection rigoureuse des patients.

Les risques théoriques à moyen ou long terme de l'application d'un courant de radiofréquence sur les artères rénales sont liés à la fibrose cicatricielle avec possibilité d'évolution sténosante ou anévrysmale. Le contrôle morphologique par artériographie rénale entre le 14^{ème} et le 30^{ème} jour après la dénervation ne détectait aucune anomalie chez 18 patients de l'étude pilote. Le contrôle des artères rénales réalisés à 6 mois par différentes techniques d'imagerie (37 échographies-doppler, 5 angio-IRM, 5 angio-TDM) chez 43 patients évaluables traités dans l'étude randomisée et 81 patients traités en ouvert n'a pas révélé d'anomalie vasculaire dans les zones traitées [1, 21].

Enfin, le débit de filtration glomérulaire moyen est resté inchangé 6 mois après la procédure chez les 25 patients de l'étude pilote pour lesquels il était disponible et chez les 49 patients évaluables de l'étude randomisée. La stabilité de la fonction rénale à 6 mois est confortée par le dosage de cystatine C chez 37 des 49 patients évaluables traités dans l'étude randomisée.

Effet de la dénervation rénale par radiofréquence sur l'activité du système nerveux sympathique

L'activité sympathique rénale a été quantifiée par mesure de la clairance tissulaire de la noradrénaline au niveau rénal (évaluation du relargage tissulaire de la noradrénaline, ou *spillover*, quantifié par dilution isotopique) chez 10 patients de l'étude pilote. Les résultats témoignent d'une diminution de 50% de l'activité sympathique 15 à 30 jours après la procédure. Cet effet confirme la réalité effective de la dénervation rénale mais documente aussi son caractère inévitablement partiel. La dénervation rénale module également l'activité sympathique globale de l'organisme. En effet, le relargage global de noradrénaline diminue de 30%, dont un tiers serait imputable à la diminution l'activité sympathique rénale [22]. Pour les deux tiers restants, la diminution du relargage global de noradrénaline témoigneraient d'une diminution de 20% du tonus sympathique général. Cet effet est probablement expliqué par la destruction des fibres afférentes d'origine rénale, qui cessent de stimuler les centres végétatifs. La diminution du tonus sympathique global après dénervation rénale par radiofréquence a été évaluée par l'étude de l'activité sympathique au niveau musculaire par microneurographie du nerf sciatique poplité externe chez un unique patient ayant une HTA résistant à une heptathérapie. Cette mesure a objectivé la diminution de l'activité sympathique en

microneurographie de 56 potentiels/min avant la procédure à 41 potentiels/min un mois après la procédure, puis la normalisation à 19 potentiels/min après un an [23].

Effet de la dénervation rénale par radiofréquence sur la PA

Chez 86 patients évaluable à 6 mois de la cohorte de 153 patients traités en ouvert, la réduction tensionnelle en mesure clinique était de 25/11 mmHg [21]. Dans l'étude randomisée, la PA clinique a diminué en moyenne de 32/12 mmHg chez les 49 patients traités évaluable à 6 mois alors qu'elle n'a pas changé chez 51 patients du groupe témoin (0/1 mmHg), pour un score de traitement similaire ou légèrement diminué dans le groupe dénervé (Table II). Le pourcentage de patients contrôlés n'a pas été évalué en tenant compte à la fois des PA systolique et diastolique, contrairement à l'usage. Le seul résultat fourni est le pourcentage de patients avec une PA systolique à l'objectif 6 mois après la procédure, qui était de 39%. La proportion de patients répondeurs à 6 mois (diminution de la PA systolique clinique ≥ 10 mmHg) était de 85% dans le groupe dénervé contre 35% dans le groupe témoin. Le pourcentage de réponses favorables attribuable à la dénervation rénale par radiofréquence est donc de 50%, identique au pourcentage de répondeurs qui était observé avec la dénervation sympathique chirurgicale. Enfin, il faut noter que 10% des patients ne retirent aucun bénéfice tensionnel de la dénervation rénale et que le traitement antihypertenseur n'a été totalement interrompu chez aucun patient.

Limites des études publiées

Les limites des études publiées sur la dénervation rénale par radiofréquence sont nombreuses, touchant aussi bien leur validité interne et externe que l'amplitude réelle des résultats [24]. Ainsi, les effectifs inclus dans les deux études sont faibles (205 patients publiés au total) et les durées de suivi sont courtes, ce qui ne permet pas de juger du risque d'effets indésirables rares et plus particulièrement à long terme. De plus, les particularités des patients inclus – hyper-résistants mal contrôlés et obèses ayant une anatomie artérielle favorable – rend hasardeuse la généralisation des résultats aux hypertendus en général et même à l'ensemble des hypertendus résistants.

La validité interne des résultats est limitée par les plans expérimentaux choisis. En effet, l'étude comparative étant ouverte avec une prise en charge non standardisée, elle expose les investigateurs aux biais de performance (co-interventions plus actives dans le groupe traité, par exemple en terme de renforcement de l'observance du traitement médicamenteux), biais de suivi (par exemple plus grand nombre de visites dans le groupe traité) et d'évaluation (par exemple nouvelles mesures de PA dans le groupe traité mais pas dans le groupe témoin lorsque les premières mesures sont décevantes). Le caractère ouvert des études expose aussi les patients, selon leur groupe d'allocation, à un effet placebo ou nocebo ou encore à une modification favorable ou défavorable de leur comportement de santé. Ces effets sont impossibles à objectiver car l'observance du traitement pharmacologique et des mesures hygiéno-diététiques n'a pas été évaluée au cours de ces études. Il est possible que les incitations des médecins et la motivation des patients à respecter les prescriptions médicamenteuses et les règles hygiéno-diététiques aient été plus grandes dans le groupe dénervation que dans le groupe témoin. En effet, les patients du groupe témoin ont pu souffrir d'un sentiment d'échec persistant puisqu'aucune intervention ne leur était proposée, les modifications de traitement étant interdites par le protocole. D'un point de vue méthodologique, il aurait été préférable d'optimiser le traitement pharmacologique de façon standardisée dans les deux groupes et de réaliser une intervention factice (*sham*) dans le groupe témoin pour établir la valeur ajoutée réelle de la dénervation par rapport à une prise en charge médicamenteuse idéale.

D'autre part, l'évaluation de l'efficacité tensionnelle (critère de jugement principal) repose sur la mesure clinique de la PA, qui n'est pas la modalité optimale de mesure, en particulier dans un essai ouvert, car plus sujette à un effet placebo. En effet, la mesure clinique n'est qu'un reflet imparfait du niveau de PA habituel chez une proportion considérable de patients, par excès (HTA de consultation par effet blouse blanche) ou par défaut (HTA masquée). Comme attendu, le bénéfice tensionnel observé en MAPA ou en AMT était bien plus modeste qu'en mesure clinique. Chez les 20/52 patients de l'étude randomisée qui avaient une MAPA des 24 heures interprétable avant et 6

mois après dénervation, la diminution moyenne de PA systolique était seulement de 11 mmHg, nettement moins spectaculaire que les 32 mmHg en mesure clinique, et la différence par rapport au groupe témoin était de 8 mmHg, similaire à l'effet attendu après l'ajout d'un médicament antihypertenseur.

De plus, les résultats moyens de baisse de PA masquent une très grande variabilité dans la réponse individuelle à la dénervation par radiofréquence. L'écart type de 23 mmHg de la baisse de PA systolique clinique à 6 mois témoigne de cette variabilité. Aucun facteur prédictif de l'issue tensionnelle après dénervation n'a été identifié dans l'étude pilote parmi les variables suivantes : âge, sexe, antécédent coronaire, diabète, dyslipidémie, niveau de PA ou de fréquence cardiaque basal, nombre de classes antihypertensives, débit de filtration glomérulaire, nombre de séquences de radiofréquence réalisées au cours de la procédure. Chez les 153 patients de la cohorte traités par dénervation en ouvert, une PA basale plus élevée et l'utilisation d'antihypertenseurs centraux étaient significativement associés à une meilleure réponse tensionnelle clinique en analyse multivariée [21].

Le devenir tensionnel à long terme demeure inconnu. L'expérience de la dénervation rénale chirurgicale a montré que la diminution de PA pouvait se maintenir dans le temps, mais l'extrapolation à la dénervation rénale par radiofréquence est discutable. En effet, cette dernière est par essence moins complète et la conservation des rapports anatomiques rend possible une ré-innervation sympathique, phénomène bien documenté après transplantation rénale [25]. Cependant, un maintien de la réduction de PA clinique a été rapporté dans un petit sous-groupe de patients suivis à plus long terme : - 23 mmHg pour la systolique et - 11 mmHg pour la diastolique à 12 mois (64 patients), - 32 / - 14 mmHg à 24 mois (18 patients) [21]. Ces données, qui ne tiennent compte ni du nombre ni des classes de traitements antihypertenseurs utilisés, sont sujettes aux biais inhérents aux mesures cliniques réalisées en ouvert.

Un suivi prolongé de ces patients par imagerie non invasive (angio-IRM de préférence) est indispensable pour connaître le devenir à long terme de possibles lésions fibrosantes induites par la dénervation sur le tronc d'artères rénales préalablement saines. Rappelons que la mise sur le marché d'un nouvel antihypertenseur requiert plusieurs milliers de patients exposés pendant plusieurs mois, suivie d'une pharmacovigilance de durée indéfinie.

Considérant enfin qu'aucun résultat de morbidité n'est disponible, les études publiées à ce jour doivent être encore considérées comme préliminaires, en particulier pour un traitement invasif. Dans l'état actuel des connaissances et en dehors d'un contexte de recherche clinique, il nous apparaît donc injustifié de proposer la procédure de dénervation rénale à un patient hypertendu sans s'être préalablement assuré :

- de la vraie résistance à une trithérapie antihypertensive synergique incluant un diurétique par une automesure tensionnelle ou une MAPA,
- de l'absence d'HTA secondaire après enquête étiologique complète,
- d'une réponse tensionnelle insuffisante après addition de spironolactone, qui a montré un effet du même ordre de grandeur que la dénervation dans l'HTA résistante [26].

Perspectives de recherche et application clinique

La dénervation rénale endovasculaire par radiofréquence offre de nombreuses perspectives de recherche après évaluation systématique de la balance bénéfique/risque pour chaque catégorie projetée de patients (Encadré 1) [24]. Des études sont déjà en cours en Allemagne (NCT00664638), en Australie (NCT00551304) et aux États-Unis (NCT00753116) dans l'HTA résistante des insuffisants rénaux dialysés. Une étude grecque s'intéresse à la dénervation rénale chez des hypertendus résistants au moment du traitement par ablation percutanée d'une fibrillation auriculaire, avec un bénéfice espéré en termes de PA et de maintien du rythme sinusal (NCT01117025). Enfin, des résultats très préliminaires suggèrent que la dénervation rénale puisse avoir un effet bénéfique sur l'insulino-résistance et la PA chez les patientes ayant un syndrome des ovaires polykystiques [27].

Malgré les perspectives de recherche qu'elle ouvre, un certain nombre d'arguments plaident encore aujourd'hui contre une diffusion large et non contrôlée de la procédure en pratique courante : incertitude concernant ses bénéfices et ses risques réels y compris chez les hypertendus résistants, inconstance et imprévisibilité de la réponse tensionnelle, et absence d'évaluation médico-économique. Parce qu'elle ne cible qu'un seul parmi une multiplicité de facteurs impliqués dans la physiopathologie de l'HTA essentielle, la dénervation rénale ne permettra pas le sevrage complet du traitement antihypertenseur (donc la guérison) des hypertendus résistants, ni l'arrêt des classes thérapeutiques indiquées par la comorbidité fréquente chez ces patients (diabète, insuffisance cardiaque, cardiopathie ischémique, accidents vasculaire cérébraux, insuffisance rénale).

Le cathéter de radiofréquence ayant obtenu le marquage CE en 2008, son utilisation à visée de recherche ou de soins dans l'indication de la dénervation rénale est autorisée par les autorités de santé. Cependant, l'utilisation hors recherche clinique sera à la charge du patient et/ou du centre réalisant l'acte car le dispositif et l'intervention ne sont pas inscrits sur la liste des produits et prestations remboursables dans la classification commune des actes médicaux.

Dans la mesure où le rapport bénéfice – risque est encore incertain en 2011, y compris chez les hypertendus résistants, la réalisation de la dénervation rénale par radiofréquence devrait donc encore s'inscrire dans le cadre d'un processus d'évaluation comparable à celui qui est proposé pour les nouvelles techniques chirurgicales [28] et les patients traités en France devraient être inscrits dans un registre de suivi.

Références

- [1] Esler MD, Krum H, Sobotka PA, Schlaich MP, Schmieder RE, Bohm M. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010;376:1903-9.
- [2] Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, Sobotka PA, Sadowski J, Bartus K, et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet* 2009;373:1275-81.
- [3] DiBona GF, Esler M. Translational medicine: the antihypertensive effect of renal denervation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2010;298:R245-53.
- [4] Schlaich MP, Sobotka PA, Krum H, Whitbourn R, Walton A, Esler MD. Renal denervation as a therapeutic approach for hypertension: novel implications for an old concept. *Hypertension* 2009;54:1195-201.
- [5] Page IH, Heuer GJ. A Surgical Treatment of Essential Hypertension. *J Clin Invest* 1935;14:22-6.
- [6] Peet MM. Hypertension and its surgical treatment by bilateral supradiaphragmatic splanchnicectomy. *Am J Surg* 1948;75:48-68.
- [7] Smithwick RH, Thompson JE. Splanchnicectomy for essential hypertension; results in 1,266 cases. *J Am Med Assoc* 1953;152:1501-4.
- [8] Dumas M, Faselis C, Papademetriou V. Renal sympathetic denervation and systemic hypertension. *Am J Cardiol* 2010;105:570-6.
- [9] Godet-Thobie H, Vernay M, Noukpoape A, Salanave B, Malon A, Castetbon K, et al. Niveau tensionnel moyen et prévalence de l'hypertension artérielle chez les adultes de 18 à 74 ans, ENNS 2006-2007. *BEH* 2008;49-50:478-83.
- [10] Samsons S, Ricordeau P, Pepin S, Tilly B, Weill A, Alleman H. Hypertension artérielle et facteurs de risque associés : évolution des traitements entre 2000 et 2006. *Points de Repère* 2007;10:1-8.
- [11] Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jr., et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003;42:1206-52.
- [12] Haute Autorité de Santé. Prise en charge des patients adultes atteints d'hypertension artérielle essentielle, actualisation 2005. *J Mal Vasc* 2006;31:16-33.
- [13] Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2007;25:1751-62.
- [14] Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD, et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Hypertension* 2008;51:1403-19.
- [15] Sarafidis PA, Bakris GL. Resistant hypertension: an overview of evaluation and treatment. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1749-57.
- [16] Frank M, Bobrie G, Azizi M, Peyrard S, Plouin PF. Clinical profile of patients referred to a tertiary hypertension unit in a city area. *J Hypertens* 2010;28:e264.
- [17] Persell SD. Prevalence of Resistant Hypertension in the United States, 2003-2008. *Hypertension* 2011 [epub ahead of print].
- [18] Calhoun DA, Lacourciere Y, Chiang YT, Glazer RD. Triple antihypertensive therapy with amlodipine, valsartan, and hydrochlorothiazide: a randomized clinical trial. *Hypertension* 2009;54:32-9.
- [19] de la Sierra A, Segura J, Banegas JR, Gorostidi M, de la Cruz JJ, Armario P, et al. Clinical features of 8295 patients with resistant hypertension classified on the basis of ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension* 2011;57:898-902.

- [20] Scheffers IJ, Kroon AA, Schmidli J, Jordan J, Tordoir JJ, Mohaupt MG, et al. Novel baroreflex activation therapy in resistant hypertension: results of a European multi-center feasibility study. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1254-8.
- [21] Symplicity HTN-1 Investigators. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: durability of blood pressure reduction out to 24 months. *Hypertension* 2011;57:911-7.
- [22] Esler M, Schlaich M, Sobotka P, Whitbourn R, Sadowski J, Bartus K, et al. Catheter-based renal denervation reduces total body and renal noradrenaline spillover and blood pressure in resistant hypertension. *J Hypertens* 2009;27:S167.
- [23] Schlaich MP, Sobotka PA, Krum H, Lambert E, Esler MD. Renal sympathetic-nerve ablation for uncontrolled hypertension. *N Engl J Med* 2009;361:932-4.
- [24] Doumas M, Douma S. Renal sympathetic denervation: the jury is still out. *Lancet* 2010;376:1878-80.
- [25] DiBona GF. Renal innervation and denervation: lessons from renal transplantation reconsidered. *Artif Organs* 1987;11:457-62.
- [26] Chapman N, Dobson J, Wilson S, Dahlof B, Sever PS, Wedel H, et al. Effect of spironolactone on blood pressure in subjects with resistant hypertension. *Hypertension* 2007;49:839-45.
- [27] Schlaich MP, Straznicky N, Grima M, Ika-Sari C, Dawood T, Mahfoud F, et al. Renal denervation: a potential new treatment modality for polycystic ovary syndrome? *J Hypertens* 2011;29:991-6.
- [28] Barkun JS, Aronson JK, Feldman LS, Maddern GJ, Strasberg SM, Altman DG, et al. Evaluation and stages of surgical innovations. *Lancet* 2009;374:1089-96.

Figure 1. A : Une artériographie des deux artères rénales confirme les conditions anatomiques idéales pour la dénervation par radiofréquence (artères rénales uniques de plus de 20 mm de long et 4 mm de diamètre). B : La sonde de radiofréquence est accolée à la paroi artérielle rénale près du hile pour la première séquence de traitement au niveau de l'artère rénale droite. C : Le cathéter est retiré de 5 mm et pivoté de 90° avant d'être réaccolé pour la deuxième séquence de traitement ; 4 à 6 séquences sont nécessaires pour une dénervation rénale en pastilles intéressant toute la circonférence de l'artère suivant un motif hélicoïdal.

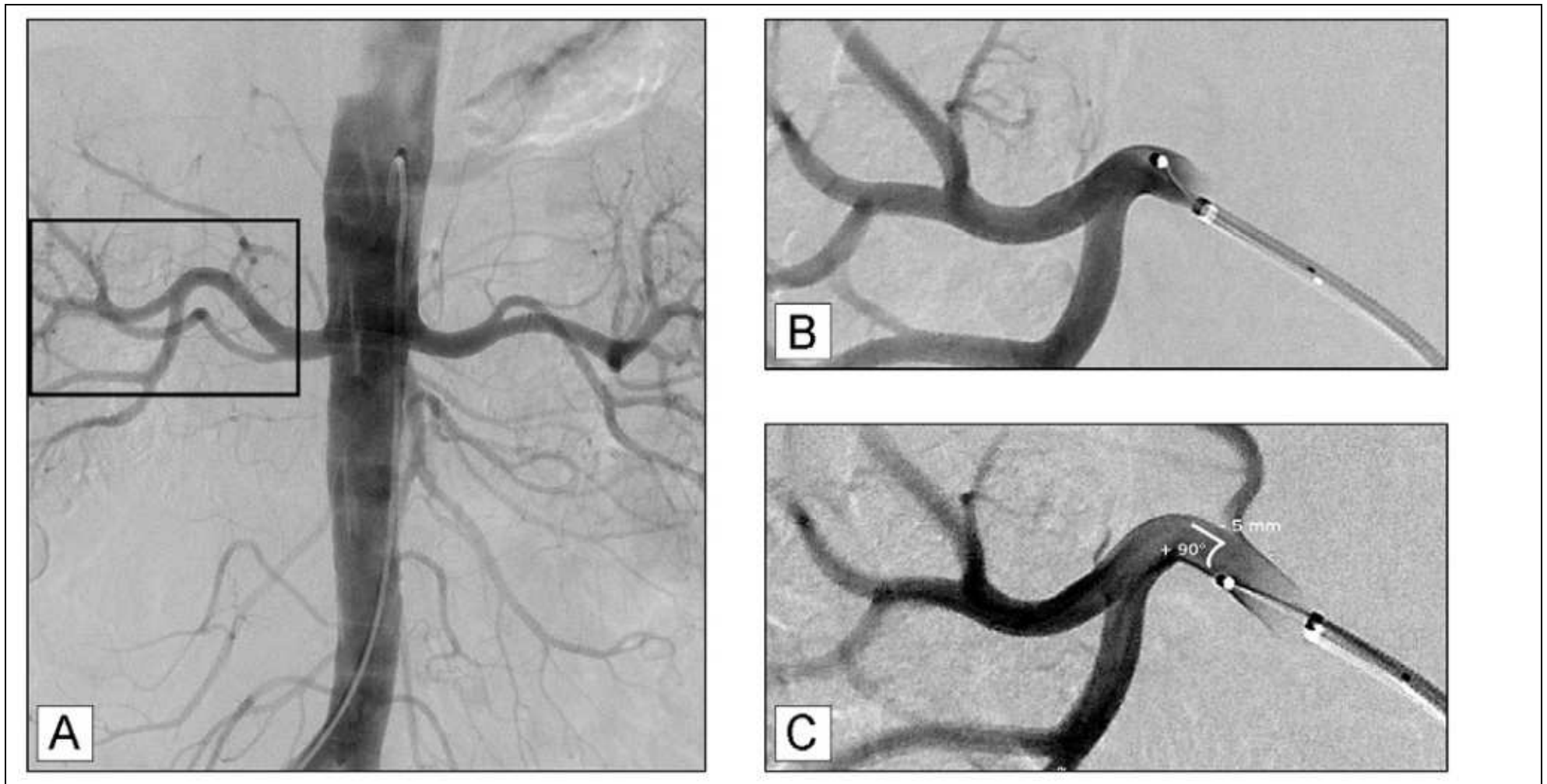


Table I. Critères d'inclusion et de non-inclusion pour les deux études publiées sur la dénervation rénale endovasculaire par radiofréquence [1, 2].

Critère d'inclusion*
<ul style="list-style-type: none"> - Âge \geq 18 ans - Pression artérielle systolique \geq 160 mmHg (150 mmHg pour les diabétiques de type 2 dans l'étude randomisée) - Pour l'étude randomisée uniquement : critère de pression artérielle confirmé après un suivi d'au moins 15 jours, avec prise quotidienne du traitement documentée par le patient - Nombre de médicaments antihypertenseurs \geq 3 (incluant un diurétique dans l'étude pilote) - Pour l'étude randomisée uniquement : artères rénales de plus de 20 mm de long et de plus de 4 mm de diamètre
Critères de non-inclusion**
<ul style="list-style-type: none"> - Grossesse - Débit de filtration glomérulaire $<$ 45 ml/min/1,73m² (calculé par l'équation de MDRD) - Diabète de type 1 - Insuffisance cardiaque valvulaire - Pacemaker ou défibrillateur implantable - Traitement par antivitamines K - Pour l'étude randomisée uniquement : contre-indication à l'imagerie par résonnance magnétique, événement cardiovasculaire dans les 6 derniers mois - Traitement comportant de la clonidine, de la moxonidine ou de la rilménidine - Pour l'étude pilote uniquement : hypertension artérielle secondaire - Présence de plus d'une artère rénale principale du même côté - Anomalie artérielle rénale significative : sténose avec retentissement hémodynamique, antécédent d'angioplastie avec ou sans stent

*tous les critères d'inclusion doivent être satisfaits

**aucun critère de non-inclusion ne doit être satisfait

Table II. Diminution de pression artérielle observée à 6 mois dans les deux groupes de l'étude randomisée [1]. Résultats en mmHg exprimés sous la forme de moyenne±écart type.

	Avec procédure (n=52)	Sans procédure (n=54)	p
Mesure clinique	-32±23/-12±11 (n=49)	+1±21/0±10 (n=51)	<0,0001 / <0,0001
Automesure	-20±17/-12±11 (n=32)	-2±13/0±7 (n=40)	<0,0001 / <0,0001
MAPA* des 24h	-11±15/-7±11 (n=20)	-3±19/-1±12 (n=25)	<0,006 / <0,014

*MAPA : mesure ambulatoire de la pression artérielle

Encadré 1. Perspectives de recherche ouvertes par la dénervation rénale endovasculaire par radiofréquence [24].

- Mécanismes de la diminution de PA induite par la dénervation rénale.
- Efficacité tensionnelle dans des sous-populations de patients bien définies selon l'ancienneté de l'HTA, sa sévérité ou son terrain (sujets jeunes, obèses, diabétiques, ou avec un syndrome des apnées du sommeil).
- Efficacité sur le retentissement au niveau des organes cibles (masse ventriculaire gauche, épaisseur intima-media carotidienne, vélocité de l'onde de pouls aortique, microalbuminurie).
- Efficacité sur la morbimortalité cardiovasculaire et rénale.
- Efficacité dans d'autres contextes pathologiques que l'HTA impliquant également une hyperactivité du système sympathique (insuffisance cardiaque, fibrillation auriculaire, insuffisance rénale, cirrhose décompensée, résistance à l'insuline, syndrome des ovaires polykystiques).