

Dénervation rénale : nouveau traitement de l'hypertension artérielle résistante ?

Renal denervation : new treatment for refractory hypertension ?

J.-F. Argacha et P. Van de Borne

Unité de Cardiologie, Hôpital Erasme

RESUME

L'augmentation du trafic orthosympathique rénal est impliquée dans la genèse de l'hypertension artérielle et sa progression vers l'atteinte des organes cibles. Au travers d'un cathétérisme fémoral, il est possible d'appliquer un traitement de radiofréquence dans la paroi des artères rénales, afin de diminuer le tonus orthosympathique rénal véhiculé par les fibres nerveuses présentes dans l'adventice.

Les premiers résultats cliniques (études Simplicity 1 et 2) ont démontré une diminution significative et soutenue de la pression artérielle mesurée en cabinet. Le taux de réponse à ce traitement semble de 85 à 90 %. Cette procédure n'a pas induit d'effet secondaire sérieux et semble aussi avoir un effet favorable sur le métabolisme du glucose et la réponse tensionnelle lors d'un exercice physique. La dénervation rénale par radiofréquence apparaît comme une nouvelle modalité thérapeutique intéressante, qui va nécessiter des études complémentaires afin de mieux définir sa place dans l'arsenal thérapeutique actuel.

Cette thérapie ne doit pas être considérée comme une alternative au traitement pharmacologique mais peut être proposée au patient souffrant d'une hypertension résistante, qui se définit comme une non-atteinte des valeurs cibles de la tension artérielle malgré un respect des mesures hygiéno-diététiques et la prescription d'au moins 3 classes pharmacologiques différentes dont un diurétique. A cause de l'étroite limite entre la situation très fréquente d'hypertension " non contrôlée " et celle d'hypertension " vraiment résistante ", nous proposons un algorithme décisionnel en 3 étapes afin de faciliter la sélection des patients potentiellement candidats à cette nouvelle thérapie.

Rev Med Brux 2012 ; 33 : 292-4

ABSTRACT

Sympathetic renal hyperactivity is involved in hypertension and in its progression towards organ damages. Using femoral access, a dedicated ablation catheter can be inserted into the renal vessels to deliver high frequency energy in the arterial wall. This therapy leads to a focal heating, which ablates the renal nerve fibers running in the adventitia.

First clinical results (Simplicity HTN 1 and HTN 2 trials) have demonstrated a significant and sustained decrease in office blood pressure. The response rate to this therapy was about 85 to 90 %. This procedure did not cause serious adverse event and seems to have also positive impact on glucose metabolism and exercise capacity. Based on these first results, renal denervation appears as a new interesting therapy, which requires further studies to better define its place in the antihypertensive therapeutic arsenal. Actually, it should not be considered as an alternative to pharmacological therapy and renal denervation should be only proposed to patients with resistant hypertension.

Prior to renal denervation, an upstream work has to be done to ensure an adequate patient selection. The mandatory point is to ensure that patient scheduled for this therapy respond to the definition of arterial resistant hypertension. Because of the narrowed limit between the very common situation of " uncontrolled " hypertension and the " true resistant " group, we proposed a 3 steps algorithm that can help for patient selection.

Rev Med Brux 2012 ; 33 : 292-4

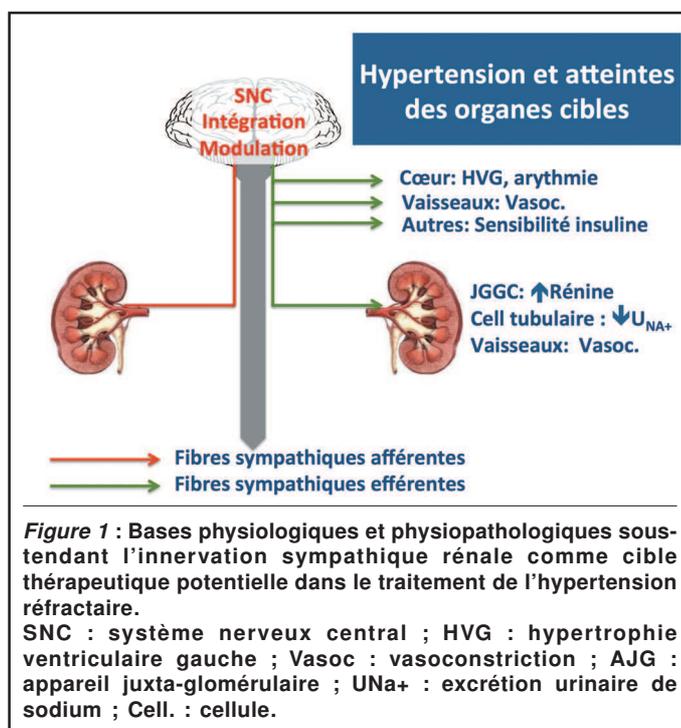
Key words : renal denervation, sympathetic system, hypertension

DEFINITION, PREVALENCE ET CONSEQUENCES DE L'HYPERTENSION REFRACTAIRE

Une hypertension est définie comme réfractaire aux traitements médicamenteux quand il y a un échec d'obtention des valeurs cibles tensionnelles, malgré un respect des mesures hygiéno-diététiques et la prescription d'au moins 3 médicaments dont un diurétique. Toutefois, il convient d'insister sur le fait qu'une hypertension non contrôlée n'est pas synonyme d'une hypertension réfractaire. En effet, selon la cohorte belge d'I-inSyst¹, la majorité des patients ne sont pas contrôlés et ceci est lié principalement à l'incomplicance thérapeutique, une inertie médicale à majorer ou adapter le traitement pharmacologique, des pseudo-résistances ou des cas d'hypertension secondaires ignorés. La vraie hypertension artérielle (HTA) réfractaire, ou résistante, est donc une entité rare. Selon les études NHANES, elle représenterait de 20 à 30 % de l'ensemble des patients hypertendus mais d'autres données semblent plus proches de 5 % des HTA primaires. Très certainement liée à la prévalence grandissante du diabète, des maladies rénales et de la population vieillissante, la prévalence d'HTA réfractaire semble augmenter. Les conséquences de l'HTA réfractaire sur les organes cibles sont bien connues : augmentation de la masse ventriculaire, de l'épaisseur intima-média et des dommages rétinien. En revanche il n'y a pas de données de mortalité spécifiques à cette entité. Même si la prévalence et les conséquences de l'HTA réfractaire restent imprécises, cette entité pointe du doigt les limites du traitement pharmacologique eu égard à son coût, estimé en 2009 en Belgique, à 460 millions d'euros.

FONDEMENTS PHYSIOLOGIQUES ET HISTORIQUES DE LA DENERVATION RENALE

Des solutions non pharmacologiques voient donc naturellement le jour et semblent toutes vouloir tenter de diminuer l'activité du système nerveux sympathique. En dehors des systèmes de neurostimulation des corps carotidiens, qui sont encore dans une phase expérimentale, la dénervation rénale par cathéter de radiofréquence s'est dernièrement développée. Il convient de noter que cette " nouvelle " technique est en fait une relecture plus moderne d'un concept très ancien. La première dénervation rénale fut faite en 1859 par Claude Bernard qui nota les effets diurétiques de cette intervention. Depuis lors, l'importance physiologique, et physiopathologique dans l'hypertension, de l'innervation rénale est bien connue (figure 1). Ces connaissances ont mené, dans les années 50, des chirurgiens à dénervé les reins de patients présentant des hypertensions malignes. Cette technique fut historiquement la première à démontrer une efficacité dans la réduction de la mortalité de ces patients, mais fut également abandonnée du fait de ses effets secondaires inacceptables (iléus, impuissance, hypotension, etc.).

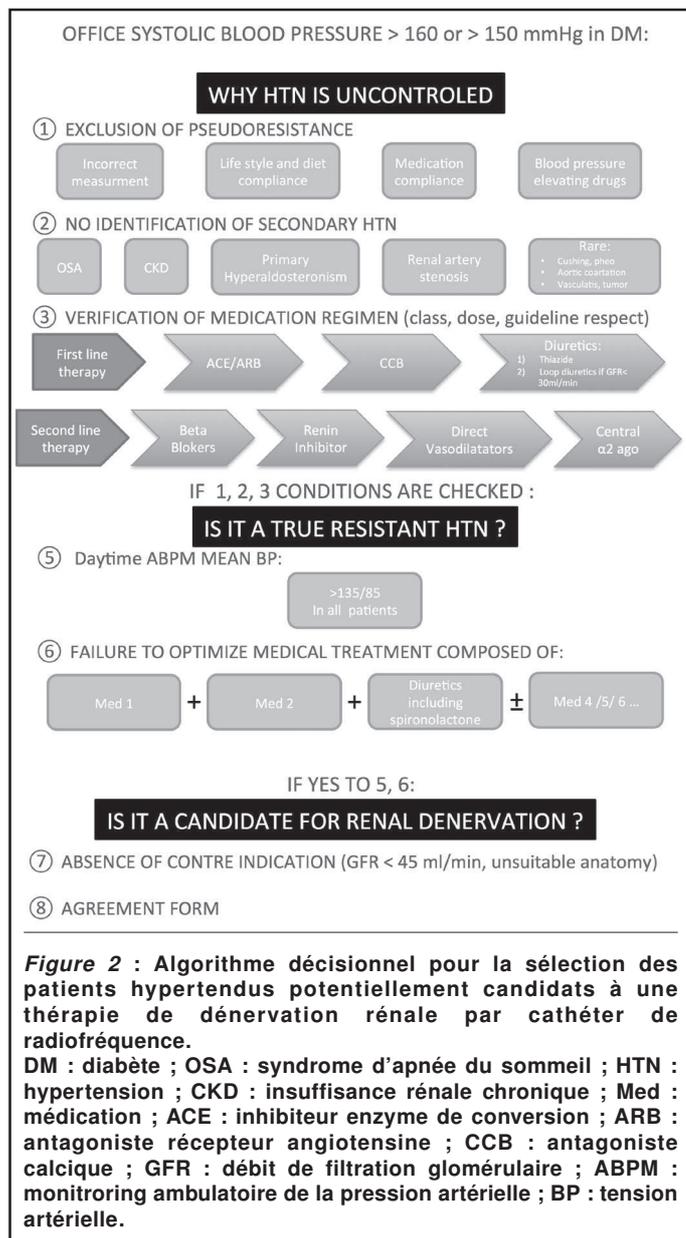


RESULTATS D'ETUDES CLINIQUES

Ce concept a donc été revisité récemment par une équipe australienne qui a développé un cathéter de radiofréquence afin de dénervé sélectivement les nerfs de manière endovasculaire (cathéter Simplicity®). Des recherches animales, puis chez l'homme, ont démontré la diminution du " spillover " de norepinéphrine dans les reins dénervés, ainsi qu'une réduction du trafic orthosympathique mesuré directement dans un nerf périphérique par microneurographie. L'étude Simplicity HTN-1², non contrôlée, a validé ce concept en confirmant un effet hypotenseur à 6 mois chez 26 patients avec hypertension réfractaire. Cette première étude fut confirmée par la suite par l'étude Simplicity HTN-2³, cette fois ci randomisée et contrôlée et portant sur 106 patients, avec une réduction à 6 mois de la tension artérielle (TA) mesurée en consultation de 32 mmHg pour la systolique et 12 mmHg pour la diastolique. Cette étude a également permis de démontrer la sécurité de cette procédure avec une absence de complication majeure, dont un suivi d'imagerie à 6 mois chez certains patients qui n'a pas permis de démontrer de processus de sténose induit par le courant de radiofréquence. D'autres études viennent compléter ces données en démontrant que cet effet hypotenseur au repos s'exerce également à l'exercice⁴, et que l'effet hypotenseur semble encore présent à 1 an⁵. Bien que ces premières données soient encourageantes, les données actuelles sont limitées. La première d'entre elles concerne le nombre limité de procédures qui ont été publiées jusqu'à présent : seulement 253 patients au total. La plupart de l'évidence actuellement disponible provient de l'étude Simplicity HTN-2, or les limitations de cette étude sont nombreuses : absence de MAPA systématique à l'inclusion et au suivi, absence de procédure placebo (*sham procedure*), responsable du fait que ni le patient ni l'investigateur n'étaient à

l'aveugle, absence de données sur les procédures de vérification de compliance médicamenteuse et d'exclusion des hypertensions secondaires. De plus, il est important de noter que les données de suivi sont manquantes chez un très grand nombre de patients issus de la cohorte Simplicity HTN-1. Enfin, la plupart des données actuellement disponibles proviennent de recherches sponsorisées par l'industrie.

Nous proposons donc un algorithme pratique de sélection de patients pour une procédure de dénervation rénale (figure 2). Contrairement aux critères de sélection des études Simplicity, cet algorithme est nettement plus sélectif et impose la réalisation d'un MAPA chez tous les patients. De même, il se base sur une approche multidisciplinaire impliquant le médecin généraliste, le spécialiste de l'hypertension et le cardiologue interventionnel. Ce travail de groupe a pour triple mission : d'exclure une situation d'HTA non contrôlée, d'adapter au mieux le traitement médical en testant, par exemple, l'adjonction de spironolactone et enfin de vérifier la possibilité technique d'une procédure de dénervation.



En conclusion, il n'y pas d' " effet miracle " de la dénervation rénale dans le traitement de l'HTA réfractaire, mais des premières données scientifiques encourageantes. Celles-ci doivent être impérativement confirmées par des études indépendantes et/ou des registres nationaux, pour déterminer la place exacte de cette nouvelle thérapie au sein de l'arsenal thérapeutique anti-hypertenseur. Aujourd'hui, ce traitement peut être appliqué chez des patients rigoureusement sélectionnés et en supplément d'un traitement médicamenteux bien conduit.

BIBLIOGRAPHIE

1. Van der Niepen P, Giot C, van de Borne P : Prevalence of isolated uncontrolled systolic blood pressure among treated hypertensive patients in primary care in Belgium : results of the I-inSYST survey. *J Hypert* 2008 ; 26 : 2057-63
2. Krum H, Schlaich M, Whitbourn R *et al.* : Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension : a multicenter safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet* 2009 ; 373 : 1275-81
3. Simplicity HTN-2 Investigators ; Esler MD, Krum H, Sobotka PA, Schlaich MP, Schmieder RE, Böhm M : Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Simplicity HTN-2 Trial) : a randomised controlled trial. *Lancet* 2010 ; 376 : 1903-9
4. Ukena C, Mahfoud F, Kindermann I *et al.* : Cardiorespiratory response to exercise after renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2011 ; 58 : 1176-82
5. Simplicity HTN-1 trial investigators : Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension : durability of blood pressure reduction out to 24 months. *Hypertension* 2011 ; 57 : 911-7

Correspondance et tirés à part :

J.-F. ARGACHA
 Hôpital Erasme
 Unité de Cardiologie
 Route de Lennik 808
 1070 Bruxelles
 E-mail : jean.francois.argacha@erasme.ulb.ac.be

Travail reçu le 16 mai 2012 ; accepté dans sa version définitive le 29 juin 2012.