

DÉNERVATION RÉNALE POUR LE TRAITEMENT DE L'HYPERTENSION ARTERIELLE

Atul Pathak, Xavier Girerd, Michel Azizi, Hakim Benamer, Jean-Michel Halimi, Pierre Lantelme, Thierry Lefevre, Marc Sapoval.

Au nom de la Société Française d'Hypertension Artérielle, de la Société Française de Cardiologie, du Groupe Athérome Coronaire et Interventionnel et de la Société Française de Radiologie.

Résumé

La dénervation rénale par voie endovasculaire est une méthode nouvelle qui permet la destruction de fibres nerveuses sympathiques qui cheminent dans l'adventice des artères rénales. Une étude clinique randomisée a montré une baisse de la pression artérielle chez des hypertendus résistants aux médicaments antihypertenseurs. Plusieurs sociétés savantes françaises regroupant des spécialistes de l'Hypertension artérielle, de la cardiologie et de la radiologie interventionnelle ont souhaité fournir des repères et des règles de bon usage aux médecins cliniciens et interventionnels concernant cette méthode.

En 2012, le consensus d'expert limite l'indication de la technique de dénervation rénale aux patients qui ont une HTA essentielle non contrôlée sous quadrithérapie ou plus, avec un traitement comportant au moins un diurétique, la spironolactone à la dose de 25 mg ayant été inefficace, avec au moins une PAS > 160 mm Hg et/ou une PAD > 100 mm Hg en consultation et la confirmation d'une PAS > 135 mm Hg et d'une PAD > 85 mm Hg en automesure ou par MAPA (période diurne), avec anatomie des artères rénales compatible avec l'intervention (2 reins fonctionnels, absence d'antécédents d'angioplastie). La dénervation rénale est une intervention complexe pouvant présenter des risques de complication artérielle et une formation est nécessaire pour l'utilisation du matériel spécifique.

Le traitement antihypertenseur ne sera pas interrompu dans les suites immédiates du geste de dénervation rénale car l'effet sur la baisse de la pression artérielle est retardé et atteint son effet maximum après 3 mois. La surveillance de la pression artérielle, de la fonction rénale et de l'anatomie des artères rénales est nécessaire après 12 mois et 36 mois.

Le consensus d'expert impose l'inclusion dans un registre spécifique de tous les patients ayant bénéficié en France de la technique de dénervation rénale.

Summary

Catheter-based renal denervation is a new method able to disrupt renal sympathetic nerves located in the adventitia of renal arteries. A randomized clinical trial showed a decrease in blood pressure in resistant hypertensive patients. In order to guide clinicians and interventional practitioner for the use of this new approach, different French scientific societies (Hypertension, Cardiology and Radiology) decided to combine their expertise and propose an expert consensus to assess benefit / risk ratio of this technique in the field of arterial hypertension.

In 2012, this expert consensus propose to limit renal denervation technique to patients with essential hypertension uncontrolled by 4 or more antihypertensive therapies with at least one treatment being a diuretic and spironolactone at a dose of 25 mg shown to be unable to control blood pressure. Measurement of office BP should be at least with SBP > 160 mmHg and / or DBP > 100 mm Hg confirmed by ambulatory BP measurement (home or ABP measurement with SBP > 135 mmHg and DBP > 85 mm during daytime period). Finally, renal artery anatomy and function should allow proper intervention (i.e. 2 functional kidneys, absence of previous renal angioplasty). Renal denervation is a complex interventional procedure with potentially arterial complications, training is required for practitioners. Antihypertensive treatment should not be interrupted immediately after renal denervation since blood pressure lowering effect are delayed and reached maximum effect after 3 months. Monitoring of blood pressure, renal function and anatomy of renal arteries is required 12 months and 36 months after procedure.

The expert consensus requires the inclusion of patients experiencing this procedure in a observational study with record form and follow-up.

Introduction

La dénervation rénale par voie endovasculaire est une méthode nouvelle pour laquelle une étude clinique randomisée a montré une baisse de la pression artérielle chez des hypertendus résistants aux médicaments antihypertenseurs. Un appareillage spécifique (sonde et générateur) permettant la dénervation rénale est commercialisé en France depuis 2011. Il permet la réalisation d'une dénervation rénale par un courant de radiofréquence de faible énergie dont l'effet thermique va atteindre par dissipation l'adventice de l'artère rénale dans laquelle cheminent les fibres nerveuses sympathiques qui seront alors détruites.

Les règles de bon usage de ce dispositif médical n'ont pas encore été édictées dans les recommandations de sociétés savantes. Plusieurs sociétés savantes françaises regroupant des spécialistes de l'Hypertension artérielle, de la cardiologie et de la radiologie interventionnelle ont souhaité fournir des repères et des règles de bon usage aux médecins cliniciens et interventionnels concernant les indications, la procédure et le suivi de la dénervation rénale pour le traitement de l'hypertension artérielle (HTA).

Ce document, rédigé par un consensus d'experts, sera susceptible d'adaptations en fonction des évolutions des nouveaux dispositifs mis à la disposition du corps médical mais aussi des essais cliniques dont les résultats seront connus dans les mois et années à venir.

1 - L'HTA résistante : diagnostic et prise en charge actuelle.

L'HTA constitue le facteur de risque cardiovasculaire et la maladie chronique la plus fréquente en France, avec plus de 12 millions de sujets traités par des médicaments antihypertenseurs. Malgré les moyens mis en œuvre pour la prise en charge de l'HTA, le contrôle de l'HTA chez les hypertendus traités reste insuffisant car le contrôle de l'HTA défini par une pression artérielle (PA) < 140 et 90 mm Hg en consultation n'est atteint que chez 50 % des patients traités¹.

Lorsqu'un hypertendu traité n'est pas à l'objectif tensionnel il est décrit comme présentant une HTA non contrôlée. Dans cette situation, la prise en charge devrait comporter :

- Une évaluation de la bonne observance des traitements prescrits.
- Un renforcement des conseils et du suivi des mesures non médicamenteuses avec restriction des apports en chlorure de sodium par une diminution de quantité des aliments riches en « sel caché » (pain, fromage, charcuterie), le suivi de mesures nutritionnelles permettant une perte de poids de 4 à 5 Kg, la diminution de la consommation de boissons alcoolisées.
- Une rationalisation de l'usage des médicaments antihypertenseurs avec l'optimisation du choix des familles pharmacologiques. En cas d'efficacité insuffisante d'une monothérapie, la bithérapie sera instituée, suivie d'une trithérapie qui devrait comporter : un médicament bloqueur du système rénine angiotensine (ARA2 ou IEC ou Inhibiteur direct de la rénine), un antagoniste calciques et un diurétique thiazidique.

Lorsqu'un hypertendu traité n'est pas à l'objectif tensionnel en dépit de la prescription d'une trithérapie comportant des

médicaments prescrits à la dose maximale tolérée et incluant un diurétique, il est décrit comme présentant une « HTA résistante », selon la définition retenue par les recommandations².

Afin d'affirmer le diagnostic d'HTA résistante, la prise en charge devrait comporter :

- La réalisation d'une Mesure Ambulatoire de la Pression Artérielle (MAPA) ou d'une automesure tensionnelle (AMT) afin de vérifier la permanence du non contrôle de la PA, avec comme seuil de décision une PA de 135 et/ou 85 mm Hg pour la moyenne diurne en MAPA ou la moyenne d'AMT.
- Un bilan biologique et/ou radiologique afin de rechercher une HTA secondaire². Les causes les plus fréquentes d'HTA secondaires sont : les néphropathies, l'apnée du sommeil, les causes surrénaliennes, les sténoses d'une artère rénale.

L'HTA résistante lorsqu'elle est confirmée, nécessite une prise en charge spécialisée, selon les recommandations². La prise en charge comportera :

- Le renforcement du traitement (augmentation de la posologie des antihypertenseurs jusqu'à la dose maximale tolérée, choix d'un autre diurétique).
- L'ajout d'un antagoniste de l'aldostérone (spironolactone).
- L'ajout d'autres classes pharmacologiques (alpha-bloquants, antihypertenseurs centraux, vasodilatateurs directs).
- L'utilisation des associations fixes d'antihypertenseurs.
- L'utilisation de l'AMT pour le suivi de l'efficacité des traitements.
- Normalisation de l'apport en sel.

La fréquence de l'HTA résistante dans les populations d'hypertendus est très variable et dépend de plusieurs paramètres : population étudiée, réalisation d'un bilan étiologique, présence d'une insuffisance rénale sévère, prise en charge spécialisée. Les données obtenues sur une population générale vivant aux USA entre 2003 et 2008 indiquent que l'HTA résistante est observée chez environ 9 % des hypertendus traités³. Les sujets qui présentent une HTA résistante sont exposés de façon prématurée à l'atteinte des organes cibles et à la survenue précoce de complications cardiovasculaires (CV) conduisant à l'augmentation de la morbi-mortalité. Il a été démontré que le pronostic cardiovasculaire est directement associé au niveau de la PA ce qui justifie la prise en charge de l'HTA résistante afin d'obtenir le contrôle de la PA⁴.

Lorsque l'HTA résistante n'est pas contrôlée malgré la prise en charge spécialisée, une amélioration du contrôle tensionnel a été récemment rendue possible par l'application de techniques interventionnelles agissant sur la régulation nerveuse de la PA. La stimulation vagale par activation baro-réflexe et la dénervation rénale par cathétérisme des artères rénales sont deux méthodes dont la mise au point est récente^{5, 6}. Leur usage dans la prise en charge de l'HTA résistante n'est pas explicite dans les recommandations.

La réalisation d'un consensus d'expert sur l'usage de la dénervation rénale dans l'HTA a pour objet de définir les indications de la méthode, d'aider à la bonne réalisation technique et d'organiser le suivi des patients.

2 - Mécanismes physiopathologiques et pré-requis de l'usage de la dénervation rénale dans l'HTA

2.1. Rôle du système nerveux autonome dans la physiopathologie de l'HTA.

Le système nerveux autonome participe à la physiopathologie de l'HTA par une activation du système sympathique dont l'origine centrale ou périphérique est sous la dépendance de réflexes (baro-, chemo-, ou mécanoréflexes) ou de substances humorales⁷. L'implication du système nerveux sympathique rénal dans la régulation de la PA est complexe du fait du rôle joué par le tonus sympathique efférent à destination du parenchyme rénal, et par le tonus sympathique afférent en provenance des reins. Ainsi, le système sympathique rénal qui participe à la régulation de la pression artérielle joue un rôle dans l'initiation et à la persistance d'une HTA.

2.2. Le rôle du système nerveux sympathique rénal sur la pression artérielle

Au niveau des reins, l'innervation sympathique efférente a comme destination le système vasculaire, les tubules rénaux et l'appareil juxta glomérulaire. Une stimulation du système sympathique participe à la constriction vasculaire par deux mécanismes : la stimulation des récepteurs bêta-adrénergiques de l'appareil juxta glomérulaire entraînant la stimulation du système rénine angiotensine et l'augmentation de la volémie ; et la stimulation des récepteurs vasculaires alpha-adrénergiques induisant une constriction vasculaire directe. La réduction de l'activité du tonus sympathique rénal efférent par des méthodes expérimentales de dénervation rénale réduit la PA dans différents modèles animaux⁸. Les afférences sympathiques rénales participent à la modulation de l'activité du système sympathique central. Elles sont mises en jeu par des stimuli détectés par des mécanorécepteurs ou des chémorécepteurs de localisation rénale qui sont sensibles aux variations de concentrations ioniques, à l'osmolalité plasmatique, et à l'hypoxie conséquence de l'ischémie rénale⁹. L'interruption des afférences sympathiques rénales obtenue par une néphrectomie s'accompagne d'une diminution de l'activité sympathique totale et d'une baisse de la pression artérielle¹⁰.

La dénervation rénale par méthode chirurgicale s'accompagne d'une diminution de l'activité sympathique périphérique et centrale et d'une réduction de la libération de rénine sans modification du débit de filtration glomérulaire. Les techniques chirurgicales de dénervation (splanchnectomie, sympathectomie) ne sont plus utilisées car des complications sérieuses (hypotension orthostatique, impuissance, incontinence sphinctérienne) étaient observées après ces interventions¹¹.

2.3. Principes de la dénervation rénale par radiofréquence appliquée par voie endovasculaire.

La dénervation rénale par radiofréquence appliquée par voie endovasculaire est une méthode qui réalise une destruction des fibres nerveuses périphériques qui engainent le tronc des artères rénales⁶. Elle induit une diminution du tonus sympathique d'origine rénal avec une baisse de la pression artérielle.

3 - Etudes cliniques sur la dénervation rénale par radiofréquence dans le traitement de l'hypertension

3.1. Les études SIMPLICITY 1 et 2 : inclusion de sujets avec une hypertension résistante sans insuffisance rénale avec une anatomie artérielle rénale compatible

Deux études cliniques ont évalué les effets de la dénervation rénale par radiofréquence chez des patients hypertendus résistants^{12, 13}. SIMPLICITY 1 (n=50) est l'étude pilote de faisabilité, SIMPLICITY 2 (n=106 patients randomisés pour 190 patients présélectionnés)¹² est l'étude randomisée réalisée chez des hypertendus résistants évaluant l'efficacité sur la pression artérielle de la dénervation rénale par comparaison à un groupe traité médicalement. Les critères d'inclusion ont été très proches dans les deux protocoles.

Les patients inclus répondaient aux définitions de l'hypertension traitée et non contrôlée :

- PA systolique de consultation (moyenne de 3 mesures) supérieure à 160 mmHg ou supérieure à 150 mmHg chez le diabétique.
- Traitement par au moins trois médicaments antihypertenseurs, devant comporter un diurétique (SIMPLICITY 1).
- Persistance de l'HTA non contrôlée après un suivi de 15 jours.
- Bonne observance des traitements évaluée à l'interrogatoire.
- Débit de filtration glomérulaire >45 ml/min/1.73m².

L'anatomie des artères rénales devait être compatible avec la technique endovasculaire de dénervation :

- Une artère rénale principale de chaque côté d'au moins 20 mm de longueur et de 4 mm de diamètre.
- Absence de sténose des artères rénales ou d'antécédent d'intervention de revascularisation.
- La dénervation n'a pas été réalisable du fait d'anomalies anatomiques chez 10 à 20 % des patients présélectionnés dans les études SIMPLICITY.

3.2. Effets de la dénervation rénale sur la PA

Les effets sur la pression artérielle ont été évalués à 6 mois de la dénervation rénale^{12, 13, 14} :

- Chez 86 patients d'un groupe de 153 patients traités en ouvert, la baisse de la PAS/PAD était respectivement de 25/11 mm Hg, en mesure clinique.
- Chez 49 patients traités par dénervation rénale dans SIMPLICITY 2, la baisse de la PAS/PAD était respectivement de 32/12 mm Hg en mesure clinique. En comparaison, chez 51 patients du groupe témoin traité médicalement la baisse de la PAS/PAD était respectivement de 1/0 mm Hg.
- Le pourcentage de patients traités par dénervation rénale avec une PAS < 140 mmHg était de 39 % à la fin du suivi de cette étude.
- Le pourcentage de patients répondeurs (diminution de la PAS ≥ 10 mmHg) était de 85 % chez les patients traités par dénervation rénale et de 35 % dans le groupe traité médicalement.
- Chez les 20 patients traités par dénervation rénale dans SIMPLICITY 2, une évaluation de la PA par MAPA a été

réalisée avant et après 6 mois de suivi. La baisse de la PAS/PAD était respectivement de 11/7 mm Hg dans le groupe dénervé.

- 10 % des patients n'ont aucun bénéfice tensionnel de la dénervation rénale.
- La baisse de la PA n'était pas immédiate dans les suites de la procédure. L'effet maximum a été observé après 3 mois de suivi.
- Les traitements antihypertenseurs n'ont pas été diminués chez une majorité de sujets et un arrêt total des traitements n'a été réalisé chez aucun patient.
- La dénervation rénale ne s'est pas accompagnée d'hypotension orthostatique.

l'étude randomisée et 81 patients traités en ouvert n'a pas révélé d'anomalie vasculaire dans les zones traitées. Un cas de sténose artérielle rénale ayant progressé après 6 mois de suivi et ayant nécessité une angioplastie a été rapporté.

La fonction rénale chez 49 patients de l'étude SIMPLICITY 2 ayant un DFG initial > 45 ml/min est resté stable à 6 mois de la dénervation. Aucune donnée à plus long terme n'est disponible.

Deux patients de la cohorte suivie à 24 mois 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.

Au total, 3,5 % des patients inclus dans ces études ont eu un événement indésirable précoce. Le faible nombre de patients inclus dans ces études ne permet pas à ce jour d'éliminer un risque rare et grave d'une fréquence < 5 % à court, moyen et long terme et justifie à ce jour un suivi clinique et radiologique indéfini des patients ayant une dénervation artérielle rénale.

3.5. L'expérience de la dénervation rénale dans le traitement de l'HTA est encore limitée

Les limites concernant les résultats des études publiées sont les suivantes :

- Les effectifs des patients inclus dans les études sont très faibles (202 patients dont les résultats sont publiés).
- La durée de suivi est courte, ce qui ne permet pas de juger du risque d'effets indésirables rares et/ou à long terme.
- Les patients inclus n'avaient pas tous bénéficiés d'un traitement antihypertenseur optimal car 5 à 10 % ne recevaient pas un diurétique et moins de 20 % recevaient un anti-aldostrone.
- Les patients inclus dans les études n'ont pas tous bénéficiés d'une évaluation par MAPA/AMT qui est le moyen de dépister les HTA non contrôlée du fait d'un effet blouse blanche.
- Le devenir tensionnel au delà de 24 mois n'est pas connu.
- L'étude de l'activation du système sympathique qui repose sur l'utilisation de techniques expérimentales complexes est non réalisable en pratique clinique.
- Aucun critère ne permet de prédire l'intensité de la baisse de la PA induite par la dénervation rénale par voie endovasculaire.
- Aucun marqueur n'est disponible actuellement pour indiquer un effet sur le système sympathique rénal pendant et au décours de la procédure.

L'analyse des données de la littérature indique que de nouvelles études sont à réaliser afin de répondre aux questions aujourd'hui non résolues concernant la dénervation rénale pour le traitement de l'HTA :

- Quantification de la baisse de la pression artérielle par l'utilisation de la MAPA/AMT.
- Critères prédictifs de l'efficacité sur la pression artérielle de la dénervation rénale par voie endovasculaire.
- Critère d'efficacité de la dénervation rénale en cours de procédure.
- Efficacité tensionnelle et évolution anatomique des artères rénales après suivi à long terme.
- Evaluation médico-économique de la dénervation rénale par voie endovasculaire comme méthode de prise en charge de l'HTA résistante.

Etude pilote (SIMPLICITY 1)							
	Inclusion	Delta de PA à 1 mois	Delta de PA à 3 mois	Delta de PA à 6 mois	Delta de PA à 9 mois	Delta de PA à 12 mois	Delta de PA à 24 mois
PA de consultation	177/101 (n=45)	-14/-10 (n=41)	-21/-10 (n=39)	-22/-11 (n=26)	-24/-11 (n=20)	-27/-17 (n=9)	ND
MAPA (n=12) Moyenne de la PAS des 24 heures	ND	ND	ND	ND	ND	-11 mm Hg IC 95 % : 7 (n=9)	ND
Etude randomisée (SIMPLICITY 2)							
Pression de consultation dans le groupe dénervation (n=52)	178/97		-20/-6 (versus contrôle, n=46)	-33/-11 (versus contrôle, n=46)			ND
Automesure				-22/-12 (versus contrôle, n=32)			ND
MAPA des 24h				-8/-6 (versus contrôle, n=20)			ND
Suivi de la cohorte à 24 mois (n=18, patients de SIMPLICITY 1 et autres patients similaires)							

Effets de la dénervation rénale sur la pression artérielle dans SIMPLICITY 1 et 2

3.3. Effets de la dénervation rénale sur l'activité du système nerveux sympathique

On observe une réduction de l'activité sympathique rénale et globale chez 10 sujets de l'étude SIMPLICITY 2, trente jours après dénervation rénale.

3.4 Complications observées de la dénervation rénale appliquée par voie endovasculaire

Au cours de la procédure de dénervation rénale des douleurs intenses sont ressenties par le patient et l'application de la technique impose une analgésie adaptée réalisée par un médecin anesthésiste. Dans l'étude SIMPLICITY 2, chez 7 patients sur 52, il a été nécessaire de recourir à l'atropine au cours de la procédure devant la survenue d'une bradycardie.

Dans l'étude SIMPLICITY 1, sur les 45 patients suivis, il a été noté un cas de dissection de l'artère rénale et un cas de pseudo-anévrisme au point de ponction fémoral.

Dans l'étude SIMPLICITY 2, sur les 52 patients ayant bénéficié de la procédure initiale il est noté : un cas de pseudo-anévrisme fémoral, un cas d'hypotension artérielle nécessitant la réduction du nombre d'antihypertenseurs prescrits, un cas d'infection urinaire, un cas de paresthésies en post procédure, un cas de lombalgies résolutives au bout d'un mois.

A cours du suivi à 24 mois d'une cohorte comprenant 153 patients traités en ouvert 14, une dissection de l'artère rénale et trois pseudo-anévrysmes fémoraux ont été notés.

Le suivi à 6 mois de l'anatomie des artères rénales (essentiellement par écho-doppler) chez 43 patients évaluables traités dans

4 - Indications de la dénervation rénale par voie endovasculaire dans le traitement de l'HTA en 2012

En 2012, le consensus d'expert limite l'indication de la technique de dénervation rénale aux patients qui ont une HTA essentielle non contrôlée sous quadrithérapie ou plus :

- Avec un traitement comportant au moins un diurétique.
- La spironolactone à la dose de 25 mg ayant été inefficace.
- Avec au moins une PAS > 160 mm Hg et/ou une PAD > 100 mm Hg en consultation.
- Et confirmation d'une PAS > 135 mm Hg et d'une PAD > 85 mm Hg en AMT ou par MAPA (période diurne).
- Avec débit de filtration glomérulaire > 45 mL/min/1.73m².
- Avec anatomie des artères rénales compatible avec l'intervention.
- Avec la présence de 2 reins fonctionnels de taille ≥ 90 mm.
- Ayant bénéficié, avant la procédure, d'une exploration des artères rénales par une technique d'imagerie radiologique (angio TDM, angio IRM ou artériographie).
- Avec une absence d'antécédents d'angioplastie / stent sur les artères rénales cibles.
- Avec une voie d'abord compatible avec l'intervention.
- Avec une indication posée après discussion multidisciplinaire incluant un médecin ayant une pratique et une compétence dans la prise en charge des patients avec HTA.

La technique de dénervation rénale ne peut s'appliquer chez les patients hypertendus ayant :

- Une sténose d'une artère rénale > 30 %.
- Une dysplasie fibromusculaire artérielle rénale.
- Un âge de moins de 18 ans.
- Une grossesse en cours.

5 - Procédure recommandée pour la dénervation rénale par voie endovasculaire dans le traitement de l'HTA

Le consensus d'expert recommande l'organisation et la procédure suivante pour appliquer la technique de dénervation rénale par voie endovasculaire.

5.1. Plateau technique

Le plateau technique adapté devra comprendre une salle d'angiographie permettant :

- Une bonne visualisation des 2 néphrogrammes en angiographie globale.
- Une scopie de haute qualité. L'utilisation d'un arceau de bloc opératoire n'est pas adaptée pour cette intervention.
- Des conditions de radioprotection optimales.

Les clichés doivent comporter :

- Une imagerie des reins, les artères rénales droite et gauche avant et après la dénervation rénale (aortographie globale avec temps tardifs qui s'assure de l'absence de dissection ou de complications emboliques rénales).
- Les clichés de début et de fin d'intervention ainsi que la position du cathéter aux différents sites d'ablation doivent être archivés dans un système informatisé.

La salle d'angiographie doit être située dans un environnement permettant une prise en charge de la sédation/analgésie par un anesthésiste.

5.2. Formation de l'opérateur

La dénervation rénale est une intervention complexe pouvant présenter des risques de complication artérielle.

Une formation est nécessaire pour la réalisation des premiers cas et l'apprentissage à l'utilisation du matériel spécifique.

Les radiologues/cardiologues interventionnels devront avoir réalisé soit :

- 15 angioplasties artérielles rénales +/- stent.
- Ou 10 angioplasties artérielles rénales et 50 angioplasties artérielles périphériques dans les deux années précédentes.
- Ou avoir réalisé des angioplasties rénales sur une base régulière dans les 5 dernières années (5/an) et réaliser régulièrement des cathétérismes artériels rénaux pour embolisation quelle qu'en soit la cause sur une base régulière (10/ans dans les 2 dernières années).

5.3. Procédure de la dénervation rénale par radiofréquence

La procédure nécessite l'introduction par voie intra-artérielle rénale, selon les principes du cathétérisme artériel, d'une sonde spécifique à usage unique permettant la dénervation rénale. La sonde de dénervation homologuée pour le traitement des artères rénales est couplée à un générateur de courant de radiofréquence de faible énergie dont l'effet thermique se dissipe dans l'adventice de l'artère rénale dans laquelle cheminent les fibres nerveuses sympathiques afférentes et efférentes qui seront détruites.

La méthode doit suivre une procédure standardisée : positionnement correct confirmé par impédancemétrie, délivrance du courant de radiofréquence, refroidissement de l'extrémité de sonde par le flux sanguin, séquence d'impulsion d'une durée de 2 minutes, la puissance délivrée par la sonde et température recueillies en temps réel qui conditionne les impulsions ultérieures, le retrait avec rotation de 60° à 90° de la sonde par palier de 5 millimètres à partir de la zone initiale d'ablation proche du hile rénal, la réalisation de 4 à 6 délivrances de courant de radiofréquence, la dénervation en pastille et circonférentielle en suivant un motif hélicoïdal.

La procédure de dénervation rénale sera réalisable :

- Si il existe de chaque côté au moins une artère rénale dont le diamètre est supérieur à 4 mm.
- Si la longueur du tronc principal de l'artère rénale est d'une longueur d'au moins 20 mm permettant la délivrance d'au moins 4 tirs.
- Sur une seule artère de chaque rein.

Au cours de la procédure les actions minimales suivantes seront entreprises :

- Surveillance des paramètres vitaux (fréquence et rythme cardiaque, pression artérielle, ...).
- Anti-coagulation par héparine à dose efficace.
- Dérivés nitrés en injection dans l'artère rénale avant la procédure.
- Contrôle de la programmation d'un stimulateur cardiaque ou d'un défibrillateur automatique après la procédure en cas de réalisation d'une dénervation rénale chez sujet porteur de ce type de matériel.

En cas de complication vasculaire pendant la procédure, on doit :

- Disposer en salle de cathétérisme/ angiographie du matériel spécifique permettant la pose en urgence d'un stent de calibre adapté (6 mm) dans l'artère rénale en cas de dissection.

- Interrompre la procédure en cas de complication vasculaire survenant sur une des artères.
- Signaler la complication au centre de matéro-vigilance du site.

6 - Suivi des patients ayant bénéficié d'une dénervation rénale par voie endovasculaire pour le traitement de l'HTA

- A court terme, le patient devra être suivi selon les règles de surveillance d'une angioplastie artérielle rénale périphérique. Une surveillance pendant 1 heure est souhaitable en salle de surveillance post- interventionnelle avant le retour en chambre et un séjour hospitalier de 24 h.
- Surveillance de la pression artérielle (MAPA/AMT).
Après 6 mois, après 12 mois, après 24 mois, après 36 mois de la procédure de dénervation rénale.
- Surveillance de l'anatomie des artères rénales.
Angio TDM (analyse optimale de l'anatomie des artères rénales) après 12 mois et après 36 mois de la procédure de dénervation rénale.

- Surveillance usuelle de la fonction rénale dans le cadre de l'HTA comportant en particulier :
Créatininémie, protéinurie (si protéinurie initiale) après 6 mois, après 12 mois, après 24 mois, après 36 mois de la procédure de dénervation rénale.

Le traitement antihypertenseur ne sera pas interrompu dans les suites immédiates du geste de dénervation rénale car l'effet sur la baisse de la pression artérielle est retardé et atteint son effet maximum après 3 mois, selon les essais SIMPLICITY.

Les modifications du traitement antihypertenseur seront réalisées par le médecin prenant en charge le patient pour son HTA.

Le consensus d'expert impose l'inclusion dans le registre SFHTA/ SFC/ SFR/ GACI « dénervation rénale dans l'HTA », de tous les patients ayant bénéficié en France de la technique de dénervation rénale soit dans le cadre d'essais et/ou de protocoles soit dans le cadre d'une prise en charge clinique hors protocole.

Références

- Godet-Mardirossian H, Girerd X, Vernay M, Chamontin B, Castetbon K, De Peretti Ch. Patterns of hypertension management in France (ENNS 2006–2007). *Eur J Cardiol Prev.* 2012 Apr; 19. (2) : 213-20.
- Krause T, Lovibond K, Caulfield M, McCormack T, Williams B. Management of hypertension: summary of NICE guidance. *BMJ.* 2011 Aug 25;343:d4891.
- Persell SD. Prevalence of resistant hypertension in the United States, 2003-2008. *Hypertension.* 2011 Jun;57(6):1076-80.
- Calhoun DA, Jones D, Textor S, 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. *Circulation* 2008;117(25):e510-26.
- Bisognano JD, Bakris G, Nadim MK, et al. Baroreflex activation therapy lowers blood pressure in patients with resistant hypertension: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled rheos pivotal trial. *J Am Coll Cardiol.* 2011 Aug 9;58(7):765-73.
- Krum H, Schlaich M, Sobotka P, Scheffers I, Kroon AA, de Leeuw PW. Novel procedure- and device-based strategies in the management of systemic hypertension. *Eur Heart J.* 2011; 32(5):537-44.
- Joyner MJ, Charkoudian N, Wallin BG. Sympathetic nervous system and blood pressure in humans: individualized patterns of regulation and their implications. *Hypertension.* 2010 Jul; 56(1):10-6.
- DiBona GF, Esler M. Translational medicine: the antihypertensive effect of renal denervation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2010; 298(2):R245-53.
- Katholi RE, Whitlow PL, Winternitz SR, Oparil S. Importance of the renal nerves in established two-kidney, one clip Goldblatt hypertension. *Hypertension* 1982; 4(3):166-74.
- Hausberg M, Kosch M, Harmelink P, et al. Sympathetic Nerve Activity in End-Stage Renal Disease. *Circulation* 2002; 106(15):1974-9.
- DiBona GF. Neural Control of the Kidney. *Hypertension* 2003;41(3):621-4.
- 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(9756):1903-9.
- Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet* 2009; 373(9671):1275-81.
- Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: durability of blood pressure reduction out to 24 months. *Hypertension* 2011; 57(5):911-7.

Groupe de travail

Atul Pathak
CHU Toulouse, Service de pharmacologie, Toulouse, France

Xavier Girerd
APHP, Groupe Hospitalier Pitié Salpêtrière, Pôle Cœur Métabolisme, Unité de Prévention CardioVasculaire, Université Pierre et Marie Curie, Paris, France

Michel Azizi
APHP, Hôpital Européen Georges Pompidou, Service d'HTA et de Médecine Vasculaire, Université Paris-Descartes, Paris, France

Hakim Benamer
HEP la Roseraie, Aubervilliers, France

Jean-Michel Halimi
CHU de Tours, Service de Néphrologie-Immunologie clinique, Université François Rabelais, Tours, France

Pierre Lantelme
Hôpital de la Croix-Rousse, Service de Cardiologie, Hospices Civils de Lyon, Université Claude Bernard Lyon 1, Lyon, France

Thierry Lefevre
Hôpital Privé Jacques Cartier, Massy, France

Marc Sapoval
APHP, Hôpital Européen Georges Pompidou Service de Radiologie Interventionnelle Vasculaire et Oncologique, Université Paris-Descartes, Paris, France

Groupe de relecture

Francis Besse, Didier Carrié, Philippe Commeau, Thierry Denolle, Jean-Pierre Fauvel, Martine Gilard, Serge Kownator, Claire Mounier-Vehier, Hélène Vernhet-Kovascik.

Déclaration de conflits d'intérêt

Atul Pathak, Xavier Girerd, Hakim Benamer, Jean-Michel Halimi, Pierre Lantelme ne déclarent aucun conflit d'intérêt en relation avec le contenu de ce texte.
Michel Azizi : investigateur de l'étude SIMPLICITY HTN2 (Ardian Inc.), activité de conseil pour Vessix Vascular.
Thierry Lefevre : activité de conseil pour Medtronic.
Marc Sapoval : investigateur de l'essai SIMPLICITY HTN2 (Ardian Inc.), activité de conseil pour ReCor Medical, investigateur de l'étude Reduce HTN (Vessix Vascular).

Notice d'information pour les patients bénéficiant d'une dénervation rénale par voie endovasculaire pour le traitement de l'hypertension artérielle

Votre pression artérielle reste trop élevée malgré l'usage de plusieurs médicaments antihypertenseurs. Nous vous proposons une nouvelle technique dite de dénervation rénale qui peut améliorer l'efficacité des traitements de l'hypertension.

Comment ça marche ?

La dénervation rénale a comme principe d'interrompre l'activité des nerfs sympathiques qui entourent les artères des reins et qui participent à l'hypertension artérielle. La méthode utilise la chaleur émise par un dispositif miniaturisé positionné à l'extrémité d'un cathéter qui est positionné au niveau des artères qui vont vers les reins (artères rénales). La chaleur est générée par un système utilisant un courant de radiofréquence et/ou la délivrance d'ultrasons spécialement mis au point dans un dispositif médical disposant d'une évaluation technique (marquage CE) permettant son usage dans l'Union Européenne et en France.

Au début de l'année 2012, ce système a été utilisé chez quelques centaines de patients dans le monde. Les résultats d'études cliniques concluent que la dénervation rénale peut être utilisée pour diminuer la pression artérielle des patients ayant une hypertension non contrôlée en dépit du traitement médicamenteux et que les risques liés à cette méthode sont minimes.

Comment se déroule l'intervention ?

L'intervention sera réalisée dans un service permettant la réalisation d'examens de radiologie interventionnelle. Pour éviter les douleurs associées à cette procédure, il vous sera administré des médicaments, qui vous feront sommeiller et vous détendront. Dans certains cas une anesthésie générale pourra être pratiquée.

La procédure débutera par une artériographie qui visualisera les artères rénales. Après anesthésie locale, une aiguille sera introduite au niveau de l'aîne permettant l'introduction d'un tube (cathéter) de faible diamètre (1,7 mm environ) dans l'artère fémorale. Le cathéter sera ensuite introduit dans les artères rénales principales sous contrôle radiologique et il sera injecté un produit de contraste permettant de visualiser les artères rénales.

Une fois que les artères rénales auront été repérées, le cathéter spécifique porteur du système spécifique sera positionné dans l'artère rénale. Le traitement sera appliqué par séquence de 2 minutes, pour un nombre de séquences pouvant aller jusqu'à quatre dans chaque artère rénale. Après avoir traité chaque artère rénale (droite et gauche), le matériel sera retiré.

A la fin de l'examen, une compression prolongée de l'aîne sera réalisée afin d'éviter un hématome au point de ponction. Un pansement compressif sera mis en place. Vous devrez alors rester allongé pendant 24 heures sous surveillance médicale. Vous serez autorisé(e) à vous lever de votre lit et à marcher à partir de la 24ème heure après la procédure. Vous pourrez alors rejoindre votre domicile.

Visites de suivi

Vous serez revu(e) régulièrement en consultation pour des visites de suivi à 3, 6, 12 et 24 mois après la procédure pour surveiller votre hypertension artérielle, pour adapter le nombre de vos médicaments antihypertenseurs. Il est recommandé qu'un examen par scanner des artères rénales soit effectué après 12 mois et après 36 mois pour surveiller le bon fonctionnement des artères rénales.

Quel est le bénéfice attendu ?

Le bénéfice attendu par la technique de dénervation rénale est une amélioration de l'efficacité des traitements de l'hypertension sur la pression artérielle. Avant la procédure, il n'est pas possible de prédire l'importance de la baisse tensionnelle qui sera obtenue par la dénervation rénale. Selon les études publiées, il est observé chez une majorité des patients traités par dénervation rénale une baisse de la pression artérielle qui est maximum au 3ème mois suivant le geste. Cette baisse de la tension permet de diminuer le nombre de médicaments nécessaires au traitement de votre hypertension artérielle. Cependant, la possibilité d'arrêter tous les médicaments est rarement possible.

Quels sont les risques ?

Les risques principaux liés à la procédure de dénervation rénale sont similaires à ceux encourus lors de toute investigation de diagnostique ou thérapeutique (par exemple au cours d'une dilatation d'une artère avec ou sans pose d'une endoprothèse) impliquant un cathétérisme artériel. Au plan de la sécurité, deux études se sont intéressées au risque à court et moyen terme de la technique (6 à 12 mois). Les données de sécurité publiées à ce jour concernent les 202 patients traités par la procédure.

La fréquence de survenue de complications reste très faible en particulier pour les complications immédiates (1 cas rapporté de dissection d'une artère rénale traité par stent). Les douleurs et hématomes au point de ponction artérielle dans l'aîne sont des complications locales liées à la technique de l'artériographie et dont la fréquence est faible (1-10 %). Avec l'expérience actuelle, il n'est pas montré de conséquence sur l'état des artères rénales à distance (6 à 12 mois) de l'application de la technique de dénervation par voie endovasculaire et il n'est pas montré d'effet défavorable sur le fonctionnement rénal (fonction rénale stable).

Liste des complications pouvant survenir lors d'une dénervation rénale par voie endovasculaire.

1) Complications générales liées à l'artériographie :

fréquence inférieure à 1 %

- Nausées ou vomissements.
- Complications conséquence de l'utilisation des agents de contraste telles que réactions allergiques ou insuffisance rénale liée au produit de contraste.
- Perturbation du rythme cardiaque.
- Hypotension (pression artérielle trop basse).
- Hypertension (pression artérielle trop haute).
- Hémorragie intra péritonéale (saignement dans l'espace intra abdominal).
- Fièvre au décours de l'intervention pouvant être liée ou non à une infection.
- Décès.

2) Complications locales liées à l'artériographie :

fréquence inférieure à 5 %

- Embolie artérielle (caillot pouvant affecter de manière temporaire ou permanente le fonctionnement de certains organes).
- Complications vasculaires (nécessitant une chirurgie).
- Perforation ou dissection d'une artère rénale (nécessitant la pose d'un stent artériel).
- Douleur au point de ponction.
- Hématome, Pseudo-anévrisme (dilatation de la paroi artérielle).
- Fistule artério-veineuse (communication anormale entre une artère et une veine).
- Infection locale.
- Hémorragie externe (au niveau du point de ponction).

3) Complications liées à la dénervation rénale :

fréquence inférieure à 1 %

- Douleurs abdominales pendant la procédure (qui seront atténuées ou évitées par l'utilisation d'antalgiques et/ou d'anesthésiants). Ces médicaments peuvent eux même abaisser la tension et/ou la fréquence respiratoire, et donner parfois des sensations de nausée voire des vomissements et une constipation.
- Atteinte de la paroi artérielle liée à la radiofréquence et/ou aux ultrasons (risque théorique).
- Hypotension en particulier en position debout (mais la baisse de tension observée se fait de façon progressive en quelques semaines).
- Hématurie (sang dans les urines).
- Autres risques qui ne sont pas connus aujourd'hui (comme tout traitement nouveau).