

# Traitement de l'hypertension artérielle résistante par la dénervation rénale

Michel Burnier, Grégoire Wuerzner

Service de Néphrologie et Hypertension, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne

## Quintessence

- La dénervation rénale est une nouvelle approche thérapeutique interventionnelle de l'hypertension résistante au traitement.
- Cette technique ne doit être proposée aux patients qu'après une sélection rigoureuse et l'exclusion de toutes les causes habituelles de résistance (non-adhérence, pseudo-hypertension, etc.).
- Les résultats actuels sur la pression artérielle au cabinet sont importants mais moindres en pression ambulatoire.
- Nous devons attendre les résultats de plusieurs études randomisées et contrôlées pour mieux juger de l'impact futur de cette technique sur la prise en charge des patients hypertendus résistants.

Parmi la population des patients hypertendus traités, 10 à 30% ne normalisent par leur pression artérielle (TA <140/90 mm Hg) malgré la prescription de 3 anti-hypertenseurs correctement dosés comprenant un diurétique [1, 2]. Par définition, ces patients sont considérés comme présentant une hypertension résistante au traitement. De nombreux facteurs contribuent à la résistance au traitement comme indiqué dans le tableau 1. Les sujets résistants au traitement sont souvent des patients qui présentent un traitement inadapté, une discrète insuffisance rénale, un diabète de type 2, une hypertension secondaire, ou des problèmes d'adhérence au traitement médicamenteux. Pendant de nombreuses années, le sort des patients résistants au traitement n'a pas suscité de grand intérêt car les médecins n'avaient rien d'autre à proposer que d'augmenter la médication anti-hypertensive dans l'espoir de voir finalement baisser la pression artérielle. Néanmoins, au contraire d'un patient hypertendu bien contrôlé, les patients présentant une hypertensive résistante ont un risque très élevé de complications cardiovasculaires, 50% plus élevé qu'un hypertendu bien traité [3]. L'identification de ces patients et une meilleure approche thérapeutique sont donc essentielles pour ces hypertendus.

C'est dans ce contexte que s'est développée la dénervation rénale par radiofréquence, une nouvelle technique permettant d'améliorer le contrôle de la pression artérielle dans l'hypertension résistante au traitement médicamenteux. Cette approche est disponible en Suisse depuis 2010. Le but de cette revue est de discuter les principes, les indications et les résultats obtenus à ce jour avec la dénervation rénale.

## Principes de la dénervation rénale

Le système sympathique joue un rôle important dans la régulation de la pression artérielle. Au niveau du rein, les fibres nerveuses sympathiques participent au contrôle de la sécrétion de rénine et de l'excrétion urinaire de sodium. Le système sympathique module également la fonction de filtration rénale en réglant le flux sanguin rénal. De nombreuses études expérimentales ont démontré le rôle du système sympathique dans la plupart des formes primaires ou secondaires d'hypertension artérielle [4]. En l'absence d'autres possibilités thérapeutiques, la sympathectomie était proposée dans les années 1940–1950. Ce traitement était accompagné de baisses importantes de la pression artérielle mais malheureusement les effets secondaires d'une lyse complète du système sympathique étaient trop importants si bien que la technique a été abandonnée et remplacée par des traitements médicamenteux mieux tolérés.

La dénervation rénale percutanée proposée aujourd'hui consiste à effectuer une neurolyse thermique des afférences et efférences sympathiques qui innervent l'adventice des artères rénales par radiofréquence à faible intensité. Cette technique utilise des cathéters spécifiques qui diffèrent des cathéters cardiaques utilisés pour le traitement des arythmies qui délivrent une énergie plus élevée. Aujourd'hui, plusieurs types de cathéters sont disponibles sur le marché mais la plus grande expérience clinique a été accumulée avec le système Simplicity® développé par Medtronic. La dénervation est réalisée par cathétérisme artériel avec un abord fémoral ou radial avec les nouveaux systèmes. La procédure est douloureuse et nécessite soit une anesthésie générale soit une anesthésie locale associée à un traitement antidouleur adéquat (habituellement du fentanyl). La dénervation doit se faire sur les deux artères rénales car les études ont montré qu'une dénervation unilatérale était inefficace pour faire baisser la pression artérielle. Pour cela, il est important que le calibre des artères rénales soit adéquat et que les artères soient libres de toute pathologie en particulier de sténoses athérosclérotiques. Ceci implique la réalisation d'une imagerie des artères rénales avant l'intervention. La durée d'une dénervation est d'environ 45 à 60 min. Aujourd'hui, les patients sont en principe hospitalisés pour une surveillance post-dénervation de 24–48 h. Les complications de la technique sont essentiellement aiguës et liées à la ponction de l'artère fémorale (hématome, dissection d'artères). Des complications tardives (sténoses de l'artère rénale) ont aussi été rapportées et seront discutées ci-dessous.

Les auteurs n'ont déclaré aucun soutien financier ni d'autre conflit d'intérêts en relation avec cet article.

## Quels sont les résultats de la dénervation rénale?

La première preuve de l'efficacité de la dénervation rénale percutanée a été publiée sous la forme d'une étude de cas dans le *New England Journal of Medicine* [5]. Un patient sévèrement hypertendu malgré plusieurs traitements antihypertenseurs a été dénervé ce qui a conduit à une baisse significative de sa pression artérielle de 161/107 mm Hg avant traitement à 141/90 mm Hg à 1 mois et 127/81 mm Hg à 1 an avec une réduction de deux médicaments. La baisse de la pression artérielle était accompagnée d'une diminution de l'activité nerveuse sympathique périphérique et d'une baisse de l'activité de la rénine plasmatique. Une année après la dénervation, une diminution significative de l'hypertrophie ventriculaire gauche a été constatée chez ce patient. Cette première observation enthousiaste a initié un programme plus vaste visant à évaluer l'impact clinique de la dénervation rénale dans l'hypertension artérielle résistante au traitement.

Les données les plus importantes à ce jour ont été apportées par le programme SIMPLICITY [6–10] qui comporte une étude clinique randomisée et contrôlée avec un suivi de plus de deux ans (Simplicity HTN2), une série non contrôlée de cas (Simplicity HTN1) et une étude ran-

domisée et contrôlée avec un groupe contrôle de pseudo-dénervation en cours de réalisation (Simplicity HTN3). A cela s'ajoute de plus en plus de séries de cas présentées par différents groupes qui ont fait l'objet d'une revue systématique récente [11]. Ainsi, aujourd'hui plusieurs milliers de patients hypertendus ont subi une dénervation rénale mais nous attendons encore les résultats d'autres études contrôlées dont ceux de l'étude Simplicity HTN3 avec un vrai groupe contrôle ainsi que des données à long terme sur l'impact de la dénervation sur la morbidité et la mortalité des patients hypertendus.

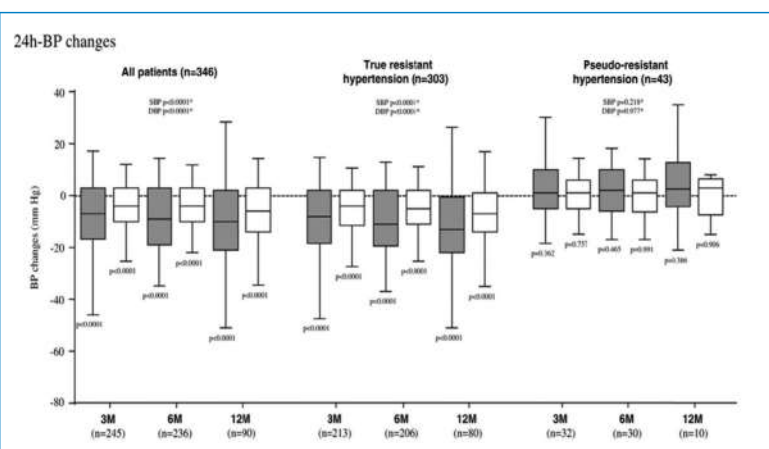
Les critères d'inclusion dans ces études étaient essentiellement une hypertension artérielle résistante au traitement soit une pression artérielle  $\geq 160$  mm Hg de systolique malgré une triple thérapie comprenant un diurétique ( $>150$  mm Hg chez les diabétiques type 2). Les patients avec une HTA secondaire, une sténose de l'artère rénale, un diabète de type 1 ou une insuffisance rénale chronique (eGFR  $<45$  ml/min) étaient exclus de ces études. Globalement, les résultats montrent une baisse importante de la pression artérielle mesurée au cabinet médical (pression au cabinet). A 6 mois, les résultats de l'étude Simplicity HTN2 constatent une diminution significative de la pression systolique et diastolique de  $32/12 \pm 23/11$  mm Hg (moyenne  $\pm$  déviation standard) avec une pression artérielle de base de 178/96 mm Hg alors que dans le groupe contrôle traité de manière standard, la baisse de la pression artérielle était de  $1/0 \pm 21/10$  mm Hg avec une pression initiale comparable [8]. Dans cette étude, le nombre de médicaments nécessaire pour contrôler la pression était pratiquement inchangé en fin d'étude. En effet, le nombre de médicaments était de 5,1 avant l'intervention et de 5,0 quelque mois après ce qui a été confirmé dans d'autres séries de cas qui montrent une baisse peu importante du nombre de médicaments nécessaires au contrôle de la pression artérielle après dénervation [12]. Ceci tend à démontrer que la dénervation améliore le contrôle de la pression artérielle mais ne guérit pas de l'hypertension artérielle qui doit encore être suivie par les médecins traitants. Plusieurs analyses post-hoc montrent cependant que la baisse de la pression artérielle au cabinet dépend essentiellement de la pression de base. Si l'on considère la pression artérielle ambulatoire, les résultats de la dénervation sont plus modestes de l'ordre de  $-10/-5$  mm Hg comme indiqués dans la figure 1 [12, 13].

Il faut relever que chez les patients qui présentent une hypertension pseudo-résistante, la dénervation rénale n'a aucun impact sur la pression artérielle de 24 heures ce qui implique que la sélection des patients est extrêmement importante et doit être réalisée consciencieusement comme discuté ci-dessous. Les études longitudinales actuellement disponibles nous montrent que l'effet anti-hypertenseur se maintient à trois ans mais seul un petit nombre de patients a été suivi pour plus de trois ans ( $>100$ ). L'une des caractéristiques du traitement de l'hypertension artérielle par dénervation rénale percutanée est la difficulté de prédire quel patient va répondre au traitement [13]. Certains patients sont d'excellents répondeurs qui normalisent leur pression artérielle tout en diminuant leur médication alors que d'autres n'ont

**Tableau 1**

Causes fréquentes d'hypertension artérielle résistante au traitement.

1. Diagnostic erroné: pseudo-hypertension, hypertension de la blouse blanche
2. Problèmes d'adhérence au traitement
3. Consommation élevée de NaCl diminuant l'efficacité des traitements
4. Consommation de médicaments avec effet hypertenseur (AINS, stéroïdes...)
5. Hypertension artérielle secondaire: hyperaldostérionisme primaire, Cushing, sténose des artères rénales, etc.
6. Insuffisance rénale chronique
7. Syndrome d'apnées du sommeil



**Figure 1**

Effet d'une dénervation rénale sur la pression artérielle ambulatoire de 24 h dans l'hypertension artérielle résistante et l'hypertension artérielle pseudo-résistante. Les cases grises indiquent la baisse de pression systolique et les cases blanches la pression diastolique. La pseudo-hypertension était définie comme une hypertension au cabinet médical non confirmée à l'enregistrement ambulatoire de la pression artérielle. 3M: 3 mois, 6M: 6 mois, 12M: 12 mois de suivi des patients. Adapté de la référence [13].

aucune réponse de la pression artérielle. A ce jour, il n'y a pas de marqueur spécifique d'une réponse à la dénervation rénale et des analyses secondaires sont en cours pour tenter de mieux définir qui sont les bons répondants à la dénervation.

### Autres effets cliniques de la dénervation rénale

Les études cliniques concernant la dénervation rénale ont démontré plusieurs effets positifs inattendus de la procédure. Ainsi, chez les patients sévèrement hypertendus présentant un syndrome d'apnées du sommeil, la dénervation s'est accompagnée d'une diminution significative de la fréquence des apnées, une observation qui reste partiellement inexpliquée mais qui pourrait être liée à une diminution de l'activité nerveuse sympathique la nuit [14]. Chez les patients hypertendus, une amélioration du syndrome métabolique, une réduction significative de la masse ventriculaire gauche et une amélioration de la fonction ventriculaire diastolique ont été rapportées [15–17]. Sur le plan rénal, la dénervation ne semble pas s'accompagner d'une amélioration ou d'une aggravation de la fonction rénale même si la protéinurie tend à diminuer [11, 18]. Cependant, le nombre de patients traités avec insuffisance rénale chronique reste faible et le suivi des patients actuellement inclus dans les études est trop court pour conclure sur l'impact de cette technique sur la fonction rénale à long terme. L'influence de la dénervation rénale sur la mortalité et la morbidité cardiovasculaire des patients hypertendus traités n'est à ce jour pas connue. La procédure est en général bien tolérée et les complications principales concernent le site de ponction fémoral comme indiqué précédemment. Quelques cas de sténoses des artères rénales post-dénervation ont été publiés [19].

### Sélection des patients pour la dénervation rénale

Tous les patients qui présentent une hypertension artérielle mal contrôlée malgré une trithérapie ne sont pas nécessairement éligibles pour une dénervation rénale. En effet, de nombreuses causes de pseudo-résistance doivent être exclues avant de proposer cette procédure aux patients. La pseudo-résistance inclut les patients dont la pression artérielle de 24 h est normale alors que la pression artérielle au cabinet est élevée. Elle comprend aussi les patients qui ne suivent pas leur traitement de manière adéquate (mauvaise adhérence au traitement). Le bilan pré-dénervation doit donc permettre d'exclure des problèmes d'adhérence au traitement, confirmer l'hy-

per-tension artérielle par une mesure ambulatoire de la pression artérielle sur 24 h, et exclure une hypertension artérielle secondaire fréquemment associée à une résistance au traitement. Les problèmes d'adhérence sont particulièrement fréquents dans l'hypertension résistante et représentent une difficulté majeure pour les praticiens pour faire le diagnostic. Certains auteurs ont dosé les médicaments dans le sang ou les urines. D'autres ont administré les médicaments sous contrôle et finalement il est aussi possible de suivre électroniquement la prise médicamenteuse comme nous le faisons à Lausanne [20]. Après investigations complètes, seuls 30% des patients résistants sont finalement éligibles pour la dénervation [21–23]. La Société suisse d'hypertension avec ses sociétés partenaires a publié récemment un article de consensus décrivant les démarches à suivre pour investiguer un patient candidat à la dénervation rénale de manière à éviter des interventions inutiles [24].

### Conclusions

La dénervation rénale percutanée est une nouvelle approche non médicamenteuse du traitement de l'hypertension résistante au traitement. Les premiers résultats basés essentiellement sur des séries de cas et une seule étude randomisée contrôlée démontrent que cette technique permet d'obtenir des baisses significatives de la pression artérielle au cabinet pour autant que les patients soient bien sélectionnés *a priori*. L'efficacité de cette technique sur la pression ambulatoire est moindre et les patients doivent en principe continuer de prendre des médicaments pour contrôler leur pression artérielle après l'intervention. Selon les dernières recommandations européennes [25] et le consensus suisse [24], la dénervation rénale devrait être réalisée préférentiellement par des centres spécialisés qui assurent non seulement la qualité et la sécurité de la technique mais également un bilan adéquat avant la dénervation et un suivi adéquat à long terme après la procédure. Nous attendons avec impatience les résultats de l'étude Simplicity HTN3 pour mieux évaluer l'apport réel de cette nouvelle technique dans la prise en charge des patients hypertendus résistants.

#### Correspondance:

Prof. Michel Burnier  
Service de Néphrologie et Hypertension  
Département de Médecine, CHUV  
Rue du Bugnon 17  
CH-1011 Lausanne  
[michel.burnier\[at\]chuv.ch](mailto:michel.burnier[at]chuv.ch)

#### Références

La liste complète des références se trouve sous [www.medicalforum.ch](http://www.medicalforum.ch).