

par le Dr Miguel-Ange
GUILLEN-ANAYA*

* Médecine Interne – Néphrologie
Centre Médical du SOLBOSH,
Néphrologie.
EPICURA site Hornu-Frameries,
service de néphrologie-dialyse.

miguelguillendoc@skynet.be

ABSTRACT

Hypertension is defined as resistant if blood pressure remains $\geq 140/90$ mmHg in spite of a well conducted triple therapy. Recently, the technique of endovascular renal sympathetic denervation by radiofrequencies is proposed in the case of resistant hypertension. This technique makes it possible to achieve the goals of treatment for such cases of hypertension.

Keywords:
hypertension,
sympathetic denervation,
kidney.

La dénervation sympathique rénale: un traitement non pharmacologique de l'HTA

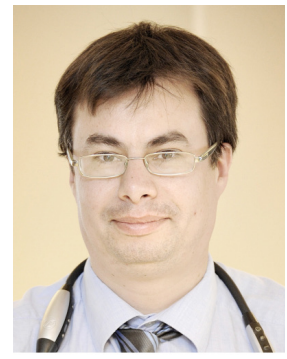
Le traitement de l'hypertension fait partie des acquis du 20^{ème} siècle quant à la diminution du risque cardiovasculaire. Durant ce siècle, des avancées importantes en pharmacologie ont été réalisées et donnent accès à un arsenal thérapeutique étendu. Récemment, la technique de dénervation sympathique rénale est venue enrichir cet arsenal. Le présent article fait le point sur le développement actuel de cette technique.

PRÉTEST

	VRAI	FAUX
1. L'hypertension artérielle résistante vraie est une rareté dans nos pratiques de médecine générale.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2. La dénervation sympathique rénale constitue actuellement un traitement bien codifié de l'HTA résistante.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3. On ne connaît pas à l'heure actuelle toutes les impacts possibles de la dénervation sympathique rénale.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

[Réponses ici.](#)

Malgré la possibilité d'une polythérapie pouvant monter jusqu'à une association de cinq médicaments, un nombre non négligeable de patient garde une HTA non contrôlée ($> 140/90$ mmHg). Ceci conduit à la définition du patient présentant une HTA résistante (HTAr) que les différentes associations ont défini avec de légères différences. En Europe une HTAr est définie comme une TA $\geq 140/90$ mmHg malgré une trithérapie bien conduite contenant un diurétique et en l'absence de fausse HTA (blouse blanche, brassard non adapté, non adhérence au traitement, ...) Bien entendu les HTA secondaires auront été exclues¹.



USA	Europe
AHA (2008)	ESH (2007)
Tension artérielle qui reste au-dessus de l'objectif malgré l'utilisation concomitante de 3 agents anti hypertenseurs de différente classe (idéalement un de ceux ci est un diurétique et tous les agents sont à dose optimale)	Tension artérielle > 140/90 mmHg malgré un traitement avec 3 agents incluant un diurétique à dose adéquate et après exclusion des HTA fausses telles que l'HTA blouse blanche et l'utilisation d'un brassard inadéquat.

Tableau 1: Hypertension résistante: définition

La prévalence exacte de cette HTAr est inconnue. Elle est estimée à 5 - 10% des patients hypertendus en pratique générale. Mais elle peut monter jusque 50% dans le cas particulier des cliniques néphrologiques. Cette absence d'optimisation du contrôle tensionnel est reconnue comme facteur de risque d'événement cardiovasculaire.

Historique de la dénervation rénale

Devant ce tableau d'HTAr se pose la question de nouveaux moyens d'action. La relation entre le contrôle tensionnel et l'activité du système nerveux autonome est connue depuis le 19^{ème} siècle (Claude Bernard, Charles Brown Sequard). L'HTA sera décrite au début du 20^{ème} siècle comme une suractivité du système nerveux orthosympathique avec comme corollaire thérapeutique la proposition de sympathectomie chirurgicale (Chicago 1920). Bien que les traitements chirurgicaux aient montré des effets antihypertenseurs, les traitements médicamenteux chroniques moins lourds ont pris leur essor dans la seconde moitié du 20^{ème} siècle. L'option thérapeutique de dénervation sympathique a ainsi été mis de côté.

Dans les années 1990 - 2000 le développement de techniques endovasculaires moins lourdes a permis de remettre le traitement "scalpel" de l'HTA au goût du jour. Les études précliniques ont été réalisées sur des animaux pour ouvrir à nouveau cette ancienne voie, mais avec de nouveaux outils.

RÉSUMÉ

L'hypertension artérielle (HTA) résistante se définit comme une TA \geq 140/90 mmHg malgré une trithérapie bien conduite. Depuis peu, la technique de dénervation orthosympathique rénale, par voie endovasculaire et par radiofréquence, est proposée en cas d'HTA résistante. Cette technique permet en effet d'atteindre les objectifs de traitement pour de tels cas d'HTA.

Mots-clés: hypertension artérielle, dénervation sympathique, rein.

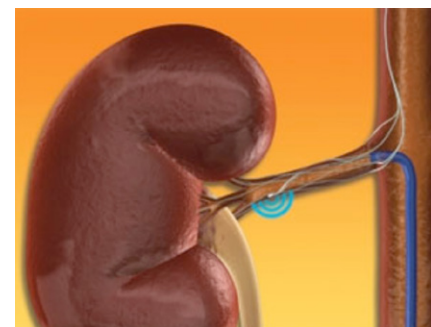


Figure 1



En 2009 se produit la première publication de sympathectomie artérielle rénale au moyen d'un cathéter chez un patient avec HTAr².

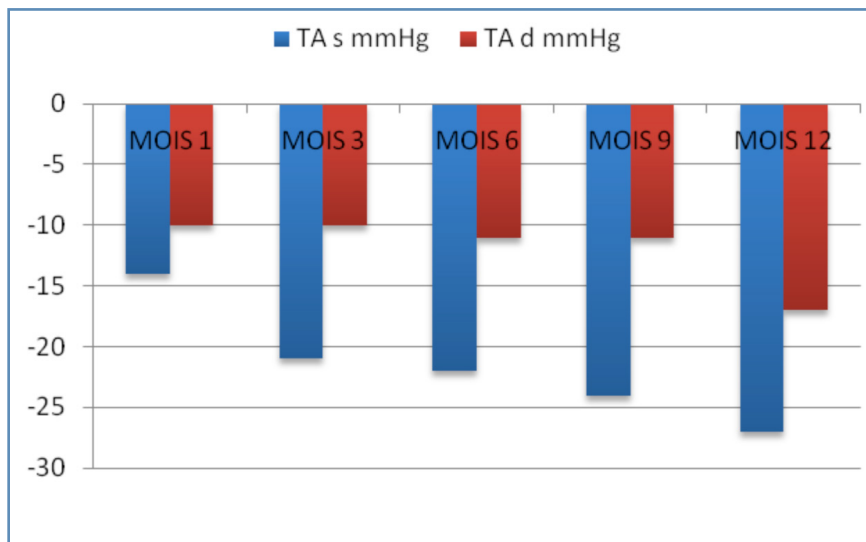
La technique consiste à introduire un cathéter de radiofréquence dans l'artère fémorale et de le monter alternativement dans chaque artère rénale. Au niveau des artères rénales, la sonde délivre une énergie détruisant les nerfs sympathiques qui longent l'artère rénale dans l'adventice. Afin d'assurer une bonne destruction de ce réseau nerveux, la sonde est déplacée par un mouvement de torsion permettant de détruire toute la périphérie. L'énergie est délivrée sélectivement au niveau de l'adventice et ne lèse pas l'intima (endothelium) ni la media (cellules musculaires lisses). L'intervention nécessite toutefois une antalgie

Les données récentes: simplicity 1 et 2

Le premier essai humain de dénervation sympathique rénale a été réalisé en 2009². Cette expérience a été réalisée chez un homme de 59 ans présentant une HTAr avec comme antécédents deux AIT et un syndrome d'apnée-hypopnée du sommeil. Après la dénervation rénale un bon contrôle tensionnel < 140/90 mmHg a été observé pendant douze mois. Il a été également noté une diminution du tonus sympathique général ainsi qu'une diminution de l'excès de relargage de norépinephrine par les reins. Le succès de ce premier essai a conduit à la réalisation d'une première étude au départ d'un groupe de patients non randomisés.

Simplicity HTN-1 est la première analyse du genre³. Elle a été conduite en Australie, Pologne et Allemagne. L'étude a été réalisée chez 50 patients présentant une HTAr avec une moyenne de 177/101 mmHg malgré une prise moyenne de 4,7 médicaments. L'analyse a montré d'une part une diminution significative de la TA de -27/17 mmHg à 12 mois. Un contrôle des artères rénales par angiogramme a été réalisé 6 mois après l'intervention et n'a pas montré l'apparition de lésion artérielle rénale particulière (sténose). Le taux de complication a été faible: une dissection d'artère rénale non compliquée avant l'application du traitement par radiofréquence. L'étude des paramètres d'orthosympathisme (excès de production de noradrénaline rénale) montre une diminution de 47% de ceux-ci.

Figure 2:
Simplicity 1, gain tensionnel



La seconde étude Symplicity HTN-2 est un essai randomisé de 106 patients avec HTAr (178/97 mmHg de TA avec 5,2 médication). L'étude a été réalisée en Australie et en Europe (investigateur belge: Prof A. Persu, UCL). 52 patients ont bénéficié d'une dénervation rénale et 54 ont été inclus dans le groupe contrôle⁴.

Cette étude a ainsi démontré à six mois une réduction moyenne de 32 mmHg de systolique et 12 mmHg de diastolique, et l'absence d'amélioration dans le groupe contrôle. Le niveau de réponse au traitement est toutefois variable (voir figure 2). Le suivi à plus long terme montre la persistance du gain à 36 mois. Le taux de non répondeur diminuait avec le temps (publication ISH Sydney 2012).

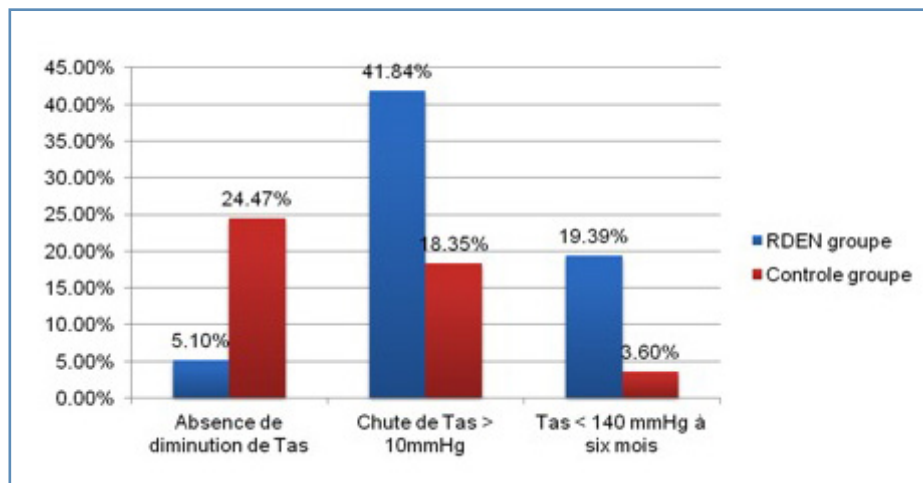


Figure 3 : Symplicity HTN II, gain tensionnel

Effets collatéraux

La dénervation rénale n'est pas qu'une procédure diminuant la TA. Il s'agit également d'une procédure diminuant la tonus sympathique rénal afférent et efférent délétères per se.

L'intervention et l'analyse d'autres phénomènes physiopathologiques posent en effet la question d'effets pléiotropes de l'intervention.

Mahfoud et al.⁵ ont ainsi étudié l'effet de l'intervention dans un groupe de 37 patients versus 13 sans dénervation sur le métabolisme glucidique. Les sujets ayant subi l'intervention ont montré une diminution de leur index de résistance à l'insuline mesuré par le test HOMAR et ISQUICKI. Witkowski et al.⁶ ont publiés l'étude de 10 patients présentant une HTAr et un syndrome d'apnée-hypopnée du sommeil. Ils montrent une amélioration dans l'index d'apnées hypopnées à trois et six mois significatif par rapport à la période avant la dénervation.

Perspectives

La dénervation rénale endovasculaire par radio fréquence constitue un apport majeur dans le contrôle tensionnel pour les patients présentant une HTAr. Cette recherche thérapeutique ouvre de nombreuses questions, anciennes et nouvelles, quant à l'impact du contrôle de l'hyperactivité orthosympathique.

Quel peut être l'impact de cette technique pour des patients plus ciblés avec une atteinte d'organe (cardiopathie, néphropathie,...)? Quels sont tous les effets pléiotropes de cette intervention?

Pourquoi certains patients ne répondent-ils pas? Peut-on intervenir plus d'une fois? Quels seront les nouveaux exploits pharmacologiques à venir pour de nouvelles molécules bloqueuses du système orthosympathique?

Enfin et surtout quel est l'impact réel sur l'apparition de nouveaux événements cardiovasculaires de ces patients et, indirectement, le bénéfice économique pour une pathologie aussi courante?

Ces questions seront investiguées dans les études suivantes: SIMPLICITY HTN-3, SIMPLICITY-HF, Global Simplicity Registry, SYMPLICITY HTN-Japan. Cette nouvelle aventure de la médecine nous invite à rester attentifs aux nouvelles technologies, appuyées par d'anciennes connaissances, qui améliorent les soins à nos patients.

Conclusion

Il est essentiel pour le généraliste de pouvoir reconnaître les patients présentant une HTA réelle et de pouvoir évaluer leur score de risque cardiovasculaire et le niveau contrôle de leur HTA. Cela doit permettre de remettre en cause la stratégie thérapeutique. Certains de ces patients pourront bénéficier de la nouvelle approche thérapeutique non pharmacologique que représente la dénervation sympathique rénale.

En pratique, nous retiendrons

Toute HTA se maintenant > 140/90 malgré une trithérapie comprenant un diurétique doit être considérée comme réfractaire si les critères suivants sont absents: HTA blanche, non adhérence au traitement, brassard inadapté, HTA secondaire.

Toute HTA résistante peut être référée à un spécialiste pour confirmation diagnostique et adaptation thérapeutique.

La dénervation rénale pourrait faire partie des alternatives thérapeutiques en cas d'HTA résistante. En Belgique, elle n'est actuellement pratiquée que dans certains centres spécialisés.

La Rédaction

BIBLIOGRAPHIE

- 1 Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G et al. Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2007; 25:1105-87.
- 2 Schlaich MP, Sobotka PA, Krum H, Lambert E, Esler MD. Renal sympathetic-nerve ablation for uncontrolled hypertension. *NEJM* 2009; 361:932-4.
- 3 Krum H, Schlaich MP, Whitbourn R, Sobotka PA, Sadowski J, Bartus K et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicenter safety and proof of principle cohort study. *Lancet* 2009; 373:1275-81.
- 4 Simplicity HTN-2 Investigators. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension [the Simplicity HTN-2 trial]: a randomized controller trial. *Lancet* 2010; 376: 1903-9.
- 5 Mahfoud F, Schlaich MP, Kindermann J, Ukena C, Cremers B, Brandt MC et al. Effect of renal sympathetic denervation on glucose metabolism in patients with resistant hypertension. *Circulation*. 2011; 123:1940-46.
- 6 Witkowski A, Prejbisz A, Florczak E, Kadziela J, Sliwinski P, Bielen P et al. Effects of renal sympathetic denervation on blood pressure, sleep apnea course, and glycemic control in patients with resistant hypertension and sleep apnea. *Hypertension* 2011; 58:559-65.