

La dénervation rénale dans le traitement de l'hypertension non contrôlée

Erez Marcusohn MD, Sheldon W. Tobe MD, Andrew Dueck MD, Mina Madan MD MHS

■ Citation : *CMAJ* 2023 November 6;195:E1475-80. doi : 10.1503/cmaj.230745-f

Voir la version anglaise de l'article ici : www.cmaj.ca/lookup/doi/10.1503/cmaj.230745

En 2021, on comptait environ 5,8 millions de personnes atteintes d'hypertension au Canada¹. Malgré les pharmacothérapies disponibles, l'hypertension est une cause majeure de décès et d'handicap dans le monde et, au Canada, les taux de traitement et de contrôle reculent¹. On dit que l'hypertension est contrôlée lorsque la tension artérielle (TA) mesurée en cabinet médical est inférieure à 140/90 mmHg¹. Actuellement, pour le tiers des personnes atteintes d'hypertension au Canada, elle n'est pas contrôlée¹. Les causes possibles de l'hypertension non contrôlée sont la non-observance et la complexité du traitement, les effets indésirables des médicaments, l'inertie des médecins et l'hypertension résistante².

Une méta-analyse de 48 études portant sur près de 350 000 personnes a montré qu'une baisse, légère en apparence, de 5 mmHg de la tension artérielle systolique (TAS) sur 4 ans de suivi diminuait le risque d'événement cardiovasculaire grave de 10%³, et qu'une baisse plus importante améliorerait encore plus les résultats cardiovasculaires.

Qu'est-ce que la dénervation rénale?

Des études ont démontré le rôle du système nerveux sympathique dans la régulation de la fonction des reins, fortement innervés, et de la TA^{4,5}. En cas d'hypertension non contrôlée, l'hyperactivité sympathique entraîne une hausse de la sécrétion de rénine, ce qui augmente la volémie et le tonus artériel⁴. Les fibres nerveuses afférentes et efférentes des reins longent les artères rénales dans le tissu adipeux périvasculaire.

La dénervation rénale (DNR), une intervention minimalement effractive, s'effectue au moyen de plusieurs techniques consistant à introduire un cathéter afin de perturber les signaux nerveux afférents et efférents entre les reins et le cerveau. Elle diminue la TAS mesurée en cabinet médical de 4–6 mmHg de plus, en moyenne, que ce qu'on observe dans le groupe témoin, et est proposée en appoint à la pharmacothérapie aux personnes atteintes d'hypertension non contrôlée⁵.

Comment le traitement est-il administré?

L'intervention est réalisée par un médecin interventionnel chevronné sous guidage fluoroscopique en salle de cathétérisme interventionnel. Le cathéter est introduit dans l'artère fémorale

Points clés

- La dénervation rénale (DNR), une intervention minimalement effractive, s'effectue au moyen de plusieurs techniques consistant à introduire un cathéter afin de perturber les signaux nerveux afférents et efférents entre le rein et le cerveau.
- La DNR abaisse la tension artérielle systolique mesurée en cabinet médical de 4–6 mmHg de plus comparativement au groupe témoin et est proposée en traitement complémentaire à la pharmacothérapie pour l'hypertension non contrôlée.
- Les complications graves de la DNR sont rares; des complications mineures liées au point d'accès surviennent chez environ 5% de la patientèle.
- Pour être optimale, la DNR doit être réalisée par une équipe pluridisciplinaire comprenant des spécialistes de l'hypertension et des médecins interventionnels.

commune et acheminé jusqu'aux artères rénales de la personne, sous sédation consciente profonde.

Il existe plusieurs technologies de DNR. Le cathéter de DNR à plusieurs électrodes (p. ex., celui de Medtronic) génère simultanément des radiofréquences à 4 électrodes en or déployées en spirale sur la paroi artérielle (figure 1A)⁴. Pour réduire au minimum les effets thermiques, le dispositif laisse le sang circuler pendant la libération de l'énergie pour refroidir les artères et les électrodes. Le traitement cible l'ensemble des artères rénales accessibles au diamètre compris entre 3 et 8 mm, dont les ramifications et les artères accessoires⁴.

Le système de DNR par ultrasons (p. ex., celui de ReCor Medical) émet des ultrasons pour procéder à l'ablation thermique des nerfs rénaux (figure 1B)⁴. Le cathéter est inséré dans les artères rénales principales et entouré d'un ballon rempli de solution saline à faible pression permettant un cercle d'ablation circonferentiel. Les parties distale, médiane et proximale de chaque artère rénale principale sont traitées séquentiellement pendant 7 secondes.

La DNR par injection d'alcool (p. ex., Ablative Solutions) consiste en une injection d'alcool déshydraté dans l'espace périvasculaire des artères rénales principales et des grosses artères accessoires (4–7 mm) (figure 1C) à l'aide de 3 longues microaiguilles rétractables, ce qui cause une dégénérescence nerveuse⁴.

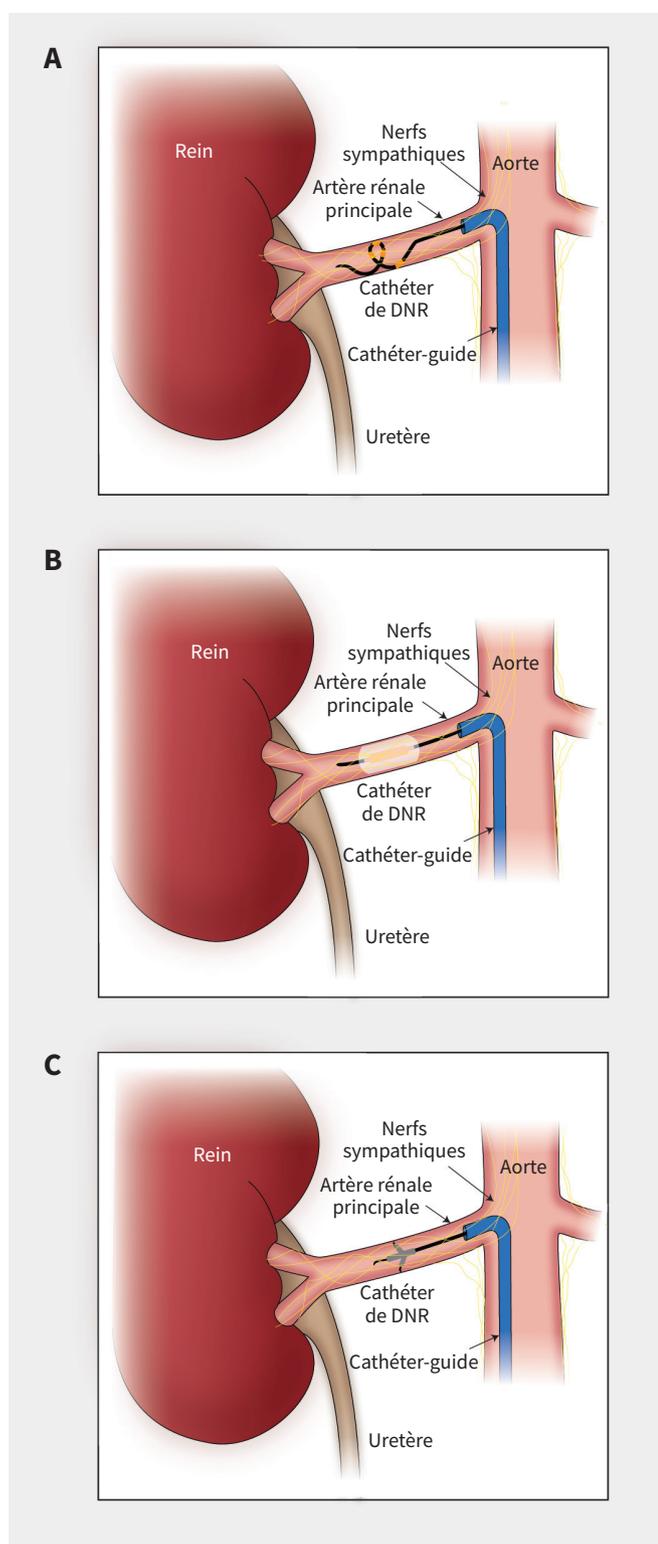


Figure 1 : Ablation circonférentielle des nerfs sympathiques rénaux par (A) ablation par radiofréquences délivrée par plusieurs électrodes, (B) dénervation par ultrasons, ou (C) dénervation rénale par injection d'alcool périsvasculaire. Le traitement par radiofréquences est administré des 2 côtés à plusieurs endroits des artères rénales principales et parenchymateuses dont le diamètre est compris entre 3 et 8 mm. La dénervation rénale par ultrasons ou par injection d'alcool périsvasculaire est seulement administrée aux artères rénales principales. Remarque : DNR = dénervation rénale.

Quelles sont les données probantes?

En 2014, la publication des résultats de l'étude SIMPLICITY HTN-3, qui ne démontraient pas de baisse significative de la TA après la DNR (figure 2), a mené à un quasi-abandon de l'intervention⁴. Cela dit, la technologie, les techniques procédurales, et les résultats d'autres essais cliniques se sont améliorés depuis. Une série d'essais cliniques randomisés employant des technologies de deuxième génération (figure 2) ont montré que la DNR abaissait la TAS de 5–10 mmHg par rapport à la TA de référence, soit un effet équivalent à la prise de 1 ou 2 médicaments, avec et sans médicaments antihypertenseurs^{4,5}.

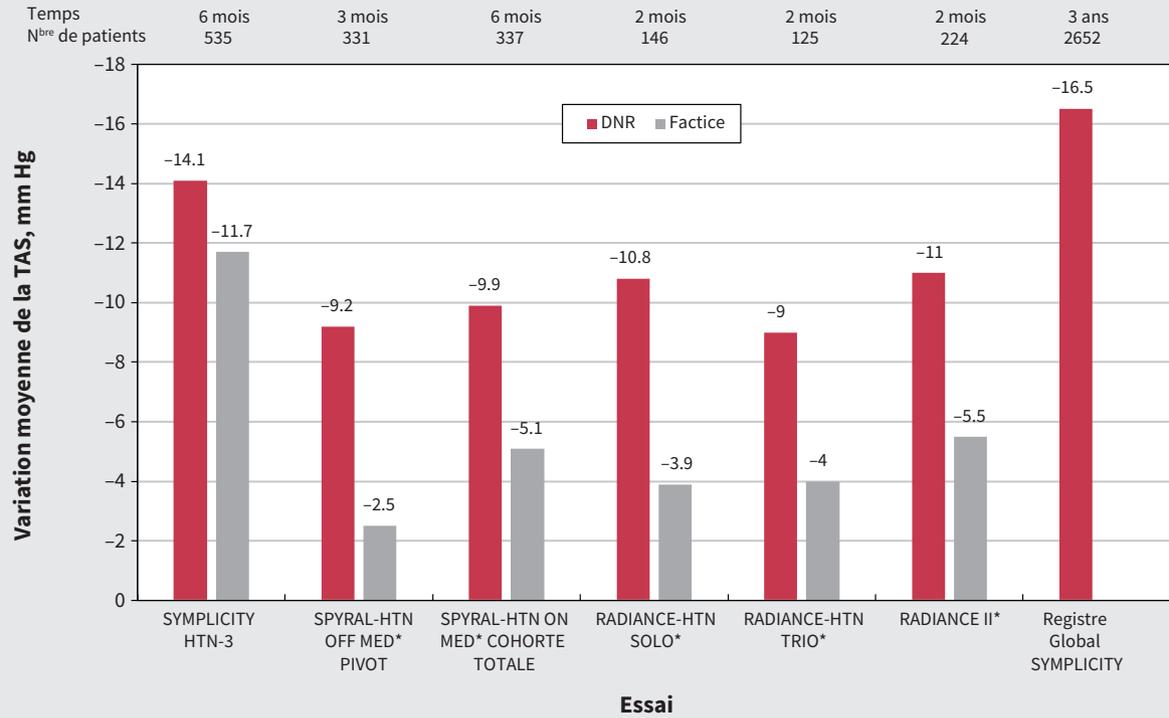
Dans le cadre de l'essai randomisé SPYRAL HTN-OFF MED, 331 personnes (TAS 140–170 mmHg) qui ne prenaient pas de médicaments ont reçu une DNR par ultrasons ou une procédure factice. À 3 mois, la diminution de la TAS ambulatoire sur 24 heures par rapport à la valeur de référence était plus forte avec la DNR qu'avec la procédure factice (–4,7 mmHg c. –0,6 mmHg, $p = 0,0005$)⁵. Dans le cadre de l'essai randomisé SPYRAL HTN-ON MED, 337 personnes prenant 1–3 médicaments antihypertenseurs ont reçu une DNR par ultrasons ou une intervention factice⁶. À 6 mois, la DNR a abaissé la TAS mesurée en cabinet médical (–9,9 mmHg c. –4,9 mmHg, $p = 0,001$), mais le paramètre principal de la TAS ambulatoire sur 24 heures n'était pas significativement différent dans les 2 groupes, ce qui pourrait s'expliquer par un recours accru aux antihypertenseurs dans le groupe témoin et à des différences de monitoring de la TA ambulatoire entre les groupes durant la pandémie de la COVID-19. Aucun incident thérapeutique majeur lié à la DNR n'a été observé dans les 6 mois.

Le système de DNR par ultrasons a été évalué avec antihypertenseurs (RADIANCE-HTN TRIO) et sans antihypertenseurs (RADIANCE-HTN SOLO) (figure 2)⁵. L'étude randomisée RADIANCE II, de taille supérieure, a administré une DNR par ultrasons ou une intervention factice à 224 personnes (2:1) ne prenant pas d'antihypertenseurs⁷. À 2 mois, la baisse de la TAS ambulatoire diurne était plus forte dans le groupe de la DNR par ultrasons (–7,9 [écart type 11,6] mmHg) que dans le groupe témoin (–1,8 [écart type 9,5] mmHg), avec une différence entre les groupes, ajustée selon la valeur de référence, de –6,3 mmHg (intervalle de confiance de 95 % –9,3 à –3,2 mmHg, $p < 0,001$). Aucun incident thérapeutique majeur lié à la DNR par ultrasons n'a été observé dans les 6 mois.

Enfin, la DNR par injection d'alcool fait actuellement l'objet d'un essai en phase préliminaire sur des personnes prenant et ne prenant pas d'antihypertenseurs^{4,5}.

Il n'y a pas eu de comparaison puissante et directe des différentes méthodes de DNR. Tous les essais réalisés montrent un effet « permanent » de l'intervention, soit une baisse constante de la TA en 24 heures^{2,5,7}. Ces résultats ont des retombées importantes pour la non-observance et les lacunes des traitements médicamenteux tels que le coût, la polypharmacie et les effets indésirables. En outre, plusieurs études ont révélé une diminution du nombre de comprimés post-DNR^{2,5}. Les données tirées de registres et d'essais contrôlés par intervention factice indiquent que les résultats durent 36 mois et plus⁵.

A



B

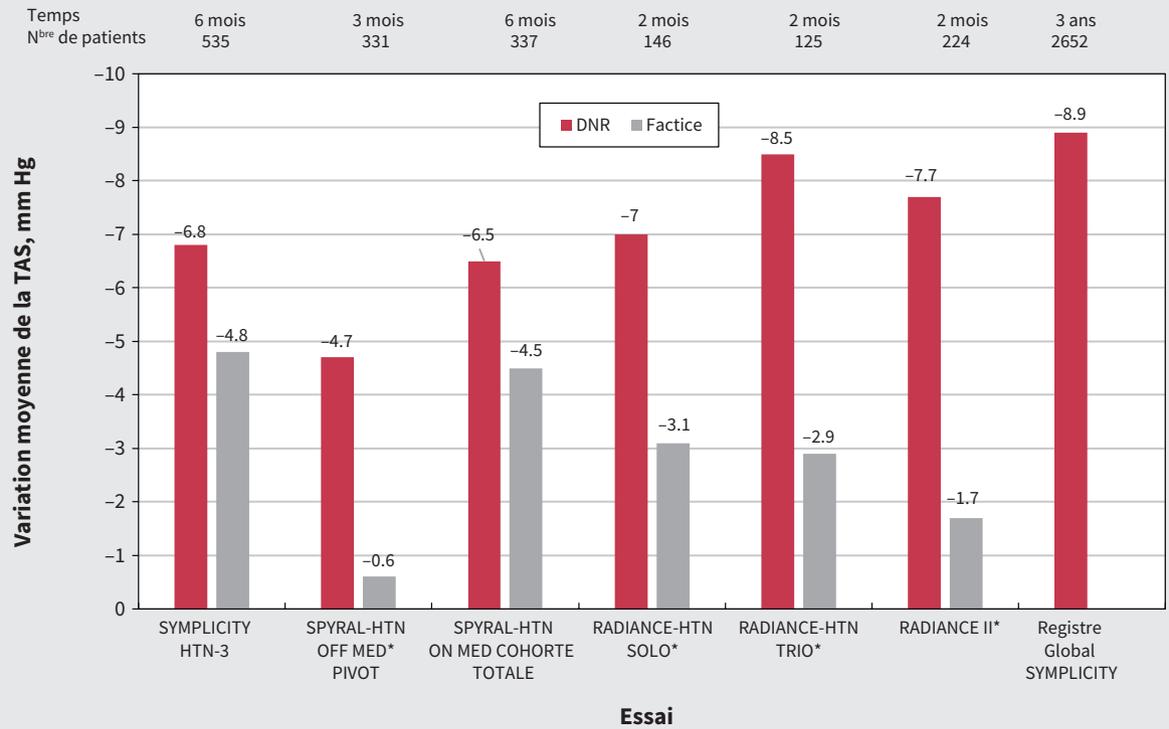


Figure 2 : Baisse de (A) la tension artérielle systolique (TAS) mesurée en cabinet médical moyenne et de (B) la TAS ambulatoire sur 24 heures après la dénervation rénale (DNR), par rapport à une intervention factice, observée dans le cadre d'essais randomisés et du registre Global Symplivity^{2,4-8}. * $p < 0,05$.

Il est difficile de prédire la réponse à la DNR en raison de la variabilité de l'hyperactivité sympathique, au départ ou après l'ablation nerveuse; de 10%–30% de la patientèle ne répond pas, au moins initialement, à l'intervention, et de 20%–30% a une réponse supérieure à la moyenne. Dans le registre Global Simplicity portant sur 3077 personnes ayant reçu la DNR par ultrasons, une réponse élevée de la TA à la DNR après 6 mois, définie par une augmentation de 10% du temps passé dans la plage thérapeutique (TAS mesurée en cabinet médical < 140 mm Hg) par rapport au temps passé dans la plage thérapeutique avant la DNR, est associée à une diminution significative du nombre d'événements cardiaques majeurs (15%), de décès d'origine cardiovasculaire (11%), d'infarctus du myocarde (15%), et d'AVC (23%) de 6–36 mois après l'intervention⁸. Pour le moment, il n'existe pas de méthode simple et reproductible de quantification de l'hypertension médiée par le système sympathique avant la DNR ni de marqueur intraprocedural fiable de succès de la DNR^{4,7}. Peu de DNR successives ont été effectuées.

Quels sont les critères d'admissibilité à la DNR?

L'hypertension résistante, définie comme une TA supérieure à 140/90 mm Hg malgré la prise de 3 agents hypotenseurs ou plus⁹, est une sous-catégorie de l'hypertension non contrôlée. La non-observance est une raison majeure du manque de contrôle (40%)². La dénervation rénale pourrait bientôt devenir une option pour les personnes atteintes d'hypertension non contrôlée qui n'est pas due à des causes secondaires ou au syndrome de la blouse blanche, et dont le traitement a été optimisé.

Parmi les facteurs à considérer avant le traitement par DNR, citons l'hypertension non contrôlée (TA mesurée en cabinet médical > 150/90 mm Hg malgré un traitement conforme aux lignes directrices, dont des changements comportementaux et 1–3 médicaments); un risque cardiovasculaire ou de lésion aux organes vitaux élevé (p. ex., dommages au cœur, aux reins ou au cerveau, maladie artérielle périphérique); la prise de décision partagée au sujet des risques, des avantages et des circonstances dépendant des déterminants sociaux de la santé (p. ex.,

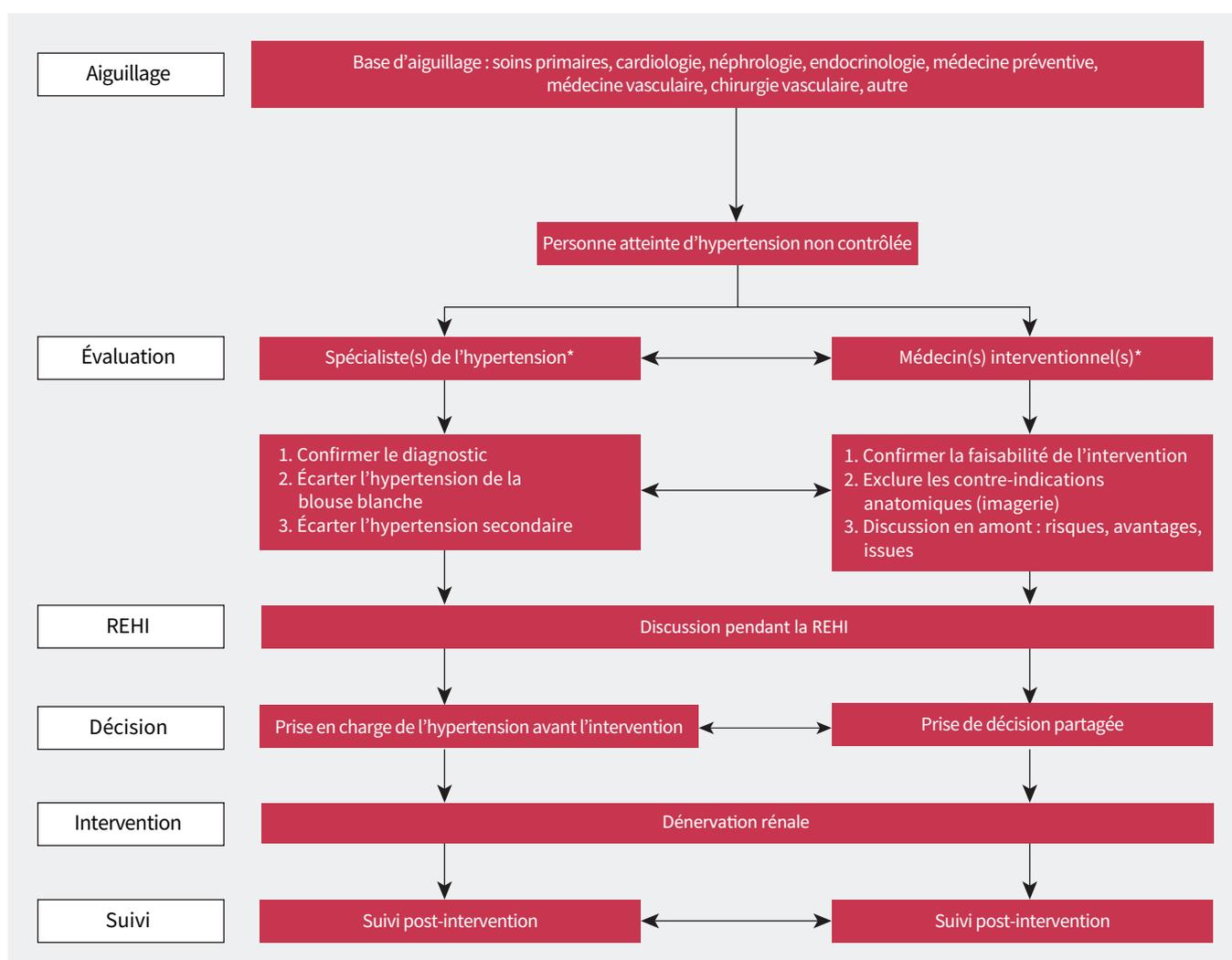


Figure 3 : Exemple d'un parcours de soins en équipe pluridisciplinaire pour la dénervation rénale *La spécialité clinique des spécialistes de l'hypertension et des médecins interventionnels varie selon le centre, en fonction des intérêts cliniques et de l'expertise locale. Les doubles flèches indiquent les interactions entre les membres de l'équipe à chaque niveau de soins. Remarque : REHI = réunions de l'équipe d'hypertension interventionnelle.

Tableau 1 : Effets indésirables observés au cours des essais cliniques portant sur la dénervation rénale

Complication	Incidence
Complication aiguë liée à l'intervention	
Complication mineure au point d'accès vasculaire (p. ex., petit hématome, contusion)	4 %–5 %
Complication majeure au point d'accès vasculaire (p. ex., grand hématome, saignement rétropéritonéal, fistule artérioveineuse, faux anévrisme)	< 1 %
Complication rénovasculaire (p. ex., dissection de l'artère rénale, perforation distale, hématome intracapsulaire du rein, sténose artérielle rénale de novo, dissection de l'aorte)	< 1 %
Insuffisance rénale aiguë	< 1 %
Complication tardive*	
Sténose artérielle rénale de novo tardive	0,2 % par année
Détérioration de la fonction rénale (variation du DFG estimé et de la créatinine sérique en 36 mois, par rapport à la valeur de référence)	Pas de différence significative par rapport au groupe témoin d'intervention factice

Remarque : DFG estimé = débit de filtration glomérulaire estimé.

*Les données de suivi à long terme (jusqu'à 3 ans) n'ont pas révélé de hausse significative de la sténose artérielle rénale de novo (< 1 %, dont 79 % survenant dans l'année suivant la dénervation rénale), ni de détérioration de la fonction rénale dépassant les taux prévisibles pour les personnes présentant une fonction rénale normale ou faiblement à modérément réduite⁵.

revenu faible, difficultés à suivre un traitement médicamenteux complexe); et la confirmation de l'admissibilité par une personne spécialiste de l'hypertension et un médecin interventionnel. Les critères d'exclusion des essais cliniques étaient la dysplasie fibromusculaire rénale, une sténose artérielle rénale supérieure à 50 %, l'implantation d'une endoprothèse dans l'artère rénale dans les 3 derniers mois, un débit de filtration glomérulaire estimé de moins de 40–45 mL/min/1,73 m², la présence d'un seul rein fonctionnel et les antécédents de transplantation rénale.

Notre modèle de soins privilégié pour la DNR comprend la réalisation de l'intervention dans un centre d'hypertension interventionnel d'excellence par des spécialistes de l'hypertension et des médecins interventionnels expérimentés (cardiologue, radiologiste, chirurgienne ou chirurgien vasculaire) capables de sélectionner les personnes candidates à la DNR, d'utiliser correctement la technologie, et de fournir des soins de qualité (figure 3)^{2,5}.

Quels sont les risques?

Les études sur la DNR n'ont pas relevé de risques supérieurs liés aux dispositifs ou à l'intervention par rapport au groupe témoin (tableau 1). Les risques liés à l'intervention sont principalement associés au cathétérisme des artères fémorales (tableau 1)⁵.

Quelles sont les ressources nécessaires?

Le coût exact de la DNR n'est pas encore déterminé. La plupart des interventions demandent environ 2 heures en salle d'intervention, des cathéters de DNR, une console et l'équipement standard utilisé pour l'accès vasculaire percutané et les interventions rénales (coût d'intervention estimé : 10 000 \$–15 000 \$). Les patientes et patients peuvent passer 1 nuit à l'hôpital après une DNR pour surveiller la TA et corriger le traitement hypotenseur, au besoin.

Que nous réserve l'avenir?

La DNR est approuvée par les instances de réglementation de 60 pays, et est en cours d'évaluation en Amérique du Nord¹⁰. Récemment, un document de consensus européen a approuvé la DNR comme traitement d'appoint de l'hypertension non contrôlée⁵. À l'avenir, des données d'efficacité et d'innocuité à plus long terme seront publiées, et des recommandations canadiennes sur le rôle des traitements de l'hypertension par cathétérisme seront vraisemblablement élaborées. Par ailleurs, d'autres systèmes de DNR entreront sur le marché. En outre, on s'attend à un perfectionnement des techniques avec, par exemple, le recours à l'artère radiale pour réduire les complications liées à l'accès vasculaire. La DNR sera étudiée chez des populations atteintes d'hyperactivité sympathique, y compris en association avec l'insuffisance rénale chronique, l'insuffisance cardiaque, ou la fibrillation auriculaire⁴.

La DNR est une intervention par cathétérisme innovante pour les personnes atteintes d'hypertension non contrôlée. Elle pourrait être une option thérapeutique importante pour optimiser les soins des personnes atteintes d'hypertension non contrôlée, présentant une intolérance aux médicaments ou qui refusent de suivre un traitement médicamenteux à vie, ou n'y parviennent pas. La technologie pourrait être associée au traitement médicamenteux et aux changements comportementaux. L'approbation de la DNR au Canada a le potentiel d'améliorer fortement la prise en charge clinique des personnes atteintes d'hypertension non contrôlée.

Références

1. Leung AA, Williams JVA, McAlister FA, et al. Worsening hypertension awareness, treatment, and control rates in Canadian women between 2007 and 2017. *Can J Cardiol* 2020;36:732-9.
2. Kandzari DE, Townsend RR, Bakris G, et al. Renal denervation in hypertension patients: proceedings from an expert consensus roundtable cosponsored by SCAI and NKF. *Catheter Cardiovasc Interv* 2021;98:416-26.

3. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Blood pressure-lowering treatment based on cardiovascular risk: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2014;384:591-8.
4. Mahfoud F, Schlaich MP, Lobo MD. Device therapy of hypertension. *Circ Res* 2021;128:1080-99.
5. Barbato E, Azizi M, Schmieder RE, et al. Renal denervation in the management of hypertension in adults. A clinical consensus statement of the ESC Council on Hypertension and the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 2023;44:1313-30. doi : 10.1093/eurheartj/ehad054.
6. SPYRAL HTN-ON MED study demonstrates meaningful clinical benefits consistent with other SPYRAL HTN renal denervation trials [communiqué de presse]. Dublin and Chicago: Medtronic; le 7 novembre 2022. Accessible ici : <https://news.medtronic.com/2022-11-07-SPYRAL-HTN-ON-MED-study-demonstrates-meaningful-clinical-benefits-consistent-with-other-SPYRAL-HTN-renal-denervation-trials> (consulté le 7 nov. 2022).
7. Azizi M, Saxena M, Wang Y, et al. Endovascular ultrasound renal denervation to treat hypertension: the RADIANCE II randomized clinical trial. *JAMA* 2023; 329:651-61.
8. Mahfoud F, Mancia G, Schmieder RE, et al. Cardiovascular risk reduction after renal denervation according to time in therapeutic systolic blood pressure range. *J Am Coll Cardiol* 2022;80:1871-80.
9. Hiremath S, Sapir-Pichhadze R, Nakhla M, et al. Hypertension Canada's 2020 evidence review and guidelines for the management of resistant hypertension. *Can J Cardiol* 2020;36:625-34.
10. Kumar D, Loshak H. CADTH horizon scan: Renal denervation for people with hypertension. *Can J Health Technol* 2022;2:1-13.

Intérêts concurrents : Sheldon Tobe déclare avoir été rémunéré par la société Medtronic Canada. Andrew Dueck déclare avoir été rémunéré à titre de témoin expert au sujet de brevets portant sur des séquences d'imagerie par résonance magnétique pour l'évaluation de plaques des artères périphériques. Il est titulaire de la chaire Maggisano en chirurgie vasculaire. Mina Madan déclare avoir participé à un comité consultatif pour la société Medtronic Canada. Aucun autre intérêt concurrent n'a été déclaré.

Cet article a été révisé par des pairs.

Affiliations : Division de cardiologie (Marcusohn, Madan), programme de cardiologie Schulich, Centre Sunnybrook des sciences de la santé; faculté de médecine Temerty (Marcusohn, Tobe, Dueck, Madan), Université de Toronto; Division de néphrologie, Département de médecine (Tobe), Centre Sunnybrook des sciences de la santé, Toronto, Ont.; École de médecine du Nord de l'Ontario (Tobe), Sudbury, Ont.; Division de chirurgie vasculaire (Dueck), programme de cardiologie Schulich, Centre Sunnybrook des sciences de la santé, Toronto, Ont.

Collaborateurs : Tous les auteurs et autrices ont contribué à l'élaboration et à la conception du travail. Erez Marcusohn et Mina Madan ont rédigé l'ébauche du manuscrit. Tous les auteurs et autrices ont révisé de manière critique le contenu intellectuel important, ont donné leur approbation finale pour la version destinée à être publiée, et ont accepté d'être responsables de tous les aspects du travail.

Propriété intellectuelle du contenu : Il s'agit d'un article en libre accès distribué conformément aux modalités de la licence Creative Commons Attribution (CC BY-NC-ND 4,0), qui permet l'utilisation, la diffusion et la reproduction dans tout médium à la condition que la publication originale soit adéquatement citée, que l'utilisation se fasse à des fins non commerciales (c.-à-d., recherche ou éducation) et qu'aucune modification ni adaptation n'y soit apportée. Voir : <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.fr>

Correspondance : Mina Madan, mina.madan@sunnybrook.ca