

Dénervation rénale La France en première ligne

Dans l'étude Symplicity HTN2, la dénervation des artères rénales par radiofréquence a laissé entrevoir un certain degré d'efficacité sur l'hypertension artérielle résistante. Les travaux se poursuivent en France (et recrutent des patients !) pour confirmer son efficacité et évaluer son action sur l'évolution des néphropathies. Le point avec le Dr Guillaume Bobrie.

DÈS LES ANNÉES 1930, René Leriche avait proposé la section des nerfs splanchniques pour traiter chirurgicalement des hypertensions artérielles chroniques. Les techniques alors mises en œuvre étaient qualifiées de simples, mais les résultats étaient médiocres. Une vingtaine d'années plus tard, la sympathectomie, née en France et secondairement revenue des États-Unis, est apparue plus efficace, au prix d'une hospitalisation prolongée, d'une hypotension artérielle, de syncopes, d'une impuissance, voire de difficultés à la marche. Une approche innovante, de type interventionnel, suscite actuellement un grand intérêt. Il s'agit de l'ablation par radiofréquence des nerfs rénaux. Une équipe australienne (M. P. Schlaich et coll., Melbourne) a en effet rapporté les effets de la dénervation rénale bilatérale chez un patient ayant une hypertension artérielle résistante et dont la production rénale de noradrénaline était deux ou trois fois plus élevée que la normale (1). La dénervation a été pratiquée à l'aide d'une technique d'ablation par ondes de radiofréquence, un cathéter ayant été introduit par voie fémorale dans les artères rénales. Au trentième jour de suivi, la production rénale de noradrénaline avait diminué de 48 % à gauche et de 75 % à droite, et l'enrichissement sanguin en noradrénaline (*spillover*) avait baissé de 42 %. La pression artérielle clinique, qui était de 161/107 mmHg avant l'intervention, n'était plus que de 141/90 et 127/81 mmHg après 1 et 12 mois de suivi. C'est pourquoi la même équipe a réalisé une étude de sécurité sur 45 patients ayant une PAS supérieure ou égale à 160 mmHg en dépit de la prise d'au moins trois antihypertenseurs (2). Aucune complication rénovasculaire n'est survenue. Parallèlement, une diminution de la pression artérielle clinique à 12 mois a été observée : de 27 mmHg pour la systolique et de 17 mmHg pour la diastolique. Cette étude ayant ainsi apporté la preuve de la sécurité de la dénervation rénale par radiofréquence, les investigateurs ont mené un essai clinique randomisé, multicentrique, prospectif et contrôlé, Symplicity HTN2, afin d'évaluer l'efficacité de la technique chez 106 patients issus de 24 centres (3). Les résultats à 6 mois ont mis en évidence une réduction de la pression artérielle clinique de 32/12 mmHg dans le groupe assigné à la dénervation. Une diminution d'au moins 10 mmHg de la pression systolique clinique a été observée chez 84 % des patients après dénervation rénale. Les résultats tensionnels du sous-groupe ayant eu une mesure ambulatoire de pression artérielle (MAPA) sont nettement moins impressionnants. Aucune complication sévère, en particulier aucune thrombose ou lésion rénale, ni aucune modification de la fonction rénale n'a été constatée.

Deux études spécifiquement françaises. Après analyse de ces résultats, une étude financée par le programme de soutien aux techniques innovantes et coûteuses (STIC) a été initiée en France par l'équipe de l'hôpital européen Georges-Pompidou, afin de vérifier les résultats de la dénervation rénale par radiofréquence non plus en termes de pression artérielle clinique, comme dans l'étude Symplicity HTN2, mais de MAPA. Cette étude, qui portera sur une centaine de patients, fait appel à la méthodologie



Une baisse d'au moins 10 mmHg de la systolique dans plus de 80 % des cas

PROBE (Prospective Randomized Open Blinded Endpoint), la dénervation ne pouvant pas être réalisée à l'insu ni des investigateurs ni des patients, mais l'analyse des mesures tensionnelles sera objective car indépendante. La durée du suivi sera de 7 mois. L'étude comportera une analyse médico-économique, réalisée par Isabelle Durand-Zaleski, justifiée par le prix des sondes et des générateurs. L'étude débute en ce moment. Les centres investigateurs sont les centres français d'excellence définis par l'European Society of Hypertension (ESH)*. Une autre étude financée par le programme hospitalier de recherche clinique (PHRC) est initiée en France, par l'équipe de l'hôpital européen Georges-Pompidou, pour évaluer l'action de la dénervation rénale sur la protéinurie des néphropathies diabétiques. Cette étude est sous-tendue par des arguments expérimentaux montrant l'efficacité de la dénervation des artères rénales en cas de néphropathie induite par le diabète ou la réduction néphronique. Elle portera sur une centaine de diabétiques d'Île-de-France ayant une néphropathie diabétique dont la protéinurie persiste malgré un traitement néphroprotecteur. Ils seront aléatoirement assignés à la dénervation en plus du traitement néphroprotecteur ou au traitement médicamenteux seul. La durée du suivi sera de 12 mois. Le critère de jugement de l'efficacité de la dénervation sera l'évolution de la protéinurie. C'est une étude de preuve de concept chez l'homme. Elle commence en ce moment. Si elle mettrait en évidence une diminution de la protéinurie, elle devrait ensuite être complétée par une étude sur le ralentissement de la progression de l'insuffisance rénale. Il est à noter qu'aucune étude n'est prévue en France sur l'efficacité de la dénervation chez le dialysé dont l'hypertension reste sévère malgré un traitement médicamenteux bien conduit et une baisse du poids sec.

Dr GÉRARD BOZET

D'après un entretien avec le Dr Guillaume Bobrie, hôpital européen Georges-Pompidou, Paris.

* Bordeaux, Dinard-Rennes, Grenoble, Lille, Lyon, Marseille, Montpellier, Nancy, Paris (Hôtel-Dieu, hôpital européen Georges-Pompidou et groupe hospitalier de la Pitié-Salpêtrière), Poitiers, Toulouse et Tours.

(1) Schlaich MP et coll. Renal sympathetic-nerve ablation for uncontrolled hypertension. *N Engl J Med* 2009;361(9):932-34.

(2) Krum H et coll. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet* 2009;373(9671):1275-81.

(3) Symplicity HTN-2 Investigators. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010;376(9756):1903-09.

Un objectif pour la prise en charge de l'HTA Contrôler 70 % des hypertendus d'ici à 2015

Le Comité français de lutte contre l'hypertension artérielle, la Société française d'hypertension artérielle et la Société française neurovasculaire, avec le soutien de la Direction générale de la santé, ont décidé de mettre en œuvre une campagne pour que 70 % des hypertendus soient traités et contrôlés en 2015. Les grandes lignes avec le Pr Xavier Girerd, président de la Société française d'hypertension artérielle.

COMME LE RAPPELLENT les recommandations européennes relatives à la prise en charge de l'hypertension artérielle, les effets bénéfiques des traitements antihypertenseurs sur de nombreux critères de jugement rénaux ont été évalués dans plusieurs études dans diverses conditions comme le diabète, la néphropathie diabétique, les néphropathies non diabétiques ou simplement l'hypertension artérielle (1).

Le contrôle tensionnel dans la population, c'est-à-dire le pourcentage des sujets traités ayant une pression artérielle inférieure à 140/90 mmHg en consultation, permet d'évaluer la qualité de la prise en charge des hypertendus, et peut être considéré plus globalement comme le reflet de la performance d'un système de soins. Le Dr Goodarz Danaei et son équipe ont publié une étude épidémiologique de très grande ampleur, financée par l'Organisation mondiale de la santé et la fondation Bill et Melinda Gates, qui a porté sur 5,4 millions de sujets issus de 199 pays (2). Globalement, entre les années 1980 et 2008, une réduction importante de la pression artérielle systolique moyenne a été observée dans les pays les plus industrialisés. En France, en 2007, 51 % des hypertendus traités étaient en dessous de la valeur cible de 140/90 mmHg (3). Ce résultat, même s'il nous place dans le peloton de tête des pays européens pour la qualité du contrôle tensionnel, est loin d'être parfait.

Les spécialistes aussi... C'est pourquoi le Comité français de lutte contre l'hypertension artérielle, la Société française d'hypertension artérielle et la Société française neurovasculaire, avec le soutien de la Direction générale de la santé, ont décidé de faire du contrôle tensionnel un axe prioritaire pour améliorer l'état sanitaire de la population par une diminution du nombre des accidents vasculaires cérébraux, du handicap et de la démence. L'objectif à atteindre est de parvenir à ce que 70 % des hypertendus soient traités et contrôlés en 2015. Cet objectif concerne en premier lieu les omnipraticiens, mais également tous les spécialistes, qui peuvent s'inspirer des sept conseils mis au point pour atteindre l'objectif ainsi fixé pour conseiller le patient ou son médecin traitant. Il est essentiel de s'assurer du niveau tensionnel en dehors de la consultation. En effet, les recommandations précisent qu'il est nécessaire de « mesurer la pression artérielle (PA) en dehors du cabinet médi-



Le livret de la campagne est disponible sur www.comitehta.org

cal pour confirmer l'HTA, avant le début du traitement antihypertenseur, mais aussi lors du suivi de l'hypertendu traité, en particulier lorsque la PA n'est pas contrôlée en consultation ». Les spécialistes, comme tous les professionnels de santé, doivent donc encourager l'usage des méthodes de mesures « non cliniques », mesure ambulatoire ou automesure, ce qui permet de titrer les traitements antihypertenseurs.

La recherche d'une mauvaise observance « doit être active à l'occasion de chaque consultation ». Une question simple comme : « Avez-vous manqué un ou plusieurs de vos traitements depuis la dernière visite ? », permet cette recherche, qui doit également concerner les mesures hygiéno-diététiques, en particulier la consommation de sel et d'alcool.

Une autre idée clé est qu'un seul principe pharmacologique ne permet le contrôle que d'un hypertendu traité sur quatre. En cas d'inefficacité, le passage à une bithérapie sera plus efficace que le doublement de la dose de la monothérapie. Une association fixe est à privilégier, elle permet en effet une prescription simple d'un seul comprimé qui favorise l'observance.

Par ailleurs, il est nécessaire de proposer une trithérapie antihypertensive chez les patients non contrôlés par une bithérapie, ce qui peut concerner jusqu'à 50 % des hypertendus.

Il est également essentiel de rechercher les signes en faveur d'une cause à une hypertension non contrôlée, et cela à tous les stades de la prise en charge.

Le néphrologue peut également être à même de préciser la notion de parcours de soins, les recommandations précisant qu'il faut « privilégier la mesure électronique de la pression artérielle (PA) dans le cadre du diagnostic et du suivi des hypertendus au cabinet médical et en ambulatoire ».

Dr GÉRARD BOZET

Sept conseils

1. S'assurer du niveau tensionnel.
2. Dépister la mauvaise observance des traitements.
3. Passer de la monothérapie à la bithérapie fixe en cas de non-contrôle après le traitement initial.
4. Proposer la prescription de la trithérapie antihypertensive chez les patients non contrôlés par une bithérapie.
5. Rechercher les signes en faveur d'une cause à l'HTA non contrôlée.
6. Organiser le parcours de soins des hypertendus et l'accès aux spécialistes.
7. Évaluer la performance de la prise en charge.

D'après un entretien avec le Pr Xavier Girerd, pôles cœur métabolisme, unité de prévention cardiovasculaire, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris ; président de la Société française d'hypertension artérielle.

(1) Mancia G, et coll. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2007;28(9):1751-62.

(2) Danaei G, National, regional, and global trends in systolic blood pressure since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 786 country-years and 5.4 million participants. *Lancet* 2011;377(9765):568-77.

(3) Godet-Mardrossian H, et coll. Patterns of hypertension management in France (ENNS 2006-2007). *Eur J Prev Cardiol* 2012;19(2):213-30.