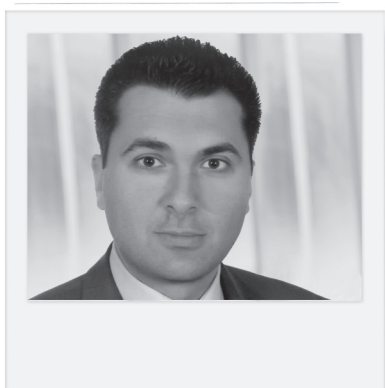


Stratégies de prise en charge et place de la dénervation sympathique rénale par radiofréquence

RÉSUMÉ : L'hypertension artérielle dite résistante au traitement est une situation non négligeable dans la population de patients présentant une HTA. La prise en charge de cette situation est importante d'autant plus que le risque cardiovasculaire est fortement majoré et l'atteinte des organes cibles est plus importante. Face à l'hypertension résistante, la conduite à tenir actuelle consiste à associer les classes d'antihypertenseurs, après avoir éliminé et traité une HTA secondaire ou une mauvaise observance du traitement et des règles hygiéno-diététiques. Mais il faut savoir qu'une proportion de sujets hypertendus continue à présenter une pression artérielle trop élevée malgré la combinaison des divers antihypertenseurs aujourd'hui disponibles. La dénervation sympathique artérielle rénale apparaît prometteuse, mais doit être évaluée plus précisément avant d'être diffusée.



→ **M. EL ASSAAD, J. BLACHER**

Unité Hypertension Artérielle,
Prévention et Thérapeutique
Cardiovasculaires,
Centre de Diagnostic
et de Thérapeutique, Hôpital Hôtel-
Dieu, PARIS.
Université Paris Descartes.

Avant toute prise en charge, il est recommandé de confirmer le diagnostic d'hypertension artérielle (HTA) résistante par une mesure ambulatoire de pression artérielle (MAPA) ou une automesure. Cela est justifié par l'existence parfois de fausses HTA résistantes rencontrées au cabinet, notamment en cas d'hypertension blouse blanche. La pseudo-hypertension résistante chez le sujet âgé due à une rigidité artérielle est une situation particulière qui doit être prise en charge selon les recommandations dans cette population de patients.

Une fois le caractère "résistant" de l'HTA confirmé, le recours à un spécialiste ou un centre expert doit être envisagé, car l'atteinte des organes cibles y est plus fréquente et le risque cardiovasculaire est fortement majoré [1].

La prise en charge est résumée dans les lignes qui suivent.

Une reprise de l'interrogatoire : à la recherche d'une cause favorisant la résistance

Un interrogatoire sérieux, "policier", pourra mettre en évidence les éléments suivants :

- **Mauvaise observance du traitement médicamenteux**, de diagnostic parfois difficile.
- **Mauvaise observance des règles hygiéno-diététiques** :
 - consommation excessive d'alcool,
 - consommation excessive de sel,
 - prise de poids.
- **Prise d'un médicament ou d'un produit pouvant augmenter la pression artérielle (PA)**, à titre d'exemples :
 - anti-inflammatoires non stéroïdiens,
 - inhibiteurs de la cyclo-oxygénase,
 - cocaïne,

- amphétamines et autres drogues illicites,
- sympathomimétiques (décongestionnants ; anorexiques, etc.),
- contraceptifs oraux,
- corticostéroïdes,
- érythropoïétine,
- réglisse,
- traitement antidépresseur,
- certains antirétroviraux.

● **Recherche d'antécédents familiaux de maladies rénales (fibrodysplasie) ou sur-rénaliennes.**

La présence d'un de ces facteurs favorisant l'HTA résistante doit être prise en charge sérieusement de manière à éliminer, dans la mesure du possible, toute cause pouvant rendre une HTA difficile à traiter. Une approche individuelle en fonction du terrain et du profil pathologique de chaque patient sera envisagée.

Un examen clinique et paraclinique méticuleux

Certaines situations ou tableaux cliniques particuliers doivent être activement recherchés :

● **Apnée du sommeil (SAS)**

Le lien entre ce syndrome et la résistance au traitement antihypertenseur n'est pas encore bien élucidé [2-5]. Une théorie assez bien acceptée incrimine l'hypoxie nocturne chronique générée par les apnées et la stimulation des chémorécepteurs ainsi que la mauvaise qualité répétitive du sommeil. L'importance de la prise en charge des patients présentant un SAS est bien mise en évidence dans le cadre d'un contrôle optimal d'une HTA résistante associée. Une étude récente a montré que, chez les sujets présentant un SAS et une HTA résistante, le traitement par ventilation à pression positive continue (CPAP) pendant 3 mois permettait d'obtenir une réduction de la PA [6].

● **Certaines anomalies cliniques évocatrices de causes rares d'HTA secondaire :**

- diminution des pouls des membres inférieurs (coarctation aortique),
- modification des traits du visage (dys-thyroidie, acromégalie),
- souffle périombilical ou paralombaire (sténose artérielle rénale),
- exophtalmie, goitre (hyperthyroïdie),
- modification de la répartition des graisses (hypercorticisme).

● **Surcharge volémique liée à des causes pathologiques :**

- métaboliques : insuffisance rénale,
- endocriniennes : hyperaldostérionisme.

Le traitement de la cause de la surcharge volémique est indispensable dans le cadre d'une prise en charge globale visant à traiter le caractère résistant de l'HTA.

Un bilan spécifique destiné à rechercher et traiter une HTA secondaire

La Société Européenne d'Hypertension Artérielle a classé les étiologies d'HTA secondaires par ordre de fréquence :

● **Néphropathie parenchymateuse.**

● **Hypertension rénovasculaire :** il s'agit essentiellement de la sténose artérielle rénale. Dans cette forme d'HTA secondaire, la revascularisation peut être indiquée en cas de caractère résistant de l'HTA s'il existe des arguments d'imputabilité (Doppler, scintigraphiques...). L'angioplastie prend une place de plus en plus importante par rapport à la revascularisation chirurgicale [7]. La réponse à la revascularisation en termes de normalisation de la PA ou d'amélioration avec une réponse plus favorable au traitement est bien meilleure dans les fibrodysplasies que dans les lésions athéromateuses [8].

● **Phéochromocytome :** c'est une cause d'HTA permanente ou paroxystique

pouvant avoir un caractère résistant. Le traitement définitif dans ce cas reste l'ablation de la tumeur, souvent réalisée par voie laparoscopique. Le suivi doit être prolongé à vie afin de diagnostiquer d'éventuelles localisations secondaires tardives.

● **Hyperaldostérionisme primaire :** l'HTA associée peut être modérée ou sévère avec une résistance aux médicaments. Un traitement par la spironolactone, antagoniste de l'aldostérone, est recommandé préalablement à la chirurgie (surrénalectomie laparoscopique pour adénome surrénal) ou en cas d'hyperplasie bilatérale des surrénales. Un effet indésirable majeur, la gynécomastie, peut néanmoins limiter l'usage de ce type de traitement. Dans ce cas, la modamide peut être envisagée, mais il semble que son effet soit moindre que celui de la spironolactone aux doses usuelles [9].

● **Autres :**

- syndrome de Cushing,
- syndrome d'apnée du sommeil,
- coarctation de l'aorte,
- iatrogène : HTA induite par les médicaments cités plus haut.

Dans les situations où une cause parmi celles citées plus haut n'a pu être trouvée et traitée, une polythérapie antihypertensive est habituellement nécessaire comme l'avaient révélé de larges essais thérapeutiques [10]. Dans certaines situations, une quadri- ou une pentathérapie antihypertensive peut être prescrite. Bien qu'il n'existe pas encore d'essais contrôlés adéquats qui désignent les classes d'antihypertenseurs qui doivent être associées de préférence chez ces patients, les combinaisons comportant un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine 2 (ARA2) ou un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) associés à un antagoniste calcique et à un diurétique thiazidique restent les trithérapies les plus utilisées. Un double blocage de la boucle rénine-angiotensine-aldostérone par l'association d'un IEC et d'un

ARA2 a montré aussi un effet bénéfique sur la réduction de la PA chez ces patients [11, 12].

Chez les patients avec atteinte rénale, le double blocage améliore la protéinurie et ralentit la progression vers l'insuffisance rénale terminale [14]. Néanmoins, depuis la publication des résultats de l'étude ONTARGET [14], on considère que les effets adverses du double blocage sont supérieurs à ses effets bénéfiques et les experts ne le recommandent plus dans la prise en charge de l'HTA [15].

L'ajout à la plurithérapie de la spironolactone à faibles doses apporte une efficacité dans l'hypertension résistante [16]. Une étude récente réalisée chez des patients ayant une HTA résistante a mis en évidence une efficacité supérieure de la spironolactone à faible dose en comparaison au double blocage sur la réduction de la PA [17].

Une nouveauté : la dénervation sympathique rénale

Il faut savoir qu'une proportion de sujets hypertendus essentiels conserve une pression artérielle trop élevée malgré la combinaison des divers antihypertenseurs aujourd'hui disponibles. Face à cette situation, la nouvelle technique de dénervation rénale, fondée sur le principe de la diminution de l'activité du système sympathique rénal, a été développée. Cette technique consiste à échauffer brièvement le nerf sympathique rénal par des ondes de basse fréquence à l'aide d'un cathéter, une sonde de radiofréquence introduite dans les artères rénales et un générateur de radiofréquence. La procédure dure environ une heure, le patient étant sous anesthésie générale, et l'énergie transmise par le dispositif de radiofréquence est de faible intensité (5 à 8 W).

Des résultats de l'étude australienne Symplicity HTN-2 ont été publiés

récemment [18] ; ces résultats sont bons à 6 mois en termes de réduction de la PA chez les patients déjà traités par polythérapie pour leur HTA résistante et ayant subi cette technique de dénervation rénale. En matière de tolérance, aucune complication sévère liée au geste n'a été déplorée, ni aucune thrombose ou lésion rénale avec un recul de 6 mois. Il faut bien entendu se poser la question de l'utilité de l'innervation sympathique artérielle rénale. En dehors du contrôle tensionnel, quelle est l'utilité de cette innervation ? Quels seront les maléfices à court, moyen ou long terme de sa modulation par radiofréquence ?

Il est tout de même important de noter que l'étude SYMPLICITY n'est pas une étude parfaite :

>>> Tout d'abord, il y a eu quelques perdus de vue, ce qui n'est pas acceptable lorsqu'on évalue une nouvelle technique dont on ne connaît pas les effets adverses à court-moyen-long termes.

>>> Le sponsor (fabricant du cathéter) a certes financé l'étude, ce qui est habituel, mais il a aussi eu la responsabilité des données. Cela pose problème. Il aurait été préféré qu'une structure académique puisse collecter et analyser les données indépendamment du sponsor.

>>> On peut être tout de même un peu surpris que les méthodes de mesure de pression artérielle en dehors du cabinet médical n'aient pas été réalisées systématiquement chez les patients. Dans le sous-groupe des patients qui ont utilisé l'automesure, on note une réduction tensionnelle certes importante, mais tout de même inférieure aux 32 mmHg de baisse en mesure casuelle (20 mmHg en moyenne). De même, la mesure ambulatoire de pression artérielle n'a été réalisée que dans un petit sous-groupe et dans ce sous-groupe, la baisse de la pression artérielle n'a été que de 11 mmHg en moyenne.

>>> Il est bien entendu extrêmement compliqué dans ce type d'étude d'évaluer l'effet de la procédure interventionnelle indépendamment du traitement antihypertenseur ; néanmoins, les modifications thérapeutiques vont d'ailleurs dans les deux sens dans les deux groupes, à savoir que le traitement a été intensifié dans chacun des deux groupes et réduit dans chacun des deux groupes (fort heureusement, l'intensification du traitement a été plus fréquente dans le groupe contrôle et la réduction du traitement a été plus fréquente dans le groupe intervention). L'analyse la plus correcte n'aurait-elle pas été de comparer le nombre de médicaments antihypertenseurs devant être utilisés pour contrôler la pression artérielle dans chacun des deux groupes (ou pour tenter de contrôler) ?

>>> Enfin, il faut se souvenir de l'intervention de Smithwick réalisée dans les années 40-50 et même plus tard, qui était à l'époque l'un des seuls moyens de traiter l'hypertension artérielle sévère. Cette intervention qui réalisait chirurgicalement une dénervation rénale anatomique, quasi complète, avec dénervation splanchnique et ablation des ganglions sympathiques, était tout à fait efficace, mais se compliquait d'hypotension orthostatique souvent importante, parfois majeure, empêchant tout orthostatisme. La dénervation sympathique rénale par radiofréquence se complique-t-elle d'hypotension orthostatique ? Les patients qui auront subi une dénervation rénale pourront-ils encore moduler leur niveau de pression artérielle en fonction de données environnementales, lors des grosses chaleurs, en cas de déshydratation, en cas d'insuffisance rénale... ? Le protocole de l'étude SYMPLICITY n'aurait-il pas dû rechercher cet élément de façon systématique et avec soin ?

Les éditorialistes ayant rédigé l'éditorial qui accompagne l'article, même s'ils se montrent intéressés par la technique, n'en concluent pas moins en la néces-

sité d'une évaluation plus précise et plus complète, et notamment ils insistent sur les points suivants :

- nécessité de clarifier les mécanismes physiopathologiques médiant les réductions tensionnelles,
- nécessité de juger de l'effet de la procédure sur le retentissement de l'hypertension artérielle sur les organes cibles (hypertrophie ventriculaire gauche, IMT carotidienne, albuminurie, vitesse de l'onde de pouls, index de pression systolique, rétinopathie),
- nécessité de juger de l'efficacité de la procédure dans différents sous-groupes de patients hypertendus (sujets âgés, hypertension systolique isolée, maladie rénale chronique, insuffisance cardiaque, diabète, obésité, syndrome d'apnée du sommeil),
- nécessité de juger de l'efficacité de la procédure sur des formes d'hypertension artérielle plus modérées,
- nécessité de juger de l'efficacité de la procédure à des niveaux plus initiaux de la maladie hypertensive,
- nécessité d'évaluer de façon comparative d'autres méthodes entraînant une dénervation rénale sympathique (ultrasons, micro-ondes, laser, cryothérapie, chirurgie mini-invasive).

Bien entendu, toute innovation thérapeutique mérite considération, surtout dans un domaine comme l'hypertension artérielle résistante où nous sommes partiellement démunis sur le plan pharmacologique ; **néanmoins, plusieurs éléments plaident contre la diffusion large de cette technique avant une plus ample évaluation :**

>>> Il faut déjà se poser la question de l'utilité de l'innervation sympathique artérielle rénale. En dehors du contrôle tensionnel, quelle est l'utilité de cette innervation ? Quels seront les risques à court, moyen ou long terme de sa modulation par radiofréquence ?

>>> Les effets adverses à court, moyen et long termes de cette technique doivent

être évalués plus précisément. Cette évaluation doit concerner bien entendu la situation générale, mais aussi les situations d'exception (déshydratation...).

>>> Les hypertendus résistants pouvant bénéficier de cette technique doivent impérativement avoir eu un bilan complet d'hypertension artérielle résistante afin d'exclure les mauvais observants, les hypertendus blouse-blanche, les patients ayant une hypertension artérielle secondaire, et notamment une forme rare d'hypertension artérielle secondaire à laquelle nous sommes trop rarement confrontés pour faire aisément le diagnostic. Bref, il apparaît que l'indication pourrait au mieux être posée par des centres experts d'hypertension artérielle.

>>> Bien entendu, la diffusion large de ces techniques donnera envie aux uns et aux autres de brûler les étapes et d'élargir les indications, par exemple aux hypertendus n'ayant plus très envie de prendre leurs médicaments, ou alors aux formes débutantes d'hypertension artérielle ; situation où il semble difficile de dire aujourd'hui qu'il n'y aura jamais d'indication de la dénervation rénale, mais qui doit, bien entendu, être évaluée de façon très précise avant d'en porter l'indication ?

>>> Il y a aussi l'aspect compassionnel qui risque de brouiller un peu les cartes. Alors que certaines techniques interventionnelles comme par exemple le remplacement valvulaire aortique par voie transcutanée ont à l'évidence des aspects compassionnels, puisqu'en l'absence de cette nouvelle technologie, les patients ne seraient pas opérés en raison d'un risque chirurgical considérable ; il est important de noter que dans la dénervation rénale, cet aspect compassionnel n'existe pas ou très peu. En effet, il y a des stratégies pharmacologiques qui viennent à bout d'une part importante des hypertendus résistants, notamment l'utilisation de médicaments d'exception en association (anti-aldostérone, minoxidil...).

Conclusion

Finalement, sans prendre une posture de "gardien du temple", il semble raisonnable d'attendre une évaluation plus précise et plus complète de la dénervation rénale avant de l'indiquer de façon large.

Bibliographie

1. CUSPIDI C, MACCA G, SAMPIERI L *et al.* High prevalence of cardiac and extracardiac target organ damage in refractory hypertension. *J Hypertens*, 2001 ; 19 : 2063-2070.
2. LOGAN AG, PERLIKOWSKI SM, MENTE A *et al.* High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. *J Hypertens*, 2001 ; 19 : 2271-2277.
3. PARATI G, ONGARO G, BONSIGNORE MR *et al.* Sleep apnoea and hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2002 ; 11 : 201-214.
4. NARKIEWICZ K, WOLF J, LOPEZ-JIMENEZ F *et al.* Obstructive sleep apnoea and hypertension. *Curr Cardiol Rep*, 2005 ; 7 : 435-440.
5. BAGUET JP, NARKIEWICZ K, MALLION JM. Update on hypertension management: obstructive sleep apnoea and hypertension. *J Hypertens*, 2006 ; 24 : 205-208.
6. LOZANO L, TOVAR JL, SAMPOL G *et al.* Continuous positive airway pressure treatment in sleep apnea patients with resistant hypertension: a randomised, controlled trial. *J Hypertens*, 2010 ; 28 : 2161-2168.
7. BRUCE GH. Intervention for renal artery stenosis: endovascular and surgical roles. *J Hypertens*, 2005 ; 23 (Suppl. 3) : S23-S29.
8. AURELL M, JENSEN G. Treatment of Renovascular Hypertension. *Nephron*, 1997 ; 75 : 373-383.
9. KRUM H, GILBERT RE. Novel therapies blocking the renin-angiotensin-aldosterone system in the management of hypertension and related disorders. *J Hypertens*, 2007 ; 25 : 25-35.
10. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high risk hypertensive patients randomised to angiotensin converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the antihypertensive and lipid lowering treatment to prevent heart attack trial (allhat). *JAMA*, 2003 ; 288 : 2981-2997.
11. MOGENSEN CE, NELDMAN S, TIKKANEN I *et al.* Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (calm) study. *BMJ*, 2000 ; 321 : 1440-1444.

12. MOSER M, SETARO JF. Resistant or difficult to control hypertension. *N Engl J Med*, 2006; 355: 385-394.
13. MACKINNON M, SHURRAW S, AKBARI A *et al*. Combination therapy with an angiotensin receptor blocker and an ace inhibitor in proteinuric renal disease: a systematic review of the efficacy and safety data. *Am J Kidney Dis*, 2006; 48: 8-20.
14. ONTARGET Investigators, YUSUF S, TEO KK *et al*. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med*, 2008; 358: 1547-1559.
15. 2010 Canadian hypertension education program recommendations: on annual update. *Can Fam Physician*, 2010; 56: 649-653.
16. PRATT-UBUNAMA MN, NISHIZAKA MK, CALHOUN DA. Aldosterone antagonism: an emerging strategy for effective blood pressure lowering. *Curr Hyperten Rep*, 2005; 7: 186-192.
17. ALVAREZ-ALVAREZ B, ABAD-CARDIEL M, FERNANDEZ-CRUZ A *et al*. Management of resistant arterial hypertension: role of spironolactone versus double blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system. *J Hypertens*, 2010; 28: 2329-2335.
18. 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: 1903-1909.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflit d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.