

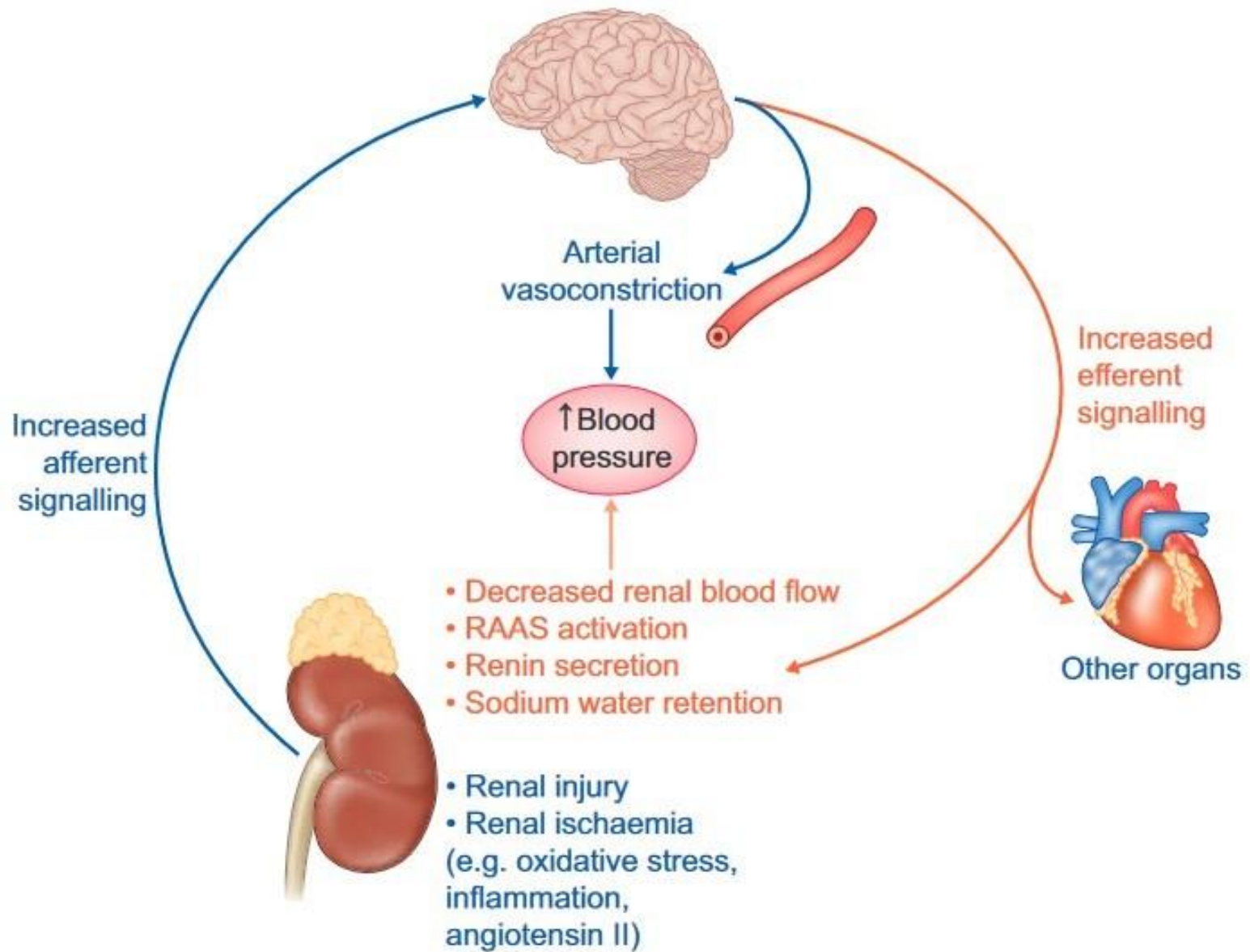
La dénervation rénale dans le traitement de l'HTA

Novembre 2023

Olivier Ormezzano

UF athérombose et HTA

Service de Cardiologie – Pôle Thorax et vaisseaux



Renal denervation: where do we stand and what is the relevance to the nephrologist ?
RE. Schmieder Nephrol Dial Transplant (2022)

Historique de la dénervation rénale



Dr. Reginald H. Smithwick

THE EFFECTS OF PROGRESSIVE SYMPATHECTOMY ON BLOOD PRESSURE

BRADFORD CANNON

From the Laboratories of Physiology in the Harvard Medical School

Received for publication March 24, 1931

1931

THE BRITISH JOURNAL OF SURGERY

August, 1952

SYMPATHECTOMY IN THE TREATMENT OF BENIGN AND MALIGNANT HYPERTENSION*

A REVIEW OF 76 PATIENTS

By C. J. LONGLAND AND W. E. GIBB

1952

THE JOURNAL of the American Medical Association

Published Under the Auspices of the Board of Trustees

VOL. 152, NO. 26

CHICAGO, ILLINOIS
Copyright, 1955, by AMERICAN MEDICAL ASSOCIATION

AUGUST 15, 1955

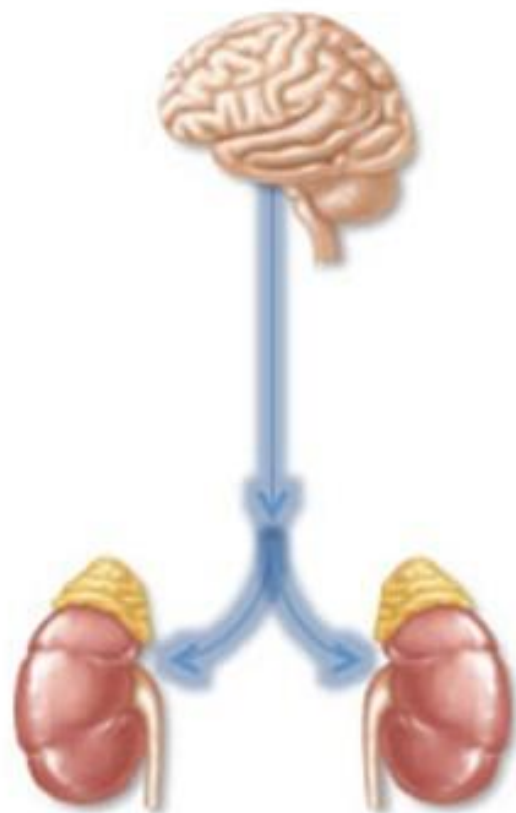
SPLANCHNICECTOMY FOR ESSENTIAL HYPERTENSION

RESULTS IN 1,266 CASES

Reginald H. Smithwick, M.D.
and
Jesse E. Thompson, M.D., Boston

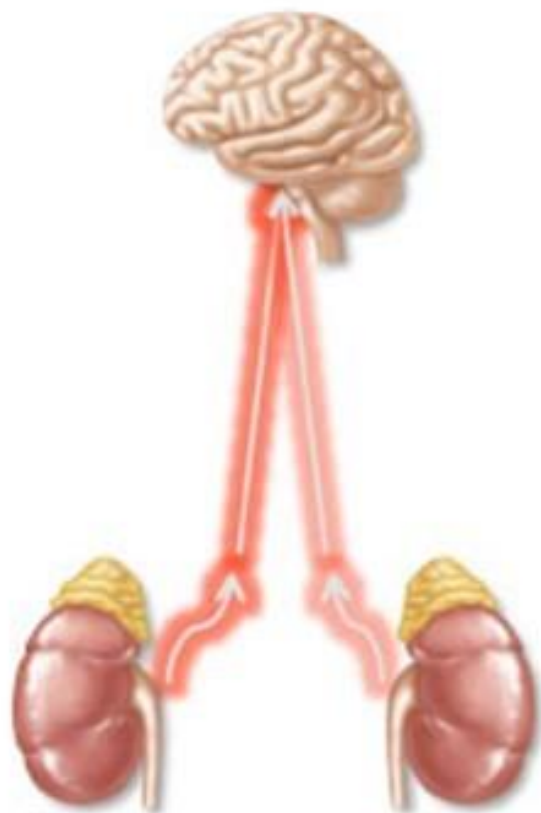
1953

Efferent Sympathetics



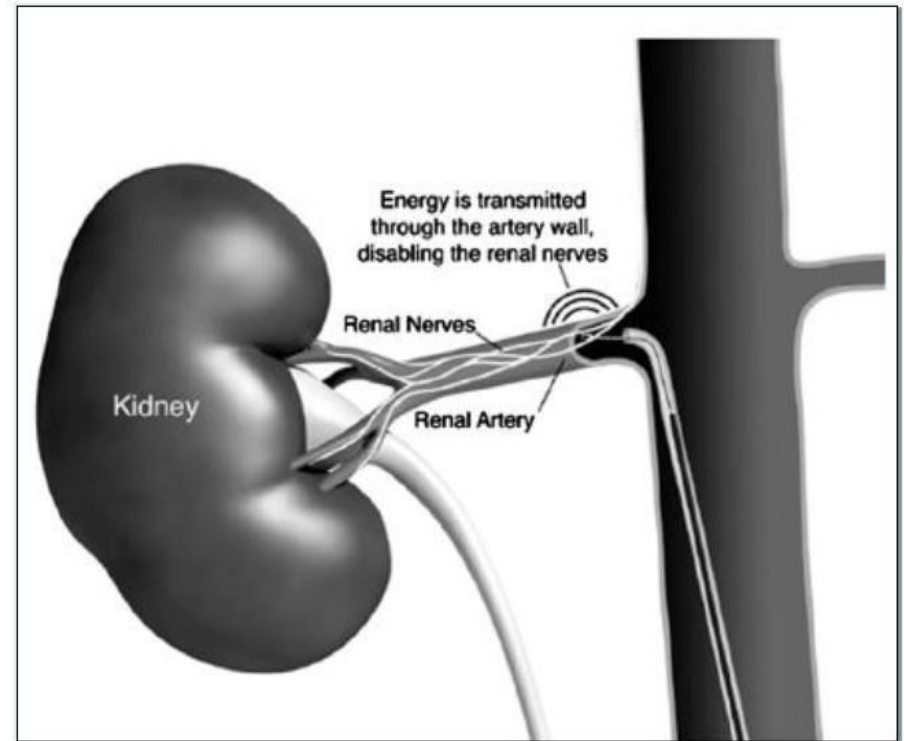
Sympathetic signals for the CNS
modulate the physiology
of the kidneys

Afferent Renal Sympathetics

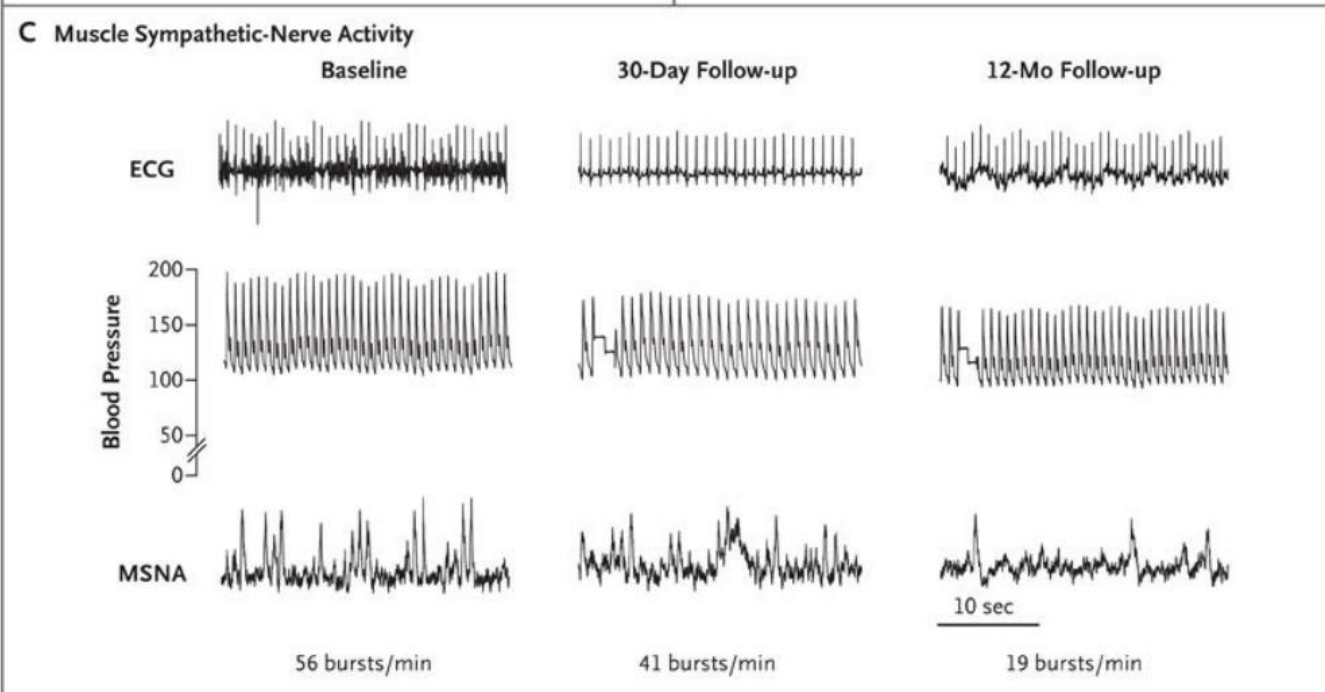
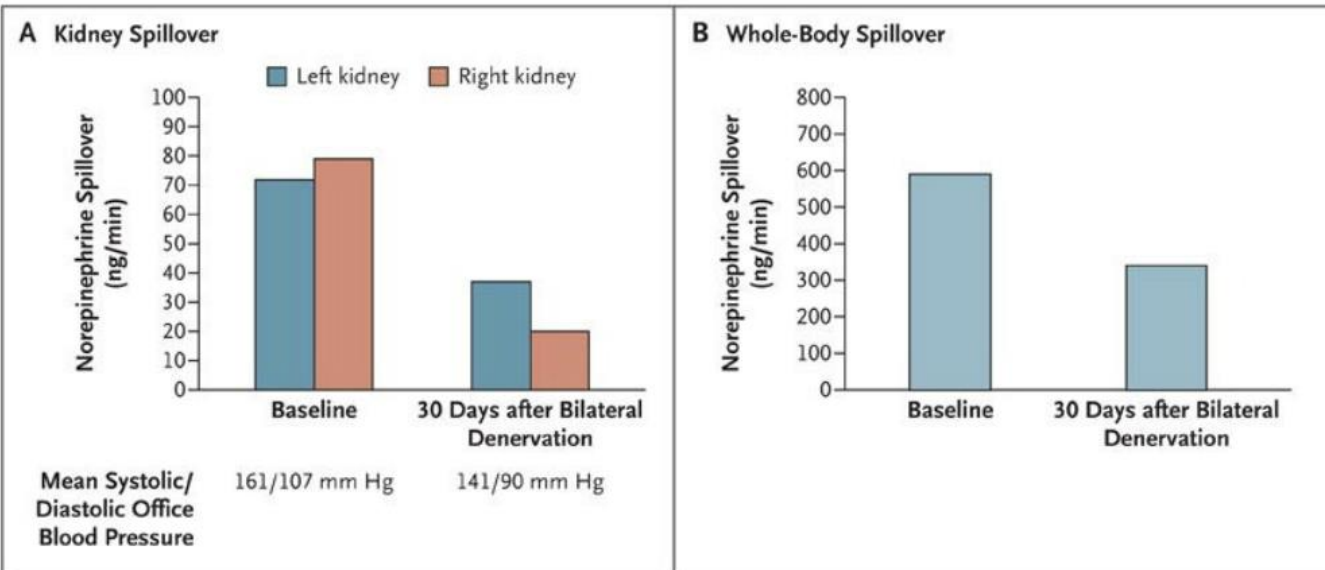


The kidney is a source of
central sympathetic activity,
sending signals to the CNS

Symlicity I, II, III HTN study designed to study efficacy of radiofrequency ablation of renal artery in patients with resistant HTN



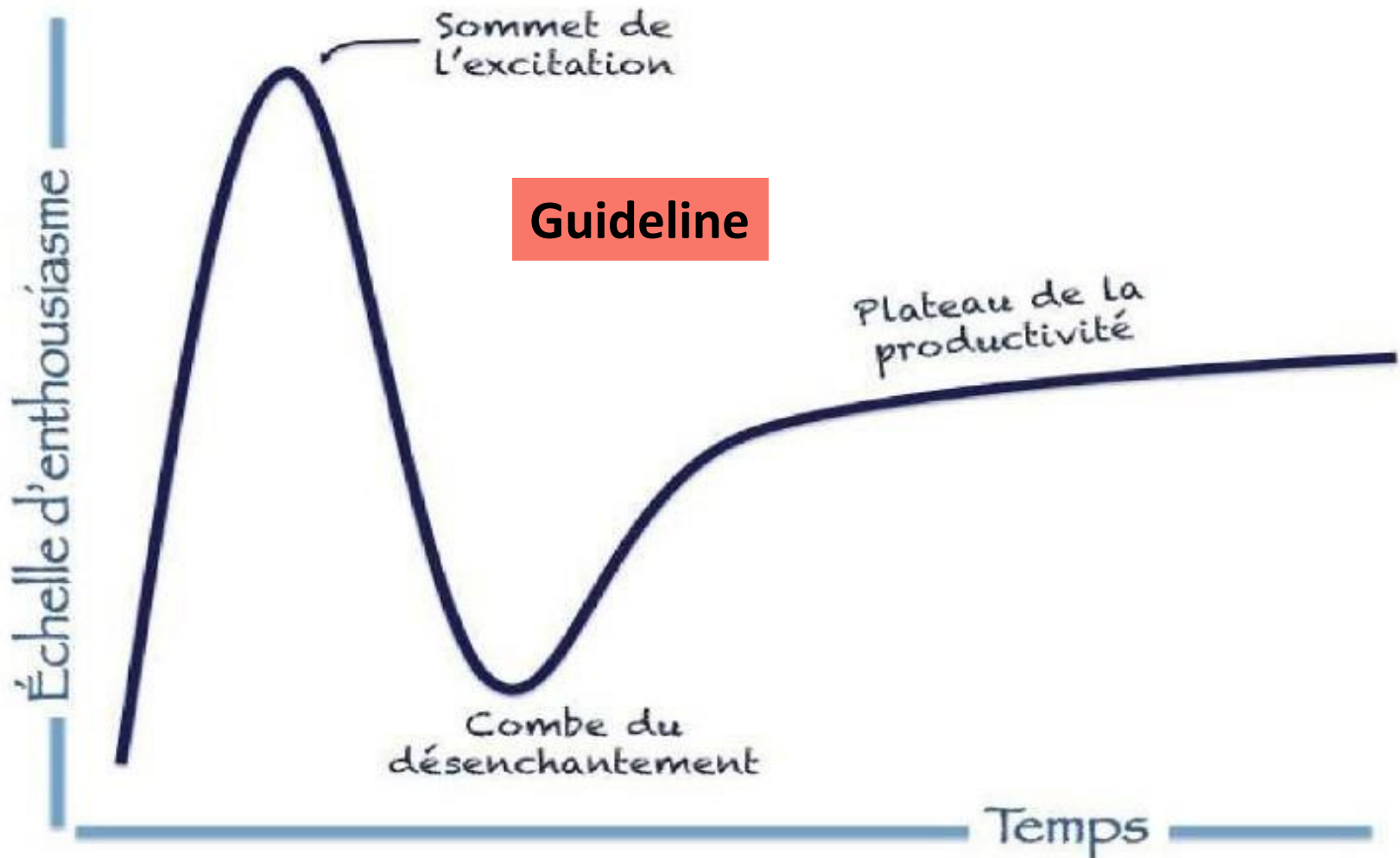
Norepinephrine Renal and Whole-Body Spillover and Results of Microneurography before and after Renal-Nerve Ablation.



Reduction in BP
from 161/107 mm Hg
to 141/90 mmHg at 30 days
to 127/81 mmHg at 12 months.

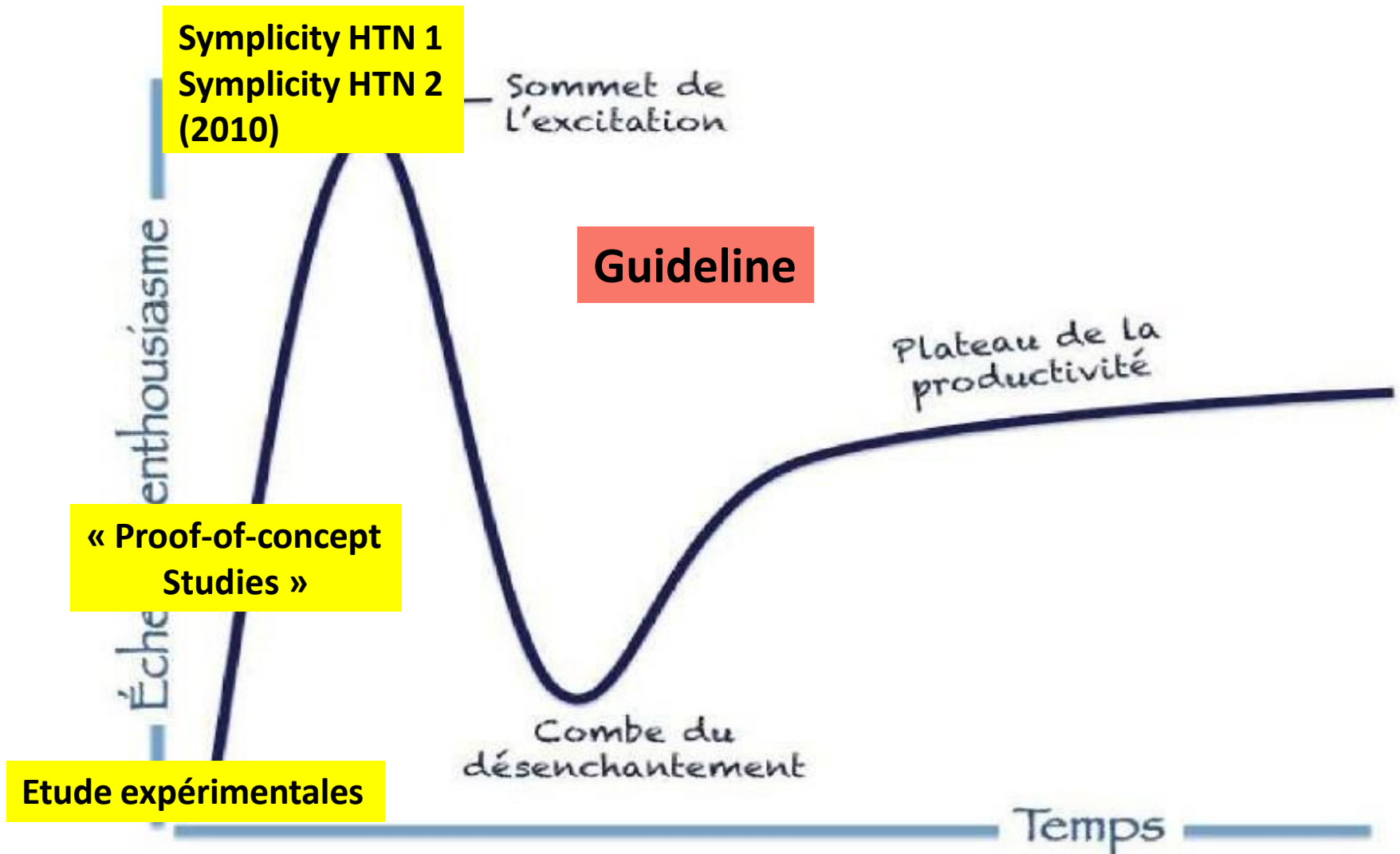
Schlaich et al.
N Engl J Med 2009; 361:932-934

Historique de la dénervation rénale



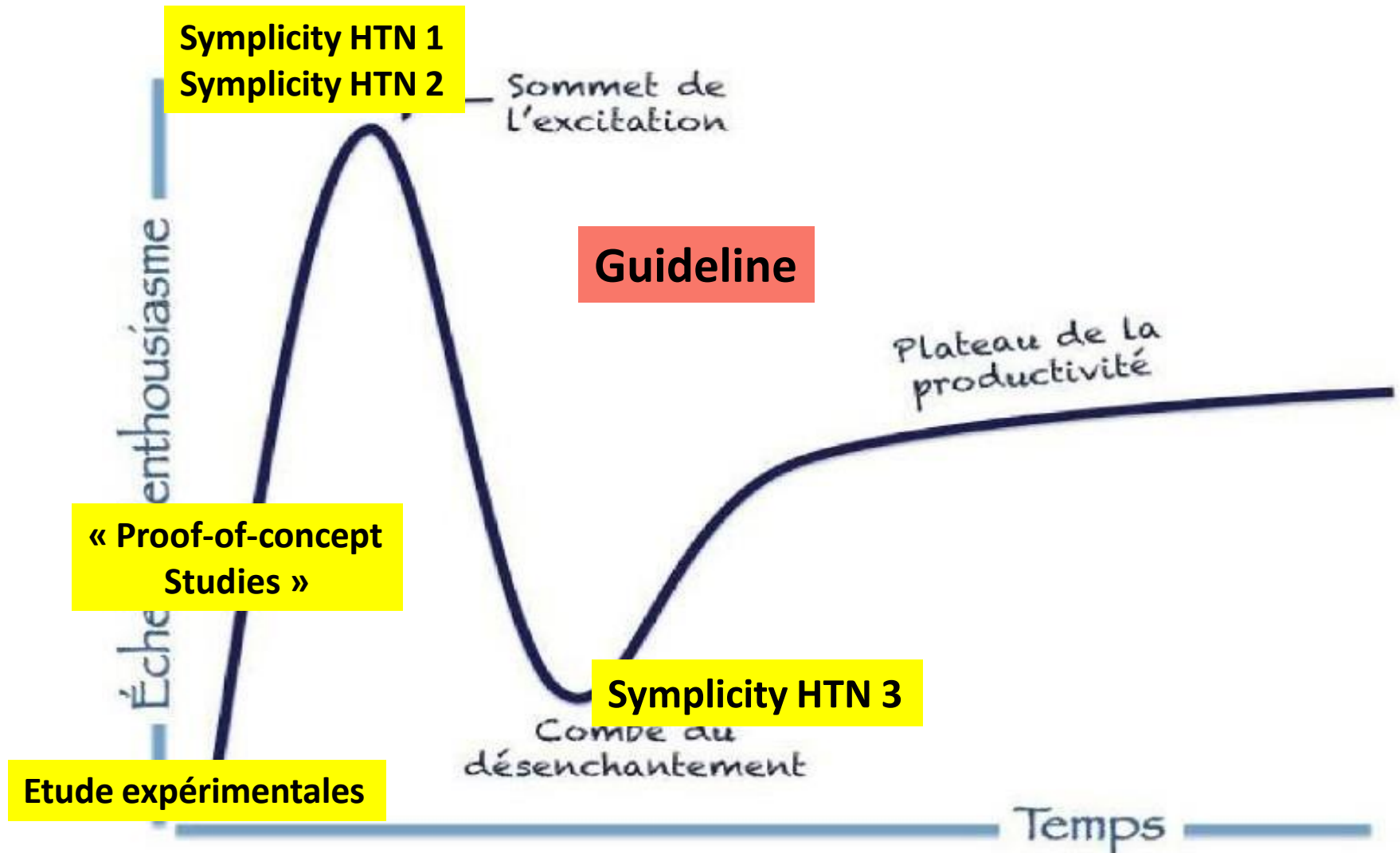
La Courbe du « Hype » selon Gartner

Historique de la dénervation rénale



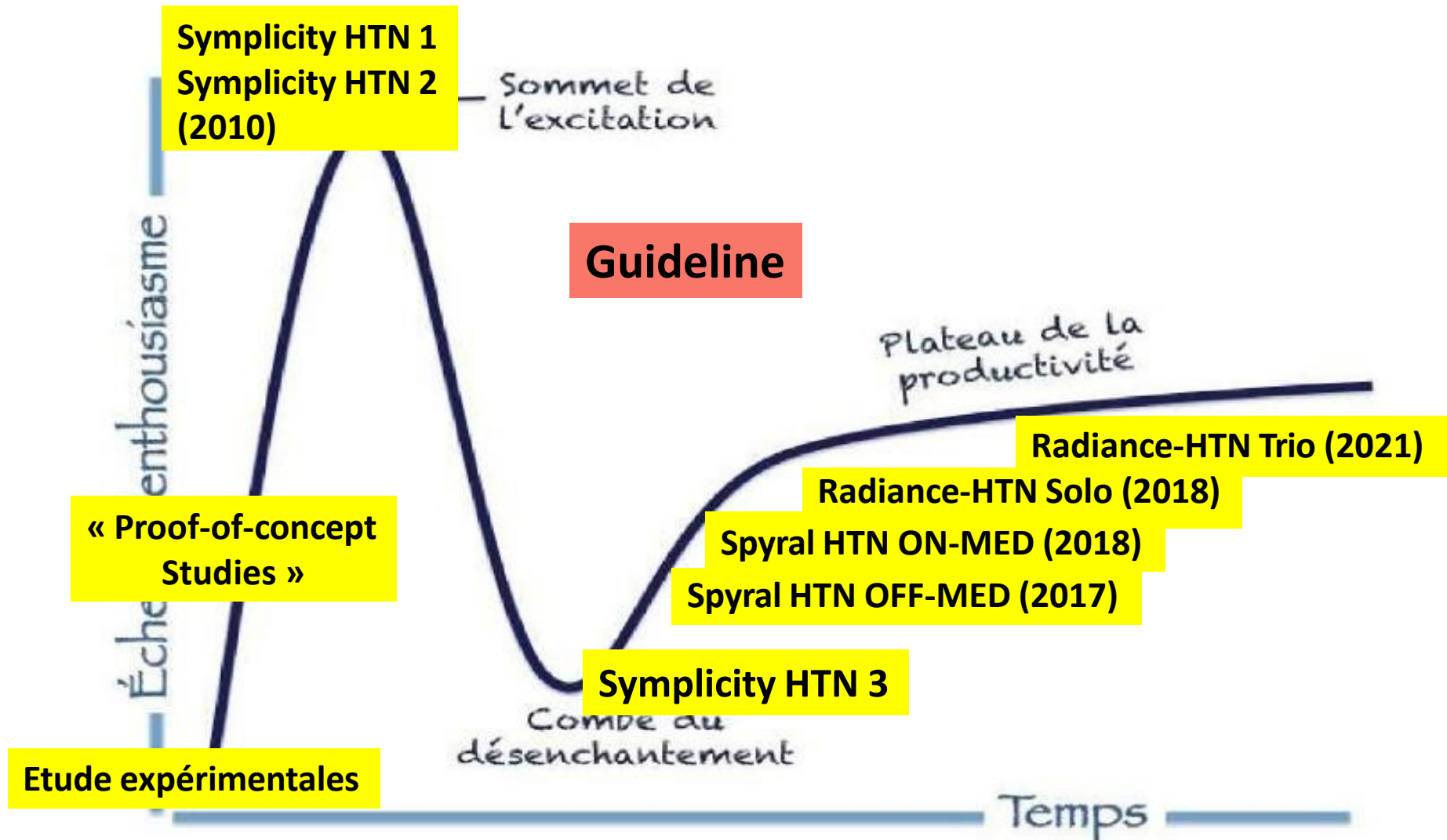
La Courbe du « Hype » selon Gartner

Historique de la dénervation rénale



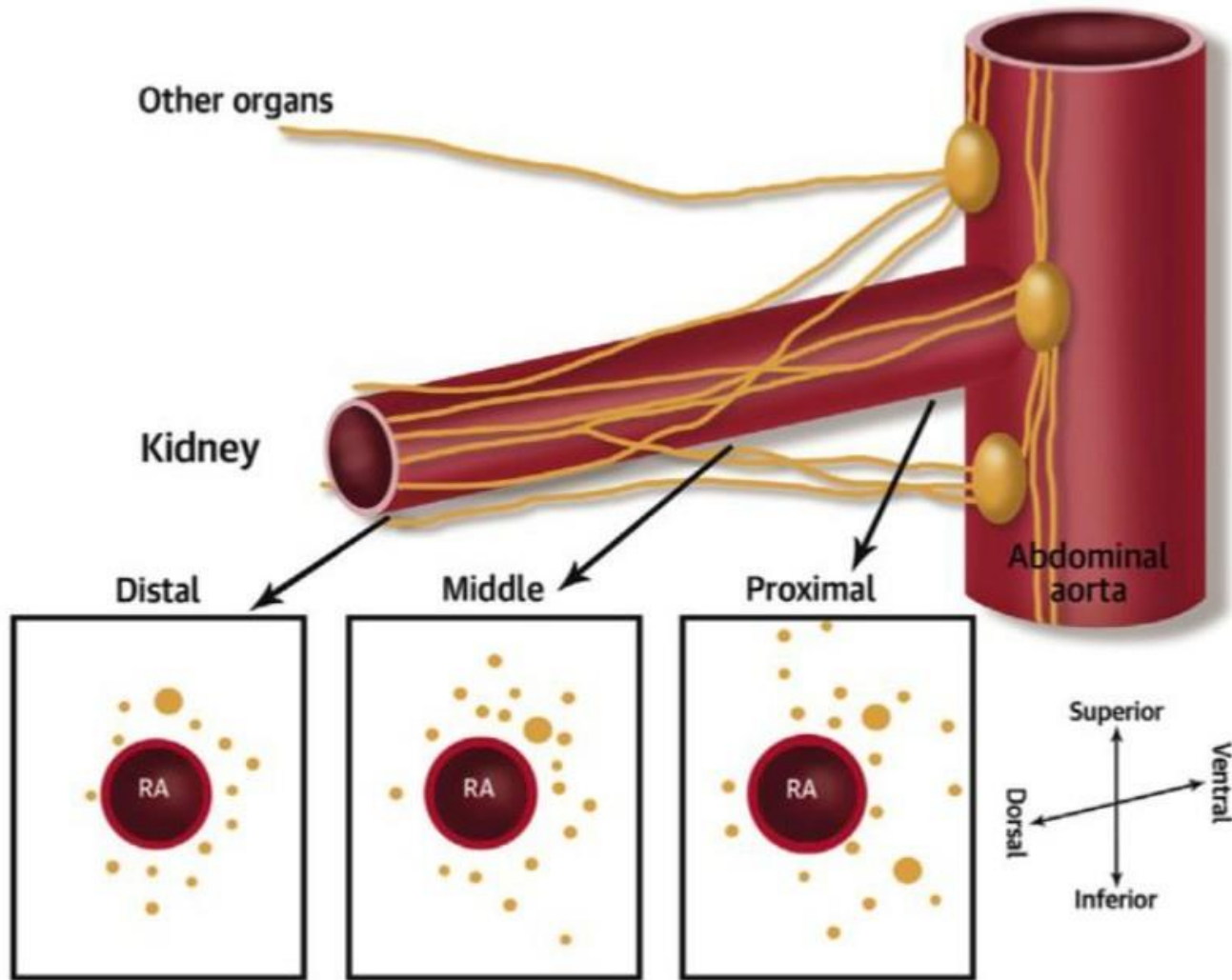
La Courbe du « Hype » selon Gartner

Historique de la dénervation rénale



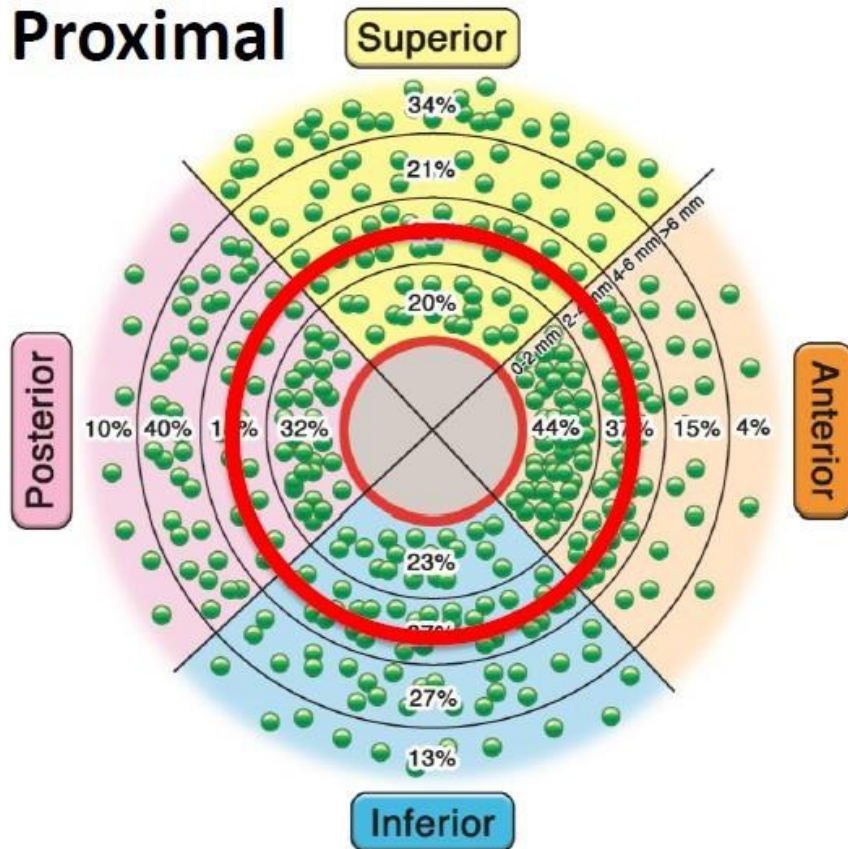
La Courbe du « Hype » selon Gartner

Renal artery and circumferential peri-arterial nerve location

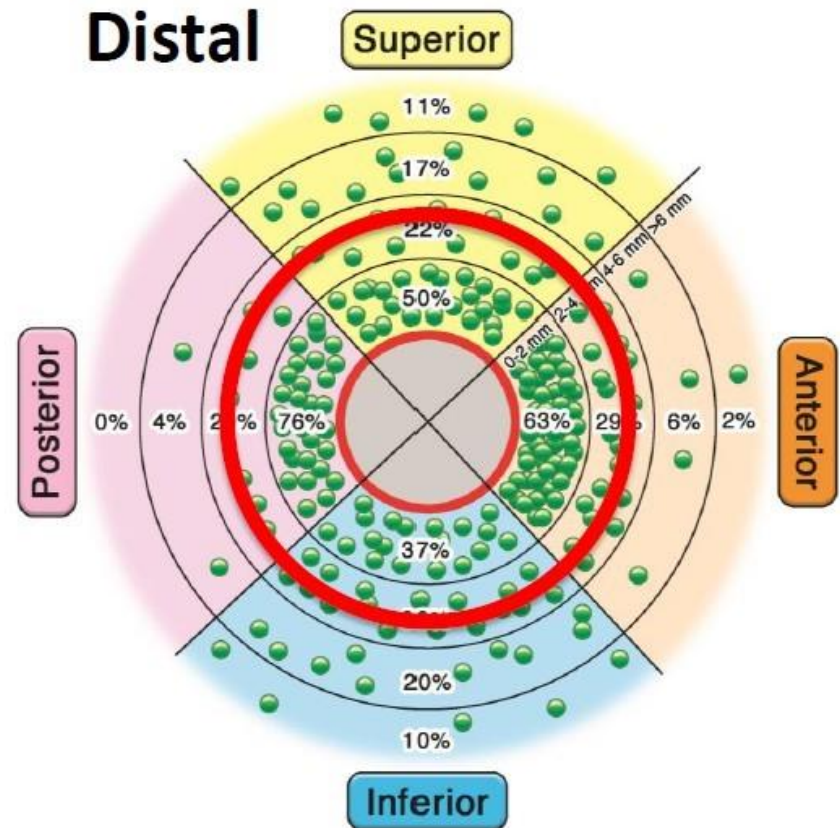


Lessons to be learned from our anatomy

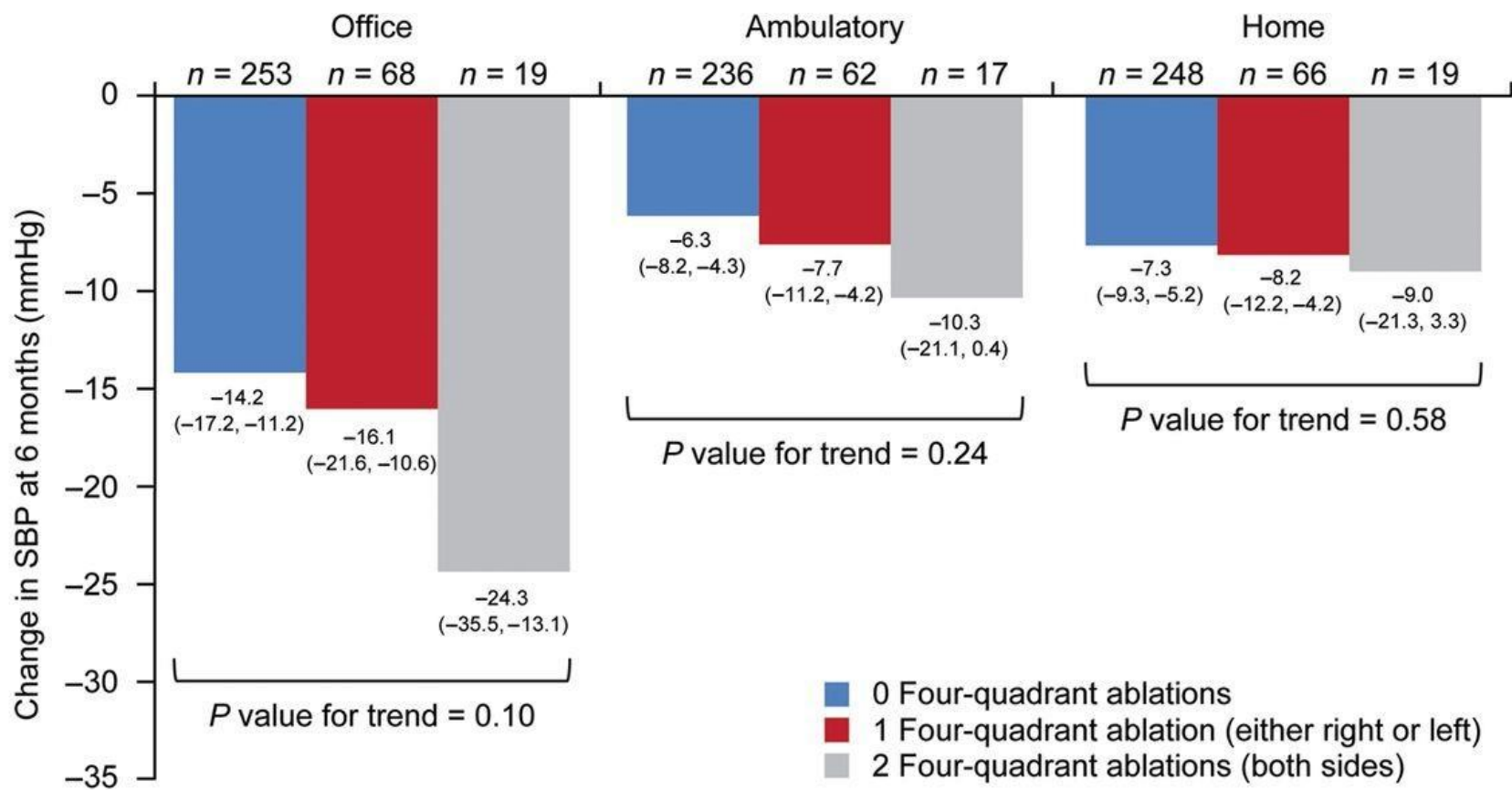
Proximal



Distal



Systolic blood pressure change at 6 months according to the ablation pattern.



Baseline SBP
(mmHg)

0 Four-quadrant ablations	179.6	158.7	168.5
1 Four-quadrant ablations	178.8	161.2	171.3
2 Four-quadrant ablations	186.9	159.9	170.4

Renal denervation in the management of hypertension in adults.

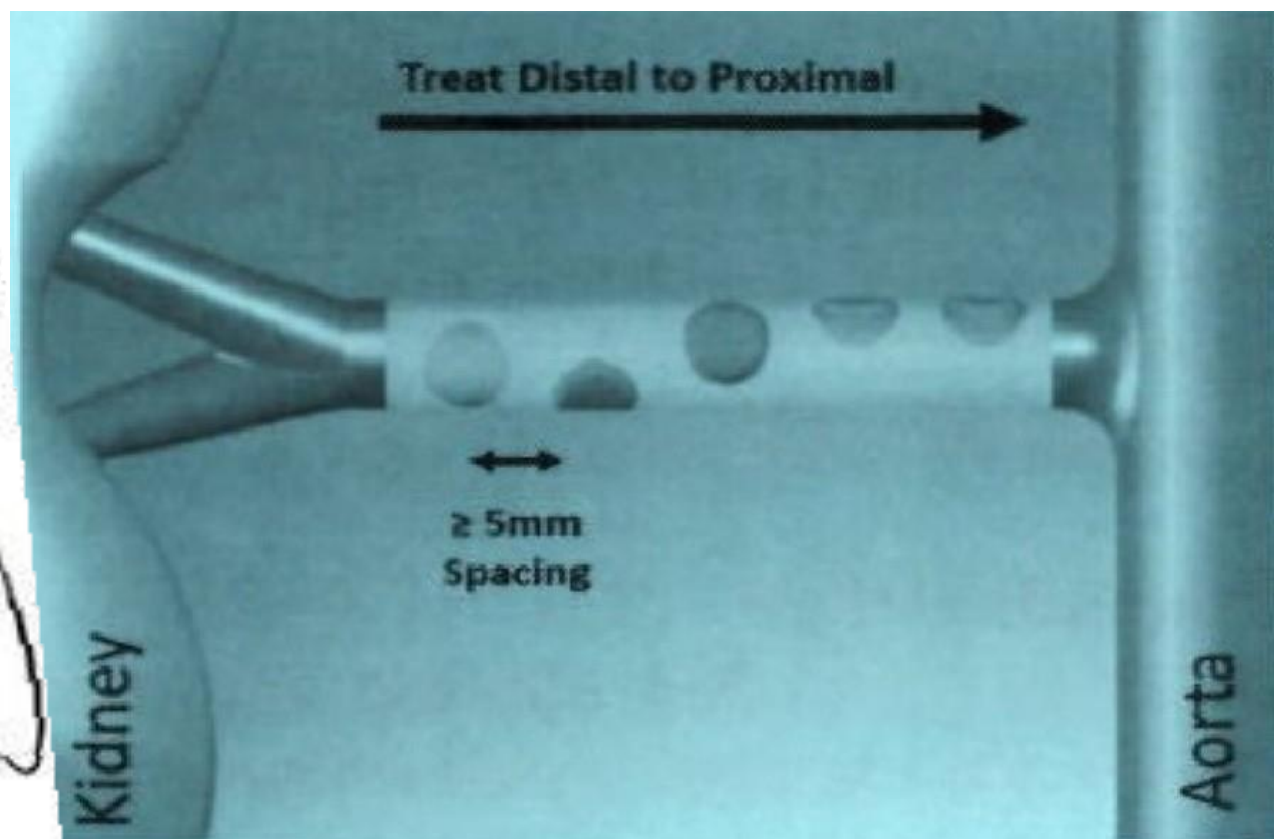
A clinical consensus statement of the ESC Council on Hypertension and the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions

2023 Mar 20;18(15):1227-1243

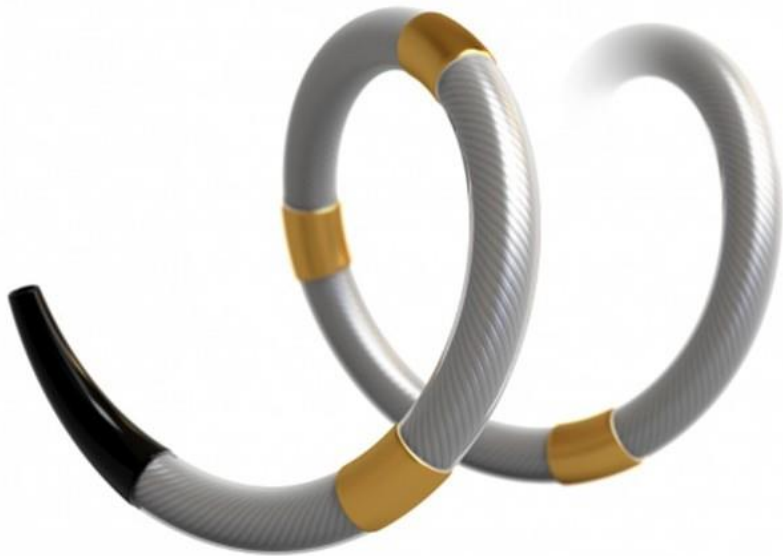


Green indicates that the trial met its primary efficacy outcome

Red indicates that the trial did not meet its primary efficacy outcome

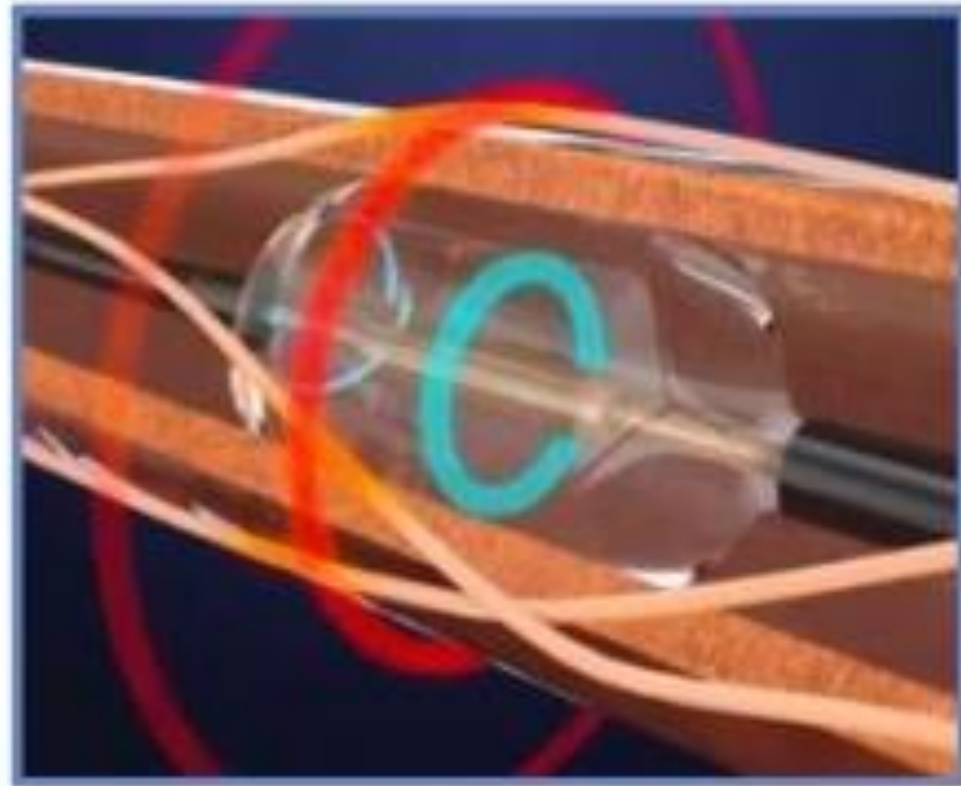
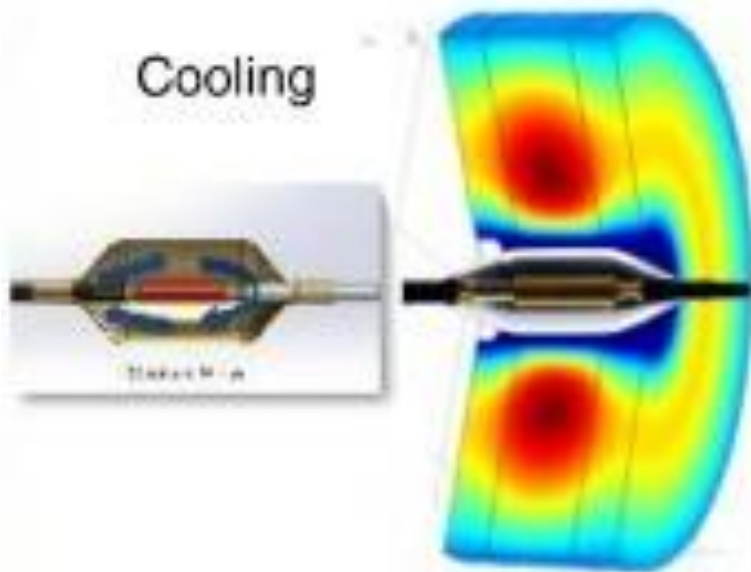


Symlicity Spyral System

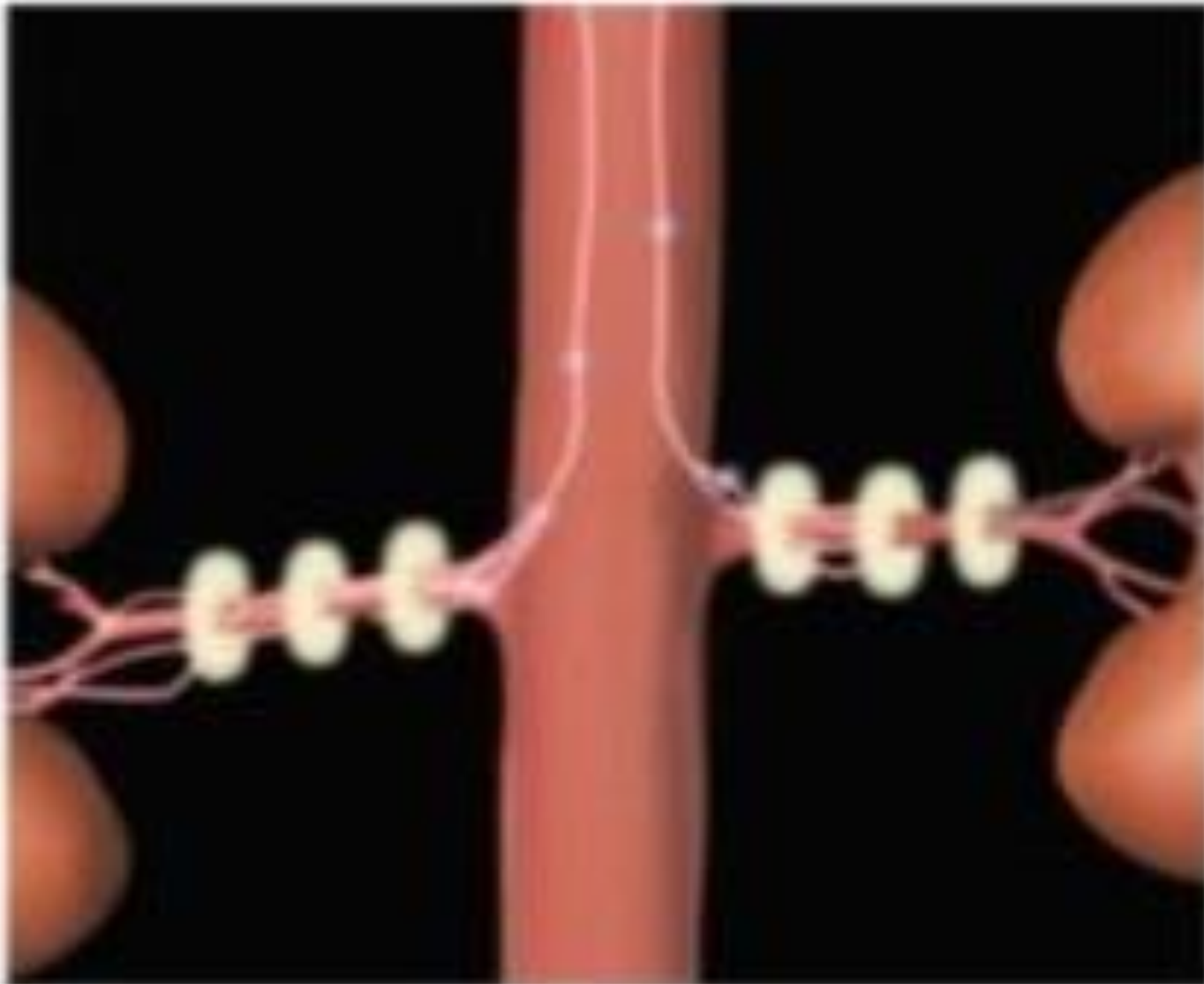


Paradise System

Paradise System
Thermal Profile



Paradise System



Peregrine System

3 Micro-needles for uniform, axial and circumferential delivery to the peri-vascular space



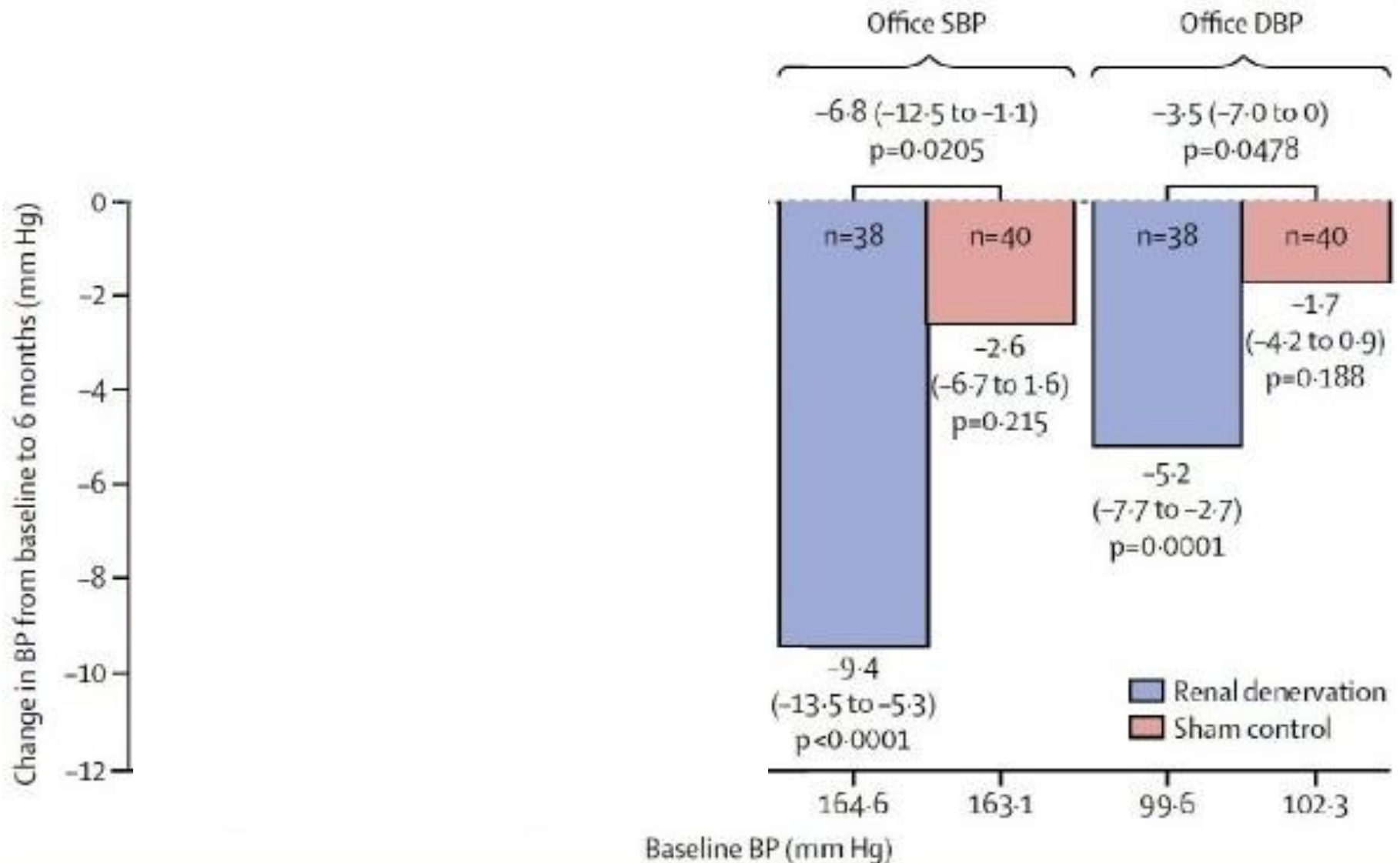
Guide tubes center the catheter in the vessel



Handle with advancement mechanism to deploy the 3 Micro-needles

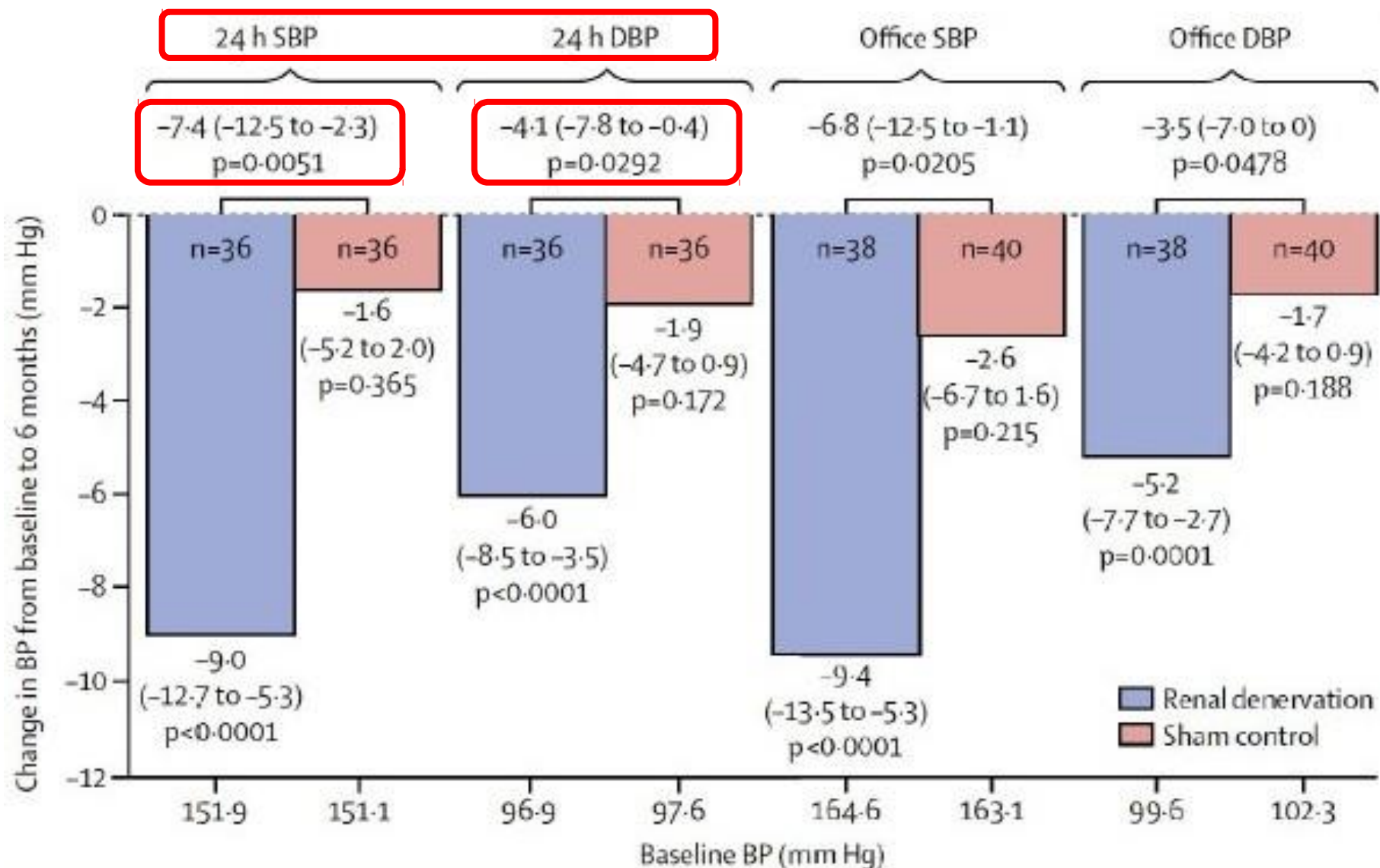
SPYRAL HTN-ON MED

80 pts HTA modérée (1 à 3 antihypertenseurs), à 6 mois

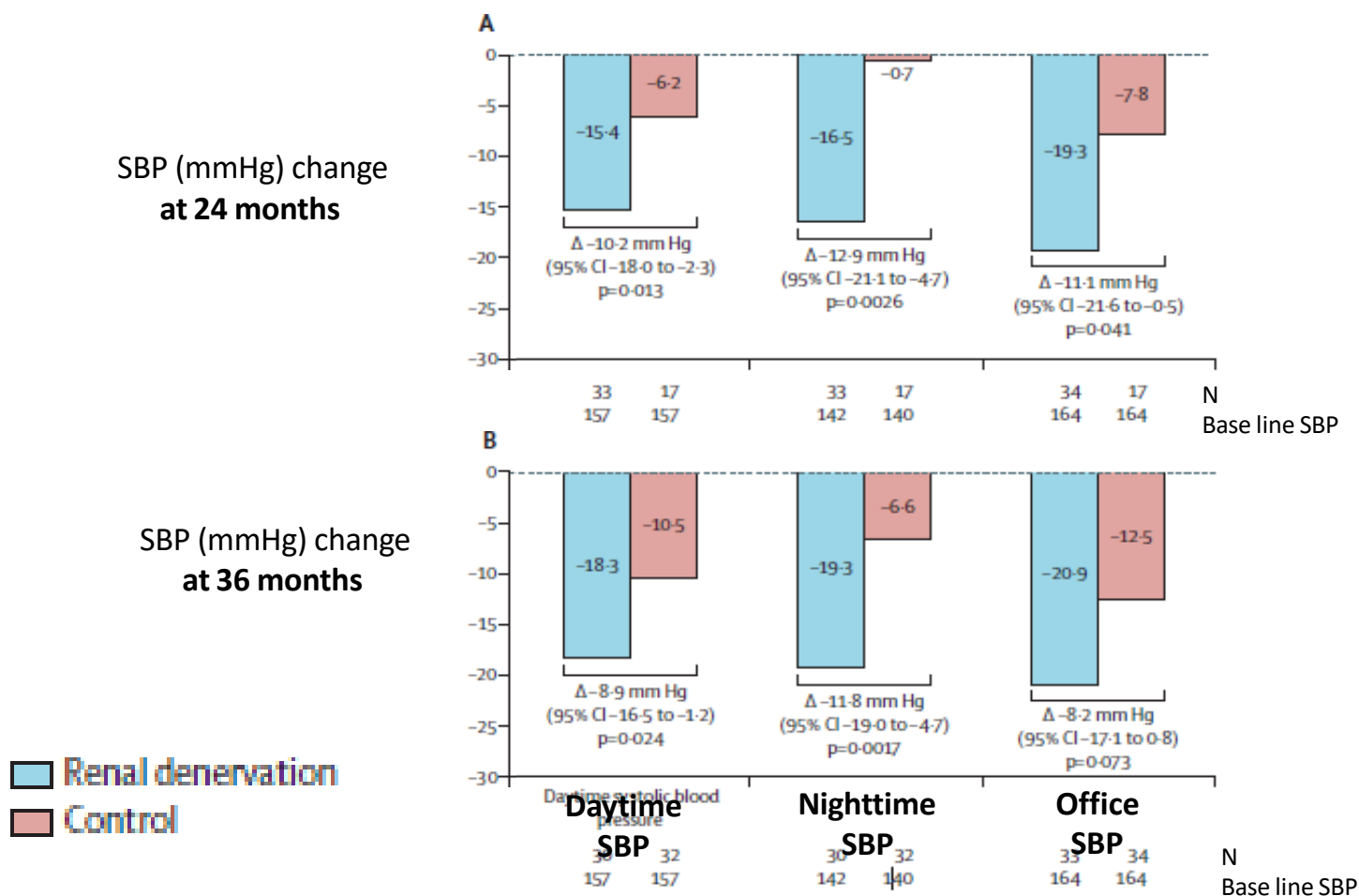


SPYRAL HTN-ON MED

80 pts HTA modérée (1 à 3 antihypertenseurs), à 6 mois



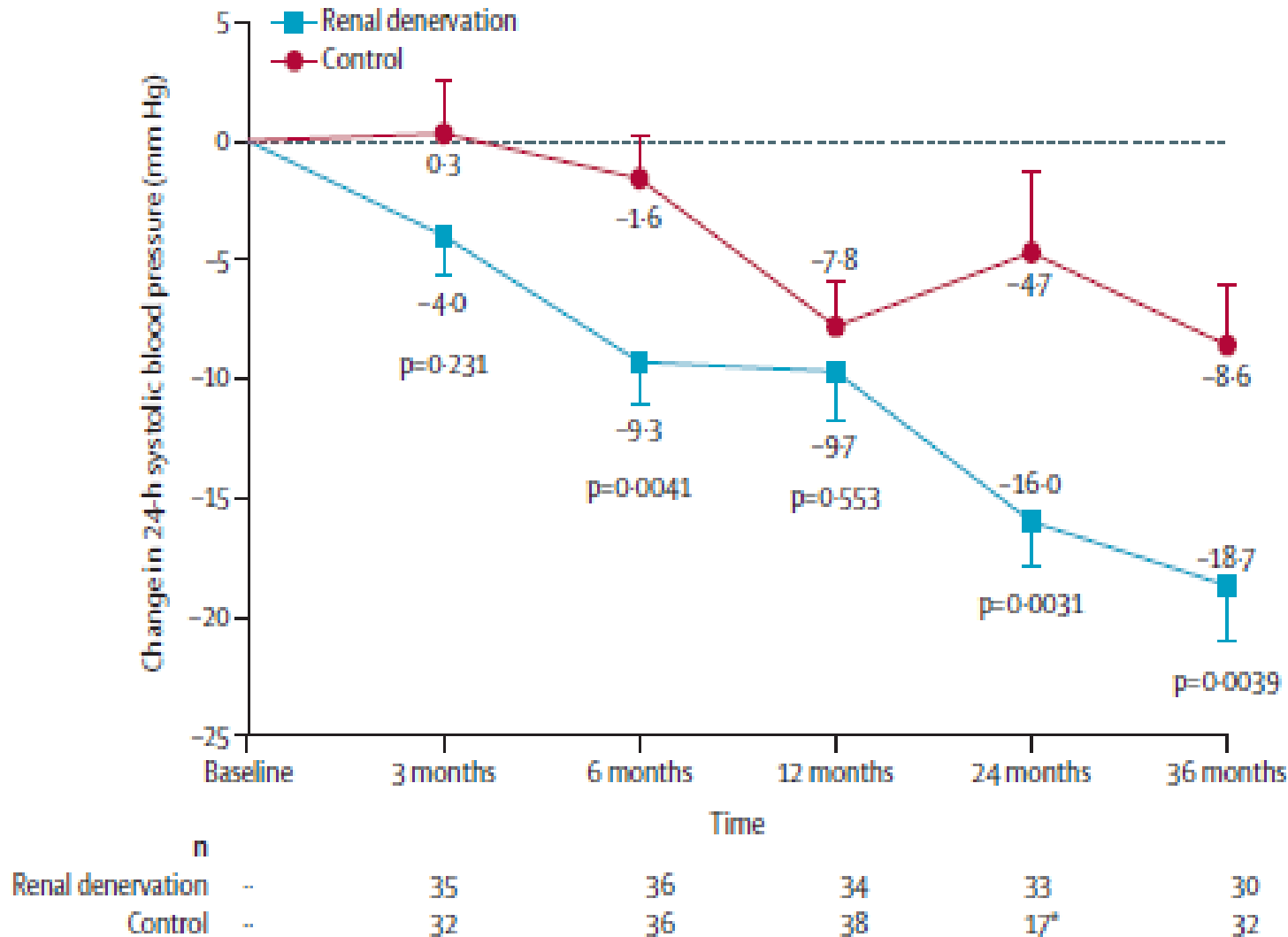
SBP at 24 and 36 months post-procedure (*SPYRAL HTN-ON MED*)



Mahfoud et al. The Lancet 2022

Long-term efficacy and safety of renal denervation in the presence of antihypertensive drugs (*SPYRAL HTN-ON MED*): a randomised, sham-controlled trial. Felix

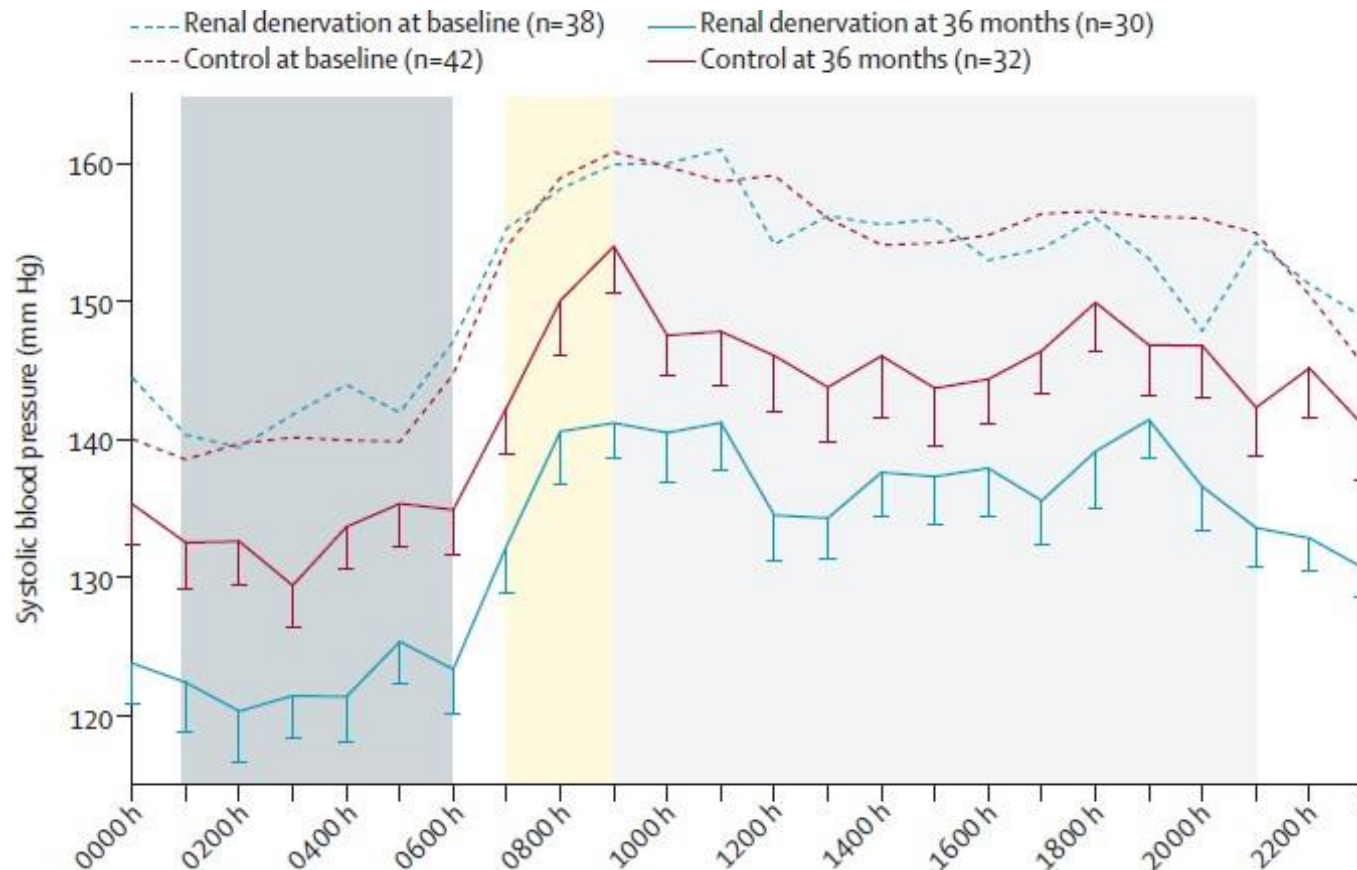
Change in 24-h systolic blood pressure from baseline up to 36 months (SPYRAL HTN-ON MED)



Mahfoud et al. The Lancet 2022

Long-term efficacy and safety of renal denervation in the presence of antihypertensive drugs (SPYRAL HTN-ON MED): a randomised, sham-controlled trial. Felix

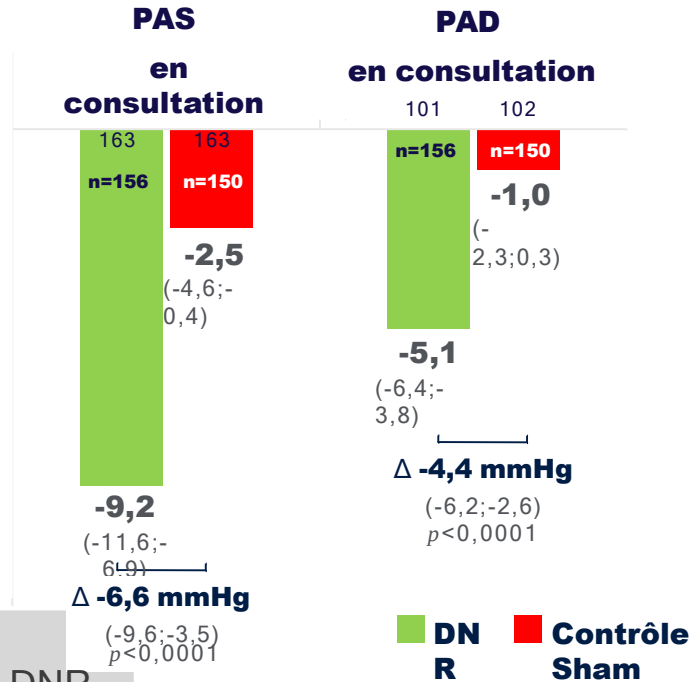
24-h SBP at baseline and 36 months post-procedure (SPYRAL HTN-ON MED)



Mahfoud et al. The Lancet 2022

Long-term efficacy and safety of renal denervation in the presence of antihypertensive drugs (SPYRAL HTN-ON MED): a randomised, sham-controlled trial. Felix

Étude Pivot SPYRAL HTN OFF-MED



Population :

- **n = 331 patients** (166 patients dans le groupe DNR et 165 dans le groupe contrôle Sham) dont 80 issus de l'étude pilote et 251 issus de l'étude pivot

Critères d'inclusion :

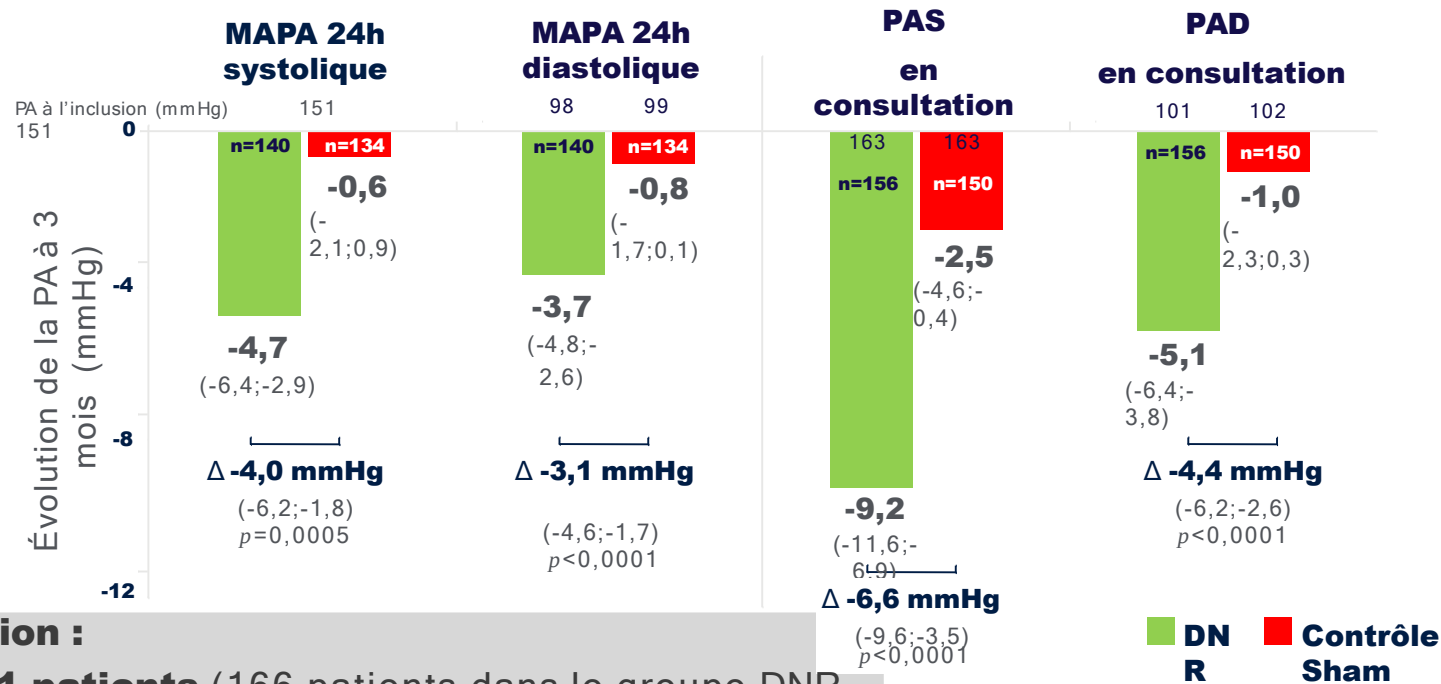
- PAS* comprise entre ≥ 150 et < 180 mmHg
- MAPA PAS 24h de ≥ 140 à < 170
- Patients naïfs ou ayant arrêté les traitements antihypertenseurs

Inclusion

- **PAS consultation ≥ 150 à < 180 mmHg**
- **PAD* ≥ 90 mmHg**
- **MAPA 24h**
- **PAS* de ≥ 140 à < 170 mmHg**

Étude Pivot SPYRAL HTN OFF-MED

À 3 mois, réduction significative de la PAS 24h (MAPA) dans le groupe DNR vs le groupe Sham.



Population :

- **n = 331 patients** (166 patients dans le groupe DNR et 165 dans le groupe contrôle Sham) dont 80 issus de l'étude pilote et 251 issus de l'étude pivot

Critères d'inclusion :

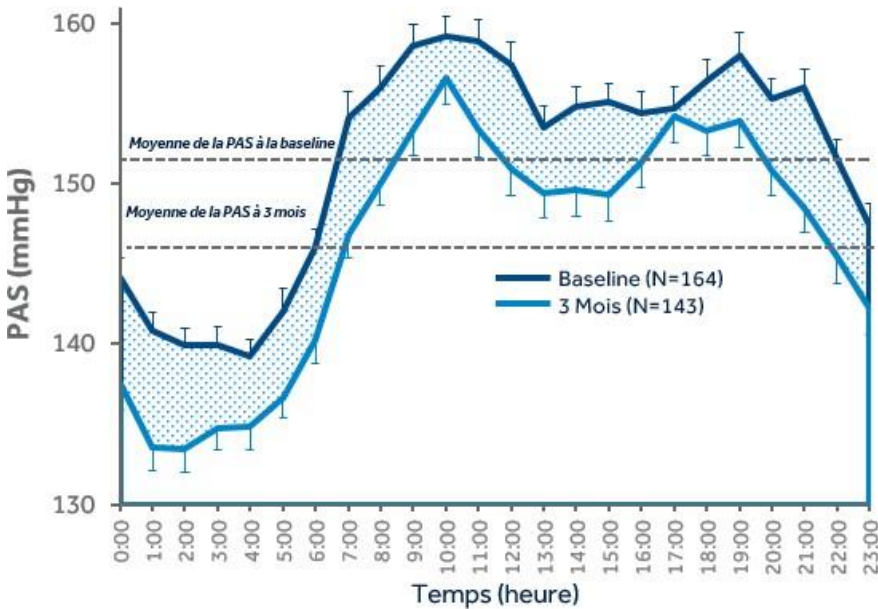
- PAS* comprise entre ≥ 150 et < 180 mmHg
- MAPA PAS 24h de ≥ 140 à < 170
- Patients naïfs ou ayant arrêté les traitements antihypertenseurs

Inclusion

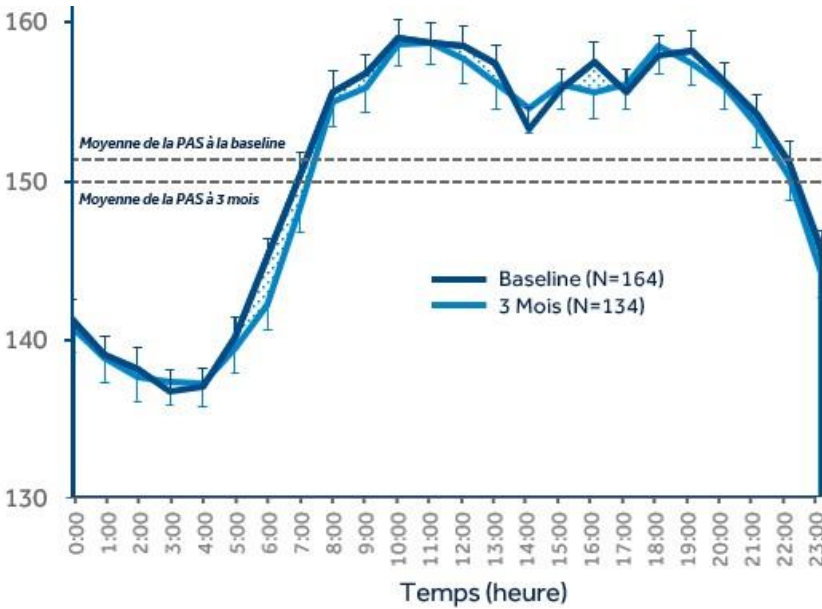
- **PAS consultation ≥ 150 à < 180 mmHg**
- **PAD* ≥ 90 mmHg**
- **MAPA 24h PAS* de ≥ 140 à < 170 mmHg**

Étude pivot SPYRAL HTN OFF-MED : Évolution de la MAPA systolique à 3 mois

Dénervation rénale



Contrôle Sham



DNR	Inclusion	3 mois	p
Moyenne (DS) de la PAS sur la période nocturne, mmHg (22h – 7h)	143 (10)	138 (13)	<0,0001

Contrôle Sham	Inclusion	3 mois	p
Moyenne (SD) de la PAS sur la période nocturne, mmHg (22h – 7h)	142 (11)	141 (10)	0,59

Étude pivot SPYRAL HTN OFF-MED : traitements antihypertenseurs

	DNR (N = 166)	Contrôle Sham (N = 165)	P
Critère d'échappement, n (%) (<3 mois après la randomisation)	16 (9,6 %)	28 (17,0 %)	0,049

*Escape criteria : office SBP $\geq$ 180 mmHg or investigator discretion

2x Plus de patients du groupe Sham nécessitent des traitements antihypertenseurs selon les critères d'échappement définis par le protocole

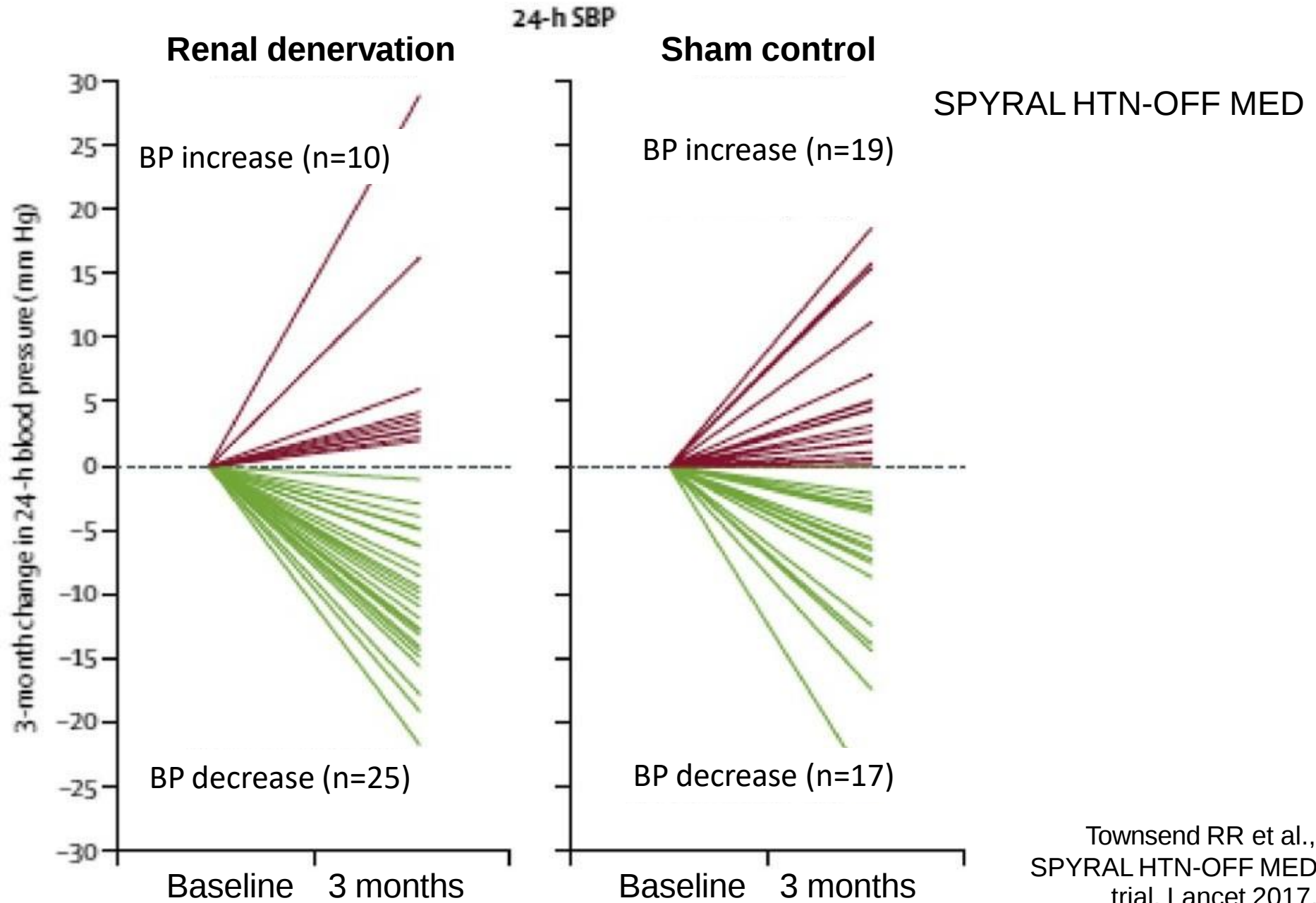
3x Plus de patients du groupe Sham vs DNR (15 vs 5) qui ne répondent plus au traitement selon le critère d'échappement ont une PAS $\geq$ 180 mmHg

Étude pivot SPYRAL HTN OFF-MED : Résultats du critère principal de sécurité à 3 mois

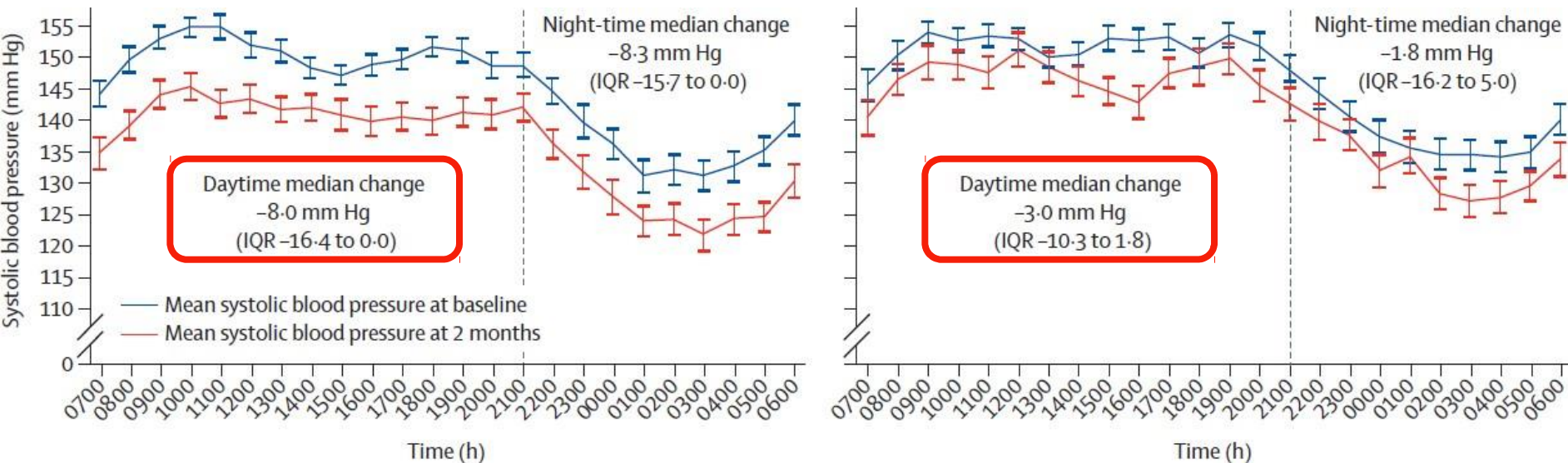
<i>n (%)</i>	<i>DNR (n = 165)</i>	<i>Contrôle Sham (n = 165)</i>
Nouvel infarctus du myocarde	0	0
Nouvel AVC	0	1 (0,6%)
Évènements indésirables majeurs	1 (0,6%)	0
Décès	0	0
Insuffisance rénale terminale récente	0	0
Evènement embolique significative lié à l'atteinte d'un organe cible	0	0
Perforation ou dissection de l'artère rénale nécessitant une intervention	0	0
Complications vasculaires	0	0
Hospitalisation pour crise / urgence hypertensive	1 (0,6%)	0
Saignement majeur (TIMI)	0	0
Augmentation > 50% de la créatininémie	0	0

**Aucun
événements
majeur lié à
la procédure
dans le
groupe DNR
à 3 mois.**

Responders and non-responders in the renal denervation and sham control groups.



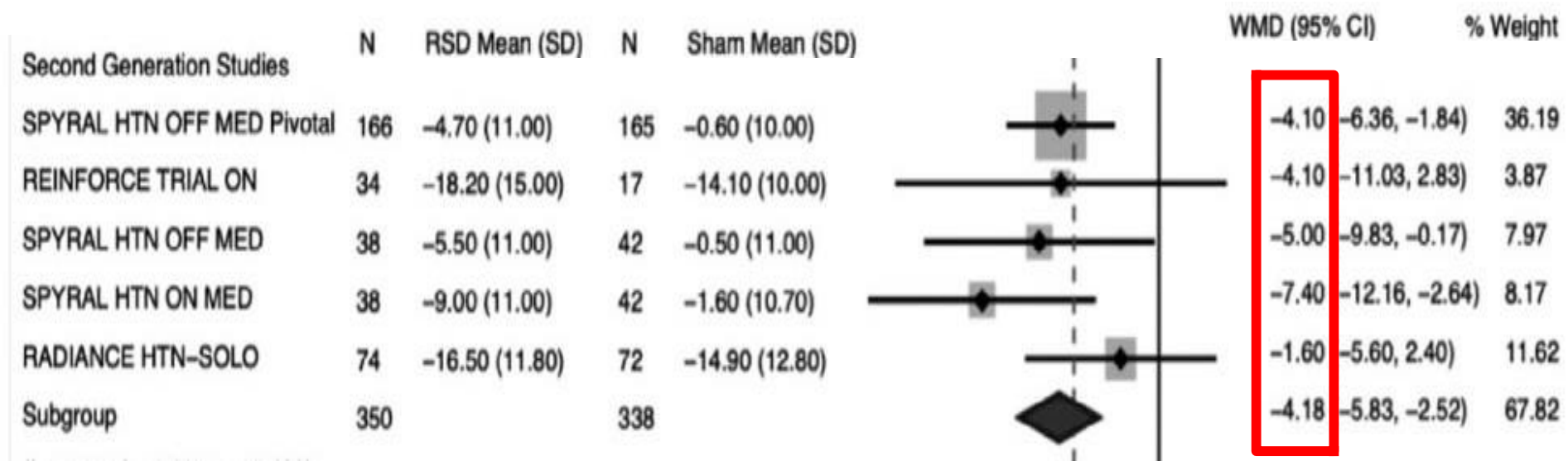
Ultrasound renal denervation for hypertension resistant to a triple medication pill (RADIANCE-HTN TRIO)



69 patients in the renal denervation group and 67 in the sham procedure group

The state of renal sympathetic denervation for the management of patients with hypertension: A systematic review and meta-analysis

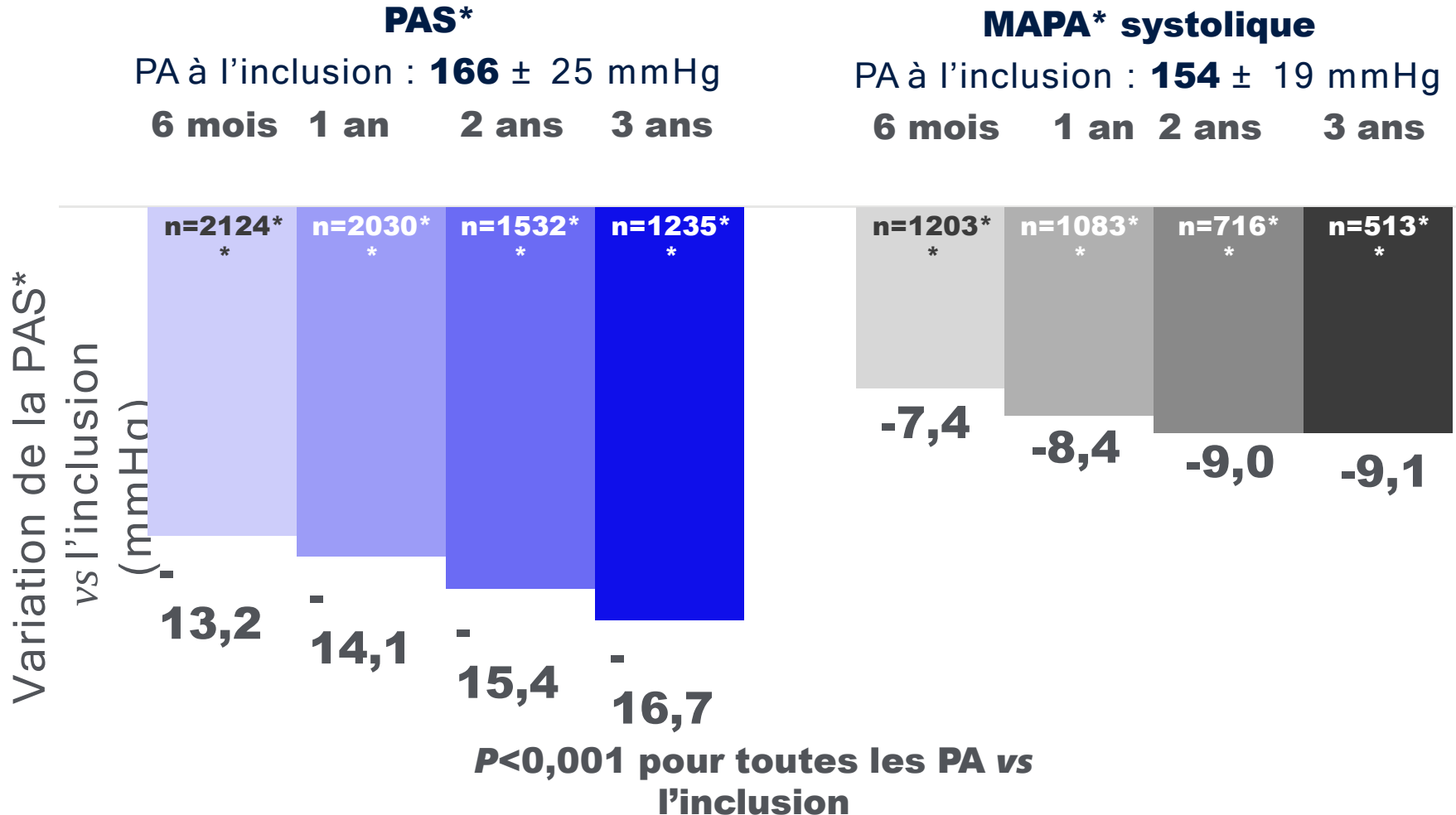
SBP 24 h



Although the observed magnitude of BP reduction achieved by RSD may appear small, studies have shown that even a **2-mmHg reduction in mean SBP is associated with 10% reduction in stroke mortality and 7% reduction in cardiovascular mortality.**

Le registre GSR

Système Symplicity™ (Flex™ puis Spyral™) chez 3 000 patients HTA



Mahfoud F. Application of the win ratio to analyse blood pressure reduction in the Global SYMPPLICITY Registry. Euro PCR 2021

Le registre GSR : taux d'événements indésirables à 3 ans

Table 4 Safety results using Kaplan–Meier time-to-event analysis

	6 months (number at risk ^a : 2237)	1 year (number at risk ^a : 2112)	2 years (number at risk ^a : 1917)	3 years (number at risk ^a : 1345)
Death	0.5 (10)	1.3 (28)	2.8 (54)	4.1 (59)
Cardiovascular events				
Cardiovascular death	0.3 (6)	0.8 (16)	1.5 (28)	2.0 (29)
Stroke	0.7 (15)	1.3 (27)	2.1 (41)	3.2 (47)
Hospitalization for new onset heart failure	0.7 (16)	1.1 (24)	2.0 (38)	3.2 (46)
Hospitalization for atrial fibrillation	0.7 (15)	1.5 (32)	2.4 (46)	3.0 (45)
Hospitalization for hypertensive crisis/hypertensive emergency	0.8 (17)	1.1 (24)	1.8 (36)	2.6 (40)
Myocardial infarction	0.7 (16)	1.1 (23)	1.6 (31)	2.2 (33)
Renal events				
New onset end-stage renal disease	0.2 (4)	0.4 (9)	1.0 (19)	1.6 (23)
Serum creatinine elevation >50% mg/dL	0.4 (9)	0.9 (19)	1.2 (24)	1.5 (24)
New artery stenosis (>70% diameter stenosis)	0.05 (1)	0.1 (3)	0.2 (4)	0.3 (4)
Post-procedural events				
Non-cardiovascular death	0.1 (2)	0.3 (7)	1.0 (19)	1.6 (22)
Renal artery reintervention	0.2 (5)	0.4 (8)	0.4 (9)	0.6 (10)

Data are presented as Kaplan–Meier estimate % (number of events).

^aNumber at risk at the start of each new follow-up period.

Plusieurs études => la DNR diminue l'HTA

- Avec ou sans traitement antihypertenseur
- En MAPA et en PA de consultation
- Faible risque de complication
- Effet qui se maintient à 3 ans
- Diminution modeste de la PA mais cliniquement significative
- Résultats hétérogènes avec de très bons répondeurs à la DNR
- Quelque soit l'observance du patient

**Diminution
de l'activité sympathique**

⇒ HTA

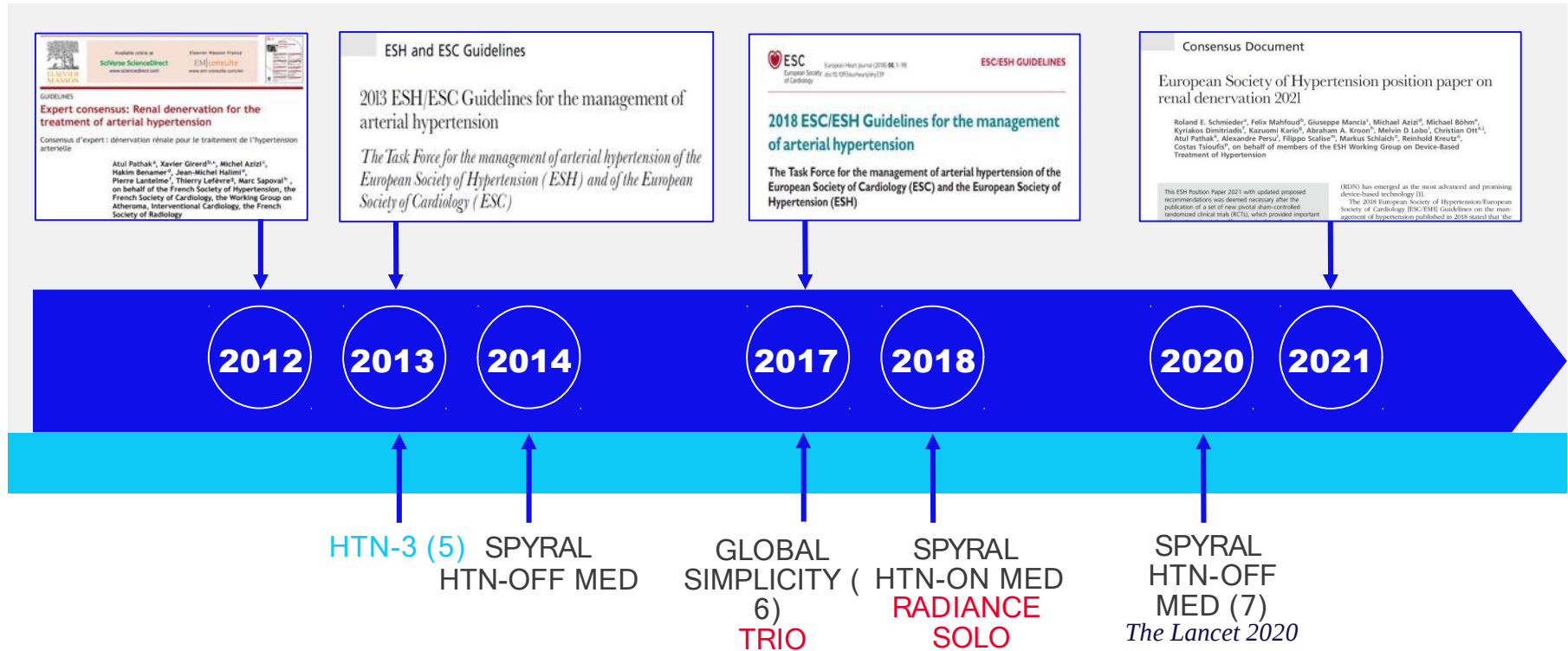
⇒ Insuffisance cardiaque ?

⇒ AC/FA ?

⇒ Syndrome métabolique ?

Consensus Recommendations

Guidelines



1. Pathak A, *et al.* Arch Cardiovasc Dis 2012;105(6-7):386-93.
2. Mancia G, *et al.* J Hypertens. 2013;31(7):1281-357.
3. Williams B, *et al.* 2018 ESC/ESH Guidelines for hypertension.
4. Schmieder RE, *et al.* JHypertens 2021;39(9):1733-1741.
5. Bhatt DL, *et al.* N Engl JMed 2014;370:1393-401.
6. Mahfoud F, *et al.* J Am Coll Cardiol 2020;75:2879-88
7. Böhm M, *et al.* Lancet 2020;395(10234):1444-51.

Consensus Document

European Society of Hypertension position paper on renal denervation 2021

POSITIONNEMENT SEPTEMBRE 2021

1. La **DNR représente une option thérapeutique basée sur des preuves** dans l'hypertension, en complément des mesures hygiéno-diététiques et des médicaments antihypertenseurs.
2. La DNR élargit les options thérapeutiques pour atteindre le premier objectif du traitement de l'HTA : réduire efficacement une pression artérielle élevée et atteindre les chiffres cibles. La DNR contribue à **améliorer le pronostic cardiovasculaire** des patients hypertendus.
3. La DNR est considérée comme une **procédure endovasculaire sûre**, avec peu de risque à court ou à long terme, d'après les données disponibles jusqu'à 3 ans.
4. La DNR représente une **option alternative ou complémentaire**, sans compétition avec les autres stratégies thérapeutiques.
5. Un **parcours structuré est recommandé** pour l'utilisation de la DNR en pratique quotidienne.
6. L'avis et les préférences des patients ainsi que le stade de la maladie hypertensive devraient être pris en considération dans le cadre d'une **prise de décision partagée** exposant les différentes options de traitement dont la dénervation rénale et conduisant à une stratégie thérapeutique individualisée.

Consensus Document

European Society of Hypertension position paper on renal denervation 2021

Questions en suspens en 2021 - 2022

1. **Prédicteurs** de la réponse tensionnelle à la dénervation rénale ?
2. Prédicteurs de l'efficacité de la procédure RDN ?
3. Comparaison directe de **différentes technologies d'ablation** ?
4. Durabilité à long terme de l'abaissement de la PA et de la sécurité **au-delà de 3 ans**
5. Sécurité chez les patients avec un **DFG <45 ml/min pour 1,73 m²**
6. Essais cliniques randomisés dans les **comorbidités hypertensives** (par exemple, maladie rénale chronique, fibrillation auriculaire, insuffisance cardiaque)
7. Analyse coût-efficacité basée sur des essais pivots
8. Point de vue des patients, préférence thérapeutique et qualité de la vie

Décrets, arrêtés, circulaires

TEXTES GÉNÉRAUX

MINISTÈRE DE LA SANTÉ ET DE LA PRÉVENTION

Arrêté du 14 décembre 2022 relatif à la prise en charge transitoire de certains produits et prestations en application de l'article L. 165-1-5 du code de la sécurité sociale

INDICATION PRISE EN CHARGE:

Patients hypertendus **non contrôlés** malgré un traitement bien conduit incluant au moins une **quadrithérapie antihypertensive** selon les recommandations en vigueur et en **l'absence d'hypertension artérielle secondaire identifiée**.

MODALITÉS DE PRESCRIPTION ET D'UTILISATION:

Le patient doit présenter une hypertension artérielle non-contrôlée après **avis multidisciplinaire**. Les causes d'hypertension secondaire doivent avoir été recherchées et exclues.

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

RDN is an adjunct treatment option

- in uncontrolled resistant hypertension
- in patients who are unable to tolerate antihypertensive medications in the long term

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

RDN is an adjunct treatment option

- in uncontrolled resistant hypertension
- in patients who are unable to tolerate antihypertensive medications in the long term

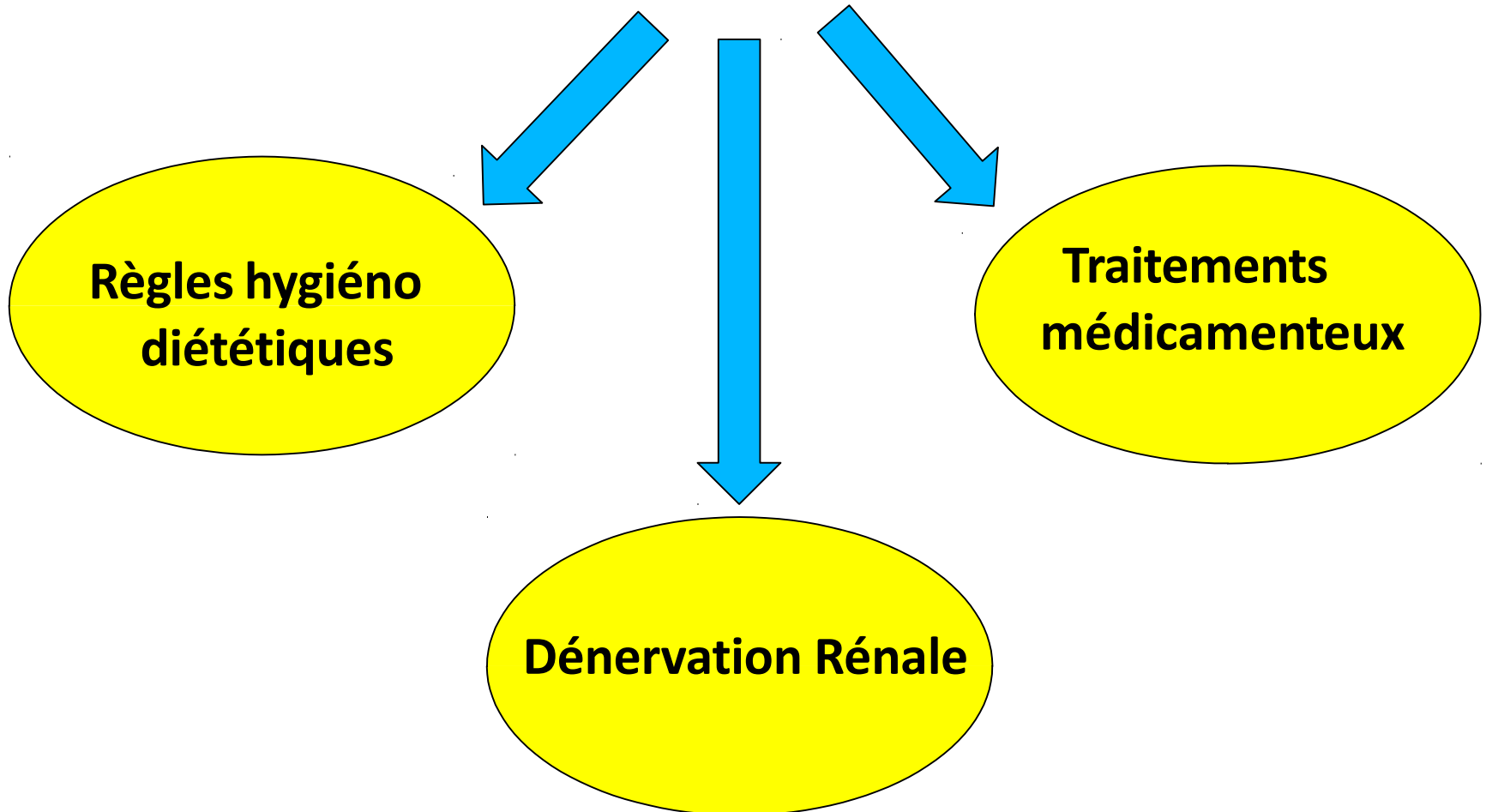
A shared decision-making process is a key feature and preferably includes a **patient** who is well informed on the benefits and limitations of the procedure.

Multidisciplinary hypertension teams involving hypertension experts and interventionalists evaluate the indication and facilitate the RDN procedure.

Stratégie à Grenoble

Prise en charge de l'HTA

Éliminer une HTA secondaire



DNR : Patients potentiellement bénéficiaires

- HTA sévère (sytolo diastolique) non contrôlée
- Confirmée par MAPA / automesure
- Après élimination d'une HTA secondaire
 - => Vraie HTA résistante
 - => Mauvaise observance persistante
 - => Mauvaise tolérance aux traitements médicamenteux
- Patient pas trop âgé, à haut risque CV
- Patient motivé, informé des bénéfices / risques
- Si possible dans le cadre d'une étude sinon registre
- En l'absence de CI
- Indication validée de façon pluridisciplinaire (RCP HTA)

Dénervation rénale au CHU de Grenoble

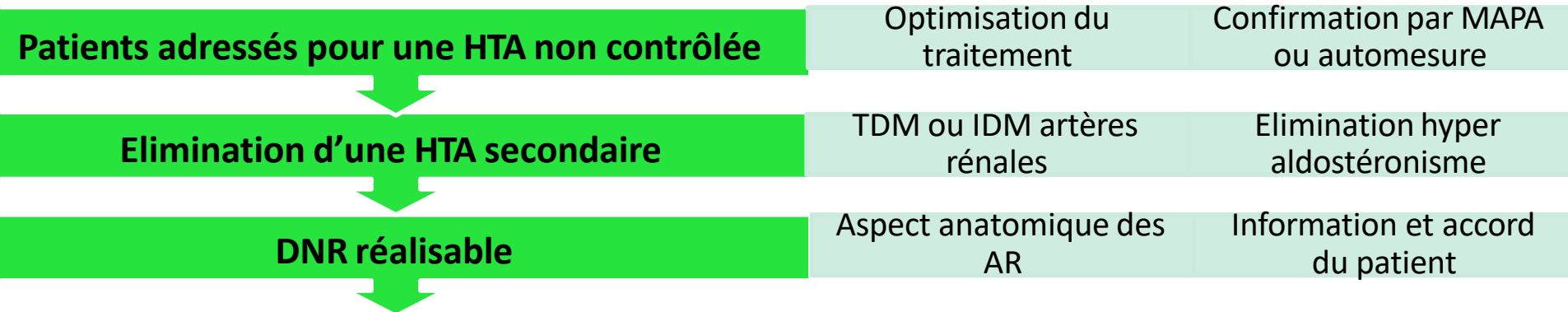
Dénervation rénale au CHU de Grenoble



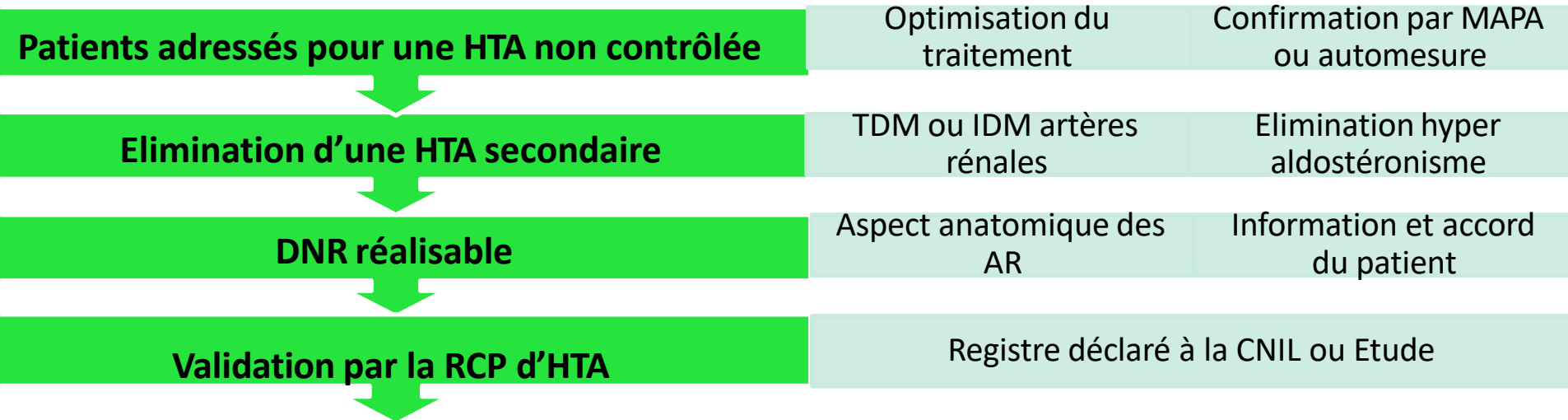
Dénervation rénale au CHU de Grenoble



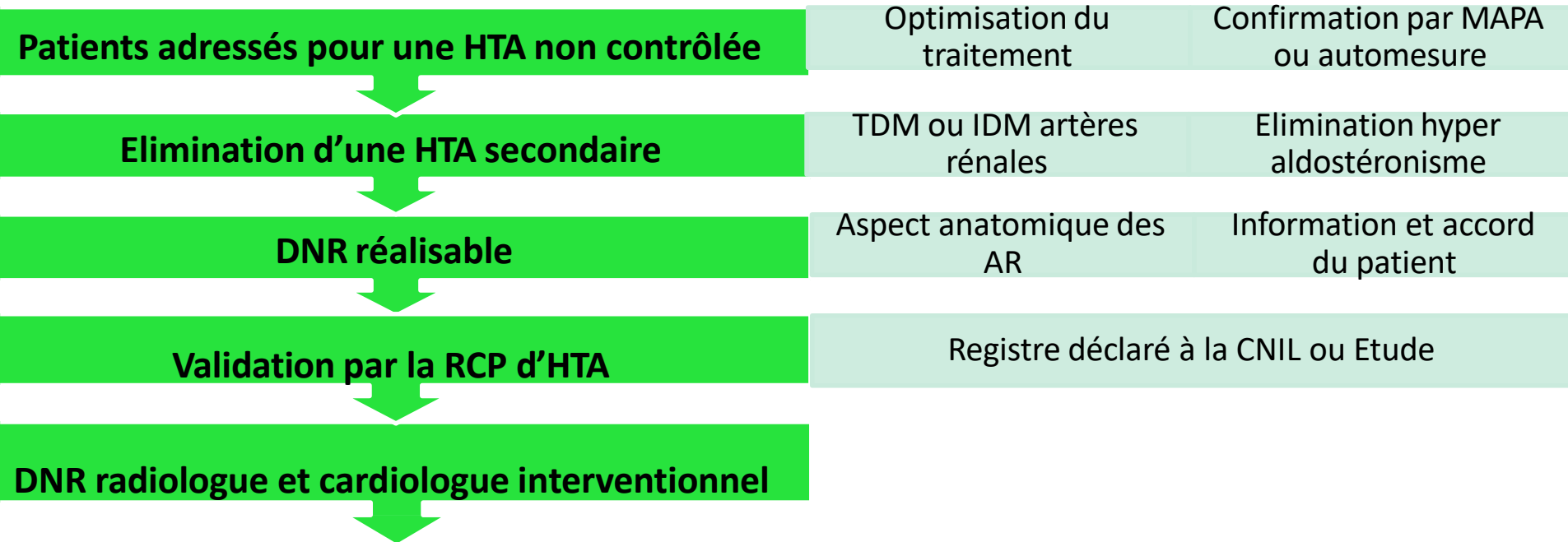
Dénervation rénale au CHU de Grenoble



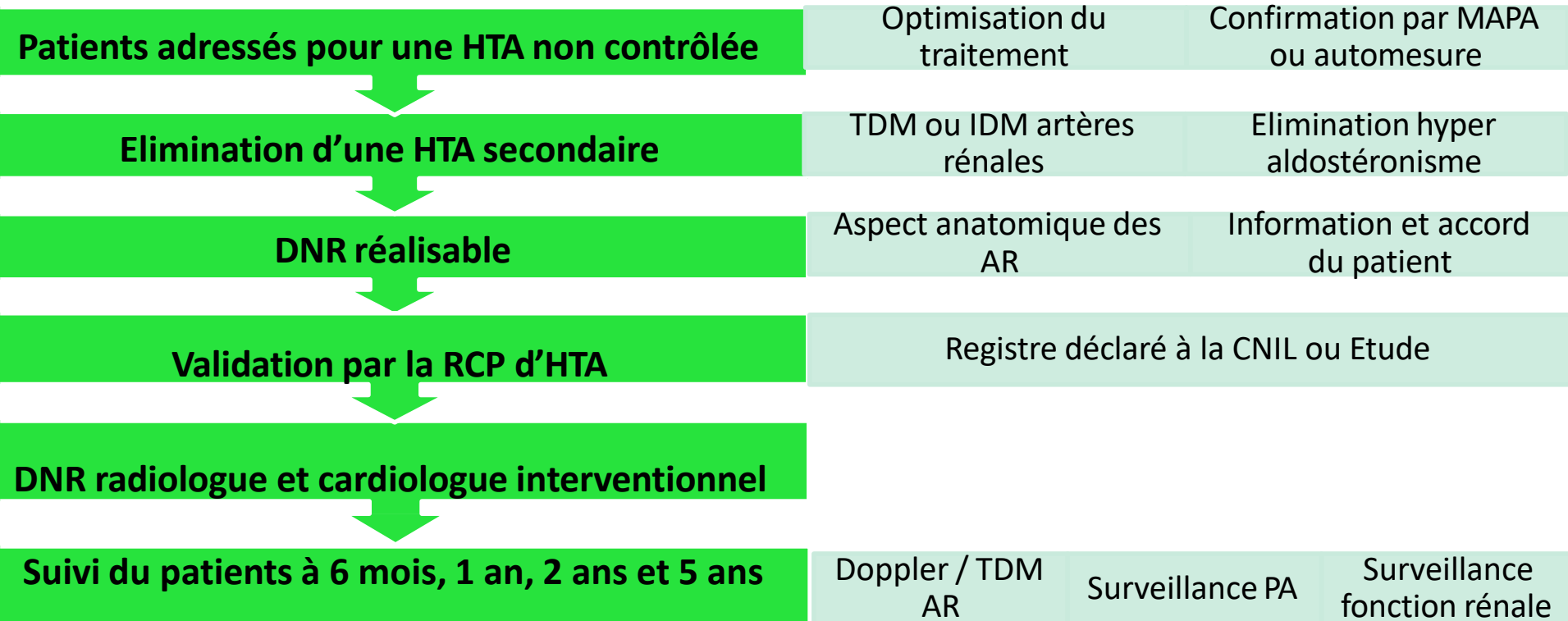
Dénervation rénale au CHU de Grenoble



Dénervation rénale au CHU de Grenoble



Dénervation rénale au CHU de Grenoble



Mr BJ né en 1966

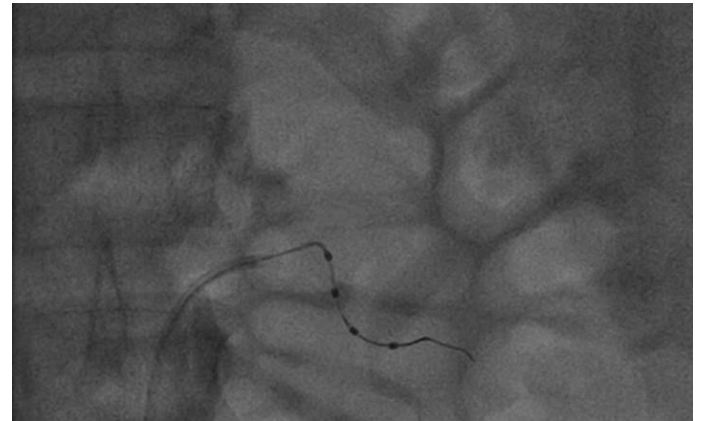
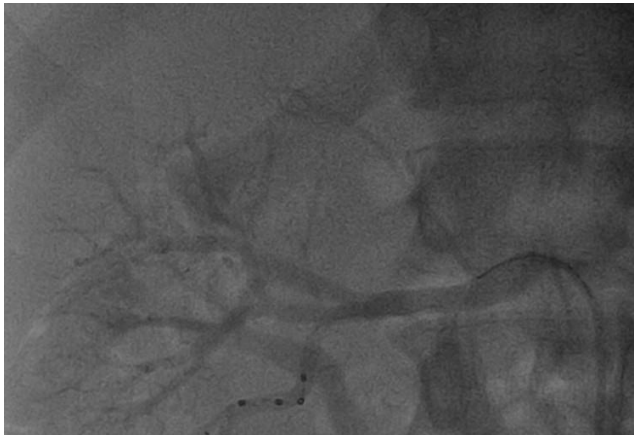
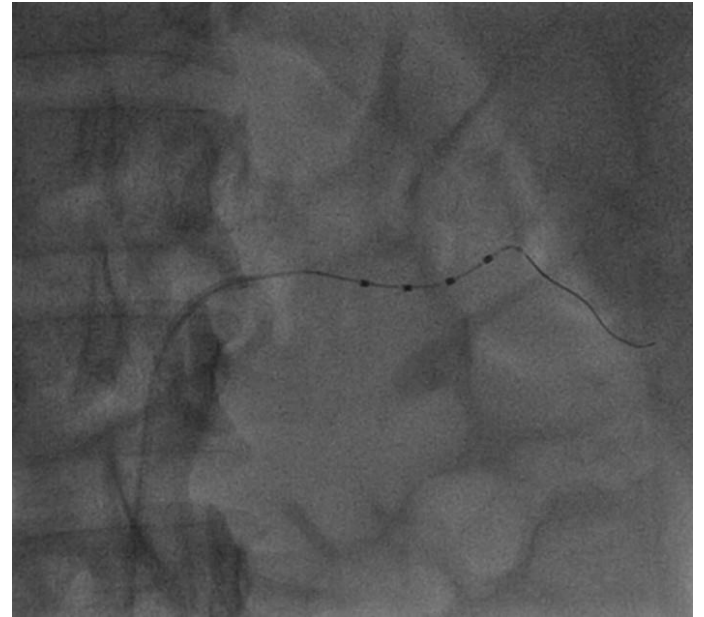
HTA sévère avec un bilan étiologique sans argument pour une HTA secondaire

- Cardiopathie hypertrophique hypertensive confirmée en IRM
- Fonction rénale altérée (créat 144 $\mu\text{mol/l}$ DFG 47 ml/mn/m²).

Traitement inchangé :

Amlodipine 10mg,
Valsartan 160 mg,
HTZ 25mg,
Furosemide 20 mg,
Bisoprolol 2,5 mg

Dénervation rénale par radio-fréquence (03/01/21)



15 tirs dans l'AR Gche (3 collatérales)
14 tirs dans l'AR Dte (3 collatérales)

Mr BJ né en 1966

13/12/2021 MAPA **moyenne de jour : 167 / 83 mmHg**
 nuit : 169 / 81 mmHg
 24h : 167 / 82 mmHg

=> DNR

08/07/2022 MAPA **moyenne de jour : 138 / 70 mmHg**
 moyenne de nuit : 146 / 71 mmHg
 24h : 142 / 70 mmHg

L'hypertension artérielle systolique n'est pas contrôlée mais on note une amélioration de la MAPA par rapport à celle de décembre 2021.

Le 28 juin 2022 , créat. à 148 $\mu\text{mol/l}$ correspondant DFG à 45 ml/mn/m² avec une kaliémie à 4.6 mmol/l => Bio inchangée par rapport à nov 2021

L'effet de la dénervation rénale est connu pour être progressif sur plusieurs mois et on peut espérer que l'amélioration de la pression artérielle se poursuive.

