

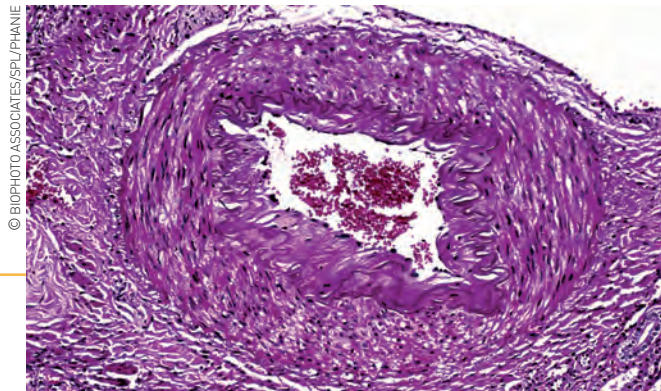
NOUVEAUX CAPSULES

L'hypertension à bout de nerfs

Chaque année, l'hypertension tue 100 à 120 000 personnes en France. Malgré les traitements, elle n'est contrôlée que chez 50 % des patients suivis. Une technique révolutionnaire de dénervation devrait permettre une réduction significative de la tension artérielle. Et demain celle de l'insuffisance rénale ou du diabète.

En 2025, le nombre d'hypertendus dans le monde aura atteint 1,5 milliard d'individus. Ils sont actuellement 12 millions en France. Responsable de près de la moitié des accidents cardiaques et vasculaires cérébraux, l'hypertension constitue l'un des principaux problèmes de santé publique. Elle est due à une hyperactivité du système nerveux sympathique qui intervient dans la régulation d'un grand nombre de fonctions autonomes de l'organisme : respiration, digestion, fréquence cardiaque, pression artérielle... Elle est donc impliquée dans la genèse d'un certain

l'acidité dans le sang, diminution de l'apport en oxygène, baisse du débit rénal, contrainte pariétale mécanique...), il envoie un signal de détresse au cerveau, qui active le système nerveux sympathique et l'organisme réagit... en augmentant la pression sanguine ! Cette communication dans les deux sens, entre le cerveau et le rein, entretient l'hyperactivité du système nerveux sympathique. « Si on rompt cette communication, on peut éviter l'augmentation de la pression artérielle. C'est la base de la dénervation rénale », explique Atul Pathak (☛), cardiologue et pharmacologue au CHU de Toulouse. En pratique, l'intervention dure 45 minutes sous anesthésie locale et consiste en une lésion partielle des fibres du système nerveux sympathique autour de l'artère rénale. « Pour cela, on utilise un cathéter dont l'extrémité est dotée d'une sonde chauffante. On l'introduit par l'artère fémorale jusqu'à l'artère rénale. Une fois la paroi de celle-ci atteinte, le cathéter va chauffer en émettant des courants de radiofréquence et créer une rupture des fibres sympathiques qui courent à l'extérieur de l'artère, au niveau de l'adventice, la couche externe de la paroi », décrit Atul Pathak.



© BIOPHOTO ASSOCIATES/SPL/PHANIE

Hypertrophie des parois d'un vaisseau sanguin rénal due à une hypertension

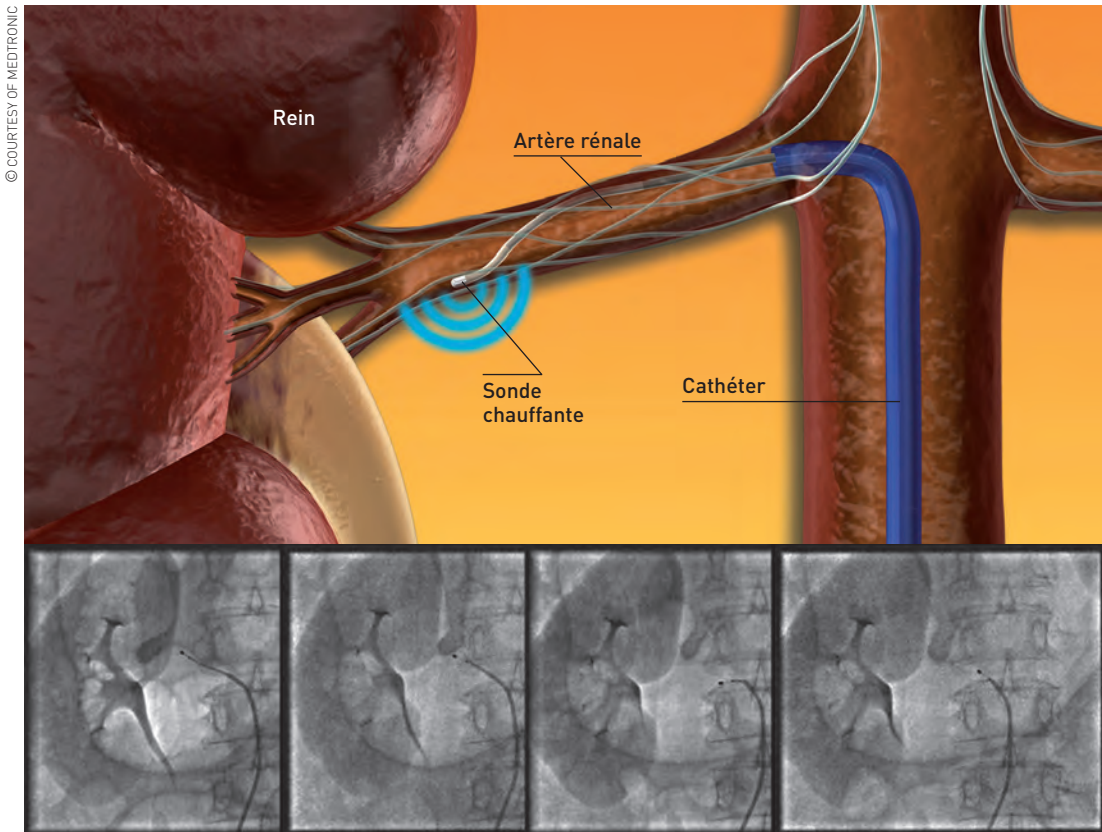
nombre de maladies (hypertension, diabète, insuffisance cardiaque...). Mais durant ces dix dernières années, les chercheurs ont fait une découverte majeure : ils ont mis au jour le rôle primordial joué par le rein au sein de ce système. En effet, ce dernier est connecté au cerveau via les fibres sympathiques qui cheminent le long de la colonne vertébrale. Chez les personnes hypertendues, l'hyperactivité sympathique agit au niveau du rein en favorisant, entre autres, la vasoconstriction de l'artère rénale ou la rétention d'eau et de sel qui, à leur tour, contribuent à l'augmentation de la pression sanguine. De son côté, quand le rein est défaillant ou détecte une situation de stress dans l'organisme (augmentation de

Une technique empirique...

Deux études internationales (*Symplcity HTN-1* et *Symplcity HTN-2*), menées par l'équipe de Murray Esler à Melbourne, ont permis d'évaluer les effets de cette dénervation chez des patients ayant une hypertension résistante, c'est-à-dire non contrôlée, malgré plusieurs traitements. Les résultats ont montré une diminution de la pression artérielle dès le troisième mois, et une stabilisation de la tension jusqu'à 36 mois après l'intervention. Aucune réinnervation fonctionnelle du rein n'a été détectée à moyen terme, ni aucune complication grave. Un

troisième essai mené par la même équipe, *Symplcity HTN-3*, est en cours sur 500 patients avec un groupe contrôle, afin de valider définitivement l'intérêt de la technique.

Cependant, pour 10 % des patients opérés, l'intervention se révèle vaine. « Un des problèmes majeurs de cette méthode est que vous n'avez aucun moyen de savoir si votre geste a été efficace avant trois mois, lorsqu'une baisse de la tension peut éventuellement s'observer », souligne Atul Pathak. La technique est encore empirique : les lésions des fibres sont provoquées de façon probabiliste. » Et il n'y a pas de bio-marqueurs ou d'outils d'imagerie qui permettent de vérifier si les nerfs ont été correctement lésés.



Dénervation rénale : le cathéter *Simplicity* (ci-dessous) envoie des courants de radiofréquence sur la paroi de l'artère rénale.



Mise en place et retrait de la sonde de dénervation (petite boule opaque au bout du tuyau)

Actuellement une vingtaine de sociétés privées développent des cathéters de dénervation pour améliorer cette technique : soit avec des multi-électrodes, c'est-à-dire plusieurs cibles de lésion en une seule opération, soit avec des cathéters à ultrasons qui vont générer un anneau de lésion. « Nous sommes le seul centre européen à les tester, dans le cadre d'un essai clinique REALISE mené en collaboration avec Xavier Girerd et Gilles Montalescot à la Pitié-Salpêtrière. »

... à recadrer dans des essais cliniques

Et combien coûte l'opération ? Justement, une autre étude française, financée par le programme de soutien aux techniques innovantes et coûteuses (STIC) et réalisée à l'Hôpital européen Georges-Pompidou, sous la coordination de Marc Sapoval et Michel Azizi, devrait établir le rapport coût/efficacité de la technique. Pour Atul Pathak, les résultats devraient permettre une utilisation clinique généralisée de ce protocole d'ici 24 à 36 mois, mais il faut rester extrêmement vigilant. « Il y a actuellement dans le monde 5 000 patients traités par cette méthode, et seulement 250 l'ont été dans le cadre d'essais cliniques. Cela signifie que la technique est en train de dépasser la science : elle est pratiquée hors cadre clinique. Dans le contexte actuel du principe de précaution, attendons la fin des essais pour

“ Si on rompt la communication entre cerveau et rein, on peut éviter l'augmentation de la pression artérielle „

utiliser cette opération avec de bons standards. Il est indispensable de cadrer le geste : “chez qui je dénerve, comment je dénerve” », souligne le chercheur. En France, un consensus

d'experts a donc été mis en place par les Sociétés françaises d'hypertension artérielle de cardiologie et de radiologie afin de définir une procédure d'utilisation et d'établir un registre spécifique de tous les patients ayant bénéficié de cette dénervation rénale. « Pour notre institution et notre équipe Inserm, c'est une belle histoire et un beau programme de recherche translationnelle, confie Atul Pathak. Nous sommes partis d'une approche expérimentale à partir de modèles de synapses neuro-cardiaques in vitro, en passant par des modèles animaux pour arriver aujourd'hui à une approche clinique et épidémiologique, où nous mettons la science au service des patients afin d'améliorer leur qualité de vie et leur espoir clinique. » Une belle histoire qui n'est pas près de s'arrêter puisque cette technique révolutionnaire ne devrait pas se limiter à l'hypertension. Dans les mois à venir, quelques patients souffrant d'insuffisance cardiaque seront opérés au CHU de Toulouse. Il est, en effet, possible d'envisager l'utilisation de la dénervation pour traiter d'autres maladies chroniques dans lesquelles une hyperactivation du système sympathique intervient, comme l'insuffisance rénale, le diabète ou encore l'apnée du sommeil. ■

Natacha Bitton

► Atul Pathak : unité 1048 Inserm/ Université Toulouse III-Paul Sabatier, Institut des maladies métaboliques et cardiovasculaires

► A.Pathak et al. *Archives of Cardiovascular Disease*, juin-juillet 2012 (en ligne) doi:10.1016/j.acvd.2012.03.005