

UNIVERSITÉ DE LIMOGES

Faculté de Pharmacie

ANNÉE 2015

THÈSE N°

**Les effets de la dénervation rénale sympathique  
sur l'activité sympathique chez des patients  
insuffisants cardiaques et insuffisants rénaux**

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

obtenue après soutenance

du Mémoire du DIPLOME d'ETUDES SPECIALISEES

de PHARMACIE option Pharmacie Hospitalière Pratique et Recherche

présentée et soutenue publiquement

le 4 Septembre 2015

par

**Charlotte MOREL**

Née le 6 Janvier 1987, à Toulouse

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. le Professeur Franck Saint-Marcoux.....Président  
M. le Professeur Atul Pathak .....Directeur de thèse  
Mme le Professeur Brigitte Sallerin.....Juge  
Mme le Docteur Elodie Divol .....Juge  
Mr le Docteur Fabien Despas .....Juge



UNIVERSITÉ DE LIMOGES

Faculté de Pharmacie

ANNÉE 2015

THÈSE N°

**Les effets de la dénervation rénale sympathique  
sur l'activité sympathique chez des patients  
insuffisants cardiaques et insuffisants rénaux**

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

obtenue après soutenance

du Mémoire du DIPLOME d'ETUDES SPECIALISEES

de PHARMACIE option Pharmacie Hospitalière Pratique et Recherche

présentée et soutenue publiquement

le 4 Septembre 2015

par

**Charlotte MOREL**

Née le 6 Janvier 1987, à Toulouse

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. le Professeur Franck Saint-Marcoux.....Président  
M. le Professeur Atul Pathak .....Directeur de thèse  
Mme le Professeur Brigitte Sallerin.....Juge  
Mme le Docteur Elodie Divol .....Juge  
Mr le Docteur Fabien Despas .....Juge

DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur Jean-Luc **DUROUX**, Professeur

1<sup>er</sup> VICE-DOYEN : Madame Catherine **FAGNÈRE**, Maître de Conférences

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS :**

<b>BATTU</b> Serge	CHIMIE ANALYTIQUE
<b>BUXERAUD</b> Jacques THÉRAPEUTIQUE	CHIMIE ORGANIQUE ET
<b>CARDOT</b> Philippe BROMATOLOGIE	CHIMIE ANALYTIQUE ET
<b>DELAGE</b> Christiane	CHIMIE GÉNÉRALE ET MINÉRALE
<b>DESMOULIÈRE</b> Alexis	PHYSIOLOGIE
<b>DUROUX</b> Jean-Luc INFORMATIQUE	BIOPHYSIQUE, BIOMATHÉMATIQUES ET
<b>LIAGRE</b> Bertrand MOLÉCULAIRE	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE
<b>MAMBU</b> Lengo	PHARMACOGNOSIE
<b>ROUSSEAU</b> Annick	BIOSTATISTIQUE
<b>VIANA</b> Marylène	PHARMACOTECHNIE

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS – PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :**

<b>MOESCH</b> Christian ENVIRONNEMENT	HYGIÈNE HYDROLOGIE
<b>ROGEZ</b> Sylvie	BACTÉRIOLOGIE ET VIROLOGIE
<b>SAINT-MARCOUX</b> Franck	TOXICOLOGIE

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS – ÉMÉRITES :**

<b>DREYFUSS</b> Gilles	PARASITOLOGIE
<b>LOUDART</b> Nicole	PHARMACOLOGIE

**MAÎTRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS – PRATICIEN HOSPITALIER  
DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :**

**PICARD** Nicolas

PHARMACOLOGIE

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS :**

**BASLY** Jean-Philippe

CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE

**BEAUBRUN-GIRY** Karine

PHARMACOTECHNIE

**BILLET** Fabrice

PHYSIOLOGIE

**CALLISTE** Claude

BIOPHYSIQUE,

BIOMATHÉMATIQUES ET INFORMATIQUE

**CLÉDAT** Dominique

CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE

**COMBY** Francis

CHIMIE ORGANIQUE ET

THÉRAPEUTIQUE

**COURTIOUX** Bertrand

PHARMACOLOGIE, PARASITOLOGIE

**DELEBASSÉE** Sylvie

MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-

IMMUNOLOGIE

**DEMIOT** Claire-Elise

PHARMACOLOGIE

**FAGNÈRE** atherine

CHIMIE ORGANIQUE ET

THÉRAPEUTIQUE

**FROISSARD** Didier

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE

**JAMBUS** Anne-Catherine

CHIMIE ORGANIQUE ET

THÉRAPEUTIQUE

**LABROUSSE** Pascal

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE

**LÉGER** David

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

**MARRE-FOURNIER** Françoise

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE

MOLÉCULAIRE

**MERCIER** Aurélien

PARASITOLOGIE

**MILLOT** Marion

PHARMACOGNOSIE

**MOREAU** Jeanne

MICROBIOLOGIE-

PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE

**PASCAUD** Patricia

PHARMACIE GALÉNIQUE –

BIOMATÉRIAUX CÉRAMIQUES

**POUGET** Christelle

CHIMIE ORGANIQUE ET

THÉRAPEUTIQUE

**SIMON** Alain

CHIMIE GÉNÉRALE ET MINÉRALE

**TROUILLAS** Patrick  
INFORMATIQUE

BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET

**VIGNOLES** Philippe  
INFORMATIQUE

BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET

**PROFESSEUR DE LYCÉE PROFESSIONNEL :**

**ROUMIEUX** Gwenhaël

ANGLAIS

**ATTACHÉ TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE :**

**PARENT** Marianne  
GALÉNIQUE

PHARMACOTECHNIE, PHARMACIE

**VEDRENNE** Nicolas

CHIMIE ANALYTIQUE

**MBAKIDI** Jean-Pierre  
THÉRAPEUTIQUE

CHIMIE ORGANIQUE ET

**CHEMIN** Guillaume

BIOCHIMIE ET TOXICOLOGIE

**DÉTACHEMENT à compter du 1/09/2014 pour 2 ans**

**MARION-THORE** Sandrine  
THÉRAPEUTIQUE

CHIMIE ORGANIQUE ET

## Remerciements

A Monsieur le Professeur Franck Saint-Marcoux,

Je vous suis très reconnaissante de me faire l'honneur de présider mon jury de thèse et d'avoir accepté de juger ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements.

A Monsieur le Professeur Atul Pathak

Je vous remercie pour votre transmission de savoir, vos conseils et votre attention durant ces deux années. Je souhaite vous adresser toute ma reconnaissance et mes sincères remerciements.

A Madame le Professeur Brigitte Sallerin,

Je suis touchée et très honorée que vous ayez accepté de juger mon travail, je tiens à vous témoigner toute ma reconnaissance et mon profond respect envers le professeur et le pharmacien.

A Madame le Docteur Elodie Divol,

Tu as accepté avec beaucoup de gentillesse de participer à ce jury, je souhaite t'adresser mes sincères remerciements.

A Monsieur le Docteur Fabien Despas,

Je te remercie de ton aide précieuse en statistiques, de ta disponibilité et de ton attention. Je t'adresse ici mes sincères remerciements et toute ma reconnaissance.

A mes parents, pour leur soutien et leur présence constants. Merci pour tout.

A Jules et Jeanne, merci d'être là pour moi et pour notre entente si importante à mes yeux.

A Loic, pour ta présence et ton soutien au quotidien. Pour tous les bons moments passés ensemble et ceux à venir. Avec tout mon amour.

A Anne-laure, Carole, Caroline, Emmanuelle, Gabrielle et Marie, pour tous ces beaux moments et notre précieuse amitié. Que ça dure !!

A Laure, pour ces 2 années de coloc, pour avoir pris soin de moi pendant la préparation de l'internat et pour notre amitié.

A tous mes amis de la fac : Arnaud, Arnaud, Aurélie, Chris, Elsa, JB, Julien, Laurent, Lionel, Maxime, Pauline, Sebastien, Sophie et Stephanie. Pour ces folles semaines à la Franqui, les soirées Mojito, les week-ends à Londres. Petit big-up pour Lionel, mon binôme adoré... Je garde un excellent souvenir de la fac des maraichers.

A Amélie, Marie et Manue, pour tous les bons moments passés ensemble, pour les abdos matinaux, pour votre soutien et vos attentions durant la rédaction de ce travail. Je suis heureuse de vous avoir rencontré.

A mes co-internes Anne-lise, Elise, Eliza, Félicien et Marie-Noëlle qui m'ont aidée et supportée lors de la préparation de cette thèse.

A la « Vacquiers team » et rapportés : Alexia, Cédric, Claire, Coralie, Delphine, Eric, Hélène, Marine, Pauline, Pauline et Pierre, pour toutes les soirées, pour les services à Vacquiers, pour tous les bons moments partagés. Spéciale dédicace aux soirées au petit Village...

A toute l'équipe de l'UPCO, pour votre accueil. Merci à Camille pour ton aide précieuse ces derniers jours. Merci à Cécile, Emeline et Sophie pour votre sourire et votre gentillesse.

## Droits d'auteurs



Cette création est mise à disposition selon le Contrat : « **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** » disponible en ligne

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>

# Sommaire

Abréviations .....	11
Introduction.....	12
I. Le Système Nerveux Sympathique .....	14
A. Physiologie.....	14
1. Organisation anatomique et fonctionnelle du système nerveux autonome.....	14
2. Le système nerveux autonome et les fonctions cardiaques normales.....	15
3. Les récepteurs adrénergiques cardiovasculaires.....	17
B. Les réflexes cardiovasculaires et SNA .....	18
1. Le baroréflexe .....	18
2. Le chémoréflexe.....	18
3. Les autres réflexes sympathiques excitateurs .....	19
C. Les techniques de mesure du système nerveux sympathique .....	20
1. Les techniques indirectes.....	20
2. Les techniques directes.....	22
II. L'insuffisance cardiaque, l'insuffisance rénale et l'hyperactivité sympathique .....	25
A. La physiopathologie de l'insuffisance cardiaque .....	25
1. Les réflexes cardiovasculaires.....	25
2. Le système humoral.....	27
B. Epidémiologie du couple Insuffisance cardiaque-Insuffisance rénale .....	30
1. Epidémiologie de l'insuffisance cardiaque .....	30
2. Epidémiologie de l'insuffisance rénale .....	30
3. Prévalence de l'insuffisance rénale chez l'insuffisant cardiaque.....	31
4. Impact de l'insuffisance rénale sur la mortalité des patients insuffisants cardiaques.....	31
C. Le Cercle vicieux : le syndrome Cardio-rénal .....	32
1. Les connexions anatomiques : fibres efférentes et afférentes .....	32
2. L'insuffisance rénale et le système nerveux sympathique .....	33
3. Le cercle vicieux : cœur-rein .....	34
III. La dénervation rénale sympathique : Nouvelle Thérapeutique.....	35
A. L'origine : la sympathectomie .....	35
B. La technique .....	35
1. Exemple : la radiofréquence .....	35
2. Les différents dispositifs .....	37
C. Traitement de l'hypertension artérielle résistante .....	38
1. Les différentes études cliniques .....	39
2. La sécurité d'emploi de la dénervation rénale .....	44
D. Effets collatéraux de la dénervation rénale sur quelques comorbidités cardio-vasculaires ..	46
1. Le diabète non insulino-dépendant.....	46
2. Le syndrome d'apnée du sommeil.....	48
3. La fibrillation auriculaire .....	49
4. L'hypertrophie ventriculaire et fonction cardiaque.....	50
E. Traitement de l'Insuffisance Cardiaque .....	51
IV. Notre étude clinique : .....	54
A. Matériels & Méthodes .....	54
B. Résultats.....	57
C. Discussion .....	62
Conclusion .....	65

## **Abréviations**

- ARA II : Antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II
- Bc : Battements cardiaque
- BNP : Brain Natriuretic Peptide
- DFG : Débit de filtration glomérulaire
- DR : Dénervation rénale
- FA : Fibrillation auriculaire
- FC : Fréquence cardiaque
- FEVG : Fraction d'éjection ventriculaire
- HTA : Hypertension artérielle
- HVG : Hypertrophie ventriculaire gauche
- IC : Insuffisance cardiaque
- IEC : Inhibiteurs de l'enzyme de conversion
- IR : Insuffisance rénale
- MIBG : Métaiodobenzylguanidine
- MSNA : Muscle Sympathetic Nerve Activity
- NA : Noradrénaline
- NYHA: New York Heart Association Classification
- PA: Pression artérielle
- PAD : Pression artérielle diastolique
- PAS : Pression artérielle systolique
- PHAR : Pharmacologique
- PVI : Pulmonary vein isolation
- RDN : Renal denervation
- SAS : Syndrome d'apnée du sommeil
- SNA : Système Nerveux Autonome
- SNC : Système Nerveux Central
- SNS : Système Nerveux Sympathique
- SRAA : Système Rénine Angiotensine Aldostérone
- VG : Ventricule gauche

## Introduction

L'insuffisance cardiaque se caractérise par une incapacité du cœur à assurer un débit sanguin suffisant aux besoins métaboliques et fonctionnels des différents organes, dans des conditions de pressions et de remplissages ventriculaires normales. Cette pathologie concerne plus d'un million de patients en France, elle est responsable d'hospitalisations multiples et constitue un enjeu médico-économique majeur. L'IC est associée à une morbidité et une mortalité importante. Sa prévalence mais également son incidence augmentent car la population vieillit. Le poids des facteurs de risque d'IC est en augmentation croissante sous l'influence, entre autre, de l'expansion des cas de diabète, de dyslipidémie et d'hypertension. Cette affection se caractérise de manière constante par une hyperactivité sympathique qui fait le lit des symptômes, contribue à l'initiation et à la progression de la maladie et met en jeu le pronostic vital du patient.

L'hyperactivité sympathique constitue une cible de la plupart des traitements de l'IC. Ainsi les bêtabloquants, les bloqueurs du système rénine mais également les moyens non pharmacologiques comme le réentraînement à l'effort ou la mise en place d'un défibrillateur automatique implantable contribuent tous à une réduction de l'activité sympathique et à une amélioration de la morbidité et mortalité du patient insuffisant cardiaque.

L'épidémiologie de l'insuffisance cardiaque nous montre que cette condition est rarement seule mais plutôt associée à des comorbidités qui peuvent amplifier ces phénomènes d'activation orthosympathiques. L'anémie ou l'insuffisance rénale sont autant de situations qui augmentent encore plus l'activité orthosympathique déjà élevée du patient IC. Cette suractivation passe par une altération du gain du baroreflexe, ou une activation des chémorécepteurs périphériques. Le rein par les efférences et les afférences sympathiques semble être un contributeur essentiel de cette physiopathologie.

Il y a maintenant 6 ans une nouvelle technique de modulation de l'activité sympathique a été développée pour la prise en charge de l'hypertension artérielle résistante : la dénervation rénale. Cette technique consiste par voie endovasculaire à interrompre la communication entre le rein et le système sympathique central par la réalisation de lésions des fibres sympathiques afférentes et efférentes. Cette stratégie contribue à réduire

l'activité du système sympathique, dont la décroissance est associée à une réduction de la pression sanguine artérielle.

L'IC associée à l'IR est un modèle caricatural d'hyperactivité sympathique et actuellement les stratégies pharmacologiques ne peuvent être utilisées de manière optimale par crainte de dégradation de la fonction rénale ou baisse tensionnelle. Il y a donc nécessité dans ce contexte d'IC associée à l'IR de développer des thérapeutiques complémentaires ou alternatives.

Nous faisons l'hypothèse que la dénervation rénale appliquée chez le patient insuffisant cardiaque pourrait contribuer à une réduction du tonus sympathique. Cette étude pilote aurait non seulement un intérêt physiopathologique mais elle pourrait servir de base à l'utilisation de la dénervation rénale comme un nouveau moyen pour réduire le tonus sympathique chez l'IC et donc d'améliorer la morbi-mortalité imputable à cette affection.

Nous commencerons par détailler le système nerveux sympathique et les différents réflexes impliqués ainsi que les différentes techniques pour le mesurer. Puis nous étudierons le rôle du système nerveux dans la physiopathologie de l'insuffisance cardiaque et de l'insuffisance rénale. Ensuite nous présenterons la technique de dénervation rénale. Enfin nous finirons par rapporter l'étude clinique visant à étudier les effets de la dénervation rénale sur l'activité sympathique chez des patients IC et IR.

# I. Le Système Nerveux Sympathique

## A. Physiologie

### 1. Organisation anatomique et fonctionnelle du système nerveux autonome

Le système nerveux autonome ou végétatif est composé par du système nerveux sympathique et du système nerveux parasympathique. Il règle, coordonne le fonctionnement des organes afin de maintenir l'homéostasie. Tous les organes reçoivent une innervation végétative.

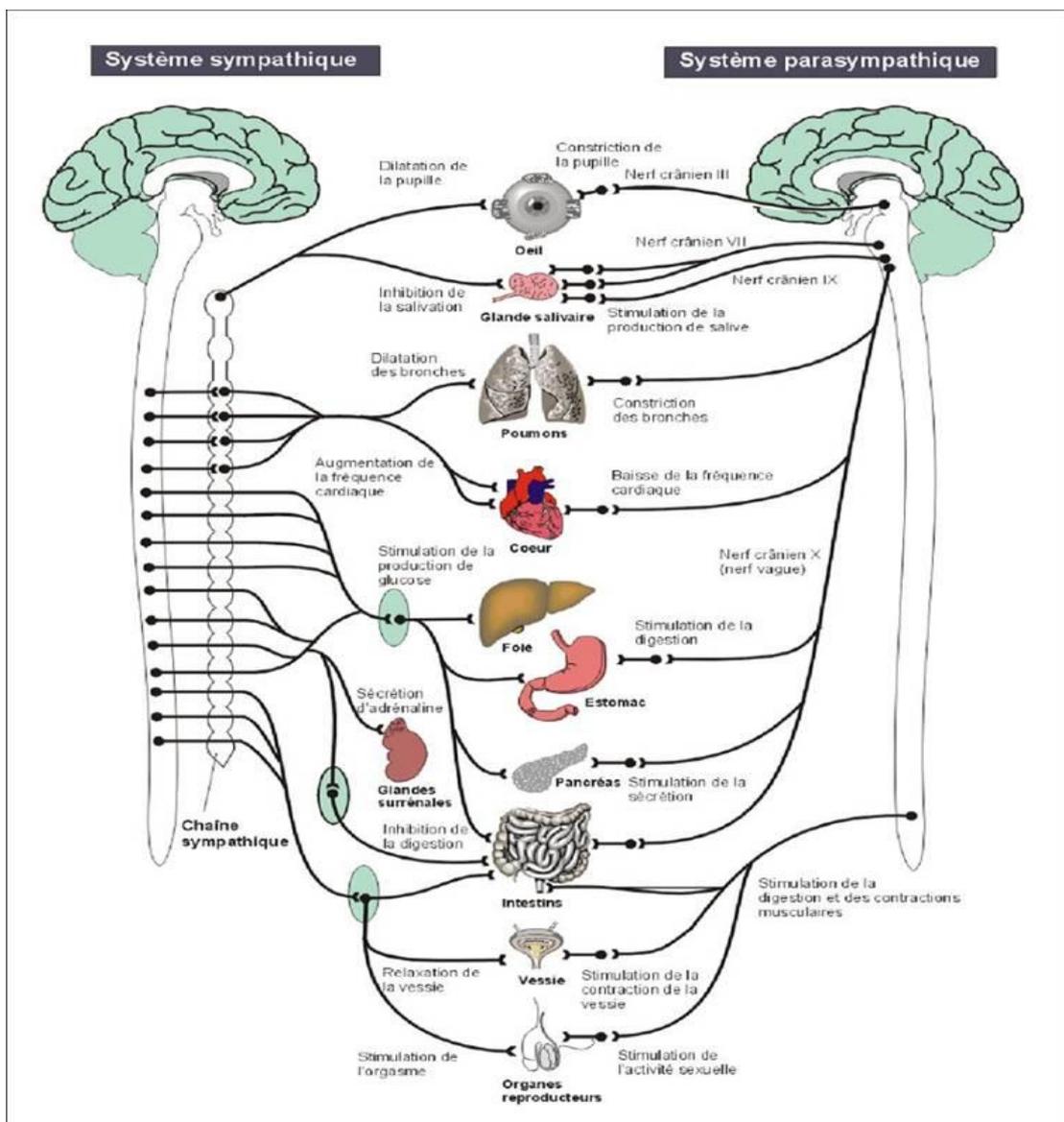


Figure 1 : Organisation du système nerveux sympathique et du système nerveux parasympathique.

D'un point de vue anatomique et biochimique il est possible de distinguer :

- Le système parasympathique avec une organisation étagée, métamérique, se caractérise par des fibres post-ganglionnaires de petites tailles et un rapport neurone pré/post-ganglionnaire faible expliquant sa fonction localisée et spécifique. L'acétylcholine, neuromédiateur libéré au niveau ganglionnaire et post-ganglionnaire, interagit avec des récepteurs respectivement de nature nicotinique et muscarinique.
- Le système nerveux sympathique trouve son origine tout au long de la moelle dorsolombaire. Les fibres post-ganglionnaires peu ou pas myélinisées sont plus nombreuses que les fibres pré-ganglionnaires permettant ainsi une large diffusion de la réponse sympathique. Les neuromédiateurs du système sympathique sont l'acétylcholine au niveau ganglionnaire et la noradrénaline et l'adrénaline au niveau post-ganglionnaire (à l'exception des glandes sudoripares et des fibres vasodilatatrices musculaires où le neuromédiateur est l'acétylcholine).

## **2. Le système nerveux autonome et les fonctions cardiaques normales**

Le système nerveux sympathique a plusieurs effets au niveau cardiovasculaire tels que l'accélération du rythme cardiaque, l'augmentation de la contractilité myocardique, la réduction de la capacité veineuse et la vasoconstriction artérielle et veineuse. Au contraire, le système nerveux parasympathique modère l'activité myocardique en diminuant la fréquence cardiaque par des impulsions vagues.

Les fibres sympathiques myocardiques sont localisées au niveau sous-épicardique et cheminent le long des principaux vaisseaux coronariens, représentant la principale influence autonome des ventricules. Les fibres parasympathiques quant à elles cheminent avec le nerf Vague au niveau sous-endocardique après avoir croisé le sinus atrioventriculaire et sont principalement dans la partie atriale du myocarde et moins abondantes dans la partie ventriculaire (1).

L'innervation sympathique ventriculaire est caractérisée par un gradient de la base jusqu'à l'apex (2). Les neurones sont en communication constante les uns avec les autres et chaque corps cellulaire neuronal est impliqué dans le réflexe cardio-cardiaque contrôlant l'organisation spatiale de certaines régions cardiaques.

L'activité du système nerveux orthosympathique transmise au cœur et aux vaisseaux périphériques est régulée par les réflexes cardiovasculaires. Les fibres afférentes cheminent généralement jusqu'au système nerveux central par des nerfs du SNA, alors que les fibres efférentes vont du système nerveux central vers les organes cibles soit par des nerfs autonomes soit par des nerfs somatiques. Les effets du système nerveux sympathique sur la périphérie passent par 4 voies :

- Le relargage de la noradrénaline neuronale par le ganglion stellaire droit sur le sinus et le nœud atrioventriculaire (conduisant à une augmentation de la fréquence cardiaque et un raccourcissement de la conduction atrioventriculaire) et par le ganglion stellaire gauche sur le ventricule gauche (conduisant à une augmentation de la force de contraction et de la pression artérielle) ;
- La libération de l'adrénaline circulante par la médullaire des glandes surrénaliennes, agissant à la fois sur le tissu myocardique et les vaisseaux périphériques ;
- Un effet direct sur les vaisseaux par la libération locale de noradrénaline et d'adrénaline ;
- La noradrénaline circulante, pouvant agir sur de multiples organes ou tissus (par exemple augmentation de la fréquence cardiaque durant l'exercice physique chez les patients transplantés cardiaque (3)).

### 3. Les récepteurs adrénérgiques cardiovasculaires

La noradrénaline et l'adrénaline, neurotransmetteurs du système nerveux sympathique se fixent sur les récepteurs adrénérgiques. La Noradrénaline est libérée dans la fente synaptique par les terminaisons nerveuses sympathiques et la médullosurrénale. Environ 80% de la noradrénaline libérée est recaptée par les transporteurs 1 de la noradrénaline, le reste diffuse dans la circulation générale. L'adrénaline est libérée dans la circulation par la médullosurrénale et agit sur le myocarde et les vaisseaux périphériques (4).

Les récepteurs adrénérgiques assurent les actions centrales et périphériques de la noradrénaline et de l'adrénaline. Ces récepteurs sont divisés en 3 familles, les récepteurs  $\beta$ adrénérgiques, les récepteurs  $\alpha$ 1adrénérgiques et les récepteurs  $\alpha$ 2adrénérgiques. Chaque famille est divisée en sous-types :  $\beta$ 1,  $\beta$ 2,  $\beta$ 3 ;  $\alpha$ 1A,  $\alpha$ 1B,  $\alpha$ 1D et  $\alpha$ 2A,  $\alpha$ 2B,  $\alpha$ 2C. Ce sont des récepteurs à 7 domaines transmembranaires couplés à des protéines G.

Le cœur humain contient les récepteurs  $\beta$ adrénérgiques et les récepteurs  $\alpha$ 1adrénérgiques représentant respectivement 90% et 10% des récepteurs adrénérgiques cardiaques.

Les récepteurs  $\alpha$ 1adrénérgiques sont majoritairement présents au niveau des artères (l'aorte, les artères pulmonaires, les vaisseaux mésentériques et les artères coronaires). Leur activation par la noradrénaline et l'adrénaline contribue à la régulation du flux sanguin par une vasoconstriction. Ces récepteurs participent aux effets protecteurs et adaptatifs du cœur, activent le signal pleiotropique pour prévenir le remodelage cardiaque au cours de l'insuffisance cardiaque (4).

Les 3 sous-types de récepteurs  $\beta$ adrénérgiques sont présents au niveau cardiaque (5). Les sous-types  $\beta$ 1 et  $\beta$ 2 sont exprimés dans un ratio de 70/30, leur stimulation induit une augmentation de la contractilité cardiaque (effet inotrope positif), de la fréquence cardiaque (effet chronotrope positif) et accentue la relaxation (effet lusitrope positif) et les impulsions à travers le nœud atrioventriculaire (effet dromotrope positif). Le sous-type  $\beta$ 3 est de façon prédominante inactif dans les conditions physiologiques normales. Sa stimulation, par la noradrénaline ou l'adrénaline, entraîne un effet inotrope négatif contrairement aux effets de la stimulation des récepteurs  $\beta$ 1 et  $\beta$ 2 (6).

## **B. Les réflexes cardiovasculaires et SNA**

### **1. Le baroréflexe**

Les barorécepteurs artériels sont localisés dans la paroi des corps carotidiens et de la crosse aortique. Ces récepteurs sont sensibles à l'étirement des fibres infligé en permanence par le flux sanguin pulsé et donc par la pression artérielle. Ils sont le point de départ d'afférences nerveuses à destinée des centres bulbaires. Une augmentation de la pression artérielle accroît la fréquence de décharge de ces barorécepteurs qui, par action sur les centres bulbaires, provoque une stimulation du tonus parasympathique et une inhibition du système sympathique. L'augmentation de la décharge vagale induit une bradycardie, la diminution du tonus sympathique induit une baisse de la contractilité et une vasodilatation. Une diminution de la pression artérielle entraîne le processus inverse.

Les variations spontanées de la pression artérielle induisent des modifications opposées de l'activité sympathique, permettant des niveaux de pression adaptée. Ce mécanisme de rétro contrôle négatif module l'activité rythmique cardiaque et la relation inverse entre les variations de pressions et l'activité nerveuse (7).

La sensibilité du baroréflexe artériel peut être évaluée par plusieurs techniques. La plus connue consiste en l'injection de médicaments vasoactifs (nitroprussiate ou phényléphrine). D'autres techniques analysent les variations spontanées de la pression artérielle (8).

### **2. Le chémoréflexe**

Le chémoréflexe périphérique est localisé au niveau de l'arche aortique et du glomus carotidien, les afférences se projettent dans le centre de régulation de la respiration au niveau de la médulla et du noyau du tractus solitaire. Ces récepteurs sont sensibles à l'hypoxie. Les chémorécepteurs centraux localisés au niveau du tronc cérébral sont sensibles à l'hypercapnie. L'hypoxie et l'hypercapnie augmentent la réponse ventilatoire. Le corps carotidien est situé en arrière de la bifurcation carotidienne. A ce niveau, la paroi des vaisseaux est plus élastique et riche en terminaisons nerveuses provenant des nerfs IX, X comportant des fibres sympathiques.

La stimulation du chémoréflexe induit une activation de système nerveux sympathique, une augmentation de la fréquence cardiaque, de la pression artérielle et de la ventilation minute. Par rétrocontrôle négatif, une augmentation de la ventilation minute et de la pression artérielle entraînent une inhibition de la réponse sympathique par l'activation du chémoréflexe. Ceci permet de maintenir l'homéostasie cardiovasculaire et respiratoire.

La sensibilité du chémoréflexe peut être évaluée en fonction de la réponse ventilatoire. Un test consiste en une hypoxie transitoire induite par l'inspiration d'azote pur afin d'obtenir des saturations d'oxygène de 75 à 100% (9). L'inactivation du chémoréflexe peut aussi être étudiée en induisant une hyperoxie par inspiration d'oxygène (100%) au patient.

### **3. Les autres réflexes sympathiques excitateurs**

L'exercice physique s'accompagne d'une augmentation de la fréquence cardiaque, de la pression artérielle et de l'activité nerveuse sympathique afin d'assurer une perfusion suffisante des muscles au cours d'un exercice. 2 mécanismes sont impliqués dans ces réponses : le réflexe de pression au cours de l'exercice et la commande centrale (10).

Le réflexe augmentant la pression artérielle au cours de l'exercice est une commande neuronale de rétrocontrôle périphérique provenant du muscle squelettique actif.

#### *Le métaboréflexe*

Les métaborécepteurs localisés dans les muscles squelettiques sont sensibles aux métabolites produits (acide lactique, H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, ions phosphates, adénosine, prostaglandine et bradykinine) au cours d'un exercice physique (11).

Le métaboréflexe est exploré chez l'Homme en induisant une ischémie de l'avant-bras par gonflage d'un brassard sphyngomanométrique (test hangrip).

#### *Le mécanoréflexe*

Les mécanorécepteurs se situent à la jonction du tendon et du muscle squelettique et au niveau des fibres neuromusculaires. Ils sont sensibles aux distensions mécaniques induites

sur le muscle lors d'un exercice. Ce réflexe peut être évalué chez l'Homme par le test de contraction isométrique de « handgrip ».

*La commande centrale* est un système de contrôle neuronal d'origine centrale associé à la composante volontaire au cours de l'exercice. La commande centrale contribue à l'augmentation de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque via l'activation du système nerveux sympathique et à l'inhibition du système nerveux parasympathique (12).

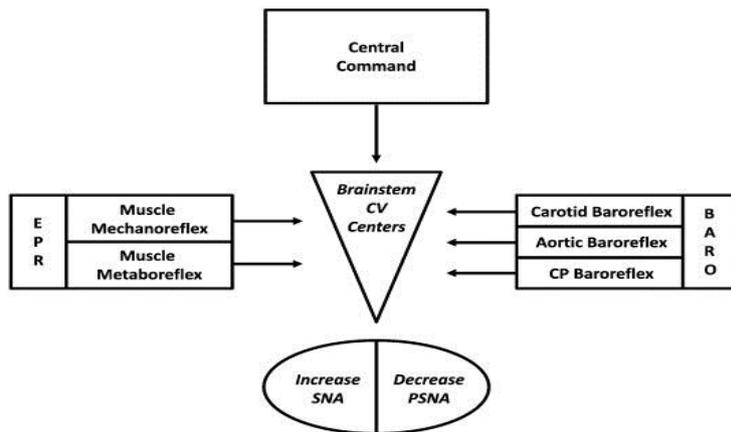


Figure 2 : Les mécanismes régulateurs au cours d'un exercice (11)

## C. Les techniques de mesure du système nerveux sympathique

Il existe différentes techniques d'évaluation indirecte ou directe de l'activité du système nerveux sympathique.

### 1. Les techniques indirectes

#### *Mesure des catécholamines plasmatiques*

Le dosage des catécholamines plasmatiques est communément employé pour déterminer l'activité du système nerveux chez l'Homme mais présente des limites significatives.

La noradrénaline circulante mesurée dans le secteur plasmatique ne représente qu'une petite fraction de la quantité du neurotransmetteur excrété au niveau de la synapse. La mesure s'effectue généralement sur un prélèvement veineux au niveau du pli du coude,

mais ce point de ponction ne reflète pas fidèlement les taux mesurés au niveau artériel ou systémique (13).

La concentration plasmatique de la noradrénaline dépend du niveau d'activité du SNS et de la libération du neurotransmetteur par le bouton présynaptique mais également de la clairance et de la recapture du neurotransmetteur. Ainsi, la mesure de la concentration plasmatique ne permet pas de discriminer l'origine centrale (augmentation de la sécrétion) ou périphérique (diminution de la clairance ou augmentation de la recapture) d'une augmentation du neurotransmetteur (14) (15).

Le dosage de la noradrénaline plasmatique mesure un niveau d'activité global du système nerveux sympathique. Il ne permet pas de déterminer l'activité du SNS au niveau d'une région ou d'un organe. Or l'activité sympathique est différente en fonction des régions : le tonus sympathique peut être activé pour certains organes et inchangé ou inhibé pour d'autres (15).

#### *Analyse spectrale de la variabilité sinusale*

Cette technique repose sur des modélisations mathématiques permettant l'identification de l'influence des systèmes ortho et parasympathique sur les variations cycliques de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle (16). L'analyse spectrale de la fréquence cardiaque et sa décomposition en sinusoides élémentaires permet d'identifier plusieurs bandes d'énergies qui peuvent être caractérisées par leur fréquence et leur amplitude. Les bandes de haute fréquence, centrées sur la fréquence respiratoire, sont sous la dépendance des fonctions vagales et abolies par l'administration d'atropine. La composante de basse fréquence (approximativement 0.1 Hz) de la variabilité sinusale reflète essentiellement la modulation par le système orthosympathique de la fréquence cardiaque avec une composante additionnelle vagale (16).

Les bandes de basse fréquence de la variabilité sinusale ne renseignent pas rigoureusement sur le niveau du système nerveux orthosympathique. Ces paramètres sont également sous l'influence de la fonctionnalité de l'arc baroréflexe.

## 2. Les techniques directes

### *Spillover de la noradrénaline*

La méthode de radiomarquage de la noradrénaline est basée sur un principe de perfusion de petites quantités de noradrénaline tritiée (17). Cette technique estime la clairance tissulaire de la noradrénaline depuis le secteur plasmatique afin de déterminer le spillover du neurotransmetteur de la jonction neuroeffectrice. Elle permet ainsi de mesurer le relargage de noradrénaline spécifique transmis à un organe afin d'étudier les fonctions orthosympathiques régionales. Par une administration constante de noradrénaline radiomarquée et avec une cathétérisation régionale, le taux de noradrénaline localisé peut être déterminé par dilution de l'isotope (18) (19).

$$\text{Spillover régional de la NA} = [(C_v - C_a) + C_a * E] * PF$$

$C_v$  = concentration en NA au niveau veineux ;  $C_a$  = concentration en NA au niveau artériel ;  $E$  = fraction d'extraction de la NA tritiée à travers l'organe ;  $PF$  = flux plasmatique

Un des prérequis nécessaires pour l'application de la méthode de dilution du radio-isotope est que les temps de prélèvements des échantillons sanguins à partir de l'organe étudié soient vigoureusement réguliers. L'administration du traceur dans le plasma doit être unidirectionnelle et le relargage de la noradrénaline tritiée dans le plasma après sa recapture neuronale doit être insignifiante. Les mécanismes de recapture, de métabolisme et de diffusion dans le flux circulatoire influencent la diffusion de la noradrénaline relarguée depuis l'espace interstitiel vers le plasma (20).

### *Scintigraphie myocardique à la Métaiodobenzylguanidine*

La scintigraphie myocardique à la MIBG est un moyen peu invasif d'évaluation des mécanismes présynaptiques de recapture et de relargage de la noradrénaline. La MIBG est un analogue structural de la guanéthidine, agent bloquant adrénergique. Elle partage les mécanismes de capture et de stockage intra-neuronal de la noradrénaline. La MIBG est sécrétée avec la noradrénaline en réponse aux mêmes stimuli mais ne se fixe pas sur les récepteurs post-synaptiques et n'est pas métabolisé ni par la Mono Amine Oxydase (MAO), ni par la Catechol-O—Methyl Transferase (COMT). La fixation myocardique de la MIBG est

donc diminuée lors des atteintes des neurones post-ganglionnaires du système nerveux orthosympathique.

La MIBG porte en position méta un atome d'iode 123 chargé radioactivement. L'iode 123 se désintègre par capture électronique et produit l'émission de photons  $\gamma$  de 159 KeV. Cette émission  $\gamma$ , mesurée par  $\gamma$ -caméra bi-planaire, permet une reconstruction des images afin de localiser les zones de fixation du composé radioactif. Une acquisition de la radioactivité à différents temps renseigne à la fois sur la densité des fibres adrénergiques myocardiques disponibles et sur leurs niveaux d'activité.

### *Microneurographie*

La microneurographie représente la seule méthode exploratoire humaine mesurant directement les efférences post-ganglionnaires. Cette technique permet une évaluation directe et dynamique de l'activité nerveuse sympathique post-ganglionnaire à destinée des vaisseaux des muscles squelettiques.

La microneurographie est une technique mise au point en Suède au milieu des années 1960 par Hagbarth et Valbo (7). Ces travaux ont été développés à partir de la mesure directe des potentiels d'action des fibres nerveuses myélinisées chez le sujet humain éveillé. Au cours de l'exploration, le sujet est placé en position décubitus dorsal, genou semi-fléchi. L'enregistrement s'effectue au moyen de microélectrodes en tungstène. Après repérage par stimulation externe du trajet du nerf fibulaire, une microélectrode est insérée de façon sélective dans les fibres sympathiques efférentes cheminant autour du nerf fibulaire et une microélectrode de référence, positionnée en sous-cutanée, est insérée à 2-3 cm de celle-ci.



Figure 3: Implantation des microélectrodes lors d'un enregistrement de l'activité orthosympathique par microneurographie

Une fois positionnée, la microélectrode permet le recueil de l'activité électrique du contingent orthosympathique de fibres destinées à l'innervation des vaisseaux des muscles périphériques situées en aval du point d'insertion. En l'absence de stimuli sensitifs et de mouvement musculaire la différence de potentiel mesurée entre les 2 électrodes correspond à la sommation de l'activité électrique des fibres sympathiques destinées aux vaisseaux des muscles périphériques. Les signaux nerveux sont amplifiés, filtrés, corrigés et intégrés afin d'obtenir un neurogramme identifiant les trains de décharge de l'activité sympathique sous la forme de pics (bursts).

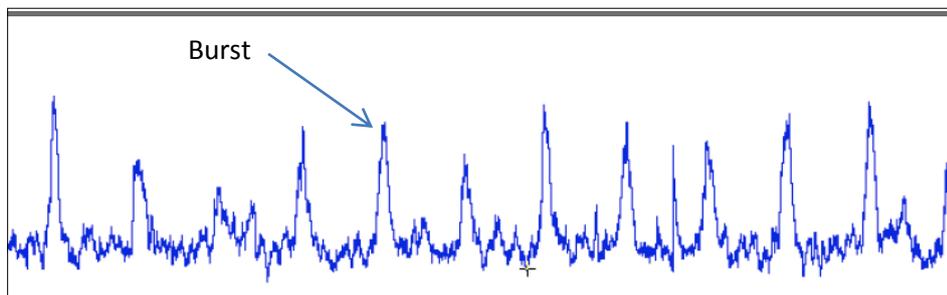


Figure 4 : Enregistrement de l'activité orthosympathique.

La reproductibilité intra-laboratoire de la microneurographie a été évaluée précédemment chez des patients insuffisants cardiaques, la mesure répétée à 2 semaines d'intervalle est corrélée de manière significative ( $r=0.88$ ,  $p=0.001$ ).

## **II. L'insuffisance cardiaque, l'insuffisance rénale et l'hyperactivité sympathique**

### **A. La physiopathologie de l'insuffisance cardiaque**

L'insuffisance cardiaque se caractérise par une incapacité du cœur à assurer un débit sanguin suffisant aux besoins métaboliques et fonctionnels des différents organes, dans des conditions de pressions et de remplissages ventriculaires normales. Selon la Société européenne de Cardiologie, la prévalence de l'IC est entre 2 et 3 % dans la population Européenne et augmente fortement avec l'âge à partir de 75 ans (21).

L'insuffisance cardiaque chronique se caractérise par activation des mécanismes neurohumoraux compensateurs dont le système orthosympathique. Cette interaction est bénéfique à court terme mais à long terme induit des effets délétères sur les structures cardiaques et sur leurs performances. L'hyperactivité du SNS conduit ainsi à une aggravation progressive de la maladie. L'augmentation de l'activité orthosympathique est le déterminant majeur de ces phénomènes de compensation, elle est directement corrélée au degré de sévérité de l'IC et au pronostic de la maladie.

#### **1. Les réflexes cardiovasculaires**

##### *Le Baroréflexe artériel*

Il est établi qu'au cours de l'IC la sensibilité du baroréflexe est réduite.

Le baroréflexe artériel est évalué en administrant aux patients des médicaments vasoactifs :

- le Nitroprussiate de sodium est un puissant vasodilatateur et désactive le baroréflexe
- la Phényléphrine est un puissant vasoconstricteur et stimule le baroréflexe.

Chez les patients insuffisants cardiaques, la réponse médiée par le baroréflexe artériel suite à l'injection de ces deux traitements sur la pression artérielle, la fréquence cardiaque et la MSNA est significativement réduite par rapport aux patients sains. Cette perte de sensibilité est retrouvée précocement dans le développement de l'insuffisance cardiaque (22).

### *Le chémoréflexe périphérique*

La réponse ventilatoire au cours d'un exercice physique est corrélée positivement à la sensibilité du chémoréflexe chez les sujets sains (23). Les patients insuffisants cardiaques ont une réponse ventilatoire à l'exercice supérieure à celle des sujets sains (24). L'inhibition du chémoréflexe périphérique entraîne une augmentation de la performance et diminue la réponse ventilatoire lors d'un exercice physique chez ces patients. Ces données suggèrent que l'hyperpnée au cours d'un exercice chez les patients insuffisants cardiaques est influencée par l'activité augmentée du chémoréflexe (25).

Le chémoréflexe est localisé dans les corps carotidiens. Chez les lapins IC, la dénervation des corps carotidiens entraîne une diminution de l'activité sympathique et de la concentration plasmatique de noradrénaline (26).

### *Interaction Baroréflexe artériel-Chémoréflexe périphérique*

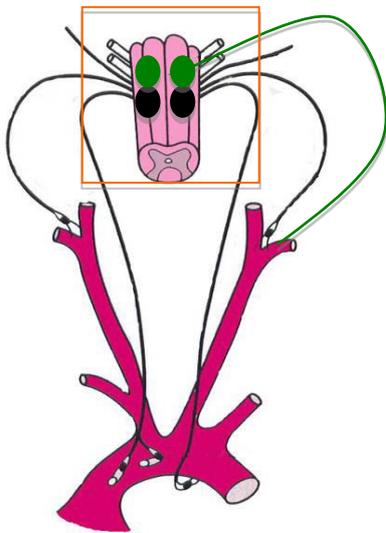


Figure 5 : Localisation du Chémoréflexe périphérique et du Baroréflexe artériel au niveau des corps carotidiens.

Chémoréflexe périphérique      
Baroréflexe artériel        

Des études neurophysiologiques (27) (28) ont démontré que les neurones des barorécepteurs carotidiens et des chémorécepteurs carotidiens sont distribués à proximité les uns des autres dans les noyaux solitaires et paramédians réticulaires dans le bulbe rachidien. L'inhibition du chémoréflexe périphérique induite par une hyperoxie entraîne une amélioration des bandes de haute et de basse fréquence de la variabilité sinusale et une amélioration de la sensibilité du baroréflexe chez les patients insuffisants cardiaques (29).

De plus chez des patients IC ayant une chémosensibilité élevée, l'inactivation du chémoréflexe par hyperoxie améliore le gain du baroréflexe et diminue l'activité sympathique mesurée par MSNA (30). Il existe une relation directe entre le chémoréflexe et le baroréflexe.

## **2. Le système humoral**

### *La noradrénaline*

L'analyse de la noradrénaline plasmatique permet d'estimer le niveau d'activité du système nerveux orthosympathique. Chez les patients IC, le tonus sympathique cardiaque est plus élevé que le tonus sympathique d'autres organes. Le spillover de la noradrénaline au niveau cardiaque est augmenté de 540 % alors qu'il est normal au niveau des poumons (31). Au niveau rénal, le spillover de la noradrénaline est augmenté de 260 %. L'activité sympathique cardio-rénale est responsable à 62% de l'augmentation du spillover total de la noradrénaline chez des patients insuffisants cardiaques (31). La concentration plasmatique de la noradrénaline augmentée résulte d'une réduction de la recapture de la noradrénaline au niveau synaptique par les transporteurs de la NA (32) et d'une diminution de la clairance plasmatique de noradrénaline (31).

L'augmentation de la concentration de la noradrénaline locale et circulante participe à l'hypertrophie des myocytes en stimulant directement les récepteurs adrénergiques  $\alpha_1$  et  $\beta$  ou par activation secondaire du système rénine-angiotensine-aldostérone (33). De plus, la noradrénaline est toxique pour les cardiomyocytes : elle participe à l'hypertrophie, la nécrose, l'apoptose des myocytes et à la diminution de la production de gènes régulateurs du calcium (34) (35).

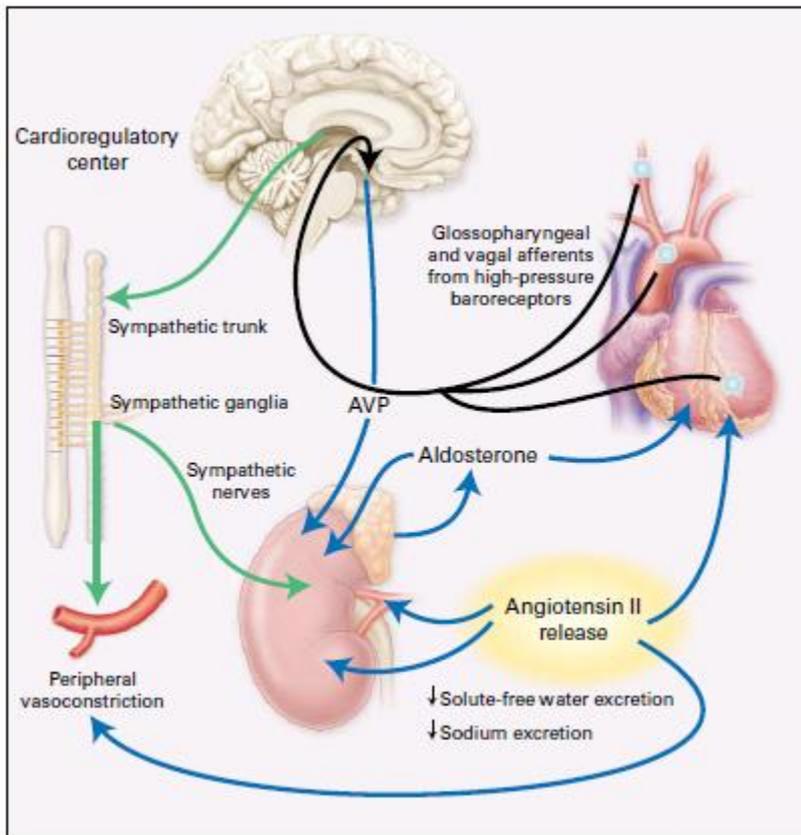
Le résultat de cette augmentation de noradrénaline plasmatique est une hypertrophie cardiaque avec perte de fonction des myocytes (35).

### *Le système Rénine-Angiotensine-Aldostérone*

Les fibres sympathiques efférentes innervent les tubules, les vaisseaux intrarénaux et les cellules juxtaglomérulaires. Elles influencent ainsi différentes actions physiologiques propres du rein : augmentation de la réabsorption d'eau et de sodium, diminution du flux sanguin

intrarénal par vasoconstriction (effet  $\alpha_1$ , contrebalancé par l'effet  $\beta_2$  vasodilatateur), stimulation de la sécrétion de rénine par les cellules juxtaglomérulaires (effet  $\beta_1$ ). L'augmentation de rénine aboutit à la formation en excès d'angiotensine II. Cette hormone provoque alors d'une part une augmentation de la réabsorption d'eau, de sodium et de chlore (par stimulation des récepteurs AT1 des cellules tubulaires) et d'autre part une vasoconstriction rénale (par stimulation des récepteurs AT1 des cellules musculaires des parois vasculaires). Cette vasoconstriction induit une baisse du débit sanguin rénal qui stimule la production de rénine. L'angiotensine II a aussi des propriétés vasoconstrictrices périphériques (augmentation de la précharge et de la postcharge) et stimule la production d'aldostérone par la glande surrénale (36) (37).

Il existe des interactions précises entre le SNS et l'angiotensine II. Au niveau intra-rénal, l'angiotensine II agit au niveau des terminaisons présynaptiques des fibres du SNS en stimulant le relargage de la noradrénaline et en inhibant sa recapture. Au niveau central, l'angiotensine II induit la production de ses récepteurs (AT1 et AT2) par un rétrocontrôle positif. De plus, l'angiotensine II active la NAD(P)H oxydase qui aboutit à la production d'ions superoxydes, c'est-à-dire une augmentation du stress oxydant. L'augmentation du stress oxydant induit une hyperactivité sympathique en réduisant la quantité de NO disponible (38).



— : Signaux afférents sympathiques  
 — : Signaux efférents sympathiques  
 — : Hormones circulantes

Figure 6 : Schéma la physiopathologie au cours de l'insuffisance cardiaque (37)

## **B. Epidémiologie du couple Insuffisance cardiaque-Insuffisance rénale**

### **1. Epidémiologie de l'insuffisance cardiaque**

La prévalence de l'insuffisance cardiaque, estimée par la Société européenne de cardiologie entre 1 et 2 % dans les pays développés, augmente fortement avec l'âge à partir de 75 ans. Elle tend à augmenter du fait du vieillissement de la population, ainsi que des améliorations thérapeutiques de l'insuffisance cardiaque elle-même et de ses causes. Le risque de développement d'une insuffisance cardiaque dans les années de vie restantes à partir de l'âge de 40 ans est de 20%. La moitié environ serait des insuffisances cardiaques à fonction systolique préservée.

Malgré les progrès thérapeutiques, le pronostic reste sévère avec une mortalité à 50% à 4 ans. Dans les 6 mois après hospitalisation pour IC, 16% des patients décèdent, 34% des patients sont hospitalisés pour ICA et 112% des patients sont hospitalisés pour d'autres causes. Selon l'étude OFICA, 3 facteurs prédictifs de mortalité hospitalière sont déterminés : l'âge (> 80 ans), la PAS (< 130 mmHg), la fonction rénale (Créatinine  $\geq$  110  $\mu$ mol) (39).

### **2. Epidémiologie de l'insuffisance rénale**

La prévalence de la maladie rénale quelle que soit sa sévérité est d'environ 10% chez l'adulte, elle est de 0.1% pour l'insuffisance rénale traitée par dialyse ou greffe rénale.

Une immense cohorte américaine (40) a pu suivre pendant 3 ans plus d'un million d'hommes et de femmes. Elle a montré chez ces personnes que la baisse du DFG est un facteur de risque de maladies cardiovasculaires indépendant des autres facteurs de risque classique.

Une autre étude américaine publiée la même année (41) a complété cette information en montrant que la baisse du DFG avait un impact important sur le pronostic après un infarctus, notamment sur le risque de récurrence et de mortalité.

Une notion de seuil pour le marqueur DFG a été déterminée: sa décroissance à partir de 60ml/mn/1.73m<sup>2</sup> augmente le risque de mortalité cardiovasculaire.

Une autre étude (42) a montré que les personnes dialysées présentaient une mortalité par maladie cardiovasculaire nettement plus importante que dans la population générale, le risque relatif étant d'autant plus élevé que les patients sont plus jeunes.

L'IR a donc elle aussi un mauvais pronostic. Bien que le pronostic vital immédiat d'une IR terminale puisse être amélioré par les techniques d'hémodialyse, la mortalité des IR reste importante principalement en raison d'une grande morbidité d'ordre cardiovasculaire.

### **3. Prévalence de l'insuffisance rénale chez l'insuffisant cardiaque**

Les cardiopathies sont particulièrement fréquentes chez les patients porteurs d'une maladie rénale chronique, avec un impact majeur sur la survie de cette population. Les événements cardiovasculaires sont 2 fois plus fréquents lorsque le DFG est compris entre 30 et 45 ml/min et 2.8 fois plus fréquents si le DFG est compris entre 15 et 30 ml/min par rapport aux patients sans pathologie rénale chronique (40).

Dans l'étude de McClellan (43), 38% des patients IC hospitalisés ont une insuffisance rénale. Une méta-analyse reprenant 16 études retrouve une prévalence d'IR de 29 % et en tenant compte des IR modérées la prévalence est de 63 % (44). L'étude prospective du groupe de McAlister (45) portant sur 1042 patients insuffisants cardiaques rapporte une prévalence d'insuffisance rénale associée dans 50 % des cas.

### **4. Impact de l'insuffisance rénale sur la mortalité des patients insuffisants cardiaques**

L'insuffisance rénale est un élément pronostic majeur chez les patients insuffisants cardiaques. Dans l'étude de McAlister (45), la survie est directement et positivement corrélée à la fonction rénale (même après ajustement pour tous les facteurs pronostiques notamment l'hémoglobine). Le bénéfice des IEC et des bêtabloquants reste identique qu'il y ait ou non une insuffisance rénale (45). La méta-analyse (44) confirme cette corrélation avec

une augmentation du risque relatif de mortalité de 15% pour chaque chute de 10 ml/min de filtration glomérulaire.

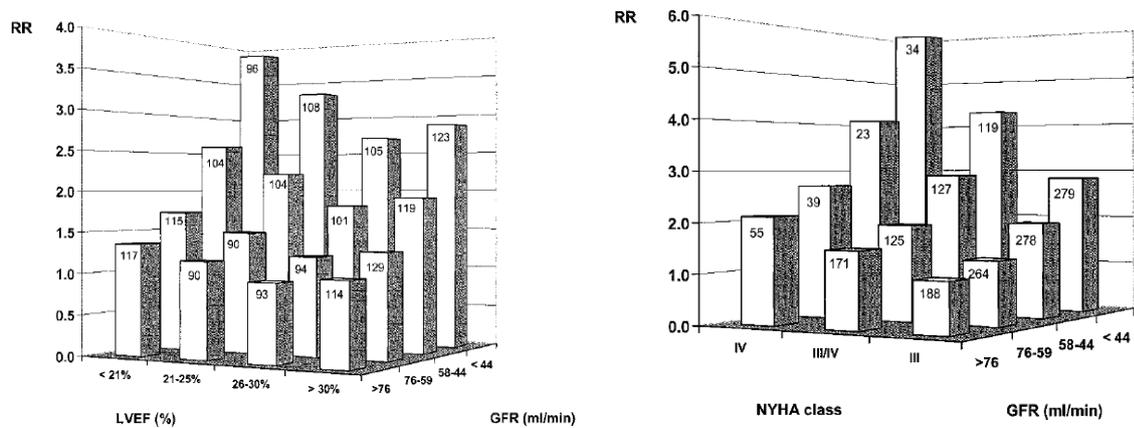


Figure 7 : Graphique 3D montrant le risque de mortalité des patients (en ordonnée) en fonction de la FEVG ou de la classification NYHA) (axe horizontal) et de la fonction rénale évaluée par le DFG (ml/min) (46).

De plus, après transplantation rénale chez des patients insuffisants cardiaques, des études ont montré une amélioration des fonctions cardiaques.

Ceci suggère que l'insuffisance rénale joue un rôle majeur dans la progression de l'insuffisant cardiaque (47).

## C. Le Cercle vicieux : le syndrome Cardio-rénal

### 1. Les connexions anatomiques : fibres efférentes et afférentes

L'innervation rénale est exclusivement sympathique et principalement noradrénergique. Les terminaisons nerveuses sympathiques se distribuent à la totalité des vaisseaux du cortex, à tous les éléments de l'appareil juxta glomérulaire et aux tubules.

Les effets vasoconstricteurs de la noradrénaline entraînent une augmentation des résistances vasculaires rénales, une diminution du débit sanguin rénal et du débit de filtration glomérulaire. Cependant à l'état basal physiologique, l'effet vasoconstricteur porte essentiellement sur l'artériole efférente qui augmente la filtration et maintient le débit de filtration glomérulaire. En fait, les effets vasomoteurs sympathiques noradrénergiques sont

liés d'une part à la stimulation directe des récepteurs  $\alpha$  vasoconstricteurs et d'autre part à une stimulation des récepteurs  $\beta$  avec un effet  $\beta_1$  stimulant le système rénine-angiotensine local.

Le rein est un organe sensible où sont présents des mécanorécepteurs et des chémorécepteurs. Les mécanorécepteurs sont localisés dans le cortex rénal et dans le bassinet. Les terminaisons nerveuses chémoréceptrices sont localisées dans la couche sous-muqueuse du bassinet. Les nerfs rénaux contiennent des fibres non myélinisées afférentes transportant l'influx nerveux des récepteurs rénaux au système nerveux central. Les fibres afférentes sont impliquées non seulement dans la régulation du système nerveux sympathique au niveau rénal mais aussi dans la régulation du système cardiovasculaire (48).

## **2. L'insuffisance rénale et le système nerveux sympathique**

Chez les patients insuffisants rénaux, les concentrations en catécholamines plasmatiques sont augmentées et la sensibilité de la noradrénaline est accrue. Ceci suggère que ces patients ont une activité sympathique élevée (49). Après néphrectomie bilatérale, le tonus sympathique de patients insuffisants rénaux est comparable à celui de patients sains. Ceci montre le rôle important des fibres afférentes sympathiques dans la transmission du signal au système nerveux central (50).

Différents mécanismes sont responsables de cette hyperactivité :

- *L'ischémie* au niveau rénal active le système nerveux sympathique via des mécanorécepteurs et des chémorécepteurs entraînant la libération d'adénosine (puissant activateur des neurones afférents). De plus, l'ischémie rénale entraîne l'augmentation d'angiotensine II circulante par activation du système rénine-angiotensine-aldostérone. Ce système contribue à la potentialisation de l'activité du système nerveux sympathique (51).

- La désactivation du *chémoréflexe* par inhalation de 100 % d'oxygène à des patients insuffisants rénaux entraîne une diminution de la MSNA alors qu'elle n'a pas d'effet chez les patients sains (52).
- *Le stress oxydatif* réduit la biodisponibilité du NO et est élevé chez les patients insuffisants rénaux ce qui conduit à un risque cardiovasculaire augmenté (53).
- *L'angiotensine circulante* est élevée chez les patients insuffisants rénaux et stimule la libération de noradrénaline. Des études cliniques ont montré que l'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone diminue la MSNA chez des patients insuffisants rénaux. Ceci démontre les effets sympathoexcitateurs de l'angiotensine II.

### 3. Le cercle vicieux : cœur-rein

L'insuffisance rénale majore le tonus sympathique élevé des patients insuffisants cardiaques. L'augmentation de la MSNA est corrélée à la diminution de la fonction rénale évaluée par la clairance de la créatinine (54). Cette suractivation passe par une altération du gain du baroréflexe ou par une activation des chémorécepteurs périphériques.

Le rein, par les efférences et les afférences sympathiques, semble être un contributeur essentiel de cette physiopathologie (54).

Au cours de l'IC, on observe une activation du SNS tant au niveau cardiaque qu'au niveau rénal. L'hyperactivité du SNS à point de départ rénal entraîne par le biais d'afférences sympathiques à destinée du système nerveux central une augmentation de la fréquence des décharges sympathiques dirigées vers plusieurs organes (reins, cœur, vaisseaux sanguins...). Ceci conduit à une hyperactivité sympathique systémique qui aggrave la situation des patients. La stimulation sympathique efférente à point de départ central et à destinée rénale entraîne une augmentation de la libération de rénine, une rétention hydrosodée, une vasoconstriction avec une réduction du flux sanguin et finalement une réduction du taux de filtration glomérulaire. Ces effets contribuent à aggraver l'IC et à entretenir l'IR.

Cependant, les stratégies pharmacologiques actuelles pour diminuer l'activité ou les conséquences de la stimulation sympathique rénale (bétabloquants, inhibiteurs de l'enzyme

de conversion, antagonistes de l'angiotensine II et diurétiques) sont insuffisamment utilisées par crainte d'une aggravation de la fonction rénale ou du niveau tensionnel. Il y a donc nécessité dans ce contexte d'IC associée à l'IR de développer des thérapeutiques complémentaires ou alternatives.

### **III. La dénervation rénale sympathique : Nouvelle Thérapeutique**

#### **A. L'origine : la sympathectomie**

Dans les années 1950, une technique chirurgicale utilisée dans le traitement de l'hypertension artérielle, la sympathectomie totale, consistait à enlever une partie ou la totalité des ganglions sympathiques thoraciques, une partie des ganglions sympathiques au niveau lombaire, les nerfs splanchniques et les ganglions cœliaques (55). On observait une diminution satisfaisante de la pression artérielle et une augmentation de la survie des patients traités par sympathectomie. Cependant, cette intervention chirurgicale a été abandonnée à cause de l'incidence et de la sévérité des effets indésirables (hypotension orthostatique, palpitations, essoufflement, troubles intestinaux, atélectasie...) (56).

#### **B. La technique**

Dans les années 2010, une sympathectomie sélective, la dénervation rénale sympathique est développée dans le traitement de l'hypertension artérielle résistante.

##### **1. Exemple : la radiofréquence**

Cette technique consiste à introduire un cathéter dans les artères rénales par voie rétrograde fémorale. Le dispositif est couplé à un générateur de radiofréquences pouvant être délivrées en son extrémité grâce à une électrode. Le cathéter est positionné au contact de la paroi vasculaire de l'artère rénale dans une zone proche du hile. De la distalité vers la

proximalité des séquences d'impulsions de radiofréquences sont délivrées pendant 2 minutes suivant une rotation circconférentielle de 60 à 90° avec un espacement régulier de 5 mm le long de l'artère rénale et jusqu'à 8 impacts différents. Les fibres nerveuses sympathiques efférentes et afférentes rénales sont alors interrompues.

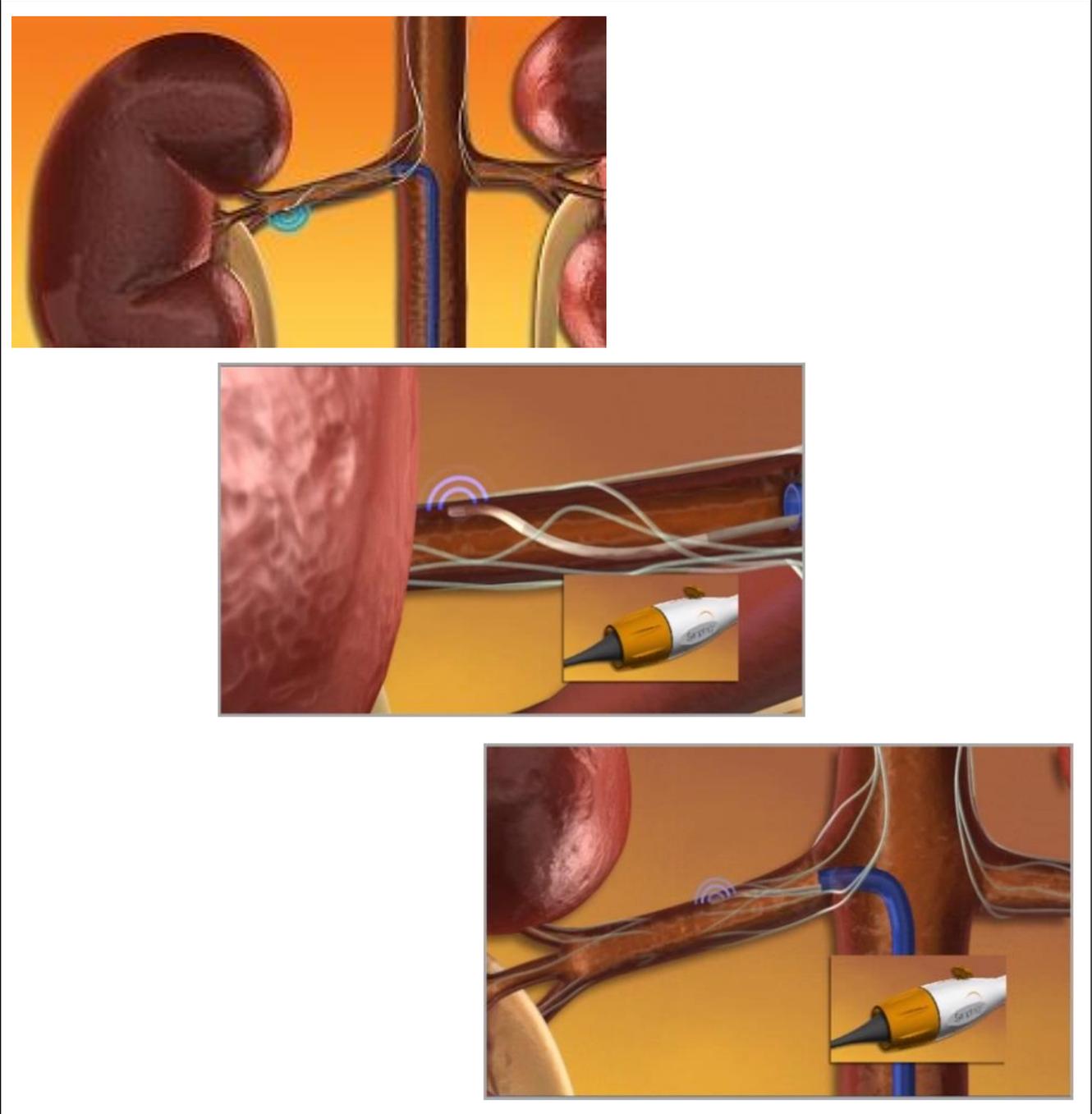


Figure 8 : Déroulement en image de la dénervation rénale

## 2. Les différents dispositifs

Il existe actuellement plusieurs types de dispositifs de dénervation rénale différents. Je ne citerai ici que les plus couramment utilisés. La technique reste la même quel que soit le dispositif utilisé.

NOM DU DISPOSITIF	LABORATOIRE	DISPOSITIF	ENERGIE DELIVREE
Symplicity™	Medtronic	1 électrode 	Radiofréquence
EnligHTN™	St Jude	Multi électrodes 	Radiofréquence
Vessix™	Boston	Ballon monté avec plusieurs électrodes 	Radiofréquence
Paradise™	Recor Medical		Ultrason

Tableau 1 : Les dispositifs de dénervation rénale

### C. Traitement de l'hypertension artérielle résistante

En 2009, chez un patient hypertendu résistant (TA : 161/107 mmHg malgré 7 médicaments antihypertenseurs), la dénervation rénale a entraîné une diminution du spillover total et du spillover rénal de la noradrénaline, une diminution de la MSNA, ainsi qu'une diminution du nombre d'antihypertenseurs (57).

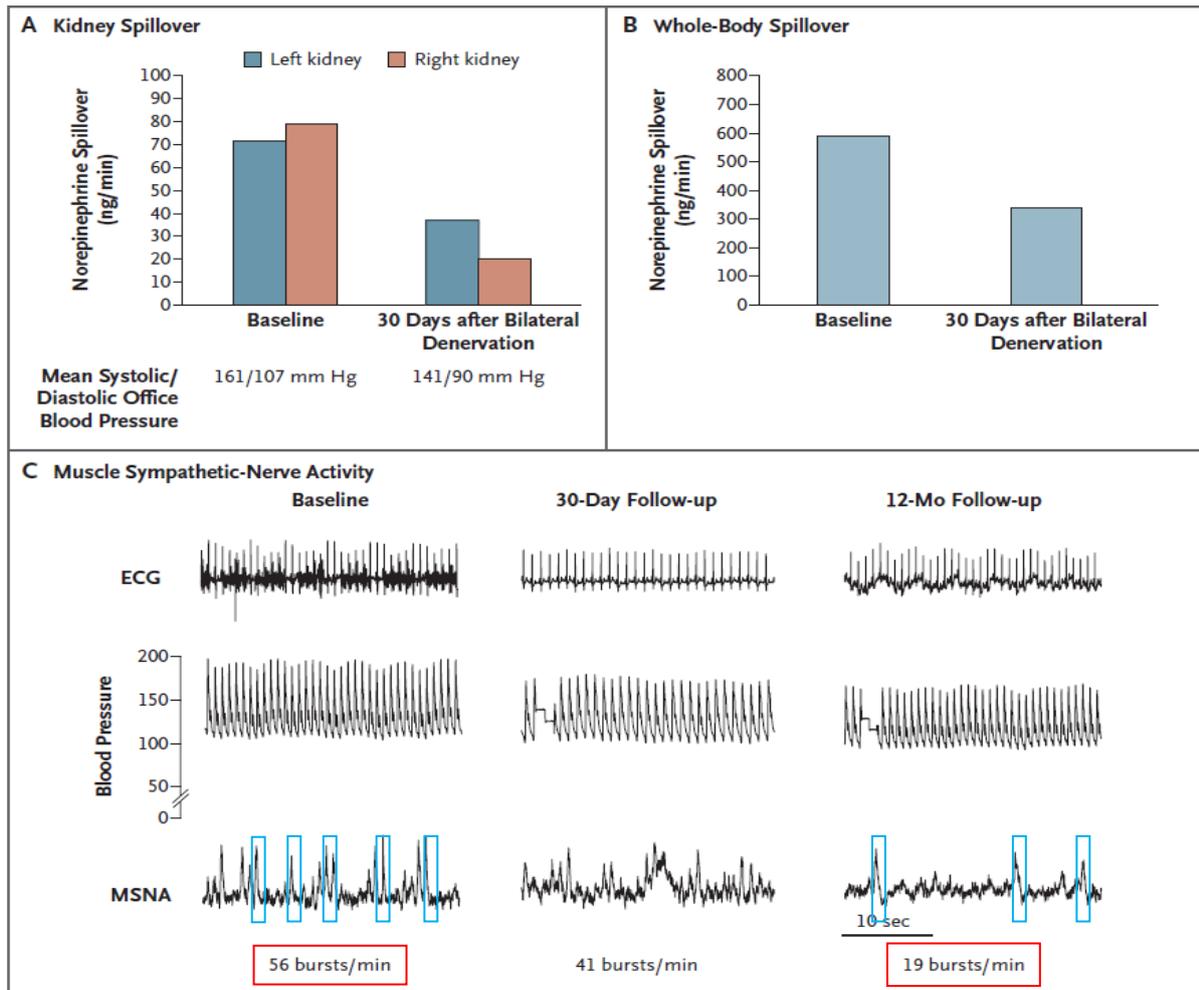


Figure 9 : Les effets de la dénervation rénale sur le spillover de la NA et la MSNA (57).

Après dénervation rénale, le spillover rénal est diminué au niveau des 2 reins (48% au niveau du rein gauche et 75% au niveau du rein droit). Ceci suggère une modulation de l'activité des fibres sympathiques efférentes rénales après dénervation. De plus, la MSNA est diminuée (56 bursts/min vs 19 bursts/min) après dénervation rénale. On peut donc penser que l'inhibition des fibres afférentes sympathiques rénales contribue à une réduction du tonus sympathique central (57).

## 1. Les différentes études cliniques

De nombreuses études ont été réalisées pour valider l'indication de la dénervation rénale sympathique dans le traitement de l'hypertension artérielle résistante.

Nom de l'étude	SYMPPLICITY HTN-1 (58) (Krum H et al.2009)	SYMPPLICITY HTN-1 (59) (Krum H et al.2014)	REDUCE HTN (60) (Ahmed H et al.2012)	REDUCE ULTRASON (61) (Mabin T et al.2012)
Design de l'étude	Pilote En Ouvert Multicentrique	Pilote En ouvert Multicentrique (Australie, Eupore, USA)	Pilote En Ouvert Monocentrique	Pilote En ouvert Multicentrique
Contrôle	x	x	x	x
Cohorte de patient	RDN : n = 45 Age moyen = 58 ± 9 ans  PA moy = 177/101 (±20/15) mmHg  Nbre de ttt antihypertenseurs : 4.7 ± 1.5	RDN : n = 88 Age moyen = 57±11.4 ans  PAS moy = 174.6 ± 12.5 mmHg  Nbre de ttt antihypertenseurs : 5.2 ± 1.7	RDN : n = 10 Age moyen = 61 ± 12 ans  PA moy = 158 ± 16/88 ± 15 mmHg  Nbre de ttt antihypertenseurs : 6.7 ± 1	RDN : n = 11 Age moyen = 55 ± 14 ans  PA moy = 180/108 (±20/13) mmHg  Nbre de ttt antihypertenseurs : 4.5
Modalité de DR	Symplcity Medtronic Radiofréquence.	Symplcity Medtronic Radiofréquence.	Celcius Thermocool, Biosense Webster. Cathéter irrigué avec solution saline et Radiofréquence	Paradise TM, Recor Medical Ultrason
Observance	x	x	x	x
Objectif primaire	Diminution de la PA mesurée en consultation après DR	Durabilité de la modification de la PA post DR	Modification de la PA mesurée en ambulatoire	Faisabilité, sécurité d'emploi
Objectifs secondaires	Sécurité d'emploi de la DR	Evaluation des effets tardifs sur le rein et au niveau du système vasculaire	Sécurité d'emploi de la DR. Evaluation des effets de la DR sur la fonction rénale Diminution des métabolites sécrétés par le SNS rénal	Modification de la PA post DR
Résultats	Modification de la PA en consultation : 1M : -14/-10 (± 4/3) mmHg 3M : -21/-10 (± 7/4) mmHg 6M : -22/-11 (±10/5) mmHg 9M : -24/-11 (±9/5) mmHg 12M : -27/-17 (±16/11) mmHg  Mesure du spillover rénal de la NA n=10 : ↘ 47% ± 19%	Modification de la PA en consultation 3 ans après DR : 142.6/82 mmHg → - 32 ±3.7/- 14.4 ±2.5 mmHg  50% des patients PAS < 140 mmHg	Modification de la PA mesurée en ambulatoire après DR : p < 0.05 1 M : - 6/-4 (± 4/5) mmHg 3 M : - 22/-13 (±11/6) mmHg 6 M : - 21/-11 (±15/9) mmHg  Ttt antihypertenseur 6M post DR : 5 ± 1  Métabolites rénaux : p < 0.05 Metanephrine : Δ= -12 ±4 ng/L Normetanephrine : Δ=-18±4 ng/L Aldosterone : Δ= -60 ± 33 ng/L	Modification de la PA en consultation : p < 0.05 3 M : -36/-17 mmHg  Modification de la PA en ambulatoire : p < 0.05 3 M : -22/-12 mmHg
Conclusion	Sécurité d'emploi de la DR Diminution de la PA chez patients HTR	Effet durable de la DR	PA modifiée significativement après DR Sécurité d'emploi de la DR	PA modifiée significativement après DR Sécurité d'emploi de la DR

Nom de l'étude	RHAS (62) (Ormiston J et al. 2013)	ENLIGHTN-1 (63) (Papademetriou V et al.2014)	SYMPPLICITY HTN-2 (64) (Esler M et al.2010)	SYMPPLICITY HTN-2 (65) (Esler M et al.2014)
Design de l'étude	Pilote En Ouvert Monocentrique (Nouvelle Zélande)	Pilote En ouvert Multicentrique	En Ouvert, Prospective Randomisée 1:1 DR + TTT médicamenteux vs TTT médicamenteux seul Multicentrique (Europe, Australie, Nouvelle Zélande)	En Ouvert, Prospective, RDN + Cross over group Multicentrique (Europe, Australie, Nouvelle Zélande)
Contrôle	x	x	Traitements antihypertenseurs	x
Cohorte de patient	RDN : n = 9 Age moyen = 59.5 ± 15.6 ans  PA moy = 185.9/91.6 (±17.5/13.5) mmHg  Nbre de ttt antihypertenseurs : 2.9 ± 0.6	RDN : n = 46 Age moyen = 60±10 ans  PA moy = 176/96 (±16/14) mmHg  Nbre de ttt antihypertenseurs : 4.7 ± 1	<b>RDN : n = 49</b> Age moyen = 58 ± 12 ans PA moy = 178/97 ± 18/16 mmHg Nbre de ttt antihypertenseurs : 5.2 ± 1.5  <b>Contrôle : n = 54</b> Age moyen = 58 ± 12 ans PA moy = 178/16 (±16/17) mmHg Nbre de ttt antihypertenseurs : 5.3 ± 1.8	<b>RDN : n = 40</b> Age moyen = 59 ± 11 ans PA moy = 178/96 (±17/14) mmHg Nbre de ttt antihypertenseurs : 5.1 ± 1.5  <b>Groupe Cross-over : n = 30</b> Age moyen = 58 ± 13 ans PA moy = 191/100 (±21/15) mmHg
Modalité de DR	OneShot System. Covidien Radiofréquence	EnligHTN St Jude Medical. Radiofréquence	Symplcity Medtronic Radiofréquence.	Symplcity Medtronic Radiofréquence.
Observance	x	x	x	x
Objectif primaire	Faisabilité de la DR avec ce dispositif : insertion du dispositif dans chaque artère rénale et délivrance par le dispositif de radiofréquences	Modification de la PA post DR	Modification de la PA mesurée en consultation 6 mois après DR	Suivi à long terme (3 ans) des effets de la DR sur la PA
Objectifs secondaires	Sécurité d'emploi de ce dispositif Succès de la procédure Modification de la PA 6 mois après la procédure	Sécurité d'emploi de la DR	Sécurité d'emploi de la DR à court et à long terme. Evaluation des effets de la DR sur les maladies CV Modification de la PA mesurée en ambulatoire, % de patient avec diminution de la PAS ≥ 10 mmHg	
Résultats	DR effective pour 8 patients sur 9.  Modification de la PA en consultation : p < 0.05 6M : -33.6/-12.8 (± 32/21) mmHg	Modification de la PA en consultation 1 an après DR : p < 0.001 142.6/82 mmHg → - 27/- 11 mmHg  12 M : 76% des patients PAS < 160 mmHg	Modification de la PA mesurée en consultation 6 M après DR : <b>RDN</b> : -32/-12 mmHg (p<0.0001)  <b>Contrôle</b> : 1/0 mmHg (p=0.83)  Réduction PAS ≥ 10 mmHg : p <0.001 RDN n = 41.84% Contrôle n = 18.35%	Modification de la PA en consultation : p < 0.01 RDN 36M : PAS=145.3 ±17.8 mmHg Δ PA=-32/-14 (±7/3) mmHg Groupe Cross over : 30 M PAS = 157.8±27.2 mmHg Δ PA = -34/-13 (±7/3) mmHg  Réduction PAS ≥ 10 mmHg : RDN : n = 85% Groupe cross over n = 83%
Conclusion	Le dispositif délivre correctement les radiofréquences	PA modifiée significativement après DR. Mais nécessité d'un groupe sham pour affirmer les effets de la DR sur la PA	Diminution de la PA significativement sup dans le groupe DR comparé au groupe Contrôle	Effet persistant de la DR sur la PA et majoration dans le temps des effets de la DR sur la PA

Nom de l'étude	DENERHTN (66) (Azizi M et al.2015)	PRAGUE-15 STUDY (67) (Rosa J et al 2015)	SYMPPLICITY HTN-3 (68) (Bhatt D et al.2014)
Design de l'étude	Prospective En ouvert Randomisée 1 :1 RDN + Ttt antihypertenseur optimisé vs Ttt antihypertenseur optimisé seul Multicentrique	Prospective En ouvert Randomisée 1 :1 RDN + Ttt antihypertenseur optimisé vs Ttt antihypertenseur optimisé seul Multicentrique	Prospective En aveugle Randomisée 2 :1 RDN vs Sham Multicentrique
Contrôle	Groupe Ttt antihypertenseur optimisé seul	Groupe Ttt antihypertenseur optimisé seul (PHAR)	Groupe Sham
Cohorte de patient	<b>RDN : n = 44</b> Age moyen = 55 ± 11 ans PA moy = 159/93 (± 23/16) mmHg  <b>Contrôle : n = 53</b> Age moyen = 55 ± 10 ans PA moy = 156/91 (± 22/14) mmHg	<b>RDN : n = 52</b> Age moyen = 56 ±12 ans PA moy = 159/92 (±19/14) mmHg Nbre de ttt antihypertenseurs : 5.1 ± 1.2  <b>PHAR : n = 54</b> Age moyen = 59 ± 9 ans PA moy = 155/89 (±17/14) mmHg Nbre de ttt antihypertenseurs : 5.4 ± 1.2	<b>RDN : n = 364</b> Age moyen = 58 ± 10 ans PA moy = 180/97 (± 16/16) mmHg Nbre de ttt antihypertenseurs : 5.1 ± 1.4  <b>Sham : n = 171</b> Age moyen = 56 ± 11 ans PA moy = 180/99 (± 17/16) mmHg Nbre de ttt antihypertenseurs : 5.2 ± 1.4
Modalité de DR	Symplcity Medtronic Radiofréquence.	Symplcity Medtronic Radiofréquence.	Symplcity Medtronic Radiofréquence.
Observance	Echelle de Morisky item 8	Mesure de la concentration plasmatique des médicaments	Carnet patient
Objectif primaire	Modification de la PAS en ambulatoire (mesure la journée) 6 mois après DR	Modification de la PA en ambulatoire (mesure sur 24h) 6 mois après DR	Modification de la PAS en consultation 6 mois après DR
Objectifs secondaires	Modification de la PS en ambulatoire, en consultation 6 mois après DR Mesure de la Clairance de la Créatinine Incidence des EI	Evaluation des effets de la DR sur la PA à 1, 2 et 3 ans après la procédure Effet sur la fonction rénale, anatomie des artères rénales	Modification de la PAS en ambulatoire (mesure sur 24h) 6 mois après DR
Résultats	Modification de la PAS en ambulatoire la journée 6 mois post DR : RDN : Δ PAS = - 16 ± 3.9 mmHg Contrôle : Δ PAS = - 9.9 ± 3.7 mmHg  Différence significative de diminution de la PAS entre le groupe DR et le groupe Contrôle : - 5.9 ± 4.4 mmHg (p=0.03)	Modification de la PA en ambulatoire 6 mois après DR : p < 0.001 RDN : Δ PA = - 8.6/- 5.7 (± 3.2/2.3) mmHg PHAR : Δ PA = - 8.1/- 4.5 (± 4.6/2.2) mmHg  Pas de différence significative de diminution de la PA entre le groupe DR et le groupe PHAR (p=0.87)	Modification de la PAS en consultation 6 mois post DR : RDN : Δ PAS = - 14.1 ± 23.9 mmHg SHAM : Δ PAS = - 11.7 ± 25.9 mmHg  Pas de différence significative de diminution de la PAS entre le groupe DR et le groupe Sham (p=0.26)
Conclusion	Diminution de la PA significativement sup dans le groupe DR comparé au groupe Contrôle	Les effets de la DR sur la PA sont comparables à ceux observés avec un ttt antihypertenseur optimisé	Les effets de la DR sur la PA sont comparables à ceux observés dans le groupe Sham chez des patients HT résistants

Tableau 2 : Les différentes études de la DR dans le traitement de l'HTA résistante

Les 5 études pilotes (58) (60) (61) (62) (63) évaluant la faisabilité, la sécurité d'emploi de la dénervation rénale chez des patients hypertendus résistants montrent une diminution de la pression artérielle, mesurée en consultation 6 mois après dénervation rénale par rapport au baseline, en moyenne de -27/-10 mmHg ( $p < 0.05$ ). Les bénéfices de cette technique sur la pression artérielle doivent être confirmés par d'autres études comportant au moins un bras contrôle ou un bras Sham.

L'étude Symplicity HTN-2 (64) montre une diminution significative de la pression artérielle, mesurée en consultation, -32/-12 mmHg 6 mois après dénervation rénale. Cet effet se maintient et se majore dans le temps. Le suivi à 3 ans des patients de l'étude Symplicity HTN-2 (65) montre que la pression artérielle diminue (-33/-14 mmHg) et 85% des patients ont une PAS qui est diminué de plus de 10% par rapport au baseline. Cependant cette étude présente quelques limites. Le critère principal pour évaluer les effets de la dénervation rénale est la pression artérielle mesurée en consultation et non celle mesurée en ambulatoire sur 24H. Avec cette mesure, il y a un risque de surestimer la pression artérielle des patients à cause de l'effet « blouse blanche ». De plus il n'y a pas de contrôle en aveugle de l'observance des patients.

Depuis les 12 derniers mois, 3 études prospectives, randomisées ont été publiées. 2 études sont négatives et une est positive en terme d'effets de la dénervation rénale sur la pression artérielle chez les patients hypertendus résistants (68) (66) (67).

L'étude Symplicity HTN3 (68) est la première étude prospective, en aveugle, randomisée versus un groupe Sham. Au total 535 patients ont été randomisés. Au baseline, les patients sont confirmés hypertendus résistants après mesure pendant 15 jours de la pression artérielle en ambulatoire sur 24h et après un traitement antihypertenseur aux doses maximales tolérées ( $\geq 3$  médicaments antihypertenseurs, incluant un diurétique). Les résultats 6 mois après dénervation rénale montrent une diminution significative de la pression artérielle systolique mesurée en consultation dans les 2 groupes (RDN: -14.1/6.8 mmHg vs. SHAM: -11.7/4.8 mmHg;  $p < 0.001$ ). Cependant, la différence de diminution de la PA entre les 2 groupes n'est pas significative (-2.4/2.0 mmHg;  $P = 0.26$ ).

Des analyses post hoc (69) révèlent certains facteurs confondants pouvant expliquer les résultats sur la pression artérielle dans le groupe Sham et le groupe DR. La majorité des

cardiologues avaient effectué une seule intervention avant celle de l'étude. En effet seulement 19 patients ont eu une dénervation rénale circonférentielle des 2 artères rénales. Il a été récemment démontré que la réduction de la pression artérielle est corrélée au nombre d'ablations au niveau des artères rénales. De plus, les fibres nerveuses sympathiques rénales sont plus abondantes au niveau proximal qu'au niveau distal des artères rénales mais la distance avec le lumen est plus grande en proximalité qu'en distalité. Ainsi pour avoir une ablation effective des fibres nerveuses sympathiques rénales, il est préférable d'ablater dans le segment distal des artères rénales (70). Or dans l'étude Symplicity HTN3, le nombre moyen d'ablations par artère est de 4 à 6 et il n'existait pas de recommandation sur la localisation des ablations. Lors du recrutement des patients et 6 mois après dénervation, il n'y a pas eu d'analyse sur l'observance des patients.

2 études prospectives randomisées ont été publiées en 2015. L'étude Prague-15 (67) montre qu'un traitement antihypertenseur optimisé est aussi efficace que la DR associé à un traitement antihypertenseur optimisé sur la diminution de la pression artérielle chez des patients hypertendus résistants confirmés. La seconde étude DENERHTN (66) rapporte que la dénervation rénale associée à un traitement antihypertenseur standardisé entraîne une diminution significativement supérieure de la pression artérielle chez des patients hypertendus résistants comparée à celle obtenue avec un traitement antihypertenseur standardisé seul. Malgré les faibles cohortes de ces études, leur pertinence réside dans la sélection de patients véritablement hypertendus résistants. Les patients sont recrutés si ils ont eu une pression artérielle élevée mesurée en ambulatoire après confirmation d'un traitement antihypertenseur optimal. L'absence du groupe Sham est compensée par la mesure de la pression artérielle en ambulatoire pour évaluer l'efficacité de la dénervation rénale et par l'évaluation régulière de l'observance des patients.

Actuellement il n'existe pas de marqueurs prédictifs d'efficacité pendant la procédure de dénervation rénale chez les patients. 2 études (71) (72) ont montré que la stimulation électrique à haute fréquence est corrélée à l'ablation sélective des fibres sympathiques. Cette technique consiste à stimuler les fibres sympathiques efférentes et afférentes et rénales et cette stimulation se traduit par une augmentation de la pression artérielle. De plus chez 3 patients dénervés, la stimulation électrique haute fréquence entraîne une

augmentation de la pression artérielle supérieure à 10 mmHg. On parle de patients non répondeurs. La stimulation haute fréquente pourrait être un bon marqueur évaluant le succès de la dénervation rénale. Chez un patient transplanté rénal droit, une scintigraphie rénale à la métaiodobenzylguanidine a été réalisée avant et 2 semaines après transplantation rénale. La scintigraphie à l'123MIBG est différente après dénervation au niveau des deux reins (73). Cette technique pourrait être un marqueur prédictif positif de la dénervation rénale.

## 2. La sécurité d'emploi de la dénervation rénale

Tableau 3 : Complications graves liées à la procédure

		Symplicity HTN1	Reduce HTN	Reduce Ultrason	RHAS	Enlig HTN1	Symplicity HTN2	Dener HTN	Symplicity HTN3	Prague 15	TOTAL
PRECOCE	Dissection artère rénale lors de l'introduction du cathéter. Mise en place d'un stent	1	0	1	0	0	1	0	0	1	4
TARDIVE	Formation d'une nouvelle sténose > 60%. Mise en place d'un stent	1	1	0	0	0	0	0	1	0	3
	Progression d'une sténose préexistante. Mise en place d'un stent	1	0	0	0	1	0	0	0	0	2
	Hypotension	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
	Progression hypertension rénale	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
TOTAL		3	1	1	0	3	1	0	7	1	18

Tableau 4 : Complications non graves liées à la procédure

		Symplicity HTN1	Reduce HTN	Reduce Ultrason	RHAS	Enlig HTN1	Symplicity HTN2	Dener HTN	Symplicity HTN3	Prague 15	TOTAL
PRECOCE	Hématome au niveau fémoral	3	1	0	4	8	1	1	0	2	20
	Douleur lombaire	4	1	0	0	3	1	1	0	0	10
	Bradycardie peropératoire	8	0	0	0	2	7	0	0	0	17
	Réponse vasovagale	0	0	0	1	2	0	0	0	0	3
	Hypotension	0	0	1	0	3	1	0	0	0	5
	Vasospasme							0	0	0	
TARDIF	Progression sténose préexistante < 50%	1	3	0	0	1	0	0	0	0	5
	Formation d'une sténose ≤ 60%	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	Progression hypertension rénale	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
TOTAL		17	4	1	5	19	10	2	0	2	62

694 patients ont bénéficié d'une dénervation rénale dans le cadre des différentes études cliniques citées ci-dessus.

62 patients ont présenté un évènement indésirable non grave. Ces complications ont été résolues rapidement et les patients n'ont pas présenté de séquelles ultérieures.

La formation de sténose au niveau des artères rénales après dénervation rénale est un évènement indésirable attendu. En effet, lors d'ablation de fibrillation auriculaire par radiofréquence des sténoses se forment au niveau des veines pulmonaires pour 1 à 3 % des cas (74). La radiofréquence délivrée par le cathéter de dénervation rénale peut entraîner des lésions tissulaires locales telles que la formation d'oedemes et thrombus au niveau du site d'ablation ainsi qu'une constriction (vasospasme) de l'artère rénale.

Seulement 2 patients (0.3 %) ont présenté une sténose d'une artère rénale nécessitant la mise en place d'un stent à 6 mois (Etude Reduce HTN) et à 2 ans (Etude Symplicity HTN-1) après la dénervation rénale. Un angioscanner des artères rénales est primordial dans le suivi à court et long terme des patients dénervés.

L'étude Symplicity HTN-3 montre une absence de différence significative dans l'apparition d'évènements indésirables graves entre le groupe traité et le groupe sham [5/316 vs 1/171 0.8 (-0.9-2.5)].(68)

Dans l'étude Prague-15, le groupe contrôle traité de manière optimisé par des antihypertenseurs présentent des complications médicamenteuses absentes dans le groupe

DR. La fonction rénale s'est dégradée pour 1 patient et 7 patients ont présenté des effets anti-androgènes dus à la spironolactone.(67)

La fonction rénale (évaluée par la créatinine sérique, la clairance de la créatinine et la cystatine C) est préservée après la dénervation rénale quel que soit le dispositif utilisé. Le suivi à 3 ans de l'étude Symplicity HTN-1 rapporte une augmentation de la créatinine sérique significative (83.8  $\mu\text{mol/L}$  vs 92  $\mu\text{mol/L}$ ,  $p = 0.05$ ), ceci se traduit par une diminution de la clairance de créatinine (83.6  $\text{ml/min}/1.73\text{m}^2$  vs 74.3  $\text{ml/min}/1.73\text{m}^2$ ,  $p = 0.05$ ). Chez 28 patients, la diminution de la clairance de la créatinine a été supérieure à 25% par rapport au baseline. Cette diminution a été transitoire pour 16 patients, leur fonction rénale s'étant améliorée lors de la visite suivante.

## **D. Effets collatéraux de la dénervation rénale sur quelques comorbidités cardio-vasculaires**

### **1. Le diabète non insulino-dépendant**

La prévalence du diabète augmente rapidement dans notre société et on estime que le nombre de diabétiques doublera d'ici l'an 2025. Les patients diabétiques de type 2 représentent environ 90 % de tous les diabétiques et sont considérés à haut risque de maladies cardiovasculaires. Or ces 2 pathologies sont souvent associées. La coexistence du diabète et de l'HTA amplifie le risque de maladie cardiovasculaire, qui est la cause d'environ 85 % des décès chez les diabétiques.

L'hypertension artérielle est un modèle d'hyperactivité sympathique. Le niveau d'activité du système sympathique chez les patients diabétiques n'a pas été étudié ainsi que celui de patients hypertendus et diabétiques.

Huggett et al ont montré qu'il existe une augmentation de la MSNA chez les patients diabétiques de type 2 par rapport aux patients sains (figure 9). De plus, le diabète de type 2 majore l'activité élevée des patients hypertendus. L'hyperactivité sympathique dans le diabète pourrait être expliquée par une concentration plasmatique importante d'insuline (75).

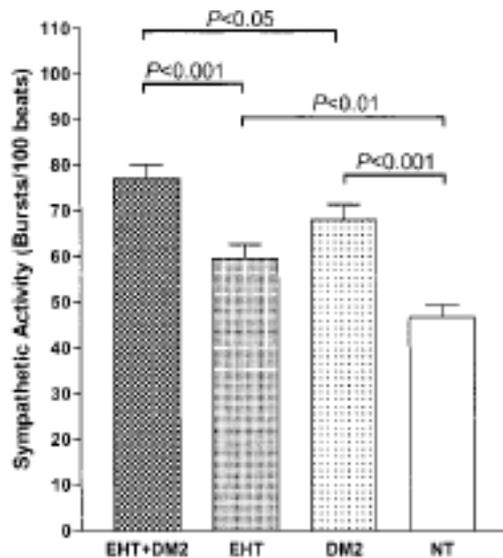


Figure 10: Resting mean frequency of multiunit MSNA in 4 groups of subjects (EHT\_DM2, EHT, DM2, and NT), expressed as mean (height of columns) and SEM (bars). Significance values (*P*) refer to between-group comparisons (Newman-Keuls) after 1-way ANOVA.(75)

Une autre équipe (76) a étudié les effets de la dénervation rénale sur le métabolisme glucidique et la pression artérielle chez des patients hypertendus diabétique de type 2. 50 patients sont sélectionnés : 37 traités par dénervation rénale et 13 constituent le groupe Contrôle.

3 mois après dénervation rénale, la pression artérielle a statistiquement diminué par rapport au baseline ainsi que la concentration d'insuline plasmatique et de la glycémie à jeun. On observe aussi une amélioration de la sensibilité de l'insuline (Test HOMA-IR) et du métabolisme glucidique (Test de tolérance au glucose) après dénervation rénale.

	Treatment Group				Control Group			
	1 mo (n=37)	<i>P</i> *	3 mo (n=37)	<i>P</i> †	1 mo (n=13)	<i>P</i> *	3 mo (n=13)	<i>P</i> †
SBP, mm Hg	-28±2 (-15%)	<0.001	-32±4 (-18%)	<0.001	-8±6 (-4%)	0.192	-5±5 (-3%)	0.494
DBP, mm Hg	-10±2 (-10%)	<0.001	-12±2 (-12%)	<0.001	-4±4 (-4%)	0.154	-3±3 (-3%)	0.277
HR, bpm	-3.3±1.5 (-5%)	0.078	-3.4±1.5 (-5%)	0.082	-3.0±2 (-4%)	0.366	-0.1±2 (-1%)	0.763
Body mass index, kg/m <sup>2</sup>	0.1±0.9 (0%)	0.686	-0.1±0.8 (0%)	0.725	0.5±1.9 (2%)	0.357	0.5±2.0 (2%)	0.244
Weight, kg	0.4±3.2 (0%)	0.681	-0.3±2.9 (0%)	0.751	1.0±5.9 (1%)	0.498	0.3±6.0 (0%)	0.415
Fasting glucose, mg/dL	-8.9±2.7 (-8%)	0.043	-9.4±3.3 (-8%)	0.039	3.9±7.4 (3%)	0.402	0.9±4.8 (1%)	0.847
Hemoglobin A <sub>1c</sub> , %	-0.2±0.1 (-3%)	0.067	-0.1±0.4 (-2%)	0.413	0.1±0.2 (2%)	0.111	0.1±0.1 (2%)	0.832
Insulin, μIU/mL	-8.7±3.3 (-42%)	0.036	-11.6±2.8 (-56%)	0.006	6.4±6.1 (43%)	0.129	0.5±1.5 (4%)	0.984
C peptide, ng/mL	-2.0±0.6 (-38%)	0.006	-2.3±0.6 (-44%)	0.002	0.2±0.6 (6%)	0.699	0.2±0.2 (6%)	0.776
HOMA-IR	-3.1±0.9 (-52%)	0.008	-3.7±0.9 (-62%)	0.001	2.1±1.4 (43%)	0.085	0.3±0.7 (6%)	0.734
IS <sub>QUICKI</sub>	0.02±0.01 (6%)	0.023	0.04±0.01 (13%)	0.001	-0.01±0.05 (-3%)	0.741	-0.02±0.12 (-6%)	0.103
Glucose level at 60 min, OGTT, mg/dL	...	...	-9±12 (-4%)	0.510	...	...	2±13 (1%)	0.474
Glucose level at 120 min, OGTT, mg/dL	...	...	-27±10 (-15%)	0.012	...	...	14±9 (7%)	0.155

SBP indicates systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; HR, heart rate; OGTT, oral glucose tolerance test (performed at baseline and 3 months); HOMA-IR, homeostasis model assessment–insulin resistance; and IS<sub>QUICKI</sub>, Quantitative Insulin Sensitivity Check Index. Data are mean±SEM (relative changes) compared with baseline values when appropriate.

\*One month versus baseline./†Three months versus baseline.

Figure 11: Change in Blood Pressure and Glucose Metabolism at 1 and 3 Months (76)

Ces données montrent le rôle important de l'activation sympathique dans le développement de l'hypertension et du syndrome métabolique.

## **2. Le syndrome d'apnée du sommeil**

Le syndrome d'apnée du sommeil est considéré comme une étiologie dans le développement et dans le maintien de l'hypertension résistante. Le syndrome d'apnée du sommeil est aussi associé une augmentation d'apparition d'évènements cardiovasculaires tels que la fibrillation atriale, l'insuffisance cardiaque, l'AVC ou la mort subite. Plusieurs mécanismes comme la dysfonction endothéliale ou l'inflammation peuvent être responsable de l'association entre SAS et pathologies cardiovasculaires. Le syndrome d'apnée du sommeil est fréquent chez les patients hypertendus résistants ( $\leq 80\%$  des patients) (77).

La sévérité du SAS est donc estimée par le nombre d'apnées et hypopnées par heure de sommeil. L'AHI est un index apnée/hypopnée. Cet index calcule le nombre d'épisodes apnée ou hypopnée par heure de sommeil. La présence de plus de cinq apnées ou hypopnées par heures de sommeil associée à une symptomatologie diurne définit le syndrome d'apnées du sommeil.

L'AHI diminue 6 mois après la dénervation rénale pour 8 patients sur 10. Cette diminution n'est pas statistiquement significative mais le nombre de patient recruté est faible. La pression artérielle mesurée en ambulatoire des patients ayant une amélioration de l'AHI diminue significativement 6 mois après dénervation rénale (Médiane : 24 h : - 8/-4 mmHg ; journée : -12/-5 mmHg et nuit : -10/-8 mmHg ;  $p < 0.05$ ) (77).

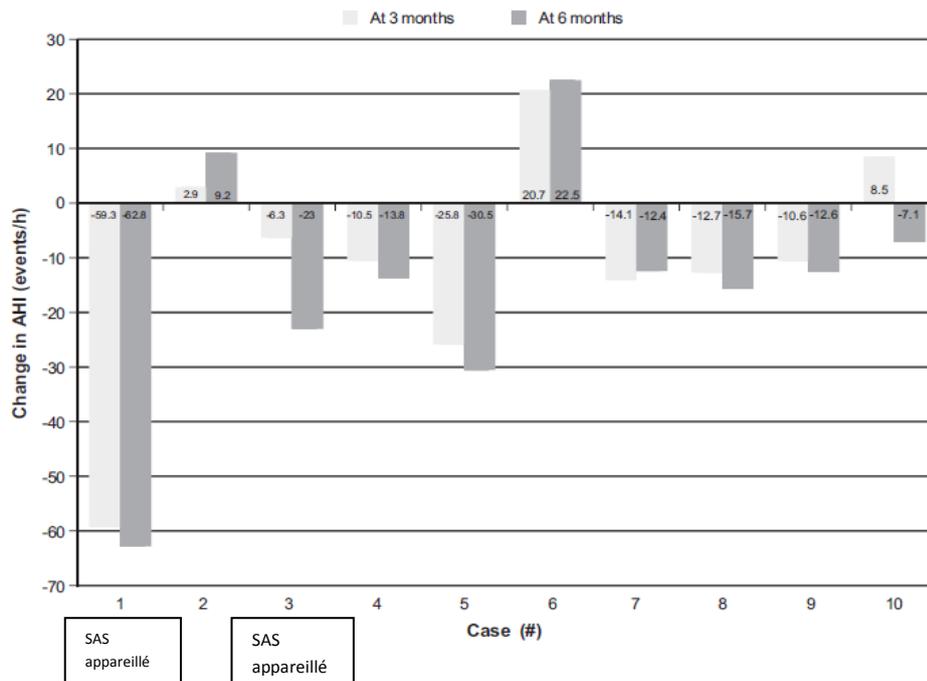


Figure 12: Changes of apnea/hypopnea index (AHI) at 3 and 6 months after denervation.

Cette étude pilote suggère que la dénervation rénale peut potentiellement améliorer le syndrome d'apnée du sommeil.

### 3. La fibrillation auriculaire

La fibrillation auriculaire est présente chez 1 à 2% de la population générale et le nombre de patients atteints risque de doubler voire tripler dans les 30 années à venir dans la population Européenne. Cette pathologie augmente le risque de mortalité, de morbidité et surtout diminue la qualité de vie des patients (78). Le traitement des FA résistantes en cardiologie interventionnelle est réalisé à l'aide d'un cathéter et isole les veines pulmonaires (PVI). Les essais cliniques rapportent une efficacité de 66 à 89 % mais en réalité l'efficacité est évaluée à 55-70%. La réapparition de FA après PVI est plus fréquente chez les patients ayant des comorbidités telles que l'insuffisance cardiaque, l'hypertension artérielle ou le syndrome d'apnée du sommeil. Ces pathologies induisent un changement anatomique et structurel de l'auricule.

L'hypertension artérielle est un important facteur de risque de développer une fibrillation auriculaire. L'hypertension artérielle résistante est un modèle d'hyperactivité sympathique. Or l'activation du système nerveux sympathique entraîne un changement électrophysiologique au niveau auriculaire induisant des arythmies auriculaires (79).

Une étude Pilote a évalué les effets de la dénervation rénale couplée à l'isolement de veines pulmonaires chez des patients hypertendus résistants et avec une fibrillation auriculaire persistante.

Les patients ont été divisés en 2 groupes : un 1<sup>er</sup> groupe traité par isolement veines pulmonaires et un 2<sup>ème</sup> traité par dénervation rénale + isolement veines pulmonaires.

6 mois après les procédures, une diminution de nombres de récurrence de fibrillation auriculaire dans le 2<sup>ème</sup> groupe par rapport au traitement standard est constatée (69% DR +PV vs 29 % PV p =0.033) (72).

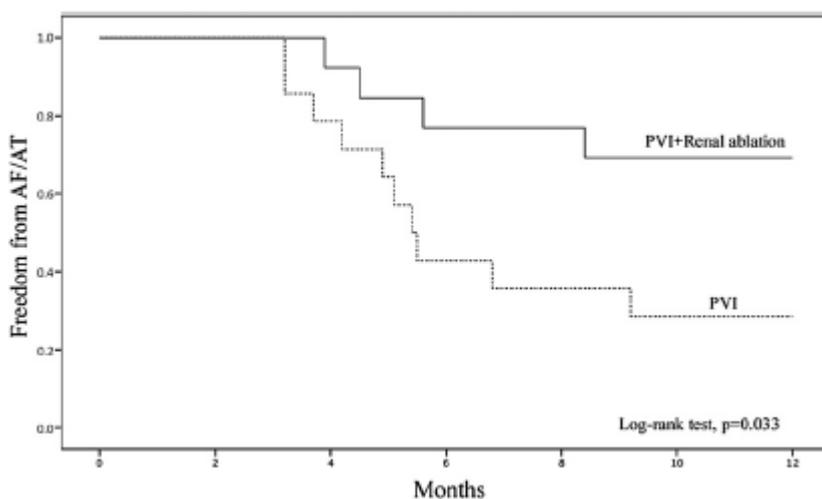


Figure 13: Incidence of AF Recurrences in Patients With and Without Renal Artery Denervation (72).

On peut penser que la dénervation rénale permet de diminuer l'incidence de fibrillations auriculaires en association avec le traitement standard (PVI) chez le patient hypertendu résistant.

#### 4. L'hypertrophie ventriculaire et fonction cardiaque

L'hypertension artérielle résistante induit des remodelages cardiaques tels que l'hypertrophie ventriculaire gauche et une fibrose cardiaque. Ces altérations structurales entraînent une dysfonction du ventricule gauche, une relaxation anormale diastolique et une

augmentation des pressions diastoliques. L'HVG et la dysfonction diastolique sont liées à la morbi-mortalité cardiovasculaire (80). De plus l'HVG dépend de l'élévation de la pression artérielle et de l'hyperactivité sympathique (81).

64 patients hypertendus résistants sont recrutés, 46 bénéficient de la dénervation rénale et 18 constituent le groupe contrôle. Après dénervation rénale, la fonction systolique est améliorée : diminution significative du volume d'éjection systolique dans le ventricule gauche et augmentation significative de la fraction d'éjection ventriculaire (Volume VG :  $33 \pm 16$  ml vs  $25 \pm 12.5$  ml ; FEVG :  $63 \pm 8$  % vs  $70 \pm 11.5$  %,  $p < 0.001$ ).

La dénervation rénale entraîne une diminution du remodelage cardiaque avec une réduction significative de l'épaisseur du septum interventriculaire, de l'épaisseur du toit du ventricule gauche. Cet effet est d'autant plus marqué que l'HVG initiale est importante.

La dénervation rénale améliore les fonctions systolique et diastolique et diminue le remodelage cardiaque chez des patients hypertendus résistants.

## **E. Traitement de l'Insuffisance Cardiaque**

L'épidémiologie de l'insuffisance cardiaque nous montre que cette condition est rarement seule mais plutôt associée à des comorbidités qui peuvent amplifier les phénomènes d'activation orthosympathique. Le spillover cardiaque et rénal de la noradrénaline est un facteur prédictif de mortalité (31) (82) plus important que le spillover total de la noradrénaline chez les patients insuffisants cardiaques. Ceci suggère que les fibres efférentes et afférentes rénales sont impliquées dans le maintien et la progression de l'insuffisance cardiaque.

2 petites études ont évalué les potentiels effets bénéfiques de la dénervation rénale chez les patients insuffisants cardiaques.

L'étude Reach-Pilot (83) est une étude pilote évaluant la sécurité d'emploi et la faisabilité de la dénervation rénale chez 7 patients insuffisants cardiaques (Classe NYHA : III-IV et FEVG moyenne = 45%). 6 mois après la procédure, les patients améliorent leur capacité

fonctionnelle évaluée par le périmètre de marche et leur qualité de vie. Il n'y a pas eu de complications secondaires à la procédure, ni d'évènement indésirable. De plus la fonction rénale et la pression artérielle des patients sont préservées.

Dans l'étude observationnelle Olomouc I (84), 51 patients insuffisants cardiaques (FEVG moyenne = 25%) sont recrutés. 1 an après dénervation rénale, la FEVG s'améliore de 6% en moyenne (FEVG = 25 ± 12 % vs 31 ± 14 %, p < 0.01). Aucune amélioration n'a été rapportée dans le groupe contrôle (FEVG = 26 ± 11% vs 28 ± 12 %, p=0.36). Les patients du groupe DR présentent aussi une diminution significative de la fréquence cardiaque, du taux de BNP sérique ainsi que du nombre d'hospitalisation. De plus la fonction rénale est préservée dans les 2 groupes (Comparaison de la clairance de la créatinine avant vs après, p=0.55).

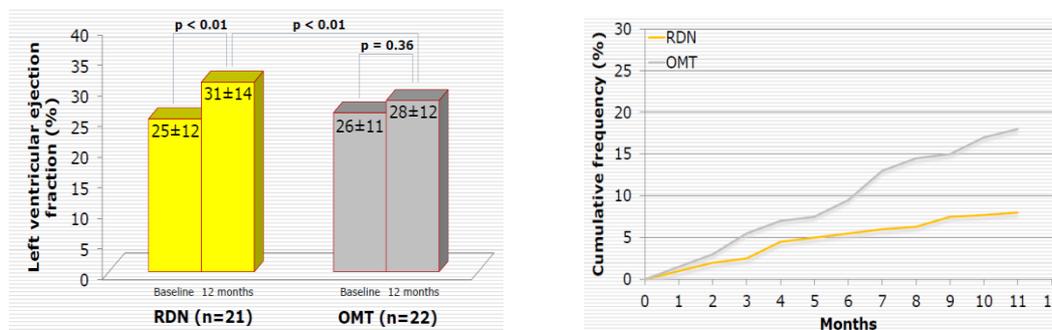


Figure 14 : Les effets de la dénervation rénale sur la FEVG et l'hospitalisation de patients IC (84)

D'autres études évaluant la dénervation rénale dans le traitement de l'Insuffisance Cardiaque à fraction d'éjection préservée (DIASTOLE) et non préservée (SimplicityHF, PRESERVE, REACH) sont en cours.

Ces études ne tiennent pas compte des comorbidités associées tels que l'insuffisance rénale, le diabète, l'apnée du sommeil, l'anémie ainsi que de l'activité sympathique de ces patients. Or l'insuffisance rénale et l'anémie majorent l'activité sympathique élevée des patients insuffisants cardiaques (54) (85).

Dans ce contexte, nous avons voulu tester dans une population d'IC avec une IR (population souvent insuffisamment prise en charge) avec hyperactivité sympathique résiduelle, si la DR pouvait diminuer l'activité sympathique mesurée par MSNA. Cette étape est indispensable pour permettre le développement de ce type de traitement dans la prise en charge du syndrome cardio-rénal.

Nom de l'étude	Type d'études	Nombres de patient	Critère principal	Critères secondaires	
Denervation of the renal Sympathetic nerves in heart failure with normal Lv ejection Fraction <b>DIASTOLE (86)</b>	Randomisée, En ouvert Multicentrique	60 patients RDN : 30 Contrôle : 30	<b>Changement à 12 mois par rapport au baseline de E/E'</b> (indicateur non invasif de la pression en fin de diastole dans le VG → évaluation de la fonction diastolique)	Changement à 12 mois de : Paramètres cardiaques diastolique Activation neruhumoral (BNP) Test de marche de 6 min Fréquence d'hospitalisation Mesure PA en ambulatoire et en consultation Intervalle R-R	Publié
Renal Denervation in Heart Failure with preserved ejection fraction <b>RDT-PEP</b>	Randomisée, En ouvert 2 centres Phase 2	40 patients Groupe RDN Groupe Contrôle	Changement à <b>12 mois</b> par rapport au baseline : <b>Symptômes, Exercice, Biomarqueur de l'IC, Pression VG, remodelage VG, Taille de l'OD</b>	Changement à 3 et 12 mois par rapport au baseline : <b>Fonction autonome (HRV)</b> Fonctions rénale, vasculaire, Neurohormones, Débit sanguin rénal, Pression artérielle et fonction endothéliale	En cours de recrutement
Renal denervation in patients with Chronic Heart failure & Renal impairment clinical trial <b>SYMPPLICITY-HF</b>	En ouvert Multicentrique (Australie + Europe) <b>Phase 4 ?</b>	40 patients Tous traités	<b>Sécurité d'emploi de la dénervation rénale</b> → apparition d'évènements indésirables à <b>6 mois</b>	Mesure à 6 mois de : Fonction ventriculaire Fonction rénale	Terminé
Renal denervation in patients with Heart failure and severe left Ventricular dysfunction <b>OLOMOUC</b>	Randomisée, Prospective En ouvert Monocentrique (République Tchèque)	50 patients Groupe RDN Groupe Contrôle	Changement à <b>6 mois et 1 an</b> par rapport au baseline du <b>NT-proBNP</b> dans les 2 groupes	Reduction de 1 à 4 ans après la procédure de : <b>Nombre d'hospitalisation Décès</b> dus aux pathologies cardiovasculaires	En cours Recrutement
Study of Renal denervation in patients with Heart Failure <b>PRESERVE</b>	Randomisée, Prospective, En ouvert, Phase 2 Monocentrique (USA)	5 patients	Changement à 13 semaines de la procédure de : <b>L'Excrétion sodium urinaire</b>	<b>Changement à 13 semaines de la procédure de :</b> Volume d'urine, Excrétion sur 24h du sodium urinaire, DFG, Cystatine C plasmatique, Clairance de la créatinine, Albumine urinaire, Niveau BUN, Fonction VG, Marqueurs neuroendocrine, Fréquence Cardiaque	Terminé
Renal artery Denervation in patients with Chronic Heart Failure <b>REACH</b>	Randomisée, Prospective, <b>En aveugle</b> , Monocentrique	100 patients Groupe RDN <b>Groupe SHAM</b>	Changement à <b>12 mois</b> par rapport au baseline : <b>Symptomatologie</b> (questionnaire)	Changement (amélioration) à <b>12 mois</b> par rapport au baseline et bras sham : VO2, test de marche 6 min, classe NYHA, Sensibilité du chémoréflexe, évènements indésirables	En cours de recrutement
Renal sympathetic modification in patients with Heart failure	Prospective, En ouvert, Monocentrique (Chine)	200 patients Groupe RDN (100) Groupe contrôle (100)	Suivi à 3 ans <b>Evènements cardiovasculaires :</b> IDM, IC, mort subite, choc cardiogénique		En cours de recrutement
Renal Sympathetic Denervation for patients with Chronic Heart Failure <b>RSD4CHF</b>	Randomisé, En ouvert, Prospective Monocentrique (Chine)	200 patients Groupe RDN Groupe Contrôle	Suivi à 2 ans après la procédure : toute cause de décès et évènements cardiovasculaires	Suivi à 2 ans après la procédure : PA, Qualité de vie et symptômes, Taux de réhospitalisation, Taux de récurrence d'orage rythmique, Fonction et structure cardiaque	En cours de recrutement
Renal Denervation in patients with Chronic Heart failure <b>RE-ADAPT-HF</b>	Randomisé, En ouvert, Prospective	100 patients Groupe RDN Groupe Contrôle	Suivi à 6 mois par rapport au baseline et groupe contrôle : <b>Sécurité d'emploi</b> de la DR Per et post procédure	Changement à 6 mois par rapport au baseline : Fonction cardiaque (FEVG), Fonction rénale, Symptômes,	<b>Non ouvert</b>

Tableau 5 : Etudes évaluant la dénervation rénale dans le traitement de l'IC

## **IV. Notre étude clinique :**

### **A. Matériels & Méthodes**

Il s'agit d'une étude pilote, bicentrique évaluant les effets de la dénervation rénale sympathique sur l'activité sympathique de patients insuffisants cardiaques et insuffisants rénaux.

#### **Patients :**

Ont été inclus des patients avec une insuffisance cardiaque chronique (NYHA II-III, FEVG < 45%) associée à une insuffisance rénale ( $30 \text{ ml/min} < \text{Clairance de la créatinine} < 60 \text{ ml/min}$ ) avec une hyperactivité du système nerveux sympathique (MNSA > 50 bursts/min). Tous les types étiologiques d'insuffisance cardiaque ont été retenus (cardiomyopathie ischémique et non ischémique).

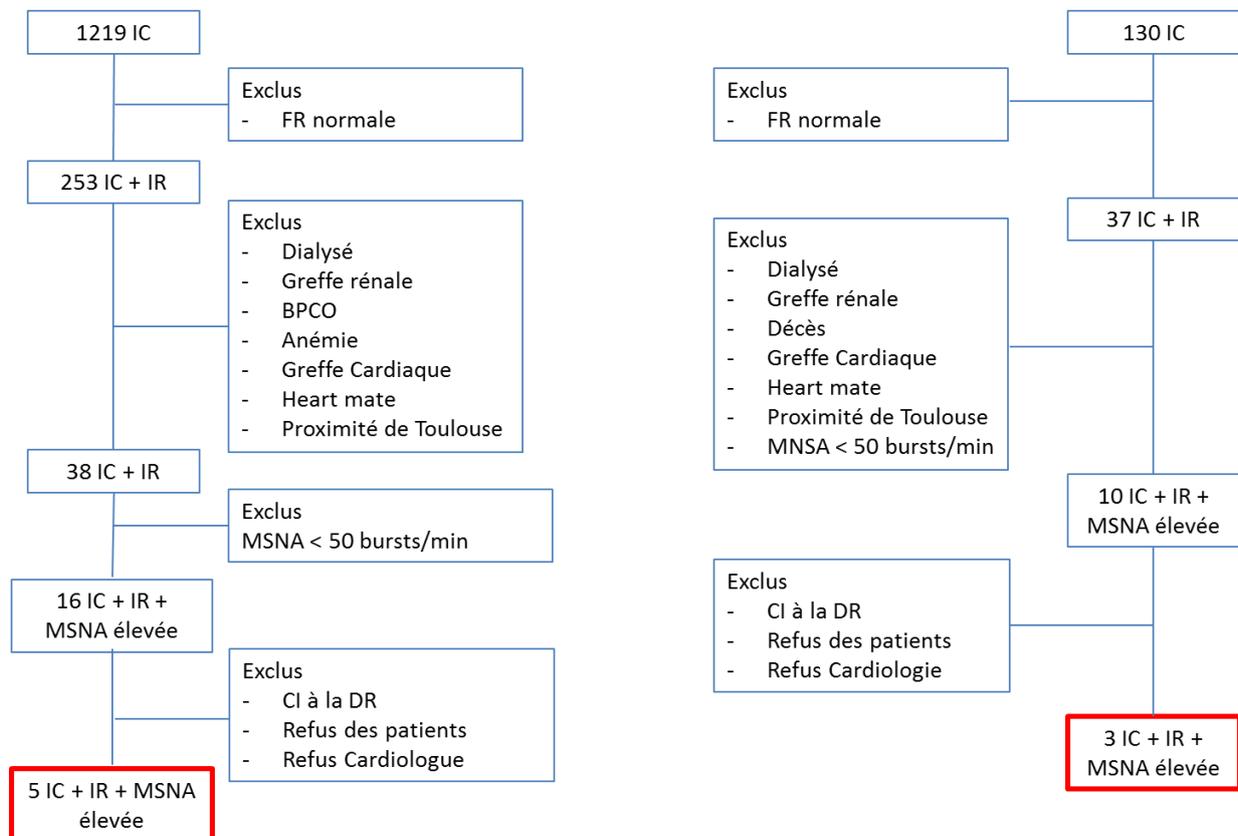
Les patients ont été recrutés à partir des bases de données de patients insuffisants cardiaques et de patients insuffisants rénaux chroniques du CHU et de manière prospective pour les patients hospitalisés dans les services de Cardiologie de l'Hôpital Rangueil de Toulouse et en Allemagne (Hôpital Universitaire du Saarland, Homburg, Allemagne).

Les critères d'exclusion étaient :

- FA permanente
- Pression Artérielle Systolique < 100 mm Hg
- CI à la dénervation rénale (sténose de l'artère rénale, antécédents de revascularisation rénale, fibrodysplasie des artères rénales, longueur de l'artère rénale < 20 mm et diamètre de l'artère rénale < 4 mm).

Le protocole d'étude a été approuvé par le Comité de Protection des Personnes de Limoges et de Homburg et les patients ont été inclus après avoir donné leur consentement par écrit (protocole enregistré sur clinical trial avec la référence suivante NCT01888315).

Figure 15 : Flow chart de sélection des patients



### **Mesures :**

Les mesures suivantes sont réalisées pour chaque patient avant et après la dénervation rénale (1, 3 et 6 mois). Ainsi chaque patient sera son propre témoin.

**Recueil des paramètres hémodynamiques :** La fréquence cardiaque (FC) et la pression artérielle (mesure battement par battement) sont mesurées de manière continue respectivement par un électrocardiogramme (AD Instruments, Castle Hill, New South Wales, Australie) et par le système Finometer (Finapres Medical System BV, Amsterdam, Pays-Bas.) La saturation en oxygène est évaluée par un oxymètre de pouls (AD Instruments, Castle Hill, New South Wales, Australie).

**Mesure de l'activité du système nerveux sympathique :** L'activité sympathique a été mesurée par MSNA (muscle sympathetic nerve activity) ou microneurographie. La mesure

est effectuée au niveau du nerf péronier, facilement accessible par voie percutanée. Le trajet du nerf est repéré par stimulation externe en essayant d'obtenir un mouvement du pied correspondant au stimulus classique du contingent moteur de ce nerf. L'électrode de mesure en tungstène est positionnée de façon sélective dans les fibres sympathiques efférentes cheminant autour du nerf fibulaire et une électrode de référence, positionnée en sous-cutanée, est insérée à 2-3 cm de celle-ci. Les signaux nerveux sont amplifiés, filtrés, corrigés et intégrés afin d'obtenir un neurogramme identifiant les trains de décharge de l'activité sympathique sous la forme de pics (bursts). La reproductibilité intra-laboratoire de la microneurographie a été évaluée précédemment chez des patients insuffisants cardiaques, la mesure répétée à 2 semaines d'intervalle est corrélée de manière significative. ( $r=0.88$ ,  $P=0.001$ ).

**Mesure du gain du baroréflexe artériel spontané :** Le gain du baroréflexe artériel spontané a été évalué par la mesure de la pente de la courbe reliant l'activité sympathique mesurée par MSNA et les valeurs concomitantes de pression diastolique. Sur une période de 3 à 5 min de repos, les valeurs de pression diastolique de chaque battement cardiaque ont été regroupées dans des intervalles de 2 mmHg et pour chaque intervalle, le pourcentage de diastoles associées à un burst sympathique a été tracé en fonction de la moyenne de l'intervalle de pression. Le gain du baroréflexe a été défini comme la valeur absolue de la pente de la ligne de régression (87).

**Protocole expérimental :** Les patients ont été étudiés en position de décubitus dorsal, dans des conditions standardisées (pièce calme à température contrôlée) après une période de 20 minutes de repos allongés. Tous les paramètres ont été recueillis pendant une période de 15 minutes (MSNA, PA, FC et saturation en O<sub>2</sub>).

Les patients ont eu une échographie cardiaque, un scanner des artères rénales, un test de marche de 6 minutes avant la dénervation rénale

**Procédure dénervation rénale :** Cette technique consiste par voie endovasculaire à interrompre la communication entre le rein et le système sympathique central par la réalisation de lésions des fibres sympathiques afférentes et efférentes qui cheminent dans l'adventice des artères rénales. Le dispositif utilisé pour cette étude est un cathéter multiélectrode (EnligHTN™ St Jude Medical) couplé à un générateur de radiofréquences pour les patients toulousains et les sondes RECOR ou MEDTRONIC à Homburg.

**Calcul du nombre de sujets nécessaires** : Nous avons fait l'hypothèse d'une diminution de l'activité mesurée par MSNA de 20% après dénervation rénale, avec un risque  $\alpha=0,05$  et un risque  $\beta=0,8$ , le calcul du nombre de sujets nécessaires donne un effectif de 10 sujets. Afin de pallier aux perdus de vue ou aux problèmes d'enregistrement non analysable, nous avons envisagé de recruter 15 patients.

**Analyses** : Les données démographiques de base et les caractéristiques des patients sont présentés sous forme de médiane [1<sup>er</sup> Quartile;3<sup>ème</sup> Quartile]. Les différences de MSNA avant et après dénervation rénale (1, 3 et 6 mois) sont calculées pour chaque patient et ont été comparées par le test de Wilcoxon grâce au logiciel Graphpad Prism. Une différence statistiquement significative est considérée pour une valeur  $p < 0,05$ .

## **B. Résultats**

La population recrutée dans cette étude ressemble à celles rapportées dans les études étudiant les patients insuffisants cardiaques avec insuffisance rénale en ce qui concerne les caractéristiques cliniques, biologiques et morphologiques (85) (54)

16 patients atteints d'insuffisance cardiaque et d'insuffisance rénale chronique cliniquement stable ont été inclus. Les patients ont un âge médian de 61.5 [51;72] ans, la majorité est de sexe masculin (62.5%). Ils ont une insuffisance cardiaque modérée : 50% sont en classe NYHA 2 et 50 % sont en classe NYHA 3 et ont une fraction d'éjection ventriculaire médiane de 20.5% [18;25]. Ils présentent aussi une insuffisance rénale modérée, la médiane de la clairance de la créatinine est 49 ml/min [42;54]. Les patients étaient traités selon les recommandations par bêtabloquants, des IEC ou des ARA II. Parmi les patients étudiés, 4 patients ont comme comorbidité associée une anémie. Les caractéristiques de base de la population étudiée sont représentées dans le tableau 6.

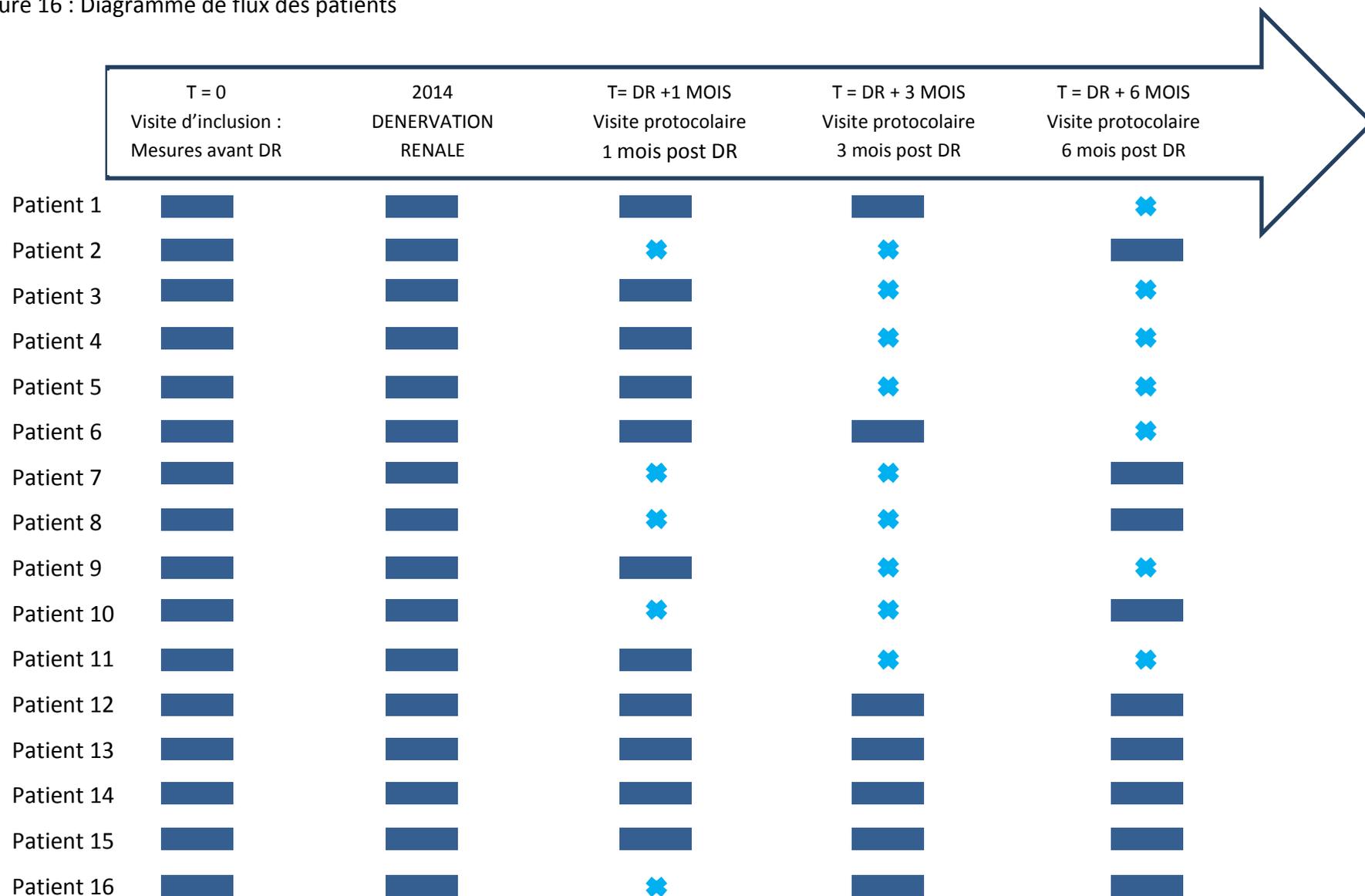
Tableau 6 : Caractéristiques cliniques et biologiques de base de la population étudiée

<b>Caractéristiques des patients IC et IR</b>	<b>n = 16</b>
Age (années)	61.5 [51;72]
Sexe n (%)	
- Homme	10 (62.5)
- Femme	6 (37.5)
Classification NYHA n (%)	
- NYHA II	8 (50%)
- NYHA III	8 (50%)
FEVG (%)	20.5 [18;25]
Clairance de la créatinine (ml/min)	49 [42;54]
Hémoglobine (g/dl)	12.5 [11.6;15]
Plasma brain natriuretic peptide (pg/ml)	3287 [2167;5178]
Traitement médicamenteux n	
- $\beta$ -bloquants	15 (93.75%)
- IEC $\pm$ ARA II	15 (93.75%)
- Diurétiques	16 (100%)
- Antialdosterone	15 (93.75%)
<b>Comorbidités et facteurs de risque</b>	
Syndrome d'apnée du sommeil n (%)	3 (19%)
Hypertension artérielle n (%)	2 (12.5%)
Anémie n (%)	4 (25%)
Tabagisme n (%)	
- Sevré	12 (75%)
- Actif	4 (25%)
Dyslipidémie n (%)	7 (44%)
Diabète n (%)	2 (12.5%)

Les valeurs sont la médiane [1<sup>er</sup> Quartile ; 3<sup>ème</sup> Quartile].

Selon le protocole de l'étude clinique, les patients devaient être vus avant la dénervation rénale puis 1, 3 et 6 mois après. Cependant tous les patients ne sont pas venus à toutes les visites.

Figure 16 : Diagramme de flux des patients



L'activité sympathique est réduite de 15% 4 mois après la dénervation rénale et cet effet se maintient dans le temps.

Figure 17 : Effet de la dénervation rénale sur l'activité sympathique

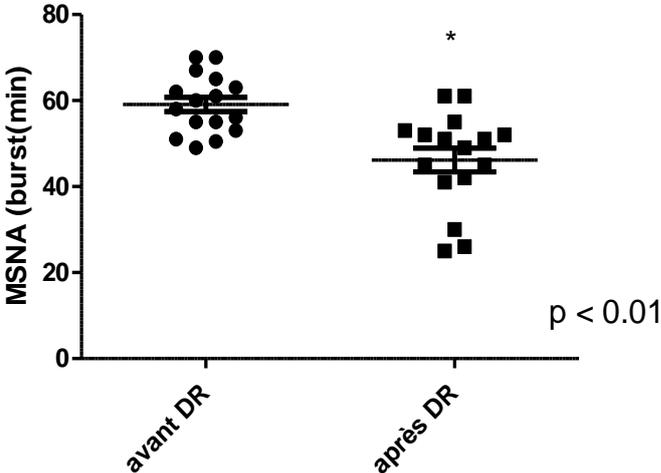
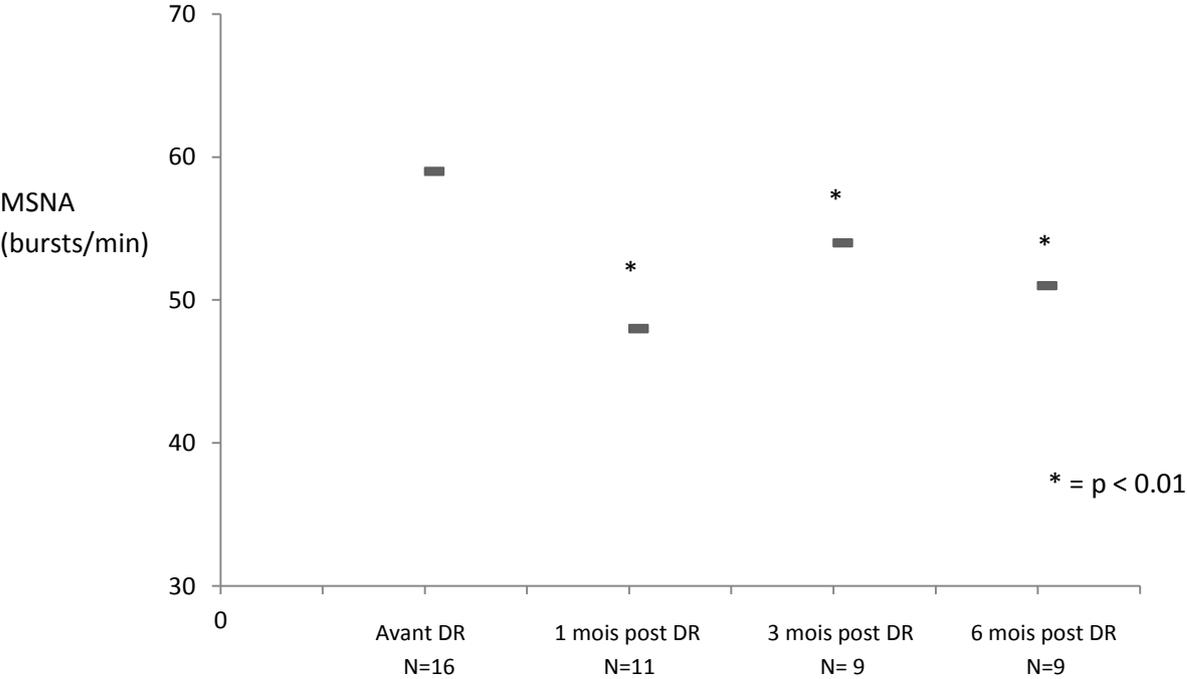


Figure 18 : Effet de la dénervation rénale sur l'activité sympathique en fonction du temps



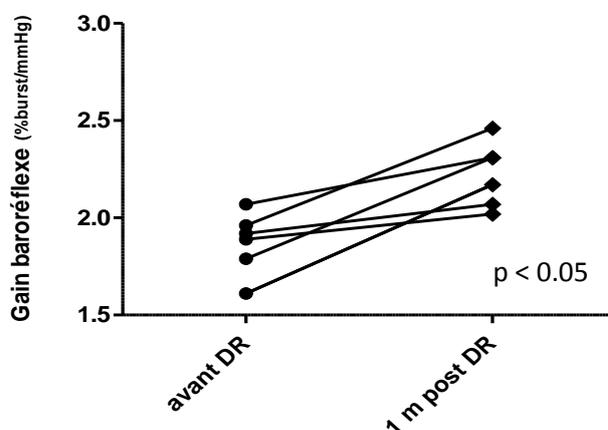
L'analyse individuelle montre qu'un mois après dénervation rénale, l'activité sympathique mesurée par MSNA est significativement réduite de 13% [1<sup>er</sup> Quartile 6;3<sup>ème</sup> Quartile 19]. A 3 et 6 mois on observe une réduction non significative de la MSNA par manque de puissance (à ce jour seulement 5 patients ont pu être enregistrés 6 mois après DR). La DR entraîne une amélioration à 1 mois des symptômes de l'IC puisque la classe NYHA passe en moyenne de 3 à 2, que la FE reste stable mais surtout on observe une augmentation de la PAD et une réduction significative des taux de BNP. La dénervation rénale diminue significativement l'activité sympathique (MSNA bursts/min = 78 vs 68,  $p < 0.001$ ) et ce bénéfice passe probablement par une augmentation du gain du baroréflexe artériel (1.89 vs 2.17,  $p < 0.05$ ).

Tableau 7 : Effets de la dénervation rénale chez les patients insuffisants cardiaques et insuffisants rénaux, n=11

Mesures	Avant DR	1 mois post DR
PAS (mmHg)	100 [97.5;115.5]	109 [102.5;116]
PAD (mmHg)	74 [61.5;81]	81 [71;84.5] †
FC (bc/min)	76 [71;80]	75 [67;80]
MSNA (bursts/min)	56 [51;65]	48 [41;61] *
MSNA (bursts/100 bc)	78 [77;87]	69 [66;78] *
Gain baroreflexe (%bursts/mmHg)	1.89 [1.61;1.96]	2.17 [2.07;2.3] †
FEVG (%)	20 [17;26]	23 [21;27]
Classification NHYA	3 [2;3]	2 [2;3]
BNP (pg/ml)	3137 [1974;5035]	2261 [1503;3541] †
Clairance de la créatinine (ml/min)	51 [41;57.50]	51 [45;58]

Les valeurs sont la médiane [1<sup>er</sup> Quartile ; 3<sup>ème</sup> Quartile]. \*  $p < 0.01$ , †  $p < 0.05$

Figure 19 : Valeurs du gain du baroréflexe avant et 1 mois après dénervation rénale



## C. Discussion

Notre étude montre pour la première fois et de manière directe que la dénervation rénale sympathique diminue l'activité du système nerveux sympathique et améliore le gain du baroréflexe artériel chez des patients insuffisants cardiaques et insuffisants rénaux qui ont dès l'inclusion une hyperactivité sympathique définie par un MSNA > 50 bursts / min.

L'hyperactivité sympathique est reconnue comme un marqueur diagnostic, thérapeutique mais aussi pronostic de l'insuffisance cardiaque. La diminution de l'hyperactivité sympathique a été observée avec les interventions pharmacologiques (beta bloquants, IEC, antagonistes des récepteurs AT1 ou des récepteurs aux minéralocorticoïdes) ou non pharmacologiques (exercice physique, régime hyposodé). Ces thérapeutiques ont été associées à une réduction de la morbidité et / ou de la mortalité de l'insuffisant cardiaque.

Cependant un grand nombre de patients insuffisants cardiaques ont toujours une hyperactivité sympathique résiduelle soit constitutive, soit car les traitements sont contre indiqués ou non optimisés. Ainsi l'insuffisance rénale chronique augmente l'activité sympathique de l'insuffisant cardiaque lorsqu'elle se surajoute seule ou en association avec l'anémie. Les mécanismes sont multiples associant hyperactivité des chémorécepteurs, altération des barorecepteurs mais aussi phénomènes humoraux (élévation de l'urée, des taux de peptides natriuretiques, etc...). Dans ce contexte des nouvelles stratégies visant à réduire l'hyperactivité sympathique pourraient avoir leur place comme la dénervation rénale ou la barostimulation.

La technique de dénervation rénale a été associée à une réduction de l'activité sympathique mesurée par MSNA ou SNA, chez des sujets hypertendus mais aussi IRC (88) (89). Les résultats sont discordants car d'autres études ne montrent aucun effet (90). Pour assurer une homogénéité de la population et détecter un effet de la dénervation rénale nous avons fait le choix dans notre étude de sélectionner des patients ayant une véritable hyperactivité sympathique définie par une MSNA > 50 bursts / min. Cette valeur a été définie grâce à notre base de données qui a montrée qu'au-dessus de cette valeur, la mortalité des IC était augmentée d'un facteur 2.3 (Travail de F. Despas, en cours de publication).

Dès le premier mois après dénervation rénale, on observe une réduction de l'activité sympathique soit beaucoup plus tôt que celle observée dans l'HTA. Les effets de la DR sur la pression sanguine artérielle mais aussi sur la MSNA ne s'observent qu'après 3 mois mais s'intensifient et se prolongent au cours du temps. La sélection de patients ayant une hyperactivité sympathique expliquerait cet effet précoce, l'analyse de la cohorte au cours du temps montre que ce signal se maintient même si le nombre de sujet relativement faible explique que cet effet ne soit pas statistiquement significatif.

L'amplitude de réduction de l'activité sympathique est cliniquement significative puisqu'elle correspond à la neutralisation de l'hyperactivité sympathique induite par les comorbidités. En effet l'IR majore l'activité sympathique des patients insuffisants cardiaques de 15 à 30% et nous avons montré qu'après dénervation rénale sympathique l'activité sympathique diminue de 15%.

La diminution de l'activité sympathique après DR pourrait s'expliquer par un effet sur la fonction rénale mais dans notre étude nous ne trouvons pas d'effet bénéfique sur la clairance rénale. La réduction de l'urée, la moindre stimulation des chémo- ou mécano récepteurs rénaux ou l'augmentation du pH sont autant de mécanismes qui pourraient contribuer à une diminution de l'activation sympathique à point de départ rénal et donc de la MSNA mesurée mais ces paramètres n'ont pas été mesurés dans cette étude.

On observe également une amélioration du gain du baroréflexe artériel. Cette amélioration peut s'expliquer par un effet direct sur le baroréflexe. Ainsi, l'amélioration de l'IC entraîne une amélioration de la compliance artérielle, une réduction du taux d'angiotensine 2 circulant, un remodelage reverse cardiaque protecteur qui pourraient contribuer à cette amélioration du gain. Ces effets peuvent aussi reposer sur des effets indirects. Ainsi, notre équipe a montré qu'il existe une interaction directe entre le baroréflexe et le chémoréflexe périphérique. Des études neurophysiologiques (27)(28) ont démontré que les neurones des barorécepteurs carotidiens et des chémorécepteurs carotidiens sont distribués à proximité les uns des autres dans les noyaux solitaires et paramédians réticulaire dans le bulbe rachidien et que les connexions interneuronales pourraient faciliter l'interaction inhibitrice entre ces deux réflexes. Ainsi une réduction de l'activité des chémorécepteurs contribuerait à une augmentation du gain du baroréflexe (30).

Enfin, au cours du suivi, on observe une amélioration des symptômes et signes de l'insuffisance cardiaque puisque les patients sont davantage en stade 2, ont une stabilisation

de la FE et surtout une réduction des taux de BNP. Cette amélioration de l'IC pourrait contribuer à une réduction de la MSNA. Ceci a aussi été mis en évidence dans une étude pilote britannique où le suivi de patients IC après DR a été associé à une amélioration des paramètres fonctionnel sous la forme d'une majoration du périmètre de marche et dans une deuxième étude avec amélioration de la FE.

#### *Limites de l'étude :*

Cette étude pilote ne comportait pas de randomisation avec idéalement un groupe SHAM. Un des freins dans le développement de cette technologie provient des résultats de l'essai SYMPPLICITY HTN-3 (68) qui montre l'importance de l'effet SHAM sur la réduction de la pression sanguine artérielle. Certes la mesure de la MSNA est moins influencée par un effet placebo mais l'absence de groupe contrôle ne permet pas de conclure à une relation de causalité directe entre DR et réduction de la MSNA.

Nous n'avons pas mesuré l'activité des chémorécepteurs périphériques. Pourtant nous avons montré qu'au cours de l'IC associée à l'IR il y existe une hyperactivité de ce réflexe qui lui-même entraîne une altération du gain du baroréflexe. L'amélioration du gain après DR est un marqueur indirect possible de la réduction de l'activité des chémorécepteurs périphériques.

Dans cette étude, nous avons perdu en puissance par l'absence des patients aux visites protocolaires. En effet, seulement 11 patients se sont présentés à la première visite mais 5 ont eu la visite de suivi à 6 mois. A ce jour aucune complication locale à type de dissection ou de sténose des artères rénales n'a été enregistrée.

En conclusion, cette étude suggère une diminution de l'activité sympathique après dénervation rénale chez des patients IC et IR avec une hyperactivité sympathique. Cette diminution peut s'expliquer par une amélioration du gain du baroréflexe.

#### *Perspective :*

La dénervation rénale entraîne une diminution de l'activité sympathique un mois après l'intervention. Pour démontrer le bénéfice de cette technique dans le traitement de patients insuffisants cardiaques et insuffisants rénaux, il faudrait réaliser une étude multicentrique en double aveugle avec un bras Sham.

## Conclusion

L'insuffisance cardiaque chronique se caractérise par un débit cardiaque insuffisant aux besoins de l'organisme. Des systèmes neurohumoraux compensateurs comme le SNS ou le SRAA sont stimulés. Leur activation est bénéfique à court terme mais à long terme induit des effets délétères sur les structures cardiaques et sur leurs performances. L'hyperactivité du SNS conduit ainsi à une aggravation progressive de la maladie. L'augmentation de l'activité orthosympathique est le déterminant majeur de ces phénomènes de compensation, elle est directement corrélée au degré de sévérité de l'IC et au pronostic de la maladie. Cette hyperactivité sympathique peut être, en autres, le résultat de la diminution des réflexes normalement inhibiteurs, comme le baroréflexe artériel périphérique, l'augmentation des réflexes excitateurs, comme le chémoréflexe artériel périphérique, les métabo- ou mécanoréflexes ou encore la modification des niveaux d'hormones circulantes et/ou produites localement au niveau du système nerveux central, comme l'angiotensine II. L'IC est une pathologie rarement isolée mais souvent associée à des comorbidités telles que l'IR, l'anémie ou la BPCO. En effet 20 à 30 % des patients insuffisants cardiaques ont une IR. Il a été montré que l'IR majore le tonus sympathique élevé des patients insuffisants cardiaques. Les fibres efférentes et afférentes sympathiques rénales jouent un rôle clé dans la physiopathologie de l'IC.

Notre étude pilote montre une diminution significative de la MSNA à 1 mois de la procédure. On observe une amélioration du gain du baroréflexe. On note l'absence d'évènements indésirables graves et de dégradation de la fonction rénale 6 mois après dénervation.

Cette étude pilote soutient l'intérêt de réaliser des études complémentaires avec des effectifs plus importants selon une méthodologie en double aveugle avec un bras Sham. Lors de la sélection des patients, il faudrait inclure une technique permettant de confirmer l'hyperactivité sympathique des patients (scintigraphie rénale MIBG, microneurographie...).

Ces études pourraient valider l'utilisation de la technique de dénervation dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque et de ses comorbidités associées.

REFERENCES  
BIBLIOGRAPHIQUES

1. Zipes, Douglas P. Heart-brain interactions in cardiac arrhythmias: role of the autonomic nervous system. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 2008 Mar;S94–6.
2. Pierpont GL, DeMaster EG, Reynolds S, Pederson J, Cohn JN. Ventricular myocardial catecholamines in primates. *J Lab Clin Med*. 1985 Aug;106(2):205–10.
3. Quigg RJ, Rocco MB, Gauthier DF, Creager MA, Hartley LH, Colucci WS. Mechanism of the attenuated peak heart rate response to exercise after orthotopic cardiac transplantation. *J Am Coll Cardiol*. 1989 Aug;14(2):338–44.
4. Florea VG, Cohn JN. The autonomic nervous system and heart failure. *Circ Res*. 2014;114(11):1815–26.
5. Bylund DB, Eikenberg DC, Hieble JP, Langer SZ, Lefkowitz RJ, Minneman KP, et al. International Union of Pharmacology nomenclature of adrenoceptors. *Pharmacol Rev*. 1994 Jun;46(2):121–36.
6. Balligand J-L. Beta3-adrenoreceptors in cardiovascular diseases: new roles for an “old” receptor. *Curr Drug Deliv*. 2013 Feb;10(1):64–6.
7. Vallbo AB, Hagbarth K-E, Wallin BG. Microneurography: how the technique developed and its role in the investigation of the sympathetic nervous system. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. 2004 Apr;96(4):1262–9.
8. Kienbaum P, Karlsson T, Sverrisdottir YB, Elam M, Wallin BG. Two sites for modulation of human sympathetic activity by arterial baroreceptors? *J Physiol*. 2001 Mar 15;531(Pt 3):861–9.
9. Ponikowski P, Chua TP, Anker SD, Francis DP, Doehner W, Banasiak W, et al. Peripheral Chemoreceptor Hypersensitivity: An Ominous Sign in Patients With Chronic Heart Failure. *Circulation*. 2001 Jul 31;104(5):544–9.
10. Mark AL, Victor RG, Nerhed C, Wallin BG. Microneurographic studies of the mechanisms of sympathetic nerve responses to static exercise in humans. *Circ Res*. 1985;57(3):461–9.
11. Smith SA, Leal AK, Murphy MN, Downey RM, Mizuno M. Muscle mechanoreflex overactivity in hypertension: A role for centrally-derived nitric oxide. *Auton Neurosci*. 2015 Mar;188:58–63.
12. Smith SA, Williams MA, Leal AK, Mitchell JH, Garry MG. Exercise pressor reflex function is altered in spontaneously hypertensive rats: Skeletal muscle reflex dysfunction in hypertension. *J Physiol*. 2006 Dec 15;577(3):1009–20.
13. Halter JB, Pflug AE, Tolas AG. Arterial-venous differences of plasma catecholamines in man. *Metabolism*. 1980 Jan;29(1):9–12.
14. Folkow B, Di Bona GF, Hjemdahl P, Toren PH, Wallin BG. Measurements of plasma norepinephrine concentrations in human primary hypertension. A word of caution on their applicability for assessing neurogenic contributions. *Hypertension*. 1983;5(4):399–403.
15. Esler PDM, Kaye PDD. Measurement of sympathetic nervous system activity in heart failure: the role of norepinephrine kinetics. *Heart Fail Rev*. 2000;5(1):17–25.
16. Akselrod S, Gordon D, Madwed JB, Snidman NC, Shannon DC, Cohen RJ. Hemodynamic regulation: investigation by spectral analysis. *Am J Physiol*. 1985 Oct;249(4 Pt 2):H867–75.

17. Esler M, Jackman G, Bobik A, Kelleher D, Jennings G, Leonard P, et al. Determination of norepinephrine apparent release rate and clearance in humans. *Life Sci.* 1979 Oct 22;25(17):1461–70.
18. Esler M, Jennings G, Lambert G, Meredith I, Horne M, Eisenhofer G. Overflow of catecholamine neurotransmitters to the circulation: source, fate, and functions. *Physiol Rev.* 1990 Oct;70(4):963–85.
19. Esler M, Jennings G, Korner P, Blombery P, Sacharias N, Leonard P. Measurement of total and organ-specific norepinephrine kinetics in humans. *Am J Physiol.* 1984 Jul;247(1 Pt 1):E21–8.
20. Esler M, Jennings G, Korner P, Willett I, Dudley F, Hasking G, et al. Assessment of human sympathetic nervous system activity from measurements of norepinephrine turnover. *Hypertension.* 1988;11(1):3–20.
21. Dickstein K, Authors/Task Force Members, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJV, Ponikowski P, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008†: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaborati. *Eur J Heart Fail.* 2008 Oct;10(10):933–89.
22. Grassi G, Seravalle G, Cattaneo BM, Lanfranchi A, Vailati S, Giannattasio C, et al. Sympathetic activation and loss of reflex sympathetic control in mild congestive heart failure. *Circulation.* 1995 Dec 1;92(11):3206–11.
23. Chua TP, Clark AL, Amadi AA, Coats AJ. Relation between chemosensitivity and the ventilatory response to exercise in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1996 Mar 1;27(3):650–7.
24. Weber KT, Kinasewitz GT, Janicki JS, Fishman AP. Oxygen utilization and ventilation during exercise in patients with chronic cardiac failure. *Circulation.* 1982;65(6):1213–23.
25. Guimarães GV, Belli JFC, Bacal F, Bocchi EA. Behavior of central and peripheral chemoreflexes in heart failure. *Arq Bras Cardiol.* 2011 Feb;96(2):161–7.
26. Schultz HD, Li YL. Carotid body function in heart failure. *Respir Physiol Neurobiol.* 2007 Jul;157(1):171–85.
27. Miura M, Reis DJ. The role of the solitary and paramedian reticular nuclei in mediating cardiovascular reflex responses from carotid baro- and chemoreceptors. *J Physiol.* 1972 Jun;223(2):525–48.
28. Trzebski A, Lipski J, Majcherczyk S, Szulczyk P, Chruścielewski L. Central organization and interaction of the carotid baroreceptor and chemoreceptor sympathetic reflex. *Brain Res.* 1975 Apr 11;87(2-3):227–37.
29. Ponikowski P, Chua TP, Piepoli M, Ondusova D, Webb-Peploe K, Harrington D, et al. Augmented peripheral chemosensitivity as a potential input to baroreflex impairment and autonomic imbalance in chronic heart failure. *Circulation.* 1997 Oct 21;96(8):2586–94.
30. Despas F, Lambert E, Vaccaro A, Labrunee M, Franchitto N, Lebrin M, et al. Peripheral chemoreflex activation contributes to sympathetic baroreflex impairment in chronic heart failure: *J Hypertens.* 2012 Apr;30(4):753–60.

31. Hasking GJ, Esler MD, Jennings GL, Burton D, Johns JA, Korner PI. Norepinephrine spillover to plasma in patients with congestive heart failure: evidence of increased overall and cardiorenal sympathetic nervous activity. *Circulation*. 1986 Apr 1;73(4):615–21.
32. Böhm M, La Rosée K, Schwinger RH, Erdmann E. Evidence for reduction of norepinephrine uptake sites in the failing human heart. *J Am Coll Cardiol*. 1995;25(1):146–53.
33. Abraham W, Port J, Bristow M. Neurohormonal receptors in the failing heart. In: *Heart Failure*. New York, NY: Churchill Livingstone: Poole-Wilson PA, Chatterjee K, Coats AJS, Colucci WS, Massie; 1997. p. 127–41.
34. Mann DL, Kent RL, Parsons B, Cooper GT, others. Adrenergic effects on the biology of the adult mammalian cardiocyte. *Circulation*. 1992;85(2):790–804.
35. Ferrara R, Mastroianni F, Pasanisi G, Censi S, D'aiello N, Fucili A, et al. Neurohormonal modulation in chronic heart failure. *Eur Heart J-Suppl*. 2002;4:D3.
36. Watson A, Hood S, May C. MECHANISMS OF SYMPATHETIC ACTIVATION IN HEART FAILURE. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2006 Dec;33(12):1269–74.
37. Epstein FH, Schrier RW, Abraham WT. Hormones and hemodynamics in heart failure. *N Engl J Med*. 1999;341(8):577–85.
38. Gao L. Sympathoexcitation by central ANG II: Roles for AT1 receptor upregulation and NAD(P)H oxidase in RVLM. *AJP Heart Circ Physiol*. 2005 Jan 14;288(5):H2271–9.
39. Logeart D, Isnard R, Resche-Rigon M, Seronde M-F, de Groote P, Jondeau G, et al. Current aspects of the spectrum of acute heart failure syndromes in a real-life setting: the OFICA study. *Eur J Heart Fail*. 2013 Apr;15(4):465–76.
40. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu C. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med*. 2004 Sep 23;351(13):1296–305.
41. Anavekar NS, McMurray JJ, Velazquez EJ, Solomon SD, Kober L, Rouleau J-L, et al. Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2004;351(13):1285–95.
42. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. 1998 Nov;32(5 Suppl 3):S112–9.
43. McClellan WM, Flanders WD, Langston RD, Jurkovitz C, Presley R. Anemia and renal insufficiency are independent risk factors for death among patients with congestive heart failure admitted to community hospitals: a population-based study. *J Am Soc Nephrol JASN*. 2002 Jul;13(7):1928–36.
44. Smith GL, Lichtman JH, Bracken MB, Shlipak MG, Phillips CO, DiCapua P, et al. Renal impairment and outcomes in heart failure: systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2006 May 16;47(10):1987–96.
45. McAlister FA. Renal Insufficiency and Heart Failure: Prognostic and Therapeutic Implications From a Prospective Cohort Study. *Circulation*. 2004 Feb 9;109(8):1004–9.

46. Hillege HL, Girbes AR, de Kam PJ, Boomsma F, de Zeeuw D, Charlesworth A, et al. Renal function, neurohormonal activation, and survival in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 2000 Jul 11;102(2):203–10.
47. Wali RK, Wang GS, Gottlieb SS, Bellumkonda L, Hansalia R, Ramos E, et al. Effect of kidney transplantation on left ventricular systolic dysfunction and congestive heart failure in patients with end-stage renal disease. *J Am Coll Cardiol*. 2005 Apr;45(7):1051–60.
48. Katholi RE, Rocha-Singh KJ. The Role of Renal Sympathetic Nerves in Hypertension: Has Percutaneous Renal Denervation Refocused Attention on Their Clinical Significance? *Prog Cardiovasc Dis*. 2009 Nov;52(3):243–8.
49. Ishii M, Ikeda T, Takagi M, Sugimoto T, Atarashi K, Igari T, et al. Elevated plasma catecholamines in hypertensives with primary glomerular diseases. *Hypertension*. 1983 Aug;5(4):545–51.
50. Converse RL, Jacobsen TN, Toto RD, Jost CM, Cosentino F, Fouad-Tarazi F, et al. Sympathetic overactivity in patients with chronic renal failure. *N Engl J Med*. 1992 Dec 31;327(27):1912–8.
51. Carlson SH, Wyss JM. Neurohormonal regulation of the sympathetic nervous system: new insights into central mechanisms of action. *Curr Hypertens Rep*. 2008 Jun;10(3):233–40.
52. Hering D, Zdrojewski Z, Król E, Kara T, Kucharska W, Somers VK, et al. Tonic chemoreflex activation contributes to the elevated muscle sympathetic nerve activity in patients with chronic renal failure. *J Hypertens*. 2007 Jan;25(1):157–61.
53. Schiffrin EL, Lipman ML, Mann JFE. Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system. *Circulation*. 2007 Jul 3;116(1):85–97.
54. Despas F, Detis N, Dumonteil N, Labrunee M, Bellon B, Franchitto N, et al. Excessive sympathetic activation in heart failure with chronic renal failure: role of chemoreflex activation. *J Hypertens*. 2009 Sep;27(9):1849–54.
55. Newcombe CP, Shucksmith HS, Suffern WS. Sympathectomy for hypertension; follow-up of 212 patients. *Br Med J*. 1959 Jan 17;1(5115):142–4.
56. Dumas M, Faselis C, Papademetriou V. Renal sympathetic denervation and systemic hypertension. *Am J Cardiol*. 2010 Feb 15;105(4):570–6.
57. Schlaich MP, Sobotka PA, Krum H, Lambert E, Esler MD. Renal sympathetic-nerve ablation for uncontrolled hypertension. *N Engl J Med*. 2009 Aug 27;361(9):932–4.
58. Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, Sobotka PA, Sadowski J, Bartus K, et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *The Lancet*. 2009;373(9671):1275–81.
59. Krum H, Schlaich MP, Sobotka PA, Böhm M, Mahfoud F, Rocha-Singh K, et al. Percutaneous renal denervation in patients with treatment-resistant hypertension: final 3-year report of the Symplicity HTN-1 study. *Lancet Lond Engl*. 2014 Feb 15;383(9917):622–9.
60. Ahmed H, Neuzil P, Skoda J, Petru J, Sediva L, Schejbalova M, et al. Renal Sympathetic Denervation Using an Irrigated Radiofrequency Ablation Catheter for the Management of Drug-Resistant Hypertension. *JACC Cardiovasc Interv*. 2012 Jul;5(7):758–65.

61. Mabin T, Sapoval M, Cabane V, Stemmett J, Iyer M. First experience with endovascular ultrasound renal denervation for the treatment of resistant hypertension. *EuroIntervention*. 2012;8(1):57–61.
62. Ormiston JA, Watson T, van Pelt N, Stewart R, Stewart JT, White JM, et al. Renal denervation for resistant hypertension using an irrigated radiofrequency balloon: 12-month results from the Renal Hypertension Ablation System (RHAS) trial. *EuroIntervention*. 2013;9(1):70–4.
63. Papademetriou V, Tsioufis CP, Sinhal A, Chew DP, Meredith IT, Malaiapan Y, et al. Catheter-Based Renal Denervation for Resistant Hypertension: 12-Month Results of the EnlighTn I First-in-Human Study Using a Multielectrode Ablation System. *Hypertension*. 2014 Sep 1;64(3):565–72.
64. Symplicity HTN-2 Investigators, Esler MD, Krum H, Sobotka PA, Schlaich MP, Schmieder RE, et al. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 2010 Dec 4;376(9756):1903–9.
65. Esler MD, Bohm M, Sievert H, Rump CL, Schmieder RE, Krum H, et al. Catheter-based renal denervation for treatment of patients with treatment-resistant hypertension: 36 month results from the SYMPLICITY HTN-2 randomized clinical trial. *Eur Heart J*. 2014 Jul 2;35(26):1752–9.
66. Azizi M, Sapoval M, Gosse P, Monge M, Bobrie G, Delsart P, et al. Optimum and stepped care standardised antihypertensive treatment with or without renal denervation for resistant hypertension (DENERHTN): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *The Lancet*. 2015;385(9981):1957–65.
67. Rosa J, Widimský P, Toušek P, Petrák O, Čurila K, Waldauf P, et al. Randomized Comparison of Renal Denervation Versus Intensified Pharmacotherapy Including Spironolactone in True-Resistant Hypertension Six-Month Results From the Prague-15 Study. *Hypertension*. 2015;65(2):407–13.
68. Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, D'Agostino R, Flack JM, Katzen BT, et al. A Controlled Trial of Renal Denervation for Resistant Hypertension. *N Engl J Med*. 2014 Apr 10;370(15):1393–401.
69. Kandzari DE, Bhatt DL, Brar S, Devireddy CM, Esler M, Fahy M, et al. Predictors of blood pressure response in the SYMPLICITY HTN-3 trial. *Eur Heart J*. 2015 Jan 2;36(4):219–27.
70. Mahfoud F, Böhm M, Azizi M, Pathak A, Durand Zaleski I, Ewen S, et al. Proceedings from the European clinical consensus conference for renal denervation: considerations on future clinical trial design. *Eur Heart J*. 2015 May 18;
71. Gal P, de Jong M, Smit J, Adiyaman A, Staessen J, Elvan A. Blood pressure response to renal nerve stimulation in patients undergoing renal denervation: a feasibility study. *J Hum Hypertens*. 2015;29:292–5.
72. Pokushalov E, Romanov A, Corbucci G, Artyomenko S, Baranova V, Turov A, et al. A Randomized Comparison of Pulmonary Vein Isolation With Versus Without Concomitant Renal Artery Denervation in Patients With Refractory Symptomatic Atrial Fibrillation and Resistant Hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Sep;60(13):1163–70.

73. Dobrowolski LC, Eeftinck Schattenkerk DW, Idu MM, van den Born B-JH, Verberne HJ. Renal 123I-MIBG Scintigraphy Before and After Kidney Autotransplantation. *Clin Nucl Med*. 2015 Jul 28;
74. Holmes DR, Monahan KH, Packer D. Pulmonary vein stenosis complicating ablation for atrial fibrillation: clinical spectrum and interventional considerations. *JACC Cardiovasc Interv*. 2009 Apr;2(4):267–76.
75. Huggett RJ. Impact of Type 2 Diabetes Mellitus on Sympathetic Neural Mechanisms in Hypertension. *Circulation*. 2003 Dec 23;108(25):3097–101.
76. Mahfoud F, Schlaich M, Kindermann I, Ukena C, Cremers B, Brandt MC, et al. Effect of Renal Sympathetic Denervation on Glucose Metabolism in Patients With Resistant Hypertension: A Pilot Study. *Circulation*. 2011 May 10;123(18):1940–6.
77. Witkowski A, Prejbisz A, Florczak E, Kadziela J, Sliwinski P, Bielen P, et al. Effects of Renal Sympathetic Denervation on Blood Pressure, Sleep Apnea Course, and Glycemic Control in Patients With Resistant Hypertension and Sleep Apnea. *Hypertension*. 2011 Oct 1;58(4):559–65.
78. Linz D, van Hunnik A, Ukena C, Ewen S, Mahfoud F, Schirmer SH, et al. Renal denervation: effects on atrial electrophysiology and arrhythmias. *Clin Res Cardiol*. 2014 Oct;103(10):765–74.
79. Chen P-S, Tan AY. Autonomic nerve activity and atrial fibrillation. *Heart Rhythm Off J Heart Rhythm Soc*. 2007 Mar;4(3 Suppl):S61–4.
80. Brandt MC, Mahfoud F, Reda S, Schirmer SH, Erdmann E, Böhm M, et al. Renal Sympathetic Denervation Reduces Left Ventricular Hypertrophy and Improves Cardiac Function in Patients With Resistant Hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Mar;59(10):901–9.
81. Mancia G, Grassi G, Giannattasio C, Seravalle G. Sympathetic activation in the pathogenesis of hypertension and progression of organ damage. *Hypertension*. 1999 Oct;34(4 Pt 2):724–8.
82. Petersson M. Long-term outcome in relation to renal sympathetic activity in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2005 Mar 21;26(9):906–13.
83. Davies JE, Manisty CH, Petraco R, Barron AJ, Unsworth B, Mayet J, et al. First-in-man safety evaluation of renal denervation for chronic systolic heart failure: Primary outcome from REACH-Pilot study. *Int J Cardiol*. 2013 Jan;162(3):189–92.
84. Taborsky M, Lazarova M, Vaclavik J, Ritcher D. The effect of renal denervation in patients with advanced heart failure : Olomouc I Study. *ESC 2012 Munich*; 2012.
85. Franchitto N, Despas F, Labrunee M, Roncalli J, Boveda S, Galinier M, et al. Tonic Chemoreflex Activation Contributes to Increased Sympathetic Nerve Activity in Heart Failure-Related Anemia. *Hypertension*. 2010 Apr 1;55(4):1012–7.
86. Verloop WL, Beeftink MMA, Nap A, Bots ML, Velthuis BK, Appelman YE, et al. Renal denervation in heart failure with normal left ventricular ejection fraction. Rationale and design of the DIASTOLE (Denervation of the renal Sympathetic nerves in heart failure with normal Lv Ejection fraction) trial. *Eur J Heart Fail*. 2013 Dec;15(12):1429–37.

87. Lambert EA, Thompson J, Schlaich M, Laude D, Elghozi J-L, Esler MD, et al. Sympathetic and cardiac baroreflex function in panic disorder. *J Hypertens*. 2002 Dec;20(12):2445–51.
88. Hering D, Marusic P, Walton AS, Lambert EA, Krum H, Narkiewicz K, et al. Sustained Sympathetic and Blood Pressure Reduction 1 Year After Renal Denervation in Patients With Resistant Hypertension. *Hypertension*. 2014 Jul 1;64(1):118–24.
89. Hering D, Mahfoud F, Walton AS, Krum H, Lambert GW, Lambert EA, et al. Renal Denervation in Moderate to Severe CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2012 Jul 1;23(7):1250–7.
90. Vink EE, Verloop WL, Siddiqi L, van Schelven LJ, Liam Oey P, Blankestijn PJ. The effect of percutaneous renal denervation on muscle sympathetic nerve activity in hypertensive patients. *Int J Cardiol*. 2014 Sep;176(1):8–12.

## Résumé

L'insuffisance cardiaque se caractérise par une hyperactivité du système nerveux sympathique qui contribue à l'initiation, la progression et à la survenue de complications de cette affection. Cette hyperactivité est en partie induite par le rein qui module la stimulation des réflexes sympathiques et entretient l'hyperactivité sympathique. La dénervation rénale est une nouvelle technique qui réduit l'activité sympathique systémique chez l'hypertendu. L'insuffisance cardiaque étant un modèle d'hyperactivité sympathique, la dénervation rénale pourrait diminuer l'activité sympathique chez ces patients.

**Objectif :** Evaluer les effets de la dénervation rénale sympathique sur l'activité sympathique de patients insuffisants cardiaques et insuffisants rénaux.

**Méthodes :** Les patients sont vus avant puis 1, 3 et 6 mois après dénervation rénale. Les paramètres hémodynamiques (Fréquence Cardiaque, Pression artérielle), la MSNA, la fraction d'éjection ventriculaire sont mesurés et un scanner des artères rénales est effectué à chaque visite.

**Résultats :** 16 patients sont inclus. 1 mois après dénervation rénale on observe une diminution significative l'activité sympathique (MSNA bursts/min = 78 vs 68,  $p < 0.001$ ) et ce bénéfice passe probablement par une augmentation du gain du baroréflexe artériel (1.89 vs 2.17,  $p < 0.05$ ). La dénervation rénale améliore la symptomatologie des patients. On observe une diminution du taux de BNP sérique (BNP pg/ml = 3137 vs 2261,  $p < 0.05$ ).

**Conclusion :** Cette étude suggère une diminution de l'activité sympathique après dénervation rénale chez des patients IC et IR avec une hyperactivité sympathique. Cette diminution peut s'expliquer par une amélioration du gain du baroréflexe.

**Mots Clés :** insuffisance cardiaque, insuffisance rénale, système nerveux sympathique, microneurographie, dénervation rénale, réflexes cardiaques

Effects of sympathetic renal denervation in heart failure patients with renal insufficiency

Abstract:

Heart Failure is characterized by a hyperactivity of sympathetic nervous system which is involved in the initiation, progression and prognosis of the disease. The kidney plays an important role in the maintenance of sympathetic hyperactivity by stimulation of sympathetic reflex. Sympathetic renal denervation reduces blood pressure and MSNA in hypertensive patients. This technique could be a new approach able to decrease sympathetic activity in patients with heart failure and renal insufficiency.

**Objectives:** Evaluation of the effects of renal denervation on sympathetic activity in heart failure patients with renal insufficiency.

**Methods:** The patients were seen before and 1, 3 and 6 months after renal denervation. Hemodynamic parameters (Heart Rate, Blood Pressure), the MSNA, ventricular ejection fraction are evaluated and a scanner of the renal arteries is performed at each visit.

**Results:** 16 patients are included. 1 month after renal denervation, a significant decrease in sympathetic activity was observed (MSNA bursts / min = 78 vs 68,  $p < 0.001$ ) and it probably benefits through an increased arterial baroreflex gain (1.89 vs 2.17,  $p < 0.05$ ). Renal denervation improves the symptoms of patients. Decreased serum BNP levels was observed (BNP pg / ml vs. 3137 = 2261,  $p < 0.05$ ).

**Conclusion:** This study suggests a decrease in sympathetic activity after renal denervation in heart failure patients with renal insufficiency and sympathetic hyperactivity. This decrease can be explained by an improvement in baroreflex gain.

**Keywords:** Heart failure, renal insufficiency, sympathetic nervous system, renal denervation, microneurography, cardiac reflex

Discipline: Pharmacie. Recherche Clinique cardiologie

Intitulé et adresse du laboratoire de rattachement

I2MC, Equipe 8 INSERM 1048

1 Avenue du Professeur Jean Poulhes, 31400 Toulouse