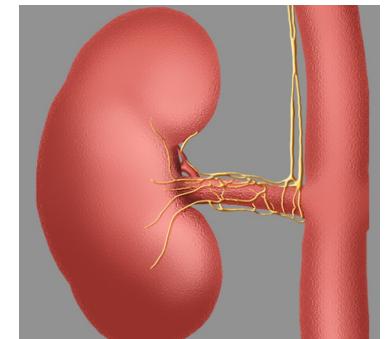


# Dénervation Rénale

## Mise au point sur la technique et les indications



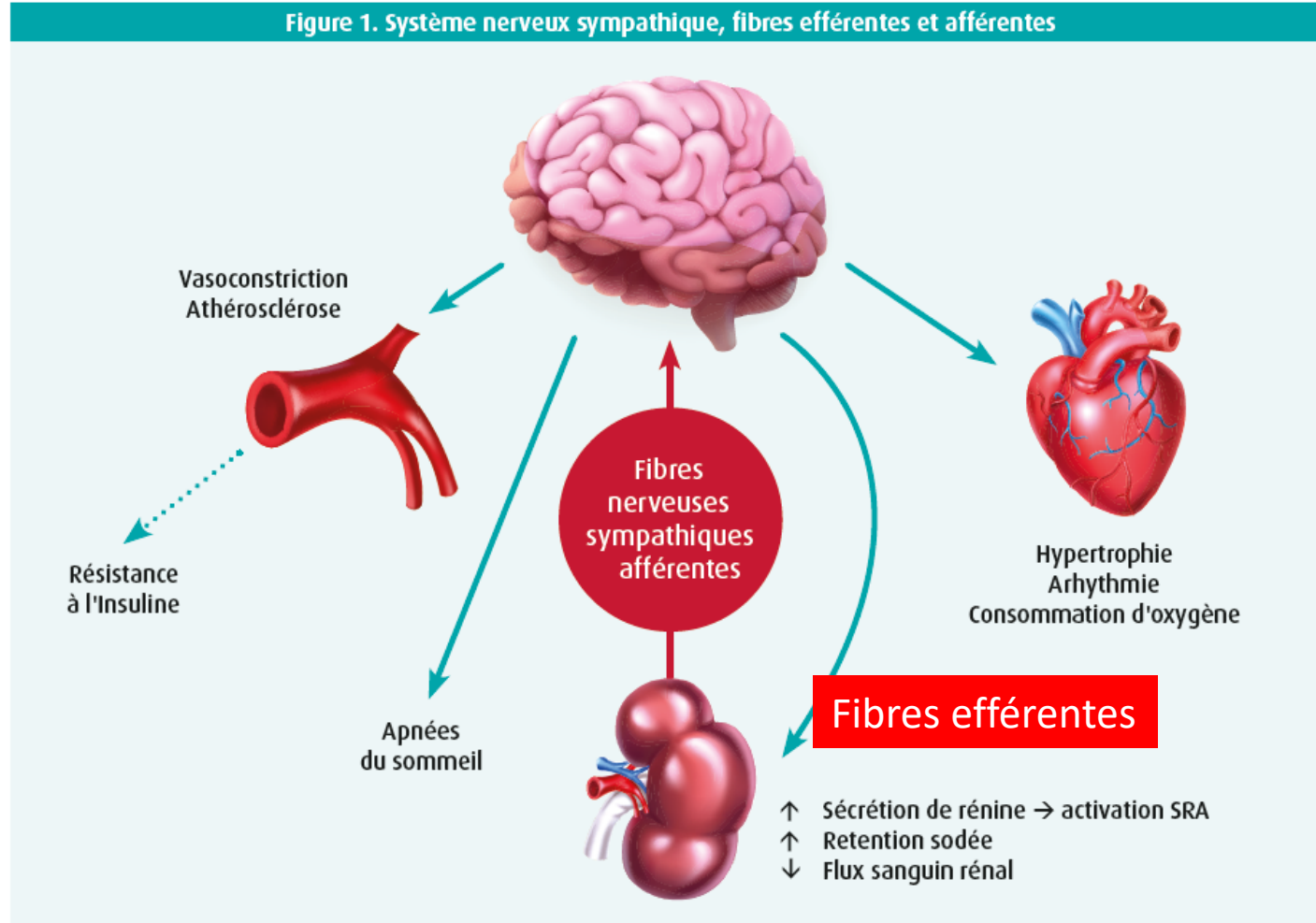
**Professeur Gabrielle SARLON**  
**Médecine vasculaire – CHU Timone et Nord**



# Dénervation rénale



Figure 1. Système nerveux sympathique, fibres efférentes et afférentes



# Dénervation rénale : principe

- Technique qui permet la destruction de fibres nerveuses sympathiques afférentes et efférentes qui cheminent dans l'adventice des artères rénales
- Dans le but de faire baisser la pression artérielle
- Par voie endovasculaire
- En se basant sur des modèles animaux (rats, chiens) de dénervation rénale et sur la sympathectomie rénale chirurgicale chez l'homme qui ont montré une baisse de la pression artérielle

# Dénervation rénale : le matériel

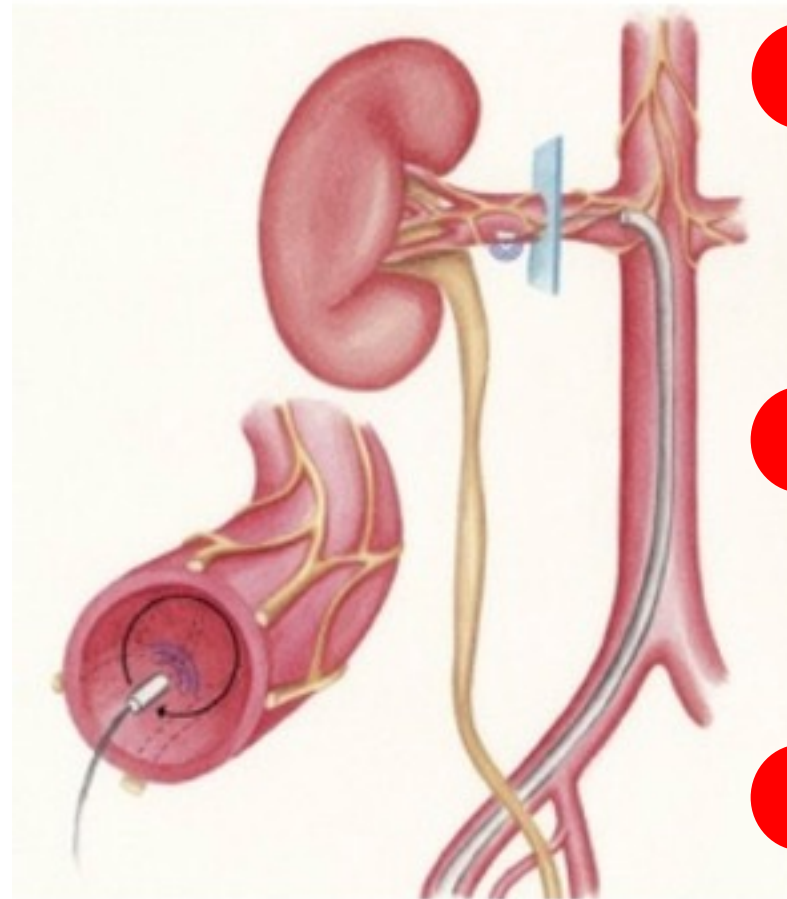
## HYPERTENSION COMPENDIUM

### Device Therapy of Hypertension

Felix Mahfoud<sup>1</sup>, Markus P. Schlaich<sup>2</sup>, Melvin D. Lobo<sup>3</sup>

*Circulation Research*. 2021;128:1080–1099. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318091

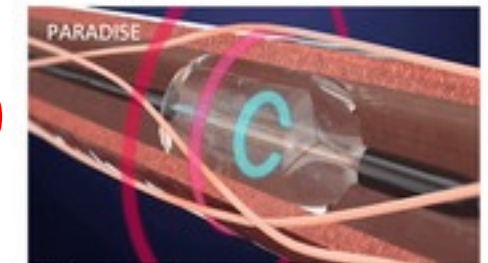
**Aim: circumferential ablation of renal afferent and efferent nerves**



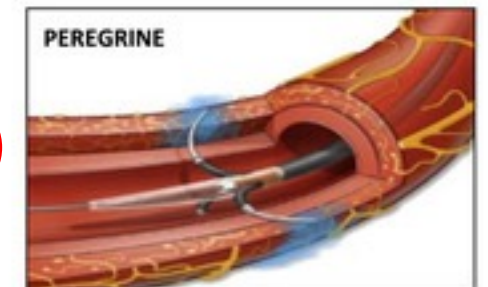
**Approaches:**



Multi-electrode radiofrequency ablation

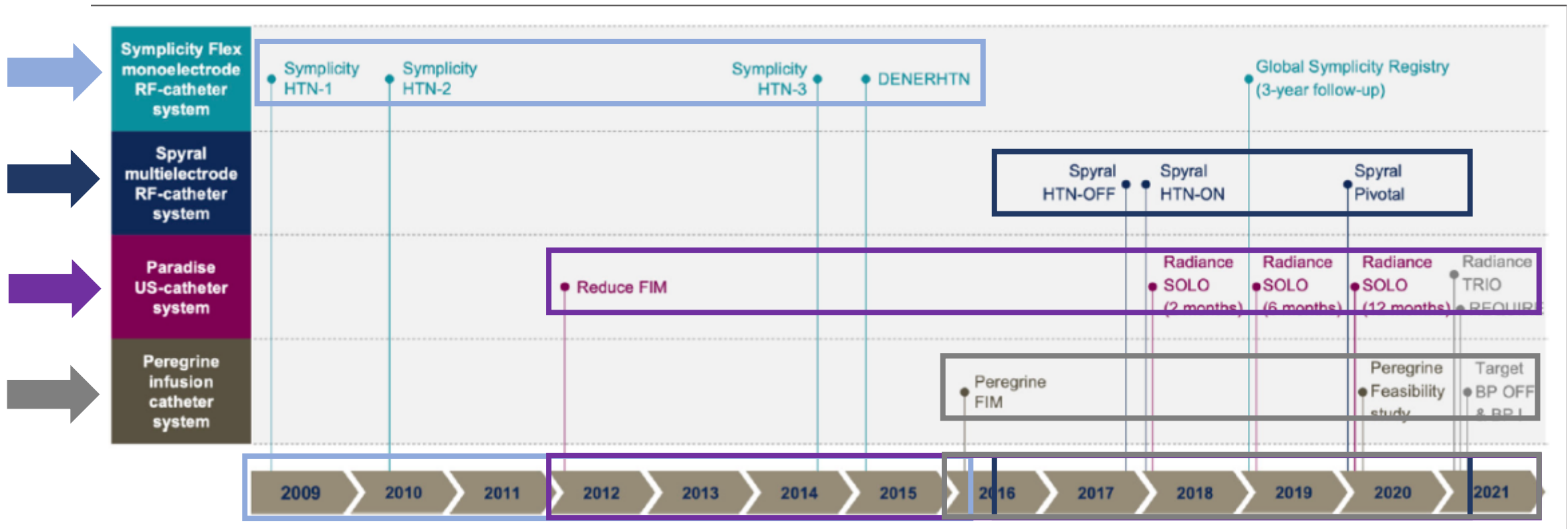


Ultrasound-based nerve ablation



Alcohol-mediated perivascular denervation

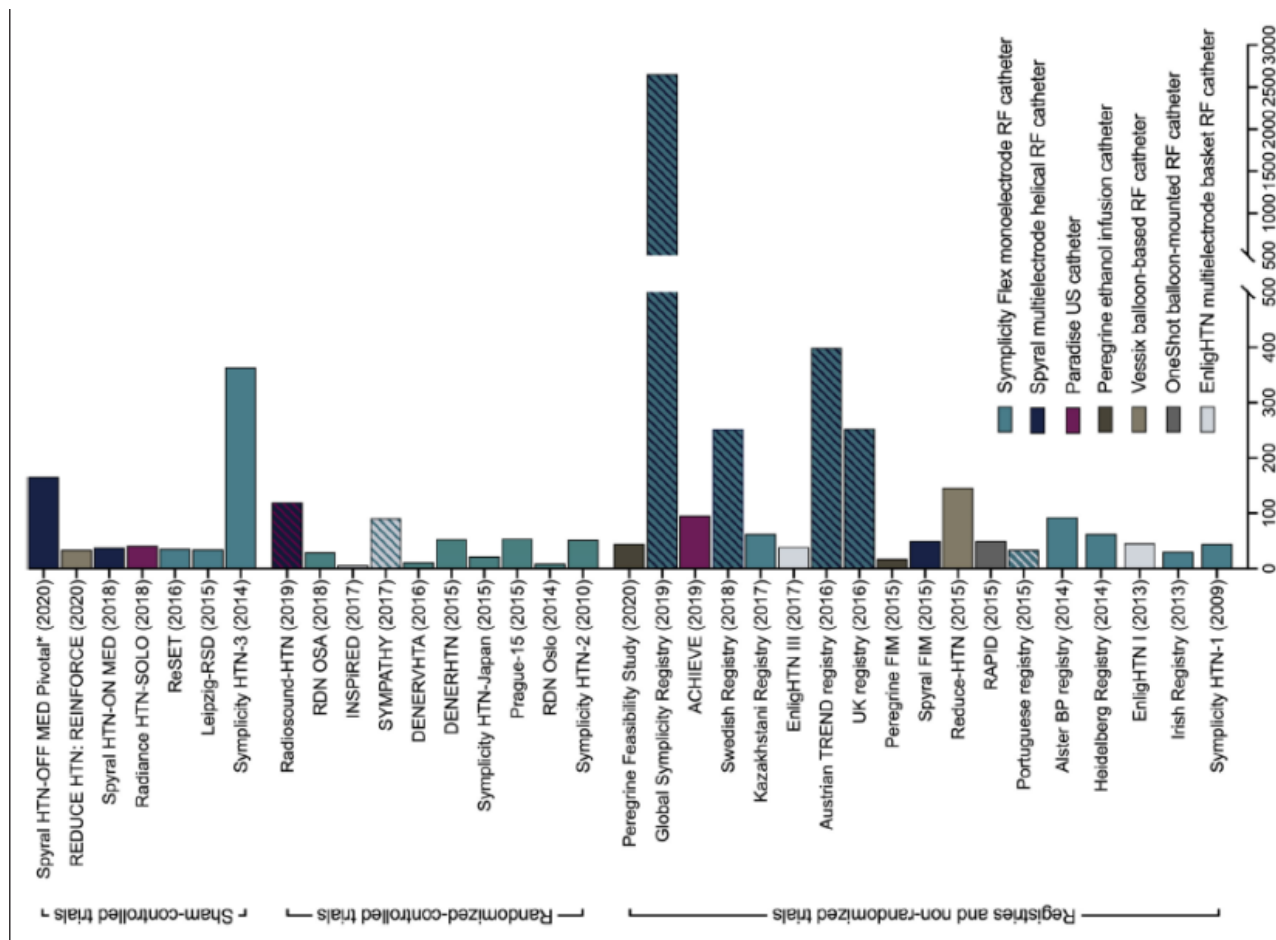
# Dénervation rénale : l'histoire



## HYPERTENSION COMPENDIUM

### Device Therapy of Hypertension

# Dénervation rénale : les études et registres



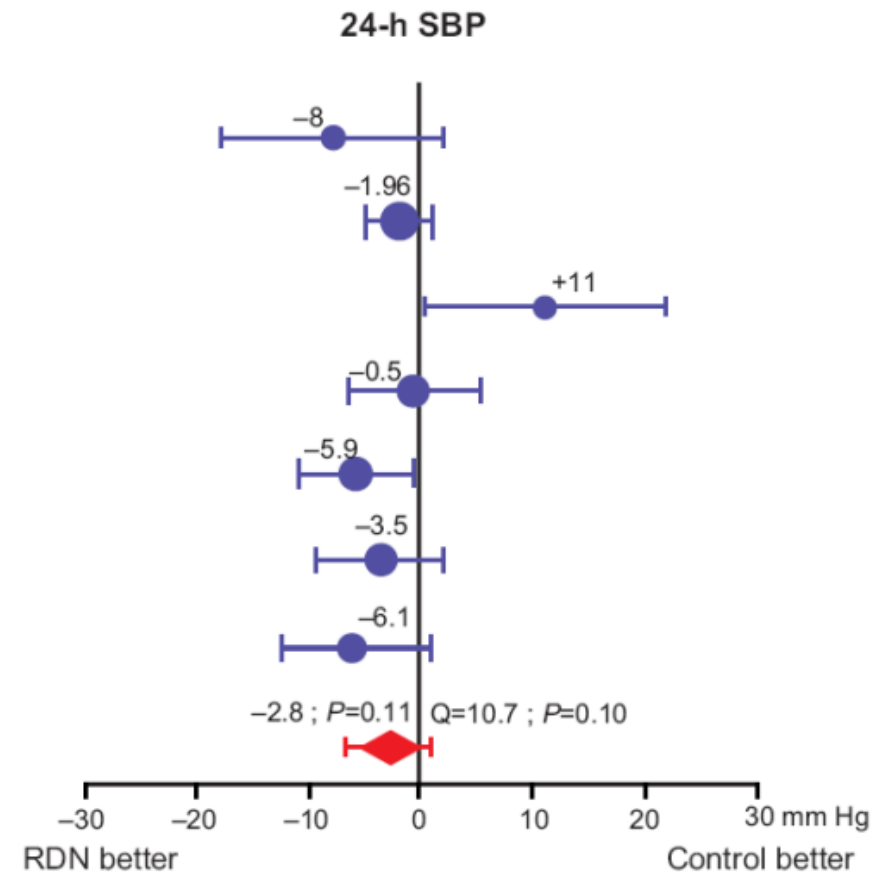
> 10 000 patients

Figure 4. Clinical trials and registry studies of renal denervation and number of patients treated. RF indicates radiofrequency; and US, ultrasound.



# Dénervation rénale : les premiers résultats

	Control		RDN	
	N°	Δ (SD)	N°	Δ (SD)
SYMPPLICITY-2	25	-3 (19)	20	-11 (15)
SYMPPLICITY-3	162	-4.8 (17)	329	-6.8 (15)
OSLO	10	-21 (13)	9	-10 (11)
PRAGUE	54	-8.1 (17)	52	-8.6 (12)
DENER	53	-9.5 (13)	48	-15.4 (13)
SYMPPLICITY-F	35	-3.5 (10)	32	-7.0 (11)
SYMPPLICITY-J	19	-1.4 (10.2)	22	-7.5 (12)
ALL	358	-6.7 (-11.2, -2.2)	512	-9.2 (-12.2, -6.2)
		<i>P</i> =0.011		<i>P</i> <0.001



# Dénervation : le consensus 2012



## 4 - Indications de la dénervation rénale par voie endovasculaire dans le traitement de l'HTA en 2012

En 2012, le consensus d'expert limite l'indication de la technique de dénervation rénale aux patients qui ont une HTA essentielle non contrôlée sous quadrithérapie ou plus :

- Avec un traitement comportant au moins un diurétique.
- La spironolactone à la dose de 25 mg ayant été inefficace.
- Avec au moins une PAS > 160 mm Hg et/ou une PAD > 100 mm Hg en consultation.
- Et confirmation d'une PAS > 135 mm Hg et d'une PAD > 85 mm Hg en AMT ou par MAPA (période diurne).
- Avec débit de filtration glomérulaire > 45 mL/min/1.73m<sup>2</sup>.
- Avec anatomie des artères rénales compatible avec l'intervention.
- Avec la présence de 2 reins fonctionnels de taille  $\geq$  90 mm.
- Ayant bénéficié, avant la procédure, d'une exploration des artères rénales par une technique d'imagerie radiologique (angio TDM, angio IRM ou artériographie).
- Avec une absence d'antécédents d'angioplastie / stent sur les artères rénales cibles.
- Avec une voie d'abord compatible avec l'intervention.
- Avec une indication posée après discussion multidisciplinaire incluant un médecin ayant une pratique et une compétence dans la prise en charge des patients avec HTA.

La technique de dénervation rénale ne peut s'appliquer chez les patients hypertendus ayant :

- Une sténose d'une artère rénale > 30 %.
- Une dysplasie fibromusculaire artérielle rénale.
- Un âge de moins de 18 ans.
- Une grossesse en cours.

## 6 - Suivi des patients ayant bénéficié d'une dénervation rénale par voie endovasculaire pour le traitement de l'HTA

- A court terme, le patient devra être suivi selon les règles de surveillance d'une angioplastie artérielle rénale périphérique. Une surveillance pendant 1 heure est souhaitable en salle de surveillance post-interventionnelle avant le retour en chambre et un séjour hospitalier de 24 h.
- Surveillance de la pression artérielle (MAPA/AMT). Après 6 mois, après 12 mois, après 24 mois, après 36 mois de la procédure de dénervation rénale.
- Surveillance de l'anatomie des artères rénales. Angio TDM (analyse optimale de l'anatomie des artères rénales) après 12 mois et après 36 mois de la procédure de dénervation rénale.

- Surveillance usuelle de la fonction rénale dans le cadre de l'HTA comportant en particulier : Créatininémie, protéinurie (si protéinurie initiale) après 6 mois, après 12 mois, après 24 mois, après 36 mois de la procédure de dénervation rénale.

Le traitement antihypertenseur ne sera pas interrompu dans les suites immédiates du geste de dénervation rénale car l'effet sur la baisse de la pression artérielle est retardé et atteint son effet maximum après 3 mois, selon les essais SIMPLICITY.

Les modifications du traitement antihypertenseur seront réalisées par le médecin prenant en charge le patient pour son HTA.

Le consensus d'expert impose l'inclusion dans le registre SFHTA/ SFC/ SFR/ GACI « dénervation rénale dans l'HTA », de tous les patients ayant bénéficié en France de la technique de dénervation rénale soit dans le cadre d'essais et/ou de protocoles soit dans le cadre d'une prise en charge clinique hors protocole.



# Dénervation : les pré-requis des futurs essais

- Populations homogènes de patients
- Objectifs de réduction de la pression artérielle
  - PA ambulatoire - 6 mmHg
  - PA de consultation - 10 mmHg
- Critère d'évaluation principal : MAPA
- Besoin d'un « sham »
- Evaluer l'observance des médicaments

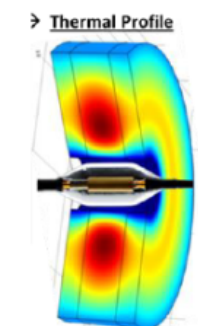
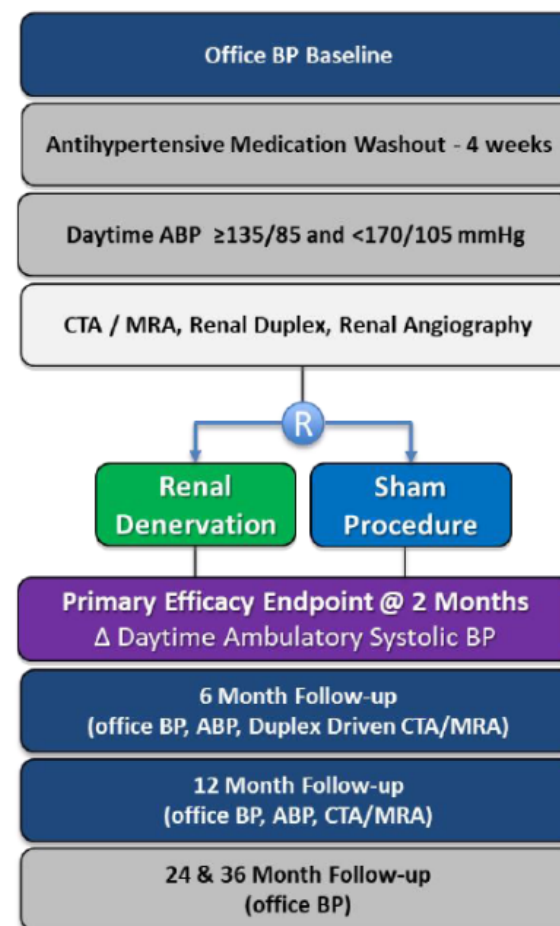
# Dénervation : les études OFF-MED

## RADIANCE-HTN SOLO - Study Design

Multicenter, Blinded, Sham-Controlled trial  
Powered to Demonstrate BP Lowering Effectiveness at 2M

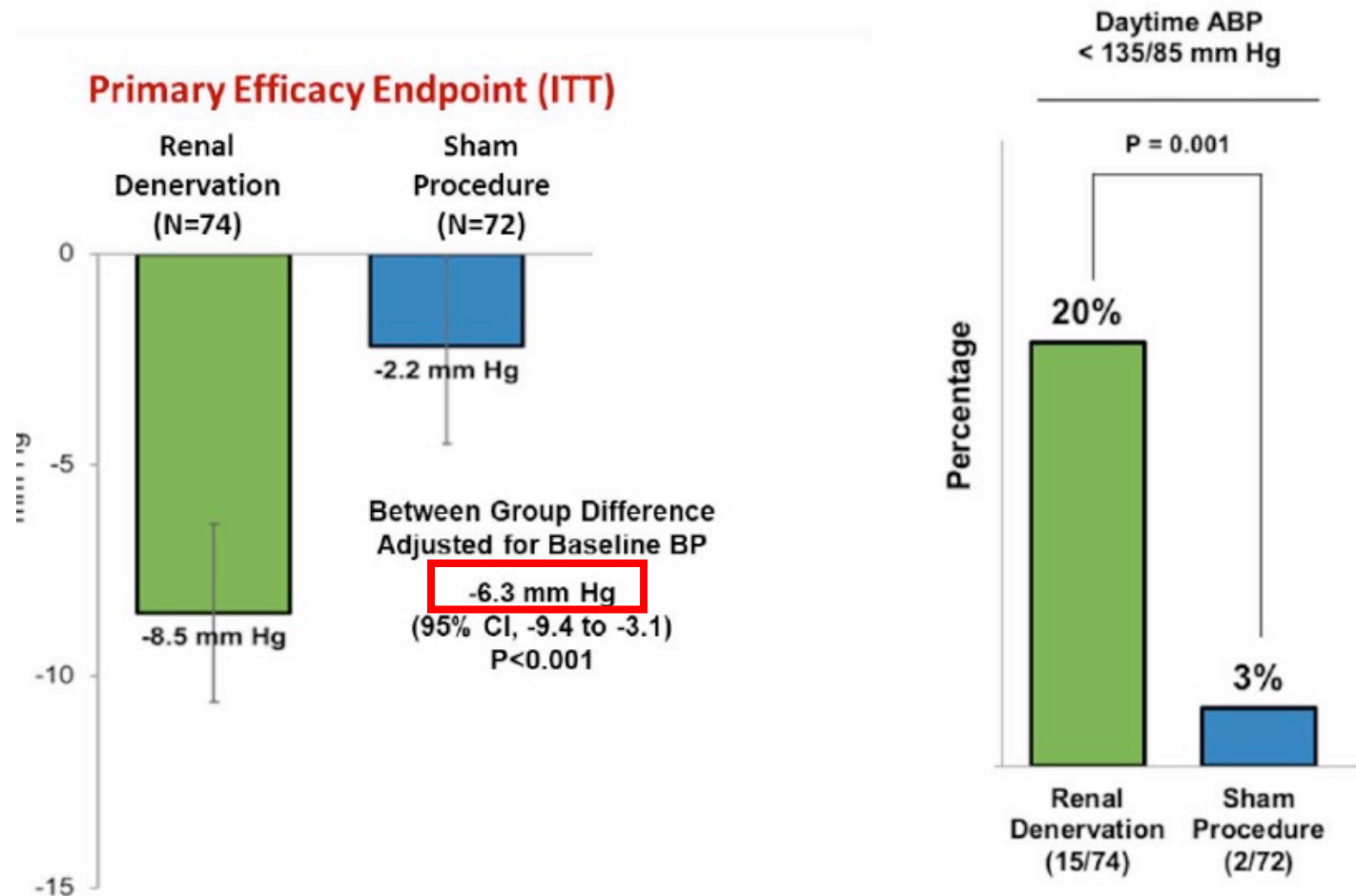
### Key Entry Criteria:

- Hypertension controlled on 1-2 anti-HTN meds or uncontrolled on 0-2 meds
- Off-medication daytime ABP  $\geq 135/85$  and  $< 170/105$  mmHg
- Age 18-75 years
- No prior cardiovascular or cerebrovascular events
- No Type I or uncontrolled Type II diabetes
- eGFR  $\geq 40$  mL/min/m<sup>2</sup>
- Eligible renal artery anatomy (bilateral diameter 4-8mm, length  $\geq 25$ mm, and no stenosis  $\geq 30\%$ )

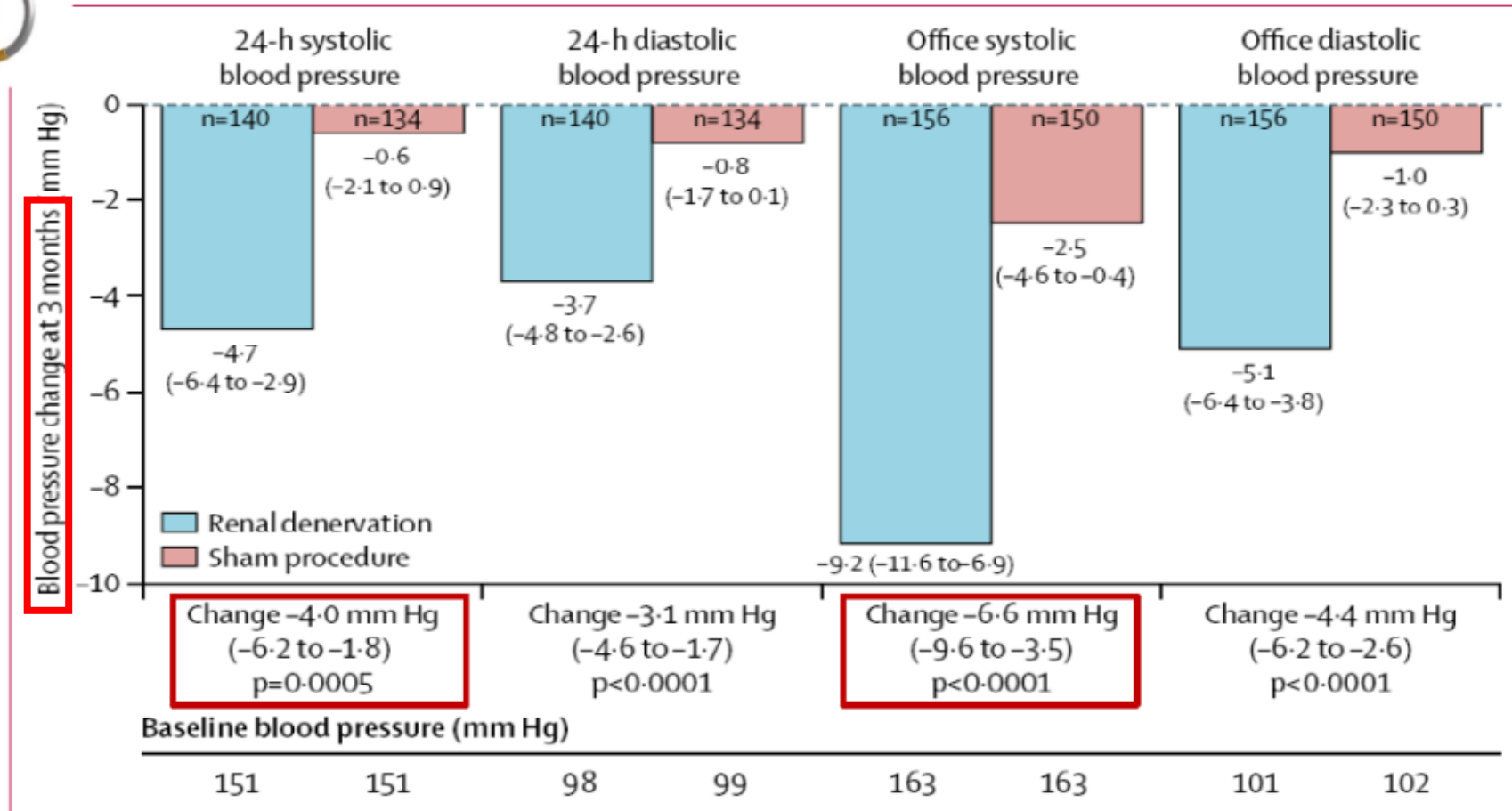


No  
Antihypertensive  
Medications  
unless escape BP  
criteria exceeded

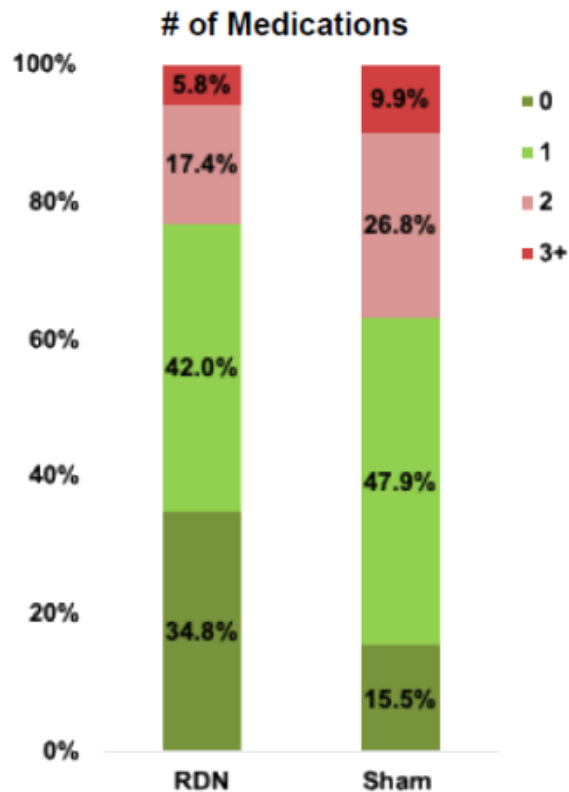
# Radiance-HTN SOLO : PAS ambulatoire diurne à 2 mois



# SPYRAL HTN-OFF MED



# Radiance-HTN SOLO : Traitement à 6 mois



P Value for distribution = 0.055

P Value for being on no meds = 0.008

	RDN (n=69)	Sham (n=71)	P Value
# Anti-HTN Meds	0.9 ± 0.9	1.3 ± 0.9	0.010
Defined Daily Dose	1.4 ± 1.5	2.0 ± 1.8	0.018
Anti-HTN Med Load Index	0.5 ± 0.5	0.7 ± 0.6	0.014
<b>Patients on Meds</b>	<b>45 (65%)</b>	<b>60 (84.5%)</b>	
CCB	73%	83%	0.234
RAS blockers	51%	47%	0.696
Diuretic	20%	20%	1
Beta blocker	0%	1.7%	1
Aldosterone antagonist	0%	5.0%	0.258

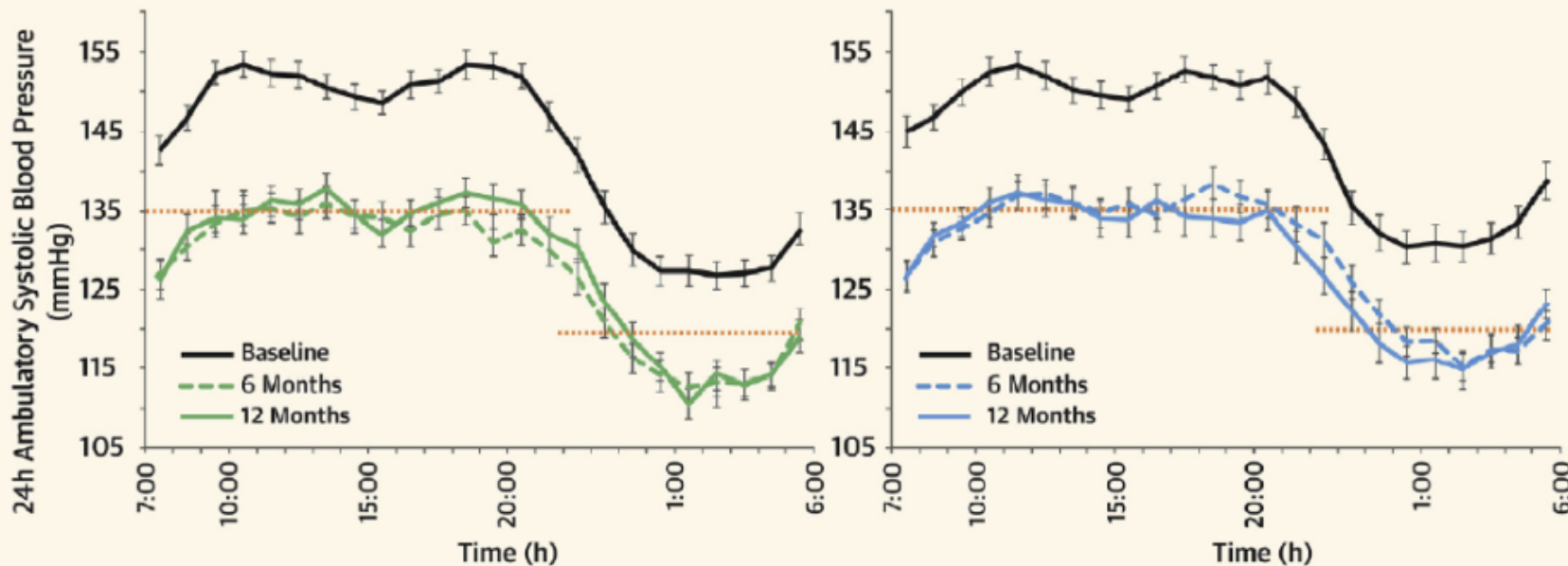


# Effets secondaires à 6 mois

Endpoint	RDN (n= 73)	Sham (n=71)
Major adverse event within 30 days and through 6 months	0	0
Death	0	0
Acute renal failure	0	0
Embolic event resulting in end-organ damage	0	0
Renal artery or other vascular complication requiring intervention	0	0
Hypertensive crisis	0	0
New renal artery stenosis of more than 70% within 6 months <sup>†</sup>	0	0
Safety Events Through 6 Months		
Hypotensive emergency	0	0
Hospitalization for HF	0	0
Stroke, TIA	0	1
Acute myocardial infarction (STEMI/non-STEMI)	0	0
Any coronary revascularization	0	0
New onset renal stenosis of greater than 50%	0	0
Need for renal artery angioplasty or stenting	1 <sup>*</sup>	0
New orthostatic hypotension (transient)	2 <sup>†</sup>	0

# Radiance-HTN SOLO : Traitement à 12 mois

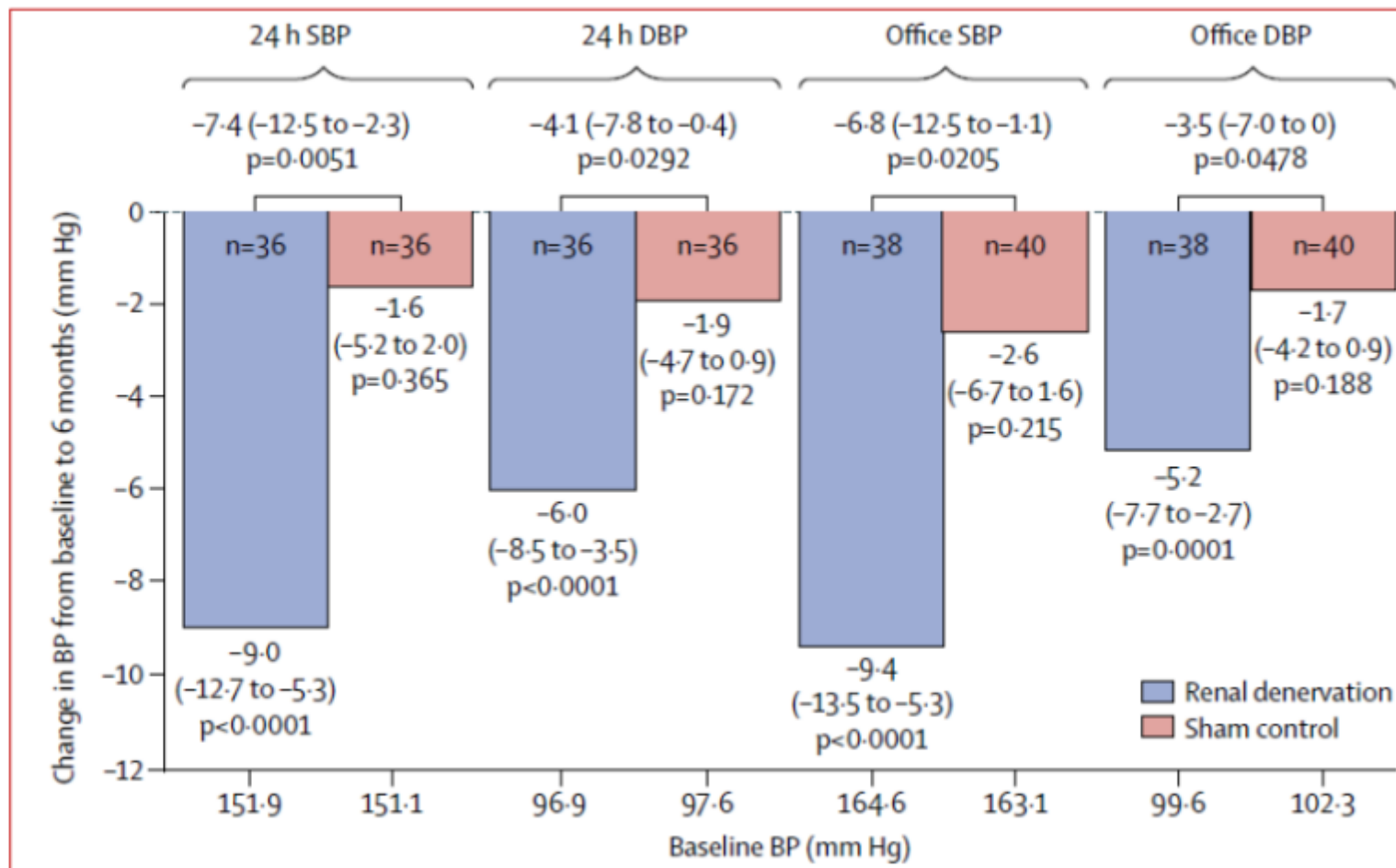
Medication Burden	Renal Denervation			12M Between-group p Value	Sham		
	Randomization	6M	12M		Randomization	6M	12M
Number of Antihypertensive Medications (mean)	0.0	0.9	1.0	0.015	0.0	1.3	1.4
Defined Daily Dose (mean)	0.0	1.4	1.4	0.007	0.0	2.1	2.2



# Dénervation : les études ON-MED



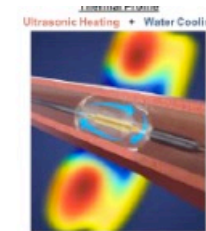
## SPYRAL ON-MED



# Radiance-HTN TRIO

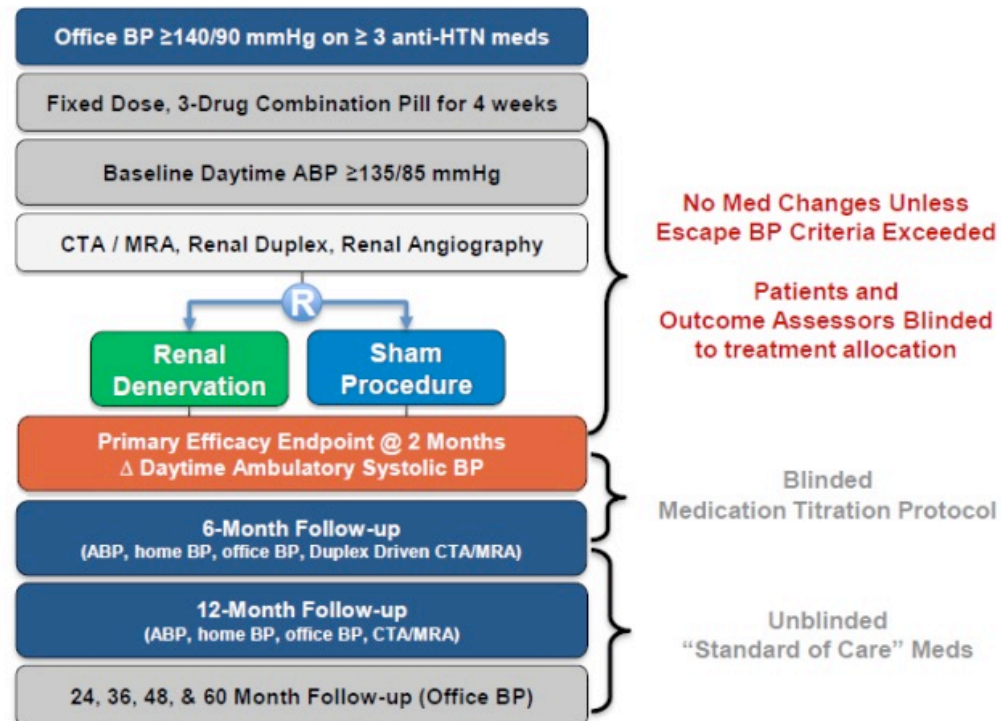
## RADIANCE-HTN TRIO

Multicenter, Blinded, Sham-Controlled trial  
Powered to Demonstrate BP Lowering Effectiveness at 2M



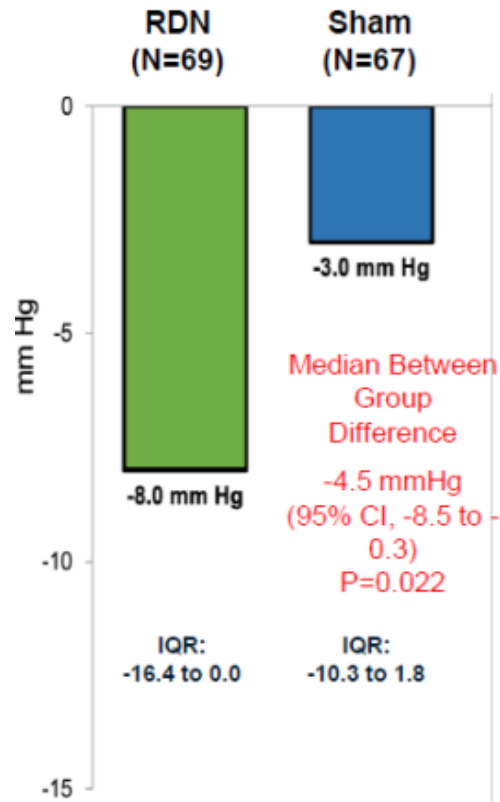
### Key Entry Criteria:

- Age 18-75 years
- Office BP  $\geq 140/90$  mmHg on  $\geq 3$  anti-HTN meds
- eGFR  $\geq 40$  mL/min/m<sup>2</sup>
- Daytime ABP  $\geq 135/85$  mmHg after 4 weeks on guideline-recommended, fixed-dose, triple combination pill (TZD, ARB, CCB)
- Suitable renal artery anatomy
- No secondary hypertension aside from OSA
- No CV or cerebrovascular events within prior 3M
- No Type I or uncontrolled Type II diabetes

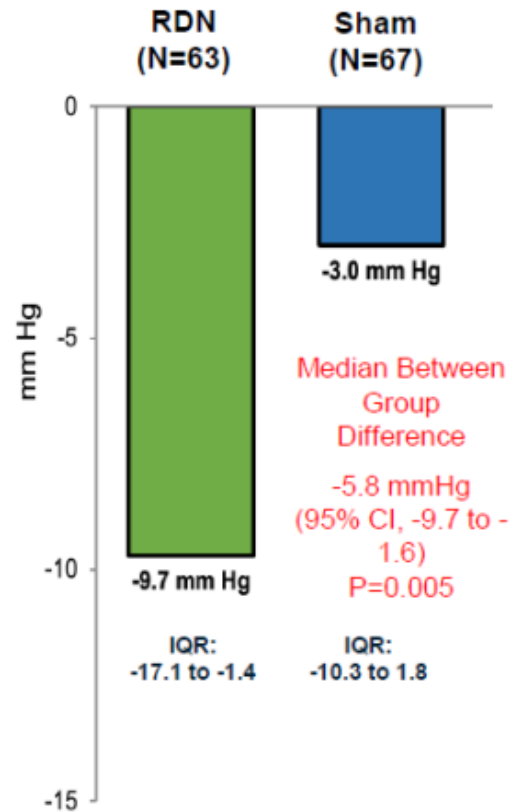


# Radiance-HTN TRIO : PAS en MAPA à 2 mois

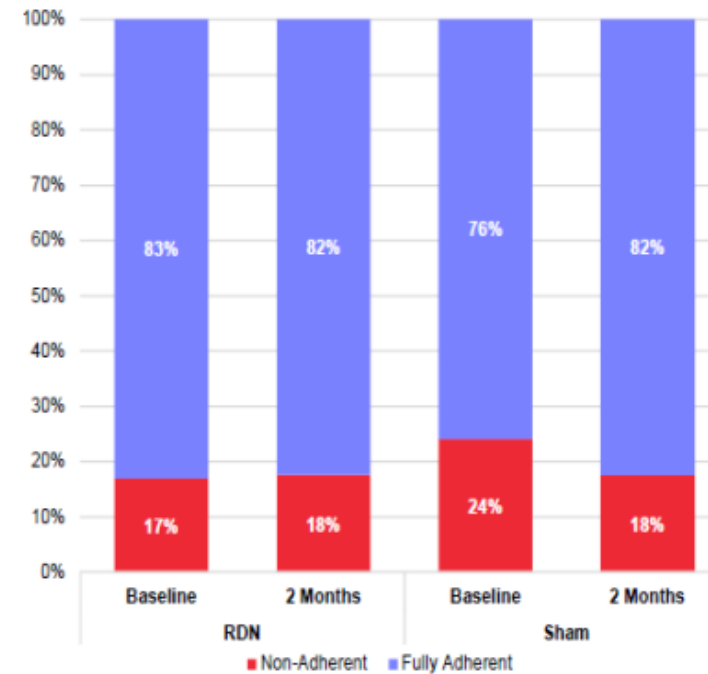
Intent-To-Treat Population



Complete ABPM Population



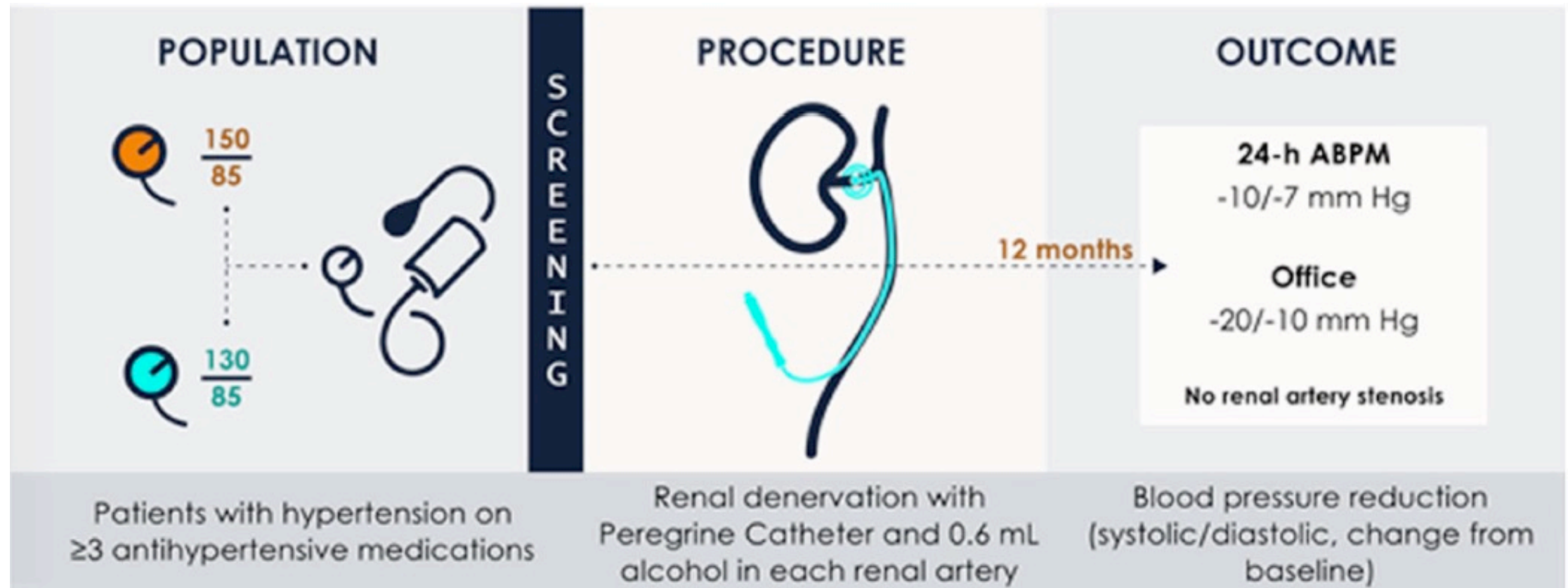
Medication adherence by urine LCMSMS





# TARGET-BP

## Catheter-based alcohol-mediated RDN

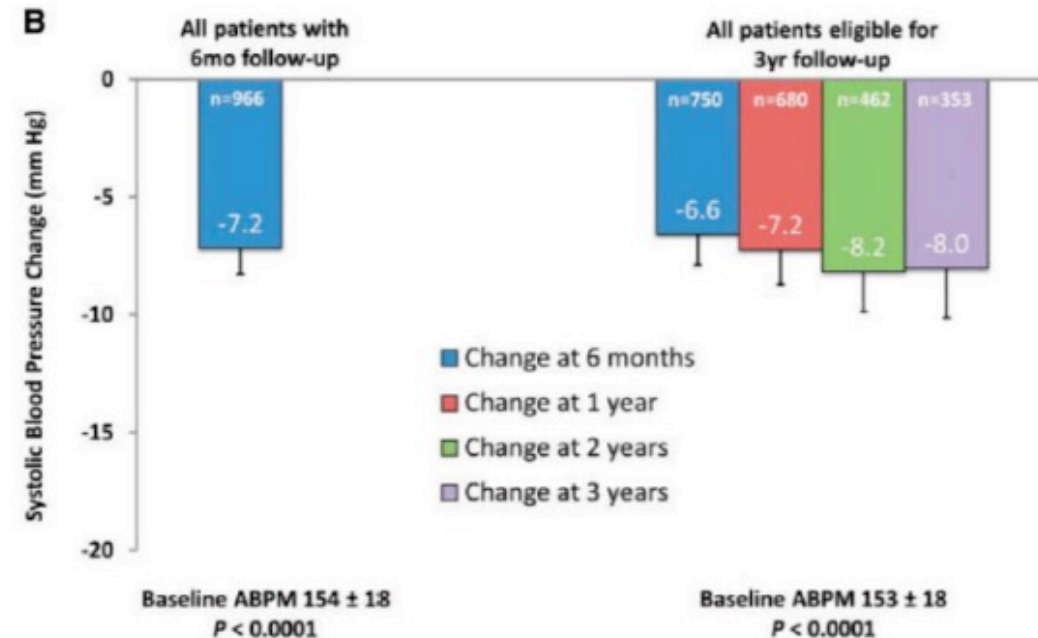
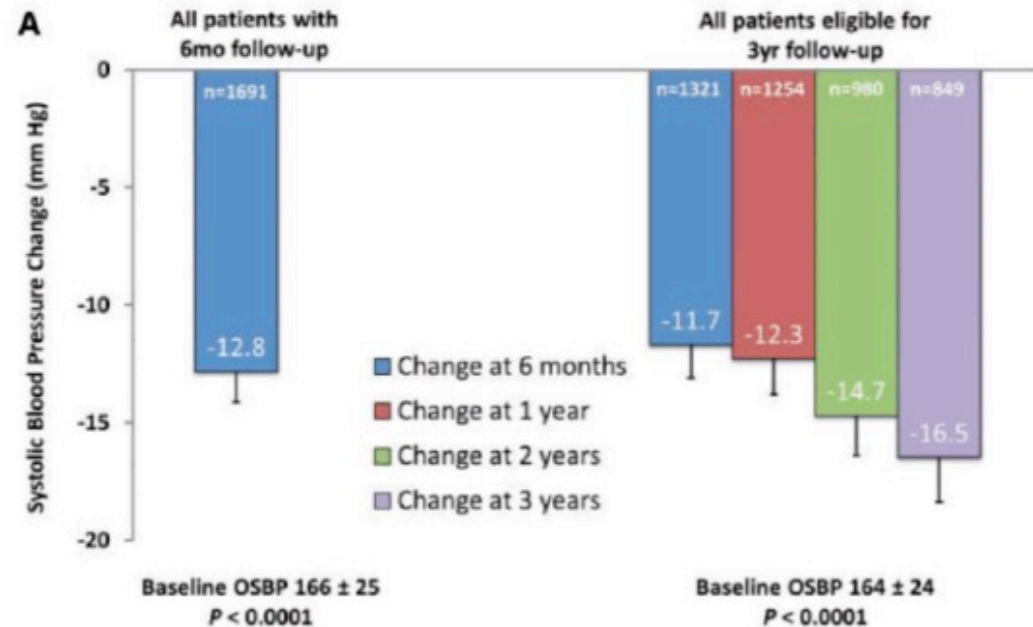


# Donnée à long terme (3 ans)

## Effects of renal denervation on kidney function and long-term outcomes: 3-year follow-up from the Global SYMPPLICITY Registry

Felix Mahfoud<sup>1\*</sup>, Michael Böhm<sup>1</sup>, Roland Schmieder<sup>2</sup>, Krzysztof Narkiewicz<sup>3</sup>, Sebastian Ewen<sup>1</sup>, Luis Ruilope<sup>4</sup>, Markus Schlaich<sup>5</sup>, Bryan Williams<sup>6</sup>, Martin Fahy<sup>7</sup>, and Giuseppe Mancía<sup>8</sup>

	Baseline (n = 1721)	1 year (n = 1729)	2 years (n = 1729)	3 years (n = 1730)	P-value
Antihypertensive medication classes	4.5 ± 1.4	4.4 ± 1.4	4.4 ± 1.5	4.4 ± 1.5	<0.001



# Donnée à long terme (3 ans)

## Effects of renal denervation on kidney function and long-term outcomes: 3-year follow-up from the Global SYMPPLICITY Registry

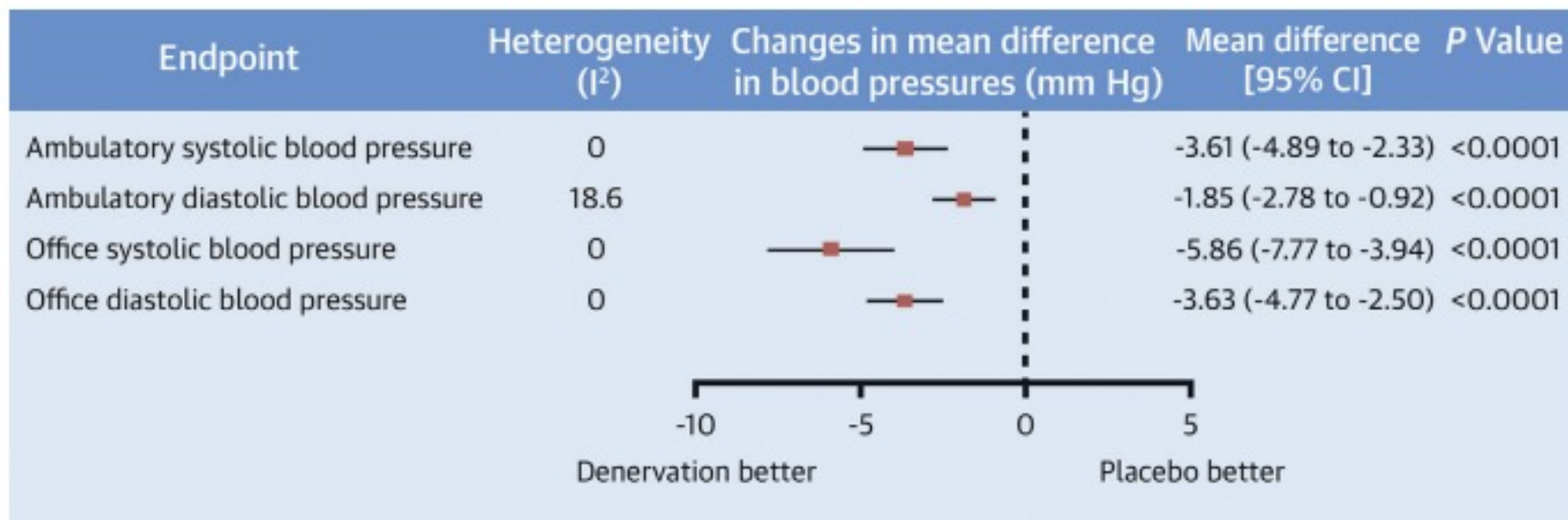
Felix Mahfoud<sup>1\*</sup>, Michael Böhm<sup>1</sup>, Roland Schmieder<sup>2</sup>, Krzysztof Narkiewicz<sup>3</sup>, Sebastian Ewen<sup>1</sup>, Luis Ruilope<sup>4</sup>, Markus Schlaich<sup>5</sup>, Bryan Williams<sup>6</sup>, Martin Fahy<sup>7</sup>, and Giuseppe Mancía<sup>8</sup>

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

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

# Méta-analyse

## CENTRAL ILLUSTRATION Renal Denervation Versus Placebo Meta-Analysis (N = 1,368)



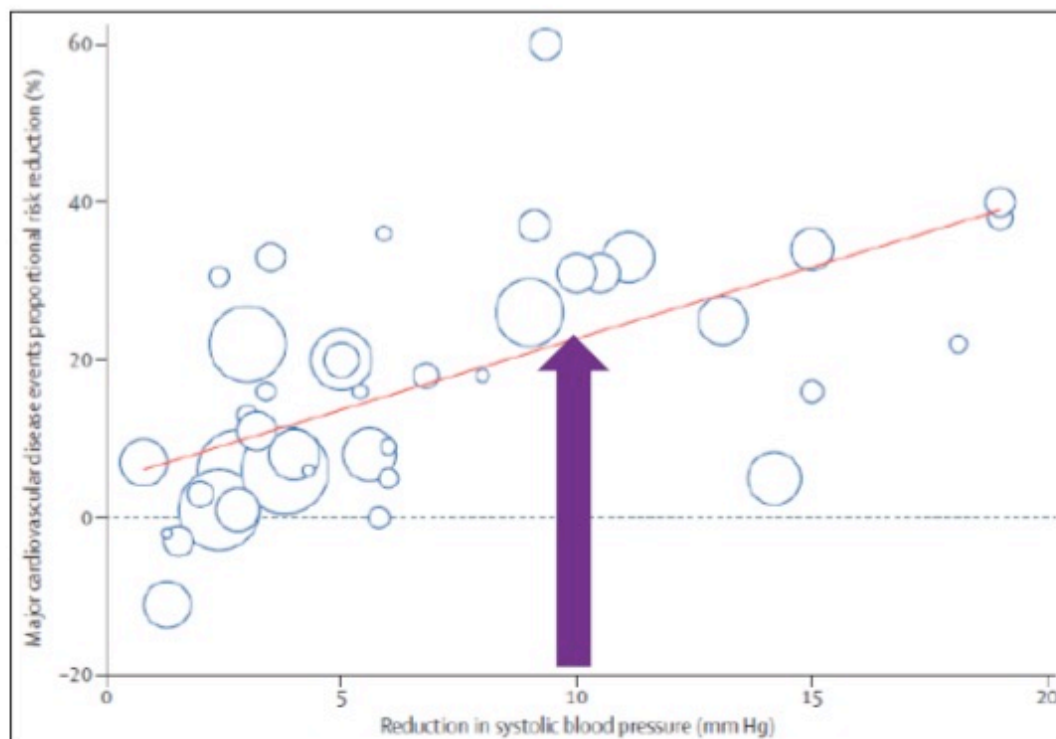
Ahmad, Y. et al. *J Am Coll Cardiol Interv.* 2021;14(23):2614-2624.

A summary of the effect of renal denervation on ambulatory systolic, ambulatory diastolic, office systolic, and office diastolic blood pressure. Mean difference in blood pressure in millimeters of mercury with 95% CIs, P values, and heterogeneity as assessed using the I<sup>2</sup> statistic. All meta-analyses were random effects and by the intention-to-treat principle.



# Bénéfice de la réduction tensionnelle

Metaanalysis of 613,815 patients from 123 studies



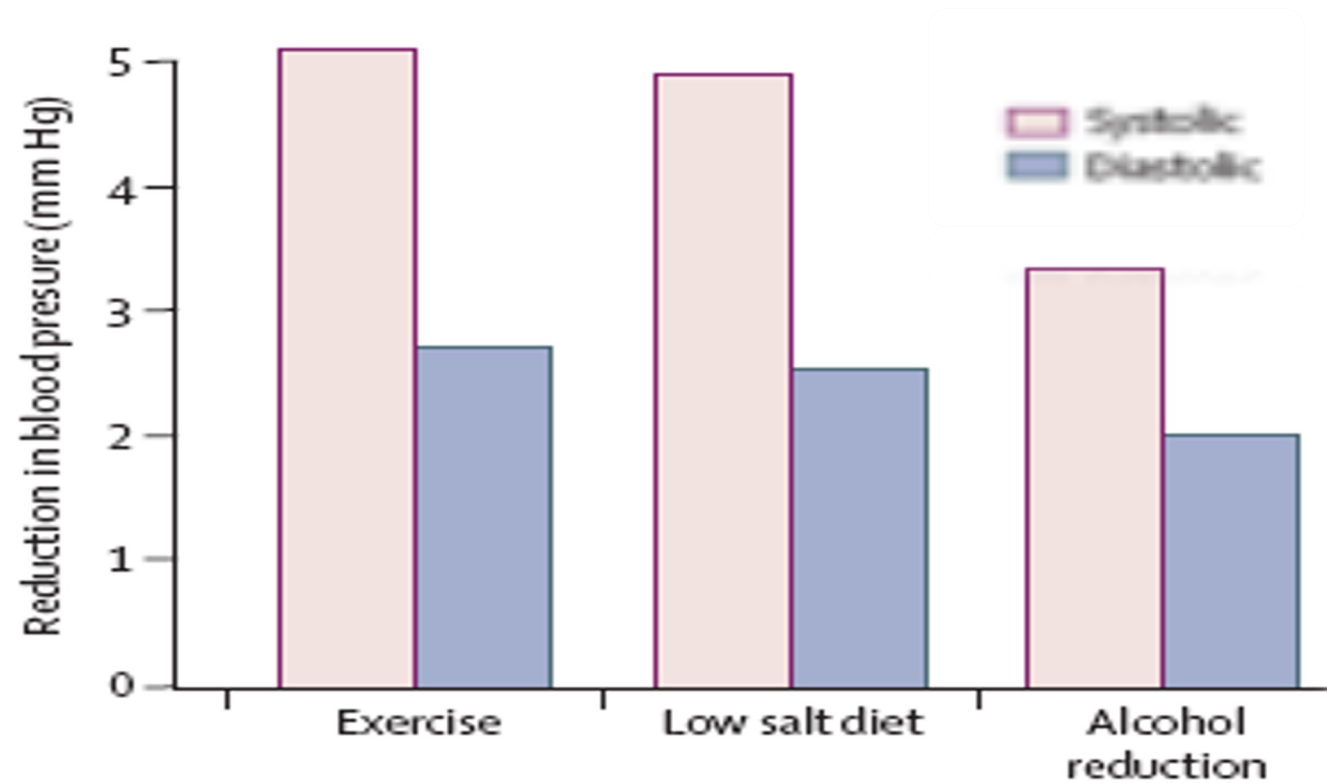
**Reduction of office SBP by 10 mmHg leads to RR of:**

<b>CV Events</b>	<b>- 20%</b>
<b>Mortality</b>	<b>- 13%</b>
<b>Coronary Disease</b>	<b>- 17%</b>
<b>Strokes</b>	<b>- 27%</b>
<b>Heart Failure</b>	<b>- 28%</b>
<b>Chronic Renal Failure</b>	<b>- 5%</b>

Plot shows the percentage risk reduction in major cardiovascular events regressed against the difference in achieved systolic blood pressure between study treatment groups.



# Règles hygiéno-diététiques ...



# Renal denervation in the management of hypertension in adults. A clinical consensus statement of the ESC Council on Hypertension and the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI)

Emanuele Barbato<sup>1</sup>, MD, PhD; Michel Azizi<sup>2,3</sup>, MD; Roland E. Schmieder<sup>4</sup>, MD; Lucas Lauder<sup>5</sup>, MD; Michael Böhm<sup>5</sup>, MD; Sofie Brouwers<sup>6</sup>, MD, PhD; Rosa Maria Bruno<sup>2,7</sup>, MD, PhD; Dariusz Dudek<sup>8</sup>, MD, PhD; Thomas Kahan<sup>9</sup>, MD, PhD; David E. Kandzari<sup>10</sup>, MD; Thomas F. Lüscher<sup>11</sup>, MD; Gianfranco Parati<sup>12,13</sup>, MD; Atul Pathak<sup>13</sup>, MD, PhD; Flavio L. Ribichini<sup>14</sup>, MD; Markus P. Schlaich<sup>15</sup>, MD; Andrew S.P. Sharp<sup>16</sup>, MD; Isabella Sudano<sup>17</sup>, MD, PhD; Massimo Volpe<sup>18</sup>, MD; Costas Tsioufis<sup>19</sup>, MD; William Wijns<sup>20,21</sup>, MD, PhD; Felix Mahfoud<sup>5\*</sup>, MD, MA

**EuroIntervention 2023;18:1227-1243**

*RDN may be used in adult patients with uncontrolled resistant hypertension (office BP  $\geq 140/\geq 90$  mmHg confirmed by 24-hour ambulatory systolic BP  $\geq 130$  mmHg or daytime systolic BP  $\geq 135$  mmHg) treated with  $\geq 3$  antihypertensive drugs and an eGFR  $\geq 40$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>.*

Patients who are non-adherent or intolerant to multiple antihypertensive drugs, particularly first-line agents and spironolactone, may also be candidates for RDN. These patients may, therefore, be on fewer than 3 drugs at the time of their selection for RDN due to their prior drug intolerance.

*RDN may be a possible treatment option for patients unable to tolerate antihypertensive drugs in the long term or patients who express a preference to undergo RDN in a tailored, shared decision-making process.*

# ESH Guidelines 2023

## Use of renal denervation

Recommendations and statements	CoR	LoE
RDN can be considered as a treatment option in patients an eGFR >40 ml/min/1.73m <sup>2</sup> who have uncontrolled BP despite the use of antihypertensive drug combination therapy, or if drug treatment elicits serious side effects and poor quality of life.	II	B
RDN can be considered as an additional treatment option in patients with resistant hypertension if eGFR is >40 ml/min/1.73m <sup>2</sup> .	II	B
Selection of patients to whom RDN is offered should be done in a shared decision-making process after objective and complete patient's information.	I	C
Renal denervation should only be performed in experienced specialized centers to guarantee appropriate selection of eligible patients and completeness of the denervation procedure.	I	C

**AVIS SUR LES  
DISPOSITIFS  
MEDICAUX****SYMPPLICITY SPYRAL****Cathéter de dénervation rénale**

Prise en charge transitoire au titre de l'article L.165-1-5 du code de la sécurité sociale

**Adopté par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé le 21 juin 2022**

**L'essentiel**

Au regard des critères d'éligibilité prévus du 1° au 5° du I de l'article R.165-90 du code de la sécurité sociale, la CNEDiMTS estime que le cathéter SYMPPLICITY SPYRAL est **éligible** à la prise en charge transitoire dans l'indication retenue suivante :

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

**Recommandations de la CNEDiMTS**

La CNEDiMTS recommande que l'indication d'utilisation du cathéter SYMPPLICITY SPYRAL soit validée, sans être obligatoirement réalisée, par des Centres d'Excellence en hypertension artérielle qui se répartissent sur tout le territoire en France et qui sont passés par le processus de validation de la Société Européenne d'Hypertension (ESH *Excellence Centres* et Partner *Blood Pressure Clinics*).



## ANNEXE

(1 produit)

Le dispositif médical SYMPPLICITY SPYRAL est pris en charge au titre de l'article L. 165-1-5 du code de la sécurité sociale dans l'indication thérapeutique et selon les modalités suivantes :

Code	Nomenclature
5267618	<p>Cathéter de dénervation rénale, SYMPPLICITY SPYRAL :</p> <p>Cathéter de radiofréquence pour dénervation rénale SYMPPLICITY SPYRAL de la société MEDTRONIC France S.A.S.</p> <p><b>DESCRIPTION :</b></p> <p>Le système de dénervation rénale SYMPPLICITY SPYRAL se compose d'un cathéter de radiofréquence (SYMPPLICITY SPYRAL) relié à un générateur de radiofréquence (SYMPPLICITY G3).</p> <p><b>INDICATION PRISE EN CHARGE :</b></p> <p>Patients hypertendus non contrôlés malgré un traitement bien conduit incluant au moins une quadrithérapie antihypertensive selon les recommandations en vigueur et en l'absence d'hypertension artérielle secondaire identifiée.</p> <p><b>MODALITÉS DE PRESCRIPTION ET D'UTILISATION :</b></p> <p>Le patient doit présenter une hypertension artérielle non contrôlée après avis multidisciplinaire. Les causes d'hypertension secondaire doivent avoir été recherchées et exclues.</p> <p>L'acte de dénervation rénale par SYMPPLICITY SPYRAL est une procédure interventionnelle réalisée au niveau des artères rénales de façon bilatérale (systématiquement) et séquentielle.</p> <p>L'acte de dénervation rénale est effectué au cours d'une hospitalisation. La procédure de dénervation rénale est réalisée en une seule intervention qui ne nécessite pas d'être répétée.</p> <p>La procédure est réalisée sous anesthésie générale compte-tenu de la douleur qui lui est associée. L'acte ne peut être réalisé chez l'enfant (âge &lt; 18 ans).</p> <p>L'établissement de santé doit disposer d'un plateau technique adapté comprenant une salle d'angiographie permettant une bonne visualisation des deux néphrogrammes en angiographie globale et une radioscopie de haute qualité (l'utilisation d'un arceau de bloc opératoire n'est pas adaptée pour cette intervention). En cas de complication vasculaire pendant la procédure (dissection), il est nécessaire de disposer en salle de cathétérisme ou d'angiographie du matériel spécifique permettant la pose en urgence de stent(s) de calibre adapté à l'artère rénale.</p> <p>Le geste de dénervation rénale est réalisé par un radiologue interventionnel ou un cardiologue interventionnel ayant l'expérience de ce type d'interventions au niveau des artères rénales (ex : angioplasties rénales, cathétérismes rénaux).</p> <p>La procédure est réalisée sous anticoagulation efficace et après avoir injecté des dérivés nitrés dans chaque artère rénale.</p> <p>La dénervation rénale est une intervention invasive pouvant présenter des risques de complications procédurales. Une formation est nécessaire pour la réalisation des premiers cas et l'apprentissage de l'utilisation du matériel spécifique : connaissance des principes techniques, des applications cliniques et des risques associés aux techniques d'accès vasculaire et au cathétérisme transluminal percutané dans les artères rénales.</p> <p><b>REFERENCES PRISES EN CHARGE :</b></p> <p>Le cathéter SYMPPLICITY SPYRAL (référence RDN016) est fourni dans un conditionnement unitaire et stérile et contenu dans une configuration à double plateau.</p> <p><b>Montant de la compensation maximale TTC (prix maximal de vente aux établissements de santé TTC) : 4 298,40 € TTC</b></p>



# Profil de patient répondeur



## Patient characteristics

- Age
- Ethnicity
- Obesity
- Sleep apnea
- Chronic kidney disease
- Antihypertensive medication
- Poor drug adherence
- Renal artery diameter



## Biomarkers

- Ghrelin, MR-proadrenomedullin, neuropeptide-Y, intercellular cell adhesion molecule-1, vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM)
- Micro-RNA
- Muscle SNA



## Hemodynamic parameters

- Basal heart rate and heart rate variability
- Nighttime systolic BP and variability
- Pulse wave velocity
- Central pulse pressure
- Aortic calcification
- Baroreceptor sensitivity

# Les messages : Dénervation rénale en 2023

- Une technique d'avenir pour le traitement de l'HTA
- Réduit la PAS ambulatoire de l'ordre de 6 mmHg et la PAS de consultation de 10 mmHg
- Effet durable dans le temps
- Procédure sans effets secondaires à court et long terme
- Intérêt de définir un profil de patients répondeurs à la technique
- Nécessité d'évaluer le coût à long terme
- Place chez les non observants / intolérants