

Dénervation rénale par cathéter dans le traitement de l'hypertension artérielle

Rapport du consensus d'experts au nom de la SFHTA (Société Française d'Hypertension Artérielle), de la SFR (Société Française de Radiologie), du GACI (Société Française de Cardiologie interventionnelle), de la SFC (Société Française de Cardiologie), de la CNCF (Collège National des Cardiologues Libéraux), de la CNCH (Collège National des Cardiologues Hospitaliers), de la SFCTCV (Société Française de Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire) et de la SCVE (Société Française de Chirurgie Vasculaire et Endovasculaire)

Atul Pathak, Romain Boulestreau, Marc Sapoval, Pierre Lantelme, Beatrice Duly-Bouhanick, Hakim Benamer, Theodora Bejan-Angoulvant, Antoine Cremer, Laurence Amar, Nicolas Delarche, Olivier Ormezzano, Pierre Sabouret, François Silhol, Philippe Sosner, Marilucy Lopez-Sublet, Ariel Cohen, Pierre Yves Courand, Michel Azizi.

Expert consensus. Catheter-based renal denervation in the treatment of arterial hypertension: An expert consensus statement on behalf of the French Society of Hypertension (SFHTA), French Society of Radiology (SFR), French Society of Interventional Cardiology (GACI), French Society of Cardiology (SFC), French Association of Private Cardiologists (CNCF), French Association of Hospital Cardiologists (CNCH), French Society of Thoracic and Cardiovascular Surgery (SFCTCV) and French Society of Vascular and Endovascular Surgery (SCVE). Arch Cardiovasc Dis. 2024 Oct;117(10):601-611. doi: 10.1016/j.acvd.2024.05.122. PMID: 39332916

Traduction et adaptation en français : Marilucy LOPEZ-SUBLET (Bobigny), Theodora BEJAN-ANGOULVANT (Tours), Michel AZIZI (Paris), Romain Boulestreau (Bordeaux), Beatrice Duly-Bouhanick (Toulouse) et Atul Pathak (Luxembourg) pour la Société Française d'Hypertension Artérielle, Filiale de la Société Française de Cardiologie.

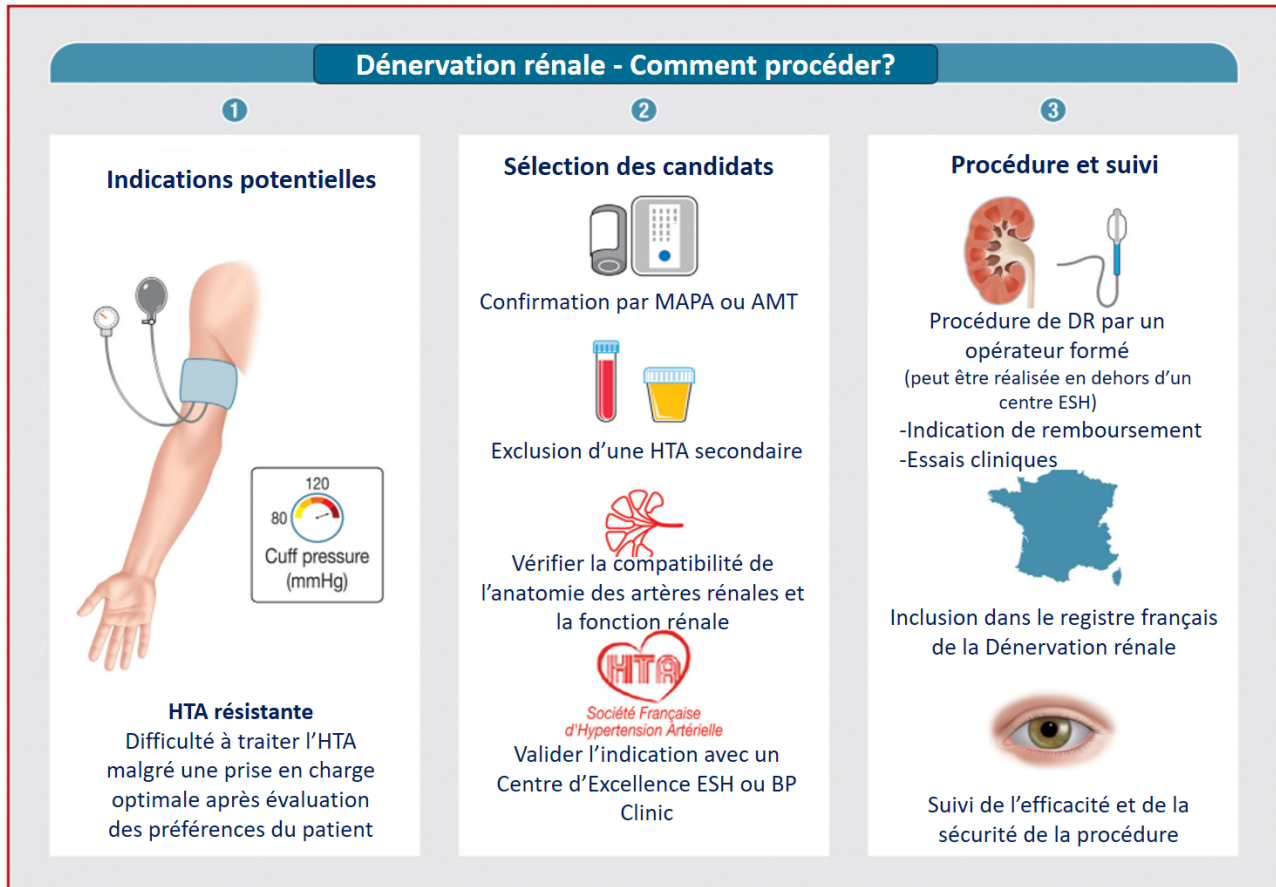
ABSTRACT

Plusieurs essais randomisés contrôlés de bonne qualité ont fourni des preuves de l'efficacité tensionnelle et de la sécurité de la dénervation rénale (DR) par radiofréquence, ultrasons ou neurolyse chimique par injection péri-adventitielle d'alcool par comparaison à une procédure fictive (sham). Un document de consensus clinique français a donc été élaboré pour proposer aux cliniciens les indications de la DR dans la prise en charge de l'hypertension (HTA), ainsi qu'un parcours de soins et une stratégie de prise en charge spécifiques.

Le groupe d'experts français a conclu que la DR est une option thérapeutique additionnelle pour les patients ayant une HTA essentielle résistante, non contrôlée malgré un traitement avec ≥ 3 médicaments antihypertenseurs, incluant un inhibiteur calcique de longue durée d'action, un inhibiteur du système rénine-angiotensine et un diurétique thiazidique ou apparenté à des doses maximales tolérées. Les patients doivent avoir (1) un débit de filtration glomérulaire estimé ≥ 40 mL/min/1,73^{m2}, (2) une anatomie artérielle rénale éligible sur une imagerie pré-DR, et (3) une absence d'une forme secondaire d'HTA. D'autres indications peuvent être envisagées pour les patients ayant une HTA difficile à contrôler.

Toute indication de DR doit être validée par une équipe multidisciplinaire composée de spécialistes de l'HTA et de médecins interventionnels endovasculaires au mieux dans les Centres d'Excellence Européens d'Hypertension Artérielle (ESH) ou les cliniques ESH-BP (encore appelés BPC pour Blood Pressure Clinic) reliées aux centres ESH en France. Les patients doivent être informés du rapport bénéfice/risque de la DR. Une expertise dans les interventions endovasculaires artérielles rénales et une formation spécifique sont nécessaires pour les médecins interventionnels endovasculaires qui effectuent des procédures de DR, tandis que les centres qui proposent la DR doivent disposer des ressources nécessaires pour prendre en charge les éventuelles complications de la procédure. Enfin, les données de tous les patients bénéficiant d'une DR doivent être collectées dans le registre national français afin de faciliter le suivi et l'évaluation des résultats d'efficacité et de sécurité de la DR à long terme, contribuant ainsi à la recherche en cours et aux efforts d'amélioration de la qualité des soins.

Illustration centrale. Résumé des principales propositions du présent consensus.



AMT : automesure tensionnelle ; DR : dénervation rénale ; ESH : European Society of Hypertension ; HTA : hypertension artérielle ; MAPA : mesure ambulatoire de la pression artérielle. Créé avec BioRender.com. *Image modifiée depuis Pathak A et al. Arch Cardiovasc Dis. 2024 Oct;117(10):601-611.*

1. Abréviations

Angio-TDM : angiographie tomodensitométrique
Angio-IRM : angiographie par résonance magnétique
DFM : dysplasie fibromusculaire
DR : dénervation rénale
ESH : Société européenne d'hypertension artérielle
HTA : hypertension artérielle
MAPA : mesure ambulatoire de la PA

PA : pression artérielle (PAD diastolique, PAS systolique)
RF : radiofréquence
US : ultrasons
siRNA : petits acides ribonucléiques interférents
TA : tomographie assistée par ordinateur

2. Contexte

L'HTA reste un facteur de risque cardiovasculaire majeur qui touche environ un tiers de la population adulte dans le monde [1]. La réduction de la pression artérielle systolique et diastolique (PAS et PAD) jusqu'à l'objectif fixé est associée à une diminution de la morbidité et de la mortalité cardiovasculaire, cérébrovasculaire et rénale [2-4]. Malgré la disponibilité de plusieurs classes de médicaments antihypertenseurs qui peuvent être utilisés en association, il reste difficile d'atteindre les objectifs de pression artérielle (PA) recommandés en raison de divers facteurs, notamment la faible adhésion aux changements

de mode de vie et aux médicaments antihypertenseurs, l'intolérance aux médicaments, l'inertie thérapeutique, les atteintes des organes cibles (y compris la rigidité artérielle et la réduction de la fonction rénale), l'obésité et les facteurs sociaux et économiques tels que les systèmes de remboursement [5].

Pour améliorer le contrôle de la PA chez les patients ayant une HTA, plusieurs nouvelles approches thérapeutiques sont disponibles ou en cours de développement :

- Les approches pharmacologiques avec le développement de nouveaux médicaments, tels que les inhibiteurs de l'aldostérone synthase, les

antagonistes des minéralocorticoïdes non stéroïdiens, les antagonistes du récepteur de l'endothéline 1, les petits ARN interférents (small interfering RNA, siRNA) ciblant l'angiotensinogène et d'autres protéines [6,7].

- Les traitements mini-invasifs utilisant des dispositifs médicaux comprennent principalement la dénervation rénale (DR) par cathéter utilisant la radiofréquence (RF), les ultrasons (US) ou la neurolyse chimique par injection péri-adventitielle d'alcool (RF et US sont toutes deux disponibles pour une utilisation clinique), mais aussi d'autres techniques de neuromodulation encore en cours de développement (l'activation du baroréflexe [8], la modulation de la fréquence cardiaque [8] et la dénervation rénale pelvienne [9]).

Le premier consensus d'experts français de 2012 [10] avait proposé des indications potentielles dans le cadre de protocoles de recherche pour la DR par RF avec le cathéter monopolaire SYMPPLICITY de première génération chez les patients ayant une HTA résistante, sur la base des résultats de quelques essais en ouvert, notamment l'essai SYMPPLICITY-HTN2, qui avait surestimé l'efficacité tensionnelle de la DR par RF [11]. Par la suite, l'essai contrôlé randomisé contre une procédure sham, SYMPPLICITY HTN-3, utilisant le cathéter SYMPPLICITY n'avait pas montré de réduction significative de la PA au cabinet ou en ambulatoire chez les patients s'ayant une HTA [12]. En revanche, l'étude académique française DENERHTN, randomisée en ouvert, a montré une réduction plausible de la PAS ambulatoire diurne d'environ 6 mmHg à 6 mois en faveur du DR par RF en complément d'un protocole standardisé d'escalade des médicaments antihypertenseurs chez les patients ayant une HTA résistante par rapport à un traitement antihypertenseur standardisé seul [13]. Toutefois, cet essai avait été mené en ouvert sans procédure sham.

De 2017 à 2024, sept essais concluants [14-20] et trois essais non concluants [21-23] contrôlés par procédure sham ont été réalisés (Fig. 1). Les essais concluants (1) ont utilisé des cathéters DR de deuxième génération optimisés (RF ou US), permettant une ablation nerveuse circonférentielle plus efficace et reproductible et (2) avaient des plans expérimentaux optimisés

pour réduire les facteurs de confusion dus à l'adjonction hétérogène de médicaments antihypertenseurs, à la performance de la procédure et à l'évaluation des critères. Ces études ont confirmé de manière cohérente l'efficacité tensionnelle de la DR par RF, par US et par neurolyse par injection périadventitielle d'alcool tant en mesure ambulatoire qu'en mesure clinique à (voir ci-dessous pour plus de détails). Ces résultats cohérents en faveur de la DR et les méta-analyses ultérieures [24-26] ont conduit (1) à l'élaboration d'un consensus clinique conjoint de la Société Européenne de Cardiologie (ESC) et de la Société Européenne des Interventions Cardiovasculaires Percutanées en 2023 [27] ; (2) la mise à jour des recommandations de la Société Européenne d'Hypertension (ESH) en 2023 [2] et (3) la prise de position de la Société Cardiovasculaire d'Angiographie & Interventions sur la DR pour l'HTA en 2023, sur la base d'une balance risques/bénéfices favorable pour la DR [28]. Enfin, la Food & Drug Administration des États-Unis a approuvé la DR avec le cathéter Paradise US [29] et le cathéter SPYRAL RF [30] en novembre 2023, avec l'indication de « traitement complémentaire lorsque les règles hygiéno-diététiques et les traitements médicamenteux ne parviennent pas à contrôler la PA ».

Dans ce deuxième consensus français actualisé, nous avons fondé nos recommandations sur les données cliniques issues des essais de deuxième génération de la DR ainsi que sur les documents de consensus déjà publiés par les sociétés européennes et internationales (**Tableau 1** [2,27,28,31-34]). Enfin, nous proposons également un parcours de soins et une stratégie de prise en charge spécifique pour les patients atteints d'HTA non contrôlée en France et éligibles à la DR.

3. Base physiopathologique

La physiopathologie de l'HTA essentielle est complexe et multifactorielle, impliquant des facteurs environnementaux et génétiques, un déséquilibre entre les facteurs vasoconstricteurs et vasodilatateurs, et/ou la balance hydrosodée [35]. L'hyperactivité sympathique provenant (afférences) et ciblant (efférences) le rein, est l'un des principaux mécanismes impliqués dans la physiopathologie de l'HTA [36]. Les nerfs

sympathiques efférents situés dans l'adventice des artères rénales contribuent à la vasoconstriction de l'artère rénale, à l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone et aux modifications de la courbe de pression natriurèse, entraînant directement ou indirectement une augmentation de la PA et une rétention hydro-sodée. Les nerfs sympathiques afférents communiquent avec le système nerveux central par l'intermédiaire de fibres également situées dans le tissu péri-adventiciel des artères rénales. Les signaux afférents déclenchés par divers facteurs - notamment l'ischémie, l'inflammation, la compression rénale externe ou la fibrose - renforcent encore l'hyperactivité sympathique centrale et périphérique dans les organes cibles de l'HTA [13]. Cette hyperactivité sympathique bidirectionnelle entre le système nerveux central et les reins joue donc un rôle physiopathologique dans l'initiation, la progression et le maintien de l'HTA [36].

Le principe de la DR par cathéter endovasculaire repose sur l'interruption des nerfs sympathiques efférents et afférents et de la signalisation sympathique. Les cathéters dédiés à la DR utilisent la RF multi-électrode, l'énergie des US ou l'éthanol pour provoquer une lésion thermique ou chimique des nerfs sympathiques efférents et

afférents situés dans l'adventice de l'artère rénale. Le cathéter par RF multi-électrode Spyral (Simplicity, Medtronic, Irlande) est conçu pour cibler les artères rénales principales, ainsi que distales et accessoires. Il délivre de l'énergie par RF à partir de plusieurs électrodes individuelles distribuées le long du cathéter. Le cathéter US (Paradise, Recor, États-Unis) dispose d'un transducteur d'US intégré dans un ballonnet à basse pression dans lequel la circulation d'une solution saline stérile et froide pendant la procédure protège l'intima et la media des artères des dommages causés par l'élévation thermique induite par les US ; ce cathéter est introduit dans les artères rénales principales avant la première bifurcation et les artères rénales accessoires pour réaliser 2 à 3 ablations circonférentielles par artère rénale. Enfin, le cathéter Peregrine System™ (Ablative Solutions, USA) délivre de très faibles quantités d'alcool déshydraté dans l'espace périvasculaire des artères rénales principales et accessoires pour réaliser une ablation circonférentielle des nerfs sympathiques afférents et efférents. D'autres techniques moins évaluées impliquent la DR par cryoablation et d'autres cathéters en cours de développement [37,38].

Tableau 1. Résumé des indications de la dénervation rénale proposées dans les différentes recommandations internationales.

Indication	SFHTA 2024	ESH 2023 ^[2]	SCAI 2023 ^[28]	ESC 2022	NL 2022	SCAI/NKF 2021	Espagne 2021	Italie 2020
Hypertension non contrôlée	+*,†	+‡	+			+	+	+
Hypertension résistante	+*	+	+§	+	+	+	+	+
Intolérance aux médicaments	+†	+	+	+	+	+	+	+
Inobservance aux médicaments	+†		+	+		+	+	+
Risque cardiovasculaire élevé / atteinte sévère des organes cibles			+	+		+	+	+

ESC : Société Européenne de Cardiologie, ESH : Société Européenne d'Hypertension Artérielle, NKF : National Kidney Foundation ; NL : Pays-Bas ; SCAI : Société Cardiovasculaire d'Angiographie & Interventions ; SFHTA : Société Française d'Hypertension Artérielle.

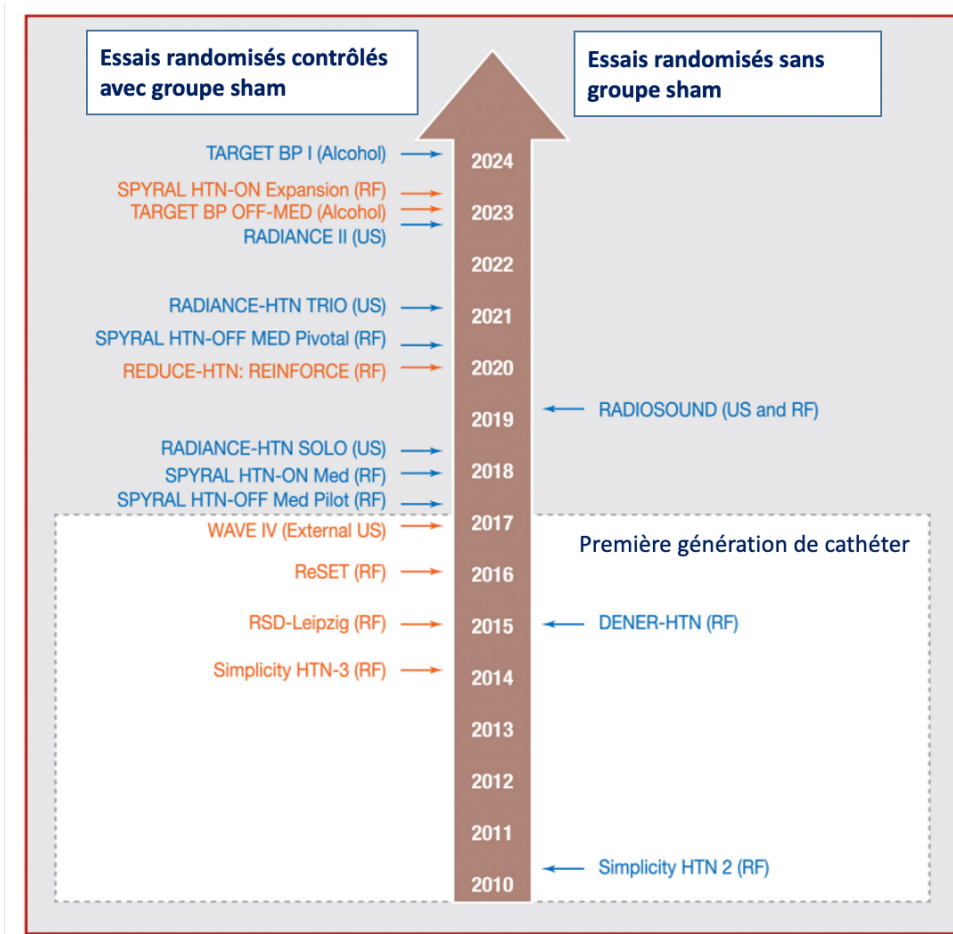
* Malgré un traitement optimal avec au moins une association en monoprise (idéalement) de 3 médicaments (inhibiteur du système rénine-angiotensine, inhibiteur calcique et diurétique de type thiazide ou apparenté) à la dose maximale tolérée.

† Après discussion au cas par cas par une équipe multidisciplinaire dans un centre spécialisé (centre d'excellence ESH ou BP Clinic).

‡ Malgré une polythérapie antihypertensive.

§ Définie par une PA assise au cabinet > 130/80 mm Hg malgré la prise de 3 médicaments à doses maximales tolérées appartenant à des classes pour lesquelles on dispose de données sur les résultats (bloqueur du système rénine-angiotensine, inhibiteur calcique, diurétique thiazidique ou apparenté et bêtabloquants).

Figure 1. Principaux essais randomisés multicentriques de la dénervation rénale par radiofréquence, par ultrasons et par injection d'éthanol, avec ou sans groupes sham.



Essais concluants en bleu : TARGET BP I [14], RADIANCE II [15], RADIANCE-HTN TRIO [16], SPYRAL HTN-OFF MED Pivotal [17], RADIANCE-HTN SOLO [18], SPYRAL HTN-ON MED [19], SPYRAL HTN-OFF MED Pilot [20] ; Essais non concluants en orange : SPYRAL HTN-ON MED Expansion [21], TARGET BP OFF-MED [22] ; REDUCE-HTN : RENFORCER [23]. PA : pression artérielle ; HTA : hypertension ; MED : médicaments ; DR : dénervation rénale ; RF : radiofréquence. Image modifiée depuis Pathak A et al. Arch Cardiovasc Dis. 2024 Oct;117(10):601-611.

4. Qu'avons-nous appris des essais de deuxième génération ?

Les procédures de DR basées sur la RF, les US et l'éthanol utilisant les cathéters susmentionnés ont démontré et validé leur efficacité tensionnelle en l'absence ou en présence de médicaments antihypertenseurs dans sept essais randomisés contrôlés par procédure sham [14-20] ayant inclus des patients ayant une HTA non contrôlée ou résistante. Tous les essais de deuxième génération à haut niveau de validité interne ont montré des réductions significatives et cliniquement pertinentes de la PA en ambulatoire et/ou au cabinet après DR par RF, US et par injection d'éthanol par rapport à une procédure sham. Cette efficacité a été démontrée pour

toutes les formes d'HTA, de légère à modérée non contrôlée (traitée ou non) à la forme sévère et résistante. Tous les essais ainsi que les registres observationnels ont montré également un risque péri-procédural faible et une sécurité maintenue à long terme [39]. Les effets hypotenseurs rapportés dans ces essais étaient d'une ampleur similaire pour la DR par RF, US et l'injection d'éthanol. Le **Tableau 2** résume les résultats des essais multicentriques randomisés contrôlés par procédure sham et en double insu (patients et évaluateurs) avec ou sans traitements médicamenteux en cours, utilisant la PA en MAPA comme principal critère d'efficacité [14-22].

4.1. Essais sans médicaments antihypertenseurs

Les essais internationaux multicentriques, randomisés, en double insu, contrôlés par procédure sham et sans médicaments antihypertenseurs, évaluant la DR par US (RADIANCE-HTN SOLO [18]) ou par RF (SPYRAL HTN-OFF MED [17,20]) ont été spécifiquement conçus pour démontrer l'efficacité tensionnelle de la DR afin d'exclure l'effet confondant majeur de la prescription et de la prise variables de médicaments antihypertenseurs après l'échec de l'essai SYMPLICITY HTN3 [12]. Ces essais ont inclus des patients ayant une HTA légère à modérée et ayant un faible risque de complications cardiovasculaires, qui n'avaient jamais pris de médicaments ou chez qui les médicaments antihypertenseurs concomitants (jusqu'à deux) devaient être arrêtés pendant 12 à 16 semaines. Il s'agit des essais SPYRAL HTN-OFF, RADIANCE-HTN SOLO et RADIANCE II, et TARGET BP OFF-MED.

Les deux essais SPYRAL HTN-OFF MED pilote [20] et pivot [17] ont démontré une réduction plus importante de la PAS et de la PAD ambulatoires sur 24 heures après la DR par RF (cathéter SPYRAL) par rapport à la procédure sham à 3 mois (**Tableau 2**). La réduction de la PAS et de la PAD au cabinet était également plus importante que dans le groupe contrôle. Aucun événement indésirable majeur n'est survenu dans les deux groupes au cours de la période de suivi. Le suivi des patients de l'essai pivot SPYRAL HTN-OFF MED a également montré que les patients dénervés étaient moins susceptibles de présenter une urgence hypertensive nécessitant l'utilisation immédiate de médicaments antihypertenseurs que le groupe sham [40].

L'étude RADIANCE-HTN SOLO a aussi démontré une réduction de la PA systolique diurne ambulatoire par la DR par US par rapport à une procédure sham à 2 mois (critère d'évaluation principal) [18]. Des réductions plus marquées de la PAS au cabinet et en automesure ont été observées également après DR par US par rapport à la procédure sham. Aucun événement indésirable majeur n'a été observé dans les deux groupes au cours des 6 mois de suivi. La baisse de la PA a persisté 6 et 12 mois après la DR par US malgré une prescription moindre de médicaments antihypertenseurs que dans le

groupe sham. Le suivi des patients à 36 mois a confirmé la persistance de l'effet hypotenseur de la DR par US et l'absence d'effets indésirables tardifs [41] (tableau 2).

Les résultats de l'étude RADIANCE-HTN SOLO résultats ont été corroborés par l'essai pivot RADIANCE II [15], qui incluait un plus grand nombre de patients ayant une HTA légère à modérée et sans traitement antihypertenseur concomitant.

Enfin, dans le cadre de l'étude pilote TARGET BP OFF-MED, la DR par injection d'éthanol n'a pas réduit significativement la PA par rapport à une procédure sham après 8 semaines de suivi [22]. Après la reprise du traitement antihypertenseur, la charge médicamenteuse était toutefois plus faible dans le groupe DR jusqu'à 12 mois (**Tableau 2**).

4.2 Essais avec médicaments antihypertenseurs

L'efficacité tensionnelle de la DR par RF chez les patients ayant une HTA non contrôlée avec ≤ 3 médicaments antihypertenseurs (SPYRAL HTN-ON MED [19]), de la DR par US chez les patients ayant une HTA résistante au traitement malgré ≥ 3 médicaments antihypertenseurs (RADIANCE-HTN TRIO [16]) et de la DR par injection d'éthanol chez les patients ayant une HTA non contrôlée malgré la prescription de 2 à 5 médicaments antihypertenseurs (TARGET BP I [14]) a ensuite été établie dans le cadre d'essais multicentriques, randomisés, en double insu et contrôlés par procédure sham (**Tableau 2**).

Dans l'essai pilote SPYRAL HTN-ON MED [19], la DR par RF a réduit la PA en MAPA et au cabinet à 6 mois par rapport à la procédure sham. L'effet tensionnel s'est maintenu malgré une charge médicamenteuse plus faible au cours du suivi prolongé. Cependant, la différence significative entre les groupes DR et sham en termes de réduction de la PA en MAPA à 6 mois n'a pas été retrouvée lorsque l'effectif des patients a été complété dans l'étude SPYRAL HTN-ON MED. Expansion. Néanmoins la PA au cabinet était significativement réduite par la DR par RF par rapport à la procédure sham [21]. Ces résultats sont probablement dus à des différences dans les changements de médicaments entre les deux phases de l'essai, en particulier aux États-Unis [42]. Une analyse post-hoc a montré qu'en dehors des États-Unis, les patients avaient des

changements minimes de médicaments et des diminutions significatives de la PA au cabinet et en ambulatoire à 6 mois par rapport au groupe sham [42].

L'essai RADIANCE-HTN TRIO a randomisé 136 patients ayant une HTA résistante à une triple thérapie antihypertensive standardisée en un seul comprimé - comprenant un inhibiteur calcique, un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine et un diurétique thiazidique – et a démontré que la DR par US réduisait la PA en MAPA, en automesure et au cabinet plus qu'une procédure sham à 2 mois (critère d'évaluation primaire (**Tableau 2**) [16]. Chez les patients des deux groupes qui avaient une élévation persistante de la PA après le 2ème mois, l'ajout d'un traitement antihypertenseur standardisé de façon séquentielle a réduit la PA en MAPA de façon similaire dans les deux groupes, mais a réduit significativement la PA en automesure dans le groupe de DR par US à 6 mois, malgré la prescription d'un nombre plus réduit, en particulier de la spironolactone 25 mg/jour, le traitement de quatrième ligne recommandé par les recommandations (DR par US : 40% vs procédure sham: 61%) [43].

L'étude REQUIRE menée au Japon et en Corée du Sud diffère de l'étude RADIANCE TRIO. Elle a montré une réduction similaire de la PA à 3 mois avec la DR par US par rapport à d'autres études contrôlées par procédure sham, mais de manière inattendue une réduction de la PA plus importante dans le groupe sham en raison de divers problèmes méthodologiques [44] similaires à ceux rapportés dans l'étude SYMPLICITY HTN-3 [12]. L'absence d'insu des médecins, l'absence de standardisation de la procédure et de l'escalade médicamenteuse ont favorisé une meilleure adhésion médicamenteuse chez les patients du groupe sham [45].

L'étude TARGET BP I contrôlée par procédure sham, ayant randomisé 301 patients avec une HTA non contrôlée malgré la prise de 2 à 5 médicaments antihypertenseurs, a démontré que la DR par injection d'éthanol réduisait la PAS ambulatoire sur 24 heures 3 mois après l'intervention (**Tableau 2**) [14]. La baisse de la PA était plus faible avec ce dispositif qu'avec la DR par RF et par US. Différents facteurs peuvent

expliquer ces différences, tels que l'importance de l'effet sham, les problèmes techniques, ou l'effet du COVID-19.

Contrairement à l'hétérogénéité des résultats des essais de première génération, les résultats des essais de deuxième génération sont cohérents malgré des méthodes d'ablation différentes, lorsqu'ils sont compilés dans diverses méta-analyses comprenant des essais de DR par RF et par US [46], y compris une méta-analyse sur données individuelles pour la DR par US. [26,47].

Enfin, le registre international SYMPLICITY [39], qui a inclus 1742 patients, a démontré l'absence d'événements indésirables graves ou d'altération de la fonction rénale après la DR par RF jusqu'à 3 ans de suivi. Le risque de sténose de *novo* de l'artère rénale dénervée est faible (incidence annuelle de stenting artériel rénal d'environ 0,2 %), avec 79 % des cas survenant dans la première année suivant la procédure [48]. Le principal risque procédural associé à la DR était les complications réversibles liées au point de ponction artériel fémoral.

À ce jour, aucun essai randomisé, contrôlé par procédure sham, n'a démontré de bénéfice de la DR en termes de réduction des événements cardiovasculaires ou cérébrovasculaires. Il serait difficile d'obtenir de telles données cliniques étant donné que (1) des essais avec des échantillons de très grande taille seraient nécessaires car le risque résiduel chez les patients hypertendus est aujourd'hui faible et/ou (2) un suivi à très long terme serait nécessaire et des biais potentiels liés aux changements de médicaments antihypertenseurs au cours du suivi du patient se produiraient nécessairement.

Tableau 2. Essais randomisés contrôlés par procédure sham évaluant la dénervation rénale avec des cathéters de deuxième génération.

Adapté de Barbato et al [27].

Nom de l'essai (année) [ref]	Comparaison	Modalité de dénervation rénale	Critères d'inclusion	Critère d'évaluation principal	Résultats
SPYRAL HTN- MED (2017) [20]	DR par RF (<i>n</i> = 38) vs procédure sham (<i>n</i> = 42)	Symlicity Spyral (multi-electrode RF)	HTA non contrôlée au cabinet et en MAPA 24h en l'absence d'antihypertenseurs	Variation de la PAS de 24h à 3 mois	-5.5 (-9.1 à -2.0) vs -0.5 (-3.9 à 2.9) mmHg; <i>P</i> = 0.041
SPYRAL HTN-ON MED (2018) [19]	DR par RF (<i>n</i> = 38) vs procédure sham (<i>n</i> = 42)	Symlicity Spyral (multi-electrode RF)	HTA non contrôlée au cabinet et en MAPA 24h sous 1-3 antihypertenseurs	Variation de la PAS de 24h à 6 mois	-9.0 (+/- 11) vs -1.6 (+/- 10.7) mmHg; <i>P</i> = 0.006
RADIANCE-HTN SOLO (2018) [18]	DR par US (<i>n</i> = 74) vs procédure sham (<i>n</i> = 72)	Paradise (US)	HTA non contrôlée en MAPA de jour en l'absence d'antihypertenseurs	Variation de la PAS de jour à 2 mois	-8.5 (9.3) vs -2.2 (10) mmHg; <i>P</i> = 0.0001
SPYRAL HTN-OFF MED Pivotal (2020) [17]	DR par RF (<i>n</i> = 166) vs procédure sham (<i>n</i> = 165)	Symlicity Spyral (multi-electrode RF)	HTA non contrôlée au cabinet et en MAPA 24h en l'absence d'antihypertenseurs	Variation de la PAS de 24h à 3 mois	-4.7 (-6.4 à -2.9) vs -0.6 (-2.1 à 0.9) mmHg; <i>P</i> = 0.0005
RADIANCE-HTN TRIO (2021) [16]	DR par US (<i>n</i> = 69) vs procédure sham (<i>n</i> = 67)	Paradise (US)	HTA non contrôlée en MAPA de jour sous ≥ 3 antihypertenseurs	Variation de la PAS de jour à 2 mois	-8.0 (-16.4 à 0.0) vs -3.0 (-10.3 à 1.8) mmHg; <i>P</i> = 0.022
RADIANCE II (2023) [15]	DR par US (<i>n</i> = 150) vs procédure sham (<i>n</i> = 74)	Paradise (US)	HTA non contrôlée en MAPA de jour en l'absence d'antihypertenseurs pendant les 2 mois de suivi	Variation de la PAS de jour à 2 mois	-7.9 (11.6) vs -1.8 (9.5) mmHg; <i>P</i> < 0.001
TARGET BP OFF-MED (2023) [22]	DR par neurolyse par injection periadventitielle d'alcool (<i>n</i> = 53) vs procédure sham (<i>n</i> = 53)	The Peregrine System™ infusion cathéter (alcool)	HTA non contrôlée au cabinet et en MAPA 24h en l'absence d'antihypertenseurs	Variation de la PAS de 24h à 2 mois	-2.9 (7.4) vs -1.4 (8.6) mmHg; <i>P</i> = 0.25
SPYRAL HTN-ON MED Expansion (2023) [21]	DR par RF (<i>n</i> = 206) vs procédure sham (<i>n</i> = 131)	Symlicity Spyral (multi-électrode RF)	HTA non contrôlée au cabinet et en MAPA 24h sous 1-3 antihypertenseurs	Variation de la PAS de 24h à 6 mois	-6.5 (10.7) vs -4.5 (10.3) mmHg; <i>P</i> = 0.12
TARGET BP I (2024) [14]	DR par neurolyse par injection periadventitielle d'alcool (<i>n</i> = 148) vs procédure sham (<i>n</i> = 153)	The Peregrine System™ infusion cathéter (alcool)	HTA non contrôlée au cabinet et en MAPA 24h sous 2 à 5 antihypertenseurs	Variation de la PAS de 24h à 3 mois	-10.0 (14.2) vs -6.8 (12.1) mmHg; <i>P</i> = 0.0487

DR : dénervation rénale ; ET : écart-type ; HTA : hypertension artérielle ; IC : intervalle de confiance ; IQR : intervalle interquartile ; MAPA : mesure ambulatoire de la pression artérielle ; PAS : pression artérielle systolique ; RF : radiofréquence ; US : ultrasons.

Il est important de rappeler que les traitements pharmacologiques ont démontré leur bénéfice à réduire les événements et la mortalité cardiovasculaire en abaissant la PA. La méta-analyse sur données individuelles réalisée en 2021 par la « Blood Pressure Lowering Treatment Trialists Collaboration » a montré qu'une réduction de 5 mm Hg de la PAS au cabinet réduisait le risque d'événements cardiovasculaires majeurs de 10 % et la mortalité cardiovasculaire de 5 % [49]. Ce niveau de réduction de la PAS a été atteint en moyenne à court terme après la DR par rapport à la procédure fictive dans les essais résumés dans le **Tableau 2**. Les réductions de la PA à plus long terme après la DR après 36 mois de suivi ne sont pas disponibles dans les essais cliniques randomisés et contrôlés de deuxième génération. Cependant, les données du registre international SYMPLICITY ont montré une réduction persistante de la PA d'une ampleur cliniquement pertinente pendant au moins 3 ans [39]. Il convient de noter que la réduction de la PA observées à long terme reflète l'effet conjoint de la DR et des changements de médicaments antihypertenseurs laissés à l'appréciation des médecins. Compte tenu de tous ces facteurs, si le bénéfice potentiel de la DR dans la prévention des événements cardiovasculaires est plausible, il n'a pas été prouvé.

5. Indications potentielles pour la DR

Sur la base des résultats des différents essais énumérés dans le **Tableau 2**, la DR par RF ou US **peut être proposée** pour (**Tableau 1**):

- Les patients ayant une HTA essentielle non contrôlée, définie par une PA assise au cabinet ≥ 140 et/ou ≥ 90 mmHg, confirmée par une MAPA sur 24 heures avec une PAS diurne ≥ 135 mmHg ou une PAS sur 24 heures ≥ 130 mmHg, ou une automesure ≥ 135 et/ou ≥ 85 mmHg.
- Malgré un traitement par ≥ 3 médicaments antihypertenseurs, comprenant un inhibiteur calcique à longue durée d'action, un inhibiteur du système rénine-angiotensine et un diurétique de type thiazide ou apparenté, aux doses maximales tolérées, idéalement en monoprise.
- Avec une anatomie artérielle rénale éligible (voir section 5.2).
- Après exclusion des formes secondaires d'HTA, en particulier l'hyperaldostérisme primaire, et

de la maladie rénale chronique avec un débit de filtration glomérulaire estimé < 40 mL/min/1,73^{m2} (patients présentant une fonction rénale sévèrement altérée (stade 4 et 5) ou nécessitant une hémodialyse).

- Après avoir informé le patient du rapport bénéfice/risque de la DR dans le cadre d'un processus de décision médicale partagée prenant en compte les préférences du patient.
- Après une discussion multidisciplinaire avec un centre spécialisé (centre d'excellence ESH ou BP clinic).

Cette indication est de classe II B selon les recommandations 2023 de l'ESH [2].

La DR **pourrait être proposée** dans d'autres situations cliniques après discussion multidisciplinaire avec un centre spécialisé (centre d'excellence de l'ESH ou BP clinic) notamment en cas de :

- HTA non contrôlée avec inobservance sévère du traitement antihypertenseur, de préférence confirmée par des méthodes objectives de détection des médicaments antihypertenseurs (classe II B selon les recommandations 2023 de l'ESH [2]).
- HTA non contrôlée chez les patients ayant une intolérance sévère aux médicaments entraînant une altération de la qualité de vie (classe II B selon les recommandations de l'ESH de 2023 [2]). Nous n'avons pas inclus dans cette section la DR par injection d'éthanol, car cette technique n'a pas encore eu l'approbation de la Food & Drug Administration des États-Unis. Les réductions de la PA avec ce dispositif sont plus faibles qu'avec d'autres dispositifs, bien qu'elles soient cliniquement et statistiquement significatives, mais des données supplémentaires sont nécessaires pour utiliser cette technique de DR dans la pratique clinique.

5.1. Sélection des patients

Les patients adultes (≥ 18 ans) doivent avoir une HTA essentielle non contrôlée confirmée à la suite d'une évaluation multidisciplinaire. Les causes secondaires d'HTA doivent avoir été exclues. L'indication doit être validée par des équipes multidisciplinaires d'HTA impliquant des experts en HTA et en interventions cardiovasculaires percutanées, en présentiel ou à distance, idéalement dans les centres

d'excellence de l'ESH ou les BP clinic en France (pour plus d'informations sur le site <https://www.sfhta.eu/liste-des-centres-dexcellence/>). Le processus de décision doit impliquer le patient, qui doit être informé des avantages/limites et des risques associés à la DR.

À ce jour, aucun biomarqueur n'a été identifié pour prédire la réponse des patients à la DR. Comme pour les médicaments antihypertenseurs, il existe une variabilité dans les réponses des patients en termes de réduction de la PA; cette information doit être partagée avec les patients lors de leur sélection pour la DR.

5.2. Imagerie pré-procédurale

La principale modalité d'imagerie pour exclure les causes secondaires d'HTA (tumeurs surrenaliennes, sténose de l'artère rénale de toute origine, y compris la dysplasie fibromusculaire (DFM), pathologie rénale (rein atrophique, maladie rénale polykystique), et les lésions athérosclérotiques, thrombotiques ou disséquantes sévères de l'aorte et de l'iliaque, est la tomodensitométrie (TDM) abdominopelvienne, à condition qu'il n'y ait pas de contreindication à sa réalisation. La TDM abdominopelvienne doit être réalisée avec des coupes fines sans et avec contraste, y compris une phase artérielle (≥ 300 unités Hounsfield dans l'aorte abdominale). L'angio-TDM rénal doit identifier les artères rénales accessoires et les bifurcations précoces de l'artère rénale principale, et fournir des mesures du diamètre et de la longueur des artères rénales principales et accessoires droite et gauche. En cas de contreindication à l'angio-TDM, on peut recourir à l'angiographie par résonance magnétique (IRM) avec des séquences qui fournissent une imagerie claire des artères rénales et du parenchyme. L'angio-TDM ou l'angio-IRM doivent exclure les critères d'inéligibilité anatomiques suivants [2,27] :

- Diamètre/longueur inapproprié(e) de l'artère rénale (en fonction du cathéter utilisé) ;
- Sténose athéromateuse de l'artère rénale $\geq 30\%$;
- DFM des artères rénales quel que soit le degré de sténose ;
- Rein unique (fonctionnel ou congénital) ;
- Rein transplanté ;

- Calcifications aortiques abdominales étendues.

L'artériographie rénale n'est pas indiquée à des fins de dépistage mais reste la modalité d'imagerie de référence immédiatement avant la DR pour confirmer l'anatomie adéquate artérielle rénales et exclure les lésions de DFM non détectées par l'angio-TDM ou l'angio-IRM. L'échographie-doppler des artères rénales est dépendante de l'opérateur et moins informative - en particulier chez les patients obèses qui sont candidats à la RDN et n'a pas une sensibilité suffisante pour détecter les lésions de DFM ou les artères rénales accessoires.

6. Organisation de la procédure de DR

6.1. Formation des médecins interventionnels endovasculaires et éligibilité des centres

Les recommandations de 2012 [50] exigeaient que les médecins interventionnels aient des compétences en matière d'interventions endovasculaires artérielles rénales et qu'ils réalisent 15 interventions par an. Au cours des dix dernières années, le nombre d'angioplasties/stentings de l'artère rénale a considérablement diminué, rendant difficile pour un médecin interventionnel endovasculaire d'atteindre le nombre de procédures requises en 2012. La DR pouvant entraîner des complications parfois sévères (de l'artère rénale, du rein ou du site de ponction), le médecin interventionnel doit être opérationnel dans la réalisation des procédures endovasculaires artérielles rénales et la gestion des complications qui y sont liées. Ainsi, les cardiologues / radiologues interventionnels doivent avoir une expertise dans la gestion de l'accès vasculaire, une connaissance de la radioprotection et une expertise dans les aspects spécifiques liés à la DR et au cathétérisme des artères rénales ou à la pose d'endoprothèses. En outre, ils doivent suivre une formation spécifique aux procédures de DR dans le cadre de sessions pratiques et/ou simulées (par le biais de sessions encadrées (proctoring), d'accompagnement dans des centres de DR ou de procédures d'entraînement avec des dispositifs disponibles dans le commerce). Pour être éligible à un programme DR, le centre DR doit avoir accès (à distance ou sur place) à un service d'hospitalisation, à des

salles d'imagerie, à une salle d'angiographie-cathétérisme, à une unité de soins intensifs et à un service de chirurgie vasculaire.

6.2. Prise en charge péri-procédurale

Une consultation pré-anesthésique doit être organisée. La DR est réalisée sous sédation ou anesthésie générale courte car la procédure est douloureuse lors des ablations [36]. Les traitements anticoagulants peuvent être temporairement suspendus en fonction du rapport bénéfice/risque individuel afin de limiter les complications hémorragiques liées à l'accès vasculaire. Un traitement antiplaquettaire (aspirine 75-100 mg) peut être administré pendant un mois après l'intervention, mais le niveau de preuve est faible. Les médicaments antihypertenseurs du patient sont poursuivis, y compris le jour de l'intervention, sauf en cas de contre-indication anesthésique.

La durée totale de l'intervention est d'environ une heure et le patient est surveillé jusqu'au lendemain matin à l'hôpital. Une intervention ambulatoire peut être organisée, à condition que des instructions de suivi claires soient fournies au patient. Les risques à la fin de la procédure et pendant la période d'hospitalisation sont associés à la voie d'accès artérielle fémorale, comme pour toute intervention endovasculaire. Actuellement, ce risque de complication peut être minimisé en réalisant la ponction artérielle sous échographie et en utilisant des systèmes de fermeture artérielle à la fin de la procédure.

L'accès par voie radiale a été décrit pour d'autres procédures, mais il manque des preuves cliniques de son utilisation pour la DR [51]. La préparation du patient et les considérations spécifiques pour les dispositifs de DR ont été précédemment rapportées [27].

7. Le suivi

La réduction de la PA ne se produit pas immédiatement après la DR mais apparaît progressivement sur quelques semaines.

Le suivi post-procédure se limite à l'optimisation des médicaments antihypertenseurs après la DR et au suivi de la maladie hypertensive. La créatinine plasmatique peut être mesurée idéalement dans les 30 jours, en fonction du débit

de filtration glomérulaire estimé avant la DR et de la quantité de produit de contraste injectée pendant la DR. Malgré la rareté des complications rénales, nous suggérons de réaliser un angio-TDM ou un écho-doppler des artères rénales entre 6 mois et 1 an après la DR pour détecter l'apparition d'une sténose de novo de l'artère rénale.

Le suivi tensionnel est idéalement effectué par des mesures de la PA en dehors du cabinet (automesure ou MAPA), au moins à 1-3, 6 et 12 mois en utilisant de préférence la même méthode qu'avant la procédure. L'automesure permet de réduire les médicaments antihypertenseurs en cas de baisse importante de la PA et d'optimiser le traitement en cas de persistance d'une PA incontrôlée.

8. La nécessité d'un registre français de la DR

Afin d'encadrer le déploiement de la DR en France, le groupe d'experts considère que tous les patients bénéficiant d'une DR aient leurs données collectées dans un registre national indépendant, quel que soit le type de cathéter utilisé et l'indication de la DR. Ce registre aura pour objectif de suivre l'activité des différents centres français, le nombre de procédures de DR réalisées au niveau national, les conditions de réalisation de cette procédure et les résultats en vie réelle en termes d'efficacité et de sécurité. Ce registre fournira aux autorités sanitaires des données transparentes, indépendantes et actualisées sur lesquelles elles pourront s'appuyer pour prendre des décisions concernant le déploiement de la DR en France.

9. Considérations économiques sur la santé

À ce jour, en France, le SPYRAL RF et le cathéter Paradise US ont tous deux reçu la même indication par la Haute Autorité de Santé pour traiter les patients ayant une HTA résistante malgré quatre médicaments antihypertenseurs prescrits selon le standard de soins [52,53], après validation de l'indication par un centre d'excellence ESH ou l'ESH BP clinic et exclusion d'une HTA secondaire. A ce jour, seul le cathéter SPYRAL RF est remboursé. La procédure de remboursement pour la même indication est en cours pour le cathéter Paradise US.

10. Perspectives

Afin de promouvoir la meilleure qualité de soins et l'accès à cette technologie, la Société française d'hypertension artérielle s'est engagée à soutenir la formation et l'information de sensibilisation à la DR et à encadrer le parcours du patient, ainsi qu'à soutenir la formation et le remboursement.

La DR étant une procédure nouvelle et évolutive, il est probable qu'il y ait des développements futurs. Ainsi, la DR par voie radiale pourrait devenir plus courante dans un avenir proche. Étant donné que la DR peut moduler le système nerveux sympathique, son efficacité dans d'autres pathologies telles que l'insuffisance cardiaque, les arythmies cardiaques (y compris la fibrillation auriculaire) et la maladie rénale chronique sera probablement évaluée.

Figure 2. Parcours de soins pour une procédure de dénervation rénale.

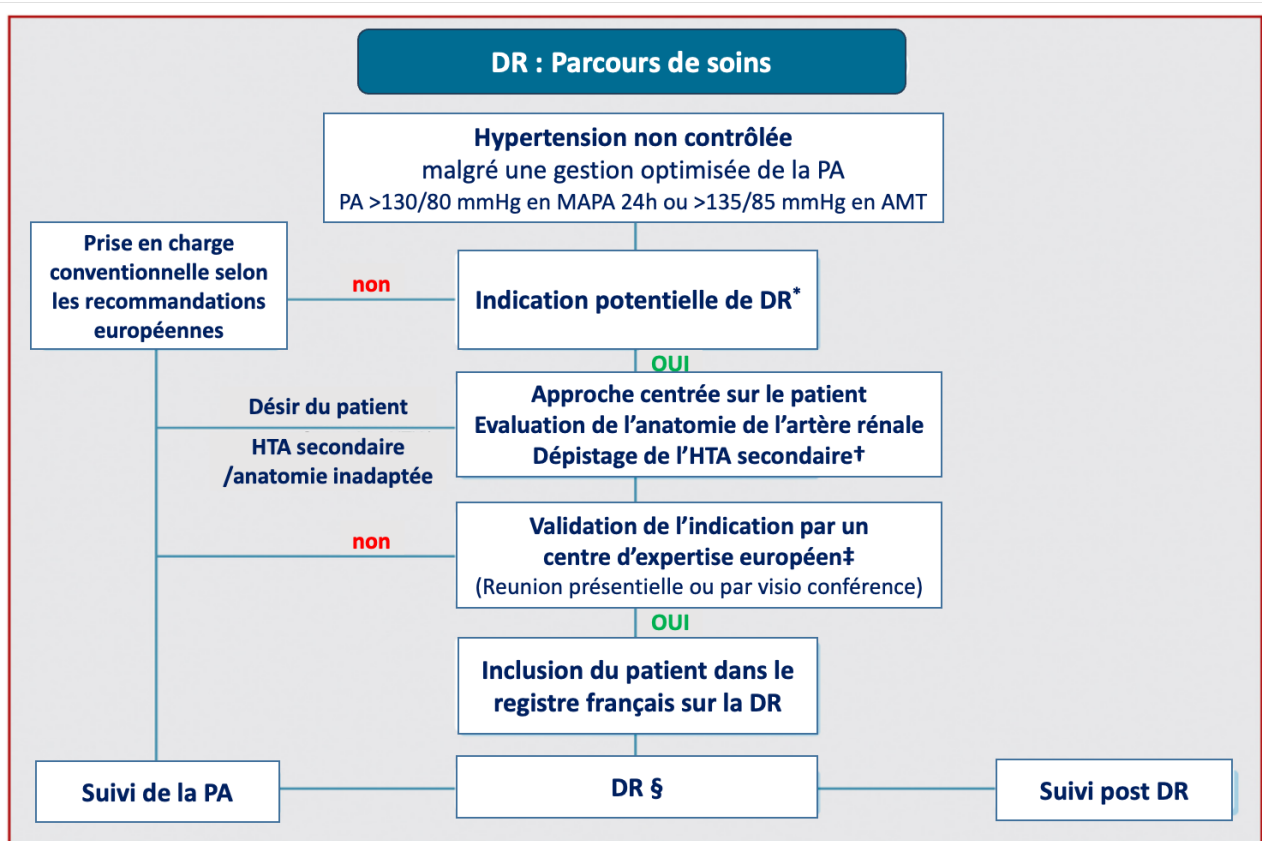


Image modifiée depuis Pathak A et al. Arch Cardiovasc Dis. 2024 Oct;117(10):601-611.

*Voir chapitre 5. †Éliminer la prise de médicaments hypertenseurs, l'hyperaldostéronisme primaire, la sténose de l'artère rénale, la néphropathie, la maladie de Cushing, le syndrome d'apnée obstructive du sommeil. ‡Les centres d'expertise européens sont répertoriés sur le site de la SFHTA : <https://www.sfhta.eu/liste-des-centres-dexcellence/>. §La DR doit être réalisée par un opérateur entraîné, pas nécessairement dans un centre d'expertise européen. AMT : automesure tensionnelle ; ESH : European Society of Hypertension ; MAPA : mesure ambulatoire de la pression artérielle ; PA : pression artérielle ; RDN : dénervation rénale ; SFHTA : Société Française d'Hypertension Artérielle.

Sources de financement

Aucune.

Remerciements

Les auteurs remercient le Pr Emmanuel Martinod (Société Française de Chirurgie Thoracique et Cardi-Vasculaire) et le Dr Gael Boukong (Société de Chirurgie Vasculaire et Endovasculaire) pour leurs commentaires sur le manuscrit.

Déclaration des liens d'intérêt :

A.P. déclare avoir reçu des subventions d'Ablative solutions, de Medtronic et de Recor Medical ; des honoraires personnels d'Ablative Solutions, de Cincor, de Recor Medical, de Medtronic, d'AstraZeneca, de Servier et de Novartis ; et un soutien non financier d'Ablative Solutions, de Medtronic et de Recor Medical.

R.B. a reçu des honoraires de Servier, Medtronic, Astra Zeneca, Novartis, Bayer Healthcare, Novo Nordisk, Bouchara Recordatis et Leurquin Mediolanum.

B.D.-B. déclare des honoraires personnels d'AstraZeneca, Boehringer, Novo Nordisk et Servier.

A.Cr. a reçu des honoraires de Servier, Medtronic, Recor, Astra Zeneca et Novartis.

P.Sa. déclare avoir reçu des honoraires de consultant de Axis-TV, Astra Zeneca, BMS, Servier, Novartis, Menarini et Sanofi.

M.L.-S. déclare avoir reçu des subventions et/ou soutien d'Ablative solutions, IQVIA, Leurquin Mediolanum, Amgen, Astra Zeneca, Novartis, Medtronic, Servier et Theradial.

P.Y.C. déclare avoir reçu des honoraires d'Abbvie, Amgen, Astellas, Astra Zeneca, Bayer Healthcare, Boehringer Ingelheim/Lilly, Bristol Myers Squibb, Janssen-Cilag, Medtronic, MSD, Organon, Pfizer et Takeda.

M.A. déclare avoir reçu des subventions de Recor Medical, Idorsia, Novartis et AstraZeneca ; des honoraires personnels d'Alnylam Pharmaceuticals, Cincor, Medtronic, AstraZeneca, Servier et Novartis ; et un soutien non financier de Recor Medical et Novartis.

Tous les autres auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt.

Références

- [1] NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *Lancet* 2021;398:957-80. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01330-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01330-1).
- [2] Mancia G, Kreutz R, Brunstrom M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens* 2023;41:1874-2071. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000003480>.
- [3] Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension* 2020;75:1334-57. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026>.
- [4] Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Jr., Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension* 2018;71:e13-e115. <https://doi.org/10.1161/HYP.0000000000000065>.
- [5] Vallée A, Gabet A, Grave C, Sorbets E, Blacher J, Olié V. Patterns of hypertension management in France in 2015: The ESTEBAN survey. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2020;22:663-72. <https://doi.org/10.1111/jch.13834>.
- [6] Zoccali C, Mallamaci F, De Nicola L, Minutolo R. New trials in resistant hypertension: mixed blessing stories. *Clin Kidney J* 2024;17:sfad251. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfad251>.
- [7] Desai AS, Webb DJ, Taubel J, Casey S, Cheng Y, Robbie GJ, et al. Zilebesiran, an RNA Interference Therapeutic Agent for Hypertension. *N Engl J Med* 2023;389:228-38. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2208391>.
- [8] Lauder L, Azizi M, Kirtane AJ, Böhm M, Mahfoud F. Device-based therapies for arterial hypertension. *Nat Rev Cardiol* 2020;17:614-28. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0364-1>.
- [9] Hering D, Nikoleishvili D, Imedadze A, Dughashvili G, Klimiashvili Z, Bekaia E, et al. Transurethral Renal Pelvic Denervation: A Feasibility Trial in Patients with Uncontrolled Hypertension. *Hypertension* 2022;79:2787-95. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.20048>.
- [10] Pathak A, Girerd X, Azizi M, Benamer H, Halimi JM, Lantelme P, et al. Expert consensus: renal denervation for the treatment of arterial hypertension. *Arch Cardiovasc Dis* 2012;105:386-93.
- [11] 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* 2010;376:1903-9. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)62039-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)62039-9).
- [12] 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;370:1393-401. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1402670>.
- [13] 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. *Lancet* 2015;385:1957-65. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61942-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61942-5).
- [14] Kandzari DE, Weber MA, Pathak A, Zidar JP, Saxena M, David SW, et al. Effect of Alcohol-Mediated Renal Denervation on Blood Pressure in the Presence of Antihypertensive Medications: Primary Results from the TARGET BP I Randomized Clinical Trial. *Circulation* 2024:[Online ahead of print]. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.124.069291>.
- [15] Azizi M, Saxena M, Wang Y, Jenkins JS, Devireddy C, Rader F, et al. Endovascular Ultrasound Renal Denervation to Treat Hypertension: The RADIANCE II Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2023;329:651-61. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.0713>.
- [16] Azizi M, Sanghvi K, Saxena M, Gosse P, Reilly JP, Levy T, et al. Ultrasound renal denervation for hypertension resistant to a triple medication pill (RADIANCE-HTN TRIO): a randomised, multicentre, single-blind, sham-controlled trial. *Lancet* 2021;397:2476-86. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00788-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00788-1).
- [17] Böhm M, Kario K, Kandzari DE, Mahfoud F, Weber MA, Schmieder RE, et al. Efficacy of catheter-based renal denervation in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED Pivotal): a multicentre, randomised, sham-controlled trial. *Lancet* 2020;395:1444-51. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30554-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30554-7).
- [18] Azizi M, Schmieder RE, Mahfoud F, Weber MA, Daemen J, Davies J, et al. Endovascular ultrasound renal denervation to treat hypertension (RADIANCE-HTN SOLO): a multicentre, international, single-blind, randomised, sham-controlled trial. *Lancet* 2018;391:2335-45. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31082-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31082-1).
- [19] Kandzari DE, Böhm M, Mahfoud F, Townsend RR, Weber MA, Pocock S, et al. Effect of renal denervation on blood pressure in the presence of antihypertensive drugs: 6-month efficacy and safety results from the SPYRAL HTN-ON MED proof-of-concept randomised trial. *Lancet* 2018;391:2346-55. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30951-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30951-6).
- [20] Townsend RR, Mahfoud F, Kandzari DE, Kario K, Pocock S, Weber MA, et al. Catheter-based renal denervation in patients with uncontrolled hypertension in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED): a randomised, sham-controlled, proof-of-concept trial. *Lancet* 2017;390:2160-70. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32281-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32281-X).
- [21] Kandzari DE, Townsend RR, Kario K, Mahfoud F, Weber MA, Schmieder RE, et al. Safety and Efficacy of Renal Denervation in Patients Taking Antihypertensive Medications. *J Am Coll Cardiol* 2023;82:1809-23. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.08.045>.
- [22] Pathak A, Rudolph UM, Saxena M, Zeller T, Müller-Ehmsen J, Lipsic E, et al. Alcohol-mediated renal denervation in patients with hypertension in the absence of antihypertensive medications. *EuroIntervention* 2023;19:602-11. <https://doi.org/10.4244/EIJ-D-23-00088>.
- [23] Weber MA, Kirtane AJ, Weir MR, Radhakrishnan J, Das T, Berk M, et al. The REDUCE HTN: REINFORCE: Randomized, Sham-Controlled Trial of Bipolar Radiofrequency Renal Denervation for the Treatment of Hypertension. *JACC Cardiovasc Interv* 2020;13:461-70. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2019.10.061>.
- [24] Sesa-Ashton G, Nolde JM, Mueente I, Carnagarin R, Macefield VG, Dawood T, et al. Long-Term Blood Pressure Reductions Following Catheter-Based Renal Denervation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hypertension*

- 2024;81:e63-e70.
<https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.123.22314>.
- [25] Ahmad Y, Francis DP, Bhatt DL, Howard JP. Renal Denervation for Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized, Blinded, Placebo-Controlled Trials. *JACC Cardiovasc Interv* 2021;14:2614-24. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2021.09.020>.
- [26] Azizi M, Sharp ASP, Fisher NDL, Weber MA, Lobo MD, Daemen J, et al. Patient-Level Pooled Analysis of Endovascular Ultrasound Renal Denervation or a Sham Procedure 6 Months After Medication Escalation: The RADIANCE Clinical Trial Program. *Circulation* 2024;149:747-59. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.123.066941>.
- [27] Barbato E, Azizi M, Schmieder RE, Lauder L, Böhm M, Brouwers S, et al. 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). *Eur Heart J* 2023;44:1313-30. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad054>.
- [28] Swaminathan RV, East CA, Feldman DN, Fisher ND, Garasic JM, Giri JS, et al. SCAI Position Statement on Renal Denervation for Hypertension: Patient Selection, Operator Competence, Training and Techniques, and Organizational Recommendations. *J Soc Cardiovasc Angiogr Interv* 2023;2:101121.
- [29] U.S. Food & Drug Administration. 2023 Device Approvals, <https://www.fda.gov/medical-devices/recently-approved-devices/2023-device-approvals> [accessed 29 May 2024].
- [30] U.S. Food & Drug Administration. Premarket Approval (PMA), <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfpma/pma.cfm?id=P220026> [accessed 29 May 2024].
- [31] Oparil S, Acelajado MC, Bakris GL, Berlowitz DR, Cifková R, Dominiczak AF, et al. Hypertension. *Nat Rev Dis Primers* 2018;4:18014. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.14>.
- [32] Esler MD, Osborn JW, Schlaich MP. Sympathetic Pathophysiology in Hypertension Origins: The Path to Renal Denervation. *Hypertension* 2024;81:1194-205. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.123.21715>.
- [33] Ji M, Chen H, Shen L, Zhang Y, Yao Z, Wu Y, et al. Validation of a Novel Renal Denervation System With Cryoablation: A Preclinical Study and Case Series. *JACC Basic Transl Sci* 2022;7:101-12. <https://doi.org/10.1016/j.jacbs.2021.11.002>.
- [34] Mahfoud F, Renkin J, Sievert H, Bertog S, Ewen S, Böhm M, et al. Alcohol-Mediated Renal Denervation Using the Peregrine System Infusion Catheter for Treatment of Hypertension. *JACC Cardiovasc Interv* 2020;13:471-84. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2019.10.048>.
- [35] Mahfoud F, Böhm M, Schmieder R, Narkiewicz K, Ewen S, Ruilope L, et al. Effects of renal denervation on kidney function and long-term outcomes: 3-year follow-up from the Global SYMPPLICITY Registry. *Eur Heart J* 2019;40:3474-82. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz118>.
- [36] Weber MA, Schmieder RE, Kandzari DE, Townsend RR, Mahfoud F, Tsioufis K, et al. Hypertension urgencies in the SPYRAL HTN-OFF MED Pivotal trial. *Clin Res Cardiol* 2022;111:1269-75. <https://doi.org/10.1007/s00392-022-02064-5>.
- [37] Rader F, Kirtane AJ, Wang Y, Daemen J, Lurz P, Sayer J, et al. Durability of blood pressure reduction after ultrasound renal denervation: three-year follow-up of the treatment arm of the randomised RADIANCE-HTN SOLO trial. *EuroIntervention* 2022;18:e677-e85. <https://doi.org/10.4244/EIJ-D-22-00305>.
- [38] Townsend RR, Ferdinand KC, Kandzari DE, Kario K, Mahfoud F, Weber MA, et al. Impact of Antihypertensive Medication Changes After Renal Denervation Among Different Patient Groups: SPYRAL HTN-ON MED. *Hypertension* 2024;81:1095-105. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.123.22251>.
- [39] Azizi M, Mahfoud F, Weber MA, Sharp ASP, Schmieder RE, Lurz P, et al. Effects of Renal Denervation vs Sham in Resistant Hypertension After Medication Escalation: Prespecified Analysis at 6 Months of the RADIANCE-HTN TRIO Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol* 2022;7:1244-52. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2022.3904>.
- [40] Kario K, Yokoi Y, Okamura K, Fujihara M, Ogoyama Y, Yamamoto E, et al. Catheter-based ultrasound renal denervation in patients with resistant hypertension: the randomized, controlled REQUIRE trial. *Hypertens Res* 2022;45:221-31. <https://doi.org/10.1038/s41440-021-00754-7>.
- [41] Kario K, Kai H, Nanto S, Yokoi H. Anti-hypertensive medication adherence in the REQUIRE trial: post-hoc exploratory evaluation. *Hypertens Res* 2023;46:2044-7. <https://doi.org/10.1038/s41440-023-01333-8>.
- [42] Sardar P, Bhatt DL, Kirtane AJ, Kennedy KF, Chatterjee S, Giri J, et al. Sham-Controlled Randomized Trials of Catheter-Based Renal Denervation in Patients With Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:1633-42. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.12.082>.
- [43] Kirtane AJ, Sharp ASP, Mahfoud F, Fisher NDL, Schmieder RE, Daemen J, et al. Patient-Level Pooled Analysis of Ultrasound Renal Denervation in the Sham-Controlled RADIANCE II, RADIANCE-HTN SOLO, and RADIANCE-HTN TRIO Trials. *JAMA Cardiol* 2023;8:464-73. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2023.0338>.
- [44] Townsend RR, Walton A, Hettrick DA, Hickey GL, Weil J, Sharp ASP, et al. Review and meta-analysis of renal artery damage following percutaneous renal denervation with radiofrequency renal artery ablation. *EuroIntervention* 2020;16:89-96. <https://doi.org/10.4244/EIJ-D-19-00902>.
- [45] Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Pharmacological blood pressure lowering for primary and secondary prevention of cardiovascular disease across different levels of blood pressure: an individual participant-level data meta-analysis. *Lancet* 2021;397:1625-36. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00590-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00590-0).
- [46] Pathak A, Girerd X, Azizi M, Benamer H, Halimi J-M, Lantelme P, et al. Dénervation rénale pour le traitement de l'hypertension artérielle, <https://www.sfhta.eu/wp-content/uploads/2015/11/ConsensusDenervationSFHTAFinal.pdf> [accessed 14 June 2024].
- [47] Honton B, Pathak A, Sauguet A, Fajadet J. First report of transradial renal denervation with the dedicated radiofrequency Iberis catheter. *EuroIntervention* 2014;9:1385-8. <https://doi.org/10.4244/EIJV9I12A235>.
- [48] Haute Autorité de Santé (HAS). SYMPPLICITY SPYRAL, https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CNEDIMTS-7237_SYMPPLICITY_SPYRAL_7%20novembre%202023_7237_avis.pdf [accessed 22 May 2024].
- [49] Haute Autorité de Santé (HAS). PARADISE, https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CNEDIMTS-7217_PARADISE_19%20d%C3%A9cembre%202023_7217_avis.pdf [accessed 22 May 2024]