



HAL
open science

Protocole SCRATCH: évaluation de la faisabilité d'une nouvelle technique de dénervation rénale par voie translominaire pour le traitement de l'hypertension artérielle résistante

Julien Ghelfi

► To cite this version:

Julien Ghelfi. Protocole SCRATCH: évaluation de la faisabilité d'une nouvelle technique de dénervation rénale par voie translominaire pour le traitement de l'hypertension artérielle résistante. Médecine humaine et pathologie. 2016. dumas-01382798

HAL Id: dumas-01382798

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01382798>

Submitted on 17 Oct 2016

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE GRENOBLE ALPES
FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE

Année : 2016

N°

**PROCOLE SCRATCH :
EVALUATION DE LA FAISABILITE D'UNE NOUVELLE TECHNIQUE
DE DENERVATION RENALE PAR VOIE TRANSLOMBAIRE POUR LE
TRAITEMENT DE L'HYPERTENSION ARTERIELLE RESISTANTE**

THESE
PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

DIPLÔME D'ETAT

JULIEN GHELFI

[Données à caractère personnel]

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE*

Le : 10 octobre 2016

DEVANT LE JURY COMPOSE DE

Président du jury : M. le Professeur Gilbert Ferretti

Membres

M. le Docteur Frédéric Thony (directeur de thèse)

M. le Professeur Ivan Bricault

M. le Professeur Alexandre Moreau-Gaudry

Mme. le Docteur Anne Vendrell

*La Faculté de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

UNIVERSITE GRENOBLE ALPES
FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE

Année : 2016

N°

PROCOLE SCRATCH :
EVALUATION DE LA FAISABILITE D'UNE NOUVELLE TECHNIQUE
DE DENERVATION RENALE PAR VOIE TRANSLOMBAIRE POUR LE
TRAITEMENT DE L'HYPERTENSION ARTERIELLE RESISTANTE

THESE
PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

DIPLÔME D'ETAT

JULIEN GHELFI

[Données à caractère personnel]

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE*

Le : 10 octobre 2016

DEVANT LE JURY COMPOSE DE

Président du jury : M. le Professeur Gilbert Ferretti

Membres

M. le Docteur Frédéric Thony (directeur de thèse)

M. le Professeur Ivan Bricault

M. le Professeur Alexandre Moreau-Gaudry

Mme. le Docteur Anne Vendrell

*La Faculté de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

Doyen de la Faculté : M. le Pr. Jean Paul ROMANET

Année 2016-2017

ENSEIGNANTS A L'UFR DE MEDECINE

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie réanimation
PU-PH	APEL Florent	Ophthalmologie
PU-PH	ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine	Chirurgie générale
PU-PH	BALOSSO Jacques	Radiothérapie
PU-PH	BARONE-ROCHETTE Gilles	Cardiologie
PU-PH	BARRET Luc	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	BAYAT Sam	Physiologie
PU-PH	BENHAMOU Pierre Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BERGER François	Biologie cellulaire
MCU-PH	BIDART-COUTTON Marie	Biologie cellulaire
MCU-PH	BOISSET Sandrine	Agents infectieux
PU-PH	BONAZ Bruno	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	BONNETERRE Vincent	Médecine et santé au travail
PU-PH	BOREL Anne-Laure	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BOSSON Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	BOTTARI Serge	Biologie cellulaire
PU-PH	BOUGEROL Thierry	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	BOUILLET Laurence	Médecine interne
PU-PH	BOUZAT Pierre	Réanimation
PU-PH	BRAMBILLA Christian	Pneumologie
MCU-PH	BRENIER-PINCHART Marie Pierre	Parasitologie et mycologie
PU-PH	BRICAULT Ivan	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	BRIEYON Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
MCU-PH	BRIOT Raphaël	Thérapeutique, médecine d'urgence
MCU-PH	BROUILLET Sophie	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
PU-PH	CAHN Jean-Yves	Hématologie
MCU-PH	CALLANAN-WILSON Mary	Hématologie, transfusion
PU-PH	CARPENTIER Françoise	Thérapeutique, médecine d'urgence
PU-PH	CARPENTIER Patrick	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
PU-PH	CESBRON Jean-Yves	Immunologie
PU-PH	CHABARDES Stephan	Neurochirurgie
PU-PH	CHABRE Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	CHAFFANJON Philippe	Anatomie

PU-PH	CHARLES Julie	Dermatologie
PU-PH	CHAVANON Olivier	Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire
PU-PH	CHIQUET Christophe	Ophthalmologie
PU-PH	CINQUIN Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	COHEN Olivier	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	COUTURIER Pascal	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	CRACOWSKI Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PU-PH	CURE Hervé	Oncologie
PU-PH	DEBILLON Thierry	Pédiatrie
PU-PH	DECAENS Thomas	Gastro-entérologie, Hépatologie
PU-PH	DEMATTEIS Maurice	Addictologie
MCU-PH	DERANSART Colin	Physiologie
PU-PH	DESCOTES Jean-Luc	Urologie
MCU-PH	DETANTE Olivier	Neurologie
MCU-PH	DIETERICH Klaus	Génétique et procréation
MCU-PH	DOUTRELEAU Stéphane	Physiologie
MCU-PH	DUMESTRE-PERARD Chantal	Immunologie
PU-PH	EPAULARD Olivier	Maladies Infectieuses et Tropicales
PU-PH	ESTEVE François	Biophysique et médecine nucléaire
MCU-PH	EYSSERIC Hélène	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	FAGRET Daniel	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	FAUCHERON Jean-Luc	Chirurgie générale
MCU-PH	FAURE Julien	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	FERRETTI Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	FEUERSTEIN Claude	Physiologie
PU-PH	FONTAINE Éric	Nutrition
PU-PH	FRANCOIS Patrice	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-MG	GABOREAU Yoann	Médecine Générale
PU-PH	GARBAN Frédéric	Hématologie, transfusion
PU-PH	GAUDIN Philippe	Rhumatologie
PU-PH	GAVAZZI Gaétan	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	GAY Emmanuel	Neurochirurgie
MCU-PH	GILLOIS Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	GRAND Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	GRIFFET Jacques	Chirurgie infantile
PU-PH	GUEBRE-EGZIABHER Fitsum	Néphrologie
MCU-PH	GUZUN Rita	Endocrinologie, diabétologie, nutrition, éducation thérapeutique
PU-PH	HAINAUT Pierre	Biochimie, biologie moléculaire
PU-PH	HENNEBICQ Sylviane	Génétique et procréation
PU-PH	HOFFMANN Pascale	Gynécologie obstétrique
PU-PH	HOMMEL Marc	Neurologie
PU-MG	IMBERT Patrick	Médecine Générale
PU-PH	JOUK Pierre-Simon	Génétique
PU-PH	JUVIN Robert	Rhumatologie

PU-PH	KAHANE Philippe	Physiologie
PU-PH	KRACK Paul	Neurologie
PU-PH	KRAINIK Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	LABARERE José	Epidémiologie ; Eco. de la Santé
MCU-PH	LANDELLE Caroline	Bactériologie - virologie
MCU-PH	LAPORTE François	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	LARDY Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	LARRAT Sylvie	Bactériologie, virologie
MCU - PH	LE GOUËLLEC Audrey	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	LECCIA Marie-Thérèse	Dermato-vénéréologie
PU-PH	LEROUX Dominique	Génétique
PU-PH	LEROY Vincent	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	LEVY Patrick	Physiologie
MCU-PH	LONG Jean-Alexandre	Urologie
PU-PH	MAGNE Jean-Luc	Chirurgie vasculaire
MCU-PH	MAIGNAN Maxime	Thérapeutique, médecine d'urgence
PU-PH	MAITRE Anne	Médecine et santé au travail
MCU-PH	MALLARET Marie-Reine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-PH	MARLU Raphaël	Hématologie, transfusion
MCU-PH	MAUBON Danièle	Parasitologie et mycologie
PU-PH	MAURIN Max	Bactériologie - virologie
MCU-PH	MC LEER Anne	Cytologie et histologie
PU-PH	MERLOZ Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	MORAND Patrice	Bactériologie - virologie
PU-PH	MOREAU-GAUDRY Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	MORO Elena	Neurologie
PU-PH	MORO-SIBILOT Denis	Pneumologie
PU-PH	MOUSSEAU Mireille	Cancérologie
PU-PH	MOUTET François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
MCU-PH	PACLET Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	PALOMBI Olivier	Anatomie
PU-PH	PARK Sophie	Hémato - transfusion
PU-PH	PASSAGGIA Jean-Guy	Anatomie
PU-PH	PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François	Anesthésiologie réanimation
MCU-PH	PAYSANT François	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	PELLETIER Laurent	Biologie cellulaire
PU-PH	PELLOUX Hervé	Parasitologie et mycologie
PU-PH	PEPIN Jean-Louis	Physiologie
PU-PH	PERENNOU Dominique	Médecine physique et de réadaptation
PU-PH	PERNOD Gilles	Médecine vasculaire
PU-PH	PIOLAT Christian	Chirurgie infantile
PU-PH	PISON Christophe	Pneumologie
PU-PH	PLANTAZ Dominique	Pédiatrie
PU-PH	POIGNARD Pascal	Virologie

PU-PH	POLACK Benoît	Hématologie
PU-PH	POLOSAN Mircea	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	PONS Jean-Claude	Gynécologie obstétrique
PU-PH	RAMBEAUD Jacques	Urologie
PU-PH	RAY Pierre	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
PU-PH	REYT Émile	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	RIGHINI Christian	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	ROMANET Jean Paul	Ophthalmologie
PU-PH	ROSTAING Lionel	Néphrologie
MCU-PH	ROUSTIT Matthieu	Pharmacologie fondamentale, pharmaco clinique, addictologie
MCU-PH	ROUX-BUISSON Nathalie	Biochimie, toxicologie et pharmacologie
MCU-PH	RUBIO Amandine	Pédiatrie
PU-PH	SARAGAGLIA Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologie
MCU-PH	SATRE Véronique	Génétique
PU-PH	SAUDOU Frédéric	Biologie Cellulaire
PU-PH	SCHMERBER Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	SCHWEBEL-CANALI Carole	Réanimation médicale
PU-PH	SCOLAN Virginie	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	SEIGNEURIN Arnaud	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	STAHL Jean-Paul	Maladies infectieuses, maladies tropicales
PU-PH	STANKE Françoise	Pharmacologie fondamentale
MCU-PH	STASIA Marie-José	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	STURM Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	TAMISIER Renaud	Physiologie
PU-PH	TERZI Nicolas	Réanimation
MCU-PH	TOFFART Anne-Claire	Pneumologie
PU-PH	TONETTI Jérôme	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	TOUSSAINT Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	VANZETTO Gérald	Cardiologie
PU-PH	VUILLEZ Jean-Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	WEIL Georges	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	ZAOUI Philippe	Néphrologie
PU-PH	ZARSKI Jean-Pierre	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie

PU-PH : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers
MCU-PH : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers
PU-MG : Professeur des Universités de Médecine Générale
MCU-MG : Maître de Conférences des Universités de Médecine Générale

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury :

Monsieur le Docteur Frédéric Thony :

Merci de m'avoir confié ce travail, et d'avoir soutenu le projet depuis le début. Je te remercie aussi pour ta disponibilité, tes conseils et ta pédagogie depuis que je me suis intéressé à l'imagerie vasculaire. Sois assuré de toute ma reconnaissance.

Monsieur le Professeur Gilbert Ferretti

Merci de me faire l'honneur de présider cette thèse. Je vous remercie également de m'avoir accueilli dans votre service, de m'avoir soutenu dans mes démarches et de m'avoir supporté durant les vacances. Soyez assuré de ma gratitude et de ma profonde considération.

Monsieur le Professeur Ivan Bricault

Merci de me faire l'honneur d'être dans ce jury. Je te remercie également pour ta pédagogie et ta disponibilité depuis le début de ma formation. Avec toi, interpréter un scanner abdominal est presque trop facile. Sois assuré de toute mon estime.

Monsieur le Professeur Alexandre Moreau-Gaudry

Merci d'avoir accepté de juger ce travail. Je vous remercie également de m'avoir accueilli dans votre service durant 6 mois, ce stage ayant permis de débiter le projet de ce protocole. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de ma gratitude.

Madame le Docteur Anne Vendrell

Merci pour ta présence au sein de ce jury. Je te remercie aussi d'avoir accepté d'être investigatrice principale du protocole (as tu eu le choix ?). Si les premières inclusions ont pu commencer, c'est aussi grâce à ton investissement et ton dynamisme. Sois assurée de ma considération et de mon amitié sincère.

A mes proches :

A Sonia, merci pour ton soutien quotidien, ta bonne humeur, et le bonheur que tu m'apportes. Bientôt un grand événement dans notre vie, j'ai hâte de le partager avec toi.

A mon père et ma mère, merci d'avoir toujours été là pour moi, avec cette fameuse exigence bienveillante !

A Alex, Tom et Manon, merci pour tout ce que vous avez fait pour moi.

A Gilbert, Jacqueline, Boris et Florence, merci de m'avoir accueilli dans votre famille.

A mes amis :

A Edouard, pour les soirées Star Ac au lycée, ton amitié qui perdure malgré la distance.

A Ju DG-H, Valer H-DG, Adrien, Sat, Gros, Lulu, Jéré, Laura, Manu, Max, Mathilde et tout le FAT Crew, pour votre amitié depuis le lycée.

A Pierre, maintenant que cette thèse est passée, attends toi au retour de bâton sur PES. Merci pour ton amitié, toi et toute ta jolie famille.

A Julien, « mon CCA », j'attends ton appel pour le prochain truc de « fou » que tu auras fait en angio. Ton dynamisme est une source d'inspiration.

A Arnaud, la Maille, Moumoune, Coco, Nico, Lio, Auré, Béné, Finas, Rouch', Schwaby, Perol', Cevdet, Lison et tous les cointernes.

A Julien A. et Vince M. pour les parties de FIFA en révisant l'ECN.

A Jean pour tes conseils au golf.

Aux personnes rencontrées au cours de ma formation :

A tous les médecins, manipulateurs et secrétaires que j'ai côtoyés à la CURIM, CLUNI, Radiopédiatrie, à l'hôpital Sud.

A l'équipe de médecine vasculaire et plus particulièrement Christophe Seinturier, pour m'avoir accueilli dans son service.

A l'équipe du CIC-IT.

A l'équipe du Professeur Sapoval pour m'avoir accueilli et permis de progresser en angiographie. Particulièrement au Dr Amouyal, pour nos gestes 6 étoiles jusque tard dans la nuit!

TABLE DES MATIERES

RESUME

ARTICLE

A) CONTEXTE

I - HYPERTENSION ARTERIELLE - DONNEES GENERALES

II - HTA RESISTANTE ET HYPERACTIVITE SYMPATHIQUE

III - HTA RESISTANTE ET DENERVATION RENALE

IV - INSUFFISANCE RENALE, HTA ET HYPERACTIVITE
SYMPATHIQUE

V - LIMITES DE LA DENERVATION RENALE
ENDOVASCULAIRE

VI - NOUVELLE APPROCHE DE LA DENERVATION
RENALE

B) PROTOCOLE SCRATCH

I - PROBLEMATIQUE

II - CHRONOLOGIE

III - RESUME DU PROTOCOLE

IV - SCHEMA TYPE D'UN PATIENT

C) RESULTATS PRELIMINAIRES

I - CAS N°1

II - DISCUSSION

D) CONCLUSION SIGNEE

E) REFERENCES

SERMENT D'HIPPOCRATE

RESUME

Contexte :

L'hypertension artérielle (HTA) est un problème de santé publique, responsable d'une morbi-mortalité cardiovasculaire importante. Environ 10% des patients ne sont pas contrôlés par un traitement médicamenteux maximal. Chez une partie de ces patients, l'hyperactivité du système nerveux sympathique rénal serait responsable de l'HTA. La technique de dénervation rénale endovasculaire développée à la fin des années 2000 pour cette classe de patients, a récemment été remise en cause. Elle présente le désavantage de cibler depuis la lumière artérielle rénale, des fibres nerveuses situées dans l'adventice périphérique et la graisse rénale. L'autre limite est liée aux cathéters de dénervation actuels, responsables de contre-indications anatomiques chez environ 40% des patients. Une dénervation rénale en utilisant un abord translombaire permettrait théoriquement de passer outre ces limites.

Protocole SCRATCH :

Il s'agit d'une étude de faisabilité, monocentrique, prospective, ouverte, non randomisée, non comparée, sur 15 patients.

L'objectif principal est d'évaluer la faisabilité technique d'une nouvelle procédure de dénervation rénale par sympatholyse chimique avec éthanol, par un abord translombaire, guidée par tomodensitométrie, chez des patients insuffisants rénaux chroniques dialysés ou transplantés rénaux suivis pour une HTA résistante.

Les objectifs secondaires sont d'étudier la survenue d'effets indésirables dans la population ayant bénéficié de l'intervention de sympatholyse chimique, d'évaluer l'effet de la sympatholyse rénale chimique sur la pression artérielle, d'évaluer la durée de la procédure de sympatholyse chimique par abord translombaire sous contrôle tomodensitométrique, d'évaluer l'effet de la sympatholyse chimique sur la pression artérielle en fonction de la répartition du mélange éthanol + produit de contraste.

Les critères d'inclusion sont un patient majeur transplanté rénal avec reins natifs conservés suivi pour HTA antérieure à la transplantation OU insuffisant rénal chronique dialysé hypertendu. Ces patients doivent être traités par trithérapie antihypertensive incluant un diurétique (sauf patient anurique).

Les principaux critères de non-inclusion sont les patients présentant une HTA volodépendante, une HTA secondaire hormis la néphropathie liée à l'insuffisance rénale

chronique, une anatomie artérielle rénale contre-indiquant la procédure comprenant au moins 3 artères rénales homolatérales ou une chirurgie rénale incluant un pontage ou une réimplantation des artères rénales.

Chaque patient bénéficie d'une angio-IRM rénale pour vérifier la faisabilité du geste, et d'une Mesure Ambulatoire de la Pression Artérielle (MAPA) sur 24 heures pour confirmer l'HTA. Le jour de l'intervention, le patient est hospitalisé en chirurgie ambulatoire. Il est installé sur le scanner en procubitus. Sous anesthésie locale, deux aiguilles de 22 Gauges sont introduites jusqu'au contact des ostia des artères rénales, sous contrôle tomодensitométrique. Après vérification de la position extravasculaire, 10 ml d'Ethanol à 96% sont injectés sur chaque site. En l'absence de complication, le patient rentre à domicile le soir de l'intervention. A 1 mois de l'intervention, le patient bénéficie d'une angio-IRM rénale pour vérifier l'absence de complication locale et d'une MAPA sur 24 heures pour évaluer l'efficacité de l'intervention.

Résultats préliminaires :

Au moment de la rédaction de ce manuscrit, le protocole est en cours, avec un seul patient inclus, sans complication liée à l'intervention durant la période d'étude.

PROTCOLE SCRATCH :

**EVALUATION DE LA FAISABILITE D'UNE
NOUVELLE TECHNIQUE DE DENERVATION
RENALE PAR VOIE TRANSLOMBAIRE POUR LE
TRAITEMENT DE L'HYPERTENSION ARTERIELLE
RESISTANTE**

A) CONTEXTE

I – HYPERTENSION ARTERIELLE - DONNEES GENERALES

L'hypertension artérielle (HTA) est un des principaux facteurs de risque cardiovasculaire, touchant près d'une personne sur trois dans les pays industrialisés (1), et entre 12 et 14 millions de personnes en France (2). 65% des patients de plus de 60 ans souffrent d'HTA, et son incidence augmentera probablement encore dans les prochaines décennies avec le vieillissement de la population (3). L'HTA est associée à une importante morbi-mortalité cardiovasculaire (4), et chaque augmentation de 20 mmHg de la pression artérielle systolique double la mortalité cardiovasculaire (5). Selon un rapport de l'Organisation Mondiale de la Santé, l'HTA serait responsable de 18% des décès dans les pays riches et de 45% de la mortalité cardiovasculaire. En France, la mortalité cardiovasculaire représente 30% de l'ensemble des décès (2). L'étiologie principale reste l'HTA essentielle, mais dans environ 10% des cas une pathologie sous-jacente est responsable d'une HTA secondaire (6) et doit être recherchée, en particulier dans le cadre d'une HTA du sujet jeune.

On parle d'HTA résistante lorsque la pression artérielle reste supérieure à 140/90mmHg malgré une trithérapie antihypertensive comprenant un diurétique. La proportion de patients résistants malgré une trithérapie médicamenteuse approcherait les 10% (7). Le budget annuel de l'Assurance Maladie en 2006 pour le remboursement des traitements antihypertenseurs était de 2,3 milliards d'euros, mais serait bénéfique par rapport au coût des complications liées à l'HTA (2). L'HTA résistante représente donc un problème majeur de santé publique avec un coût médico-économique très important.

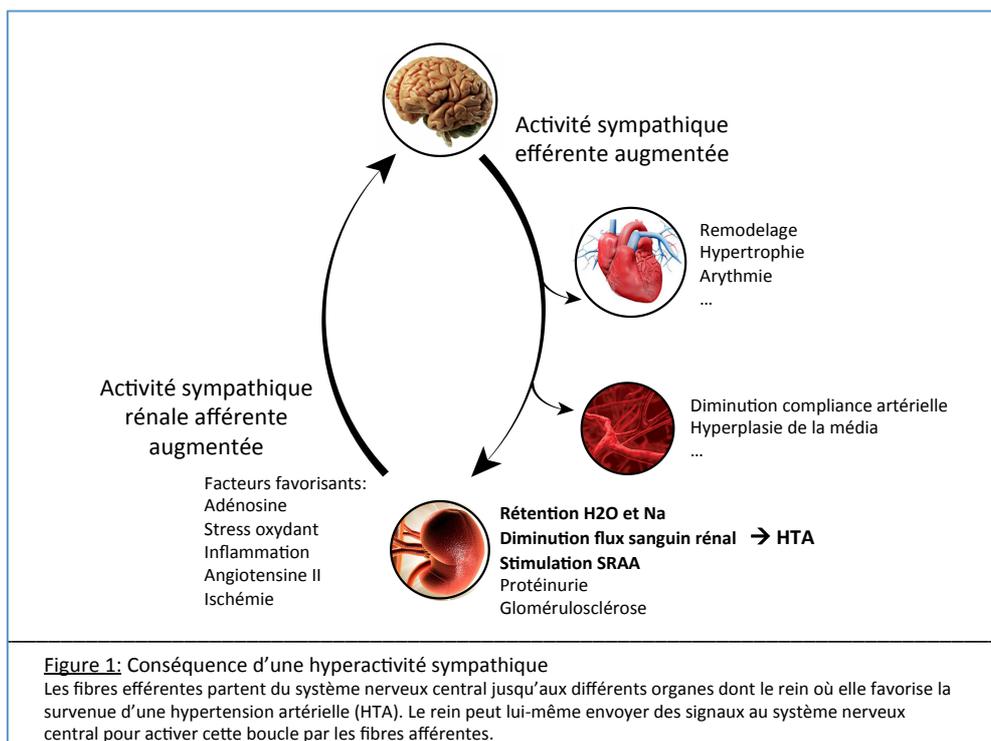
II – HTA RESISTANTE ET HYPERACTIVITE SYMPATHIQUE

L'implication du système nerveux sympathique rénal (SNSR) dans la genèse et le maintien de l'HTA essentielle est connue depuis longtemps (8). Une dérégulation du système nerveux autonome serait responsable d'une hyperactivité du système nerveux sympathique et d'une baisse d'activité du système nerveux parasympathique (9). Des techniques de mesure des pics de noradrénaline (10) ou de microneurographie (11) ont confirmé cette hyperactivité à tous les stades de l'HTA.

D'un point de vue anatomique, le SNSR est composé de deux types de fibres : des fibres efférentes à destination des reins et des fibres afférentes à destinée encéphalique (Figure 1).

Les fibres efférentes sortent des noyaux gris centraux à l'étage encéphalique et se dirigent vers le cœur, le foie, les reins et les vaisseaux périphériques (12). Les fibres rénales sortent des ganglions spinaux entre T11 et L3, cheminent au sein et le long de la paroi artérielle rénale jusqu'aux structures vasculaires, tubulaires et juxta glomérulaires. Leur stimulation a trois actions principales : augmenter la réabsorption d'eau et de sodium au niveau des cellules tubulaires via des récepteurs alpha1b-adrénériques, diminuer le flux sanguin rénal par augmentation des résistances vasculaires et vasoconstriction via des récepteurs alpha1a-adrénériques, et stimuler la sécrétion de rénine au niveau juxtaglomérulaire et donc l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) via des récepteurs bêta1-adrénériques (13,14).

Les fibres afférentes naissent de l'interstitium rénal où des mécanorécepteurs et des chémorécepteurs sont sensibles aux changements ioniques, à l'osmolarité, et à l'hypoxie rénale (15). Elles cheminent le long de la paroi artérielle rénale jusqu'aux ganglions dorsaux de la chaîne sympathique lombaire et remontent jusqu'à l'encéphale. Leur stimulation va activer des boucles au niveau du système nerveux central pour stimuler les fibres efférentes et donc augmenter la pression artérielle.



III – HTA RESISTANTE ET DENERVATION RENALE

Dès les années 1930, des sympathectomies thoraco-lombaires chirurgicales ont été pratiquées pour traiter des patients souffrant d'HTA sévère (16-18) avec une très bonne efficacité malgré une morbi-mortalité opératoire importante et des effets indésirables sévères (hypotension orthostatique, impuissance, incontinence sphinctérienne). La technique consistait en une section chirurgicale des troncs nerveux sympathiques et une exérèse des gros nerfs splanchniques depuis les ganglions cœliaques jusqu'au niveau thoracique. Ces indications ont progressivement disparu avec le développement des traitements médicamenteux dans les années 1960. Parmi, eux les inhibiteurs du système nerveux sympathiques ont largement été utilisés comme pierre angulaire du traitement antihypertenseur avant d'être remplacés par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou les diurétiques notamment.

Le rôle du SNSR dans l'HTA est récemment revenu au premier plan (12), grâce aux progrès technologiques s'inspirant du traitement des troubles du rythme cardiaque. La dénervation rénale par voie endovasculaire consiste à cathétériser les troncs des artères rénales en utilisant un abord fémoral, avec un cathéter dédié et connecté à une centrale de radiofréquence. Une fois en place, des impulsions de radiofréquence sont envoyées pour détruire les fibres nerveuses situées dans la paroi artérielle par effet thermique. L'intervention se déroule sous sédation forte ou sous anesthésie générale, car la destruction des fibres sensibles se situant dans la paroi interne de l'artère rénale rend l'intervention très douloureuse.

La première série publiée en 2009, sur 50 patients souffrant d'HTA résistante, a montré des effets spectaculaires sur la baisse de la pression artérielle (19). Ces résultats ont été confirmés par l'étude Simplicity HTN-2 qui rapportait une baisse de la pression artérielle à 3 ans d'environ 30/10 mmHg sur plus de 100 patients. Depuis de nombreuses séries ont confirmé l'efficacité de ce traitement (20) débouchant sur la publication de recommandations de la société européenne de cardiologie sur la dénervation rénale en 2013. Face à de tels résultats, et à l'incidence de la pathologie, de nombreux industriels ont tenté de mettre au point leur propre cathéter de dénervation rénale, avec près de 20 compagnies tentant de développer leur dispositif. L'efficacité de cette technique a toutefois été remise en cause depuis la publication de l'étude Simplicity HTN-3 (21) qui comparait un groupe de patients ayant bénéficié de la dénervation rénale avec un groupe ayant reçu une procédure fantôme

(une simple artériographie rénale sous anesthésie générale). Les résultats ne montraient pas de différence significative sur la baisse de la pression artérielle entre ces deux groupes à 6 mois (21) et à 1 an (22). Ces données sont à pondérer avec les limites de l'étude (23), notamment l'absence de formation préalable des opérateurs, le faible nombre d'interventions pratiquées par chaque opérateur (en moyenne 3 par opérateur) et des changements de traitement antihypertenseur effectués jusqu'à 2 semaines avant l'inclusion dans l'étude alors qu'un délai de 8 semaines est utilisé dans la plupart des essais sur l'HTA pour évaluer l'efficacité réelle d'une médication antihypertensive. Plus récemment, l'essai randomisé français Dener-HTN (24), très rigoureux en terme de traitement antihypertenseur et de suivi, montrait une baisse de pression artérielle systolique de seulement 6 mmHg sur la MAPA à 6 mois par rapport à un groupe contrôle.

De nouvelles études sont en cours et de nouvelles approches de dénervation par voie endovasculaire sont actuellement développées pour obtenir une meilleure efficacité par exemple par ultrasons ou par infusion de faible dose de vincristine (25-27).

IV – INSUFFISANCE RENALE, HTA ET HYPERACTIVITE SYMPATHIQUE

Un nombre important des patients insuffisants rénaux chroniques souffre également d'HTA (28). La proportion monte à plus de 80% chez les patients insuffisants rénaux chroniques terminaux (29) dont près de 70 % sont résistants malgré un traitement médical antihypertenseur (30). L'hyperactivité du système sympathique dans la physiopathologie de l'hypertension artérielle chez le patient insuffisant rénal chronique a été décrite depuis le début des années 1990 (31). Elle résulte principalement d'une artériosclérose précoce avec des artères rigides et d'une dysfonction du système nerveux autonome. Les parois artérielles rigides sont responsables d'une diminution du contrôle des barorécepteurs sur le système nerveux sympathique efférent et sur l'activation vagale. Un arc réflexe des barorécepteurs diminué maintient une importante activité sympathique à destination cardiaque, vasculaire et rénale, contribuant au développement d'une HTA. L'hypoxie rénale secondaire aux reins endommagés, active également le système nerveux central par les nerfs sympathiques afférents, augmentant encore l'activité sympathique efférente (32). Cette hyperactivité sympathique est également impliquée dans le développement et la progression de l'insuffisance rénale (33) et est un facteur de risque indépendant d'évènements cardiovasculaires et de mortalité chez les patients en insuffisance rénale terminale (34).

Mauriello et coll. (35) ont récemment apporté un argument anatomopathologique supplémentaire de l'implication sympathique rénale chez les patients insuffisants rénaux chroniques dialysés hypertendus : la densité de fibres sympathiques était plus importante dans la couche adventitielle de la paroi artérielle rénale dans un groupe de patients dialysés que dans un groupe contrôle. Bien que le nombre de fibres sympathiques ne présume pas de l'activité réelle, la modification de la densité de fibres chez cette population, sous-entend une implication du système nerveux sympathique dans le cadre de l'insuffisance rénale chronique.

Les patients insuffisants rénaux chroniques hypertendus sont donc théoriquement particulièrement propices pour recevoir un traitement par dénervation rénale. Ils sont par exemple plus sensibles aux traitements anti-adrénergiques comme la clonidine que les autres patients hypertendus (36). Par ailleurs, les patients insuffisants rénaux chroniques transplantés récupèrent une activité sympathique normale seulement après néphrectomie bilatérale des reins natifs, qui permet de normaliser la pression artérielle (37). Après transplantation, les reins natifs, même non fonctionnels, conservent une hyperactivité sympathique majeure responsable de l'HTA et d'une dégradation plus rapide du transplant rénal (38).

Malheureusement, les grandes études randomisées sur la dénervation rénale avaient pour critère de non inclusion un débit de filtration glomérulaire inférieur ou égal à 45 ml/min/1.73 m² (20,21). Une première étude de la dénervation rénale chez 12 patients insuffisants rénaux chroniques modérés à sévères, retrouvait une réduction significative de la pression artérielle à 1, 3, 6 et 12 mois, une diminution significative de la protéinurie et l'absence d'aggravation de la fonction rénale (39). Récemment, quelques cas reports (40,41) et une étude sur 12 patients (42) sur la dénervation rénale endovasculaire chez les patients insuffisants rénaux chroniques terminaux ont été publiés avec une bonne efficacité sur la pression artérielle, en rapportant toutefois un nombre significatif de procédures non réalisables en raison d'artères rénales atrophiques (42).

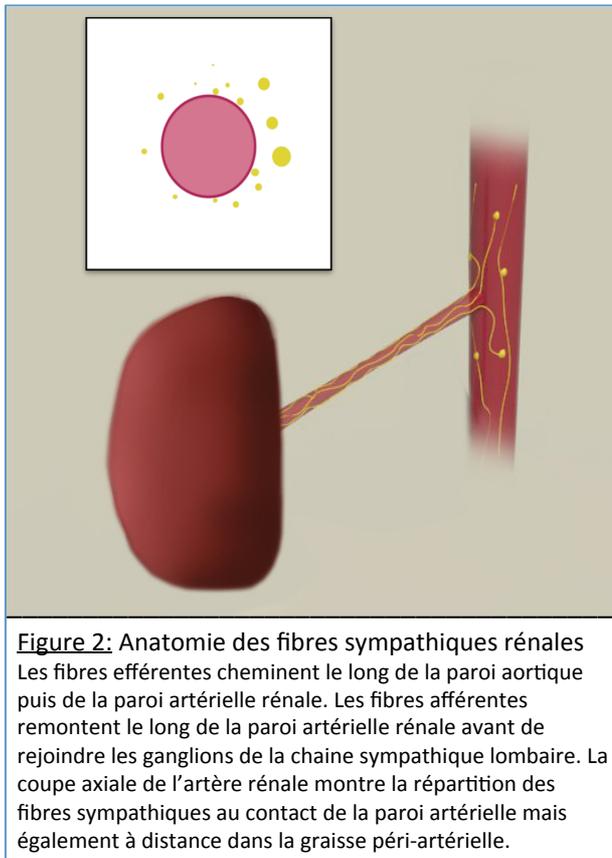
V – LIMITES DE LA DENERVATION RENALE ENDOVASCULAIRE

Il existe des critères anatomiques limitatifs concernant les artères rénales pour pouvoir effectuer une dénervation par voie endovasculaire efficace et dans des conditions de sécurité. En effet avec les cathéters actuels, le tronc de l'artère doit mesurer au moins 2,5 centimètres de long pour pouvoir effectuer une dénervation circonférentielle. Le diamètre minimum doit

être de 4 mm afin de garantir un débit sanguin minimum et éviter une thrombose lorsque le cathéter est positionné dans l'artère. En tenant compte de ses recommandations actuelles, Okada et coll. (43), rapportent que près de 30% des patients hypertendus ne sont pas éligibles au traitement, Rimoldi et coll. (44) rapportent plus de 40 % non éligibles. On peut citer par exemple des bifurcations artérielles précoces ou encore des artères polaires de petits calibres. Parmi les autres éléments anatomiques contre-indiquant la dénervation rénale, on peut citer un angle de naissance trop fermé, des lésions pariétales, athéromateuses ou non, rénales ou aortiques. Une portion importante de ces patients non éligibles se trouve chez les patients insuffisants rénaux terminaux anciens (42), dont les reins atrophiques sont responsables d'un hypodébit et donc d'une diminution du calibre artériel. Quelques cas de dénervation endovasculaire ont été rapportés chez des patients dialysés (39-41), avec des artères de calibre satisfaisant, mais cela ne concerne qu'une minorité de patients éligibles, et les publications ne statuaient pas sur l'ancienneté de l'insuffisance rénale terminale. Les auteurs rapportent des ablations réalisées de façon discontinue pour atteindre une durée d'ablation satisfaisante en raison d'augmentation précoce de la température (38).

La seconde limite de la dénervation rénale par voie endovasculaire est liée à la répartition anatomique des fibres sympathiques rénales (Figure 2). Initialement, on décrivait des fibres présentes dans la paroi artérielle rénale, au maximum dans l'adventice périphérique. Atheron et coll. (45) confirment ces données dans une étude anatomopathologique chez 6 cadavres, estimant que 90% des fibres sympathiques sont situés à 2 mm ou moins de la lumière artérielle. Les résultats de cette étude sont discutés car l'exploration anatomopathologique n'a été effectuée que sur les 2,5 mm de diamètre entourant la lumière artérielle. Plus récemment, Sakakura et coll. (46) publient une étude sur 20 cadavres montrant que les fibres nerveuses sont principalement localisées dans l'adventice périphérique et dans la graisse péri-artérielle, avec près de 30% des fibres situées à plus de 4 mm de la lumière vasculaire. Cette étude met aussi en évidence la présence de fibres nerveuses sympathiques autour des branches artérielles rénales polaires, qui concernent environ 20% des patients. Certaines publications ont montré que la dénervation rénale était moins efficace chez les patients ayant des artères polaires, mais que la réduction de la pression artérielle semblait plus importante quand la dénervation était effectuée également sur les branches polaires, qui sont de plus petit diamètre. Or l'efficacité de la dénervation est liée à la puissance et à la durée d'action des ondes de radiofréquence (47). Plus les fibres sont situées à distance de la lumière vasculaire, plus la puissance demandée est importante et donc le risque de lésion vasculaire

également. Plusieurs cas de lésions pariétales ont été décrits avec des sténoses secondaires (48).



Enfin, une dernière limite de la technique de dénervation endovasculaire par radiofréquence est son utilisation séquentielle par des tirs punctiformes, n'assurant pas un effet homogène sur l'ensemble de l'espace péri-adventitial rénal. A l'inverse, les fibres sympathiques rénales forment un véritable réseau péri-artériel circonférentiel et les résultats aléatoires de la technique peuvent s'expliquer par une destruction parfois incomplète du système sympathique rénal.

VI – NOUVELLE APPROCHE DE LA DENERVATION RENALE

Pour essayer d'atteindre l'espace péri-artériel rénal où sont situées les fibres sympathiques, plusieurs approches ont été envisagées. L'infusion progressive à travers un ballonnet gonflé de vincristine (27), ou l'utilisation d'un cathéter permettant de déployer 3 ancrs qui perforent la paroi artérielle rénale et permettent l'infusion d'éthanol dans l'espace péri-adventitial. Ce cathéter a fait l'objet d'une publication récente, pour une étude de

faisabilité qui montre des résultats satisfaisants pour une morbidité très faible (49). Cette approche extravasculaire des fibres nerveuses sympathiques semble plus en adéquation avec l'anatomie décrite précédemment pour obtenir une destruction suffisante des fibres nerveuses tout en limitant l'agression sur la paroi artérielle.

Une autre approche pourrait utiliser la voie translombaire plutôt qu'un abord endovasculaire. La sympatholyse chimique par alcool est pratiquée sous guidage tomodensitométrique depuis de nombreuses années. Que ce soit au niveau cœliaque pour les douleurs de cancer pancréatique invasif (50,51) ou au niveau lombaire pour le traitement de l'ischémie critique dans l'artériopathie distale des membres inférieurs (52), son efficacité a été démontrée. Concernant la sympatholyse rénale chimique par une approche translombaire, des études récentes sur animaux ont été rapportées, avec une bonne efficacité, associée à une faible morbidité (53,54). En 2016, une première étude sur 11 patients montre une efficacité de cette procédure sur la pression artérielle, chez des patients hypertendus résistants (55). Parmi les patients sélectionnés, les auteurs rapportent au moins 5 patients présentant des contre-indications anatomiques à une approche endovasculaire (soit au moins 45%). Huit patients ont décrit une douleur cotée à 1/10 pendant la procédure, et à 4/10 pour 3 d'entre eux, toutes résolutive, sans douleur rapportée à J1 de l'intervention. A 3 mois, la baisse moyenne de pression artérielle systolique sur la MAPA était de -9,7 mmHg ($p=0.039$). Il faut noter que 4 patients avaient déjà bénéficié précédemment d'une dénervation endovasculaire inefficace et n'ont pas été améliorés par l'intervention par voie translombaire. Si l'on exclut un cinquième patient non observant sur son traitement antihypertenseur, la baisse moyenne de PAS sur la MAPA des 24 heures à 3 mois est de -18,3 mmHg. La principale limite de cette étude vient de la modification du traitement antihypertenseur durant le suivi chez tous les patients (diminution ou augmentation de posologie voire retrait ou ajout de nouveau traitement), rendant l'interprétation sur la réelle efficacité de l'intervention plus difficile. Il faut toutefois noter que l'augmentation des posologies ou du nombre de médicaments ne s'est fait que dans le sous-groupe de patients non compliant au traitement médicamenteux ou n'ayant pas répondu précédemment à la dénervation endovasculaire. Cette donnée va dans le sens d'une mauvaise sélection de patients hypertendus chez qui le système nerveux sympathique n'est pas l'élément clé pour le contrôle de la pression artérielle.

B) PROTOCOLE SCRATCH

I – PROBLEMATIQUE

La dénervation rénale semble très intéressante pour la prise en charge de l'HTA résistante. Cependant, elle entraîne parfois des résultats aléatoires, probablement soit par dénervation incomplète (fibres sympathiques à distance de la lumière vasculaire), soit par mauvaise sélection des patients (pas de preuve en routine clinique de l'hyperactivité sympathique rénale). Les patients hypertendus insuffisants rénaux terminaux sont ceux pour qui le blocage du système sympathique rénal serait le plus bénéfique (hyperactivité sympathique majeure par souffrance du parenchyme rénal), mais ils sont souvent inéligibles à la procédure par voie endovasculaire (30 à 40% de la population générale non éligible, encore plus chez ces patients à cause d'artères rénales atrophiques). Parmi eux, on retrouve les patients dialysés et les patients transplantés rénaux avec reins natifs toujours en place, dont l'HTA est souvent mal contrôlée. Ces constatations font discuter une sympatholyse chimique par voie translombaire chez ces patients, à l'origine d'une étude de faisabilité dans le cadre du protocole SCRATCH. Son abord par voie translombaire semble plus logique qu'une approche endovasculaire tant d'un point de vue anatomique que médico-économique (pas de sédation/anesthésie générale, coût des cathéters à plusieurs milliers d'euros l'unité).

II – CHRONOLOGIE

Ce protocole de recherche clinique a été élaboré lors d'un semestre de DES au Centre d'Investigation Clinique – Innovation Technologique (CIC-IT) du CHU de Grenoble de novembre 2014 à avril 2015. Il a été rédigé en collaboration avec Emilie Chipon (ARC – Chef de Projet CIC-IT), le Professeur Moreau-Gaudry (CIC-IT), les Docteurs Thony, Vendrell (CURIM), Tetaz (Néphrologie) et Ormezzano (Cardiologie).

Il a répondu à l'appel d'offre de la « Bourse Jeune Chercheur 2015 » du CHU de Grenoble en avril 2015, via laquelle il a reçu une enveloppe de 36663 euros.

L'avis favorable du Comité de Protection des Personnes (CPP) Sud-Est V a été obtenu le 23/09/2015.

L'autorisation de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) pour débiter l'étude a été obtenue le 10/12/2015.

L'enregistrement sur le site ClinicalTrials.gov a été effectué le 05/01/2016 sous le numéro NCT02653222.

Les inclusions ont débuté début 2016.

La dénervation rénale par voie endovasculaire étant peu utilisée au CHU de Grenoble, j'ai pu développer mes compétences sur les différentes techniques à l'Hôpital Européen Georges Pompidou, Centre Hospitalo-Universitaire de l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris (AP-HP) lors d'un semestre d'interCHU de novembre 2015 à avril 2016. Lors de ce stage, j'ai pu assister aux interventions par radiofréquence et ultrasons dans le cadre de protocoles de recherche en cours (notamment Clinical Trials NCT02649426).

III – RESUME DU PROTOCOLE

REPRESENTANT DU PROMOTEUR	Mme Hélène SABBAH-GUILLAUME Directrice de la Recherche et des Partenariats Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation
INVESTIGATEUR COORDONNATEUR/PRINCIPAL	Dr Anne Vendrell - Clinique Universitaire de Radiologie et d'Imagerie Médicale – CHU Grenoble – Tél : 04 76 76 89 09 – Avendrell@chu-grenoble.fr
TITRE	Titre : Étude de faisabilité de la sympatholyse chimique rénale par injection d'éthanol péri-vasculaire sous guidage tomodensitométrique pour le traitement de l'HTA résistante Acronyme: SCRATCH (<i>Sympatholyse Chimique Rénale par Alcool sous Tomodensitométrie pour le Contrôle de l'HTA résistante</i>)
JUSTIFICATION / CONTEXTE	Le système sympathique rénal joue un rôle important dans l'hypertension artérielle résistante. Les techniques de dénervation sympathique par voie endovasculaire n'ont pas fait la preuve de leur efficacité clinique (Etude Symplicity 3). De nombreux patients ne sont pas éligibles à la

	<p>dénervation rénale endovasculaire, notamment pour des raisons anatomiques. Les patients insuffisants rénaux chroniques dialysés ou les patients transplantés rénaux avec reins natifs conservés en font partie. La dénervation par voie extravasculaire translombaire pourrait être théoriquement plus efficace</p>
<p>OBJECTIFS</p>	<p>Objectif principal : évaluer la faisabilité technique d’une nouvelle procédure de dénervation rénale par sympatholyse chimique avec éthanol, par un abord translombaire, guidée par tomodensitométrie, dans une population de patients insuffisants rénaux chroniques dialysés ou transplantés rénaux suivis pour une HTA résistante</p> <p>Objectif secondaire 1 : évaluer la survenue d’effets indésirables dans la population ayant bénéficié l’intervention de sympatholyse chimique</p> <p>Objectif secondaire 2 : évaluer l’effet de la sympatholyse rénale chimique sur la pression artérielle</p> <p>Objectif secondaire 3 : évaluer la durée de la procédure de sympatholyse chimique par abord translombaire sous contrôle tomodensitométrique</p> <p>Objectif secondaire 4 : évaluer l’effet de la sympatholyse chimique sur la pression artérielle en fonction de la répartition du mélange éthanol + produit de contraste</p>
<p>CRITERES DE JUGEMENT</p>	<p>Critère de jugement principal : succès ou échec technique de l’injection péri-artérielle d’éthanol sous guidage scanner</p> <p>Critère de jugement secondaire 1: tout effet indésirable clinique, radiologique ou biologique lié à la procédure entre celle-ci et la consultation de fin d’étude à 1 mois de l’intervention</p> <p>Critère de jugement secondaire 2 : comparaison de la pression artérielle avant et après la procédure à l’aide d’une MAPA (Mesure Ambulatoire de la Pression Artérielle) sur 24 heures réalisée 1 mois avant et 1 mois après l’intervention</p> <p>Critère de jugement secondaire 3 : durée de l’intervention guidée par tomodensitométrie entre la première acquisition scanner de repérage et la dernière acquisition de contrôle</p> <p>Critère de jugement secondaire 4: Comparaison de la pression artérielle avant et après la procédure à l’aide d’une</p>

	MAPA sur 24 heures en fonction de la répartition du mélange éthanol + produit de contraste
SCHEMA DE LA RECHERCHE	Étude de faisabilité, monocentrique (pour l'intervention de dénervation rénale), prospective, ouverte, non randomisée, non comparée
CRITERES D'INCLUSION	<p>Seront proposés pour l'étude les patients répondant à chacun des critères suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> • majeur (âge \geq 18 ans) • traité par trithérapie anti-hypertensive incluant un diurétique (sauf patient anurique), sans modification de traitement : <ul style="list-style-type: none"> ◦ au cours des deux derniers mois ◦ prévu dans les trois prochains mois, • transplanté rénal avec reins natifs conservés suivi pour HTA antérieure à la transplantation et présentant une pression artérielle systolique \geq 160 mmHg sur la moyenne de 3 mesures prises lors de la consultation de screening et lors d'au moins une consultation antérieure, OU insuffisant rénal chronique dialysé présentant une pression artérielle systolique \geq 160 mmHg sur la moyenne de 3 mesures prises lors de la consultation de screening et lors d'au moins une consultation antérieure, corrélées au poids sec du patient • affilié à la sécurité sociale ou bénéficiaire d'un tel régime • ayant signé le consentement de participation à l'étude.
CRITERES DE NON INCLUSION	<p>Ne pourront pas être inclus les patients répondant à au moins un des critères suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> • anatomie artérielle rénale contre-indiquant la procédure comprenant : <ul style="list-style-type: none"> ◦ Au moins 3 artères rénales homolatérales, ◦ chirurgie rénale incluant pontage ou réimplantation des artères rénales, • HTA volo-dépendante, • HTA secondaire hormis la néphropathie liée à l'insuffisance rénale chronique, • au moins un épisode d'hypotension orthostatique associé à des symptômes durant l'année précédente,

	<ul style="list-style-type: none"> • antécédents médicaux incluant : <ul style="list-style-type: none"> ◦ syndrome coronarien aigu, angine instable, accident vasculaire cérébral dans les 6 mois précédent la période d'inclusion, ◦ intervention chirurgicale programmée sur les reins, les artères rénales ou le rétropéritoine pendant la durée de participation du patient à l'étude ◦ éthyliste chronique • sous anticoagulants ou antiagrégants plaquettaires pour lesquels une fenêtre thérapeutique ne peut être envisagée (hormis l'aspirine à dose inférieure ou égale à 160mg/j) • inclus dans un autre essai évaluant un médicament ou un dispositif médical • visé aux articles L1121-5, L1121-6, L1121-7 et L1121-8 du Code de la Santé Publique.
<p>PROCEDURE DE LA RECHERCHE (RESUMEE)</p>	<p>Procédure à l'étude : technique de dénervation rénale par sympatholyse chimique par injection d'éthanol sous contrôle tomodensitométrique. Le patient est installé en procubitus au scanner. Le radiologue interventionnel introduit les aiguilles par ponction translombaire, sous guidage scanner et anesthésie locale. Les aiguilles sont positionnées dans l'espace péri-vasculaire rénal à proximité de chaque ostium d'artère rénale. Après avoir vérifié la position extravasculaire de l'aiguille par l'injection test d'1 ml de produit de contraste, il réalise une anesthésie locale de l'espace péri vasculaire puis l'injection de 10 ml de sympatholytique (éthanol 96%). Une dernière acquisition scanner de contrôle permet de valider le critère de jugement principal et certains critères de jugement secondaires</p> <p>Méthode de référence : Aucune (dans cette population)</p>
<p>TAILLE D'ETUDE</p>	<p>15 sujets (effectif fixé arbitrairement dans le cadre de cette étude de faisabilité)</p>
<p>NOMBRE PREVU DE CENTRES</p>	<p>CHU de Grenoble</p>
<p>DUREE DE LA RECHERCHE</p>	<p>Durée de la période d'inclusion : 16 mois</p> <p>Durée de la période de suivi : 1 mois</p>

	<p>Durée de participation de chaque patient : 2 mois</p> <p>Durée totale de la recherche : 18 mois</p>
ANALYSE STATISTIQUE DES DONNEES	<p>Dans cette étude pilote, les outils statistiques descriptifs seront utilisés pour décrire la population d'étude. Lorsque la normalité de la distribution d'un tel paramètre aura été démontrée, il sera décrit par sa moyenne et son écart-type. Les variables qualitatives seront exprimées en effectif et pourcentage.</p> <p>Concernant l'objectif secondaire 2, un test de comparaison de moyenne, de la pression artérielle prise 1 mois avant l'intervention et 1 mois après l'intervention, sera effectué. Pour cela, le test t de Student sera mis en œuvre. Dans le cas où les conditions de ce test ne seraient pas vérifiées, un test non paramétrique (Wilcoxon - Mann & Whitney) sera utilisé.</p> <p>De manière usuelle, le risque d'erreur α de première espèce est fixé à 5%.</p> <p>Une étude de la base de données sera effectuée afin de détecter d'éventuelles données aberrantes.</p>
RETOMBEES ATTENDUES	<p>Validation de la faisabilité technique d'une nouvelle procédure de radiologie interventionnelle dans la population d'insuffisants rénaux chroniques dialysés ou de transplantés rénaux avec reins natifs conservés, chez des patients non éligibles à la dénervation rénale endovasculaire. En cas de résultats positifs, un second essai à plus haut niveau de preuve (randomisé, comparatif) pourra ensuite être envisagé en élargissant les critères d'inclusion aux patients non insuffisants rénaux chroniques.</p>

IV – SCHEMA TYPE D'UN PATIENT

Après inclusion dans le protocole, chaque patient bénéficie d'une angio-IRM des artères rénales pour rechercher une contre-indication anatomique à l'intervention (obstacle rétropéritonéal), pour étudier l'anatomie artérielle rénale et pour rechercher un critère d'exclusion (cause d'HTA secondaire : nodule surrénalien, sténose serrée d'une artère rénale), ainsi que d'une MAPA des 24 heures pour avoir une valeur initiale fiable de la pression artérielle et confirmer le diagnostic d'HTA (pression artérielle supérieure à 130/80 mmHg).

Le matin de l'intervention le patient est hospitalisé dans le service de chirurgie ambulatoire du CHU de Grenoble. Arrivé au scanner, il est installé en procubitus après vérification du bilan de coagulation. Le radiologue interventionnel effectue une ponction bilatérale translombaire à l'aide d'aiguilles Chiba 22 Gauges (Cook Medical, Bloomington, USA), avec une anesthésie locale par Lidocaïne (Aguettant, Lyon, France). Les aiguilles sont positionnées sous contrôle tomодensitométrique au contact des ostia des artères rénales. Après manœuvres d'aspiration pour vérifier l'absence de reflux vasculaire, il injecte un millilitre de produit de contraste dilué pour confirmer la position extravasculaire de l'aiguille. Il injecte ensuite quelques millilitres de Lidocaïne avant l'injection de 10 ml d'Ethanol à 96% (Ethanol AP-HP 96%, Paris, France) dilué avec 1 ml de produit de contraste. Le contrôle scanographique final vérifie la répartition du produit autour des artères rénales, ainsi que l'absence de complication immédiate (hématome).

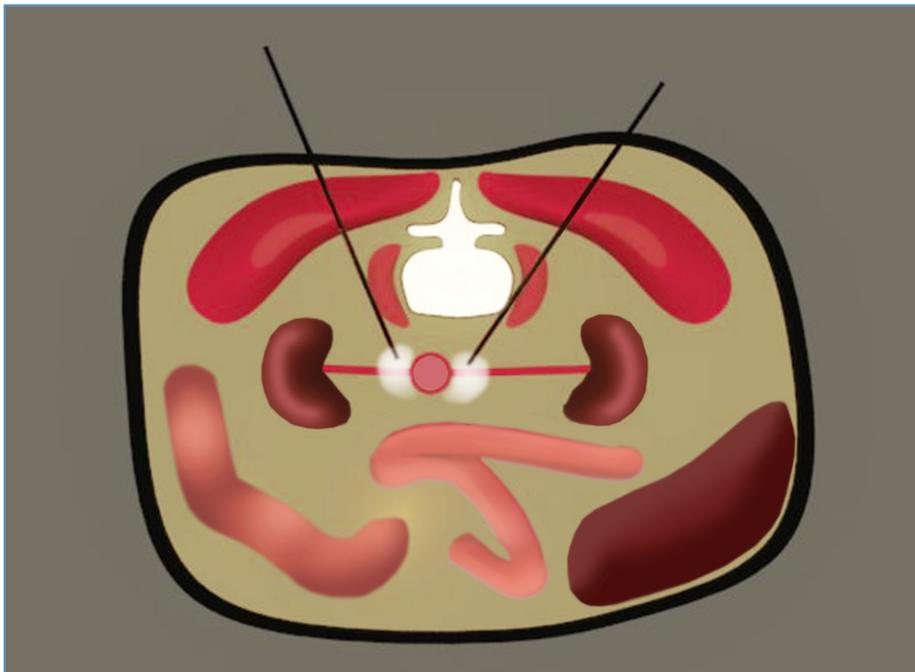


Figure 3: Schéma de l'intervention de dénervation rénale par voie translombaire. Les aiguilles sont insérées sous contrôle tomодensitométrique jusqu'au contact des ostia des artères rénales, chez un patient installé en procubitus. Après vérification de la position extravasculaire de l'aiguille, 10 ml d'éthanol à 96% sont injectés sur chaque site.

Le patient est surveillé dans le service de chirurgie ambulatoire et, en l'absence de complication, rentre à domicile le soir même. Un contact téléphonique le lendemain permet de s'assurer de l'absence de complication précoce.

Le patient est reconvoqué à 1 mois de l'intervention après une IRM de contrôle s'assurant de l'absence de complication sur les sites d'injection (hématome et lésion artérielle).

principalement) et une MAPA des 24 heures pour évaluer l'effet de l'intervention (en comparaison avec la MAPA préopératoire). Le patient est revu en consultation de radiologie interventionnelle, avant sortie de l'étude.

C) RESULTATS PRELIMINAIRES

Au moment de la rédaction de ce manuscrit, un seul patient a été inclus dans l'étude.

I – CAS N°1

Il s'agit d'une patiente de 58 ans connue pour une HTA ancienne non contrôlée malgré une quadrithérapie antihypertensive bien conduite. Elle est suivie pour un diabète de type I depuis l'âge de 18 ans, compliqué d'une glomérulosclérose avec une insuffisance rénale terminale ayant nécessité la prise en charge en dialyse depuis 2012. Ses autres antécédents médicaux sont principalement un AVC ischémique en 2015. Hormis la néphropathie, aucune autre étiologie à son HTA n'a été retrouvée.

L'IRM préopératoire a montré l'absence de sténose des artères rénales ou de syndrome de masse surrénalien. Les reins sont atrophiques, mesurés à 90 mm de grand axe à droite et 85 mm à gauche. Il existe une artère rénale de chaque côté et une artère polaire inférieure gauche. La Mesure Ambulatoire de la Pression Artérielle (MAPA) sur 24 heures retrouve une moyenne de pression artérielle à 181/90 mmHg le jour et à 157/76 mmHg la nuit avec une pression artérielle systolique supérieure à 135 mmHg en permanence. La fréquence cardiaque moyenne est de 78 battements par minute (bpm). La pression artérielle systolique mesurée lors des consultations varie entre 160 et 190 mmHg.

L'intervention a été réalisée sous scanner en décubitus ventral, après arrêt du Kardégic depuis 5 jours, et sous anesthésie locale par 2 aiguilles 22 Gauges. Succès technique de la procédure avec injection de 10 mg d'Ethanol autour de chaque ostium d'artère rénale principale. Devant le petit calibre de l'artère polaire inférieure gauche, il est décidé de ne pas réaliser de dénervation de cette branche dans le cadre de l'étude de faisabilité. L'EVA per et post-procédure est évaluée à 0/10 par la patiente. La pression artérielle est mesurée à 168/75 mmHg avant la sortie à domicile le jour même. Durant la première semaine post-procédure, des hypotensions artérielles répétées sont rapportées, et le traitement antihypertenseur a été arrêté puis repris secondairement en raison d'une ré-aggravation de l'HTA. A J5 de

l'intervention, la patiente présente également des épisodes de douleurs abdominales avec nausées, étiquetées gastro-entérite aiguë, et spontanément résolutive également.

Lors du suivi pendant 1 mois après la procédure, il n'a pas été noté de complication imputable à l'intervention (clinique ou sur l'IRM de contrôle). La MAPA des 24 heures de contrôle réalisée à 1 mois de l'intervention retrouve une moyenne de pression artérielle à 186/89 mmHg le jour et à 183/90 la nuit avec une pression artérielle systolique supérieure à 135 mmHg en permanence. La fréquence cardiaque moyenne est de 71 bpm.

II – DISCUSSION

Il est trop tôt pour extrapoler les résultats préliminaires de l'étude SCRATCH, mais la simplicité de l'intervention chez la première patiente semble confirmer la publication de Ricke et coll. (55) datant de début 2016 sur la faisabilité et la sécurité de la procédure de sympatholyse chimique rénale sous scanner. L'évaluation de l'efficacité de la dénervation n'est pas le but premier de ce protocole, les résultats étant évalués sur une MAPA à 1 mois de l'intervention, probablement trop précocement par rapport aux études publiées pour évaluer le bénéfice réel de l'intervention.

Chez la patiente n°1 du protocole, il a été décidé de ne pas réaliser la dénervation sur l'artère polaire inférieure gauche, diminuant les chances de succès sur le contrôle de la pression artérielle. La technique le permet en tout cas, et sera à envisager pour les prochains patients. Les hypotensions initiales pourraient être liées à une sidération du système sympathique rénal, mais une dénervation non complète, qui expliquerait l'efficacité transitoire de l'intervention.

D'une façon plus générale, la notion d'HTA résistante risque probablement de disparaître puisqu'elle ne repose sur aucune base physiopathologique. Ricke et coll. (55) rapportent que chez 5 patients n'ayant pas répondu à la dénervation rénale endovasculaire, l'alcoolisation par voie translombaire n'a également pas eu d'effet sur le contrôle de la pression artérielle. Il semblerait donc que chez certains patients hypertendus résistants, le contrôle de la pression artérielle ne soit pas forcément lié à l'activité sympathique rénale. D'ailleurs, dans ce sous-groupe de patients, aucune preuve de l'hyperactivité sympathique rénale n'avait été recherchée.

La sélection de patients hypertendus pour lesquels une hyperactivité sympathique est diagnostiquée de façon fiable en routine clinique semble être la prochaine grande étape pour

la diffusion des techniques de dénervation rénale. La tractographie centrée sur les artères rénales pourrait être une piste à développer en se basant sur les études anatomopathologiques montrant une augmentation de la densité et de la taille des fibres nerveuses sympathiques rénales chez les patients insuffisants rénaux chroniques dialysés (35).

Les prévisions initiales permettaient d'envisager un recrutement rapide des 15 patients. En pratique, le recrutement est malheureusement plus long que prévu, avec seulement deux patients répondant aux critères d'inclusion et sans critère de non inclusion au moment de la rédaction de ce manuscrit de thèse (un patient dont le suivi est terminé, un patient devant être inclus prochainement). Cette difficulté de recrutement est en partie due au choix d'une population très ciblée pour l'inclusion.

D) CONCLUSION SIGNEE

POUR LA CONCLUSION DE VOTRE THESE, INDICATIONS A RECOPIER (*).

(*). THESE SOUTENUE PAR : GHEI EL Julien

(*). TITRE : Protocole SCRATCH : Evaluation de la faisabilité d'une nouvelle technique de dénervation rénale par voie translombaire pour le traitement de l'hypertension artérielle résistante

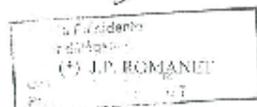
(*). CONCLUSION

PREVOIR UNE MARGE POUR LA REFLURE FORMAT ET CARACTERES D'ECRITURE A VOTRE CHOIX NOMBRE DE PAGE(S) 1 ou 2 (recto)

La dénervation rénale est une nouvelle arme thérapeutique dans la prise en charge de l'hypertension artérielle, et son approche par voie translombaire semble présenter de nombreux avantages par rapport à la procédure par voie endovasculaire. La mise en place d'un protocole prospectif sur l'évaluation de la faisabilité de cette technique est un processus long. La limitation à une population de patients insuffisants rénaux chroniques dialysés ou transplantés apparaissait logique tant du point de vue du bénéfice envisageable (hyperactivité sympathique majeure et contre-indication anatomique fréquente à la dénervation endovasculaire chez ces patients) que du risque potentiel de l'intervention (reins natifs non fonctionnels) pour une première étude chez l'homme. Une fois la faisabilité et la sécurité de cette technique validées au terme du protocole SCRATCH, une étude comparative de plus grande ampleur pourra être envisagée pour évaluer l'efficacité réelle de la symptholyse chimique rénale sous guidage scanner.

(*). VI. ET PERMIS D'IMPRIMER
(*). Grenoble, le 20. 03. 16

(*). LE DOYEN



(*). LE PRÉSIDENT DE LA THESE

(*). PROFESSEUR

FERRATI

E) REFERENCES

- 1 – Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, et al. Heart disease and stroke statistics 2012 update; a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2012;125:12-230
- 2 – Haute Autorité de Santé. Analyse médico-économique : évaluation par classe des médicaments antihypertenseurs. HAS ; 2013
- 3 - Heuser R, Schlaich M, Sievert H. Renal denervation: a new approach to treatment of resistant hypertension. Springer-Verlag London. 2015
- 4 – Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, et al. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States. *JAMA*. 2003;289:2363–9.
- 5 - Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Hypertension*. 2003;42: 1206–52
- 6 – Haute Prise en charge des patients adultes atteints d'hypertension artérielle essentielle; Actualisation 2005. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2005.patients adultes atteints d'hypertension artérielle essentielle; Actualisation 2005. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2005.
- 7 - Persell S. Prevalence of resistant hypertension in the United States, 2003-2008. *Hypertension*. 2011;57:1076–80
- 8 - Doyle E, Smirk H. The neurogenic component in hypertension. *Circulation*. 1955;12:543–52
- 9 - Brook D, Julius S. Autonomic imbalance, hypertension, and cardiovascular risk. *Am J Hypertens*. 2000;13:112S–22
- 10 - Esler M, Ferrier C, Lambert G, et al. Biochemical evidence of sympathetic hyperactivity in human hypertension. *Hypertension*. 1991;17:29-35.
- 11 - Jennings G: Noradrenaline spillover and microneurography in patients with primary hypertension. *J Hypertens* 1998;16:35–38.
- 12 - Esler M. The 2009 Carl Ludwig lecture: pathophysiology of the human sympathetic nervous system in cardiovascular diseases: the transition from mechanisms to medical management. *J Appl Physiol*. 2010;108:227–37.
- 13 - DiBona G. Neural Control of the Kidney. *Hypertension*. 2003;41(3) :621-4
- 14 - Hering D, Esler M, Krum H, et al. Recent advances in the treatment of hypertension. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2011;9:729–44

- 15 - Sobotka P, Mahfoud F, Schlaich M, et al. Sympatho-renal axis in chronic disease. *Clin Res Cardiol.* 2011;100:1049–57
- 16 - Page I. The effect on renal efficiency of lowering arterial blood pressure in cases of essential hypertension and nephritis. *J Clin Invest.* 1934;13:909–15
- 17 - Page I, Heuer G. The effect of renal denervation on the level of arterial blood pressure and renal function in essential hypertension. *J Clin Invest.* 1935;14:27–30
- 18 - Smithwick R, Thompson J. Splanchnicectomy for essential hypertension; results in 1,266 cases. *JAMA.* 1953;152:1501–4
- 19 – Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet.* 2009 Apr 11;373(9671):1275-81
- 20 - Symplicity htn-2 investigators 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
- 21 – Bhatt D, Kandzari D, O’Neill W, et al. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med.* 2014 Apr 10;370(15):1393-401
- 22 – Bakris G, Townsend R, Flack J, et al. 12-Month Blood Pressure Results of Catheter-Based Renal Artery Denervation for Resistant Hypertension The SYMPLICITY HTN-3 Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2015 Apr 7;65(13):1314-21
- 23 - Lüscher T, Mahfoud F. Renal nerve ablation after SYMPLICITY HTN-3: confused at the higher level? *Eur Heart J.* 2014 Jul;35(26):1706-11
- 24 - Azizi M, Sapoval M, Gosse 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 May 16;385(9981):1957-65
- 25 - Mabin T, Sapoval M, Cabane V, et al. First experience with endovascular ultrasound renal denervation for the treatment of resistant hypertension. *EuroIntervention.* 2012;8(1): 57–61
- 26 - Fischell T, Vega F, Raju N, et al. Ethanol-mediated perivascular renal denervation: preclinical validation of safety and efficacy in a porcine model. *EuroInterv.* 2013;9:140–7
- 27 - Stefanadis C, Synetos A, Toutouzas K, et al. New double balloon delivery catheter for chemical denervation of the renal artery with vincristine. *Int J Cardiol.* 2013;168(4):4346–8
- 28 - Ortiz A, Covic A, Fliser D, et al. Epidemiology, contributors to, and clinical trials of mortality risk in chronic kidney failure. *Lancet.* 2014;383:1831–1843
- 29 – Klag M, Whelton P, Randall B, Neaton et al. Blood pressure and end-stage renal disease

in men. *N Engl J Med*. 1996;334:13–18

30 - Agarwal R, Nissenson A, Batlle D, et al. Prevalence, treatment, and control of hypertension in chronic hemodialysis patients in the United States. *Am J Med* 2003; 115:291–297

31 - Converse Jr R, Jacobsen T, Toto R, et al. Sympathetic overactivity in patients with chronic renal failure. *N Engl J Med* 1992;327:1912–8

32 - Rossignol P, Massy Z, Azizi M. The double challenge of resistant hypertension and chronic kidney disease. *Lancet*. 2015 Oct 17;386(10003):1588-98

33 - Rump L, Amann K, Orth S, et al. Sympathetic overactivity in renal disease: A window to understand progression and cardiovascular complications of uraemia? *Nephrol Dial Transplant*. 2000;15:1735–1738

34 - Zoccali C, Mallamaci F, Parlongo S, et al. Plasma norepinephrine predicts survival and incident cardiovascular events in patients with end-stage renal disease. *Circulation*. 2002;105:1354–1359

35- Mauriello A, Rovella V, Anemona L. Increased Sympathetic Renal Innervation in Hemodialysis Patients Is the Anatomical Substrate of Sympathetic Hyperactivity in End-Stage Renal Disease. *J Am Heart Assoc*. 2015 Nov 26;4(12)

36 - Levitan D, Massry S, Romoff M, et al. Plasma catecholamines and autonomic nervous system function in patients with early renal insufficiency and hypertension: effect of clonidine. *Nephron* 1984; 36: 24–29

37 - Curtis JJ, Luke RG, Diethelm AG, et al. Benefits of Removal of Native Kidneys in Hypertension after Renal Transplantation. *Lancet*. 1985 Oct 5;2(8458):739-42

38 – Schneider S, Promny D, Sinnecker D, et al. Impact of sympathetic renal denervation: a randomized study in patients after renal transplantation (ISAR-denerve). *Nephrol Dial Transplant*. 2015 Nov;30(11):1928-36

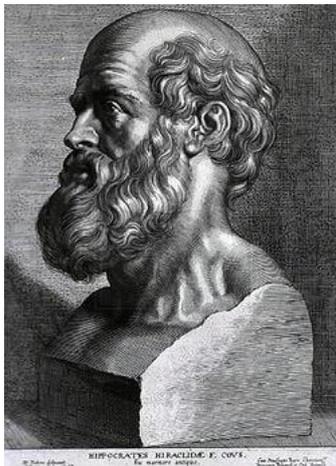
39 - Hering D, Mahfoud F, Walton AS, et al. Renal Denervation in Moderate to Severe CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2012 Jul;23(7):1250-7

40 – Wu Y, Duan S, Qiang X, et al. Sympathetic renal denervation in hypertension with chronic kidney disease: a case report and review of literature. *Int J Clin Exp Med*. 2015 Sep 15;8(9):16858-62

41 – Pietilä-Effati P, Salmela A, Niemi R, et al. Renal sympathetic denervation in treating drug-resistant hypertension in a patient on hemodialysis. *J Hypertens*. 2016 Feb;34(2):368-70

42 - Schlaich MP, Bart B, Hering D, et al. Feasibility of catheter-based renal nerve ablation and effects on sympathetic nerve activity and blood pressure in patients with end-stage renal disease. *Int J Cardiol*. 2013 Oct 3;168(3):2214-20

- 43 - Okada T, Pellerin O, Savard S. Eligibility for renal denervation: anatomical classification and results in essential resistant hypertension. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2015 Feb;38(1):79-87
- 44 - Rimoldi SF, Scheidegger N, Scherrer U, et al. Anatomical eligibility of the renal vasculature for catheter-based renal denervation in hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol Intv* 2014;7:187-92
- 45 - Atherton DS, Deep NL, Mendelsohn FO. Microanatomy of the renal sympathetic nervous system: a human postmortem histologic study. *Clin Anat* 2012;25:628-33.
- 46 - Sakakura K, Ladich E, Cheng Q, et al. Anatomic assessment of sympathetic peri-arterial renal nerves in man. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Aug 19;64(7):635-43
- 47 - Avitall B, Helms R. 2000. Determinants of Radiofrequency-Induced Lesion Size. *Radiofrequency Catheter Ablation of Cardiac Arrhythmias: Basic Concepts and Clinical Applications*. 2nd Ed. Armonk, NY: Futura Publishing Company. p 47-80.
- 48 - Vonend O, Antoch G, Rump LC, et al. Secondary rise in blood pressure after renal denervation. *Lancet* 2012; 380: 778
- 49 – Fischell T, Ebner A, Gallo S, et al. Transcatheter alcohol-mediated perivascular renal denervation with the peregrine System. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016 Mar 28;9(6):589-98
- 50 – Fujita Y. Ct-guided neurolytic splanchnic nerve block with alcohol. *Pain*. 1993 Dec;55(3):363-6.
- 51 - Kambadakone A, Thabet A, Gervais DA, et al. CT-guided celiac plexus neurolysis: a review of anatomy, indications, technique, and tips for successful treatment. *Radiographics*. 2011 Oct;31(6):1599-621
- 52 - Dondelinger R, Kurdziel JC. Percutaneous phenol neurolysis of the lumbar sympathetic chain with computed tomography control. *Ann Radiol (Paris)*. 1984 Apr-May;27(4):376-9
- 53 - Streitparth F, Walter A, Stolzenburg N, et al. MR-guided periarterial ethanol injection for renal sympathetic denervation: a feasibility study in pigs. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2013 Jun;36(3):791-6
- 54 - Firouznia K, Hosseininiasab SJ, Amanpour S, et al. Renal sympathetic denervation by CT-scan-guided periarterial ethanol injection in sheep. *Cardiovasc Interv Radiol*. 2015;38(4):977-84
- 55 - Ricke J, Seidensticker M, Becker S, et al. Renal Sympathetic Denervation by CT-Guided Ethanol Injection: A Phase II Pilot Trial of a Novel Technique. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2016 Feb;39(2):251-60



SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'HIPPOCRATE,

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intimité des maisons, mes yeux n'y verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.