

Hypotension orthostatique : physiopathologie, diagnostic et traitements

J.-M. Senard

L'hypotension orthostatique (HO) se définit comme une chute d'au moins 20 mmHg de la pression artérielle systolique et/ou de 10 mmHg de la pression diastolique, accompagnée ou non de symptômes, objectivée dans les 3 minutes suivant le début de l'orthostatisme actif ou d'une épreuve de verticalisation passive sur table basculante. L'HO traduit la faillite du baroréflexe à maintenir la pression artérielle lors de la station debout et s'avère souvent la manifestation d'un trouble complexe de la régulation de la pression artérielle associant HO et hypertension artérielle de décubitus. La prévalence de l'HO est élevée dans la population générale (> 20 % au-delà de 65 ans) mais se rencontre surtout dans le cours de l'évolution de maladies primitives ou secondaires du système nerveux autonome. Outre la morbidité liée aux chutes ou aux syncopes, l'HO constitue un facteur de risque de maladies cérébrovasculaires mais aussi de mortalité. Les causes de l'HO sont multiples avec le médicament au premier rang. Ailleurs, il s'agit de dysautonomies primitives (atrophie multisystématisée, dysautonomie progressive isolée, maladie de Parkinson, etc.) ou secondaires (diabète sucré, lésion médullaire, etc.). Une fois éliminé un effet indésirable médicamenteux, l'HO impose une quantification de la dysfonction végétative par des tests appropriés dont certains peuvent être réalisés de façon simple « au lit du malade ». Le traitement de l'HO fait d'abord appel à des mesures non médicamenteuses et à l'éducation du patient. Le recours au médicament nécessite une évaluation approfondie du risque cardiovasculaire et ne peut se concevoir que dans le cadre d'une approche multidisciplinaire. Il faut garder à l'esprit que parmi les médicaments destinés à l'HO, peu ont fait la preuve de leur efficacité.

© 2012 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Orthostatisme; Maladie du système nerveux autonome; Maladies cérébrovasculaires; Dysautonomies primitives et secondaires; Risque cardiovasculaire

Plan

■ Introduction	2	■ Causes	10
■ Adaptation posturale de la pression artérielle : rôle du système nerveux autonome	2	Causes médicamenteuses	10
Adaptation posturale à l'orthostatisme	2	Hypotension orthostatique des syndromes parkinsoniens	11
Système nerveux autonome	2	Hypotension orthostatique associée à une démence	11
■ Épidémiologie	2	Hypotension orthostatique des lésions médullaires	12
Prévalence	2	Hypotension orthostatique et polyneuropathies périphériques	12
Morbidité et mortalité associées à l'hypotension orthostatique	2	Hypotension orthostatique et dysautonomies progressives isolées	13
Aspects médicoéconomiques	5	Ganglionopathies végétatives auto-immunes	13
■ Diagnostic	5	■ Traitement de l'hypotension orthostatique	13
Diagnostic positif	5	Moyens	13
Diagnostic différentiel	6	Prise en charge médicamenteuse de l'HO	15
Diagnostic étiologique	7	■ Conclusion	15

■ Introduction

L'hypotension orthostatique (HO) est la plus fréquente des anomalies de l'adaptation posturale de la pression artérielle. Quel qu'en soit le mécanisme, elle traduit toujours l'incapacité du baroréflexe et du système nerveux autonome à assurer l'adaptation posturale de la pression artérielle.

■ Adaptation posturale de la pression artérielle : rôle du système nerveux autonome

Adaptation posturale à l'orthostatisme

L'orthostatisme s'accompagne d'une redistribution immédiate du volume sanguin avec, par exemple, fuite d'environ 400 ml de sang du compartiment thoracique et accumulation dans le compartiment veineux périphérique (membres inférieurs et petit bassin). En l'absence de mécanismes correcteurs, le débit cardiaque et la pression artérielle chuteraient d'environ 30 % à 40 % mettant en danger la perfusion cérébrale et le maintien de la position debout. Ainsi, le changement de position déclenche la mise en jeu de phénomènes adaptatifs, intervenant selon une hiérarchie précise : les phénomènes nerveux (système nerveux autonome [SNA] et arc baroréflexe) permettent une adaptation immédiate aux nouvelles conditions hémodynamiques. Ce sont les dérèglements de ce système qui sont le plus souvent en cause dans la physiopathologie de l'HO. Les mécanismes hormonaux interviennent plus tardivement [1].

Système nerveux autonome

Le SNA, essentiellement involontaire et automatique, module, régule et harmonise la vie végétative des différents organes, contribuant ainsi au maintien de l'homéostasie. Le SNA est le siège de fréquents dérèglements pathologiques primaires (maladies neurologiques avec atteinte du SNA comme les atrophies multisystématisées [AMS]) ou secondaires (diabète, amylose). La totalité des organes reçoit une innervation végétative. Sur le plan anatomique (Fig. 1) et fonctionnel on peut opposer le système parasympathique (organisation étagée métamérique, fibres postganglionnaires de petite taille, rapport neurone pré-/postganglionnaire élevé) dont l'action reste localisée au système orthosympathique (origine étendue tout au long de la moelle dorsolombaire, fibres postganglionnaires peu ou pas myélinisées plus nombreuses que les fibres préganglionnaires) dont l'action est diffuse. Au niveau biochimique, le neuromédiateur ganglionnaire des deux systèmes est l'acétylcholine qui interagit avec des récepteurs nicotiques. Au niveau postganglionnaire, l'acétylcholine est le médiateur du SNA parasympathique (récepteurs muscariniques) et la noradrénaline (à l'exception des glandes sudoripares et des fibres vasodilatatrices musculaires où le neuromédiateur est l'acétylcholine) celui du SNA orthosympathique (récepteurs alpha- et bêta-adrénériques).

Arc baroréflexe

Il est décrit ici car la connaissance de son fonctionnement est essentielle pour comprendre, d'une part, les mécanismes physiopathologiques de l'HO et, d'autre part, les tests pertinents d'exploration basés sur l'étude des variations de la pression et/ou de la fréquence en réponse à des manœuvres standardisées. Le baroréflexe intervient dans la régulation à court terme de la pression artérielle et constitue un système de biofeedback dont la mise en jeu dépend essentiellement des tensorécepteurs du système « haute pression », situés au niveau de la bifurcation carotidienne et de la crosse aortique, et sensibles aux variations de distension de la paroi artérielle. À côté de ce système baroréflexe « à haute pression » il existe aussi un système « à basse pression » dont les récepteurs sont situés dans les parois auriculaires, ventriculaires et dans celles des vaisseaux pulmonaires. Le système basse pression intervient surtout dans la régulation à moyen et à long termes en

modulant la libération de facteurs neurohormonaux tels que la rénine et la vasopressine [2]. Les récepteurs cardiopulmonaires du système basse pression agissent en synergie avec les barorécepteurs artériels.

Une diminution de pression artérielle, accompagnant par exemple le passage à l'orthostatisme, détermine une diminution de la stimulation des mécanorécepteurs et de l'activité électrique des nerfs freinateurs afférents (nerfs de Hering et de Cyon) à destinée du tronc cérébral. Il en résulte une désactivation du baroréflexe avec diminution du tonus vagal et une libération de l'activité des centres sympathiques. Ceci conduit à une augmentation de la fréquence cardiaque (FC) et de l'inotropisme ainsi que des résistances périphériques totales qui concourt à ramener la pression artérielle à son niveau initial. In fine, la pression artérielle systolique reste inchangée alors que la diastolique augmente. La fraction d'éjection chute cependant en moyenne de 20 % lors du lever. La contraction musculaire qui accompagne l'orthostatisme actif participe également à l'adaptation posturale de la pression artérielle en augmentant le retour veineux.

À l'inverse, toute augmentation de la pression artérielle induit une activation du baroréflexe, une augmentation du tonus vagal et une diminution de l'activité sympathique aboutissant à une bradycardie et à une vasodilatation.

■ Épidémiologie

Prévalence

Plusieurs études bien menées ont évalué la prévalence de l'HO dans de grandes populations. Il s'agit, en dehors de rares exceptions, d'études concernant des sujets âgés de plus de 65 ans (Tableau 1) [3-9]. Bien que parfois difficilement comparables car n'utilisant pas toujours les mêmes critères diagnostiques, elles permettent de conclure que la prévalence de l'HO est élevée dans la population générale et augmente avec l'âge.

Morbidité et mortalité associées à l'hypotension orthostatique

Outre la morbidité liée aux chutes ou aux syncopes [10-12], l'HO constitue un facteur de risque de maladies cérébrovasculaires mais aussi de mortalité [6, 13, 14]. En ce qui concerne la mortalité, dans l'étude de Masaki et al. [5], la présence d'une HO augmente de 64 % (risque relatif [RR] : 1,64 [1,19-2,26]) le risque de décès sur un suivi de 4 ans avec une relation probable entre l'importance de la chute tensionnelle lors du lever et le risque de décès. Plus récemment, l'étude Rotterdam a retrouvé un risque accru de morbidité et de mortalité cardiovasculaire dans une large population

Tableau 1.

Prévalence de l'hypotension orthostatique (HO) et des symptômes posturaux dans les études ayant utilisé la définition actuelle de l'hypotension orthostatique [29].

	n	Âge (ans)	H/F (%)	Prévalence HO (%)	Prévalence symptômes (%)
Ensrud et al., 1992 [3]	9 704	> 65	0/100	14	19
Rutan et al., 1992 [4]	5 201	> 65	43,5/56,4	16,2	2,0
Masaki et al., 1998 [5]	3 522	71-93	100/0	6,9	NC
Rose et al., 2006 [6]	13 152	54	45/55	5,1	NC
Verwoert et al., 2008 [7]	5 064	> 55	30,9/68,1	18	NC
Wu et al., 2008 [8]	1 638	> 20		15,9	4,8
Hiitola et al., 2009 [9]	653	> 75	31/69	34	NC

NC : non communiqué.

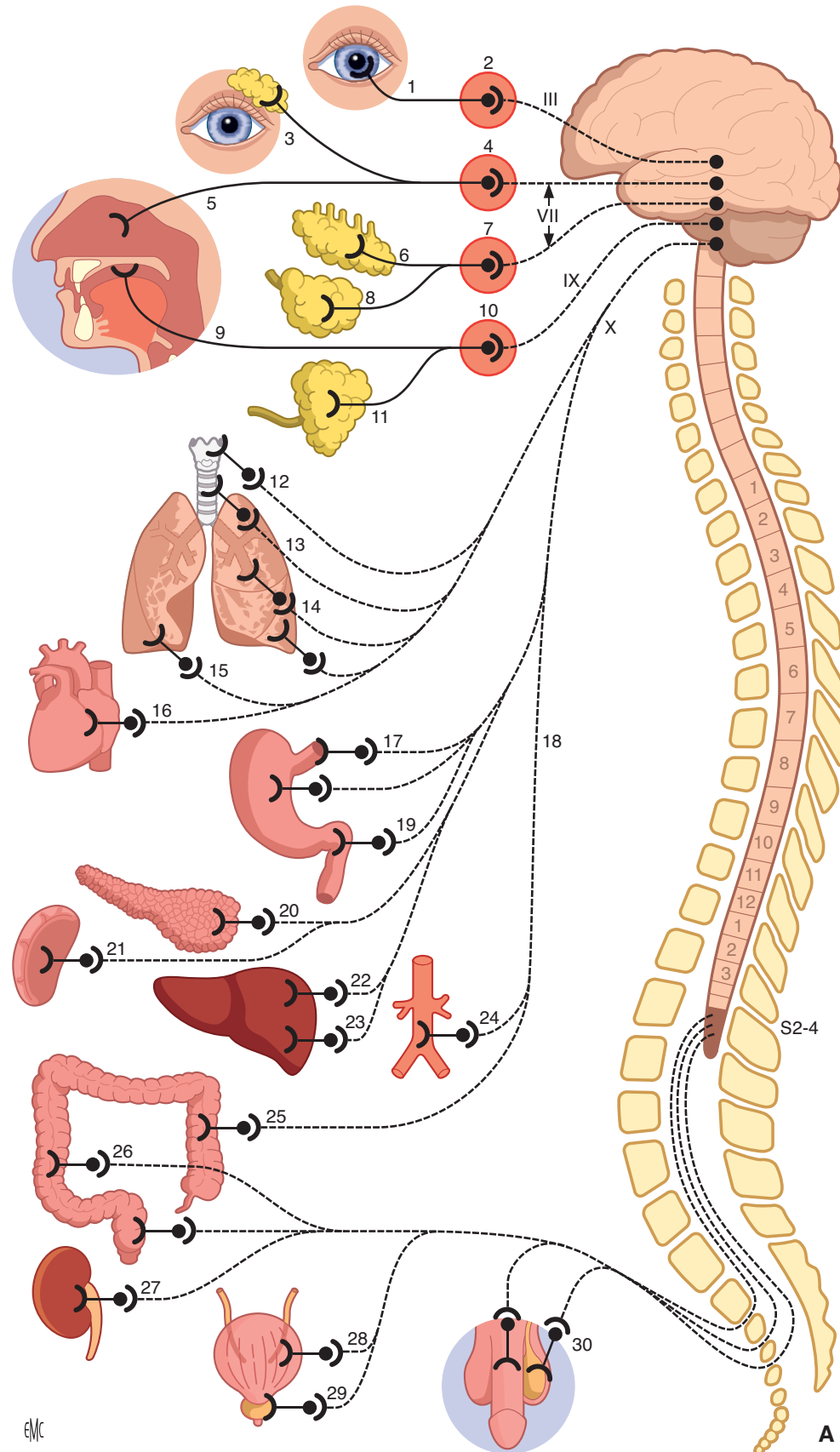


Figure 1. Organisation anatomique du système nerveux autonome. 1. Muscle ciliaire; 2. ganglion ciliaire; 3. glande lacrymale; 4. ganglion ptérygopalatin; 5. muqueuse nasale; 6. glande sublinguale; 7. ganglion sous-maxillaire; 8. glande sous-maxillaire; 9. muqueuse buccale; 10. ganglion otique; 11. glande parotide; 12. larynx; 13. trachée; 14. bronches; 15. poumons; 16. cœur; 17. estomac; 18. nerf vague; 19. intestin grêle; 20. pancréas; 21. rate; 22. vésicule biliaire; 23. foie; 24. vaisseaux abdominaux; 25. côlon distal; 26. côlon proximal; 27. rein; 28. vessie; 29. prostate; 30. organes sexuels et génitaux externes; 31. nerf grand splanchnique; 32. ganglion coeliaque; 33. nerf splanchnique inférieur; 34. ganglion mésentérique supérieur; 35. médullosurrénale; 36. ganglion mésentérique inférieur; 37. gros intestin.
A. Système parasympathique.

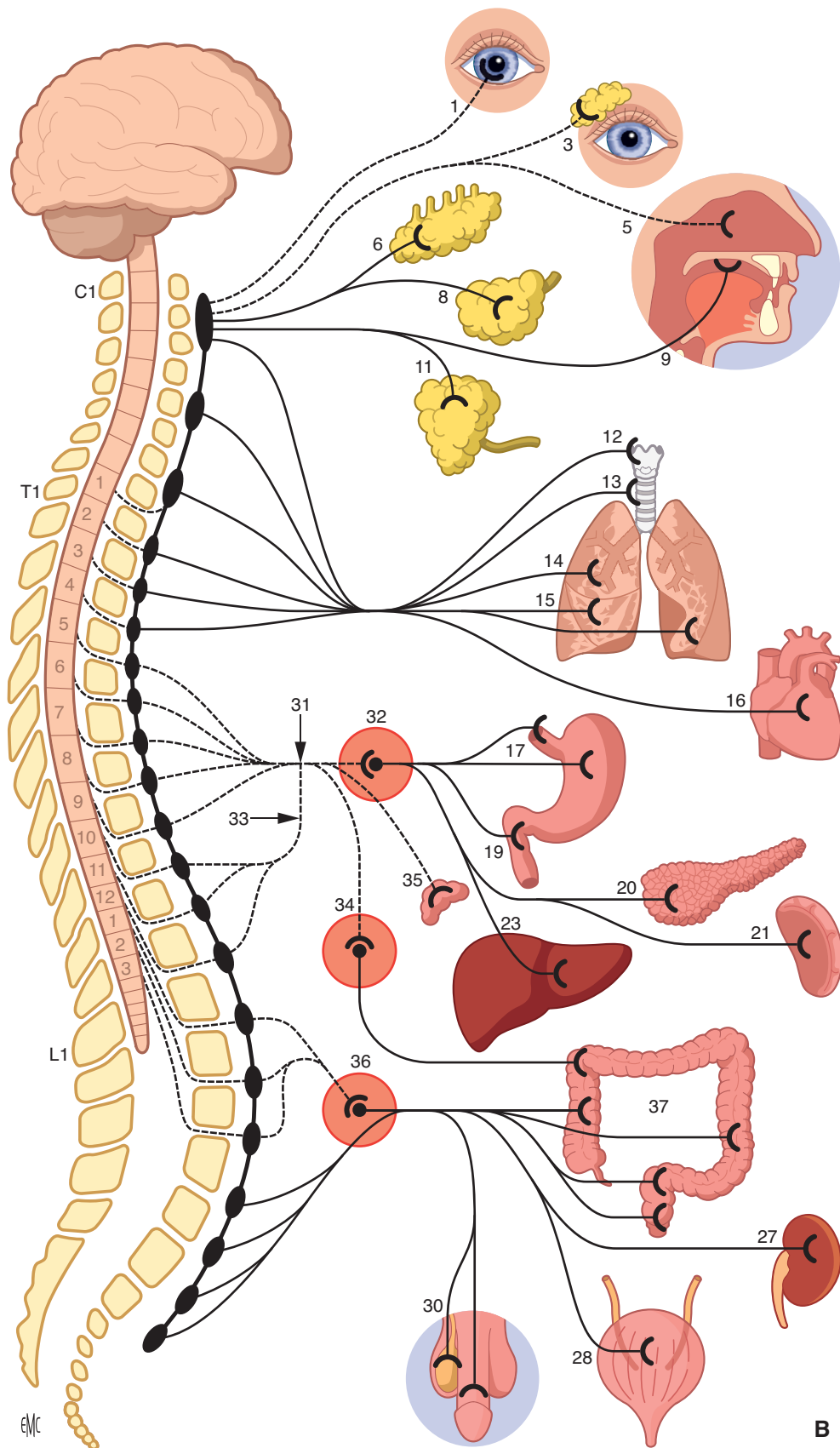


Figure 1. (suite) Organisation anatomique du système nerveux autonome. 1. Muscle ciliaire; 2. ganglion ciliaire; 3. glande lacrymale; 4. ganglion ptérygopalatin; 5. muqueuse nasale; 6. glande sublinguale; 7. ganglion sous-maxillaire; 8. glande sous-maxillaire; 9. muqueuse buccale; 10. ganglion otique; 11. glande parotide; 12. larynx; 13. trachée; 14. bronches; 15. poumons; 16. cœur; 17. estomac; 18. nerf vague; 19. intestin grêle; 20. pancréas; 21. rate; 22. vésicule biliaire; 23. foie; 24. vaisseaux abdominaux; 25. côlon distal; 26. côlon proximal; 27. rein; 28. vessie; 29. prostate; 30. organes sexuels et génitaux externes; 31. nerf grand splanchnique; 32. ganglion coélique; 33. nerf splanchnique inférieur; 34. ganglion mésentérique supérieur; 35. médullosurrénale; 36. ganglion mésentérique inférieur; 37. gros intestin.
B. Système orthosympathique.

âgée d'au moins 55 ans, souffrant d'HO suivie en moyenne pendant 6 ans^[7]. Le risque morbide lié à l'HO concerne également des populations moins âgées ainsi que le montrent les résultats du Malmö Preventive Project avec une augmentation significative du risque d'évènements coronaires, d'accident vasculaire cérébral et de mort, en particulier chez les patients ayant moins de 42 ans au moment du diagnostic^[14].

Plus controversé est le risque de déclin cognitif associé à l'HO. En effet, si des travaux anciens avaient évoqué ce risque, des études plus récentes suggèrent que les altérations cognitives ne sont pas la conséquence de l'HO^[15-17] mais une manifestation souvent précoce des démences et en particulier celle de la maladie des corps de Lewy diffus ou de la maladie de Parkinson (MP)^[18-20].

Aspects médicoéconomiques

Très peu d'études ont envisagé, avec une méthodologie satisfaisante et sur des populations importantes, cet aspect de l'HO alors qu'on peut supposer que la forte prévalence, en particulier chez le sujet âgé, a un impact sur la consommation de biens de santé. Aux États-Unis, l'HO a été en 2004 un motif d'environ 80 000 hospitalisations et la cause principale dans 35 % des cas, soit 28 000 hospitalisations (36 hospitalisations/100 000 habitants). Dans cette étude, la plupart des 240 285 journées d'hospitalisations consommées l'ont été par les sujets âgés de plus de 75 ans : 233 hospitalisations/100 000 habitants^[21]. En Europe, une étude Suisse montre que sur 579 patients admis aux urgences pour syncope, 24 % étaient liés à une HO, elle-même d'origine médicamenteuse dans plus d'un tiers des cas^[22]. Enfin, en France, l'analyse des coûts médicaux directs chez des patients traités pour un syndrome parkinsonien a retrouvé un surcoût d'environ 1 400 euros/6 mois chez les patients recevant en plus un traitement de l'HO^[23].

■ Diagnostic

Diagnostic positif

Circonstances du diagnostic

Survenue de symptômes posturaux

Les symptômes les plus fréquemment associés à l'HO sont listés dans le **Tableau 2**. Cependant, aucun de ces symptômes n'est spécifique de l'HO car ils peuvent se rencontrer dans d'autres anomalies de la régulation posturale de la pression artérielle. En revanche, les circonstances de survenue permettent d'évoquer le diagnostic : lors du lever rapide, de la station debout immobile prolongée, lors d'une exposition à une température ambiante élevée ou de la prise d'alcool, au décours d'une prise alimentaire, etc. Au total, l'existence de symptômes survenant au lever, bien qu'évocatrice d'HO, ne permet pas d'affirmer le diagnostic. La sur-

Tableau 2. Principaux symptômes associés à l'hypotension orthostatique.

Symptômes dus à la diminution de la perfusion cérébrale	- malaises, instabilité posturale - troubles visuels : flou visuel, perte de la vision colorée, scotome, vision tunnelaire, etc. - troubles cognitifs : troubles de la pensée, difficultés de concentration - syncope, perte de connaissance - crises comitiales, etc.
Symptômes dus à l'hypoperfusion musculaire	- douleur en « porte-manteau » : céphalées occipitonasales - douleur des épaules - lombalgies, etc.
Symptômes dus à l'hypoperfusion tissulaire	- cardiaque : angor - rénale : oligurie
Symptômes non spécifiques	- faiblesse, fatigue - tremblements, anxiété - nausée, etc.

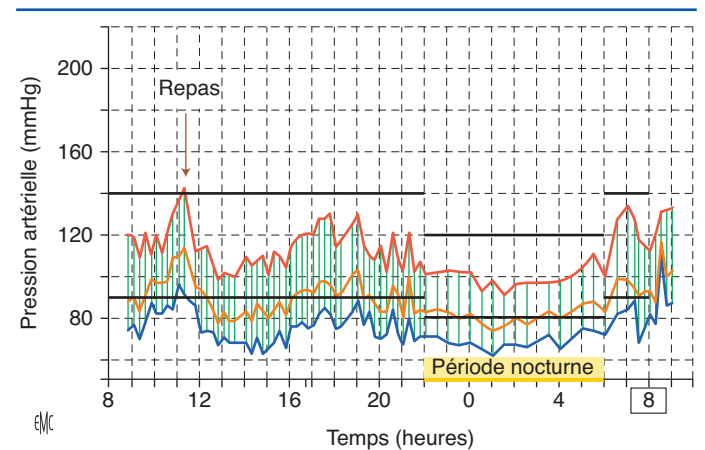


Figure 2. Enregistrement ambulatoire de la pression artérielle sur 24 heures chez un patient présentant une hypotension postprandiale. La flèche indique le début de la prise alimentaire. Noter la rapidité et la durée de la chute tensionnelle induite par un repas standard.

Tableau 3.

Principaux médicaments imputés dans la survenue d'une hypotension orthostatique.

Médicaments à visée cardiovasculaire

- antagonistes alpha-adrénergiques à visée cardiovasculaire (prazosine) ou urologique (alfuzosine, etc.)
- bêtabloquants
- antihypertenseurs centraux (clonidine, méthildopa)
- NO-mimétiques (dérivés nitrés, inhibiteurs de la phosphodiesterase V)
- diurétiques
- inhibiteurs des courants calciques (surtout les dihydropyridines)
- inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine I
- antagonistes des récepteurs AT1 de l'angiotensine II
- hydralazine

Médicaments du système nerveux central

- antiparkinsoniens dopaminomimétiques (lévodopa, agonistes dopaminergiques, IMAO-B, ICOMT);
- antidépresseurs tricycliques
- neuroleptiques (phénothiazines, butyrophénones)

Médicaments déterminant des neuropathies périphériques

- vincristine
- paclitaxel
- almitrine
- amiodarone

IMAO : inhibiteurs de la monoamine oxydase ; ICOMT : inhibiteurs de la catécho-O-méthyltransférase.

venue de chutes, en particulier chez la personne âgée, doit faire rechercher une HO même en l'absence de facteurs évocateurs^[24].

Anomalies de la mesure ambulatoire de la pression artérielle (MAPA)

Plusieurs études ont montré l'existence d'anomalies de l'enregistrement ambulatoire de la pression artérielle chez les patients souffrant de dysautonomie et d'HO. Ainsi, la disparition du cycle veille/sommeil et une hypertension de décubitus sont retrouvées chez environ 50 % des patients dysautonomes^[25]. Durant la période diurne, une variabilité excessive de la pression artérielle et des valeurs tensionnelles basses, en particulier en début de matinée ou au décours de la prise alimentaire (**Fig. 2**), sont fortement évocatrices.

Recherche systématique

D'un point de vue clinique, on recherche systématiquement une HO dans le cadre de la surveillance et de l'évaluation du rapport bénéfice/risque de la prescription de médicaments imputés dans la survenue d'HO (**Tableau 3**), en particulier chez les sujets à risque (sujets âgés, polymédicamentés, etc.).

En cas de dysautonomie connue ou d'affection à risque de dysautonomie, la recherche d'HO doit aussi être systématique. C'est en particulier le cas pour le diabète selon les recommandations

actuellement en vigueur reprises par la Haute Autorité de santé (HAS) et qui imposent de façon annuelle la détection d'une neuropathie autonome à l'aide de tests validés et simples dont une épreuve d'orthostatisme actif^[26,27].

Mesure de la pression artérielle

L'HO se définit comme une chute d'au moins 20 mmHg de la pression artérielle systolique et/ou de 10 mmHg de la pression artérielle diastolique dans les 3 minutes suivant le début d'un stress orthostatique^[28]. Cette définition consensuelle ne retient pas comme critère diagnostique la survenue de symptômes posturaux.

Puisque le diagnostic repose sur des critères purement manométriques, les conditions de mesure de la pression artérielle constituent l'élément primordial de l'identification de l'HO. Les recommandations actuelles disponibles précisent que la pression artérielle doit d'abord être mesurée en décubitus après un repos d'au moins 5 minutes puis toutes les minutes pendant au moins 3 minutes^[29]. L'orthostatisme doit être interrompu en cas de chute de la pression systolique en deçà de 90 mmHg ou en cas de survenue de symptômes cliniques menaçants. En raison de la variabilité de la chute tensionnelle lors de l'orthostatisme^[30], les mesures doivent être répétées.

Si cette définition de l'HO a eu le mérite d'uniformiser les critères diagnostiques, elle ne repose sur aucune donnée expérimentale bien que les résultats des études épidémiologiques ayant utilisé cette définition et montrant l'impact de l'HO sur la morbidité et la mortalité confortent ce choix. Cependant, plusieurs travaux récents permettent de remettre en question la définition actuelle et devraient aboutir à une nouvelle définition dans les années à venir. Les modifications prévisibles concernent :

- la nature du stress orthostatique ;
- l'importance de la chute tensionnelle exigible pour affirmer l'existence de l'HO ;
- le délai de survenue de la chute tensionnelle lors de l'orthostatisme.

Nature du stress orthostatique

La définition actuellement en vigueur reste floue quant à la nature du stress orthostatique. Deux méthodes sont aujourd'hui utilisées, le lever actif et le test d'inclinaison sur table basculante, avec pour chacune des avantages et des inconvénients. Les mécanismes mis en jeu lors de ces deux stress sont différents, ce qui explique que les études comparant les deux méthodes montrent parfois des prévalences différentes^[31,32]. L'orthostatisme actif doit être préféré, au moins en première intention, en raison de sa simplicité en pratique médicale quotidienne puisqu'aucun équipement particulier n'est nécessaire à sa réalisation. Couplé à l'électrocardiogramme (ECG) il permet également de mesurer les variations initiales de la FC lors du lever (rapport 30/15). En revanche, il peut être de réalisation difficile chez les patients souffrant de maladies neurologiques perturbant l'équilibre ou associées à des troubles de la posture. Le test d'inclinaison passif a l'avantage de permettre une standardisation de la vitesse et de l'angulation de l'inclinaison tout en sécurisant le patient vis-à-vis du risque de chute éventuelle. Cependant le matériel nécessaire n'est disponible que dans certains centres spécialisés. Cette technique est surtout utilisée dans les essais cliniques ou en deuxième intention.

Importance de la chute tensionnelle

Le travail de Fedorowski a mis en exergue l'importance de la valeur de repos de la pression artérielle sur la chute tensionnelle à l'orthostatisme et donc sur la prévalence de l'HO^[33]. Ainsi, la définition actuelle de l'HO surévalue la prévalence de l'HO chez l'hypertendu alors qu'elle la sous-évalue chez des patients normotendus ou ayant une pression basse. On se dirige donc vers une adaptation de l'importance de la chute tensionnelle en fonction des valeurs de décubitus. Ainsi, une valeur-seuil de 30 mmHg en cas de systolique au repos au-dessus de 160 mmHg, de 15 mmHg pour les systoliques en dessous de 120 mmHg et de 20 mmHg pour les systoliques au-dessus ou égales à 120 et en dessous de 160 mmHg, permettrait, au moins en partie, d'éviter ce biais.

Délai de survenue de la chute tensionnelle

Selon la définition en vigueur, la baisse tensionnelle significative doit survenir dans les 3 minutes d'un test d'orthostatisme pour évoquer le diagnostic d'HO. Cependant, Gibbons et Freeman ont montré dans une étude rétrospective, une prévalence de l'HO mesurée lors d'une épreuve de tilt passif à 60° qui augmente en fonction du temps^[34]. Ainsi, dans cette série de 230 patients consécutifs, 46 % présentent une HO dans un délai de 3 minutes après le début de l'épreuve, 15 % entre 3 et 10 minutes et enfin 39 % ne voient leur pression artérielle chuter qu'après 10 minutes. Autrement dit, une épreuve d'orthostatisme limitée à 3 minutes ne permet de diagnostiquer une HO que chez moins d'un patient sur deux ! Des résultats similaires ont été retrouvés dans une population homogène de patients souffrant de MP^[35].

Évaluation de la sévérité

Il est tentant de relier la survenue de symptômes, ou leur intensité, à l'importance de la chute tensionnelle. C'est ce que suggèrent certaines études interventionnelles montrant une réduction du nombre et de la fréquence des manifestations posturales avec une réduction de la baisse orthostatique de la pression diastolique^[36]. D'autres études indiquent au contraire l'absence de relation directe entre chute tensionnelle et manifestations cliniques^[37].

On dispose d'outils, non validés en français, permettant d'évaluer la sévérité des symptômes liés à l'HO^[38]. Il s'agit d'un autoquestionnaire comprenant cinq questions (score de 0 à 4) concernant la fréquence, la sévérité des symptômes, les circonstances de survenue, l'impact sur les activités de la vie quotidienne et la capacité à maintenir l'orthostatisme. La validation est partielle et montre l'utilité pour le diagnostic des HO neurogènes. En revanche, l'impact d'un traitement antihypotenseur sur ce score n'a jamais été montré.

En fait, outre l'importance de la chute tensionnelle, plusieurs autres facteurs conditionnent l'apparition des manifestations cliniques. Parmi ces facteurs au moins trois sont à considérer en raison de leur importance clinique :

- la rapidité du changement de position : les modifications hémodynamiques lors d'un lever brusque peuvent, au moins temporairement, dépasser les capacités d'adaptation de l'arc baroréflexe et/ou de la circulation cérébrale. La décomposition du lever fait d'ailleurs partie de l'éducation thérapeutique de ces patients et des moyens non pharmacologiques utiles pour la prise en charge ;
- la préservation ou non de l'autorégulation cérébrale : ainsi, l'âge avancé et certaines affections dégénératives primitives du système nerveux central s'accompagnent d'une altération de l'autorégulation du débit sanguin cérébral rendant la perfusion cérébrale dépendante de la pression systémique. Dans d'autres situations telles que le diabète sucré, la préservation de l'autorégulation du débit sanguin cérébral explique qu'en cas de dysautonomie diabétique il n'est pas rare d'observer une chute spectaculaire de la pression artérielle sans aucune manifestation clinique ;
- l'existence d'une sténose carotidienne : les lésions athéromateuses carotidiennes sont un facteur de dysfonction de l'arc baroréflexe^[39]. De plus, une sténose athéromateuse favorise l'effondrement du débit sanguin cérébral pour des chutes modérées de pression systémique.

Diagnostic différentiel

Intolérance transitoire à l'orthostatisme

Elle se définit comme une baisse de la pression artérielle (> 40/20 mmHg) survenant dans les 15 secondes suivant le lever associée à des symptômes traduisant une hypoperfusion cérébrale^[40]. Contrairement à l'HO, la baisse tensionnelle n'est que transitoire. La fugacité de la baisse tensionnelle explique que le diagnostic ne peut être porté en utilisant la méthode standard de mesure de la pression artérielle et impose le recours aux techniques photopléthysmographiques permettant un enregistrement *beat-to-beat*. Par ailleurs, le mécanisme de l'intolérance

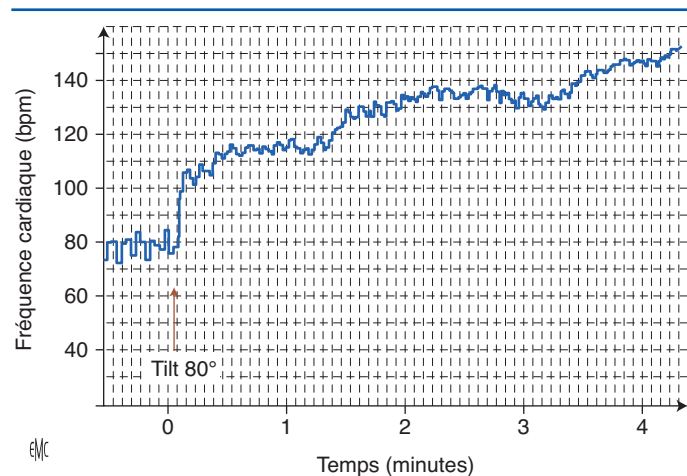


Figure 3. Mesure de la fréquence cardiaque lors d'une épreuve d'inclinaison passive à 80° chez une patiente présentant un *postural orthostatic tachycardia syndrome* (POTS). La patiente souffrait de symptômes posturaux sévères (fatigue, vertiges, malaise, angoisse, etc.) et handicapants. L'épreuve a dû être interrompue au bout de 4 minutes en raison de l'augmentation spectaculaire de la fréquence cardiaque (+70 bpm) qui se fait sans modification notable de la pression artérielle (non montrée).

transitoire à l'orthostatisme fait intervenir la baisse du débit cardiaque lors du lever et une vasodilatation périphérique dans les territoires musculaires mis en jeu pour le lever. Ce mécanisme particulier explique que le test d'inclinaison passive « tilt-test » n'est d'aucune utilité dans le diagnostic.

Hypotension postprandiale

Elle se définit comme une diminution d'au moins 20 mmHg de la pression artérielle systolique dans les 90 minutes suivant la prise alimentaire^[41]. Elle est évoquée devant une fatigabilité, une somnolence anormale, voire une perte de connaissance survenant pendant ou au décours immédiat du repas. Elle peut être visualisée par un enregistrement ambulatoire de la pression artérielle ou sa mesure au décours d'un repas test riche en glucose. Les mécanismes de l'hypotension postprandiale font intervenir des anomalies de la circulation splanchnique en réponse à l'absorption des nutriments, et en particulier des glucides^[42], justifiant des approches thérapeutiques spécifiques (fragmentation des repas, diminution de l'apport en hydrates de carbone, etc.). Il est à noter que l'hypotension post-prandiale s'avère souvent associée à l'HO dans le cadre des dysautonomies mais peut parfois s'observer isolée, en particulier chez le sujet âgé (Fig. 2). Enfin, l'hypotension post-prandiale augmente le risque de décès chez le sujet âgé^[43].

Syndrome de tachycardie posturale

Le syndrome de tachycardie posturale (POTS) est évoqué devant la constatation d'une FC qui augmente de plus de 30 bpm lors du lever ou dépasse 120 bpm sans chute concomitante de la pression artérielle^[44]. Ce syndrome très fréquent peut survenir au décours d'un alitement prolongé, d'un état de déshydratation modérée, ou être induit par les médicaments. Bien que des anomalies du retour veineux, secondaires à une mutation du transporteur NET localisée au niveau des membres inférieurs, aient été décrites^[45], le POTS est le plus souvent considéré comme idiopathique. Les manifestations cliniques du POTS ne sont pas spécifiques (asthénie, fatigabilité, anxiété, etc.) en dehors des palpitations ou de la sensation de tachycardie lorsqu'elle est perçue (Fig. 3).

Syncope vagale

Leur reconnaissance est en général aisée dès l'interrogatoire devant un malaise ou une perte de connaissance précédée de symptômes caractéristiques tels que nausées, fatigue survenant lors de l'orthostatisme et dans des circonstances favorisant (chaleur, stress, etc.). Un test sur table d'inclinaison mettant en

évidence au moment du malaise une bradycardie et/ou une chute tensionnelle confirme le diagnostic. Dans certains cas, il peut être nécessaire de sensibiliser le test d'inclinaison par l'administration de médicaments (isoprénaline, trinitrine). En cas de doute, il faut éviter les tests pharmacologiques qui peuvent déclencher des effets indésirables graves chez les patients âgés souffrant d'HO associée à une dysautonomie.

Diagnostic étiologique

Une fois confirmé le diagnostic d'HO et afin d'envisager une approche rationnelle de sa prise en charge thérapeutique, il convient d'en préciser au mieux le mécanisme.

Cause curable

Outre l'interrogatoire à la recherche des circonstances de survenue de l'HO (alitement prolongé, déshydratation, etc.), des antécédents médicaux ou de la prise de médicaments impliqués dans la survenue d'HO (cf. infra), l'examen clinique et des examens biologiques simples recherchent l'existence de causes simples : varices importantes des membres inférieurs, anémie, etc. Un bilan biologique minimal est également utile (fonction rénale, numération formule sanguine, ionogramme, etc.) avant tout traitement.

Atteinte du fonctionnement du système nerveux autonome

Nous n'évoquons ici que les tests permettant d'affirmer l'existence d'une HO « neurogène », c'est-à-dire s'intégrant dans le cadre complexe d'anomalies de fonctionnement primitives ou secondaires du SNA^[46,47]. On peut noter qu'aucune des définitions actuelles de l'HO ne prend en compte les variations de la FC. Certains des tests décrits ci-dessous peuvent être réalisés simplement au lit du malade alors que d'autres nécessitent un laboratoire spécialisé. L'ensemble de ces tests repose pour l'essentiel sur l'analyse des variations de la FC et de la pression artérielle au repos et lors d'épreuves dynamiques. Bien standardisés, ces tests ont été décrits au départ pour l'exploration, le diagnostic et la quantification de la dysautonomie liée au diabète^[48]. Ces tests simples permettent de détecter l'existence d'une dysautonomie mais sont relativement peu adaptés à l'analyse quantitative. En se basant sur les mêmes tests dynamiques, l'équipe de la Mayo Clinic a développé une échelle plus sophistiquée d'utilisation nécessitant en plus la mesure de la sécrétion sudorale^[49].

L'interprétation des réponses aux cinq tests majeurs décrits ci-après suppose l'existence de normes validées dans les conditions pratiques de réalisation et il est donc impossible de donner ici des valeurs normales. Elle ne peut être faite que par l'investigateur et doit tenir compte des médicaments en cours au moment de l'exploration (cf. infra), des difficultés techniques éventuelles, ainsi que de la qualité de la participation du patient. Ainsi, la réalisation de la manœuvre de Valsalva, de l'épreuve de respiration ample ou même de la contraction isométrique de l'avant-bras s'avère souvent difficile, voire impossible, chez des patients souffrant de troubles cognitifs ou praxiques. De plus, l'existence de troubles du rythme perturbant l'analyse des signaux de FC (extrasystoles fréquentes, fibrillation auriculaire) rend parfois l'analyse impossible.

Tests réalisables au lit du malade

Ces tests ne nécessitent qu'un matériel simple, habituellement disponible dans le cadre d'une activité médicale courante. Ces tests simples, visant à préciser le comportement de la FC face à la chute tensionnelle, sont essentiels car ils permettent d'identifier facilement les hypotensions orthostatiques dites « neurogènes », c'est-à-dire liées à un dysfonctionnement du système nerveux autonome.

Mesure de l'arythmie respiratoire en ventilation contrôlée. La FC s'accélère en fin d'inspiration et se ralentit à l'expiration (Fig. 4). Cette modulation s'exerce par l'intermédiaire des nerfs vagues (dépendance parasympathique). L'importance de cette variation dépend de l'amplitude et du rythme respiratoire (majorée en cas de respiration ample et lente), elle diminue avec

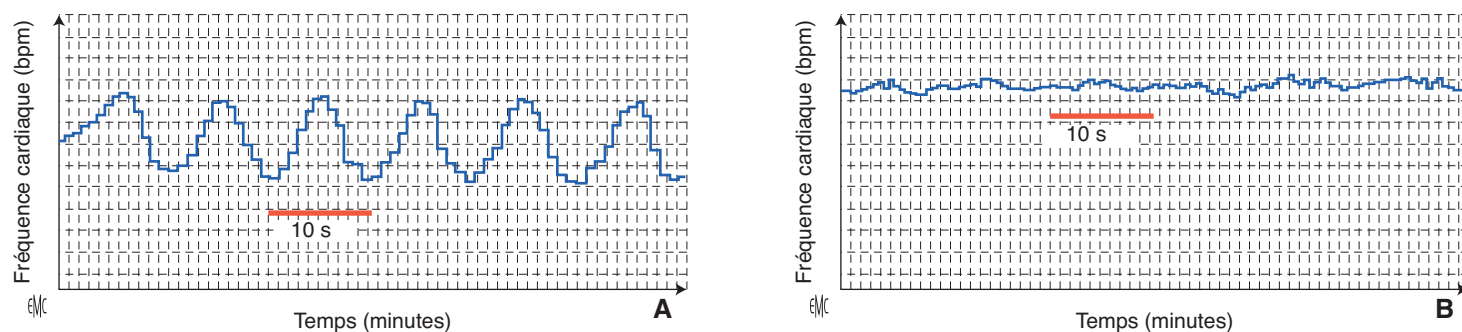


Figure 4. Épreuve de respiration ample (6 cycles/min pendant 1 minute) chez un sujet sain (A) et un patient diabétique présentant une neuropathie autonome cardiaque (B). L'échelle de fréquence est la même entre les deux courbes. On note chez le diabétique une fréquence cardiaque de base plus élevée et surtout une disparition quasi complète des fluctuations de la fréquence au cours de l'épreuve.

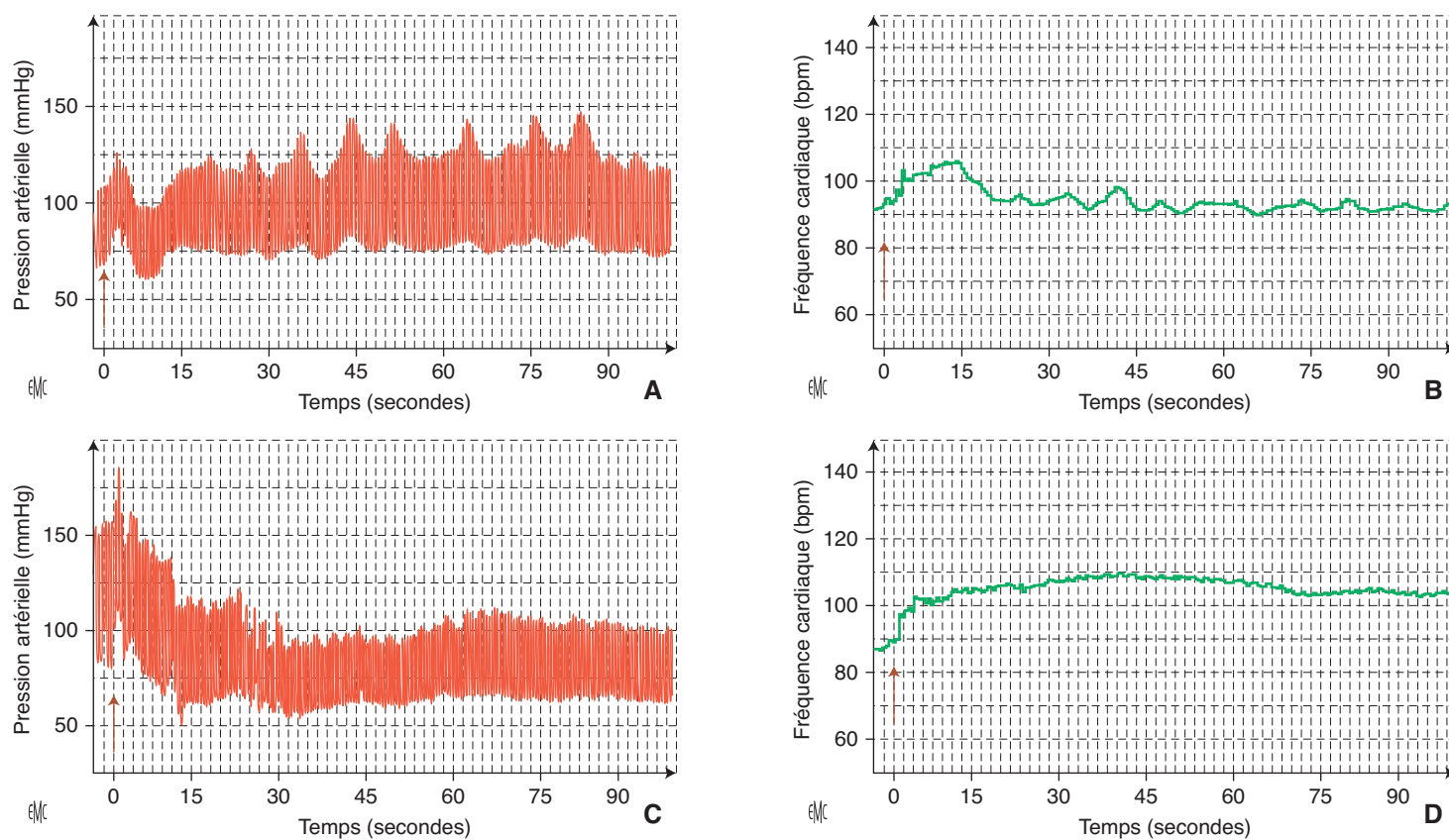


Figure 5. Évolution de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque chez un sujet sain (A, B) et chez un patient souffrant d'hypotension orthostatique neurogène (C, D) lors d'un lever actif (flèche). Noter l'évolution diphasique de la fréquence cardiaque chez le sujet sain avec une accélération précoce maximale aux alentours de la 15^e seconde suivie d'un ralentissement maximal à la 30^e seconde. Chez le sujet dysautonomique, cet aspect diphasique est absent.

l'âge. Le patient respire durant 1 minute à raison de 6 cycles respiratoires/min. Ce test simple peut être réalisé à l'aide d'un électrocardiogramme ou encore durant un examen électromyographique.

Analyse des variations immédiates de la FC (rapport 30/15) lors du lever actif. Pour ce test il faut disposer soit d'un appareillage permettant l'enregistrement battement par battement de la pression artérielle et de la fréquence, soit coupler la mesure de la pression artérielle à un enregistrement de l'ECG. Après un repos suffisant en position couchée, un lever actif est réalisé en moins de 5 secondes. S'installe rapidement une accélération cardiaque (maximale autour du 15^e battement) suivie d'une bradycardie relative (autour du 30^e battement) (Fig. 5). Ceci est exprimé par le rapport 30/15 qui correspond à la valeur maximale de l'intervalle RR aux alentours du 30^e battement sur la valeur minimale obtenue aux alentours du 15^e battement (tachycardie maximale). Ce rapport diminue avec l'âge. Pour mémoire, le test de lever actif permet

également d'apprécier les variations de pression artérielle lors du passage à l'orthostatisme et en particulier de poser le diagnostic d'HO ou de POTS.

Tests nécessitant des moyens spécifiques

Il s'agit de tests qui, le plus souvent, ne peuvent être réalisés que dans un laboratoire spécifique soit en raison de dangers potentiels pour le patient, soit car ils imposent un équipement particulier.

Manœuvre de Valsalva (Fig. 6). Au cours de cette épreuve le patient doit souffler à glotte fermée en maintenant une pression équivalente à 40 mmHg pendant 15 secondes. Les variations de la pression artérielle reflètent la réponse vasomotrice d'origine sympathique, et celles de la FC, caractérisées par une tachycardie puis une bradycardie relative (permettant le calcul du rapport de Valsalva), sont essentiellement sous dépendance parasympathique. Le rapport de Valsalva diminue aussi avec l'âge. La manœuvre de Valsalva ne doit être réalisée que dans des conditions de sécurité

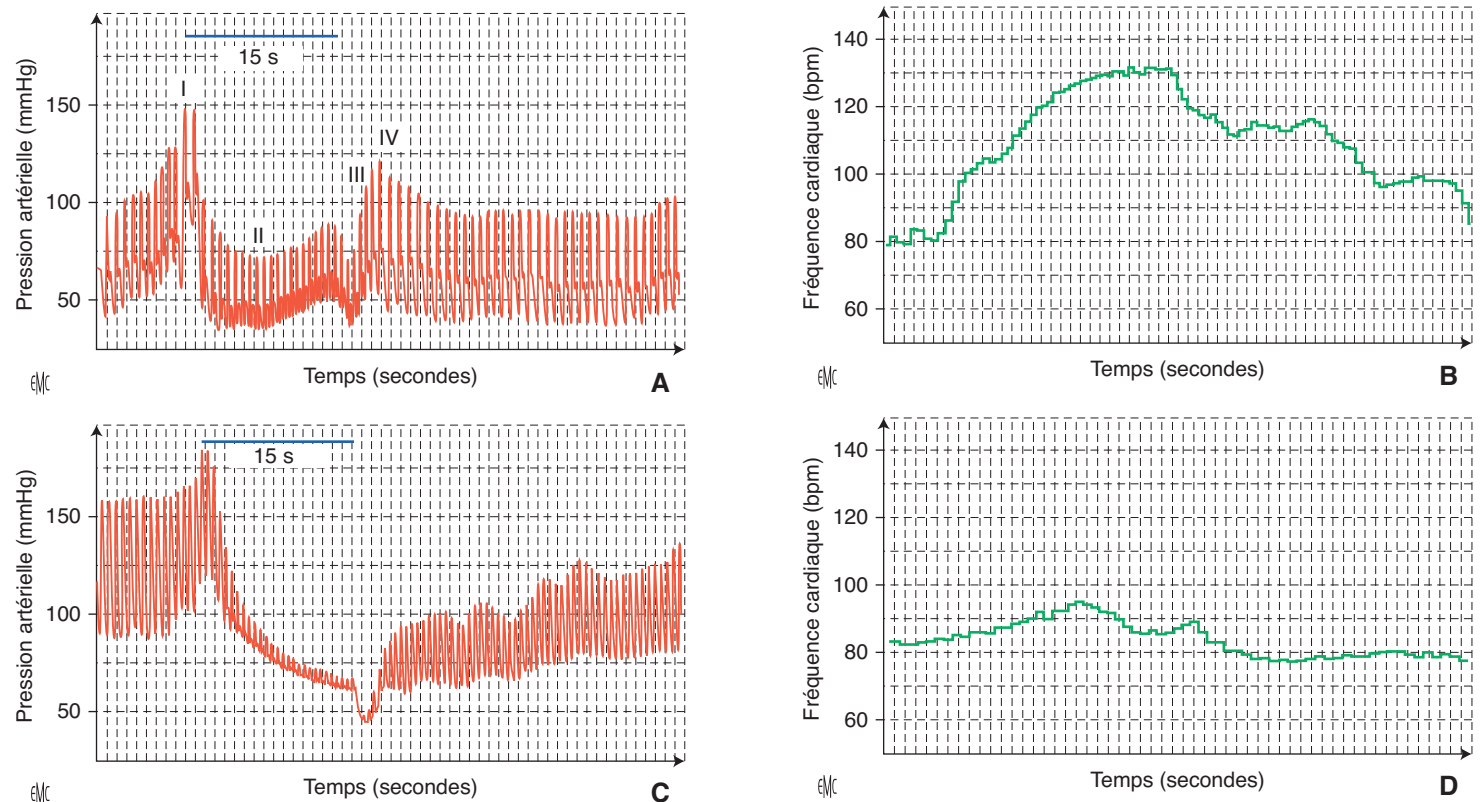


Figure 6. Évolution de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque lors d'une manœuvre de Valsalva (15 secondes, 40 mmHg) chez un sujet sain (A, B) et un sujet dysautonomique (C, D). Chez le sujet dysautonomique, le comportement de la pression artérielle est anormal avec absence de stabilisation de la pression en cours d'effort expiratoire, récupération lente et progressive à l'issue de la manœuvre sans rebond hypertensif. Par rapport au sujet normal, les modifications de la fréquence cardiaque sont émoussées.

strictes : patient en position allongée, surveillance continue de la pression artérielle et présence obligatoire d'un médecin. En effet, en cas d'atteinte du SNA, une chute trop importante de la pression artérielle en cours d'effort expiratoire peut être responsable d'une syncope ou de phénomènes de vol sanguin coronaire (crise d'angor) ou rétinien (la manœuvre de Valsalva est contre-indiquée en cas de rétinopathie diabétique non stabilisée).

Test d'inclinaison sur table basculante (tilt-test). Il nécessite un matériel spécifique (table avec appui podal, dispositif de mise en sécurité du patient en cas de syncope, appareils de mesure de la pression et de la fréquence et présence de personnel médical). Le sujet est progressivement incliné à +80° et remis immédiatement en position allongée en cas d'hypotension artérielle significative (pression artérielle systolique < 80 mmHg) et/ou de signes cliniques. Sont étudiées la symptomatologie clinique, les variations de pression artérielle et de FC. Le test sur table basculante permet de préciser les signes cliniques d'intolérance à l'orthostatisme et de rechercher et de caractériser une hypotension artérielle orthostatique, une tachycardie posturale mais aussi les troubles orthostatiques d'origine « vagale ». La sensibilisation du tilt-test par une perfusion d'isoprénaline ou la prise de trinitrine doit être évitée en cas dysautonomie.

Contraction isométrique de l'avant-bras (hand grip). La réponse pressive (sous dépendance sympathique) est étudiée lors d'une épreuve de contraction isométrique de l'avant-bras à 30 % de la force maximale à l'aide d'un dynamomètre maintenu dans la main. Sont calculées les variations des pressions artérielles systolique et diastolique en fin de test. Une augmentation d'au moins 15 mmHg de la pression artérielle diastolique est en général considérée comme une réponse normale. Ce test est de réalisation parfois difficile chez les patients ayant des déformations de la main ou des doigts ou une diminution de la force musculaire. En cas de difficultés techniques ou d'interprétation, le test de contraction isométrique peut être complété ou remplacé par un test au froid ou *cold pressor test* (étude de la réponse pressive, sous dépendance sympathique, lors de l'immersion de la main droite

du sujet jusqu'au poignet dans de l'eau glacée entre 0° et 4° pendant 2 minutes) ou par un test de stress mental (en général calcul mental).

Autres explorations utiles au diagnostic positif

Variations du diamètre pupillaire. La pupille reçoit une innervation du SNA. L'étude des variations du diamètre pupillaire lors de l'exposition à la lumière fait partie des gestes cliniques simples à réaliser pour la détection d'une atteinte du contingent parasympathique du SNA. On peut également s'aider de tests pharmacologiques précisant l'intégrité des terminaisons nerveuses ou des récepteurs végétatifs au niveau de l'œil. Le test à la cocaïne (solution à 3 %) détermine normalement une mydriase qui sera absente en cas de lésion de la voie sympathique efférente, les tests à la pilocarpine ou à la phényléphrine évaluent la sensibilité des récepteurs muscariniques et adrénérgiques de l'iris. L'usage de ces tests reste cependant limité par des difficultés de quantification des réponses qui requiert, pour être fiable, un appareillage adapté.

Enregistrement ambulatoire de la pression artérielle. Il permet d'identifier avec une forte probabilité une dysautonomie lorsqu'il met en évidence une variabilité anormalement élevée de la pression artérielle durant la période diurne et une perte du cycle nyctéméral de la pression artérielle. On observe parfois d'authentiques hypertensions artérielles de décubitus dont il faudra tenir compte pour l'approche thérapeutique de l'HO (Fig. 7). L'enregistrement ambulatoire de la pression artérielle n'est cependant réellement utile que couplé à un journal des activités permettant de relier les variations de la pression artérielle à des événements cliniques. Idéalement, il faut utiliser des systèmes comportant un capteur permettant de relier les valeurs de pression à la position du patient. Cet examen s'avère de réalisation parfois problématique chez les patients ayant des troubles cognitifs ou des mouvements anormaux (tremblements ou dyskinesies associées à la MP). Des troubles du sommeil liés au moniteur de pression peuvent être à l'origine de faux positifs.

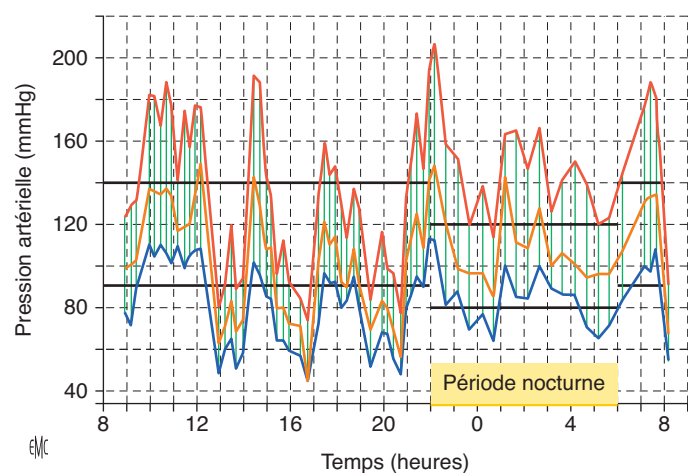


Figure 7. Enregistrement ambulateur de la pression artérielle chez un patient dysautonomique et mettant en évidence une labilité augmentée de la pression artérielle durant la période diurne et une hypertension artérielle de décubitus nocturne.

Dosage des catécholamines plasmatiques. Ce dosage n'est disponible que dans certains laboratoires spécialisés et impose un prélèvement dans des conditions strictes sous peine de résultats ininterprétables (régime alimentaire dans les 48 heures précédant la mesure [abstention de bananes, vanille, café, thé, etc.], mise en place d'un cathéter au moins 30 minutes avant le prélèvement, traitement immédiat des échantillons sanguins pour éviter une dégradation des catécholamines par la lumière). Il permet d'affirmer l'existence d'une dysautonomie lorsqu'il n'y a pas d'augmentation significative du taux plasmatique de noradrénaline lors d'un prélèvement réalisé après 5 minutes d'orthostatisme. Dans certains cas ce dosage permet d'approcher la localisation de la lésion par les taux de catécholamines plasmatiques de base (cf. infra).

Mécanisme lésionnel

Une fois porté le diagnostic positif d'atteinte du fonctionnement du SNA, il convient parfois d'essayer de préciser le niveau lésionnel par des approches appropriées. Cette étape n'est pas systématique, et en particulier n'a pas d'intérêt lorsque la cause du désordre végétatif est évidente ou de mécanisme bien décrit. En pratique, la question se pose surtout dans le cadre du diagnostic différentiel des syndromes parkinsoniens, aux phases initiales de la maladie. Trois approches permettant de comprendre l'éventail des moyens d'exploration du SNA sont décrites ci-dessous.

Dosage des catécholamines au repos

L'analyse du taux basal de noradrénaline permet de distinguer les atteintes préganglionnaires de la voie orthosympathique où la concentration plasmatique de la catécholamine est habituellement normale, des atteintes postganglionnaires où elle s'avère souvent diminuée. Cependant, la relative variabilité individuelle des taux de catécholamines plasmatiques et leur dépendance à l'âge font de leur dosage un argument indirect insuffisant et des examens plus adaptés sont le plus souvent nécessaires.

Imagerie de l'innervation autonome cardiaque

Le ^{123}I -métaiodobenzylguanidine (MIBG) est un analogue de synthèse de la guanéthidine. Capté par les transporteurs spécifiques de la noradrénaline et concentré dans les terminaisons sympathiques postganglionnaires, ce radiopharmaceutique permet de visualiser la qualité et la distribution de l'innervation sympathique cardiaque^[50]. Ainsi, lors d'une atteinte « centrale » ou préganglionnaire, la scintigraphie au MIBG s'avère normale alors que lors d'une atteinte postganglionnaire la fixation est diminuée, voire absente (Fig. 8). Des anomalies de la fixation ont été montrées au cours des dysautonomies de la MP ou associées à une

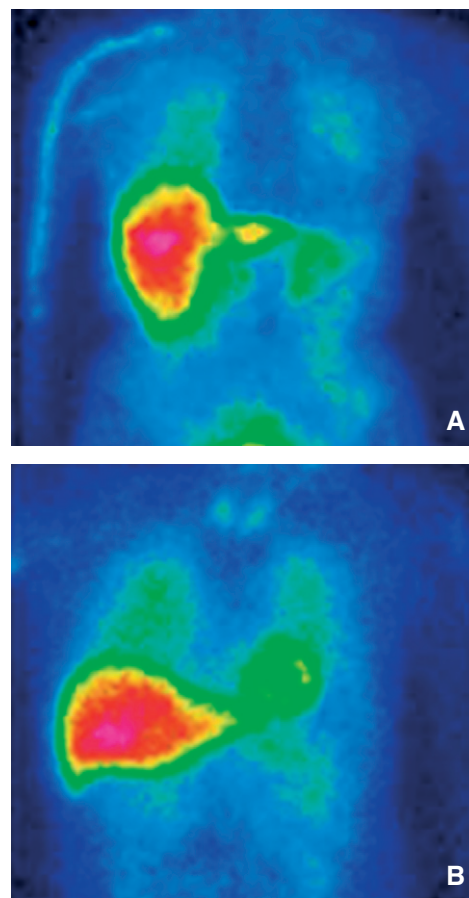


Figure 8. Scintigraphie cardiaque au ^{123}I -métaiodobenzylguanidine chez deux patients souffrant d'hypotension orthostatique associée à un syndrome parkinsonien. Chez le patient souffrant de maladie de Parkinson (A), il existe une diminution très importante de la fixation cardiaque du radiopharmaceutique témoignant d'une lésion des fibres sympathiques post-ganglionnaires. Chez le patient souffrant d'atrophie multisystématisée (B), la fixation est à considérer comme normale, et indique l'origine préganglionnaire de l'anomalie conduisant à l'hypotension orthostatique.

démence à corps de Lewy diffus^[51], des neuropathies végétatives diabétiques^[52] ou de l'amylose^[53] par exemple. Des méthodes similaires mais utilisant la tomographie par émission de positons (PET) sont parfois utilisées^[54].

Test à la clonidine

Cet agoniste alpha2-adrénergique détermine, par une action au niveau central, une augmentation de la sécrétion de l'hormone de croissance (GH). Le test consiste en une perfusion de courte durée, sous surveillance constante de la pression artérielle, d'une dose unique de clonidine suivie de prélèvements étagés dans le temps pour le dosage de la GH^[55]. Une augmentation des taux de GH est observée dans les lésions se situant au niveau de la moelle ou en dessous, alors qu'elle est absente dans les lésions centrales^[56].

■ Causes

Les différentes étiologies de l'HO décrites dans ce chapitre, sont présentées sous forme de grands tableaux cliniques correspondant aux situations rencontrées dans la pratique. Ce choix ne repose donc pas sur les classifications habituelles (Tableau 4) et explique que seules les situations les plus fréquentes sont discutées.

Causes médicamenteuses

De très nombreux médicaments ayant été imputés dans la survenue d'une HO^[57,58], la recherche d'une cause médicamenteuse doit être systématique car l'HO est dans ce cas curable. Cependant

Tableau 4.

Médicaments disponibles en France et utilisés dans le traitement de l'hypotension orthostatique (HO). Les niveaux de preuve et les recommandations proviennent de l'European Federation of Neurological Societies (EFNS) [29] ou sont proposés par l'auteur^a en tenant en compte les données cliniques publiées.

	AMM pour HO en France	Niveau de preuve	Recommandation
Fludrocortisone	Non	III, IV	C
Midodrine	Oui	I	A
Heptaminol	Oui	IV	C ^a
Yohimbine	Oui	III, IV	C ^a
Cafédrine/théodrine	Oui	IV	C ^a
Octréotide	Non	III	C
Étiléfrine	Oui	IV	C ^a
Dihydroergotamine	Oui	III, IV	C
Desmopressine	Non	IV	C
Érythropoïétine	Non	III	C

AMM : autorisation de mise sur le marché.

la prévalence de l'HO médicamenteuse a rarement été correctement étudiée. Dans une étude ayant mesuré la fréquence d'une tension artérielle basse (< 125/65 mmHg) dans une population de 1 748 sujets de plus de 75 ans, plus de 60% des participants étaient consommateurs d'au moins un médicament susceptible de déterminer une HO. Dans une population de 505 sujets d'âge similaire [59], on retrouve une HO chez 55% et la consommation d'au moins un médicament responsable d'HO dans 58% des cas (il s'agissait le plus souvent d'un diurétique, d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion [IEC] ou d'un alphabloquant).

Hypotension orthostatique des syndromes parkinsoniens

Parmi les nombreuses affections de ce groupe, les maladies dégénératives parfois regroupées sous le terme de « synucléinopathies » s'accompagnent fréquemment de désordres végétatifs marqués et d'HO (MP, AMS). Dans d'autres affections parfois qualifiées de « taupathies » (paralysie supranucléaire progressive, dégénérescence corticobasale, etc.), les anomalies rencontrées sont mineures. La découverte d'une HO au cours d'un syndrome parkinsonien pose plusieurs problèmes :

- le diagnostic étiologique de l'affection neurologique surtout à la phase initiale car la présentation clinique est souvent très voisine ;
- le caractère neurogène ou non de l'HO car de nombreux médicaments destinés au traitement des troubles moteurs (antiparkinsoniens) ou non moteurs (alphabloquants à visée urinaire par exemple) peuvent avoir un impact sur la régulation de la pression artérielle à l'orthostatisme.

Maladie de Parkinson

La MP est une affection dégénérative fréquente du système nerveux central caractérisée par des troubles moteurs (akinésie, tremblement de repos, rigidité) et une dépopulation neuronale dopaminergique dans la substance noire. À côté des troubles moteurs, d'autres manifestations cliniques ont été identifiées parmi lesquelles la dysautonomie reste sans doute la plus fréquente [60]. Pour l'HO, les données disponibles sont parfois controversées car, jusqu'à il y a peu, la présence d'une HO associée à un syndrome parkinsonien était souvent considérée comme un critère d'exclusion de MP idiopathique. Cependant, une analyse des données de la littérature retrouve une HO chez 41% des patients parkinsoniens [61]. Ce chiffre est cohérent avec les

données françaises qui retrouvent une HO dans 58% d'une série de 91 patients souffrant de MP [38]. Dans cette série, l'HO était symptomatique chez 20% des patients.

Deux mécanismes, souvent mêlés, peuvent rendre compte de l'HO chez le patient parkinsonien : la maladie elle-même et le médicament.

Rôle de la maladie

La perte des neurones dopaminergiques et la présence de corps de Lewy dans la « zona compacta » de la substance noire restent la caractéristique de la MP. Cependant, ces lésions s'observent également dans les régions impliquées dans le contrôle des fonctions végétatives (hypothalamus, cervelet, noyau dorsal moteur du vague et colonne intermédiolatérale de la moelle épinière) et pour le système nerveux périphérique, dans les ganglions sympathiques. Ainsi, les parkinsoniens souffrant d'HO ont une diminution de l'activité de la voie efférente orthosympathique postganglionnaire avec des taux bas de noradrénaline et une hypersensibilité de dénervation des récepteurs adrénergiques. La scintigraphie ¹²³I-MIBG ou le PET ¹⁸F-fluorodopamine [62], retrouvent une diminution des capacités de captation des terminaisons sympathiques à destinée cardiaque (Fig. 8).

Rôle des médicaments

Tous les médicaments antiparkinsoniens renforçant la transmission dopaminergique peuvent perturber l'homéostasie cardiovasculaire et l'adaptation de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque lors de l'orthostatisme. La lévodopa et les agonistes dopaminergiques diminuent la pression artérielle en agissant à la fois par des mécanismes centraux et périphériques. Au niveau périphérique, ils induisent une vasodilatation des lits splanchniques et rénaux. Ils diminuent l'activité des zones vasopressives du tronc cérébral et la libération des catécholamines à partir des terminaisons nerveuses par l'intermédiaire de récepteurs dopaminergiques présynaptiques. Les effets des antiparkinsoniens sont souvent considérés comme transitoires et ne posant problème que lors de l'introduction ou de la modification de dose du médicament. Ce point de vue est remis en question par de nombreuses études tant pour la lévodopa [63-65] que pour les agonistes dopaminergiques [66, 67]. Les inhibiteurs de la monoamine oxydase B (MAO-B) [68-70] et les inhibiteurs de la catécho-O-méthyltransférase (COMT) [71] altèrent également les réponses cardiovasculaires végétatives chez les patients parkinsoniens et augmentent le risque d'HO en augmentant les effets de la lévodopa.

Atrophies multisystématisées

Autrefois dénommée syndrome de Shy-Drager, il s'agit d'une affection neurodégénérative rare de mauvais pronostic [72] dont la prévalence est d'environ 1,9 à 4,9 cas pour 100 000 personnes [73]. Sur le plan clinique elle associe à divers degrés, un syndrome parkinsonien, une atteinte pyramidale, un syndrome cérébelleux et une atteinte dysautonomique souvent majeure. La présence d'une HO fait partie des critères diagnostiques de l'AMS [74] et constitue un item de l'échelle d'évaluation de l'AMS [75]. Il n'est donc pas étonnant que l'HO se retrouve chez plus de 95% de ces patients. Le mécanisme de la dysautonomie comprend une atteinte centrale ainsi que le montre par exemple la normalité de la fixation cardiaque de la MIBG (Fig. 8).

Hypotension orthostatique associée à une démence

Le lien controversé entre déclin cognitif et HO a déjà été évoqué. En fonction des données récentes, les altérations cognitives ne sont pas la conséquence de l'HO mais une manifestation souvent précoce des démences associées à la présence de corps de Lewy corticaux [18-20].

Dans ce contexte, la démence à corps de Lewy (DCL) ou maladie des corps de Lewy diffus pose problème. Sa prévalence se situe aux alentours de 0,7% de la population âgée d'au moins 65 ans [76]. L'évolution et l'altération de la qualité de vie seraient similaires à celles de la maladie d'Alzheimer, voire plus sévères et plus rapides.

Selon les critères diagnostiques en vigueur, l'existence de chutes, de syncope et de pertes de connaissance sont des éléments en faveur du diagnostic lorsqu'existe en plus des troubles cognitifs fluctuants et des hallucinations visuelles ainsi que des signes parkinsoniens. L'existence d'une dysautonomie au cours de la DCL est bien établie avec une répartition des lésions histologiques [77, 78] et une atteinte autonome postganglionnaire authentifiée par la scintigraphie cardiaque MIBG [79]. L'importance de l'atteinte autonome a d'ailleurs amené à réviser les critères diagnostiques de la DCL pour inclure dysautonomie et anomalies de la scintigraphie MIBG [80]. L'imagerie sympathique cardiaque est maintenant proposée pour le diagnostic différentiel des démences. En effet dans les démences type Alzheimer, la fixation cardiaque de la MIBG est décrite comme étant normale [81, 82].

L'HO chez ces patients a une prévalence très variable estimée en moyenne à 37,9% à partir de quatre séries de taille limitée comportant au total 116 patients : 8,1% dans la série de Kosaka [83], 40% dans l'étude de Ballard et al. [84], 50% dans l'étude de Thaisethawatkul et al. [85] et 66% dans l'étude de Horimoto et al. [86]. Outre l'HO, l'existence d'une dysautonomie peut en partie rendre compte du risque d'effets indésirables cardiaques des médicaments anticholinestérasiques utilisés pour le traitement des troubles cognitifs.

Hypotension orthostatique des lésions médullaires

Une HO, dans le cadre d'une atteinte des voies sympathiques, peut s'observer dans nombre d'affections comportant une atteinte médullaire. C'est le cas de la sclérose latérale amyotrophique [87], des tumeurs médullaires et/ou du tronc cérébral [88] ou plus fréquemment de la carence en vitamine B₁₂ [89, 90] ou de la sclérose en plaques [91].

Les lésions traumatiques médullaires sont également fréquemment à l'origine d'une « hypotension orthostatique » qui peut poser de difficiles problèmes d'ordre thérapeutique. Dans ce contexte, les perturbations tensionnelles s'expliquent par la déconnexion des centres médullaires sympathiques en dessous de la lésion. L'importance de la chute tensionnelle lors de la verticalisation varie selon le niveau métamérique et l'ancienneté de la lésion. D'une part, plus la lésion est « haute », plus la quantité de territoires vasculaires dépourvus de régulation sympathique augmente et les centres sympathiques à destinée cardiaque peuvent être atteints. D'autre part, à la phase chronique, les chutes tensionnelles alternent avec des épisodes hypertensifs paroxystiques spontanés ou déclenchés par des stimuli cutanés ou viscéraux. Ces épisodes hypertensifs reflètent l'hyperactivité des centres médullaires situés au-dessous de la lésion.

La prise en charge rapide de l'hypotension du traumatisé médullaire est essentielle afin de favoriser la rééducation fonctionnelle. Elle fait appel aux traitements habituels de l'HO orthostatique et doit être adaptée en fonction de l'évolution des symptômes ainsi que de la rééducation et/ou du degré d'autonomie.

Hypotension orthostatique et polyneuropathies périphériques

De nombreuses polyneuropathies périphériques peuvent s'accompagner d'une dysfonction végétative. Dans ce contexte particulier, la mise en évidence d'une atteinte autonome, associée à l'analyse du mode évolutif et aux données de l'exploration électrophysiologique, permet d'orienter le diagnostic [92].

Diabète

La neuropathie autonome diabétique est une complication fréquente du diabète. Elle concernerait selon les études 30% à 60% des diabétiques. La physiopathologie de l'atteinte des nerfs végétatifs au cours du diabète est multifactorielle, mettant en jeu de nombreux mécanismes métaboliques, immunologiques, nutritionnels et microvasculaires.

Pour le diabète de type 1, deux études utilisant la définition actuelle de l'HO retrouvent une prévalence variable de celle-ci. L'étude EURODIAB IDDM a inclus 3 007 patients diabétiques de

type 1 (âge moyen : 32,7 ± 10,2 ans ; durée moyenne du diabète : 14,7 ± 9,3 ans) et retrouve une HO chez 18% des patients [93]. L'étude de Low et al. [94], a inclus 83 patients (âge moyen : 50,9 ± 14,7 ans ; durée moyenne de la maladie : 24,3 ± 11,1 ans) et retrouve une HO chez 8,4% des patients. Pour le diabète de type 2, on dispose de trois études récentes [94-96] ayant inclus au total 769 patients diabétiques de type 2 (âge : 60 ± 11 ans ; durée d'évolution de la maladie : 11 ± 7 ans). Une HO est retrouvée chez 14,7 ± 11,9% (7,4%-28,4%) des patients sans relation claire avec l'âge ou la durée d'évolution de la maladie.

La neuropathie autonome doit être considérée comme un marqueur pronostique du diabète modifiable par l'amélioration de l'équilibre glycémique. Parallèlement, son étude trouve son intérêt dans la prévention du risque anesthésique et l'adaptation du traitement médicamenteux, surtout s'il existe un allongement du QTc associé. De nombreuses études ont pu montrer de façon très significative une altération de la morbidité et de la qualité de vie des patients atteints par rapport à la population diabétique indemne de neuropathie autonome. Un dépistage systématique et précoce est donc justifié dans le suivi des patients diabétiques. Des recommandations sur les méthodes de dépistage à mettre en œuvre ont été publiées par l'Association de Langue Française pour l'Étude du Diabète et des Maladies Métaboliques (ALFEDIAM) [26]. Compte tenu de la prévalence du diabète, un développement particulier des différents aspects cliniques et des conséquences pour la prise en charge de ces patients s'impose.

Dysautonomie cardiovasculaire

Elle survient volontiers précocement dans l'évolution du diabète et son expression clinique est pauvre dans la plupart des cas. L'intensification thérapeutique peut permettre de ralentir l'évolution de cette pathologie, et d'entraîner une amélioration des signes infracliniques aux stades précoces. Une proportion plus faible de patients diabétiques développe une forme symptomatique tardive, souvent très invalidante et à ce stade définitive. L'incidence de l'ischémie myocardique silencieuse, plus importante dans la population des diabétiques présentant une dysautonomie cardiovasculaire que dans la population des diabétiques non dysautonomiques explique que celle-ci se situe au premier rang des préoccupations.

Autres atteintes végétatives au cours du diabète

La gastroparésie toucherait environ 30% de l'ensemble de la population diabétique dont la moitié ne présente aucun symptôme. Dans les formes sévères, outre une altération de qualité de vie, peuvent survenir des difficultés d'alimentation aboutissant parfois à la dénutrition. Au stade ultime, la gastroparésie nécessite hospitalisation et alimentation entérale par sonde gastrique ou gastrostomie. La gastroparésie peut être responsable d'une instabilité glycémique et rendre compte d'un risque plus important d'hypoglycémie sévère. Plusieurs équipes ont pu montrer l'absence de relation entre gastroparésie et neuropathie autonome cardiaque.

Les troubles du transit intestinal sont surtout représentés par une diarrhée chronique dont la prévalence se situe entre 8% et 22% des patients. La metformine peut, surtout chez les diabétiques de type 2 déterminer une diarrhée, même en l'absence de dysautonomie.

Les manifestations végétatives vésicales facilitent la survenue d'épisodes infectieux. L'utilisation de médicaments des troubles sexuels chez le diabétique dysautonomique augmente le risque d'effets indésirables cardiovasculaires des inhibiteurs de la phosphodiesterase de type V. L'hyperhidrose plantaire favorise les mycoses et les plaies du pied.

Amylose

Ne sont évoquées ici que les formes héréditaires dont la plus fréquente est celle liée à la mutation Val30Met du gène codant pour la transthyréine [97]. D'une part, c'est la forme la plus fréquemment rencontrée et, d'autre part, elle s'associe à une neuropathie autonome souvent sévère et parfois inaugurale ainsi qu'à des complications rénales et cardiaques rendant compte d'une forte mortalité et d'une durée de vie moyenne de 10,8 ans après le début

des manifestations cliniques. Dans une série française^[98], la dysautonomie est présente chez la totalité des 45 patients de l'étude et se manifeste par une HO dans 33,3 % des cas. Les lésions rénales et cardiaques compliquent la prise en charge thérapeutique de l'HO de ces patients. La transplantation hépatique qui réduit significativement la mortalité n'a aucune influence sur la fréquence et la sévérité de l'HO.

Hypotension orthostatique et dysautonomies progressives isolées

La dysautonomie pure progressive (*pure autonomic failure* [PAF] des Anglo-Saxons), également connue sous le nom de syndrome de Bradbury-Eggleston, est une affection sporadique, d'évolution progressive débutant en général vers la soixantaine. La prévalence de la PAF n'est pas connue bien qu'elle soit moins élevée que celle des AMS. La durée d'évolution de la maladie (9-32 ans) est plus longue que celle des AMS^[99]. Sur le plan clinique, la PAF se caractérise par une atteinte isolée du SNA, marquée essentiellement par une HO neurogène et à un moindre degré par des troubles vésicosphinctériens ou sexuels. Le traitement symptomatique est pour l'essentiel celui de l'HO responsable de chutes et de syncopes éventuellement traumatiques. Sur le plan histologique, la PAF se caractérise par la présence de corps de Lewy^[100] au niveau des neurones du SNA du tronc cérébral et des neurones pré- et postganglionnaires des nerfs sympathiques et parasympathiques à destinée vasculaire (rendant compte de l'HO) et cardiaque (expliquant le risque accru de mort subite par trouble du rythme). La parenté des lésions histologiques et la description, non rare au cours de l'évolution, de l'apparition de troubles moteurs fait actuellement considérer l'existence d'un continuum entre PAF, MP et maladie des corps de Lewy^[101].

Ganglionopathies végétatives auto-immunes

Ces affections sont connues depuis longtemps mais ont bénéficié récemment d'un regain d'intérêt avec la mise en évidence d'anticorps antirécepteurs nicotiques ganglionnaires^[102]. Ces autoanticorps perturbant la transmission nerveuse au niveau des ganglions végétatifs rendent compte du tableau clinique qui est celui d'une atteinte diffuse, sévère (pandysautonomie) aiguë ou subaiguë du SNA^[103]. Il existe également des formes d'installation progressive et chronique qui peuvent être confondues avec une dysautonomie primitive isolée. Parmi les manifestations les plus fréquemment rencontrées figurent les troubles digestifs (gastroparésies, constipation, occlusion), cardiovasculaires (HO) et ophtalmologiques (pupilles toniques).

Le traitement dépasse celui de l'HO et fait appel aux échanges plasmatiques, aux immunoglobulines et éventuellement aux immunosuppresseurs.

■ Traitement de l'hypotension orthostatique

Moyens

Moyens non médicamenteux

Comme les médicaments restent la cause la plus fréquente d'HO, la recherche et l'arrêt de tous les médicaments qui pourraient induire ou aggraver une HO semblent nécessaires^[104]. Par ailleurs, l'éducation du patient visant à reconnaître les symptômes annonçant la chute tensionnelle ou à l'éviter (décomposition du lever, évitement de la station debout prolongée, de l'exposition aux ambiances chaudes, de la prise d'alcool, des repas trop riches en hydrates de carbone, etc.) est essentielle. Plusieurs méthodes non médicamenteuses ont été décrites comme capables de réduire la sévérité de l'HO. Bien que d'efficacité mal évaluée et sans doute limitée, ces mesures doivent être mises en place chez tous les patients. Parmi les méthodes les mieux évaluées figurent :

- les manœuvres physiques visant à réduire la séquestration sanguine au niveau des membres inférieurs et splanchnique^[105] ;

- la compression élastique des membres inférieurs et/ou abdominale^[106,107] ;
- le repos nocturne avec la tête surélevée de 20-30 cm par rapport au plan du lit^[108] ;
- le régime riche en sel (environ 8 g par jour) et la prise abondante de boissons pour compenser les pertes hydrosodées^[109].

Médicaments de l'hypotension orthostatique

De très nombreux médicaments ont été proposés pour le traitement symptomatique de l'HO mais peu ont fait l'objet d'études cliniques démontrant leur efficacité dans des groupes de patients homogènes et en utilisant une méthodologie correcte. Les médicaments sont classés en fonction de leur propriété pharmacologique principale. Le **Tableau 4** résume les moyens pharmacologiques du traitement de l'HO et prend en compte les recommandations de l'European Federation of Neurological Societies (EFNS) éditées en 2006 lorsqu'elles existent^[29].

Médicaments sympathomimétiques

Médicaments des récepteurs α -adrénergiques. *Dihydroergotamine (DHE)*. Ce dérivé hydrogéné de l'ergotamine interagit avec les récepteurs sérotoninergiques, adrénérergiques et dopaminergiques. En ce qui concerne les récepteurs adrénérergiques, la DHE est un agoniste partiel à activité intrinsèque faible (environ 1/10^e des effets de la noradrénaline) des récepteurs α -adrénérergiques avec un effet prédominant au niveau du territoire veineux. Employée seule, la DHE augmente faiblement le tonus vasculaire mais, en revanche, elle s'oppose aux effets vasoconstricteurs de la noradrénaline et de la midodrine^[110].

Sur le plan pharmacocinétique, la DHE est soumise à un intense effet de premier passage hépatique et a donc une biodisponibilité faible (1-8 %) après administration orale. Elle est métabolisée par le foie en de multiples métabolites dont certains possèdent des propriétés pharmacodynamiques similaires à celles de la DHE.

Il n'existe pas d'essai clinique de qualité acceptable démontrant la capacité de la DHE à limiter la chute tensionnelle lors du lever ou la sévérité et/ou la fréquence des symptômes liés à l'HO. Les données disponibles concernent soit de petites séries de patients hétérogènes souffrant d'HO neurogène traités en ouvert^[111] ou d'HO induite par les médicaments antihypertenseurs^[112] et utilisent parfois des formes injectables^[113]. La carence de démonstration de l'efficacité de la DHE dans le traitement de l'HO explique le libellé des indications des spécialités la contenant : « proposé dans le traitement de l'HO ».

Midodrine (Gutron®). La midodrine est un promédicament. Son hydrolyse aboutit à la formation de desglymidodrine, qui se comporte comme un agoniste des récepteurs α_1 -adrénérergiques. Chez le sujet sain et au niveau vasculaire, les doses usuelles de midodrine déterminent essentiellement un effet veinocenseur et une augmentation modérée de la pression artérielle et des résistances périphériques accompagnées d'une bradycardie (secondaire à la mise en jeu de l'arc baroréflexe) et d'une diminution modérée du débit cardiaque^[114]. Chez le sujet dysautonomique, les modifications des récepteurs α -adrénérergiques postsynaptiques (hypersensibilité de dénervation) ou l'atteinte fréquente du contingent parasympathique de l'arc réflexe rendent les réponses pressives plus marquées (nécessité de respecter une augmentation progressive des doses) alors que l'effet bradycardisant est atténué. En outre, la midodrine augmente les résistances cervico-urétrales (à prendre en compte en cas d'adénome de la prostate ou chez les traumatisés médullaires).

Sur le plan pharmacocinétique, le pic plasmatique de la desglymidodrine se situe 1 heure après l'absorption, expliquant le délai d'apparition des effets pharmacologiques et l'utilité de conseiller au patient de prendre le médicament 30 à 45 minutes avant le premier lever et avant le repas. La demi-vie courte (3 heures) impose des prises répétées au cours de la journée en évitant une prise trop tardive ou au moment du coucher susceptible de s'accompagner d'une élévation importante et inutile de la pression artérielle de décubitus. La midodrine et la desglymidodrine sont éliminées par voie rénale et une surveillance de la fonction rénale est conseillée en cours de traitement.

Les effets indésirables de la midodrine sont pour la plupart prévisibles et font rarement remettre en question la poursuite du traitement. La possibilité d'aggravation d'une hypertension de décubitus doit être prévenue en évitant une prise vespérale trop tardive et en recommandant au patient un repos en position semi-assise. Cependant, la demi-vie brève du médicament permet en général d'éviter un retentissement significatif sur la pression artérielle de nuit. Comme tous les sympathomimétiques, la midodrine ne doit pas être associée aux inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) (risque de poussée hypertensive). L'association à la bromocriptine (agoniste dopaminergique ergoté) est déconseillée en raison d'un risque de vasoconstriction ou de poussée hypertensive alors que rien n'est signalé en ce qui concerne les autres ergotés de la même classe thérapeutique. L'association aux α_1 -bloquants à destinée urinaire s'avère illogique, les α_1 -bloquants antagonisant les effets de la midodrine et vice-versa. Enfin, il n'existe aucune donnée disponible concernant les conséquences de l'association de la midodrine aux autres médicaments de l'HO. Cependant, en pratique, il est fréquent d'observer l'association de la midodrine à la fludrocortisone [115].

Sur le plan clinique, la midodrine contraste singulièrement avec les autres antihypotenseurs car un nombre important d'essais de qualité ont évalué son efficacité par rapport au placebo dans diverses formes d'HO neurogène [116-119] ou induite par les médicaments psychotropes [120]. Dans ces études, les critères d'évaluation comportaient outre la mesure de la pression artérielle, une évaluation de l'effet sur les symptômes posturaux. Malgré un dossier convaincant quant à l'efficacité, aucune étude n'a vraiment évalué le rapport bénéfice-risque de la midodrine chez des patients souffrant d'HO et à risque cardiovasculaire tels que les diabétiques. Enfin, l'impact de la midodrine sur la morbi-mortalité de patients souffrant de dysautonomie sévère reste à préciser.

Malgré des insuffisances, la midodrine reste le seul médicament de cette classe à avoir subi une évaluation clinique correcte. Ceci explique son indication pleine et entière pour le traitement de l'HO sévère survenant notamment dans le cadre des maladies neurologiques dégénératives (MP, maladie de Shy-Drager, atrophie olivo-ponto-cérébelleuse, etc.).

Yohimbine. Le mécanisme d'action et les propriétés pharmacodynamiques de la yohimbine ont été évoqués plus haut. Outre les effets cardiovasculaires, la yohimbine, par l'intermédiaire des récepteurs α_2 -adrénergiques des terminaisons parasymphatiques, inhibe la libération d'acétylcholine et augmente la sécrétion salivaire. Compte-tenu de ce mécanisme d'action, les effets pharmacodynamiques de la yohimbine nécessitent l'intégrité fonctionnelle des neurones postganglionnaires du système nerveux végétatif. En ce qui concerne les effets dans des situations mimant les conditions de l'HO, la yohimbine retarde la chute tensionnelle induite par la verticalisation chez le chien barodénervé [121].

L'absorption de la yohimbine est très variable. Le métabolisme implique des réactions d'hydroxylation conduisant à des métabolites actifs. Les effets indésirables sont bien connus et consistent en l'apparition de signes d'hyperadrénergisme (tremblement, tachycardie, diarrhée) ou de manifestations centrales (nervosité, insomnie, céphalées, angoisse généralisée, etc.).

Peu d'études appuient l'utilisation de la yohimbine dans le traitement de l'HO. Elle réduit la chute tensionnelle associée à une HO neurogène [122] ou induite par les imipraminiques [123]. Aucun essai contrôlé versus placebo ou versus médicament de référence n'indique son efficacité dans le traitement de l'HO neurogène. Chez le parkinsonien, il a été montré que la yohimbine ne modifie pas les paramètres de l'enregistrement ambulatoire de la pression artérielle dans une étude croisée en double insu [124].

En l'absence de démonstration d'efficacité, la yohimbine est proposée dans le traitement d'appoint de l'HO, en particulier celle induite par les antidépresseurs tricycliques.

Analeptiques cardiovasculaires. Ce sont des sympathomimétiques indirects. Leur action principale se situe au niveau des terminaisons orthosymphatiques selon des mécanismes variables (inhibition de la recapture, augmentation de la libération de noradrénaline). Ils partagent donc des propriétés communes : stimulation non sélective des récepteurs α - et β -adrénergiques

postsynaptiques identique à celle induite par la noradrénaline. Au niveau cardiaque, il en découle une tachycardie et une augmentation du débit. Au niveau vasculaire, en raison de la plus grande sensibilité des récepteurs β -adrénergiques, les résistances périphériques ont tendance à diminuer alors que la pression artérielle est peu modifiée.

Au total, les analeptiques cardiovasculaires ont un profil pharmacologique peu adapté au traitement de l'HO : la tachycardie et l'augmentation de la consommation d'oxygène du myocarde en font des médicaments à utiliser avec précaution chez des sujets qui doivent être considérés comme à haut risque cardiovasculaire ; la diminution des résistances périphériques va à l'encontre du but recherché dans le traitement de l'HO. Ces médicaments sont susceptibles d'être à l'origine d'interactions médicamenteuses en cas d'association à d'autres sympathomimétiques directs (midodrine) ou indirects (IMAO, autres sympathomimétiques indirects). Enfin, leur activité pharmacologique dépend de l'intégrité fonctionnelle des neurones orthosymphatiques postganglionnaires qui sont justement les neurones les plus sévèrement touchés par les processus physiopathologiques à l'origine de la dysautonomie des maladies les plus souvent rencontrées en pratique (neuropathie autonome diabétique, MP, etc.).

Heptaminol (Hept-a-myl®). L'heptaminol est une amine aliphatique rencontrée dans plusieurs spécialités françaises mais une seule est « proposée » dans le traitement de l'HO. Ses propriétés complexes furent d'abord étudiées par Loubatieres [125]. L'heptaminol inhibe la recapture et facilite la libération de la noradrénaline mais a également des propriétés stimulantes directes des récepteurs adrénergiques prédominant sur les récepteurs β -adrénergiques comme le montre l'inversion de ses effets après action de la réserpine chez le rat [126].

L'heptaminol n'a que très ponctuellement été évalué au cours d'essais cliniques chez des patients présentant une HO. Dans un essai croisé ouvert chez des patients souffrant d'HO induite par les neuroleptiques, l'heptaminol (900 mg/j par voie orale pendant 10 jours) limite la chute de la pression artérielle lors du passage en position assise et favorise le retour veineux [127]. Dans un essai en double insu contre placebo, 626 mg d'heptaminol (par voie intraveineuse !) limitent transitoirement la chute tensionnelle lors d'une épreuve de verticalisation passive [128].

Cette absence de démonstration d'efficacité rend compte du libellé de l'indication de l'heptaminol qui est « proposé dans le traitement de l'HO, en particulier lors d'un traitement psychotrope » et son classement parmi les médicaments considérés comme ayant un service médical rendu (SMR) insuffisant.

Théodrine et cafédrine. Il s'agit de molécules chimériques obtenues par la réunion, à l'aide d'un chaînon éthyl, d'une molécule d'adrénaline et de théophylline (théodrine) ou d'une molécule d'éphédrine et de caféine (cafédrine). Elles combinent les propriétés pharmacodynamiques de leurs constituants et sont des analeptiques cardiovasculaires et respiratoires. Ainsi, cette association possède d'une part des propriétés sympathomimétiques directes (agoniste des récepteurs α - et β -adrénergiques) et indirectes (augmentation de la libération de noradrénaline). D'autre part, la présence de théophylline et de caféine détermine une inhibition des récepteurs A_1 de l'adénosine (tachycardie, bronchodilatation, stimulation du système nerveux central et de la respiration), une inhibition des phosphodiésterases (tachycardie, vasodilatation) et une augmentation du calcium intracellulaire au niveau du muscle cardiaque (effet inotrope positif). La résultante de ces différents effets pharmacodynamiques sur le plan cardiovasculaire est essentiellement un effet inotrope et chronotrope positif sans modification, aux doses usuelles, des résistances périphériques.

Les effets indésirables résultent des propriétés sympathomimétiques (poussées hypertensives, tachycardie, bradycardie) et de la présence de bases xanthiques (nervosité, insomnie, tachycardie, convulsions mais aussi un effet diurétique gênant dans le cadre de leur utilisation pour le traitement d'HO). La monographie concernant la seule spécialité commercialisée en France signale à juste titre la contre-indication d'association aux IMAO mais ne signale aucune des interactions médicamenteuses liées à la présence de théophylline ou de caféine (fluoroquinolones, macrolides, antidépresseurs, etc.)!

Sur un plan de pharmacologie clinique, il n'existe aucune donnée validant l'utilisation de l'association cafédrine-théodrine dans le traitement de l'HO et le SMR de ce médicament « proposé dans les HO » a été jugé insuffisant.

Autres sympathomimétiques. Plusieurs autres sympathomimétiques non disponibles en France ont été proposés pour corriger les anomalies posturales de la pression artérielle mais n'ont malheureusement été évalués avec une méthodologie correcte que dans le syndrome de tachycardie posturale pour la phényléphrine^[129] ou dans la prévention des syncopes neurocardiogéniques pour l'étiléfrine^[130]. La droxidopa est une molécule qui possède un profil pharmacologique original puisqu'il s'agit d'un précurseur synthétique de la noradrénaline hydrolysé sous l'effet de la DOPA-décarboxylase en noradrénaline. Commercialisé au Japon, le droxidopa est un médicament de choix pour le traitement de formes rares de dysautonomie (déficit en dopamine β-hydroxylase) mais a aussi fait l'objet d'évaluation dans les neuropathies amyloïdes familiales^[131] et dans les HO de la MP et des AMS^[132].

Médicaments agissant sur la volémie

Fludrocortisone. La fludrocortisone est souvent considérée comme un médicament de référence de l'HO. Elle possède une forte activité minéralocorticoïde mais se comporte également comme un glucocorticoïde. Elle favorise la réabsorption du sodium et l'excrétion du potassium au niveau rénal et détermine donc une rétention hydrosodée et une expansion volémique. Ce mécanisme d'action explique les effets indésirables (hypokaliémie, œdèmes, décompensation cardiaque) et rend compte d'une utilisation qui doit rester prudente chez les patients à risque cardiovasculaire. La longue durée d'action de la fludrocortisone favorise l'aggravation d'une éventuelle hypertension artérielle de décubitus souvent rencontrée chez les patients dysautonomiques.

Les preuves cliniques de son efficacité restent rares. Elle a été testée avec succès dans le traitement de l'HO induite par les médicaments antidépresseurs ou neuroleptiques^[133] ou associée au diabète^[134]. En revanche, les données manquent en ce qui concerne son efficacité dans les maladies dégénératives du système nerveux central comme la MP ou les AMS. Il a été rapporté que la charge tensionnelle diurne et nocturne est significativement plus élevée chez des parkinsoniens traités par fludrocortisone^[135]. Chez six patients souffrant d'HO neurogène relevant d'étiologies diverses, la fludrocortisone réduit la chute tensionnelle et les symptômes posturaux à l'orthostatisme^[136].

Desmopressine et érythropoïétine. La desmopressine, un analogue de la vasopressine, est utilisée dans le traitement du diabète insipide. Dans les dysautonomies, elle a été proposée pour limiter la polyurie nocturne qui est l'un des facteurs expliquant la sévérité particulière des manifestations posturales, le matin lors du premier lever^[137].

L'érythropoïétine stimule la production des érythrocytes par la moelle osseuse. Sa production est en partie sous la dépendance du SNA par l'intermédiaire de récepteurs β-adrénergiques d'où la fréquence élevée des anémies normocytaires normochromes au cours des maladies du SNA^[138]. L'érythropoïétine corrige non seulement l'anémie mais également l'HO des neuropathies végétatives diabétiques^[139] et aussi des AMS^[140].

Anticholinestérasiques

En pratique, seule la pyridostigmine a été proposée pour le traitement de l'HO neurogène^[141] mais on ne dispose pas pour le moment de résultats d'essais cliniques en double insu. L'intérêt de ce médicament, dont l'effet presseur paraît modeste, est qu'il n'induit pas d'hypertension artérielle de décubitus. L'association à de faibles doses de midodrine semble avoir un effet potentialisateur sur l'adaptation et les symptômes posturaux^[142]. Les effets indésirables digestifs limitent souvent son utilisation chez le patient dysautonomique.

Prise en charge médicamenteuse de l'HO

Il n'existe pas à ce jour de recommandations françaises pour la prise en charge de l'HO et le seul consensus disponible est celui

de l'EFNS^[29]. On peut résumer les grands principes de la prise en charge en sept points importants :

- elle dépend du mécanisme lésionnel et doit prendre en compte le terrain (antécédents cardiovasculaires, médicaments associés) ;
- il est communément admis que seule l'HO symptomatique relève d'un traitement. Cependant, les grandes études concernant la morbidité liée à l'HO indiquent que le risque morbide existe même en l'absence de manifestations cliniques. Il n'existe aucun argument permettant de baser le choix du traitement sur la sévérité des manifestations posturales ;
- la prescription des médicaments antihypotenseurs ne peut se concevoir qu'après une réévaluation de l'ordonnance et élimination des médicaments non indispensables ou limitation au minimum des médicaments pouvant favoriser ou aggraver une HO ;
- l'utilisation du médicament ne peut se concevoir qu'après échec des moyens non médicamenteux et en association avec ceux-ci ;
- la monothérapie doit être favorisée mais en pratique il est très fréquent de devoir recourir à une polythérapie. Dans ce cas, il faut favoriser les associations médicamenteuses logiques et en particulier l'association de la midodrine et de la fludrocortisone ;
- l'évaluation de l'efficacité du traitement doit se baser à la fois sur la mesure de la chute tensionnelle en orthostatisme et sur la quantification des symptômes posturaux ;
- en raison du risque cardiovasculaire associé à l'HO, une évaluation cardiologique (risque coronarien, recherche d'insuffisance cardiaque, identification d'une hypertension artérielle de décubitus, etc.) doit être systématiquement réalisée avant la mise en route du traitement. De même, une concertation des différents prescripteurs (cardiologue, neurologue, urologue, diabétologue, etc.) est essentielle dans la prise en charge des patients dysautonomiques avant et pendant le traitement.

■ Conclusion

Trop souvent négligée, l'HO a une fréquence élevée en particulier au-delà de 65 ans. Le diagnostic est simple et repose sur la mesure standardisée de la pression artérielle. Les causes neurogènes qui sont les plus fréquentes expliquent l'importance de la caractérisation et de la quantification de l'atteinte du système nerveux autonome par des moyens appropriés. Outre les effets indésirables des médicaments, les maladies neurologiques dégénératives et le diabète sont les causes les plus fréquentes.

Les traitements non médicamenteux ont pour certains une réelle efficacité méritant leur évaluation avant toute prescription médicamenteuse. Les médicaments les plus prescrits en France (DHE et analeptiques) ont une pharmacodynamie inadaptée à l'HO et se distinguent en plus par une absence quasi totale d'évaluation clinique, un potentiel d'interactions médicamenteuses nettement sous-évalué et un profil d'effets indésirables mal connu. Bien que consacrée par l'usage, la fludrocortisone n'a jamais été évaluée. Le seul médicament pour lequel on peut retenir une efficacité qui soit prouvée par des essais cliniques bien conduits est la midodrine.



■ Références

- [1] Montastruc JL, Senard JM, Verwaerde P, Montastruc P. Physiological mechanisms of cardiovascular adaptation to orthostatism. Role of the sympathetic nervous system and pharmacological implications. *Thérapie* 1994;**49**:81-7.
- [2] Kirchheim HR. Systemic arterial baroreceptor reflexes. *Physiol Rev* 1976;**56**:100-77.
- [3] Ensrud KE, Nevitt MC, Yunis C, Hulley SB, Grimm RH, Cummings SR, The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Postural hypotension and postural dizziness in elderly women. The study of osteoporotic fractures. *Arch Intern Med* 1992;**152**:1058-64.

- [4] Rutan GH, Hermanson B, Bild DE, Kittner SJ, LaBaw F, Tell GS, CHS Collaborative Research Group. Orthostatic hypotension in older adults. The Cardiovascular Health Study. *Hypertension* 1992;**19**(6Pt1):508–19.
- [5] Masaki KH, Schatz IJ, Burchfiel CM, Sharp DS, Chiu D, Foley D, et al. Orthostatic hypotension predicts mortality in elderly men: the Honolulu Heart Program. *Circulation* 1998;**98**:2290–5.
- [6] Rose KM, Eigenbrodt ML, Biga RL, Couper DJ, Light KC, Sharrett AR, et al. Orthostatic hypotension predicts mortality in middle-aged adults: the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) Study. *Circulation* 2006;**114**:630–6.
- [7] Verwoert GC, Mattace-Raso FU, Hofman A, Heeringa J, Stricker BH, Breteler MM, et al. Orthostatic hypotension and risk of cardiovascular disease in elderly people: the Rotterdam study. *J Am Geriatr Soc* 2008;**56**:1816–20.
- [8] Wu JS, Yang YC, Lu FH, Wu CH, Chang CJ. Population-based study on the prevalence and correlates of orthostatic hypotension/hypertension and orthostatic dizziness. *Hypertens Res* 2008;**31**:897–904.
- [9] Hiitola P, Enlund H, Kettunen R, Sulkava R, Hartikainen S. Postural changes in blood pressure and the prevalence of orthostatic hypotension among home-dwelling elderly aged 75 years or older. *J Hum Hypertens* 2009;**23**:33–9.
- [10] Boele van Hensbroek P, van Dijk N, van Breda GF, Scheffer AC, van der Cammen TJ, Lips P, et al. The CAREFALL Triage instrument identifying risk factors for recurrent falls in elderly patients. *Am J Emerg Med* 2009;**27**:23–36.
- [11] Chang NT, Yang NP, Chou P. The incidence, risk factors and consequences of falling injury among the community elderly in Shihpai, Taiwan. *Aging Clin Exp Res* 2010;**22**:70–7.
- [12] Mussi C, Ungar A, Salvioli G, Menozzi C, Bartoletti A, Giada F, et al. Evaluation of Guidelines in Syncope Study 2 Group. Orthostatic hypotension as cause of syncope in patients older than 65 years admitted to emergency departments for transient loss of consciousness. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2009;**64**:801–6.
- [13] Eigenbrodt ML, Rose KM, Couper DJ, Arnett DK, Smith R, Jones D. Orthostatic hypotension as a risk factor for stroke: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study, 1987-1996. *Stroke* 2000;**31**:2307–13.
- [14] Fedorowski A, Stavenow L, Hedblad B, Berglund G, Nilsson PM, Melander O. Orthostatic hypotension predicts all-cause mortality and coronary events in middle-aged individuals (The Malmo Preventive Project). *Eur Heart J* 2010;**31**:85–91.
- [15] Viramo P, Luukinen H, Koski K, Laippala P, Sulkava R, Kivelä SL. Orthostatic hypotension and cognitive decline in older people. *J Am Geriatr Soc* 1999;**47**:600–4.
- [16] Yap PL, Niti M, Yap KB, Ng TP. Orthostatic hypotension, hypotension and cognitive status: early comorbid markers of primary dementia? *Dement Geriatr Cogn Disord* 2008;**26**:239–46.
- [17] Rose KM, Couper D, Eigenbrodt ML, Mosley TH, Sharrett AR, Gottesman RF. Orthostatic hypotension and cognitive function: the atherosclerosis risk in communities study. *Neuroepidemiology* 2010;**34**:1–7.
- [18] Sonnesyn H, Nilsen DW, Rongve A, Nore S, Ballard C, Tysnes OB, et al. High prevalence of orthostatic hypotension in mild dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2009;**28**:307–13.
- [19] Allan LM, Ballard CG, Rowan EN, Kenny RA. Incidence and prediction of falls in dementia: a prospective study in older people. *PLoS One* 2009;**4**:e5521.
- [20] Allan LM, Ballard CG, Allen J, Murray A, Davidson AW, McKeith IG, et al. Autonomic dysfunction in dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;**78**:671–7.
- [21] Shihao C, Grijalva CG, Raj SR, Biaggioni I, Griffin MR. Orthostatic hypotension-related hospitalizations in the United States. *Am J Med* 2007;**120**:975–80.
- [22] Sarasin FP, Louis-Simonet M, Carballo D, Slama S, Junod AF, Unger PF. Prevalence of orthostatic hypotension among patients presenting with syncope in the ED. *Am J Emerg Med* 2002;**20**:497–501.
- [23] Desboeuf K, Grau M, Riche F, Fradin M, Bez J, Montastruc JL, et al. Prevalence and costs of parkinsonian syndromes associated with orthostatic hypotension. *Therapie* 2006;**61**:93–9.
- [24] Ooi WL, Hossain M, Lipsitz LA. The association between orthostatic hypotension and recurrent falls in nursing home residents. *Am J Med* 2000;**108**:106–11.
- [25] Shannon JR, Jordan J, Diedrich A, Pohar B, Black BK, Robertson D, et al. Sympathetically mediated hypertension in autonomic failure. *Circulation* 2000;**101**:2710–5.
- [26] Valensi P, Gautier JF, Amarenco G, Sauvanet JP, Leutenegger M, Attali JR. Autonomic neuropathy in the diabetic patient. Recommendations de ALFEDIAM. *Diabetes Metab* 1997;**23**:89–99.
- [27] Haute Autorité de Santé. Évaluation cardiovasculaire du système nerveux autonome lors de 5 tests dynamiques. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_558365/evaluation-cardiovasculaire-du-systeme-nerveux-autonome-lors-de-5-tests-dynamiques.
- [28] Kaufmann H. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, pure autonomic failure and multiple system atrophy. *Clin Auton Res* 1996;**6**:125–6.
- [29] Lahrmann H, Cortelli P, Hilz M, Mathias CJ, Struhal W, Tassinari M. EFNS guidelines on the diagnosis and management of orthostatic hypotension. *Eur J Neurol* 2006;**13**:930–6.
- [30] Ward C, Kenny RA. Reproducibility of orthostatic hypotension in symptomatic elderly. *Am J Med* 1996;**100**:418–22.
- [31] Hugues FC, Le Jeune C, Munera Y. Cardiovascular responses to passive and active orthostatism in healthy subjects, in relation to age. *Pathol Biol* 1991;**39**:674–80.
- [32] Tanaka H, Sjöberg BJ, Thulesius O. Cardiac output and blood pressure during active and passive standing. *Clin Physiol* 1996;**16**:157–70.
- [33] Fedorowski A, Burri P, Melander O. Orthostatic hypotension in genetically related hypertensive and normotensive individuals. *J Hypertens* 2009;**27**:976–82.
- [34] Gibbons CH, Freeman R. Delayed orthostatic hypotension: a frequent cause of orthostatic intolerance. *Neurology* 2006;**67**:28–32.
- [35] Jamnadas-Khoda J, Koshy S, Mathias CJ, Muthane UB, Ragothaman M, Dodaballapur SK. Are current recommendations to diagnose orthostatic hypotension in Parkinson's disease satisfactory? *Mov Disord* 2009;**24**:1747–51.
- [36] Singer W, Opfer-Gehrking TL, McPhee BR, Hilz MJ, Bharucha AE, Low PA. Acetylcholinesterase inhibition: a novel approach in the treatment of neurogenic orthostatic hypotension. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;**74**:1294–8.
- [37] Senard JM, Raï S, Lapeyre-Mestre M, Brefel C, Rascol O, Rascol A, et al. Prevalence of orthostatic hypotension in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;**63**:584–9.
- [38] Schrezenmaier C, Gehrking JA, Hines SM, Low PA, Benrud-Larson LM, Sandroni P. Evaluation of orthostatic hypotension: relationship of a new self-report instrument to laboratory-based measures. *Mayo Clin Proc* 2005;**80**:330–4.
- [39] Nasr N, Pavy-Le Traon A, Larrue V. Baroreflex sensitivity is impaired in bilateral carotid atherosclerosis. *Stroke* 2005;**36**:1891–5.
- [40] Wieling W, Krediet CT, van Dijk N, Linzer M, Tschakovsky ME. Initial orthostatic hypotension: review of a forgotten condition. *Clin Sci* 2007;**112**:157–65.
- [41] Jansen RW, Lipsitz LA. Postprandial hypotension: epidemiology, pathophysiology, and clinical management. *Ann Intern Med* 1995;**122**:286–95.
- [42] Puisieux F. Postprandial hypotension in the elderly. *Presse Med* 2003;**32**:1226–30.
- [43] Fisher AA, Davis MW, Srikusalanukul W, Budge MM. Postprandial hypotension predicts all-cause mortality in older, low-level care residents. *J Am Geriatr Soc* 2005;**53**:1313–20.
- [44] Low PA, Sandroni P, Joyner M, Shen WK. Postural tachycardia syndrome (POTS). *J Cardiovascular Electrophysiol* 2009;**20**:352–8.
- [45] Robertson D, Flattem N, Tellioglu T, Carson R, Garland E, Shannon JR, et al. Familial orthostatic tachycardia due to norepinephrine transporter deficiency. *Ann N Y Acad Sci* 2001;**940**:527–43.
- [46] Schatz IJ. Orthostatic hypotension. I. Functional and neurogenic causes. *Arch Intern Med* 1984;**144**:773–7.
- [47] Schatz IJ. Orthostatic hypotension. II. Clinical diagnosis, testing, and treatment. *Arch Intern Med* 1984;**144**:1037–41.
- [48] Clarke BF, Ewing DJ, Campbell IW. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetologia* 1979;**17**:195–212.
- [49] Low PA. Composite autonomic scoring scale for laboratory quantification of generalized autonomic failure. *Mayo Clin Proc* 1993;**68**:748–52.
- [50] Higuchi T, Schwaiger M. Imaging cardiac neuronal function and dysfunction. *Curr Cardiol Rep* 2006;**8**:131–8.
- [51] Rascol O, Schelosky L. 123I-metaiodobenzylguanidine scintigraphy in Parkinson's disease and related disorders. *Mov Disord* 2009;**24**(suppl2):S732–41.
- [52] Scott LA, Kench PL. Cardiac autonomic neuropathy in the diabetic patient: does 123I-MIBG imaging have a role to play in early diagnosis? *J Nucl Med Technol* 2004;**32**:66–71.
- [53] Glaudemans AW, Slart RH, Zeebregts CJ, Veltman NC, Tio RA, Hazenberg BP, et al. Nuclear imaging in cardiac amyloidosis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009;**36**:702–14.
- [54] Link JM, Caldwell JH. Diagnostic and prognostic imaging of the cardiac sympathetic nervous system. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2008;**5**(suppl2):S79–86.

- [55] Kimber JR, Watson L, Mathias CJ. Distinction of idiopathic Parkinson's disease from multiple-system atrophy by stimulation of growth-hormone release with clonidine. *Lancet* 1997;**349**:1877-81.
- [56] Thomaides TN, Chaudhuri KR, Maule S, Watson L, Marsden CD, Mathias CJ. Growth hormone response to clonidine in central and peripheral primary autonomic failure. *Lancet* 1992;**340**:263-6.
- [57] Mets TF. Drug-induced orthostatic hypotension in older patients. *Drugs Aging* 1995;**6**:219-28.
- [58] Montastruc JL, Laborie I, Bagheri H, Senard JM. Drug-induced orthostatic hypotension: A five-year experience in a regional pharmacovigilance centre in France. *Clin Drug Invest* 1997;**14**:61-5.
- [59] Poon IO, Braun U. High prevalence of orthostatic hypotension and its correlation with potentially causative medications among elderly veterans. *J Clin Pharm Ther* 2005;**30**:173-8.
- [60] Micieli G, Tosi P, Marcheselli S, Cavallini A. Autonomic dysfunction in Parkinson's disease. *Neurol Sci* 2003;**24**(suppl1):S32-4.
- [61] Goldstein DS. Orthostatic hypotension as an early finding in Parkinson's disease. *Clin Auton Res* 2006;**16**:46-54.
- [62] Post KK, Singer C, Papapetropoulos S. Cardiac denervation and dysautonomia in Parkinson's disease: a review of screening techniques. *Parkinsonism Relat Disord* 2008;**14**:524-31.
- [63] Senard JM, Verwaerde P, Rascol O, Montastruc JL. Effects of acute levodopa administration on blood pressure and heart variability in never treated parkinsonians. *Hypertens Res* 1995;**18**(suppl1):S175-7.
- [64] Bouhaddi M, Vuillier F, Fortrat JO, Cappelle S, Henriët MT, Rumbach L, et al. Impaired cardiovascular autonomic control in newly and long-term-treated patients with Parkinson's disease: involvement of L-dopa therapy. *Auton Neurosci* 2004;**116**:30-8.
- [65] Ludwig J, Remien P, Guballa C, Binder A, Binder S, Schattschneider J, et al. Effects of subthalamic nucleus stimulation and levodopa on the autonomic nervous system in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;**78**:742-5.
- [66] Etminan M, Gill S, Samii A. Comparison of the risk of adverse events with pramipexole and ropinirole in patients with Parkinson's disease: a meta-analysis. *Drug Saf* 2003;**26**:439-44.
- [67] Kulisevsky J, Pagonabarraga J. Tolerability and safety of ropinirole versus other dopamine agonists and levodopa in the treatment of Parkinson's disease: meta-analysis of randomized controlled trials. *Drug Saf* 2010;**33**:147-61.
- [68] Bhattacharya KF, Nouri S, Olanow CW, Yahr MD, Kaufmann H. Selegiline in the treatment of Parkinson's disease: its impact on orthostatic hypotension. *Parkinsonism Relat Disord* 2003;**9**:221-4.
- [69] Stryjer R, Klein C, Treves TA, Rabey JM. The effects of acute loading with levodopa and levodopa with selegiline on blood pressure and plasma norepinephrine levels in chronic Parkinson's disease patients. *Acta Neurol Scand* 2005;**111**:89-94.
- [70] Pursiainen V, Korpelainen TJ, Haapaniemi HT, Sotaniemi AK, Myllylä VV. Selegiline and blood pressure in patients with Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 2007;**115**:104-8.
- [71] Lyytinen J, Sovijärvi A, Kaakkola S, Gordin A, Teräväinen H. The effect of catechol-O-methyltransferase inhibition with entacapone on cardiovascular autonomic responses in L-Dopa-treated patients with Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 2001;**24**:50-7.
- [72] Ben-Shlomo Y, Wenning GK, Tison F, Quinn NP. Survival of patients with pathologically proved multiple system atrophy: a meta-analysis. *Neurology* 1997;**48**:384-93.
- [73] Tison F, Yekhelef F, Chrysostome V, Sourgen C. Prevalence of multiple system atrophy. *Lancet* 2000;**355**:495-6.
- [74] Gilman S, Wenning GK, Low PA, Brooks DJ, Mathias CJ, Trojanowski JQ, et al. Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Neurology* 2008;**71**:670-6.
- [75] Wenning GK, Tison F, Seppi K, Sampaio C, Diem A, Yekhelef F, et al. Development and validation of the Unified Multiple System Atrophy Rating Scale (UMSARS). *Mov Disord* 2004;**19**:1391-402.
- [76] McKeith I, Mintzer J, Aarsland D, Burn D, Chiu H, Cohen-Mansfield J, et al. International Psychogeriatric Association Expert Meeting on DLB. Dementia with Lewy bodies. *Lancet Neurol* 2004;**3**:19-28.
- [77] Iwasaki Y, Yokokawa Y, Aiba I, Yoshida M. Autopsy findings in a case of dementia with Lewy bodies with marked autonomic failure and repetitive cardiopulmonary arrest. *Rinsho Shinkeigaku* 2005;**45**:596-9.
- [78] Hishikawa N, Hashizume Y, Hirayama M, Imamura K, Washimi Y, Koike Y, et al. Brainstem-type Lewy body disease presenting with progressive autonomic failure and lethargy. *Clin Auton Res* 2000;**10**:139-43.
- [79] Kobayashi S, Tateno M, Morii H, Utsumi K, Saito T. Decreased cardiac MIBG uptake, its correlation with clinical symptoms in dementia with Lewy bodies. *Psychiatry Res* 2009;**174**:76-80.
- [80] McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, Emre M, O'Brien JT, Feldman H, et al. Consortium on DLB. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology* 2005;**65**:1863-72.
- [81] Hanyu H, Shimizu S, Hirao K, Sakurai H, Iwamoto T, Chikamori T, et al. The role of 123I-metaiodobenzylguanidine myocardial scintigraphy in the diagnosis of Lewy body disease in patients with dementia in a memory clinic. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006;**22**:379-84.
- [82] Taki J, Yoshita M, Yamada M, Tonami N. Significance of 123I-MIBG scintigraphy as a pathophysiological indicator in the assessment of Parkinson's disease and related disorders: it can be a specific marker for Lewy body disease. *Ann Nucl Med* 2004;**18**:453-61.
- [83] Kosaka K. Diffuse Lewy body disease in Japan. *J Neurol* 1990;**237**:197-204.
- [84] Ballard C, Shaw F, McKeith I, Kenny R. High prevalence of neurovascular instability in neurodegenerative dementias. *Neurology* 1998;**51**:1760-2.
- [85] Thaisetthawatkul P, Boeve BF, Benarroch EE, Sandroni P, Ferman TJ, Petersen R, et al. Autonomic dysfunction dementia with Lewy bodies. *Neurology* 2004;**62**:1804-9.
- [86] Horimoto Y, Matsumoto M, Akatsu H, Ikari H, Kojima K, Yamamoto T, et al. Autonomic dysfunctions in dementia with Lewy bodies. *J Neurol* 2003;**250**:530-3.
- [87] Oey PL, Vos PE, Wieneke GH, Wokke JH, Blankestijn PJ, Karamaker JM. Subtle involvement of the sympathetic nervous system in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve* 2002;**25**:402-8.
- [88] Derrey S, Maltête D, Ahtoy P, Fregey P, Proust F. Severe orthostatic hypotension and intramedullary tumor: a case report and review of the literature. *Neurochirurgie* 2009;**55**:589-94.
- [89] Moore A, Ryan J, Watts M, Pillay I, Clinch D, Lyons D. Orthostatic tolerance in older patients with vitamin B12 deficiency before and after vitamin B12 replacement. *Clin Auton Res* 2004;**14**:67-71.
- [90] El Otmani H, Moutaouakil F, Midafi N, Moudden M, Gam I, Hakim K, et al. Cobalamin deficiency: neurological aspects in 27 cases. *Rev Neurol* 2009;**165**:263-7.
- [91] Haensch CA, Jörg J. Autonomic dysfunction in multiple sclerosis. *J Neurol* 2006;**253**(suppl1):I3-9.
- [92] Haute Autorité de Santé : Prise en charge diagnostique des neuropathies périphériques (polyneuropathies et mononeuropathies multiples). 2007. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/diagnostic_neuropathies_peripheriques_recommandations.pdf.
- [93] Kempler P, Tesfaye S, Chatuverdi N, Stevens LK, Webb DJ, Eaton S, et al. Blood pressure response to standing in the diagnosis of autonomic neuropathy: the EURODIAB IDDM complications study. *Arch Physiol Biochem* 2001;**109**:215-22.
- [94] Low PA, Benrud-Larson LM, Sletten DM, Opfer-Gehrking TL, Weigand SD, O'Brien PC, et al. Autonomic symptoms and diabetic neuropathy: a population-based study. *Diabetes Care* 2004;**27**:2942-7.
- [95] Wu JS, Lu FH, Yang YC, Chang CJ. Postural hypotension and postural dizziness in patients with non-insulin-dependent diabetes. *Arch Intern Med* 1999;**159**:1350-6.
- [96] Delcourt C, Vauzelle-Kervroedan F, Cathelineau G, Papoz L and the CODIAB-INSERM-ZENECA Pharma study Group. *J Diab Comp* 1998;**12**:88-95.
- [97] Hund E, Linke RP, Willig F, Grau A. Transthyretin-associated neuropathic amyloidosis: pathogenesis and treatment. *Neurology* 2001;**56**:431-5.
- [98] Adams D, Samuel D, Goulon-Goeau C, Nakazato M, Costa PM, Feray C, et al. The course and prognostic factors of familial amyloid polyneuropathy after liver transplantation. *Brain* 2000;**123**:1495-504.
- [99] Mabuchi N, Hirayama M, Koike Y, Watanabe H, Ito H, Kobayashi R, et al. Progression and prognosis in pure autonomic failure (PAF): comparison with multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;**76**:947-52.
- [100] Hague K, Lento P, Morgello S, Caro S, Kaufmann H. The distribution of Lewy bodies in pure autonomic failure: autopsy findings and review of the literature. *Acta Neuropathol* 1997;**94**:192-6.
- [101] Kaufmann H, Nahm K, Purochit D, Wolfe D. Autonomic failure as the initial presentation of Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Neurology* 2004;**63**:1093-5.
- [102] Vernino S, Low PA, Fealey RD, Stewart JD, Farrugia G, Lennon VA. Autoantibodies to ganglionic acetylcholine receptors in autoimmune autonomic neuropathies. *N Engl J Med* 2000;**343**:847-55.
- [103] Winston N, Vernino S. Autoimmune autonomic ganglionopathy. *Front Neurol Neurosci* 2009;**26**:85-93.
- [104] van der Velde N, van den Meiracker AH, Pols HA, Stricker BH, van der Cammen TJ. Withdrawal of fall-risk-increasing drugs in older persons: effect on tilt-table test outcomes. *J Am Geriatr Soc* 2007;**55**:734-9.

- [105] Wieling W, van Lieshout JJ, van Leeuwen AM. Physical manoeuvres that reduce postural hypotension in autonomic failure. *Clin Auton Res* 1993;**3**:57–9.
- [106] Denq JC, Opfer-Gehrking TL, Giuliani M. Efficacy of compression of different capacitance beds in the amelioration of orthostatic hypotension. *Clin Auton Res* 1997;**7**:321–6.
- [107] Tanaka H, Yamaguchi H, Tamai H. Treatment of orthostatic intolerance with inflatable abdominal band. *Lancet* 1997;**349**:175.
- [108] van Lieshout JJ, ten Harkel AD, Wieling W. Fludrocortisone and sleeping in the head-up position limit the postural decrease in cardiac output in autonomic failure. *Clin Auton Res* 2000;**10**:35–42.
- [109] Mathias CJ, Young TM. Water drinking in the management of orthostatic intolerance due to orthostatic hypotension, vasovagal syncope and the postural tachycardia syndrome. *Eur J Neurol* 2004;**11**:613–9.
- [110] Jourdan G, Verwaerde P, Pathak A, Tran MA, Montastruc JL, Senard JM. In vivo pharmacodynamic interactions between two drugs used in orthostatic hypotension—midodrine and dihydroergotamine. *Fundam Clin Pharmacol* 2007;**21**:45–53.
- [111] Said G. Action de la dihydroergotamine dans l'hypotension orthostatique sévère : 16 cas. *Presse Med* 1987;**16**:800–3.
- [112] Conte JJ, Fournier GJ, Maurette MH. Dihydroergotamine: an effective treatment for postural hypotension due to antihypertensive drugs (ganglion-blocking agents excepted). *Cardiology* 1976;**61**:342–9.
- [113] Martin E, Immich H, Lutz H, Peter K. Effect of intramuscular dihydroergotamine on blood circulation in the early postoperative phase. A clinical study. *Med Klin* 1976;**71**:961–5.
- [114] McClellan KJ, Wisema LR, Widle MI. Midodrine: A review of its therapeutic use in the management of orthostatic hypotension. *Drugs Aging* 1998;**12**:76–86.
- [115] Desboeuf K, Senard JM, Pavy-Le-Traon A, Brefel C, Clanet M, Géraud G, et al. Midodrine prescription practice at a University Hospital Center. *Thérapie* 2000;**55**:613–7.
- [116] Jankovic J, Gilden JL, Hiner BC. Neurogenic orthostatic hypotension: a double-blind, placebo-controlled study with midodrine. *Am J Med* 1993;**95**:38–48.
- [117] Low PA, Gilden JL, Freeman R, for the midodrine study group. Efficacy of midodrine vs placebo in neurogenic orthostatic hypotension. A randomized, double-blind multicenter study. *JAMA* 1997;**277**:1046–51.
- [118] Fouad-Tarazi F, Okabe M, Goren H. Alpha sympathomimetic treatment of autonomic insufficiency with orthostatic hypotension. *Am J Med* 1995;**99**:604–10.
- [119] Wright RA, Kaufmann HC, Perera R, Opfer-Gehrking TL, McElligot MA, Sheng KN, et al. A double-blind, dose-response study of midodrine in neurogenic orthostatic hypotension. *Neurology* 1998;**51**:120–4.
- [120] Gairard AC, Cordonnier AL, Charles A, Viala A, Patri E, Germain C, et al. Phase IV clinical trial setting: efficacy study of midodrine in orthostatic hypotension induced by psychotropic drugs. *J Pharm Clin* 2000;**19**:256–9.
- [121] Verwaerde P, Tran MA, Montastruc JL, Senard JM, Portolan G. Effects of yohimbine, an alpha 2-adrenoceptor antagonist, on experimental neurogenic orthostatic hypotension. *Fundam Clin Pharmacol* 1997;**11**:567–75.
- [122] Onrot J, Goldberg MR, Biaggioni, Wiley RG, Hollister AS, Robertson D. Oral yohimbine in human autonomic failure. *Neurology* 1987;**37**:215–20.
- [123] Lecubrier Y, Puech AJ, Des Lauriers A. Favourable effects of yohimbine on clomipramine-induced orthostatic hypotension: a double-blind study. *Br J Clin Pharmacol* 1981;**12**:90–3.
- [124] Senard JM, Rascol O, Rascol A, Montastruc JL. Lack of yohimbine effect on ambulatory blood pressure recording: a double-blind cross-over trial in parkinsonians with orthostatic hypotension. *Fundam Clin Pharmacol* 1993;**7**:465–70.
- [125] Loubatieres A. Propriétés cardiotoniques d'un amino-alcool aliphatique : l' amino-6-méthyl-2-heptanol-2. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1951;**85**:333–56.
- [126] Grobecker H, Grobecker H. On the mode of action of heptaminol. *Arzneimittelforschung* 1976;**26**:2167–71.
- [127] Boismare F, Hapcille L, Buyse D, Duval C, Streichenberger G. Study of postural variations of the arteriovenous rheogram following delivery under the effect of a vasoactive treatment. *Sem Hop Ther* 1975;**51**:549–55.
- [128] Milon D, Allain H, Reymann JM. Randomized double-blind trial of injectable heptaminol for controlling spontaneous or bromocriptine-induced orthostatic hypotension in parkinsonians. *Fundam Clin Pharmacol* 1990;**4**:695–705.
- [129] Stewart JM, Munoz J, Weldon A. Clinical and physiological effects of an acute alpha-1 adrenergic agonist and a beta-1 adrenergic antagonist in chronic orthostatic intolerance. *Circulation* 2002;**106**:2946–5.
- [130] Raviele A, Brignole M, Sutton R. Effect of etilefrine in preventing syncope recurrence in patients with vasovagal syncope. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Circulation* 1999;**99**:1452–7.
- [131] Freeman R, Lansberg L. The treatment of orthostatic hypotension with dihydroxyphenylserine. *Clin Neuropharmacol* 1991;**14**:296–304.
- [132] Mathias CJ. L-dihydroxyphenylserine (Droxidopa) in the treatment of orthostatic hypotension: the European experience. *Clin Auton Res* 2008;**18**(suppl1):25–9.
- [133] Volk W, Stoll KD. Double-blind study on the therapy of postural hypotension in psychotic patients under psychotropic medication. *Arzneimittelforschung* 1976;**26**:1188–9.
- [134] Campbell IW, Ewing DJ, Clarke BF. Therapeutic experience with fludrocortisone in diabetic postural hypotension. *Br Med J* 1976;**1**:872–4.
- [135] Hakamäki T, Rajala T, Lehtonen A. Ambulatory 24-hour blood pressure recordings in patients with Parkinson's disease with or without fludrocortisone. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1998;**36**:367–9.
- [136] Ten Harkel AD, Van Lieshout JJ, Wieling W. Treatment of orthostatic hypotension with sleeping in the head-up tilt position, alone and in combination with fludrocortisone. *J Intern Med* 1992;**232**:139–45.
- [137] Mathias CJ, Fosbraey P, da Costa DF, Thornley A, Bannister R. The effect of desmopressin on nocturnal polyuria, overnight weight loss, and morning postural hypotension in patients with autonomic failure. *Br Med J* 1986;**293**:353–4.
- [138] Biaggioni I, Robertson D, Krantz S, Jones M, Haile V. The anemia of primary autonomic failure and its reversal with recombinant erythropoietin. *Ann Intern Med* 1994;**121**:181–6.
- [139] Hoeldtke RD, Streeten DH. Treatment of orthostatic hypotension with erythropoietin. *N Engl J Med* 1993;**329**:611–5.
- [140] Winkler AS, Landau S, Watkins PJ. Erythropoietin treatment of postural hypotension in anemic type 1 diabetic patients with autonomic neuropathy: a case study of four patients. *Diabetes Care* 2001;**24**:1121–3.
- [141] Low PA, Singer W. Management of neurogenic orthostatic hypotension: an update. *Lancet Neurol* 2008;**7**:451–8.
- [142] Singer W, Sandroni P, Opfer-Gehrking TL, Suarez GA, Klein CM, Hines S, et al. Pyridostigmine treatment trial in neurogenic orthostatic hypotension. *Arch Neurol* 2006;**63**:513–8.

J.-M. Senard (jean-michel.senard@univ-tlse3.fr).

Service de pharmacologie clinique, CHU de Toulouse, UMR INSERM 1048, Université de Toulouse, 37, allée Jules-Guesde, 31000 Toulouse, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Senard JM. Hypotension orthostatique : physiopathologie, diagnostic et traitements. EMC - Cardiologie 2012;**7**(2):1-18 [Article 11-305-A-10].

Disponibles sur www.em-consulte.com



Arbres
décisionnels



Iconographies
supplémentaires



Vidéos/
Animations



Documents
légaux



Information
au patient



Informations
supplémentaires



Auto-
évaluations



Cas
clinique

Cet article comporte également le contenu multimédia suivant, accessible en ligne sur em-consulte.com et em-premium.com :

1 autoévaluation

[Cliquez ici](#)