

LE DOSSIER

Hypotension orthostatique

Prise en charge de l'hypotension orthostatique

RÉSUMÉ : Outre la morbidité liée aux chutes ou aux syncopes, l'hypotension orthostatique (Ho) constitue un facteur de risque de maladies cérébrovasculaires mais aussi de mortalité. Sa prise en charge fait d'abord appel à des mesures non médicamenteuses, à l'éducation du patient et à l'éviction (ou à la limitation des posologies) des médicaments imputables. Le recours au médicament nécessite une évaluation approfondie du risque cardiovasculaire, et ne peut se concevoir que dans le cadre d'une approche multidisciplinaire.

Parmi les médicaments destinés à l'Ho, et selon les recommandations actuelles, la midodrine et la fludrocortisone sont les médicaments de première intention, bien que seule la midodrine ait été évaluée dans des essais cliniques de qualité. Les autres médicaments disponibles sont soit inefficaces (analeptiques cardiovasculaires), soit n'ont pas d'AMM en France dans cette indication (érythropoïétine, desmopressine, droxidopa).



→ J.-M. SENARD

Faculté de Médecine, Service de Pharmacologie, CHU, TOULOUSE.
INSERM U1048

L'hypotension orthostatique (Ho) constitue une anomalie fréquente de l'adaptation posturale de la pression artérielle. Elle 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 [1]. Parmi les multiples causes de l'Ho, celles comportant une dysfonction de l'activité du système nerveux autonome primitive ou secondaire conduisent à des Ho neurogènes (HoN) d'évolution chronique et posant des difficultés de prise en charge.

Pourquoi faut-il traiter l'hypotension orthostatique ?

1. En raison de la morbimortalité qui lui est associée

Outre la morbidité liée aux chutes ou aux syncopes, l'Ho constitue un facteur de risque de maladies cérébro- et

cardiovasculaires mais aussi de mortalité toutes causes. Récemment, l'étude ROTTERDAM a retrouvé un risque accru de morbidité et de mortalité cardiovasculaires dans une large population âgée d'au moins 55 ans, souffrant d'Ho et suivis en moyenne pendant 6 ans [2]. Le risque morbide lié à l'Ho concerne également des populations moins âgées, avec une augmentation significative du risque d'événements coronaires, d'accident vasculaire cérébral et de mort, en particulier chez les patients ayant moins de 42 ans au moment du diagnostic [3].

2. En raison de son impact médico-économique

L'Ho a un impact sur la consommation de biens de santé. Aux États-Unis, l'Ho est le motif d'environ 80 000 hospitalisations par an (233 hospitalisations/100 000 habitants) dont la plupart concerne des sujets âgés de plus de 75 ans [4]. En France, l'analyse des coûts médicaux directs chez des patients trai-

tés pour un syndrome parkinsonien indique un surcoût semestriel d'environ 1 400 € chez les patients recevant en plus un traitement de l'Ho [5].

Les aspects généraux du traitement de l'Ho

Du fait de sa chronicité et/ou des conséquences sur la qualité de vie, la dépendance et la morbidité, l'Ho relève d'une prise en charge adaptée que l'on peut résumer en quatre étapes :

1. Identifier et corriger les facteurs aggravants

La correction des facteurs aggravants curables (médicaments, anémie, déshydratation...) est la première chose à envisager. Concernant les causes médicamenteuses, la première mesure consiste à éliminer, lorsque cela est possible, ou à limiter au maximum la posologie des médicaments susceptibles d'induire

ou d'aggraver une Ho (**tableau I**). Dans une population âgée, 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 IEC ou d'un alphabloquant) [6].

2. Évaluer le risque cardiovasculaire

Cette évaluation est indispensable car l'Ho est souvent une anomalie complexe de la régulation de la pression artérielle associant Ho et hypertension artérielle de décubitus. Cette dernière rend sans doute compte d'une partie au moins des complications de l'Ho et peut être aggravée par les médicaments anti-hypotenseurs.

3. Éduquer le patient

Elle vise à identifier 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...). Cette étape comporte également la mise en place et le respect de mesures non pharmacologiques : hydratation, évitement des facteurs déclenchants, port de bas ou de chaussettes de contention.

4. Les traitements pharmacologiques

Ils ne seront utilisés qu'en deuxième intention et doivent être réservés aux patients symptomatiques, en complément de mesures non médicamenteuses. Parmi les médicaments proposés (**tableau II**), peu ont fait l'objet d'une évaluation au cours d'essais cliniques méthodologiquement acceptables. Les recommandations internationales disponibles à l'heure actuelle proposent la fludrocortisone et la midodrine, seules ou en association comme traitement de première intention de l'Ho [7, 8].

| Médicaments à visée cardiovasculaire |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> ● Antagonistes alpha-adrénergiques à visée cardiovasculaire (prazosin) ou urologique (alfuzosine...) ● Bêtabloquants ● Antihypertenseurs centraux (clonidine, méthylodopa...) ● 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 |
| <ul style="list-style-type: none"> ● Antiparkinsoniens dopaminomimétiques (lévodopa, agonistes dopaminergiques, IMAO-B, ICOMT) ● Antidépresseurs tricycliques ● Neuroleptiques (phénothiazines, butyrophénones) |
| Médicaments déterminant des neuropathies périphériques |
| <ul style="list-style-type: none"> ● Vincristine ● Paclitaxel ● Almitrine ● Amiodarone... |

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

| | AMM pour le traitement de l'Ho en France | Niveau de preuve | Recommandation |
|---------------------|--|------------------|----------------|
| Fludrocortisone | Non | III, IV | C |
| Midodrine | Oui | I | A |
| Heptaminol | Oui | IV | C* |
| Yohimbine | Oui | III, IV | C* |
| Cafédrine/théodrine | Oui | IV | C* |
| Octréotide | Non | III | C |
| Etiléfrine | Oui | IV | C* |
| DHE | Non | III, IV | C* |
| Desmopressine | Non | IV | C |
| Érythropoïétine | Non | III | C |

TABLEAU II : Médicaments disponibles en France et utilisés dans le traitement de l'hypotension orthostatique. Les niveaux de preuve et les recommandations proviennent soit de l'EFNS [30], soit proposés par l'auteur (*) en tenant compte des données cliniques publiées.

LE DOSSIER

Hypotension orthostatique

Les moyens non médicamenteux

Plusieurs méthodes non médicamenteuses ont été décrites comme capables de réduire la sévérité de l'Ho. 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 ;
- la compression élastique des membres inférieurs et/ou abdominale ;
- le repos nocturne avec la tête surélevée de 20-30 cm par rapport au plan du lit ;
- le régime riche en sel (environ 8 g par jour) et la prise abondante de boissons pour compenser les pertes hydrosodées.

Les médicaments de l'hypotension orthostatique

Les médicaments seront classés en fonction de leur propriété pharmacologique principale et en prenant en compte les recommandations de l'EFNS [7].

1. Les agonistes des récepteurs α -adrénergiques

La suspension récente de l'AMM des dérivés ergotés tels que la dihydroergotamine dont l'effet n'a jamais été démontré chez l'Homme, ne laisse que la midodrine dans cette classe pharmacologique. La midodrine est un promédicament dont l'hydrolyse aboutit à la desglymidodrine qui est un agoniste des récepteurs α 1-adrénergiques. Les doses usuelles de midodrine déterminent essentiellement un effet vasoconstricteur 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), ainsi qu'une diminution modérée du débit cardiaque. Chez le sujet atteint d'Ho neurogène, l'hypermensibilité de dénervation des récepteurs

α -adrénergiques post-synaptiques) 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. 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, mais il faut éviter 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. Midodrine et desglymidodrine sont éliminées par le rein, une surveillance de la fonction rénale est conseillée en cours de traitement.

Les effets indésirables de la midodrine sont pour la plupart prévisibles. L'aggravation d'une hypertension de décubitus peut être prévenue en évitant une prise vespérale trop tardive. Dysesthésie du scalp et frissons sont en général dose-dépendants. La midodrine ne doit pas être associée aux IMAO (risque de poussée hypertensive), aux agonistes dopaminergiques ergotés (risque de vasoconstriction ou de poussée hypertensive) ou aux α 1-bloquants à destination urinaire (association illogique). En pratique, il est fréquent d'associer la midodrine à la fludrocortisone [9].

Sur le plan clinique, plusieurs essais de qualité ont évalué son efficacité par rapport au placebo dans diverses formes d'Ho neurogène [10-11]. Dans

ces études, les critères d'évaluation comportaient, outre la mesure de la pression artérielle, une évaluation de l'effet sur les symptômes posturaux. Cependant, le rapport bénéfice/risque de la midodrine chez des patients à risque cardiovasculaire tels que les diabétiques est inconnu. Enfin, l'impact de la midodrine sur la morbidité de patients souffrant d'Ho neurogène reste à préciser.

2. Les sympathomimétiques indirects

La yohimbine, un antagoniste peu sélectif des récepteurs α 2-adrénergiques, ou les analeptiques cardiovasculaires, agissent également au niveau des terminaisons orthosympathiques selon des mécanismes variables (inhibition de la recapture, augmentation de la libération de noradrénaline). En France, la réévaluation de leur service médical rendu (SMR) considéré insuffisant a conduit à leur déremboursement et parfois à leur disparition du marché.

La droxidopa a obtenu un avis favorable de la FDA pour le traitement de l'Ho. Cette molécule est transformée, sous l'effet de la DOPA-décarboxylase, en noradrénaline. Déjà commercialisée au Japon, la 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 [12] et dans les Ho de la maladie de Parkinson et des atrophies multisystématisées [13].

3. Les médicaments agissant sur la volémie

Les médicaments de ce groupe peuvent modifier le volume plasmatique, la masse globulaire et/ou la viscosité sanguine.

>>> **La fludrocortisone** est considérée comme un médicament de référence de l'Ho même si les preuves de son efficacité sont absentes, en particulier dans

les maladies neurodégénératives. Ce minéralocorticoïde favorise la réabsorption rénale du sodium et l'excrétion du potassium, et détermine donc une rétention hydrosodée et une expansion volémique. Sa longue durée d'action favorise l'aggravation d'une éventuelle hypertension artérielle de décubitus. Enfin, la fludrocortisone potentialise les réponses pressives aux sympathomimétiques. L'analyse des pratiques de prescription dans le traitement de l'Ho met en évidence une utilisation fréquente (76 %) en association à la midodrine [9]. Selon les recommandations, l'EFNS et malgré l'absence d'essai clinique de niveau I ou II, la fludrocortisone est positionnée comme un médicament de première intention après échec et, en complément, des mesures non médicamenteuses [7]. Parmi les effets indésirables attendus figurent l'hypokaliémie avec alcalose, la rétention hydrosodée avec œdème des membres inférieurs, les céphalées, l'insuffisance cardiaque, l'hypertension artérielle et la prise de poids ainsi que des effets indésirables musculaires (faiblesse, crampes, myalgies).

Prise de poids et œdèmes surviennent en général aux doses où l'efficacité se manifeste. Il a été montré que la fludrocortisone peut aggraver une HTA de décubitus préexistante. L'association aux autres médicaments de l'Ho et en particulier à la midodrine ne modifie pas le profil des effets indésirables mais semble augmenter leur fréquence. Dans l'Ho neurogène, l'exposition aux températures anormalement élevées, la fludrocortisone semble associée à un risque plus élevé de survenue d'effets indésirables graves [14].

>>> La desmopressine est un analogue de la vasopressine utilisé dans le traitement du diabète insipide. Dans l'Ho, elle a été proposée pour limiter la polyurie nocturne qui est un des facteurs expliquant la sévérité particulière des manifestations posturales, le matin lors du premier lever [15].

>>> L'érythropoïétine (EPO) 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 Ho neurogènes. L'EPO corrige non seulement l'anémie mais également l'Ho des neuropathies végétatives diabétiques [16].

4. Les médicaments des ganglions végétatifs : les anticholinestérasiques

La pyridostigmine a été proposée pour le traitement de l'Ho neurogène [17], mais on ne dispose pas d'essai clinique en double insu. L'intérêt de ce médicament dont l'effet presseur paraît modeste serait qu'il n'induirait 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. Les effets indésirables digestifs limitent souvent son utilisation chez le patient dysautonomique.

Bibliographie

- Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, pure autonomic failure and multiple system atrophy. *Clin Auton Res*, 1996;6:125-126.
- VERWOERT GC, MATTACE-RASO FU, HOFMAN A *et al*. Orthostatic hypotension and risk of cardiovascular disease in elderly people: the Rotterdam study. *J Am Geriatr Soc*, 2008;56:1816-1820.
- FEDOROWSKI A, STAVENOW L, HEDBLAD B *et al*. Orthostatic hypotension predicts all-cause mortality and coronary events in middle-aged individuals (The Malmo Preventive Project). *Eur Heart J*, 2010; 31:85-91.
- SHIBAO C, GRIJALVA CG, RAJ SR *et al*. Orthostatic hypotension-related hospitalizations in the United States. *Am J Med*, 2007;120:975-980.
- DESBOEUF K, GRAU M, RICHE F *et al*. Prevalence and costs of parkinsonian syndromes associated with orthostatic hypotension. *Thérapie*, 2006;61:93-99.
- POON IO, BRAUN U. High prevalence of orthostatic hypotension and its correlation with potentially causative medications among elderly veterans. *J Clin Pharm Ther*, 2005;30:173-178.
- LAHRMANN H, CORTELLI P, HILZ M *et al*. EFNS guidelines on the diagnosis and management of orthostatic hypotension. *Eur J Neurol*, 2006;13:930-936.
- SHIBAO C, LIPSITZ LA, BIAGGIONI I. ASH position paper: Evaluation and treatment of orthostatic hypotension. *J Clin Hypertens*, 2013;15:147-153.
- DESBOEUF K, SENARD JM, PAVY-LE-TRAON A *et al*. Midodrine prescription practice at a University Hospital Center. *Thérapie*, 2000;55:613-617.
- JANKOVIC J, GILDEN JL, HINER BC *et al*. Neurogenic orthostatic hypotension: a double-blind, placebo-controlled study with midodrine. *Am J Med*, 1993;95:38-48.
- LOW PA, GILDEN JL, FREEMAN R *et al*. for the midodrine study group. Efficacy of midodrine vs placebo in neurogenic orthostatic hypotension. A randomized, double-blind multicenter study. *JAMA*, 1997;277:1046-1051.
- FREEMAN R, LANSBERG L. The treatment of orthostatic hypotension with dihydroxyphenylserine. *Clin Neuropharmacol*, 1991; 14:296-304.
- MATHIAS CJ. L-dihydroxyphenylserine (droxidopa) in the treatment of orthostatic hypotension: the European experience. *Clin Auton Res*, 2008;Suppl1:25-29.
- PATHAK A, LAPEYRE-MESTRE M, MONTASTRUC JL *et al*. Heat-related morbidity in patients with orthostatic hypotension and primary autonomic failure. *Mov Disord*, 2005;20: 1213-1219.
- MATHIAS CJ, FOSBRAEY P, DA COSTA DF *et al*. The effect of desmopressin on nocturnal polyuria, overnight weight loss, and morning postural hypotension in patients with autonomic failure. *Br Med J*, 1986;293:353-354.
- HOELDTKE RD, STREETEN DH. Treatment of orthostatic hypotension with erythropoietin. *N Engl J Med*, 1993;329:611-615.
- SINGER W, SANDRONI P, OPFER-GEHRKING TL *et al*. Pyridostigmine treatment trial in neurogenic orthostatic hypotension. *Arch Neurol*, 2006;63:513-518.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.