

# L'HYPOTENSION ORTHOSTATIQUE :

## 2<sup>ème</sup> partie. Epidémiologie, complications et traitements

M. TYBERGHEIN (1), J-C. PHILIPS (2), J-M. KRZESINSKI (3), A.J. SCHEEN (4)

**RÉSUMÉ :** L'hypotension orthostatique (HO) est un phénomène fréquemment rencontré en pratique clinique. Il peut toucher 5-10 % des sujets normaux, mais sa prévalence augmente fortement avec l'âge et avec certaines pathologies, pouvant dépasser les 35 % dans certains groupes de patients. L'HO est associée à diverses comorbidités, en particulier des accidents cardio-cérébro-vasculaires et des chutes (spécialement dans la population âgée), et même à une mortalité accrue. Il est cependant difficile de savoir si l'HO est un simple marqueur de fragilité ou un véritable facteur de risque. Le traitement fait appel à diverses manœuvres physiques ou à des médicaments, dont l'action consiste à induire une vasoconstriction périphérique (midodrine, étiléfrine) ou une augmentation de la masse sanguine circulante (9-alpha-fluohydrocortisone). Leur utilisation doit cependant être prudente, en raison d'un risque d'hypertension artérielle de décubitus.

**MOTS-CLÉS :** *Hypotension orthostatique - Complications - Prévalence - Traitement*

**ORTHOSTATIC HYPOTENSION : 2<sup>ND</sup> PART.**

**EPIDEMIOLOGY, COMPLICATIONS AND TREATMENTS**

**SUMMARY :** Orthostatic hypotension (OH) is a rather common phenomenon in clinical practice. It may occur in 5-10 % of normal individuals, but its prevalence increases with age and various pathologies, so that it may rise above 35 % in certain subgroups of patients. OH is associated with various comorbidities, in particular cardio-cerebro-vascular accidents and falls (especially in the elderly), and may even increase mortality. It is, however, difficult to determine whether OH is simply a marker of frailty or whether it is really a risk factor. OH treatment involves physical manoeuvres or medications, which aim at inducing a peripheral vasoconstriction (midodrine, etilefrine) or an increase of circulating blood volume (9-alpha-fluohydrocortisone). However, their use should be cautious, because of a risk of arterial hypertension in supine position.

**KEYWORDS :** *Complications - Prevalence - Orthostatic hypotension - Treatment*

### INTRODUCTION

Nous avons analysé, dans un premier article, les différents aspects diagnostiques, physiopathologiques et étiopathogéniques de l'hypotension orthostatique (HO) (1). Dans cette seconde contribution, nous décrirons, d'abord, l'épidémiologie de l'affection, en insistant sur le fait que l'HO est assez fréquente, mais sous-estimée, surtout dans certains groupes de sujets à risque. Ensuite, nous aborderons les nombreuses complications qui lui sont associées, notamment dans le domaine cardiovasculaire (CV). Enfin, nous décrirons les moyens thérapeutiques, aussi bien physiques que pharmacologiques, qui peuvent être mis en œuvre, en rappelant leurs limites.

### EPIDÉMIOLOGIE

#### POPULATION NORMALE

Chez le sujet normal d'âge moyen, la prévalence de l'HO, caractérisée par sa définition classique (1), est de 5 à 11% (2). Cette prévalence varie cependant selon la population

étudiée et est fortement influencée par l'âge (tableau I). L'HO est le plus souvent asymptomatique; ainsi, sa prévalence dans la population ne peut pas se baser uniquement sur l'apparition de symptômes et nécessite un dépistage spécifique par la mesure systématique de la pression artérielle (PA) en position couchée et debout (1, 3).

#### POPULATION ÂGÉE

La prévalence de l'HO croît avec l'âge. Une étude sur 5.200 sujets âgés de plus de 65 ans a rapporté une HO chez 18% d'entre eux. Par ailleurs, la prévalence augmentait dans les âges successifs, passant de 15% chez les personnes âgées de 65-69 ans à 26 % chez celles au-delà de 85 ans (4). Dans une étude récente comprenant 1.000 sujets âgés de plus de 75 ans, la prévalence d'HO était estimée à environ 35% (5). On retrouve dans la littérature, pour les personnes de plus de 65 ans, des chiffres qui varient entre 5 et 30% selon le type de recrutement et la population étudiée (6). La prévalence de l'HO est plus importante chez les personnes vivant en institution (qui sont souvent des personnes plus fragilisées) que chez les personnes vivant toujours à domicile (7). Une étude a démontré une HO chez 25% des sujets âgés considérés en bonne forme, 43% des personnes pré-fragilisées et 52 % des individus fragilisés (8).

(1) Etudiant-chercheur (2) Chef de clinique, (4) Professeur ordinaire, Université de Liège, Chef de Service, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, CHU de Liège.

(3) Professeur ordinaire, Université de Liège, Chef de Service, Service de Néphrologie-Hypertension, CHU de Liège.

TABLEAU I. PRÉVALENCE DE L'HYPOTENSION ORTHOSTATIQUE (HO) DANS DIVERSES POPULATIONS CONSIDÉRÉES COMME À RISQUE

Population à risque	Prévalence HO	Référence
Sujets âgés	18% (> 65 ans) 35% (> 75 ans)	Rutan et al 1992 (4) Lampela et al 2013 (5)
Sujets âgés fragilisés	52%	Rockwood et al 2012 (8)
Sujets hypertendus traités	38%	Kamaruzzaman et al 2010 (9)
Patients diabétiques	18%	Kempler et al 2001 (15)
Patients entrant en dialyse	43%	Sasaki et al 2005 (18)
Patients avec Parkinson	47%	Allcock et al 2004 (20)
Patients avec Shy-Drager	> 95%	Freeman 2008 (7)
Sujets déprimés âgés	93%	Richardson et al 2009 (22)
Sujets déments	41%	Sonnesyn et al 2009 (23)

#### POPULATION HYPERTENDUE

L'hypertension artérielle (HTA) est également bien connue pour être corrélée à l'HO, surtout chez la personne âgée. D'après une étude réalisée chez 3.775 femmes âgées de 60 à 80 ans, la prévalence de l'HO était accrue (augmentation de 24%) chez les sujets hypertendus par rapport aux personnes sans hypertension (9). Il est évident que le traitement antihypertenseur prescrit joue un rôle dans cette problématique. Ainsi, dans cette étude, l'HO était fortement associée à la prise de médicaments antihypertenseurs puisque 38% des personnes traitées avaient une HO alors que cette dernière était présente chez seulement 21% des femmes sans traitement (9). L'HO est souvent associée à une HTA en position couchée. Ainsi, une HTA de décubitus a été retrouvée chez 50 % des sujets avec HO, quelle que soit son origine (10) et chez tous les sujets avec HO due à une dysautonomie (11). Une HTA nocturne a été confirmée par enregistrement MAPA (Monitoring Ambulatoire de Pression Artérielle) chez 98% des sujets avec HO (12).

#### POPULATION DIABÉTIQUE

Le diabète peut se compliquer d'une neuropathie autonome CV qui, dans sa forme la plus avancée, peut se manifester par une HO (13,

14). L'étude EURODIAB IDDM a trouvé une chute de la PA systolique supérieure à 20 mm Hg chez 18% des 3.007 patients diabétiques de type 1 non spécialement sélectionnés (15). Parmi 440 patients avec un diabète de type 1 de longue durée participant à la «Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy», la prévalence de l'HO a été estimée à 16% (16). La prévalence d'HO (symptomatique ou non) dans la population diabétique varie, selon le critère considéré et les patients sélectionnés, entre 6 et 32 % d'après un article de revue (17). Les symptômes d'intolérance à l'orthostatisme seraient présents chez 4 à 18% des patients diabétiques non sélectionnés (17).

#### POPULATION AVEC INSUFFISANCE RÉNALE TRAITÉE PAR DIALYSE

Les patients insuffisants rénaux traités par dialyse sont fortement exposés à un risque d'HO. Dans une étude, la prévalence d'HO chez des patients nouvellement traités par dialyse atteignait 43% (18). Les causes sont multiples dont la maladie sous-jacente ayant conduit à l'insuffisance rénale (diabète, par exemple) ou la prise de nombreux médicaments antihypertenseurs. Par ailleurs, la séance même de dialyse aggrave le risque d'HO (19), en raison d'une soustraction rapide de liquide et de sel, entraînant une hypovolémie relative face à laquelle le patient n'est pas en mesure de s'adapter (1).

#### POPULATION AVEC MALADIES NEURO-DÉGÉNÉRATIVES

L'HO peut être due à d'autres pathologies neurologiques caractérisées par une atteinte du système nerveux autonome. C'est le cas dans la maladie de Parkinson puisqu'une étude a objectivé une HO chez 47% des patients testés (20).

Dans la maladie de Shy-Drager, caractérisée par un trouble du système nerveux central et autonome, avec souvent une dysautonomie majeure, une HO, généralement invalidante, est quasi systématique puisqu'elle se retrouve chez plus de 95% des patients (7).

#### POPULATION AVEC ATTEINTE MÉDULLAIRE TRAUMATIQUE

L'atteinte traumatique de la moelle épinière s'accompagne de troubles autonomes fréquemment responsables d'une HO; en effet, cette dernière a été retrouvée chez 82% des patients tétraplégiques et 50% des personnes paraplégiques, malgré le jeune âge relatif de la population étudiée (21). Ce trouble hémodynamique rend plus problématique la revalidation de ces patients.

*POPULATION PSYCHIATRIQUE*

Une étude a démontré une augmentation de la prévalence de l'HO de 30% chez les malades âgés déprimés par rapport aux sujets témoins (94% *versus* 65%) (22). Une autre étude analysant des patients atteints de la démence à corps de Lewy a également objectivé un triplement de l'incidence d'HO parmi les sujets atteints (41%) par rapport au groupe contrôle (14%) (23).

Certains traitements pharmacologiques des troubles mentaux (antipsychotiques, antidépresseurs,...) ont aussi été incriminés comme étant responsables de l'HO (24) et une corrélation entre ceux-ci et la survenue d'HO a été démontrée (25).

*POPULATION HOSPITALISÉE*

Chez les patients hospitalisés, de nombreux facteurs, dont les plus importants sont l'alitement prolongé, la maladie sous-jacente et la prise de médicaments, contribuent à aggraver l'HO. Elle est le plus souvent asymptomatique ou, en tout cas, non considérée comme majeure, puisqu'elle figure au diagnostic principal de seulement 17% des patients hospitalisés chez lesquels une HO est signalée à la sortie (2). Par ailleurs, cette HO peut persister après l'hospitalisation, ce qui accroît le risque de chutes et d'accidents CV. L'HO devrait donc être détectée plus systématiquement chez les patients hospitalisés afin de mettre des stratégies préventives en place visant à éviter les complications (2).

**COMPLICATIONS SECONDAIRES À L'HYPOTENSION ORTHOSTATIQUE**

De nombreux travaux ont étudié le rôle de l'HO dans la survenue de certaines complications, surtout CV (26). Cependant, le rôle causal de l'HO comme facteur de risque entraînant ces événements reste discuté. En effet, l'HO pourrait n'être qu'un marqueur prédictif d'autres facteurs de risque sous-jacents, en particulier CV (tableau II).

*HYPERTENSION DE DÉCUBITUS ET PHÉNOMÈNE DE «NON-DIPPING»*

Comme déjà signalé, l'HO, surtout en présence d'une dysautonomie, est souvent associée à une HTA de décubitus. Physiologiquement, il existe un cycle nyctéméral de la PA avec des valeurs qui diminuent de 10 à 20 mm Hg la nuit («dipping»); cependant, certains sujets présentent une PA qui ne s'abaisse pas la nuit

(«non-dippers») et d'autres présentent même une augmentation de la PA («risers»). Le risque d'accidents CV est plus élevé chez les «risers» que chez les «dippers» et «non-dippers» (27). La prévalence de l'HTA nocturne augmente avec l'âge, comme celle de l'HO. Une étude a démontré, grâce à un enregistrement de type MAPA, que 58% des patients avec HO étaient des «risers» alors qu'ils étaient seulement 14% chez les patients sans HO (28).

*CHUTE ET PERTE DE CONNAISSANCE*

Le manque d'adaptation hémodynamique à l'orthostatisme est connu comme étant un facteur prédictif de chutes et de traumatismes, surtout chez les personnes âgées. Une corrélation a pu être établie entre l'incidence des chutes lors d'un suivi de 12 mois et la baisse de PA lors du passage en position inclinée dans un «tilt test» chez des sujets de plus de 62 ans (29). Une étude récente sur 32.068 sujets, dont l'âge moyen était de 45 ans seulement, a démontré que l'HO était associée à un plus grand taux de mortalité par traumatisme, probablement sur chutes (30). Enfin, une autre étude réalisée chez des sujets âgés, diabétiques ou non, a montré que l'HO accompagnée de symptômes était nettement plus associée à un risque de chutes que l'HO asymptomatique (31).

*ACCIDENT VASCULAIRE CÉRÉBRAL (AVC)*

Plusieurs travaux ont montré une corrélation entre l'HO et la survenue d'un AVC (32, 33). L'HO pourrait prédire l'AVC pour deux raisons

TABLEAU II. PRINCIPALES COMPLICATIONS LIÉES À L'HYPOTENSION ORTHOSTATIQUE

Complications	Références
Hypertension de décubitus (« non-dipping »)	Voichanski et al 2012 (28)
Perte de connaissance et chute	Heitterachi et al 2002 (29) Fedorowski et al 2011 (30)
Accident vasculaire cérébral	Eigenbrodt et al 2000 (32) Phipps et al 2012 (33)
Infarctus du myocarde	Luukinen et al 2004 (35) Rose et al 2000 (36)
Insuffisance cardiaque	Verwoert et al 2008 (38) Fedorowski et al 2010 (37) Jones et al 2012 (39)
Mortalité	Rose et al 2006 (40) Fedorowski et al 2010 (37) Sasaki et al 2005 (18) Shoji et al 2004 (19)

principales. Tout d'abord, la chute de PA, elle-même, pourrait contribuer à diminuer la perfusion cérébrale. En effet, l'autorégulation de la perfusion cérébrale a ses limites et, sous une certaine PA systolique, une perfusion cérébrale adéquate ne peut être maintenue, conduisant à une ischémie cérébrale et, *in fine*, à un accident ischémique transitoire, voire à l'AVC. Ensuite, l'HO pourrait simplement être un marqueur d'autres facteurs de risque comme la fragilité, la dysfonction cardiaque ou encore la prise de médicaments antihypertenseurs (32).

D'autres études se sont intéressées à la survenue d'une HO à la suite d'un AVC dont une très récente qui a mesuré une HO chez 15% des individus ayant fait un AVC (34). Cette HO diminuerait la capacité de réhabilitation post-AVC.

La clé de la prévention des AVC est la prise en charge de l'HTA. En effet, la réduction de l'HTA diminue de 30 à 40 % le risque de faire un AVC (33). Le dilemme, déjà exposé dans la première partie de l'article, est donc de traiter l'HTA correctement sans exposer le sujet à une HO.

#### INFARCTUS DU MYOCARDE

Le rôle hypothétique de l'HO dans l'infarctus du myocarde passerait par une chute drastique du retour veineux et, avec lui, du débit cardiaque qui deviendrait insuffisant pour un apport sanguin satisfaisant au myocarde malgré la réserve coronaire. Selon une étude finlandaise sur 792 sujets (35), tester l'HO permettrait d'évaluer le risque d'infarctus du myocarde chez les personnes âgées. Il est intéressant de noter que le risque d'infarctus du myocarde est seulement corrélé à une incapacité à ajuster la PA diastolique, mais pas systolique, directement après le lever. Cela pourrait provenir du rôle crucial que joue la PA diastolique pour maintenir une bonne perfusion myocardique. D'après une autre étude qui affirme que l'HO est associée à un risque accru d'infarctus du myocarde (36), presque la moitié de cette association est annulée lorsque les comorbidités et les facteurs de risque de maladies CV sont pris en compte, mais la relation reste significative. L'HO constituerait donc, à la fois, un facteur de risque indépendant et un marqueur prédictif d'autres facteurs de risque de l'infarctus du myocarde.

#### INSUFFISANCE CARDIAQUE

Plusieurs études ont démontré une association entre l'HO et le développement d'une insuffisance cardiaque (37, 38). Cependant, le rôle de l'HO dans la survenue de l'insuffisance cardiaque est controversé. Il est vrai que la diminution du débit cardiaque due à l'HO pourrait entraîner une ischémie du myocarde responsable d'une diminution de la capacité du cœur à assurer son rôle de pompe de façon optimale. A l'inverse, l'HO pourrait aussi n'être que la conséquence de la décompensation cardiaque, suite au déficit d'adaptation hémodynamique. Enfin, la relation pourrait avant tout s'expliquer par le lien déjà discuté entre HO et HTA de décubitus, puisque l'HTA est une cause bien connue d'insuffisance cardiaque (28). Dans l'étude ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities), une corrélation entre l'HO et l'insuffisance cardiaque a été démontrée chez 12.363 sujets. Selon les auteurs, l'athérosclérose pourrait altérer les réponses compensatoires permettant de réguler la PA lors de changements de posture et se manifesterait d'abord par une HO avant d'entraîner une décompensation cardiaque (39).

#### MORTALITÉ

L'HO a été associée à un risque de mortalité plus élevé dans de nombreuses études touchant différentes populations (19, 37, 40). La question reste ouverte quant à savoir si l'HO est un facteur de risque indépendant de mortalité ou seulement un marqueur de risque. Dans le premier cas, elle jouerait un rôle causal, lié à une hypoperfusion myocardique ou cérébrale lors de l'orthostatisme. Dans le second, elle s'inscrirait plutôt dans un continuum de facteurs de risque comprenant l'HTA, les maladies CV et les troubles métaboliques et autonomes, tous étant reconnus comme augmentant le taux de mortalité.

Une étude américaine sur 13.152 sujets d'une durée de 13 ans a démontré qu'une HO était un facteur prédictif de mortalité chez les adultes d'âge moyen (40). En effet, le taux de mortalité était de 12% pour les personnes qui n'avaient pas d'HO au début de l'étude alors qu'il était de 32% pour celles avec HO. Après ajustement pour les facteurs confondants, le taux de mortalité restait 1,7 fois plus élevé chez les sujets avec HO. De plus, parmi les plus jeunes participants, le risque relatif de mortalité associé à l'HO était plus élevé que chez les plus âgés, confirmant les observations d'autres auteurs (37); l'hypothèse de la fragilité, en tant

que lien entre la mortalité et l'HO, pouvait donc être écartée.

La relation entre HO et mortalité a été étudiée dans des populations particulières. Chez des sujets âgés de plus de 75 ans, une HO sévère caractérisée par une chute de la PA diastolique d'au moins 20 mm Hg s'est avérée être un facteur de prédiction indépendant de mortalité avec un hasard ratio de 2,50 (41). Selon une étude finlandaise, l'HO prédirait le risque de décès chez le sujet diabétique âgé avec un hasard ratio de l'ordre de 3 (42). La neuropathie autonome serait incriminée. Enfin, chez les patients avec insuffisance rénale traitée par dialyse, l'HO a également été démontrée s'est avérée être un facteur indépendant de mortalité, que ce soit l'HO avant de débiter le traitement par dialyse (risque relatif environ doublé) (18) ou encore la survenue d'HO dans le décours de la séance de dialyse ou à la fin de celle-ci (19).

#### APPROCHES THÉRAPEUTIQUES

Les approches thérapeutiques peuvent faire appel à des moyens non pharmacologiques et/ou à des traitements médicamenteux (43, 44) (tableau III).

#### MOYENS NON PHARMACOLOGIQUES

La première approche thérapeutique de l'HO est une recherche étiologique, ce qui permettra une approche préventive. Les causes de l'HO sont multiples (1, 3). Chez le sujet sain, l'HO apparaît dans certaines circonstances responsables d'une hypovolémie relative, comme les fortes chaleurs, la prise d'alcool, l'état post-prandial, la période suivant un exercice musculaire important. Il s'agira alors d'éviter ces situations favorisant l'HO, et d'assurer une hydratation suffisante. Il conviendra également d'être prudent lors du redressement après un alitement prolongé. Chez le sujet malade, la prise de certains médicaments, comme discuté précédemment (1), favorise la survenue d'HO et il conviendra donc d'adapter le traitement, ou de le supprimer s'il n'est pas indispensable. Enfin, certaines pathologies entraînant une hypovolémie et aggravant l'HO peuvent bénéficier d'un traitement spécifique, par exemple la prescription de médicaments visant à corriger une anémie sévère (érythropoïétine chez le patient insuffisant rénal, par exemple).

Si l'étiologie est méconnue ou si celle-ci est incurable, un traitement symptomatique pourra être établi. Une approche non pharmacologique doit d'abord être entreprise puisque les médica-

ments contre l'HO ont de nombreux désavantages dont celui d'élever la PA en décubitus. Tout d'abord, une hydratation correcte et un régime salé permettront de rétablir une PA plus appropriée. Ensuite, le port de bas de contention ou d'une ceinture abdominale (souvent mieux acceptée par les patients) évitera la chute trop importante du retour veineux lors du lever du matin et un lit favorisant une position anti-Trendelenburg (tête surélevée) réduira l'hypertension nocturne et l'hypovolémie matinale (par réduction de la diurèse nocturne). Par ailleurs, les levers brusques et les stations debout prolongées, augmentant le stress orthostatique, devront être évités. Par contre, un réentraînement physique progressif peut s'avérer utile (6).

Enfin, l'éducation du patient à des manœuvres augmentant immédiatement le retour veineux permettra de prévenir les chutes trop importantes de PA avec malaise ou perte de connaissance (44, 45) : simple croisement des jambes («leg crossing»), position accroupie («squatting») (13), position couchée avec jambes surélevées dès les premiers symptômes d'alerte.

Certains se sont interrogés sur l'effet positif que pourrait avoir un pacemaker pour réduire l'HO chez les patients à haut risque. Dans une petite étude sur six patients ayant une HO sévère et une incompetence chronotrope, les résultats ont été décevants (46). Ceci témoigne, comme déjà évoqué dans le premier article (1), de la prédominance de la vasoconstriction périphérique par rapport à la tachycardie réflexe dans les réponses physiologiques permettant d'éviter une HO.

TABLEAU III. RÉSUMÉ DES PRINCIPAUX TRAITEMENTS SYMPTOMATIQUES DE L'HYPOTENSION ORTHOSTATIQUE

<p><b>Traitements non pharmacologiques</b></p> <p>Hydratation et régime salé                      Bas de contention                      Lit en position anti-Trendelenburg                      Evitement des stress orthostatiques trop importants                      Manœuvres de contre-pression (membres inférieurs et abdomen)</p>
<p><b>Traitements pharmacologiques</b></p> <p>Médicaments vasoconstricteurs</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Midodrine (USA, France)</li> <li>- Etiléfrine (Belgique)</li> <li>- Autres : éphédrine, pseudoéphédrine, dihydroergotamine, pyridostigmine, yohimbine, droxidopa</li> <li>- Octréotide (vasoconstriction splanchnique)</li> </ul> <p>Médicaments augmentant la volémie</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 9-alpha-fluohydrocortisone</li> <li>- érythropoïétine</li> </ul>

*MOYENS PHARMACOLOGIQUES*

En cas d'échec de l'approche non pharmacologique, la prise de certains médicaments peut être envisagée. Il s'agira alors surtout de vasoconstricteurs (réduisant le contenant vasculaire) ou de médicaments agissant sur la volémie (augmentant le contenu vasculaire). De tous les traitements cités ci-dessous, la midodrine est le seul qui ait été approuvé par la Food and Drug Administration aux Etats-Unis pour la prise en charge de l'HO (44).

L'efficacité des analeptiques cardio-vasculaires (heptaminol, caféine, théophylline, etc) est discutable et n'a pas été prouvée (47).

*Médicaments vasoconstricteurs*

La midodrine est une pro-drogue qui s'hydrolyse en desglymidodrine, un agoniste spécifique des récepteurs alpha-1 adrénergiques, sans action sur les récepteurs bêta (48). Elle entraîne une veinoconstriction et une augmentation modérée de la PA avec bradycardie réflexe chez le sujet sain, mais des réponses pressives plus marquées chez le sujet pathologique (d'où la nécessité d'une posologie progressive). Elle est administrée 3 fois par jour (demi-vie courte de 3 heures), en évitant de s'allonger durant la journée et au moins 4 heures avant le coucher, car elle entraîne des risques d'HTA nocturne (44). Hélas, ce médicament n'est pas disponible en Belgique. Il est, par contre, disponible en France (Gutron<sup>®</sup>, co 2,5 mg). Une nouvelle stratégie proposée appelée «pill in the pocket» serait de prendre la midodrine une heure avant une station debout prolongée (45).

L'étiléfrine (Effortil<sup>®</sup>) est le seul médicament vasoconstricteur disponible en Belgique pour un traitement oral de l'hypotension. Elle est disponible en comprimés à 5 mg ou en gouttes (5 mg par 10 gouttes). Ce médicament a une forte affinité pour les récepteurs bêta-1 adrénergiques et donc, augmente la contractilité du myocarde et la fréquence cardiaque, ce qui peut entraîner des palpitations. L'effet sur la PA est souvent d'assez courte durée et son utilisation en chronique est discutable. L'efficacité de cette molécule n'a été que peu validée dans des essais cliniques contrôlés (49).

L'éphédrine et la pseudoéphédrine sont tous deux des agonistes alpha-1 adrénergiques directs et indirects et augmentent la libération de la noradrénaline en présynaptique (7). La dihydroergotamine interagit avec les récepteurs sérotoninergiques, adrénergiques et dopaminergiques. C'est un agoniste partiel des récepteurs

alpha-adrénergiques avec un effet prédominant sur le territoire veineux. Son efficacité est peu prouvée (47).

La pyridostigmine est un anti-cholinestérase qui améliore la transmission ganglionnaire du système autonome. Puisqu'elle augmente la transmission proportionnellement au stress orthostatique, elle présente l'avantage de ne pas entraîner une HTA nocturne. La limitation de ce médicament est qu'il augmente la PA seulement modérément si bien que, dans les HO sévères, il doit être combiné à la midodrine (50).

La yohimbine inhibe la libération d'acétylcholine par l'intermédiaire des récepteurs alpha-2 adrénergiques des terminaisons parasympathiques. Son efficacité a été peu démontrée et elle est proposée dans le traitement d'appoint de l'HO, en particulier celle induite par les antidépresseurs tricycliques (47).

La droxidopa, précurseur de la noradrénaline, est efficace pour traiter l'HO, mais elle élève aussi la PA nocturne. Elle s'avère surtout efficace dans le traitement de l'HO due à une déficience en dopamine-bêta-hydroxylase (forme rare de dysautonomie primitive caractérisée par un déficit complet d'adrénaline et de noradrénaline) (44, 50). Elle n'est pas disponible en Belgique.

Enfin, l'octréotide, un analogue à longue durée d'action de la somatostatine, diminue le débit splanchnique en inhibant la libération de peptides gastro-intestinaux vasoactifs. Il augmente également la résistance vasculaire périphérique. Il pourrait être intéressant dans le traitement de certaines HO survenant en période post-prandiale (44). Il nécessite habituellement 2 injections sous-cutanées par jour.

*Médicaments augmentant la volémie*

La première mesure est d'interrompre toute administration de diurétique, le cas échéant. Ensuite, il convient, en cas d'OH sévère, d'envisager un traitement visant à augmenter la masse volémique, en complément de mesures diététiques appropriées (hydratation correcte, apport sodé suffisant) (44).

Le 9-alpha-fluohydrocortisone, un minéralocorticoïde puissant, à la posologie habituelle de 0,1 mg/jour le matin, est le traitement de choix, en particulier dans les formes neurogéniques d'HO. Il augmente le volume sanguin et sensibilise les vaisseaux à l'effet presseur de divers stimuli (32, 44).

L'érythropoïétine peut également être envisagée dans certaines circonstances (47). Quelques études affirment que certaines dysautonomies responsables d'une HO peuvent aussi entraîner une anémie (peut-être via l'atteinte des nerfs rénaux). Dans ce cas, la prise d'érythropoïétine permettrait de corriger l'anémie en même temps que de rétablir une bonne volémie (36). Ce médicament est cependant soumis en Belgique à des critères de remboursement particuliers (anémie d'origine rénale ou lors de chimiothérapie).

La desmopressine, analogue de la vasopressine, agit sur les récepteurs V2 des tubes collecteurs rénaux et augmente donc la volémie. Son utilisation n'a cependant pas été validée dans le traitement de l'HO (44).

## CONCLUSION

Comme l'HO est le plus souvent asymptomatique, son diagnostic est fréquemment omis ou posé tardivement. Sa prévalence est pourtant non négligeable et plus élevée dans certains groupes de sujets à risque comme les personnes âgées, les sujets atteints de certaines pathologies (diabète avec neuropathie autonome, HTA traitée, Parkinson, troubles mentaux, ...) ou encore les personnes hospitalisées présentant bon nombre de co-morbidités. Dans ces populations à risque, le dépistage de l'HO devrait être systématique. En effet, le diagnostic est primordial puisque l'HO est associée à de nombreuses complications et à un taux de mortalité plus élevé. Cependant son rôle dans la survenue de ces pathologies n'est pas toujours clairement établi et l'HO pourrait n'être, pour certains, qu'un marqueur prédictif d'autres facteurs de risque. Le traitement est, si possible, étiologique avant d'être symptomatique. Chez les patients symptomatiques, des petits moyens non pharmacologiques sont accessibles avant de recourir à des médicaments susceptibles d'entraîner une vasoconstriction périphérique ou d'augmenter la volémie. La midodrine est le traitement le plus recommandé puisqu'il a été le mieux étudié et est le seul à être approuvé par la FDA, mais il n'est pas disponible en Belgique où seule l'étiléfrine est commercialisée. Dans les cas sévères, la 9-alpha fluohydrocortisone, un minéralocorticoïde puissant, paraît être le traitement le plus efficace, mais au prix d'une HTA de décubitus possible.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Tyberghein M, Philips JC, Krzesinski JM, et al.— L'hypotension orthostatique : 1<sup>ère</sup> partie. Définition, symptomatologie, évaluation et physiopathologie. *Rev Med Liège*, 2012, **68**, 65-73.
2. Feldstein C, Weder AB.— Orthostatic hypotension: a common, serious and underrecognized problem in hospitalized patients. *J Am Soc Hypertens*, 2012, **6**, 27-39.
3. Scheen AJ, de Fooz G, Marchand M.— Comment j'explore ... un patient avec hypotension orthostatique. *Rev Med Liège*, 1997, **52**, 116-119.
4. Rutan GH, Hermanson B, Bild DE, et al.— Orthostatic hypotension in older adults. The Cardiovascular Health Study. CHS Collaborative Research Group. *Hypertension*, 1992, **19**, 508-519.
5. Lampela P, Lavikainen P, Huupponen R, et al.— Comprehensive geriatric assessment decreases prevalence of orthostatic hypotension in older persons. *Scand J Public Health*, 2013, in press.
6. Low PA.— Prevalence of orthostatic hypotension. *Clin Auton Res*, 2008, **18** (Suppl 1), 8-13.
7. Freeman R.— Clinical practice. Neurogenic orthostatic hypotension. *N Engl J Med*, 2008, **358**, 615-624.
8. Rockwood MR, Howlett SE, Rockwood K.— Orthostatic hypotension (OH) and mortality in relation to age, blood pressure and frailty. *Arch Gerontol Geriatr*, 2012, **54**, e255-260.
9. Kamaruzzaman S, Watt H, Carson C, et al.— The association between orthostatic hypotension and medication use in the British Women's Heart and Health Study. *Age Ageing*, 2010, **39**, 51-56.
10. Lagi A, Spini S.— Clinostatic hypertension and orthostatic hypotension. *Clin Cardiol*, 2010, **33**, E10-15.
11. Goldstein DS, Pechnik S, Holmes C, et al.— Association between supine hypertension and orthostatic hypotension in autonomic failure. *Hypertension*, 2003, **42**, 136-142.
12. Ejaz AA, Kazory A, Heinig ME.— 24-hour blood pressure monitoring in the evaluation of supine hypertension and orthostatic hypotension. *J Clin Hypertens*, (Greenwich), 2007, **9**, 952-955.
13. Philips JC, Marchand M, Scheen AJ.— Squatting, a posture test for studying cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes. *Diabetes Metab*, 2011, **37**, 489-496.
14. Purewal TS, Watkins PJ.— Postural hypotension in diabetic autonomic neuropathy : a review. *Diabet Med*, 1995, **12**, 192-200.
15. Kempler P, Tesfaye S, Chaturvedi N, et al.— Blood pressure response to standing in the diagnosis of autonomic neuropathy : the EURODIAB IDDM Complications Study. *Arch Physiol Biochem*, 2001, **109**, 215-222.
16. Hirai FE, Moss SE, Klein BE, et al.— Postural blood pressure changes and associated factors in long-term Type 1 diabetes: Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *J Diabetes Complications*, 2009, **23**, 83-88.
17. Spallone V, Ziegler D, Freeman R, et al.— Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management. *Diabetes Metab Res Rev*, 2011, Jun 22. doi: 10.1002/dmrr.1239.

18. Sasaki O, Nakahama H, Nakamura S, et al.— Orthostatic hypotension at the introductory phase of haemodialysis predicts all-cause mortality. *Nephrol Dial Transplant*, 2005, **20**, 377-381.
19. Shoji T, Tsubakihara Y, Fujii M, et al.— Hemodialysis-associated hypotension as an independent risk factor for two-year mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int*, 2004, **66**, 1212-1220.
20. Allcock LM, Ulliyart K, Kenny RA, et al.— Frequency of orthostatic hypotension in a community based cohort of patients with Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 2004, **75**, 1470-1471.
21. Krassioukov A, Eng JJ, Warburton DE, et al.— A systematic review of the management of orthostatic hypotension after spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil*, 2009, **90**, 876-885.
22. Richardson J, Kerr SR, Shaw F, et al.— A study of orthostatic hypotension in late-life depression. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2009, **17**, 996-999.
23. Sonnesyn H, Nilsen DW, Rongve A, et al.— High prevalence of orthostatic hypotension in mild dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2009, **28**, 307-313.
24. Gugger JJ.— Antipsychotic pharmacotherapy and orthostatic hypotension : identification and management. *CNS Drugs*, 2011, **25**, 659-671.
25. Mosnaim AD, Abiola R, Wolf ME, et al.— Etiology and risk factors for developing orthostatic hypotension. *Am J Ther*, 2010, **17**, 86-91.
26. Fedorowski A, Melander O.— Syndromes of orthostatic intolerance: a hidden danger. *J Intern Med*, 2013, **273**, 322-335.
27. Eguchi K, Pickering TG, Hoshida S, et al.— Ambulatory blood pressure is a better marker than clinic blood pressure in predicting cardiovascular events in patients with/without type 2 diabetes. *Am J Hypertens*, 2008, **21**, 443-450.
28. Voichanski S, Grossman C, Leibowitz A, et al.— Orthostatic hypotension is associated with nocturnal change in systolic blood pressure. *Am J Hypertens*, 2012, **25**, 159-164.
29. Heitterachi E, Lord SR, Meyerkort P, et al.— Blood pressure changes on upright tilting predict falls in older people. *Age Ageing*, 2002, **31**, 181-186.
30. Fedorowski A, Hedblad B, Melander O.— Early postural blood pressure response and cause-specific mortality among middle-aged adults. *Eur J Epidemiol*, 2011, **26**, 537-546.
31. van Hateren KJ, Kleefstra N, Blanker MH, et al.— Orthostatic hypotension, diabetes, and falling in older patients: a cross-sectional study. *Br J Gen Pract*, 2012, **62**, e696-702.
32. Eigenbrodt ML, Rose KM, Couper DJ, et al.— Orthostatic hypotension as a risk factor for stroke: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study, 1987-1996. *Stroke*, 2000, **31**, 2307-2313.
33. Phipps MS, Schmid AA, Kapoor JR, et al.— Orthostatic hypotension among outpatients with ischemic stroke. *J Neurol Sci*, 2012, **314**, 62-65.
34. Tang A, Eng JJ, Krassioukov A.— Application of the Sit-Up Test for orthostatic hypotension in individuals with stroke. *Auton Neurosci*, 2012, **168**, 82-87.
35. Luukinen H, Koski K, Laippala P, et al.— Orthostatic hypotension and the risk of myocardial infarction in the home-dwelling elderly. *J Intern Med*, 2004, **255**, 486-493.
36. Rose KM, Tyroler HA, Nardo CJ, et al.— Orthostatic hypotension and the incidence of coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Am J Hypertens*, 2000, **13**, 571-578.
37. 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.
38. 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.
39. Jones CD, Loehr L, Franceschini N, et al.— Orthostatic hypotension as a risk factor for incident heart failure: the atherosclerosis risk in communities study. *Hypertension*, 2012, **59**, 913-918.
40. Rose KM, Eigenbrodt ML, Biga RL, et al.— Orthostatic hypotension predicts mortality in middle-aged adults: the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) Study. *Circulation*, 2006, **114**, 630-636.
41. Lagro J, Laurensen NC, Schalk BW, et al.— Diastolic blood pressure drop after standing as a clinical sign for increased mortality in older falls clinic patients. *J Hypertens*, 2012, **30**, 1195-1202.
42. Luukinen H, Airaksinen KE.— Orthostatic hypotension predicts vascular death in older diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract*, 2005, **67**, 163-166.
43. Logan IC, Witham MD.— Efficacy of treatments for orthostatic hypotension : a systematic review. *Age Ageing*, 2012, **41**, 587-594.
44. Shiao C, Lipsitz LA, Biaggioni I.— ASH Position Paper: Evaluation and treatment of orthostatic hypotension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2013, **15**, 147-153.
45. Mansourati J.— Hypotension orthostatique : répercussions sur le traitement des maladies cardiovasculaires. *Presse Med*, 2012, **41**, 1111-1115.
46. Sahul ZH, Trusty JM, Erickson M, et al.— Pacing does not improve hypotension in patients with severe orthostatic hypotension : a prospective randomized cross-over pilot study. *Clin Auton Res*, 2004, **14**, 255-258.
47. Senard J-M.— Hypotension orthostatique : physiopathologie, diagnostic et traitements In : EMC – *Cardiologie*, 2012, **11**-305-A-10.
48. McClellan KJ, Wiseman LR, Wilde MI.— Midodrine. A review of its therapeutic use in the management of orthostatic hypotension. *Drugs Aging*, 1998, **12**, 76-86.
49. Duschek S, Hadjamu M, Schandry R.— Dissociation between cortical activation and cognitive performance under pharmacological blood pressure elevation in chronic hypotension. *Biol Psychol*, 2007, **75**, 277-285.
50. Low PA, Singer W.— Management of neurogenic orthostatic hypotension : an update. *Lancet Neurol*, 2008, **7**, 451-458.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr A.J. Scheen, Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, CHU de Liège, Belgique.