

Explorations du système nerveux autonome

I Thierry Kuntzer

Ce chapitre veut rappeler les constituants du système nerveux autonome, décrire les manifestations cliniques d'un dysfonctionnement autonome et rapporter les tests autonomes, sans ou avec équipement spécifique.

Les troubles autonomes ne sont pas rares et ne restent pas sans conséquence. Ainsi, la prévalence de l'hypotension orthostatique (HO) chez les personnes âgées est rapportée jusqu'à 20 %, corrélée à l'âge [5.1]. Elle est observée lors de neuropathies très variées, traitées dans les différents chapitres de cet ouvrage, et dans les maladies neurodégénératives avec accumulation anormale d'agrégats d'alpha-synucléine. Dans ces neuropathies et synucléinopathies, l'HO est associée à une diminution de la survie. Il existe bien des stratégies de traitements efficaces [5.2], mais leurs mises en œuvre dépendent de la reconnaissance de l'HO, et il n'existe pas de substitut adéquat à l'examen clinique. Il y a donc une part clinique importante dans l'exploration du système nerveux autonome.

Les structures et fonctions du système nerveux autonome sont rappelées dans les références [5.3-5.5]. Les différents composants du système nerveux autonome sont décrits par leurs manifestations cliniques syndromiques. Les tests autonomes sont rapportés en fonction de leur accès clinique ou lié à une recherche clinique.

Manifestations cliniques : les différents syndromes autonomes

Lors d'une anamnèse autonome, il est utile d'avoir à l'esprit la nature syndromique du système nerveux autonome [5.6]. John Newport Langley, qui a donné naissance en 1903 au terme « système nerveux autonome », a divisé le système nerveux autonome en trois composantes : le système nerveux sympathique (SNS), le système nerveux parasympathique (SNP) et le système nerveux entérique (SNE) [5.7]. Le SNS peut être subdivisé, sur la base du principal neurotransmetteur, en système sympathique noradrénergique (SNS-NA, noradrénaline), système sympathique adrénénergique (SNS-A, adrénaline) et système sympathique cholinérgique (SNS-C, acétylcholine).

Système sympathique noradrénergique

La défaillance du SNS-NA se caractérise par une HO. Elle peut se manifester par des étourdissements, une sensation de tête vide, des troubles visuels, une intolérance à l'effort, une fatigabilité, un pouls faible au repos ou à l'effort, une tendance aux paupières tombantes (ptosis), une incapacité à éjaculer chez l'homme, voire une absence de chair de poule (piloérection), mais souvent elle n'induit pas de symptômes. Les patients qui ne rapportent pas de symptômes peuvent signaler une envie de s'asseoir ou de croiser les jambes. L'HO s'accompagne parfois d'une hypotension post-prandiale. L'exposition à une température élevée peut également faire baisser la pression artérielle (PA) et induire des symptômes. L'hyperactivité du SNS-NA produit une pâleur due à la constriction des vaisseaux sanguins de la peau. La PA et la fréquence cardiaque (FC) ont tendance à augmenter, avec des palpitations. Les poils peuvent se hérissier en raison de l'activation des nerfs noradrénergiques qui alimentent les muscles *arrector pili* (pilomoteurs). Les pupilles peuvent être dilatées, et une augmentation de la salivation est possible. Les causes d'atteintes du SNS-NA sont décrites dans le *tableau 5.1*.

TABLEAU 5.1 ▼ Causes d'atteintes du système sympathique noradrénergique.

<p>Défaillance du SNS-NA</p> <ul style="list-style-type: none"> • Médicaments : antalgiques, antidépresseurs, antiémétiques, antiparkinsoniens, hyperglycémifiants, neuroleptiques, myorelaxant, alcool • Neuropathies diabétiques et autres neuropathies métaboliques (par déficits en vitamine B12) • Neuropathies paranéoplasiques, notamment avec anticorps anti-HU • Neuropathies des petites fibres, notamment amyloses (polyneuropathie amyloïde familiale avec mutation transthyréline [TTR] et amyloses systémiques), et syndrome de Sjögren • Maladies neurodégénératives avec accumulation anormale d'agrégats d'alpha-synucléine (maladie de Parkinson, défaillance autonome pure et démence à corps de Lewy) • Ganglionopathie autonome auto-immune avec auto-AC dirigés contre le récepteur neuronal nicotinique à acétylcholine des ganglions (ganglion neuronal [alpha 3] AChR) • Neuropathies sensitives et autonomes familiales • Syndrome de déficience en dopamine bêtahydroxylase • Lésions médullaires, notamment traumatiques
<p>Hyperactivité du SNS-NA</p> <ul style="list-style-type: none"> • Médicaments : anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), antidépresseurs (inhibiteurs de la monoamine oxydase, venlafaxine), anti-VEGF (bévacizumab, inhibiteurs de la tyrosine kinase), cyclosporine et topiques locaux vasoconstricteurs • Déshydratation : insuffisance cardiaque congestive, diminution du volume sanguin, hypertension hypernoradrénergique, pseudo-phéochromocytome, état après une surrenalectomie, hypoadrénalisme • Hypothyroïdie • Insuffisance du baroréflexe • Syndrome de tachycardie posturale • Syndrome de Guillain-Barré

Système nerveux parasympathique

Les symptômes les plus marquants de la défaillance du SNP sont la sécheresse buccale et la constipation. D'autres manifestations comprennent une tendance à la rétention urinaire, un ralentissement du transit gastro-intestinal et une insuffisance érectile chez les hommes. L'hyperactivité du SNP se traduit par une salivation accrue, une tendance au ralentissement du rythme cardiaque, des nausées, des troubles gastro-intestinaux et une fréquence ou une urgence urinaire. Les causes d'atteintes du SNP sont décrites dans le *tableau 5.2*.

TABLEAU 5.2 ▼ Causes d'atteintes du système nerveux parasympathique.

<p>Défaillance du SNP</p> <ul style="list-style-type: none"> • Médicaments : antidépresseurs, anxiolytiques, antiépileptiques, antitussifs, antihypertenseurs, diurétiques, antiasthmatiques, médicaments pour le glaucome et incontinence urinaire • Syndrome de stress et d'angoisse • Insuffisance cardiaque congestive • Vagotomie • Syndrome de Sjögren • Ganglionopathie autonome auto-immune avec auto-AC dirigés contre le récepteur neuronal nicotinique à acétylcholine des ganglions (ganglion neuronal [alpha 3] AChR)
<p>Hyperactivité du SNP</p> <ul style="list-style-type: none"> • Médicaments : anticholinestérasiques, comme ceux utilisés dans la maladie d'Alzheimer (donépézil, galantamine, rivastigmine), dans la myasthénie (néostigmine), mais aussi des pesticides (malathion), insecticides organophosphorés, insecticides carbamates, gaz de combat neurotoxiques, comme le sarin, la substance VX et le Novitchok • Syncope à médiation autonome (syncope vasovagale) • Syndromes de sursauts • Surentrainements physiques • Stimulation du nerf vagal, stimulation du sinus carotidien, syncope du sinus carotidien

Système sympathique cholinergique

Le SNS-C est la principale partie du système nerveux autonome qui régule la transpiration. Une défaillance du SNS-C se manifeste par une diminution de la transpiration et une hyperactivité du SNS-C par une transpiration excessive. Les causes d'atteintes du SNS-C sont décrites dans le *tableau 5.3*.

TABLEAU 5.3 ▼ Causes d'une atteinte du système cholinergique sympathique.

<p>Défaillance du SNS-C</p> <ul style="list-style-type: none"> • Maladies cutanées (psoriasis ou urticaire cholinergique) • Médicaments, surtout anticholinergiques et psychotropes • Neuropathies des petites fibres, notamment les amyloses (polyneuropathie amyloïde familiale avec TTR et amyloses systémiques), le diabète et les maladies de système, surtout syndrome de Sjögren, les neuropathies métaboliques, surtout avec déficit en vitamine B12 (rarement la neuropathie de Refsum), mais aussi les dysautonomies cholinergiques (syndrome de Lambert-Eaton et botulisme) et la lèpre • Maladies de la jonction neuromusculaire présynaptique (syndrome de Lambert-Eaton et botulisme)
<p>Suractivité du SNS-C</p> <ul style="list-style-type: none"> • Médicaments : antidépresseurs, aspirine et AINS, certains médicaments contre le diabète, caféine et théophylline, sevrage d'opioïdes • Stimulation gustative (piments) • Émotions et exposition à la chaleur • Ménopause, hyperthyroïdie • Hyperhidrose idiopathique primaire • Syndrome de Frey dans le diabète (hypersudation de la région temporojugale déclenchée par des stimuli gustatifs ou masticatoires)

Système sympathique adrénergique

L'adrénaline (synonyme d'épinéphrine), principal neurotransmetteur du SNS-A, est l'hormone produite par les surrénales. En tant que telle, l'adrénaline est distribuée par la circulation sanguine à tous les organes (à l'exception de la majeure partie du système nerveux central). L'injection d'adrénaline produit des symptômes caractéristiques, notamment une pâleur, une tachycardie et des pupilles dilatées. L'adrénaline exerce également des effets antifatigues et tend à exacerber les expériences émotionnelles. La défaillance du SNS-A, en revanche, produit relativement peu de symptômes ou de signes, mais surtout une fatigue persistante difficile à améliorer comme dans la défaillance autonome pure [5.8, 5.9]. Les causes d'atteintes du SNS-A, sont décrites dans le *tableau 5.4*.

TABLEAU 5.4 ▼ Causes d'atteintes du système sympathique adrénergique.

- Médicaments sympathicomimétiques (phényléphrine, étiléfrine, midodrine, dihydroergotamine, modafinil, clonidine, salbutamol, terbutaline, isoprénaline, adrénaline, etc.) et agonistes dopaminergiques
- Syndrome de stress et angoisse, panique/terreur, chocs
- Syncope à médiation autonome (syncope vasovagale)
- Hypoglycémie
- Syndrome de tachycardie posturale
- Cardiopathie d'effort
- Asphyxie
- Hypothermie/hyperthermie
- Hyperplasie adrénomédullaire

Tests autonomes en clinique

Les différentes étapes de l'examen clinique comprennent l'étude des réactions à la lumière des pupilles, la recherche d'un syndrome sec, la mesure des variations posturales des pressions artérielles et de la FC, la recherche d'une dyscoloration de la peau, les particularités de la transpiration et les troubles digestifs, urinaires et sexuels [5.10].

Anomalies pupillaires

La taille et la réactivité des pupilles sont les révélateurs de l'activité sympathique (mydriase) et parasympathique (myosis) oculaire. L'inhibition pharmacologique de l'innervation parasympathique, en revanche, élargit les pupilles, classiquement par *Atropa belladonna*. Dans l'Antiquité, cette plante instillée en gouttes pour les yeux rendait le regard séduisant (en italien « belle femme »), elle contient une puissante toxine anticholinergique (atropine, scopolamine et hyoscyamine). Son ingestion induit dilatation des pupilles, tachycardie, anhidrose, bouffées vasomotrices, sécheresse buccale, rétention urinaire, constipation et hallucinations.

Le réflexe photomoteur est examiné dans une pièce sombre pour permettre aux pupilles de se dilater de manière optimale, avec une illumination dirigée depuis le bas afin de visualiser leur taille relative et leur réactivité [5.11].

TABLEAU 5.5 ▼ Anomalies pupillaires et leur étiologie périphérique.

<p>Signe ou pupilles d'Argyll Robertson</p> <ul style="list-style-type: none"> • Clinique : myosis permanent (pupilles larges compatibles), bilatéral ou unilatéral, irrégulier, sans réaction à la lumière, mais avec conservation de l'accommodation-convergence. Pas de trouble visuel • Mécanismes : restent discutés. Une lésion prétectale peut interrompre l'arc réflexe photomoteur avec un système d'accommodation-convergence intact. Lors de neuropathie périphérique, atteinte sélective des fibres effectrices du réflexe photomoteur, en respectant les fibres pupillaires de l'accommodation-convergence • Étiologie : au milieu du XIX^e siècle Douglas Argyll Robertson a décrit ces pupilles longtemps associées à une neurosyphilis, mais également décrites lors des neuropathies diabétiques, de certaines neuropathies CMT (y compris par mutation <i>MPZ</i>) et de lésions centrales péri-aqueducuales (non décrites ici)
<p>Syndrome de Claude Bernard-Horner (CBH)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Clinique : associe anisocorie, ptosis et anhidrose faciale. Varie en sévérité et par la combinaison des signes. La pupille est petite, surtout en semi-obscurité, mais les réflexes photomoteur et d'accommodation-convergence sont conservés. Le ptosis résulte de la dénervation du muscle lisse de Müller. L'anhidrose s'associe à une vasodilatation du visage dans les atteintes centrales et préganglionnaires. Dans les atteintes post-ganglionnaires, le déficit est limité au territoire cutané frontal. Le déficit peut être remarqué par l'asymétrie de la sudation. L'asymétrie observée lors du rougissement décrit le syndrome d'Arlequin. Un phénomène paradoxal avec pâleur cutanée et dilatation pupillaire peut s'observer lors de stress (hypersensibilité de dénervation). Une dépigmentation iridienne (hétérochromie) est la conséquence d'un CBH congénital (innervation sympathique des mélanocytes). Le syndrome de Pourfour du Petit décrit l'hyperactivité sympathique séquellaire à une atteinte du plexus péricarotidien • Mécanismes : l'atteinte des voies sympathiques se localise à un niveau central, de la voie finale sympathique, de l'hypothalamus postérolatéral au bulbe, aux neurones et fibres préganglionnaires, du centre cilio-spinal jusqu'au ganglion cervical supérieur, aux neurones et fibres post-ganglionnaires • Étiologie : les causes centrales ne sont pas décrites ici. Lors d'atteintes neuronales et préganglionnaires, les causes comprennent la syringomyélie et les autres atteintes médullaires, et des atteintes cervicales inférieures ou thoraciques supérieures, dans les plexopathies brachiales infiltratives ou post-actinique. Lors d'atteintes neuronales et post-ganglionnaires du ganglion cervical supérieur et au-delà, le CBH peut être secondaire à des atteintes du plexus carotidien (pathologie carotidienne, surtout sa dissection, compression). Une dénervation oculosympathique mimant un CBH est observée dans le syndrome de Guillain-Barré ou de Miller Fisher [5.39]. Dans les neuropathies chroniques, un CBH peut être observé dans les neuropathies CMT de différents types et les neuropathies sensitives et autonomes familiales [5.40]
<p>Mydriase</p> <ul style="list-style-type: none"> • Par atteinte parasymphatique post-ganglionnaire, les pupilles restent dilatées et non réagissantes (les atteintes des voies optiques ne sont pas discutées ici). Les lésions périphériques se localisent aux fibres nerveuses du III (diabète, compressions extrinsèques) ou au ganglion ciliaire. Une pupille tonique se présente par une mydriase apparemment non réactive, une paralysie de l'accommodation, une hypersensibilité de dénervation aux cholinergiques et une réaction vive à la convergence, mais le réflexe photomoteur existe et s'effectue avec lenteur • Étiologie : le syndrome d'Adie associe pupille tonique et aréflexie. Il y a des chevauchements entre ce syndrome, celui d'Arlequin et une anhidrose asymétrique ou syndrome de Ross. Ils sont considérés comme une ganglioneuropathie limitée et sélective rarement associée à des marqueurs d'auto-immunité [5.24]. Ils peuvent être secondaires à des infections du ganglion ciliaire, lors de syphilis, varicelle, parvovirus B19, VIH, SARS-CoV-2, ou associés à des maladies auto-immunes (syndrome de Sjögren et autres maladies de système) et plusieurs neuropathies périphériques (syndrome de Guillain-Barré et variants, neuronopathies paranéoplasiques, neuropathies chroniques de type CMT de différents types, surtout par mutation <i>MPZ</i> [40], amyloses)

Pour mesurer la taille de la pupille, il faut demander de regarder au loin pour éliminer l'effet de constriction lors de la convergence oculaire. Un cinquième de la population en bonne santé présente des pupilles inégales (anisocorie) avec une différence de diamètre de 0,3 mm ou plus [5.11]. L'anisocorie est un signe de dénervation unilatérale oculosympathique (chaîne sympathique cervicale) ou oculo-parasymphatique (ganglion ciliaire). Le déficit oculosympathique fait apparaître la pupille plus petite et s'accompagne généralement d'un ptosis de la paupière supérieure, ou syndrome de Claude Bernard-Horner.

Un déficit oculoparasymphatique fait apparaître la pupille plus grande et, dans le cas de la pupille tonique d'Adie, des différences segmentaires de contraction peuvent être observées, donnant à la pupille une forme irrégulière. Ne pas confondre anisocorie et hippus, phénomène normal d'instabilité de la pupille fonction de l'activité respiratoire observé chez de jeunes patients.

Les anomalies pupillaires et leur étiologie en relation avec une atteinte du système nerveux périphérique sont décrites dans le *tableau 5.5*.

Bouffées vasomotrices ou flushs cutanés

Ces signes cutanés d'activation autonome sont symétriques, avec de nombreuses causes possibles (médicaments anticholinergique ou anti-œstrogène, tumeur carcinoïde, mastocytose, rosacée, polycythemia vera, etc.), mais peuvent être induits par la chaleur chez les patients avec anhidrose généralisée qui n'ont plus de réponse sudorale thermorégulatrice. La bouffée vasomotrice asymétrique évoque un syndrome d'Arlequin (*tableau 5.5*) ou une algie faciale.

La dyscoloration violacée des orteils ou des pieds est plus prononcée en position debout, chez les patients présentant une instabilité vasomotrice distale, qui peut résulter d'une vasoconstriction artériolaire ou d'une stase veineuse. Les pieds peuvent être chauds ou froids au toucher.

Des épisodes d'érythèmes douloureux (érythromélgie) dès l'enfance font évoquer le syndrome de douleur extrême paroxystique (PEPD), avec des épisodes de douleurs rectales intenses après les selles. À la fin de l'épisode, des phénomènes vasomoteurs sont décrits, soit à la moitié inférieure du corps, soit à un hémicorps. À l'âge adulte, ces manifestations sont plus rares, déclenchées par un traumatisme ou les relations sexuelles. Les symptômes tardifs sont plutôt oculaires ou maxillaires. Les patients peuvent présenter un ou plusieurs de ces signes. Des mutations du canal sodique voltage-dépendant ont été identifiées, jouant le rôle régulateur d'excitabilité des neurones nociceptifs [5.12]. Trois canaux sodiques, NaV1.7, NaV1.8 et NaV1.9, codés par les gènes *SCN9A*, *SCN10A* et *SCN11A*, sont exprimés dans les neurones périphériques et sont impliqués dans les troubles douloureux. Des mutations *SCN9A* à gain de fonction ont été décrites dans trois affections douloureuses : l'érythromélgie héréditaire, la neuropathie des petites fibres et le PEPD. En revanche, l'insensibilité congénitale à la douleur est associée à la perte autosomique récessive de variants *SCN9A* à perte de fonction [5.12].

Le plissement des doigts et des orteils quelques minutes après l'immersion dans l'eau est un phénomène autonome normal causé par une vasoconstriction adrénergique périphérique dans la pulpe digitale [5.13].

Syndrome sec

Le frottement ou clignement répété des yeux évoque une xérophtalmie (sécheresse oculaire), par larmoiement insuffisant (syndrome de Sjögren et syndromes cholinergiques), mais d'autres causes plus fréquentes sont locales (diminution du clignement par regard prolongé sur écrans, bradykinésie faciale de la maladie de Parkinson, pathologies des glandes salivaires, etc.) car chaque clignement comprime la glande lacrymale et disperse de nouvelles larmes pour remplacer l'humidité perdue par l'évaporation. Une langue sèche peut évoquer une xérophtalmie, qui peut résulter d'un syndrome de Sjögren ou de syndromes cholinergiques et, plus fréquemment, de la prise de médicaments anticholinergiques.

Deux syndromes d'hypersécrétion sont décrits. La transpiration faciale gustative est un syndrome aberrant de réinnervation consécutive à une neuropathie faciale : les fibres nerveuses lésées des fibres parasympathiques qui innervent les glandes salivaires réinnervent les glandes sudoripares du visage. En mangeant, des gouttelettes de sueur apparaissent sur la joue (syndrome auriculotemporal). D'autres fibres salivaires peuvent réinnervent la glande lacrymale et provoquer des larmes unilatérales lors de l'alimentation (larmes de crocodile).

Troubles sudoraux

L'anhidrose chronique se présente sous la forme d'une peau sèche, desséchée, craquelée. Parfois, des semelles de chaussures en cuir ou des chaussettes sèches peuvent suggérer une neuropathie à petites fibres suffisamment importante pour abolir la fonction sudomotrice post-ganglionnaire distale. Les causes sont décrites dans le *tableau 5.3*. L'anhidrose idiopathique (ORPHA 468666) se caractérise par une anhidrose non progressive, en l'absence d'autres signes, à l'origine d'une intolérance à la chaleur ou à l'effort, liée à des mutations du gène *ITPR2*. La paralysie vasomotrice résulte de toute atteinte sympathique, médullaire, pré-ganglionnaire, ganglionnaire ou des nerfs post-ganglionnaires, avec une rougeur cutanée et une anhidrose, surtout observées dans des mononeuropathies ou plexopathies avec atteinte axonale sévère.

L'hyperhidrose est facile à reconnaître. Elle peut être primaire, à prédominance des mains et pieds, et à moindre mesure aux aisselles. Il s'agit d'un syndrome apparaissant à l'adolescence et à expression familiale. Bénin, il peut cependant générer une gêne sociale ou occupationnelle. L'hyperhidrose résulte d'une surstimulation des récepteurs cholinergiques des glandes eccrines. Les antiperspirants topiques à base de sels d'aluminium sont proposés en première intention. Des traitements à base d'anticholinergiques se sont révélés bénéfiques (glycopyrrolate topique 2 %). Les autres traitements sont les injections de toxine botulique, l'iontophorèse, la sympathectomie thoracique.

En clinique, plusieurs méthodes démontrent l'atteinte des fibres post-ganglionnaires sympathiques sudomotrices, mais elles ont une sensibilité et une spécificité limitées [5.14, 5.15]. La plus ancienne est colorimétrique, nécessitant l'emploi de poudres (amidon sur une peau préalablement colorée à la teinture d'iode ou quinizarine) changeant de couleur lorsqu'elles sont humectées par la sueur [5.14, 5.16]. Le patch Neuropad® estime la production de sueur en se basant sur le changement de couleur d'un composé de cobalt II, du bleu au rose, et représente un test clinique pratique pour le dysfonctionnement sudomoteur [5.17].

Le test de plissement de la peau par immersion des mains et pieds dans de l'eau chaude (à 40 °C pendant 20 minutes) induit chez tous les sujets sains un plissement cutané [5.14]. Le test de la cuillère [5.14, 5.18] est basé sur le phénomène de l'arrêt de glissement de la face convexe d'une cuillère sur une peau sèche. Les tests autonomes en recherche clinique sont décrits ci-après.

Iléus paralytique, gastroparésie et constipation

L'iléus paralytique est décrit dans les neuropathies généralisées aiguës et suraiguës : syndrome de Guillain-Barré, neuropathies de chimiothérapie, porphyrie, syndromes cholinergiques médicamenteux, botulisme, syndromes paranéoplasiques (syndrome de Lambert-Eaton, neuronopathie avec anticorps anti-Hu et ganglionopathie entérique).

Les neuropathies périphériques chroniques sont associées à des degrés variables à une gastroparésie et une constipation, le diabète est la cause la plus commune, d'autres sont plus rares : maladie de Chagas, amyloses, neurofibromatose et chez l'enfant la dysautonomie familiale de Riley-Day (mutations du gène *IKBKAP*) et la maladie de Hirschsprung. Plusieurs myopathies entrent dans le diagnostic différentiel, surtout la dystrophie myotonique et les myopathies mitochondriales, comme le syndrome MNGIE.

Rétention urinaire

Toute atteinte parasymphatique préganglionnaire aboutit à une aréflexie du detrusor, toute atteinte de l'innervation des sphincters aboutit à une insuffisance sphinctérienne, toute atteinte des voies afférentes aboutit à une perte des sensations urinaires ainsi qu'une anesthésie en selle [5.19]. C'est une combinaison de ces anomalies qui est observée lors des atteintes du cône, de la queue de cheval, des plexopathies et neuropathies honteuses.

Une rétention urinaire aiguë peut être due à une myéloradiculite sacrée herpétique à cytomégalovirus ou à VIH [5.20]. Les neuropathies longueur-dépendantes n'atteignent pas les courtes fibres nerveuses destinées à la vessie. Une dénervation parasymphatique ou somatique vésicosphinctérienne ne s'observe donc que dans les neuropathies extensives (ex. : polyradiculonévrites), à l'exception des neuropathies du diabète, des amyloses et de la maladie de Chagas. Les atrophies multisystématisées peuvent être associées à la dégénérescence du noyau d'Onuf de la moelle épinière sacrée.

Impotence

De nombreux médicaments induisent une impotence [5.19]. Parmi les neuropathies, une impotence précoce est observée dans les amyloses, tardive dans d'autres neuropathies chroniques comme le diabète.

Variations de la fréquence cardiaque

L'innervation parasymphatique du cœur est estimée par deux méthodes simples :

- en palpant le pouls : en demandant de prendre une seule respiration profonde ou une série de respirations lentes et profondes, on peut mesurer les variations de la FC. Cette arythmie du sinus respiratoire est une réponse normale, avec une accélération de la FC pendant l'inspiration et un ralentissement pendant l'expiration. Lors d'une défaillance baroréflexe-cardiovagale, comme dans les neuropathies amyloïde ou diabétique et les atrophies multisystématisée, la FC est métronomique, sans variabilité ;
- la libération normale du tonus parasymphatique en position debout provoque une augmentation transitoire de la FC pendant 15-30 secondes [5.21].

Notons que l'interruption de l'innervation sympathique cardiaque en T1-T4 alors que l'innervation vagale est intacte, peut entraîner une activité parasymphatique sans opposition, induisant une bradycardie avec HO [5.21].

Quantification de la FC et de la PA lors de l'orthostatisme

Le critère de gravité du trouble autonome étant la dysautonomie cardiaque, il est important de la rechercher activement, quel que soit l'âge [5.2, 5.33]. Par l'utilisation d'appareils automatisés, les mesures sont facilitées, par exemple avec le système Finapres® (figure 5.1). La variation de la FC évalue la fonction parasympathique vagale en réponse à une respiration profonde et à une manœuvre de Valsalva. La variation de la PA en orthostatisme (ou aussi Tilt-test) apprécie l'innervation sympathique (tableau 5.6). On considère la dysautonomie cardiaque comme possible en présence d'un seul test cardiovasculaire anormal, certaine si au moins deux tests anormaux et sévère en cas d'HO associée.

FIGURE 5.1 Test d'orthostatisme sur table basculante (Tilt test) avec mesure continue non invasive des pressions sanguines (BP = blood pressure) et de la FC (HR = heart rate). Le sujet enregistré présente une hypotension orthostatique insidieuse, chronique, sévère car ne permettant plus le lever dans le cadre d'une défaillance autonome pure. A. Enregistrements en position couchée au repos (*resting supine*), sans traitement. Au cours des 2 premières minutes, les pressions sont stables, entre 45 et 85 mmHg, avec une tachycardie fixe de 150 bpm. L'inclinaison de la table (Tilt) induit en 5 secondes une syncope de 45 secondes et une élévation de la FC d'environ 15 %, avec une récupération progressive des pressions artérielles sur 1 minute. B. Même sujet. Position couchée au repos, sans traitement au cours des 2 premières minutes, puis perfusion intraveineuse de noradrénaline (NE = norépinéphrine infusion) de 160 ng/kg/min, induisant une augmentation des pressions artérielles et l'absence de syncope par inclinaison de la table. Le maintien des pressions n'est possible ici que par l'apport exogène de noradrénaline (reproduction autorisée de l'article de Zekeridou *et al.* [5.9], Springer Nature).

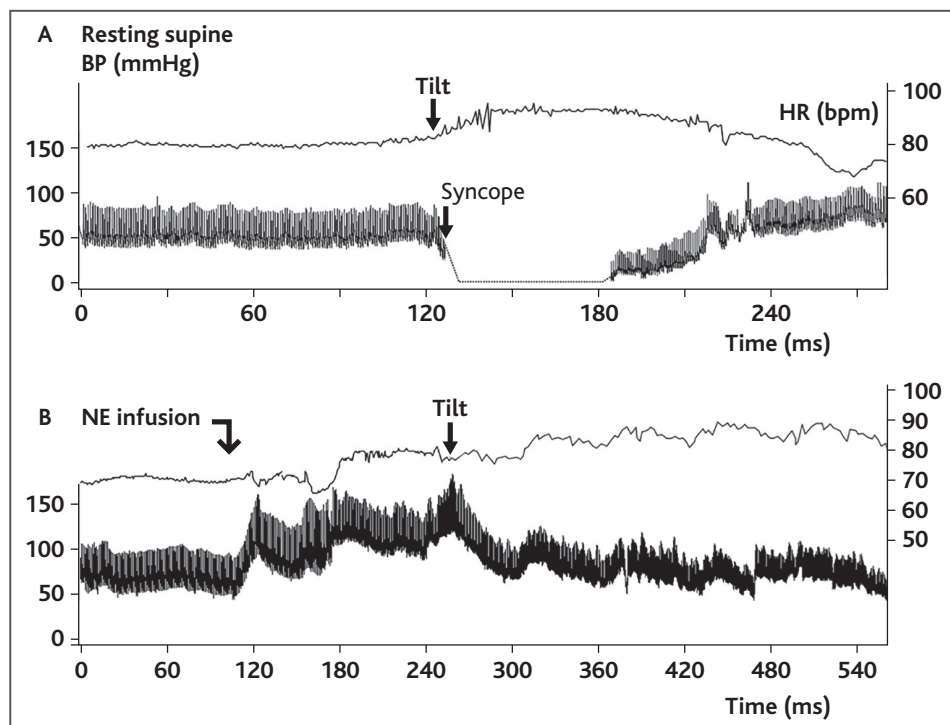


TABLEAU 5.6 ▼ Les tests cardiovasculaires et leurs valeurs normales [5.33].

La variation de la FC en respiration profonde est obtenue par la mesure de la FC en réponse à une respiration profonde forcée, le sujet respirant de façon rythmique et au maximum à six respirations par minute : étude chez 376 sujets (valeurs normales exprimées en percentiles et selon l'âge)

Percentile	10-29 ans	30-39 ans	40-49 ans	50-59 ans	60-69 ans
2,5	13	11	9	8	7
5,0	14	12	10	9	7
95,0	41	37	33	31	27
97,5	43	38	36	32	29

Pour la manœuvre de Valsalva, on demande au sujet au repos et en position couchée de maintenir une colonne de mercure à 40 mmHg pendant 15 secondes. Le rapport (ratio) de Valsalva est le rapport entre la FC maximale (suivant les phases II/III) et minimale (se produisant dans les 30 secondes du pic de la phase IV). Pour ce rapport, il y a un effet âge et sexe : étude sur 425 sujets âgés de 10 à 83 ans

Percentile	10-29 ans		30-39 ans		40-49 ans		50-59 ans		60-69 ans	
	H	F	H	F	H	F	H	F	H	F
2,5	1,51	1,41	1,43	1,46	1,36	1,47	1,28	1,43	1,21	1,36
5,0	1,59	1,46	1,52	1,5	1,44	1,51	1,36	1,47	1,29	1,39
95	2,87	2,73	2,7	2,71	2,52	2,65	2,35	2,55	2,18	2,41
97,5	2,97	2,97	2,78	2,95	2,6	2,89	2,41	2,79	2,23	2,65

H = homme ; F = femme.

La PA est enregistrée en position couchée, puis en position debout ou inclinée à 80°, à 30 secondes, 1 minute et 5 minutes. Le 97,5e percentile de la baisse de la PA systolique pour les 20, 40, 60 et 80 ans illustre l'effet de l'âge. Les valeurs étaient de 21, 24, 26 et 29 mmHg respectivement. Dans une étude de comparaison entre orthostatisme et passage couché à assis à 80° (ou Tilt test), il existe une bonne concordance entre les types de mesure, la réduction étant plus importante pour la position debout que pour la position inclinée à 1 minute. Ces résultats suggèrent cependant que la table basculante et la position debout sont interchangeables

Tests sanguins

Le système autonome et le système immunitaire jouent un rôle essentiel dans la régulation de défense contre les traumatismes ou les infections. Le dérèglement de cette interaction neuro-immune peut aussi entretenir une maladie auto-immune [5.34]. Par exemple, la voie anti-inflammatoire cholinergique vagale réduit l'inflammation par l'activation des récepteurs de l'acétylcholine (ACh) de type $\alpha 7$ sur les macrophages spléniques. L'activité nerveuse sympathique module également l'inflammation, mais de manière plus complexe. La noradrénaline et l'adrénaline circulantes ont tendance à accentuer l'inflammation locale, tandis que l'innervation sympathique de la rate par le nerf splénique peut contribuer à une activité anti-inflammatoire. Dans les maladies auto-immunes de système, l'hypertension, les infections chroniques ou les cancers, l'activation persistante du SNS peut contribuer aux symptômes [5.34]. Le système autonome participe aussi aux mécanismes moléculaires qui sous-tendent les effets bénéfiques de l'exercice en modulant des molécules de signalisation que la contraction musculaire induit, notamment l'IL-6 parmi les autres molécules récemment identifiées [5.35].

Concentration sérique de la noradrénaline

La concentration sérique de noradrénaline double normalement lors de l'orthostatisme. La concentration est de 220-350 pg/mL au repos et de 400-600 pg/mL en position debout. La concentration basale reconnaît le déficit central d'une atteinte périphérique, les dysautonomies post-ganglionnaires ayant une concentration basse (diabète et dysautonomie primaire), au contraire des atteintes centrales, comme l'atrophie multisystématisée [5.2, 5.9, 5.37]. Toutefois, dans les deux situations, il n'y a pas d'élévation de concentration à l'orthostatisme.

Techniques d'imagerie

L'innervation sympathique post-ganglionnaire du myocarde peut être appréciée par les techniques d'imagerie au 123I-MIBG [5.9] et notamment dans les amyloses [5.38]. L'imagerie par résonance magnétique cérébrale est indiquée à chaque suspicion de troubles autonomes avec insomnie, syndrome limbique et de manière générale dans les suspicions d'encéphalites auto-immunes ou paranéoplasiques.

Conclusion

Les troubles autonomes sont reconnus par l'examen des différents systèmes autonomes. Des tests sont accessibles facilement en pratique clinique, et les tests autonomes quantifiés font appel à des équipements ou des méthodes spécifiques.

Les tests proposés sont en fonction des manifestations d'appel :

- pour le système sympathique cholinergique (surtout les neuropathies des petites fibres) : principalement des tests de la fonction sudorale ;
- pour le système sympathique noradrénergique (toutes les neuropathies généralisées) : principalement des tests de FC et de PA ;
- pour le SNP : principalement des tests évaluant le transit gastro-intestinal et la fonction érectile ;
- pour le système sympathique adrénergique : principalement des dosages sériques d'adrénaline.

Les neuropathies périphériques ont le potentiel de cibler plusieurs systèmes autonomes, et leur bilan nécessite de sommer plusieurs tests cliniques par des méthodes spécifiques adaptées au contexte clinique, comprenant aussi le dosage d'autoanticorps spécifiques et des analyses génétiques ciblées, surtout aux mutations de la TTR, des canaux sodiques voltage-dépendants.

Résumé didactique

La reconnaissance des troubles autonomes se base sur des manifestations syndromiques, sympathiques, parasympathiques et entériques, avec, pour le système sympathique, des manifestations noradrénergique, adrénérergique et cholinergique.

L'examen comprend l'étude des pupilles, la recherche d'un syndrome sec, des mesures de variations posturales cardiovasculaires, d'une dyscoloration cutanée, de particularités de la transpiration, de troubles digestifs, urinaires ou sexuels.

Les tests autonomes en recherche clinique quantifient la fonction sudorale, les glandes sudoripares par la biopsie de peau et la variation orthostatique de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle.

Le bilan biologique recherche des causes fréquentes (médicaments, maladies inflammatoires chroniques, diabète et déficits en vitamines B12) et des causes rares (analyses génétiques, dosage d'auto-anticorps spécifiques ou paranéoplasiques). Le dosage de la noradrénaline est possible, comme le marquage par imagerie des neurotransmetteurs.

C'est la combinaison de manifestations cliniques et de tests autonomes qui définit les troubles autonomes et permet leur prise en charge.

■ Références

- [5.1] van Twist DJL, Harms MPM, van Wijnen VK, et al. Diagnostic criteria for initial orthostatic hypotension: a narrative review. *Clin Auton Res* 2021 ; 31 : 685-98.
- [5.2] Wieling W, Kaufmann H, Claydon VE, et al. Diagnosis and treatment of orthostatic hypotension. *Lancet Neurol* 2022 ; 21 : 735-46.
- [5.3] Biaggioni I, Browning K, Fink G, Jordan J, Low PA, Paton JFR. *Primer on the Autonomic Nervous System*, 4th ed. Academic Press 2022 : 882 p.
- [5.4] Dyck PJ, Thomas PK. *Peripheral Neuropathy*, 4th ed. Saunders, 2005.
- [5.5] Freeman R, Chapleau MW. Testing the autonomic nervous system. *Handb Clin Neurol* 2013 ; 115 : 115-36.
- [5.6] Goldstein DS, Cheshire WP Jr. The autonomic medical history. *Clin Auton Res* 2017 ; 27 : 223-33.
- [5.7] Langley JN. *The autonomic nervous system*. Cambridge : W. Heffer, 1921.
- [5.8] Kuntzer T, Michel P. Muscle membrane polarisation after provocative tests, and after cooling: the normal CMAP changes to be expected. *Clin Neurophysiol* 2004 ; 115 : 1457-63.
- [5.9] Zekeridou A, Michel P, Medlin F, et al. Successful long-term ambulatory norepinephrine infusions in a patient with pure autonomic failure. *Clin Auton Res* 2015 ; 25 : 251-3.
- [5.10] Cheshire WP, Goldstein DS. The physical examination as a window into autonomic disorders. *Clin Auton Res* 2018 ; 28 : 23-33.
- [5.11] Corbett JJ. The bedside and office neuro-ophthalmology examination. *Semin Neurol* 2003 ; 23 : 63-76.
- [5.12] Sopacua M, Hoeijmakers JGJ, Merckies ISJ, Luria G, Waxman SG, Faber CG. Small-fiber neuropathy: Expanding the clinical pain universe. *J Peripher Nerv Syst* 2019 ; 24 : 19-33.
- [5.13] Wilder-Smith EP. Stimulated skin wrinkling as an indicator of limb sympathetic function. *Clin Neurophysiol* 2015 ; 126 : 10-6.
- [5.14] Khurana RK, Russell C. The spoon test: a valid and reliable bedside test to assess sudomotor function. *Clin Auton Res* 2017 ; 27 : 91-5.
- [5.15] Buchmann SJ, Penzlin AI, Kubasch ML, Illigens BM, Siepmann T. Assessment of sudomotor function. *Clin Auton Res* 2019 ; 29 : 41-53.
- [5.16] Guttmann L. The management of the quinizarin sweat test (Q.S.T.). *Postgrad Med J* 1947 ; 23 : 353-66.
- [5.17] Chicharro-Luna E, Ortega-Avila AB, Requena-Martinez A, Gijon Noguero G. Concordance between sudomotor disorder and the clinical diagnosis of diabetic peripheral neuropathy, according to various clinical guidelines. *Prim Care Diabetes* 2021 ; 15 : 853-8.
- [5.18] Tsementzis SA, Hitchcock ER. The spoon test: a simple bedside test for assessing sudomotor autonomic failure. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985 ; 48 : 378-80.
- [5.19] de Groat WC, Griffiths D, Yoshimura N. Neural control of the lower urinary tract. *Compr Physiol* 2015 ; 5 : 327-96.