

Traitements par la fludrocortisone

Jean-François Husson *, Agnès Dahan *, Bernard Sarrut *
et la participation du comité de rédaction

*Unité Fonctionnelle Information Pharmaco-Thérapeutique et Pharmacovigilance (UF IPTV), Département Gestion, Information, Evaluation, Achats Pharmaceutiques (GIEAP)
 Agence Générale des Equipements et des Produits de Santé (AGEPS) AP-HP
 7 rue du Fer à Moulin 75221 Paris Cedex 05

Remerciements : Claire Bouvatier (Paris), Juliana Leger (Paris), Dominique Simon (Paris)

Résumé.

La fludrocortisone par voie orale (comprimés d'acétate de fludrocortisone à 10 et 50 µg) est fabriquée et distribuée en France exclusivement par l'AGEPS Etablissement Pharmaceutique – Hôpitaux de Paris et bénéficie du statut de préparation.

La fludrocortisone est un analogue de l'aldostérone ; elle possède un effet minéralocorticoïde prédominant. Elle agit essentiellement au niveau du tube distal du néphron en augmentant la réabsorption du sodium et l'excrétion du potassium et de l'ion H⁺. Aux posologies usuelles, l'activité glucocorticoïde de la fludrocortisone est trop faible pour l'utiliser en monothérapie dans le traitement des insuffisances cortico-surréaliennes, elle est donc associée pour cette indication à l'hydrocortisone ou au cortisol.

L'absorption intestinale de fludrocortisone est rapide et complète, sa fixation aux protéines plasmatiques est de l'ordre de 75 % et son métabolisme est essentiellement hépatique. L'élimination est majoritairement urinaire, sous forme de dérivés conjugués. La demi-vie de la fludrocortisone (mesurée après administration IV) est d'une demi-heure.

Elle est utilisée principalement en thérapeutique substitutive dans les insuffisances surréaliennes chroniques : 1) insuffisance corticosurrénale primitive (maladie d'Addison) lorsque l'activité du cortisol ou de la cortisone s'avère insuffisante pour pallier le déficit en minéralocorticoïde (hypotension persistante, hyponatrémie...) ; 2) hyperplasie surrénale congénitale (déficit en 21-hydroxylase et déficit en 11-bêta-hydroxylase).

Parallèlement à cette indication unanimement reconnue, la fludrocortisone est prescrite dans un grand nombre de pathologies, extrêmement variées : acidose tubulaire rénale de type IV associée à un hypoaldostéronisme hyporéninémique ; patients en choc septique ; syncope vasovagale ; hypotension orthostatique ; désordres hydro-électrolytiques : hyperkaliémie iatrogène, hyponatrémie, hypovolémie ...

Les posologies employées sont à ajuster selon le taux de rénine et la gravité de l'affection. Il n'y a pas de recommandations spécifiques concernant les posologies chez la personne âgée, toutefois, des adaptations de doses sont souvent nécessaires compte tenu de la forte incidence d'insuffisance rénale dans cette population.

Les effets indésirables observés lors d'un traitement à la fludrocortisone aux doses thérapeutiques usuelles (jusqu'à 200 µg/j) résultent essentiellement de son activité minéralocorticoïde (rétention hydrosodée et hypokaliémie). A ces posologies, les effets indésirables dues à son activité glucocorticoïde sont rarement observés ; toutefois, ils doivent être systématiquement recherchés, surtout lors d'administration prolongée ou de traitement concomitant avec un glucocorticoïde.

Son emploi est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à la fludrocortisone et en cas d'infection systémique non contrôlée par une thérapeutique anti-infectieuse adaptée.

Son association aux inducteurs enzymatiques (diminution de l'efficacité du minéralocorticoïde) et aux digitaliques (hypokaliémie favorisant les effets toxiques des digitaliques) demande de prendre certaines précautions d'emploi. La diminution de l'effet des antihypertenseurs (rétention hydrosodée) est à prendre en compte.

Mots clés : fludrocortisone, hyperplasie surrénale congénitale, insuffisance surrénale chronique, maladie d'Addison, minéralocorticoïde.

1. Introduction

Les comprimés de fludrocortisone à 10 µg et 50 µg sont fabriqués et distribués en France (depuis 1972) exclusivement par l'AGEPS Etablissement Pharmaceutique – Hôpitaux de Paris et bénéficie du statut de préparation hospitalière.

Ce minéralocorticoïde, analogue de l'aldostérone, est utilisé principalement en thérapeutique substitutive dans le traitement des insuffisances surrénaliennes chroniques. La fludrocortisone possède une activité glucocorticoïde non négligeable, 100 à 300 fois supérieure à celle de l'hydrocortisone. Toutefois, elle ne peut être utilisée seule dans le traitement substitutif de l'insuffisance surrénalienne et doit être associée systématiquement à un glucocorticoïde.

Parallèlement à cette indication unanimement reconnue, la fludrocortisone est prescrite dans des pathologies extrêmement variées.

2. Physiologie du cortex surrénalien

2.1. Les glandes surrénales

L'organisme possède deux glandes surrénales, situées au dessus de chaque rein.

Ces glandes sont divisées en deux zones :

- la médullosurrénale sécrétant les catécholamines,
- la corticosurrénale synthétisant les corticostéroïdes (cf figures 1 et 2).

2.2. Les hormones surrénaliennes

Le cortex surrénalien produit deux types d'hormones distinctes structurellement et physiologiquement : les glucocorticoïdes et les minéralocorticoïdes.

2.2.1. Glucocorticoïdes

Les glucocorticoïdes, dont le cortisol, sont synthétisés par la zone fasciculée de la cortico-surrénale.

Cette synthèse est sous le contrôle de l'axe hypothalamo-hypophysaire par l'intermédiaire de l'ACTH.

Les glucocorticoïdes ont des effets métaboliques et anti-inflammatoires.

2.2.2. Minéralocorticoïdes

Les minéralocorticoïdes, dont l'aldostérone, sont synthétisés par la zone glomérulée du cortex surrénalien. Cette synthèse est sous le contrôle du système rénine-angiotensine.

Les minéralocorticoïdes régulent l'homéostasie hydro-électrolytique.

2.2.3. Biosynthèse des corticostéroïdes

Le cortisol et l'aldostérone possèdent des précurseurs communs et utilisent les mêmes enzymes à des niveaux différents pour leurs anabolismes ; ainsi certains déficits enzymatiques isolés affectent à la fois la synthèse des glucocorticoïdes et celle des minéralocorticoïdes (cf figure 3).

2.2.4. Régulation de la sécrétion d'aldostérone

La régulation de la sécrétion de l'aldostérone par la corticosurrénale fait intervenir le système rénine angiotensine (cf figure 4).

La baisse de la pression sanguine entraîne en cascade une augmentation de la sécrétion de rénine métabolisant l'angiotensinogène en angiotensine I. Celle-ci est transformée par l'enzyme de conversion en angiotensine II qui stimule enfin la sécrétion d'aldostérone.

3. Fludrocortisone

3.1. Renseignements généraux et galéniques

Cf Tableau 1

La fludrocortisone par voie orale est commercialisée (le plus souvent sous le nom de FLORINEF®) dans les pays suivants : Allemagne, Autriche, Pologne, Pays Bas, Suisse, Irlande, Suède, Danemark, Finlande, Norvège, Canada, USA, Nouvelle Zélande, Australie, et Royaume Uni.

3.2. Renseignements physico-chimiques

Cf Tableau 2

3.3. Toxicologie

3.3.1. Tératogénèse

La fludrocortisone a été classée catégorie C par la FDA. Elle n'a fait l'objet d'aucune étude contrôlée permettant d'affirmer ou d'infirmer le risque tératogène ou embryotoxique.

S'il n'existe aucun cas rapporté d'effet tératogène, il convient néanmoins de suivre rigoureusement les enfants de mères traités afin de détecter un éventuel hypofonctionnement surrénalien (5).

3.3.2. Mutagenèse et cancérogenèse

L'action cancérogène et mutagène de la fludrocortisone n'a été étudiée ni chez l'homme, ni chez l'animal.

Il n'existe aucun cas rapporté d'effet mutagène (5).

3.3.3. Surdosage et intoxication aiguë

La symptomatologie d'une prise massive de fludrocortisone peut comprendre une hypertension, une prise de poids excessive, des œdèmes et une hypokaliémie.

Il n'existe pas de traitement spécifique et une prise en charge symptomatique doit être effectuée (2).

En plus des signes cliniques précédemment cités, un surdosage de fludrocortisone peut être diagnostiqué par l'apparition de fatigue musculaire due à la perte excessive de potassium.

(suite page 45)

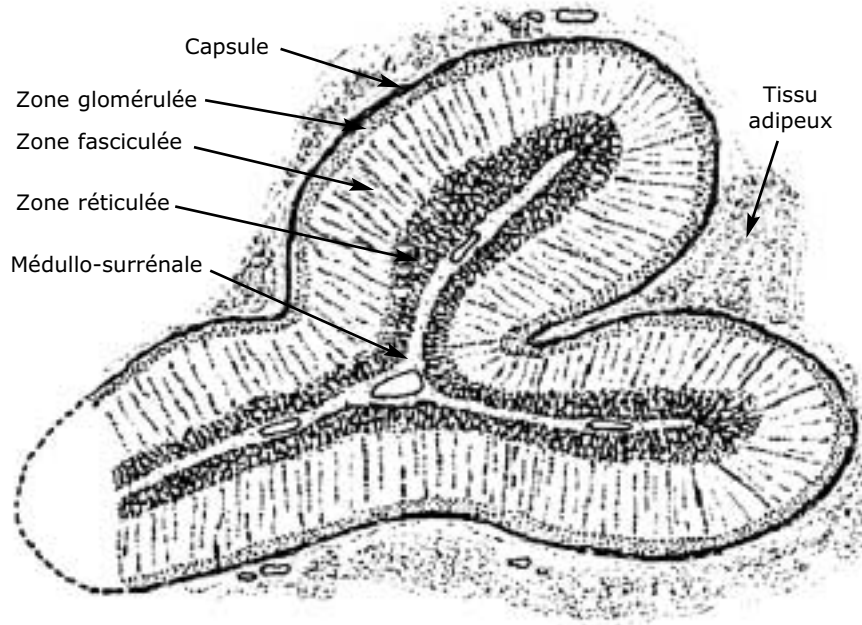


Figure 1 : coupe longitudinale de la surrénale

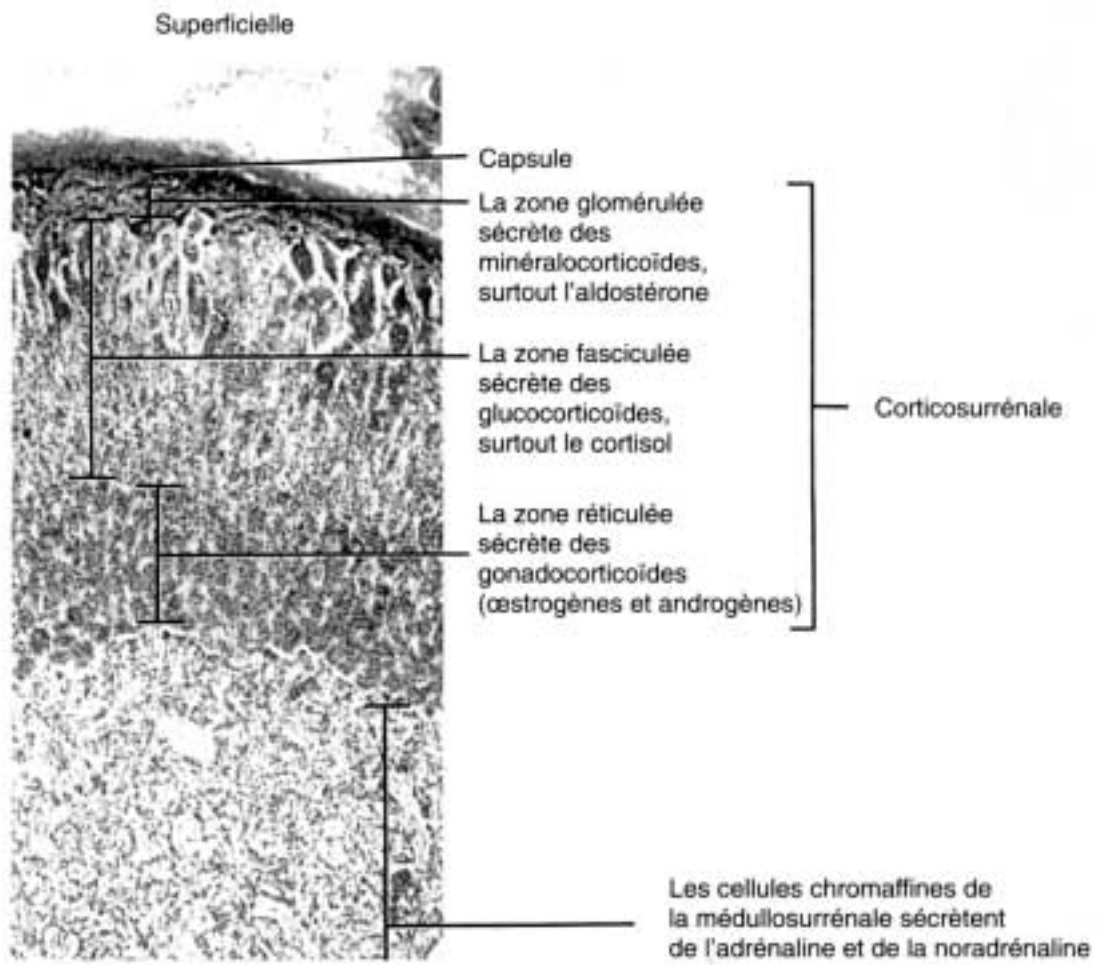


Figure 2 : coupe transversale de la surrénale (40)

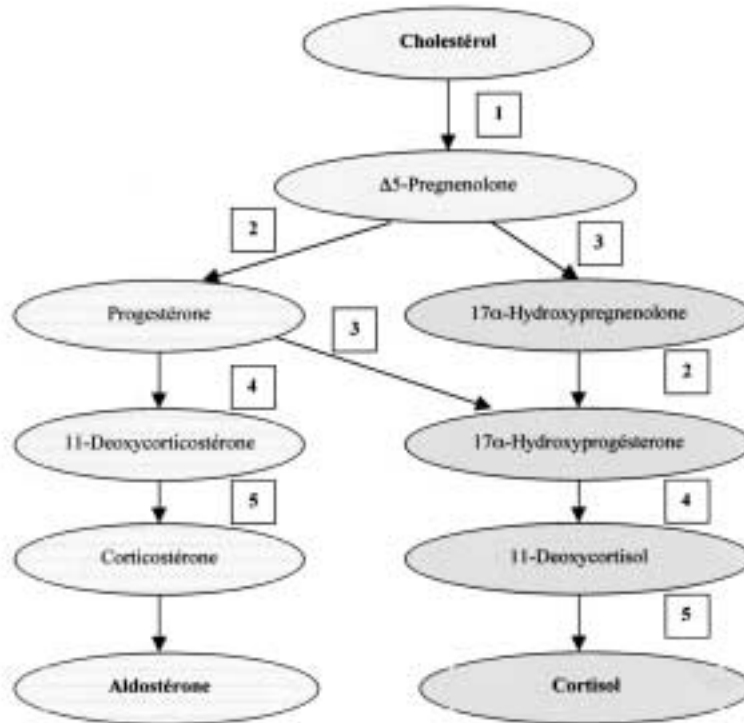


Figure 3 : Biosynthèse des corticostéroïdes (1)

Les enzymes spécifiques numérotées sont :

- 1 : enzyme clivant la chaîne latérale du cholestérol
- 2 : 3β-hydroxy-deshydrogénase
- 3 : 17α hydroxylasélase

- 4 : 21-hydroxy
- 5 : 11β-hydroxylase

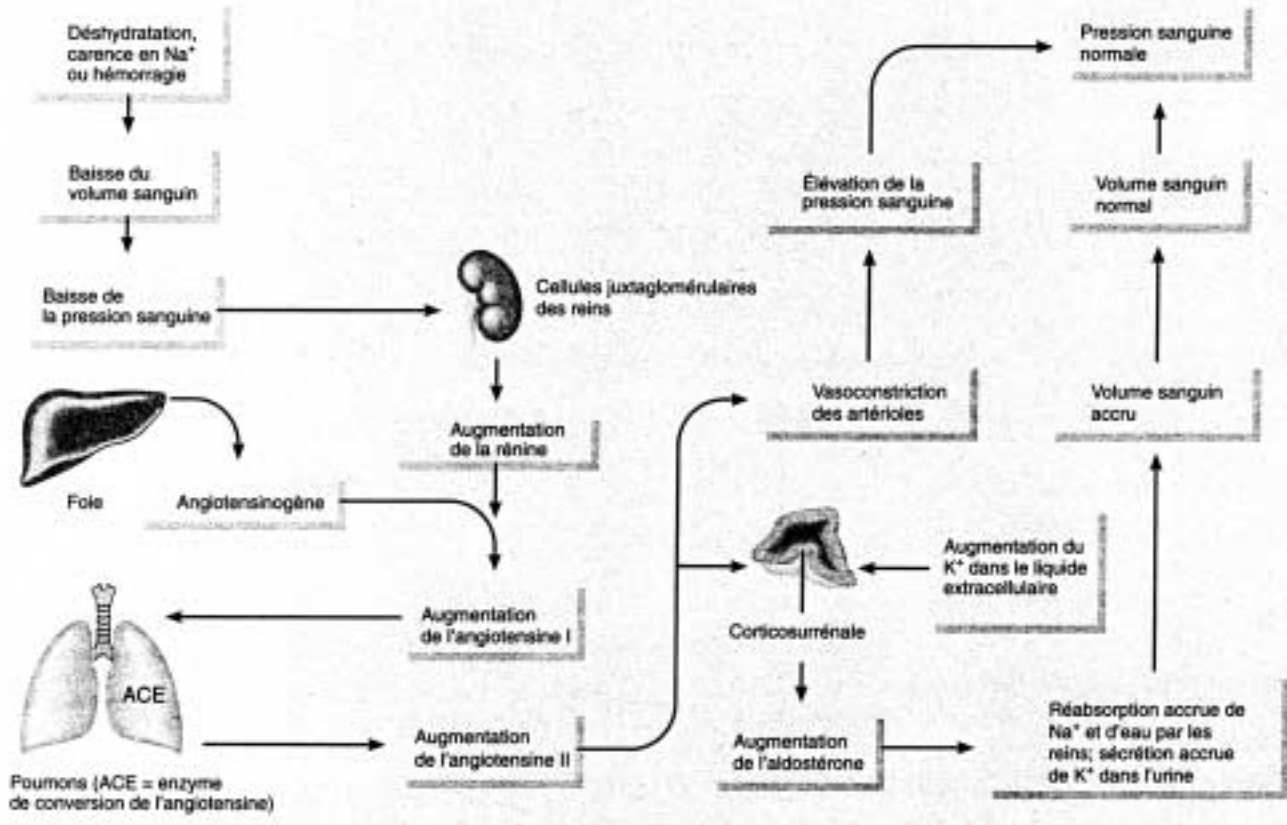
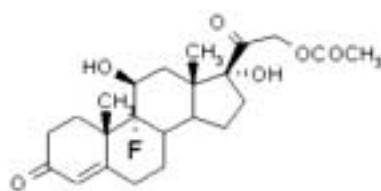


Figure 4 : Régulation de la sécrétion de l'aldostérone par le système rénine-angiotensine (40)

Tableau 1 : Renseignements généraux et galéniques

Code AGEPS	184520	0203269
Substance active	Fludrocortisone acétate	Fludrocortisone acétate
Dosage	10 µg	50 µg
Excipients	Cellulose microcristalline, stéarate de magnésium	Amidon de maïs, stéarate de magnésium, phosphate dicalcique
Forme pharmaceutique	Comprimé sécable	Comprimé sécable, gravé sur une face
Couleur	Blanc	Blanc
Présentation	Étui de 10 blisters de 10 comprimés	Étui de 10 blisters de 10 comprimés
Mise en forme et distribution	AGEPS AP-HP	AGEPS AP-HP
Conservation	12 mois	12 mois

Tableau 2 : Renseignements physico-chimiques

DCI	Fludrocortisone acétate (11)	
Synonyme	9α-fluorohydrocortisone 21-acétate (11)	
Nom chimique	9α-fluoro-11β,17α,21-trihydroxypregn-4-ène-3,20-dione 21-acétate (11)	
Point de fusion	230°C avec décomposition	
Absorption en ultra-violet	Pic maximum à 248 nm dans l'éthanol	
Formule brute	C ₂₃ H ₃₁ FO ₆	
Formule développée	<p>Groupement acétoxy en 21</p> <p>Fluor en 9 alpha</p>	
Caractères organoleptiques	Poudre blanche, ou sensiblement blanche, cristalline, inodore et hygroscopique	
Solubilité	<ul style="list-style-type: none"> - Assez soluble dans l'éthanol (1 partie pour 50) et le chloroforme. - Peu soluble dans l'éther (1 partie pour 250). - Pratiquement insoluble dans l'eau. 	
Masse relative	422,5	

(suite de la page 42)

Le traitement de ce surdosage consistera donc en l'arrêt de la fludrocortisone, une supplémentation potassique, ainsi qu'une restriction sodique y compris dans l'alimentation (2).

3.4. Renseignements pharmacologiques

3.4.1. Mécanisme d'action

Cf Figure 5

Le mécanisme d'action cellulaire de la fludrocortisone est celui des minéralocorticoïdes ; elle agit sur les cellules épithéliales des parties distales du néphron, de l'intestin et du côlon, pénètre par diffusion simple dans le cytosol et se lie à un récepteur activable ; le complexe ainsi formé migre dans le noyau et se fixe aux éléments de réponse aux minéralocorticoïdes situés sur des promoteurs de gènes sous contrôle. Il en résulte une activation ou une répression de la synthèse des protéines modifiant la perméabilité cellulaire au sodium. L'une des protéines induites est la pompe à sodium Na⁺/K⁺ ATPase.

Analogue de l'aldostérone, la fludrocortisone réduit l'excrétion du sodium et augmente l'élimination du potassium et de l'ion H⁺.

À doses constantes de fludrocortisone, il est observé une augmentation de la natrémie pendant 3 à 10 jours suivi d'un état d'équilibre puis d'un retour à la natrémie d'avant traitement avec une augmentation de l'excrétion sodée. Cette fuite sodée peut s'expliquer par l'intervention du facteur natriurétique auriculaire, dont le taux s'élève consécutivement à l'administration de fludrocortisone. Ce facteur natriurétique auriculaire provoque une excrétion urinaire de sodium accrue suite à l'augmentation de la natrémie et de la volémie ; la stimulation directe de la synthèse et de la sécrétion de ce facteur par la fludrocortisone est également évoquée (2, 50, 54).

L'élévation de la pression sanguine observée lors d'un traitement par la fludrocortisone est secondaire à l'augmentation de la natrémie mais également la conséquence indirecte l'accroissement de la sensibilité des muscles lisses des vaisseaux à la noradrénaline (2, 22).

3.4.2. Effets pharmacologiques

Cf Tableau 3

3.4.2.1. Effets à faibles doses

Par voie orale, la fludrocortisone est responsable d'une rétention sodée et d'une augmentation de l'excrétion urinaire potassique ; elle entraîne également une élévation de la pression sanguine et une prise de poids (4).

3.4.2.2. Effets à doses supra-thérapeutiques

La fludrocortisone inhibe les sécrétions corticosurrénales, l'excrétion hypophysaire de corticotrophine et l'activité du thymus. Elle entraîne une accumulation de glycogène hépatique et elle négative le bilan azoté si l'apport protéique est insuffisant (4).

3.4.2.3. Activité glucocorticoïde

La fludrocortisone possède une activité minéralocorticoïde importante, et une activité glucocorticoïde non négligeable, supérieure à celle du cortisol (2, 4). Toutefois, aux doses thérapeutiques usuelles, cette activité glucocorticoïde potentielle est faible. Dans le traitement de l'insuffisance corticosurrénale, elle doit être associée systématiquement à la cortisone ou à l'hydrocortisone.

3.4.3. Pharmacocinétique

La pharmacocinétique de la fludrocortisone chez l'homme a fait l'objet d'une seule étude menée chez 5 volontaires sains (48).

3.4.3.1. Absorption

L'absorption par le tractus digestif est rapide et complète. Après administration *per os* d'une dose de 100 µg chez le sujet sain, le pic plasmatique est atteint en 1,7 heures et la fludrocortisone est détectable dans le plasma dès la 10^{ème} minute.

3.4.3.2. Distribution

La fixation de la fludrocortisone aux protéines plasmatique est de l'ordre de 75 % (dont 42 % à l'albumine).

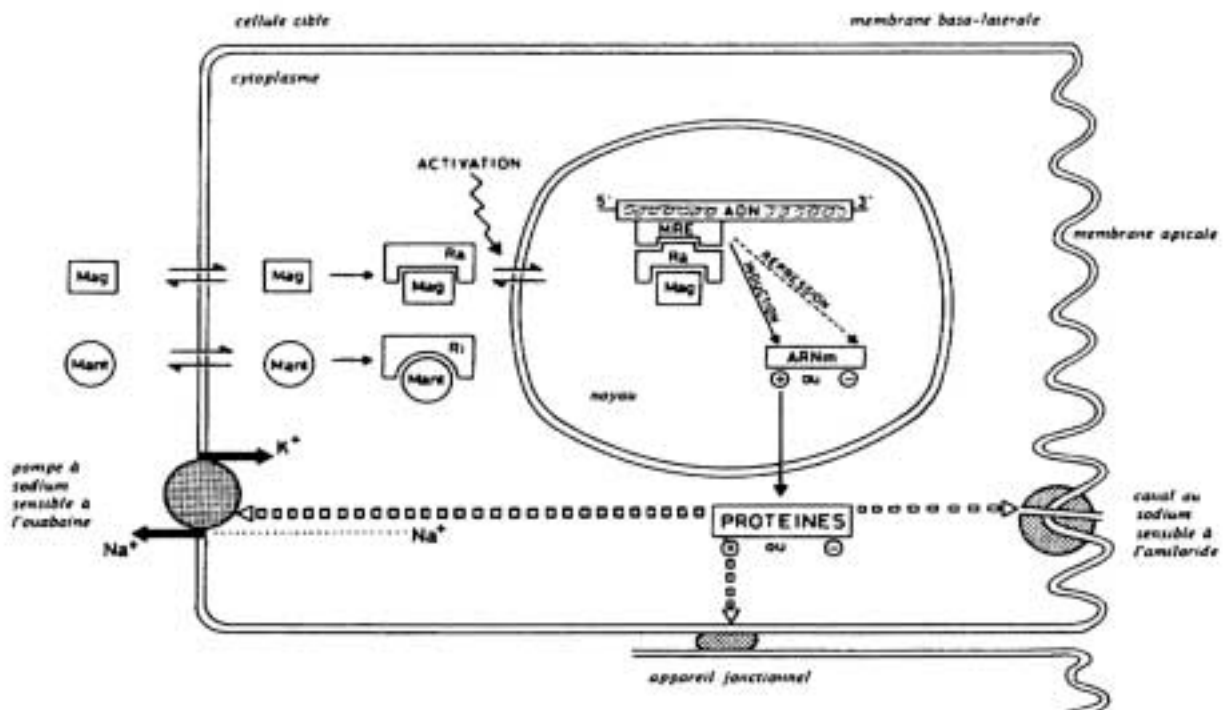
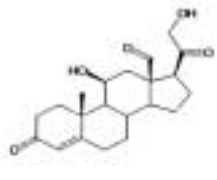
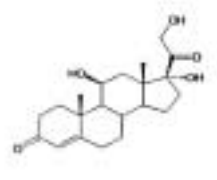
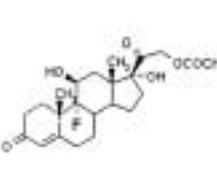


Figure 5 : Mécanisme d'action des minéralocorticoïdes sur la cellule épithéliale (40)

Tableau 3 : Activité pharmacologique relative de la fludrocortisone (40)

Corticostéroïdes	Activité minéralocorticoïde rétention de sodium	Activité minéralocorticoïde	
		anti-inflammatoire	néoglucogénique
Aldostérone 	3000	0	0,3
Cortisol 	1	1	1
Acétate de fludrocortisone 	125 à 300	10	10

Le volume de distribution n'a pas été déterminé chez l'homme. Le rapport des concentrations dans le liquide céphalo-rachidien et le plasma est de 0,17.

3.4.3.3. Métabolisme

L'acétate de fludrocortisone est rapidement hydrolysé et seul la fludrocortisone non estérifiée est détectable dans le sang.

Remarque : son métabolisme étant hépatique, la cinétique de la fludrocortisone peut donc être modifiée lors de pathologies hépatiques ou de prises d'inducteurs enzymatiques.

3.4.3.4. Élimination

L'élimination se fait majoritairement par voie urinaire (80 %) sous forme de dérivés conjugués et plus faiblement par voie biliaire où les métabolites de la fludrocortisone suivent un cycle entéro hépatique avant leur élimination fécale.

La demi-vie plasmatique de la fludrocortisone est de 0,5 heure après administration intra-veineuse, et celle de ses métabolites est de 3,5 heures. Lors d'administrations répétées, l'équilibre des concentrations plasmatiques est obtenu en 33 heures.

3.4.4. Modifications des paramètres biologiques (5)

Du fait des propriétés pharmacologiques de la fludrocortisone, il peut être observé :

- une élévation de la pression sanguine,
- un hémocrite diminué (secondaire à l'augmentation du volume plasmatique),
- une hypernatrémie (rétention sodée),
- une hypokaliémie (excrétion urinaire de potassium),
- une diminution du taux de prothrombine,
- la possibilité de faux négatifs au test au nitrobleu de tétrazolium (test diagnostique de la granulomatose septique chronique).

3.5. Utilisations thérapeutiques

3.5.1. Thérapeutiques substitutives : indications validées

3.5.1.1. L'insuffisance corticosurrénalienne primitive : la maladie d'Addison (agrément FDA)

La maladie d'Addison se traduisant par un déficit de sécrétion de cortisol et d'aldostérone, un traitement substitutif associant minéralocorticoïdes et glucocorticoïdes est nécessaire.

* Schéma thérapeutique pour l'adulte

Le traitement de référence consiste en l'administration d'hydrocortisone (10 à 30 mg/j *per os*), de la cortisone (10 à 37,5 mg/j *per os*) ou de la prednisone (7,5 mg/j *per os*), en doses fractionnées afin de reproduire le rythme de sécrétion des stéroïdes endogènes.

Lorsque l'activité du cortisol ou de la cortisone s'avère insuffisante pour pallier le déficit en minéralocorticoïde (hypotension persistante, hyponatrémie...), il est alors fait recours à l'acétate de fludrocortisone à des doses usuelles de 50 à 100 µg/j (1, 7).

Ces posologies sont ajustables pour chaque patient en fonction de leur pression artérielle, de leur bilan hydro-électrolytique et de leur activité rénine plasmatique (4, 5). Ainsi, pour des patients atteints de maladie et dont l'aldostéronémie est indétectable, des posologies de l'ordre de 200 µg/j (doses ajustées en fonction de l'activité rénine plasmatique et de la natriurie sur 24 heures) peuvent être nécessaires pour rétablir et maintenir la balance hydrosodée (46).

* Schéma thérapeutique chez l'enfant

Les mêmes modalités de traitement sont applicables pour l'enfant. Les posologies de fludrocortisone recommandées d'après la littérature sont les suivantes :

- nourrisson : 100 à 200 µg/j,
- enfant : 50 à 100 µg/j.

En pratique certains auteurs utilisent des doses plus petites chez le nourrisson : entre 30 et 100 µg/j

Un suivi posologique est réalisable en dosant l'activité rénine plasmatique. Les doses d'acétate de fludrocortisone doivent être diminuées dès que le taux de rénine devient inférieur à la normale (16). La posologie est aussi fonction de la gravité de l'affection. Le plus souvent la prise de fludrocortisone est associée à une supplémentation sodée. La posologie n'est pas adaptée au poids de l'enfant en pratique courante mais à l'intensité de la perte de sel.

Remarques :

- En dépit de la législation en vigueur, certaines pharmacies hospitalières sont amenées à fabriquer des gélules (à partir des comprimés) à des dosages intermédiaires entre 10 et 50 µg

- Pour certains auteurs, dans la maladie d'Addison, le traitement substitutif par fludrocortisone est devenu systématique.

3.5.1.2. Hyperplasie congénitale des surrénales (Agrément FDA)

* Due à un déficit en 21-hydroxylase

La forme la plus courante de l'hyperplasie surrénalienne congénitale est un déficit en 21-hydroxylase (38) qui se traduit par l'absence de synthèse de minéralocorticoïdes et de glucocorticoïdes, l'accumulation de précurseurs, une hyponatrémie, une hyperkaliémie, une déshydratation, une virilisation chez la fille.

Si le déficit enzymatique est partiel, le déficit en aldostérone ne s'exprime pas, les patients restent normonatrémiques et normokaliémiques et un traitement substitutif en glucocorticoïde est suffisant (hydrocortisone 15 à 25 mg/m²/j pour certains auteurs, ou 10-15 mg/m²/j pour d'autres auteurs, en trois prises).

Lorsque le déficit enzymatique est total, l'absence d'aldostérone se traduit par une perte de sel, une hyponatrémie et une hyperkaliémie ; l'activité rénine plasmatique est par conséquent élevée. La fludrocortisone est alors utilisée à la posologie de 25 à 200 µg/j (15). En pratique certains auteurs utilisent des doses plus petites : entre 30 et 100 µg/j. Son intérêt réside en sa capacité à produire une rétention de sodium, en association avec le glucocorticoïde (15).

Les posologies sont difficiles à déterminer du fait de la croissance des enfants traités et une étude prospective propose un protocole dans lequel la dose de fludrocortisone est ajustée en fonction du taux de rénine plasmatique et de la surface corporelle du patient (150 µg/m²/j) ; la dose de glucocorticoïde est également calculée par rapport à la croissance de l'enfant (hydrocortisone 15 à 25 mg/m²/j) (14). Ce traitement doit être poursuivi toute la vie (28).

* Due à un déficit en 11-bêta-hydroxylase

L'hyperplasie surrénalienne congénitale secondaire à un déficit en 11-bêta-hydroxylase est beaucoup plus rare. Elle se traduit cliniquement par une virilisation des filles et une hypertension.

Le blocage enzymatique entraîne une accumulation de précurseurs (11-désoxycortisol et 11-désoxycorticostérone) responsables de la rétention sodique et d'un déficit en cortisol et en aldostérone (53).

Un traitement substitutif par l'hydrocortisone, adapté à la taille de l'enfant, est nécessaire.

Le surdosage en cortisol peut provoquer une suppression totale en 11-désoxycorticostérone et ainsi entraîner une perte de sel (53).

L'adjonction de la fludrocortisone dans la corticothérapie (100 à 200 µg/j chez l'enfant) présente l'intérêt de réduire les doses de glucocorticoïdes et ainsi d'améliorer le contrôle de la maladie (normalisation de la croissance, de la natrémie, de l'activité rénine plasmatique, de la pression sanguine et du taux sérique de 11-désoxycortisol) (26).

Cette adjonction reste toutefois très controversée.

3.5.2. Autres utilisations

3.5.2.1. Acidose tubulaire rénale de type IV associée à un hypo-aldostéronisme hyporéninémique

L'acidose tubulaire rénale de type IV est une acidose métabolique caractérisée par une absence d'augmentation du trou anionique, une acidification des urines, une hyperkaliémie, une ammoniurie faible et fréquemment un hypo-aldostéronisme et une hyporéninémie. Dans ce contexte, le traitement substitutif par un minéralocorticoïde peut être instauré. La fludrocortisone est utilisée *per os* à des doses allant de 100 à 500 µg/j (pour les cas d'insensibilité tubulaire à l'aldostérone) (1).

Il est également retrouvé des hypo-aldostéronismes associés à des hyporéninémies chez certains patients sidéens présentant une hyperkaliémie inexplicée. La fludrocortisone a été utilisée chez ces malades à des doses de 100 à 200 µg/j pour normaliser la kaliémie (30).

* Traitement

— Traitement par la fludrocortisone

La fludrocortisone provoque une excrétion urinaire de potassium, d'ammonium et une acidification des urines. Les posologies efficaces peuvent être supérieures à 200 µg/j, *per os* (44).

— Limites du traitement par la fludrocortisone

Ce traitement, efficace pour corriger l'hyperkaliémie, peut s'avérer insuffisant pour corriger l'acidose métabolique (51).

Une alternative thérapeutique est également nécessaire pour les patients hypertendus dont la natrémie est élevée et chez qui l'administration de minéralocorticoïdes peut entraîner une insuffisance cardiaque congestive. Le traitement peut alors consister en une restriction potassique associée à l'administration de résines fixant le potassium et de diurétiques de l'anse limitant la rétention hydrosodée chez ces patients hypertendus et insuffisants rénaux (44).

3.5.2.2. Choc septique

L'insuffisance corticosurrénalienne qui apparaît chez certains patients en état de choc septique est de mauvais pronostic sur la survie (41).

Il a été démontré que l'administration de faibles doses de corticoïdes améliore la réponse vasomotrice aux catécholamines utilisées dans le traitement du choc (12). Ainsi, l'administration de faibles doses d'hydrocortisone (50 mg toutes les 6 heures en *bolus* intraveineux) et de fludrocortisone (50 µg/j, *per os*) pendant 7 jours réduisent de façon significative le risque de décès chez les patients en état de choc septique (13).

3.5.2.3. Syncope vasovagale

La syncope vasovagale est un trouble de la régulation cardiovasculaire dû à une déficience du système nerveux végétatif.

La fludrocortisone est souvent prescrite en première ligne dans la prise en charge de cette pathologie et son utilisation est recommandée par une conférence de consensus récente (18). En effet, son administration entraîne une augmentation de la natrémie, du volume sanguin, une réduction de la réponse nerveuse sympathique et une augmentation de la sensibilité des barorécepteurs à la noradrénaline.

Elle est utilisée à des posologies allant de 100 à 300 µg/j. Toutefois, bien que son utilisation soit répandue, il n'existe pas à ce jour d'étude clinique randomisée *versus placebo* prouvant son efficacité (17, 19).

3.5.2.4. Hypotension orthostatique

En cas d'hypotension orthostatique (pathologie particulièrement invalidante), lorsque des mesures hygiéno-diététiques s'avèrent insuffisantes (ex : surélévation de la tête du lit, passage progressif à la position debout, suppression d'une cause iatrogène), la fludrocortisone est utilisée en première intention (34, 49).

* Principe de traitement

Le principe thérapeutique est le même que celui mis en œuvre pour traiter la syncope vasovagale : provoquer une rétention hydrosodée et augmenter la sensibilité des récepteurs alpha-adrénergiques vasculaires.

* Posologies

Des posologies faibles sont recommandées à l'initiation du traitement : de 100 à 200 µg/j et augmentées par palier pour atteindre couramment 400 µg/j, *per os* (35). A cette posologie, la tolérance est bonne chez le sujet jeune. Un bilan cardiaque et une surveillance de la kaliémie sont recommandés à l'instauration du traitement chez le sujet âgé (32, 36).

* Précautions d'emploi

Si les observations cliniques sont en faveur d'une amélioration notable de la symptomatologie, les complications à long terme dues au traitement par la fludrocortisone (hypertension en position couchée, hypokaliémie, cardiomégalie, rétinopathie hypertensive) sont à prendre en compte, surtout si le bénéfice clinique est faible (21, 43).

Ce traitement doit être utilisé avec la plus grande prudence en cas d'insuffisance cardiaque congestive ou de syndrome néphrotique (20).

* Efficacité clinique

Dans le cadre d'une étude prospective non contrôlée, la fludrocortisone a montré son efficacité pour réduire les épisodes d'hypotension orthostatique chez les patients diabétiques (100 à 400 µg/j, *per os*).

Dans une étude non contrôlée, la fludrocortisone (100 µg x 2/j, *per os*) associée ou non au bisoprolol (5 mg/j) a été utilisée avec succès dans le traitement du syndrome de tachycardie posturale dû à une hypotension orthostatique (POTS) (24).

La fludrocortisone (100 µg/j, *per os*) associée à un bêtabloquant (aténolol 12,5 mg x 2/j, *per os*) s'est

avérée être efficace chez un patient atteint de syringomyélie* souffrant de POTS (37).

En monothérapie, dans une étude croisée en double aveugle, la midodrine (0,5 mg/kg/j, *per os*) s'est montrée plus efficace que la fludrocortisone à faible dose (100 µg/j) dans le traitement de l'hypotension orthostatique chez les patients ayant conservé la plupart des réflexes autonomiques. Cependant, en cas d'altération trop importante des mécanismes barorécepteurs, le traitement par la midodrine s'avérerait délétère et exacerberait l'hypotension orthostatique (31).

3.5.2.5. Autres hypotensions

* Hypotensions associées à un syndrome de fatigue chronique

Une étude récente, randomisée, contrôlée, contre *placebo*, testant l'efficacité de la fludrocortisone (100 µg/j) à réduire les symptômes et à améliorer la qualité de vie de cent patients souffrant d'hypotensions associées à un syndrome de fatigue chronique (CFS) n'a pas démontré l'intérêt de la fludrocortisone dans cette indication (42).

* Utilisation de la fludrocortisone en prévention et en traitement adjuvant du glaucome à angle ouvert

Le traitement par la fludrocortisone (100 µg deux fois par semaine, *per os*) entraîne une amélioration des paramètres hémodynamiques de la microcirculation généralement en cause dans la pathologie glaucomeuse. Toutefois, compte tenu de la méthodologie de l'étude citant cette nouvelle indication et du manque de recul par rapport à cette utilisation, des investigations complémentaires sont nécessaires (25).

3.5.2.6. Désordres hydro-électrolytiques

* Hyperkaliémie iatrogène

La fludrocortisone a été utilisée chez plusieurs patients pour corriger des hyperkaliémies induites par la ciclosporine (39), les AINS (33), l'héparine (45) et a permis ainsi la poursuite de ces traitements.

* Hyponatrémie

La fludrocortisone (100 à 400 µg/j, *per os*) s'est révélée efficace chez des patients âgés pour corriger une hyponatrémie secondaire à une hémorragie sub-arachnoïdienne due à un traumatisme crânien (29).

De même, la fludrocortisone (200 µg/j, *per os*) a montré son efficacité à réduire la fuite sodique observée chez des patients atteints d'hémorragie sub-arachnoïdienne entraînant une diminution du volume plasmatique. Si plusieurs études suggèrent qu'en augmentant le volume plasmatique, il est possible de réduire le risque d'ischémie cérébrale, il n'a pas été prouvé à ce jour que l'administration de fludrocortisone diminuait l'incidence de ces ischémies (52).

* *Syringomyélie* : affection caractérisée par l'existence au niveau de la moelle épinière cervicodorsale, d'une cavité centrale interrompant les fibres du faisceau spinothalamique et entraînant par la même une atteinte bilatérale suspendue et élective de la sensibilité thermique et douloureuse, sans atteinte du tact (dissociation syringomyélique). L'extension de cette cavité vers la corne extérieure peut entraîner des troubles moteurs, l'extension vers la corne postérieure des troubles globaux de la sensibilité et l'extension vers la corne latérale une souffrance pyramidale.

*** Hypovolémie**

Six patients atteints d'hypovolémie idiopathique ont été traités avec succès par la fludrocortisone (100 µg x 2/j) associée à un régime salé pendant 4 semaines (23). La fludrocortisone agit en augmentant le volume plasmatique, en diminuant l'activité rénine plasmatique, et en élevant la pression sanguine.

3.5.3. Posologies**chez l'enfant et la personne âgée dans les indications reconnues par la FDA****3.5.3.1. Enfants et nourrissons**

Les doses recommandées pour les indications revendiquées pour une future AMM par l'EP-HP (Établissement pharmaceutique des hôpitaux de Paris) sont les suivantes :

- nourrisson : 100 à 200 µg/j,
- enfant : 50 à 100 µg/j.

En pratique certains auteurs utilisent des doses plus petites chez le nourrisson : entre 30 et 100 µg/j.

Un suivi posologique est réalisable en dosant l'activité rénine plasmatique. Les doses d'acétate de fludrocortisone doivent être diminuées dès que le taux de rénine devient inférieur à la normale (16). La posologie est aussi fonction de la gravité de l'affection. Les critères de bon équilibre thérapeutique sont cliniques : prise de poids régulière, croissance staturale correcte et TA normale et biologiques : ionogramme sanguin (natrémie, kaliémie) et rénine plasmatique.

3.5.3.2. Sujet âgé

Il n'y a pas de recommandations spécifiques concernant les posologies chez la personne âgée. Toutefois, des adaptations de doses sont souvent nécessaires compte tenu de la forte incidence d'insuffisance rénale dans cette population. De plus, nombre de pathologies développées fréquemment par les personnes âgées (par exemple l'ostéoporose, l'hypertension, l'hyperkaliémie, le diabète, la sensibilité aux infections et la fragilité cutanée) engagent à la plus grande prudence lors de la mise en place d'une corticothérapie (6).

3.5.4. Équivalence**avec l'acétate de désoxycorticostérone (DOCA)**

L'acétate de désoxycorticostérone (ou désoxycortone ou DOCA) (SYNCORTYL® injectable IM 10 mg/1 ml, Aventis) est un minéralocorticoïde administrable uniquement par voie parentérale.

Son indication revendiquée, distincte de celles de la fludrocortisone, est la décompensation aiguë de l'insuffisance surrénalienne avec perte de sel.

L'équivalence de doses entre l'acétate de désoxycorticostérone et la fludrocortisone est dépendante de l'indication. Les rapports de doses vont de 1/10 à 1/50. Dans l'insuffisance surrénalienne avec déficit en minéralocorticoïdes, une posologie journalière de 100 µg de fludrocortisone *per os* équivaut à 3-5 mg/j de DOCA IM (8).

Les laboratoires AVENTIS donnent l'équivalence suivante dans le traitement d'entretien de l'insuffisance surrénale chronique : 5 mg de SYNCORTYL® IM x 2 par semaine équivaut à 50 à 100 µg de fludrocortisone par jour.

3.6. Effets indésirables

Les effets indésirables observés lors d'un traitement par la fludrocortisone aux doses thérapeutiques usuelles (jusqu'à 200 µg/j) résultent essentiellement de son activité minéralocorticoïde (rétention hydrosodée et hypokaliémie).

A ces posologies, les effets indésirables dûs à son activité glucocorticoïde sont rarement observés ; toutefois, ils doivent être systématiquement recherchés, surtout lors d'administration prolongée ou de traitement concomitant avec un glucocorticoïde (3, 5).

3.6.1. Perturbation de l'équilibre hydro-électrique**3.6.1.1. Au niveau cardio-vasculaire**

* **Hypertension artérielle** : l'effet hypertenseur de la fludrocortisone s'explique par une augmentation de la rétention hydrosodée (cf mécanisme d'action) mais aussi probablement par un accroissement des résistances vasculaires périphériques (21).

* **Hypertrophie cardiaque** : a été rapportée dans quelques cas (3, 5, 21).

* **Insuffisance cardiaque congestive, arythmies ou modifications de l'électrocardiogramme** : ces phénomènes sont à craindre du fait du déficit en potassium, de l'alcalose hypokaliémique, de l'excrétion calcique et de l'hypertension induite par la fludrocortisone (5).

* **Oedemes périphériques** (membres inférieurs) et **prise de poids** : ces manifestations sont secondaire à la rétention hydrosodée (5).

3.6.1.2. Au niveau métabolique et musculaire

L'activité minéralocorticoïde de la fludrocortisone entraîne une hypokaliémie pouvant être responsable de faiblesse musculaire (3), de crampes et d'une élévation du taux sérique de CPK (5).

3.6.2. Troubles endocriniens

* **Insuffisance surrénalienne** : elle résulte de l'inhibition progressive de la sécrétion de corticotrophine lors de traitement à fortes posologies (0,4 mg/j de fludrocortisone, pendant 1,7 mois) (10).

* **Gynécomastie** : quelques cas ont été rapportés chez des patients atteints d'hyperplasie congénitale des surrénales due à un déficit en 11-β hydroxylase (27). Cette gynécomastie est secondaire à la conversion de la delta 4 androstendione en estrone.

3.6.3. Autres effets

* **Troubles neurologiques** : des céphalées par élévation de la pression artérielle intracrânienne ont été observées (5, 10).

* **Troubles de la ventilation** : des difficultés à respirer du fait de l'augmentation du volume plasmatique ont été observées (110)

3.6.4. Rappel des effets indésirables des glucocorticoïdes (5, 6, 10)

L'activité glucocorticoïde est non négligeable.

Les effets indésirables spécifiques de cette classe thérapeutique sont donc susceptibles d'apparaître. Il s'agit de :

- **troubles musculaires et osseux** : faiblesse musculaire, myopathie, ostéoporose, tassements vertébraux,
- **troubles gastro-intestinaux** : ulcères gastro-intestinaux avec risque de perforation, troubles non spécifiques : pancréatite, distension abdominale, hépatotoxicité,
- **troubles dermatologiques** : pétéchies, ecchymoses, érythème facial, hirsutisme, éruptions acnéiforme,
- **perturbations neurologiques** : convulsions, augmentation de la pression intracrânienne avec œdème papillaire, vertiges céphalées, paresthésies, aggravation d'un état psychiatrique préexistant,
- **perturbations endocriniennes** : irrégularités menstruelles, développement d'un état cushingoïde, arrêt de la croissance, effet diabétogène, insuffisance corticosurrénalienne après administration à long terme par inhibition de la sécrétion de corticotrophine,
- **troubles métaboliques** : hyperglycémie, glycosurie et hyper-catabolisme protidique.

3.7. Renseignements thérapeutiques

3.7.1. Contre-indications

3.7.1.1. Contre-indications absolues (6)

- **Hypersensibilité** à la fludrocortisone.
- **Infection systémique** non contrôlée par une thérapie anti-infectieuse adaptée.

3.7.1.2. Précautions d'emploi (5)

- **Cirrhose** : augmentation de la clairance de la fludrocortisone et risque de surdosage.
- **Hypertension et insuffisance cardiaque** : aggravées du fait de la rétention hydrosodée.
- **Pathologies thyroïdiennes** : modification de la clairance de la fludrocortisone, l'hypothyroïdie entraînant un surdosage et l'hyperthyroïdie, un sous-dosage.
- **Myasthénie**.
- **Infection oculaire** à *Herpes Simplex Virus*.
- **Ostéoporose** : aggravée par l'excrétion accrue de calcium.
- **Insuffisance rénale** : sauf si la fludrocortisone est utilisée dans le traitement de l'acidose tubulaire de type IV.
- **Ulcère peptique et ulcérations coliques** sévères.

3.7.1.3. Mises en garde

- Il faut considérer le rapport bénéfice/risque de l'instauration d'un traitement à la fludrocortisone dans les cas suivants : infection résistante aux antibiotiques, syndromes convulsifs, syndrome de Cushing, cancer métastatique, facteurs de risques thrombo-emboliques, thrombophlébites, vaccination (vaccins vivants), varicelle (5).
- Il convient également de préciser qu'une adaptation posologique doit être effectuée en période de stress afin de pallier une éventuelle insuffisance surrénalienne.

- De plus, comme toute corticothérapie, une surveillance particulière doit être exercée lors d'un arrêt brusque du traitement (risque de développement d'une insuffisance surrénalienne aiguë) ou d'une administration de fortes doses de fludrocortisone sur une longue période (6).

- Enfin, quelques réactions anaphylactoïdes sont à signaler chez des patients prédisposés aux allergies médicamenteuses et des perturbations des cycles menstruels chez les patientes traitées par la fludrocortisone (6).

3.7.2. Interactions médicamenteuses

3.7.2.1. Interactions des corticoïdes validées par l'AFSSAPS

- * **Antihypertenseurs** (à prendre en compte)
Diminution de l'effet antihypertenseur par rétention hydro-sodée des corticoïdes.
Surveillance de la kaliémie et s'il y a lieu ECG.
- * **Digitaliques** (précaution d'emploi)
Hypokaliémie favorisant les effets toxiques des digitaliques.

3.7.2.2. Interactions des minéralocorticoïdes validées par l'AFSSAPS

- * **Inducteurs enzymatiques** = anticonvulsivants : carbamazépine, phénobarbital, primidone, phénytoïne ; rifampicine (précaution d'emploi).
Diminution de l'efficacité du minéralocorticoïde (augmentation de son métabolisme) : les conséquences sont particulièrement importantes chez les addisoniens et en cas de transplantation
Surveillance clinique et biologique, adaptation de la posologie des corticoïdes pendant l'association et après l'arrêt de l'inducteur enzymatique).

3.7.2.3. Autres interactions de la fludrocortisone notées dans la littérature

- * **Risque majoré de torsades de pointes** : sotalol ; bépridil ; quinidine et hydroquinidine ; disopyramide ; amiodarone.
- * **Lithium** : antagonisme de l'effet minéralocorticoïde au niveau du tube contourné distal (2).
- * **Anti-inflammatoires non stéroïdiens** (ibuprofène, indométacine, flurbiprofène) :
Effet potentialisateur de l'effet vasopresseur de la fludrocortisone et majoration de la rétention hydrosodée ; cette association a été utilisée dans le traitement de l'hypotension orthostatique (2, 5).

3.7.2.4. Autres interactions potentielles générales des corticostéroïdes

- * **Risque de majoration d'une hypokaliémie** (5, 6)
 - Diurétiques hypokaliémisants.
 - Laxatifs stimulants.
 - Amphotéricine B par voie IV.
- * **Risque de diminution des effets des antidiabétiques** (5, 6)
 - Antidiabétiques oraux.
 - Insuline.

*** Interactions avec les salicylés (5, 6)**

Les corticostéroïdes augmentent la clairance rénale des salicylés. Une intoxication aux salicylés peut donc apparaître chez les patients arrêtant brusquement leur traitement corticoïde et qui suivent un traitement à forte dose d'aspirine.

*** Interactions avec les anticoagulants oraux (5, 6, 10)**

L'effet anticoagulant des coumariniques est augmenté lors d'un traitement concomitant aux corticoïdes; un suivi attentif de l'INR est donc requis et un ajustement de dose peut être nécessaire.

3.7.3. Surveillance du traitement (10)

3.7.3.1. Surveillance biologique

Taux de rénine plasmatique, glycémie, natrémie et kaliémie en début de traitement puis à intervalle régulier en cas de traitement à longue durée.

3.7.3.2. Surveillance clinique

Pression sanguine en position assise et debout, recherche d'œdèmes, prise de poids excessive, faiblesses musculaires.

3.7.3.3. Terrains particuliers*** Grossesse**

La fludrocortisone n'a pas fait l'objet d'études de tératogénèse chez l'animal et il n'existe pas de cas rapportés de tératogénèse directement imputés à la fludrocortisone chez l'Homme.

Chez la femme enceinte suivant une thérapie substitutive avec de la fludrocortisone, le traitement ne doit pas être suspendu et nécessite rarement un ajustement posologique. Le nouveau-né doit faire l'objet d'une surveillance attentive afin de déceler une éventuelle insuffisance surrénalienne (5).

*** Allaitement**

Les corticostéroïdes passant dans le lait maternel, des effets indésirables peuvent être observés chez le nourrisson lors de l'allaitement comme un arrêt de la croissance ou une insuffisance corticosurrénalienne (5) ; il est donc conseillé à la mère de ne pas allaiter son enfant durant le traitement par la fludrocortisone (2).

*** Enfant**

La fludrocortisone est susceptible d'entraîner des effets indésirables classiques dus à l'administration de corticostéroïdes, avec en particulier des retards de croissance ou une inhibition de la production des stéroïdes endogènes (5).

*** Sujet âgé**

Il n'y a pas eu d'étude sur les effets indésirables particuliers de la fludrocortisone chez le sujet âgé. Toutefois, les effets indésirables classiques des corticostéroïdes sont susceptibles d'entraîner des conséquences plus sérieuses chez les personnes âgées, et ce compte tenu de leurs pathologies sous-jacentes (ostéoporose, hypertension, insuffisance cardiaque...). Une surveillance clinique et un suivi biologique sont donc particulièrement requis (2, 6).

Références bibliographiques

1 - Harrison's Principles of Internal Medicine. 12th ed. New York : McGraw-Hill, Inc., 1991.

2 - Therapeutic drugs. second edition ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1999.

3 - Meyler's side effects of drugs. 14th ed. Amsterdam: Elsevier science B.V., 2000.

4 - Drug facts and comparison. 55th ed. St.Louis: Facts and Comparisons, Wolters Kluwer Company, 2001.

5 - Fludrocortisone (systemic), monograph. USP DI Drug Information for Health Care Professional Updates Online Vol.

6 - ABPI Medicines Compendium. Association of the British Pharmaceutical Industry ed. London: Datapharm Communications Ltd, 2002.

7 - American Hospital Formulary Service Drug Information. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists, Inc., 2002.

8 - Drug consults DOCA-Fludrocortisone dosage equivalent. Micromedex healthcare series 114. 2002. Thomson Micromedex.

9 - Fludrocortisone (Acetate de), monographie. Online version of the European Pharmacopoeia [4th Edition]. 1-7-2002.

10 - Fludrocortisone Drugdex drug evaluations. Micromedex healthcare series 114. 2002. Thomson Micromedex.

11 - Martindale, the complete drug reference. 33th edition ed. London: Pharmaceutical Press, 2002.

12 - Annane D, Belissant E. Mécanismes d'action et effets des corticoïdes dans le choc septique. *Medicine thérapeutique* 2001 ; **7** (4) : 285-9.

13 - Annane D, Sébille V, Charpentier C, Bollaert PE, François B, Korach JM et al. Etude multicentrique, randomisée, en double insu, de l'efficacité (contre placebo) de l'association de baibles doses d'hydrocortisone (HC) sur la mortalité du choc septique. *Nutr Clin Metab* 2001 ; **15** (S 1) : 18-32.

14 - Appan S, Hindmarsh PC, Brook CDG. Monitoring treatment in congenital adrenal hyperplasia. *Arch Dis Child* 1989 ; **64** : 1235-9.

15 - Beers MH, Berkow R. Manuel Merck de diagnostic et thérapeutique. 3ed. Withehouse Station NJ: Merck Research Laboratories, 1999.

16 - Benitz WE, Tatro DS. The pediatric drug handbook. 3th ed. St.Louis: Mosby-Year Book,Inc., 1995.

17 - Bloomfield DM. Strategy for management of vasovagal syncope. *Drugs Aging* 2002 ; **19** (3) : 179-202.

18 - Bloomfield DM, Sheldon R, Grubb BP, Calkins H, Sutton R. Panel consensus, putting it together: a new treatment algorithm for vasovagal syncope and related disorders. *Am J Cardiol* 1999 ; **84** : 33Q-39Q.

19 - Calkins H. Pharmacologic approaches to therapy for vasovagal syncope. *Am J Cardiol* 1999 ; **84** (8A) : 20Q-25Q.

20 - Campbell IW, Ewing DJ, Clarke BF. Therapeutic experience with fludrocortisone in diabetic postural hypotension. *Brit Med J* 1976 ; **1** : 872-4.

21 - Chobanian AV, Volicer L, Tiffet CP, Gavras H, Liang C-S, Faxon D. Mineralocorticoid-induced hypertension in patients with orthostatic hypotension. *N Engl J Med* 1979 ; **301** : 68-73.

22 - Davies B, Bannister R, Sever P, Wilcox C. The pressor actions of noradrenaline, angiotensin II and saralasin in chronic autonomic failure treated with fludrocortisone. *Br J Clin Pharmacol* 1979 ; **8**:253-260.

23 - Fouad FM, Tadena-Thome L, Bravo EL, Tarazi RC. Idiopathic hypovolemia. *Ann Intern Med* 1986 ; **104** : 298-303.

24 - Freitas J, Santos R, Azevedo E, Costa O, Carvalho M, De Freitas AF. Reversible sympathetic vasomotor dysfunction in POTS patients [96]. *Rev Port Cardiol* 2000 ; **19** (11) : 1163-70.

25 - Gugleta K, Orgül S, Stumpfig D, Dubler B, Flammer J. Fludrocortisone in the treatment of systemic hypotension in primary open-angle glaucoma patients. *Int Ophthalmol* 1999 ; **23** : 25-30.

26 - Hochberg Z, Benderli A, Kahana L, Zadik Z. Requirement of mineralocorticoid in Congenital Adrenal Hyperplasia due to 11- β -hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1986 ; **63** : 36-40.

- 27** - Hochberg Z, Even L, Zadik Z. Mineralocorticoids in the mechanism of gynecomastia in adrenal hyperplasia caused by 11 bêta-hydroxylase deficiency. *J Pediatr* 1991 ; **118** : 258-60.
- 28** - Hugues IA, Wilton A, Lole CA, Gray OP. Continuing need for mineralocorticoid therapy in salt-losing congenital hyperplasia. *Arch Dis Child* 1979 ; **54** : 350-5.
- 29** - Ishikawa S-E, Saito T, Kanedo K, Okada K, Kuzuya T. Hyponatremia responsive to fludrocortisone acetate in elderly patients after head injury. *Ann Intern Med* 1987 ; **106** : 187-91.
- 30** - Kalin MF, Poretsky L, Seres DS, Zumoff B. Hyporeninemic hypoaldosteronism associated with Acquired Immune Deficiency Syndrome. *Am J Med* 1987 ; **82** : 1035-8.
- 31** - Kaufmann H, Brannan T, Krakoff L, Yahr MD, Mandeli J. Treatment of orthostatic hypotension due to autonomic failure with a peripheral alpha-adrenergic agonist. *Neurology* 1988 ; **38** : 951-6.
- 32** - Lipsitz LA. Orthostatic hypotension in the elderly. *N Engl J Med* 1989 ; **321** : 952-7.
- 33** - Mactier RA, Khanna R. Hyperkalemia induced by indomethacin and naproxen and reversed by fludrocortisone. *Southern Medical Journal* 1988 ; **81** : 799-801.
- 34** - Mathias CJ, Kimber JR. Postural hypotension: causes, clinical features, investigation, and management. *Annu Rev Med* 1999 ; **50** : 317-36.
- 35** - Maynial V, Joron S. Le point sur les correcteurs des hypotensions. *J Pharm Clin* 2002 ; **21** : 104-8.
- 36** - Mukai S, Lipsitz LA. Orthostatic hypotension. *Clin Geriatr Med* 2002 ; **18** : 253-68.
- 37** - Nogués M, Delorme R, Saadia D, Heidel K, Benarroch E. Postural tachycardia syndrome in syringomyelia: response to fludrocortisone and b-blockers. *Clin Autonomic Res* 2000 ; **11** (4) : 265-267.
- 38** - Ozer G, Mungan NO, Yuksel B, Yildizdas D, Satar M, Tuncer R. Evaluation of patients with congenital adrenal hyperplasia. *Ann Med Sci* 2000 ; **9** (3) : 108-12.
- 39** - Petersen KC, Silberman H, Berne TV. Hyperkalemia after cyclosporin therapy. *Lancet* 1984 ; **1** : 1490.
- 40** - Rossier B. Stéroïdes corticosurréaliens. In: Schorderet M, editor. *Pharmacologie, des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques*. Genève: Frison-Roche Slatkine, 1998 : 489-502.
- 41** - Rothwell PM, Udwardia Z, Lawler PG. Cortisol response to corticotropin and survival in septic shock. *Lancet* 1991 ; **337** : 582-3.
- 42** - Rowe PC, Calkins H, DeBusk K, McKenzie R, Anand R, Sharma G et al. Fludrocortisone acetate to treat neurally mediated hypotension in chronic fatigue syndrome: A randomized controlled trial. *JAMA* 2001 ; **285** (1) : 52-9.
- 43** - Schatz IJ. Treatment of severe autonomic orthostatic hypotension. *Lancet* 2001 ; **357** : 1060-1.
- 44** - Sebastian A, Schambelan M, Lindenfeld S, Curtis Morris Jr R. Amelioration of metabolic acidosis with fludrocortisone therapy in hyporeninemic hypoaldosteronism. *N Engl J Med* 1977 ; **297** : 576-83.
- 45** - Sherman DS, Kass CL, Fish DN. Fludrocortisone for the treatment of heparin-induced hyperkalemia. *Ann Pharmacother* 2000 ; **34** : 606-10.
- 46** - Smith SJ, Markandu ND, Banks RA, Dorrington-Ward P, et al. Evidence that patients with Addison's disease are undertreated with fludrocortisone. *Lancet* 1984 ; **11**-4.
- 47** - Tortora GJ, Grabowski SR. *Principes d'anatomie et de physiologie*. Deuxième édition française. De Boeck Université, 1994.
- 48** - Vogt W, Fischer I, Ebenroth S, Appel S, Knedel M, Lückner PW et al. Zür pharmakokinetik von 9 alpha-fluorhydrocortison. *Arzneimittelforschung* 1971 ; **21** : 1133-43.
- 49** - Watson RDS. Treating postural hypotension. *British Medical Journal* 1987 ; **294** : 390-1.
- 50** - Weidmann P, Matter DR, Matter EE, Gnädinger MP, Uehlinger DE, Shaw S et al. Glucocorticoid and mineralocorticoid stimulation of atrial natriuretic peptide release in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1988 ; **66** : 1233-9.
- 51** - Williams GH. Hyporeninemic hypoaldosteronism. *N Engl J Med* 1986 ; **314** : 1041-2.
- 52** - Woo MH, Kale-Pradhan PB. Fludrocortisone in the treatment of subarachnoid hemorrhage-induced hyponatremia. *Ann Pharmacother* 1997 ; **31** : 631-9.
- 53** - Zadik Z, Kahana L, Kaufman H, Benderli A, Hochberg Z. Salt loss in hypertensive form of Congenital Adrenal Hyperplasia (11-bêta-hydroxylase deficiency). *J Clin Endocrinol Metab* 1984 ; **58** : 384-7.
- 54** - Zimmerman SR, Edwards SB, Schwab RT, Heublein MD, Burnett Jr CJ. Atrial Natriuretic Peptide during mineralocorticoid escape in the human. *J Clin Endocrinol Metab* 1987 ; **64** : 624-7.

Abstract

Fludrocortisone treatments

Tablets of fludrocortisone acetate 10 and 50 microgrammes are produced and exclusively distributed in France by AGEPS (Agence Générale des Equipements et des Produits de Santé). It is an aldosterone analogue which has a major mineralocorticoid effect. In the distal tubule it increases the tubular reabsorption and the potassium and H⁺ excretions.

It is used in the corti-adrenal insufficiency in combination with hydrocortisone or cortisol.

Fludrocortisone is rapidly and completely absorbed ; it is bound at 75% to plasma proteins and its metabolism is mostly hepatic. Conjugated forms are eliminated mostly in urine. Its half life is 0.5 hour.

It is the most generally used in the replacement therapy of chronic corticoadrenal insufficiency :

- 1) primitive corticoadrenal insufficiency (Addisonism),
- 2) congenital adrenal hyperplasia (21-hydroxylase deficiency, 11 beta-hydroxylase deficiency).

Fludrocortisone is also used in other various diseases : type IV renal tubular acidosis associated with an hyporeninemic hypoaldosteronism, septic shock, vasovagal syncope, postural hypotension, electrolytic troubles such as iatrogenic hyperkalemia or hyponatremia.

Side effects at the usual therapeutic doses are related to the mineralocorticoid activity and consist most often in salt and water retention.

It is contraindicated in case of allergy to fludrocortisone and systemic infection.

Key words : Addisonism, fludrocortisone, congenital adrenal hyperplasia, mineralocorticoid.