

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS****acétate de fludrocortisone
FLUCORTAC 100
microgramme/mL,
solution buvable****Première évaluation****Adopté par la Commission de la transparence le 21 septembre 2022****→ Corticoïde****→ Secteurs : Ville et Hôpital****L'essentiel****Avis favorable** au remboursement dans :

- le traitement substitutif en cas de déficit en minéralocorticoïdes, en association avec un glucocorticoïde dans l'insuffisance surrénalienne primaire (maladie d'Addison) et l'hyperplasie congénitale des surrénales avec perte de sel, dans toutes les catégories d'âge.
- le traitement à court terme de l'hypotension orthostatique sévère neurogène nécessitant un traitement pharmacologique dans toutes les catégories d'âge. L'acétate de fludrocortisone en solution buvable n'est indiqué que si les mesures générales et physiques ne sont pas suffisantes. La durée du traitement doit être la plus courte possible.

Avis défavorable au remboursement dans le traitement de l'hypotension orthostatique sévère non-neurogène.**Quel progrès ?**

Pas de progrès dans la stratégie de prise en charge de l'insuffisance surrénalienne primaire (maladie d'Addison) et l'hyperplasie congénitale des surrénales avec perte de sel par rapport à la spécialité FLUCORTAC (fludrocortisone) 50µg, comprimé sécable.

Pas de progrès dans la stratégie de prise en charge dans le traitement de l'hypotension orthostatique neurogène par rapport aux spécialités à base de midodrine déjà inscrites.

Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

→ Insuffisance surrénalienne primaire (maladie d'Addison) et hyperplasie congénitale des surrénales avec perte de sel

Le traitement d'une insuffisance surrénale suspectée doit avoir débuté sans attendre le résultat des dosages hormonaux. La prise en charge comporte un traitement substitutif, un traitement de la cause s'il y a lieu, une éducation thérapeutique du patient et une surveillance étroite.

Il repose sur l'association de l'administration des hormones déficitaires :

- l'hydrocortisone pour corriger le déficit en glucocorticoïdes ;
- la fludrocortisone pour corriger le déficit en minéralocorticoïdes lorsqu'il est établi (forme classique avec perte de sel).

Place du médicament

La fludrocortisone constitue un traitement substitutif indispensable. La fludrocortisone, en association à un glucocorticoïde, est un traitement de 1^{ère} intention, en cas de déficit en minéralocorticoïdes, dans la prise en charge de l'insuffisance surrénalienne primaire (maladie d'Addison) et l'hyperplasie congénitale des surrénales avec perte de sel dans toutes les catégories d'âge.

La fludrocortisone est un analogue de l'aldostérone. Elle doit systématiquement être associée à l'hydrocortisone dans le traitement des insuffisances corticosurréniennes, car aux posologies usuelles son activité glucocorticoïde est trop faible pour être utilisée en monothérapie. Dans l'insuffisance corticosurrénalienne primaire, la fludrocortisone constitue le traitement substitutif indispensable.

FLUCORTAC (fludrocortisone) 100 µg/mL, solution buvable est une option thérapeutique supplémentaire, dans le traitement substitutif en cas de déficit en minéralocorticoïdes, dans l'insuffisance surrénalienne primaire (maladie d'Addison) et l'hyperplasie congénitale des surrénales avec perte de sel.

La Commission souligne l'intérêt pratique de cette nouvelle formulation de FLUCORTAC (fludrocortisone) en solution buvable pour une utilisation chez le nouveau-né et le jeune enfant ainsi que chez les patients ayant des troubles de la déglutition.

→ Hypotension orthostatique

Selon les recommandations, dès le diagnostic posé, des mesures hygiéno-diététiques doivent être proposées : éradication des facteurs aggravants (traitement antihypertenseur, anémie, déshydratation), éducation du patient en lui apprenant à se lever progressivement, à éviter les repas trop abondants et riches, à éviter les ambiances trop chaudes (entraînant une vasodilatation périphérique), à augmenter ses apports en sel journalier (si possible). En cas de persistance des symptômes, des mesures non médicamenteuses tel que le port de bas ou collants de contention sont proposées. Si l'hypotension est induite par un médicament, une adaptation de posologie, l'éviction ou l'arrêt du traitement est recommandé.

En cas d'échec, la midodrine et la fludrocortisone sont les deux traitements pharmacologiques pouvant être considérés. À noter que, selon les recommandations de l'ESC la midodrine possède un meilleur niveau de preuve d'efficacité dans le traitement de l'hypotension orthostatique par rapport à la fludrocortisone. De plus, le PNDS (Neuropathie amyloïde familiale – avril 2017), recommande une utilisation de la fludrocortisone après échec de la midodrine.

Il n'existe pas à ce jour de recommandations spécifiques pour la prise en charge de l'hypotension orthostatique sévère.

Place du médicament

Malgré des données d'efficacité de faible niveau de preuve, FLUCORTAC (fludrocortisone), solution buvable, fait partie des traitements recommandés en première intention pour la prise en charge à court terme de l'hypotension orthostatique sévère neurogène nécessitant un traitement pharmacologique dans toutes les catégories d'âge. L'acétate de fludrocortisone en solution buvable n'est indiqué que si les mesures générales et physiques ne sont pas suffisantes.

La Commission souligne l'intérêt pratique de cette nouvelle formulation de FLUCORTAC (fludrocortisone) en solution buvable pour une utilisation chez les patients ayant des troubles de la déglutition et en pédiatrie.

Motif de l'examen	Inscription
Indications concernées	<p>FLUCORTAC 100 µg/mL, solution buvable est indiqué dans les cas suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Traitement substitutif en cas de déficit en minéralocorticoïdes, en association avec un glucocorticoïde, <ul style="list-style-type: none"> • dans l'insuffisance surrénalienne primaire (maladie d'Addison) et, • l'hyperplasie congénitale des surrénales avec perte de sel, <p>dans toutes les catégories d'âge.</p> <ul style="list-style-type: none"> – Traitement à court terme de l'hypotension orthostatique sévère nécessitant un traitement pharmacologique dans toutes les catégories d'âge. L'acétate de fludrocortisone en solution buvable n'est indiqué que si les mesures générales et physiques ne sont pas suffisantes. La durée du traitement doit être la plus courte possible.
SMR	<ul style="list-style-type: none"> – IMPORTANT dans le traitement substitutif en cas de déficit en minéralocorticoïdes, en association avec un glucocorticoïde, dans l'insuffisance surrénalienne primaire (maladie d'Addison) et l'hyperplasie congénitale des surrénales avec perte de sel dans toutes les catégories d'âge. – FAIBLE dans le traitement à court terme de l'hypotension orthostatique sévère neurogène nécessitant un traitement pharmacologique dans toutes les catégories d'âge. L'acétate de fludrocortisone en solution buvable n'est indiqué que si les mesures générales et physiques ne sont pas suffisantes. La durée du traitement doit être la plus courte possible. – INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans le traitement de l'hypotension orthostatique non neurogène.
ASMR	<ul style="list-style-type: none"> – Insuffisance corticosurrénale primaire <p>Compte tenu de :</p> <ul style="list-style-type: none"> – l'usage bien établi de la fludrocortisone dans le traitement de l'insuffisance corticosurrénale primaire, en cas de déficit en minéralocorticoïde ; – l'intérêt pratique de cette formulation, en particulier chez les nouveau-nés, sans donnée clinique permettant d'étayer un avantage en termes de qualité de vie ou d'observance, la commission de la Transparence considère que FLUCORTAC (fludrocortisone) 100 µg/mL, solution buvable n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à la spécialité à base de fludrocortisone déjà inscrite, FLUCORTAC (fludrocortisone) 50 µg, comprimé sécable. <ul style="list-style-type: none"> – Hypotension orthostatique <p>Compte tenu de :</p> <ul style="list-style-type: none"> – la faible qualité de la démonstration qui suggère une augmentation modeste de la pression artérielle lors du passage en position debout (études anciennes, principalement non comparative, avec un faible nombre de patients), – l'absence de données comparatives en termes d'efficacité et de tolérance par rapport à la midodrine, – le besoin médical à disposer d'alternatives et l'usage bien établi de la fludrocortisone dans le traitement de l'hypotension orthostatique neurogène, – l'absence de démonstration de l'intérêt pratique de cette formulation en termes de qualité de vie ou d'observance, la commission de la Transparence considère que FLUCORTAC (fludrocortisone) 100 µg/mL, solution buvable n'apporte pas d'amélioration

	du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge de l'hypotension orthostatique neurogène.
ISP	FLUCORTAC (fludrocortisone) 100 µg/mL est susceptible d'avoir d'intérêt supplémentaire de santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<ul style="list-style-type: none"> - Insuffisance corticosurrénale primaire <p>FLUCORTAC (fludrocortisone) 100 µg/mL, solution buvable est une option thérapeutique supplémentaire, dans le traitement substitutif en cas de déficit en minéralocorticoïdes, dans l'insuffisance surrénalienne primaire (maladie d'Addison) et l'hyperplasie congénitale des surrénales avec perte de sel.</p> <p>La Commission souligne l'intérêt pratique de cette nouvelle formulation de FLUCORTAC (fludrocortisone) en solution buvable pour une utilisation chez le nouveau-né et le jeune enfant ainsi que chez les patients ayant des troubles de la déglutition.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hypotension orthostatique <p>Malgré des données d'efficacité de faible niveau de preuve, FLUCORTAC 100 µg/mL (fludrocortisone), solution buvable, fait partie des traitements recommandés en première intention pour la prise en charge à court terme de l'hypotension orthostatique sévère neurogène nécessitant un traitement pharmacologique dans toutes les catégories d'âge. L'acétate de fludrocortisone en solution buvable n'est indiqué que si les mesures générales et physiques ne sont pas suffisantes.</p> <p>La Commission souligne l'intérêt pratique de cette nouvelle formulation de FLUCORTAC (fludrocortisone) en solution buvable pour une utilisation chez les patients ayant des troubles de la déglutition et en pédiatrie.</p>
Population cible	<ul style="list-style-type: none"> - Insuffisance corticosurrénale primaire <p>Dans le traitement substitutif en cas de déficit en minéralocorticoïdes, la population cible est estimée 15 250 patients.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hypotension orthostatique <p>Dans le traitement de l'hypotension orthostatique sévère neurogène, la population cible est estimée à de 36 700 patients au maximum.</p>

Sommaire

1. Contexte	7
2. Indications	8
3. Posologie	8
4. Besoin médical	9
4.1 Insuffisance surrénalienne primaire (maladie d'Addison) et hyperplasie congénitale des surrénales avec perte de sel	9
4.2 Hypotension orthostatique	10
5. Comparateurs cliniquement pertinents	12
5.1 Médicaments	12
5.2 Comparateurs non médicamenteux	14
6. Informations sur l'indication évaluée au niveau international	15
7. Analyse des données disponibles	15
7.1 Efficacité	15
7.2 Qualité de vie	18
7.3 Tolérance	18
7.4 Résumé & discussion	19
8. Place dans la stratégie thérapeutique	20
8.1 Insuffisance surrénalienne primaire (maladie d'Addison) + Hyperplasie congénitale des surrénales avec perte de sel	20
8.2 Hypotension orthostatique	21
9. Conclusions de la Commission	22
9.1 Service Médical Rendu	22
9.2 Amélioration du Service Médical Rendu	24
9.3 Population cible	25
10. Autres Recommandations de la Commission	26
11. Informations administratives et réglementaires	27
12. Annexe 1	28

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Septembre 2022

1. Contexte

Il s'agit d'une demande d'inscription de FLUCORTAC (fludrocortisone) 100 µg/mL, solution buvable à base d'acétate de fludrocortisone pour inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les indications de l'AMM :

- traitement substitutif en cas de déficit en minéralocorticoïdes, en association avec un glucocorticoïde, dans l'insuffisance surrénalienne primaire (maladie d'Addison) et l'hyperplasie congénitale des surrénales avec perte de sel dans toutes les catégories d'âge ;
- traitement à court terme de l'hypotension orthostatique sévère nécessitant un traitement pharmacologique dans toutes les catégories d'âge. L'acétate de fludrocortisone en solution buvable n'est indiqué que si les mesures générales et physiques ne sont pas suffisantes. La durée du traitement doit être la plus courte possible.

L'acétate de fludrocortisone est un adrénocorticoïde de synthèse, doté de propriétés minéralocorticoïdes ; il a également un effet glucocorticoïde, mais celui-ci est faible par rapport à l'effet minéralocorticoïde.

FLUCORTAC (fludrocortisone) 100 µg/mL, solution buvable a obtenu une AMM décentralisée le 5 janvier 2022 en France. Il s'agit d'un médicament euro-hybride¹ de la spécialité de référence FLORINEF ACETAAT (fludrocortisone), autorisée aux Pays-Bas, non commercialisée en France).

À ce jour, il existe une autre spécialité à base de fludrocortisone, FLUCORTAC (fludrocortisone) 50 microgrammes, comprimé sécable dont les indications sont en partie non superposables à celles de la forme en solution buvable :

- traitement minéralocorticoïde substitutif au cours de l'insuffisance corticosurrénale primaire quelle qu'en soit l'étiologie, ou secondaire, en association avec un glucocorticoïde et ;
- traitement de l'hypotension orthostatique neurogène en cas d'échec et en complément des mesures non médicamenteuses.

Pour rappel, dans son avis de renouvellement d'inscription du 21 septembre 2016², la Commission a maintenu un SMR important dans le traitement minéralocorticoïde substitutif au cours de l'insuffisance corticosurrénale primaire quelle qu'en soit l'étiologie, ou secondaire, en association avec un glucocorticoïde. Dans son avis d'inscription d'une extension d'indication du 18 avril 2018³, la Commission a attribué un SMR faible dans le traitement de l'hypotension orthostatique neurogène en cas d'échec et en complément des mesures non médicamenteuses et une ASMR V dans la prise en charge de l'hypotension orthostatique neurogène.

Les différences portent donc sur :

- la forme pharmaceutique ;
- le libellé de l'AMM qui est plus restreint et détaillé dans l'indication de l'insuffisance corticosurrénale et plus large dans l'hypotension orthostatique en incluant les patients ayant une hypotension non neurogène.

Par ailleurs, une autre spécialité à base de fludrocortisone, FLUDROCORTISONE ACETATE ACCORD 0,1 mg, comprimé sécable, a obtenu une AMM en juillet 2021 dans le traitement de l'insuffisance surrénalienne primaire (maladie d'Addison) et l'hyperplasie congénitale des surrénales

¹ Un euro hybride est une spécialité dont la spécialité de référence est commercialisée dans un autre pays européen que celui dans lequel l'euro hybride dépose une demande d'AMM.

² HAS. Avis de la Commission de la transparence de FLUCORTAC du 21 septembre 2016. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15310_FLUCORTAC_PISRI_avis1_CT15310.pdf

³ HAS. Avis de la Commission de la transparence de FLUCORTAC du 18 avril 2018. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16117_FLUCORTAC_PIC_EI_Avis2_CT16117.pdf

classique (syndrome adrénogénital avec perte de sel). Cette spécialité est actuellement en cours d'évaluation par la Commission de la transparence.

2. Indications

« FLUCORTAC 100 µg/mL, solution buvable est indiqué dans les cas suivants :

Traitement substitutif en cas de déficit en minéralocorticoïdes, en association avec un glucocorticoïde,

- dans l'insuffisance surrénalienne primaire (maladie d'Addison) et
- l'hyperplasie congénitale des surrénales avec perte de sel

dans toutes les catégories d'âge.

Traitement à court terme de l'hypotension orthostatique sévère nécessitant un traitement pharmacologique dans toutes les catégories d'âge. L'acétate de fludrocortisone en solution buvable n'est indiqué que si les mesures générales et physiques ne sont pas suffisantes. La durée du traitement doit être la plus courte possible. »

3. Posologie

« La posologie dépend de la sévérité de la maladie et de la réponse du patient. Elle doit être ajustée en fonction de la pression sanguine, de la kaliémie, de la natrémie et de l'activité rénine plasmatique qui doit se situer dans les limites de la normale ou dans la limite supérieure de la normale (voir rubrique 4.4 du RCP). Il faut utiliser la dose la plus faible possible pour contrôler la maladie. La dose doit être réduite progressivement dès que possible.

Traitement substitutif : L'association de FLUCORTAC 100 µg/mL, solution buvable avec un glucocorticoïde tel que l'hydrocortisone ou la cortisone permet d'obtenir une substitution optimale.

Maladie d'Addison : Les posologies proposées sont indicatives et le traitement doit être étroitement supervisé et surveillé par un médecin habilité.

Adultes :

La posologie habituelle est de 1 mL (100 microgrammes) d'acétate de fludrocortisone par jour ; toutefois, des posologies allant de 1 mL (100 microgrammes) trois fois par semaine jusqu'à 2 mL (200 microgrammes) par jour peuvent être envisagées. En cas de survenue d'une hypertension transitoire pendant le traitement par FLUCORTAC 100 µg/mL, solution buvable, la posologie doit être réduite à 0,5 mL (50 microgrammes) par jour. Si l'hypertension persiste à la posologie minimale, le traitement par FLUCORTAC 100 µg/mL, solution buvable doit être arrêté.

Population pédiatrique :

Enfants de > 2 ans : la posologie recommandée est de 0,5 mL (50 microgrammes) à 1,5 mL (150 microgrammes) et peut être augmentée à 2 mL (200 microgrammes) (voir rubrique 4.3 du RCP)

Nouveau-nés et enfants de < 2 ans : la posologie recommandée est de 0,5 mL (50 microgrammes) à 1,5 mL (150 microgrammes) et peut être augmentée à 2 mL (200 microgrammes) et, dans des cas exceptionnels, des posologies plus élevées à 2-3 mL (200–300 microgrammes) par jour peuvent être utilisées.

Sujets âgés :

Pas de recommandation spécifique de la posologie (voir rubrique 4.4 du RCP).

Hyperplasie congénitale des surrénales avec perte de sel

Adultes :

La posologie journalière recommandée est de 1 mL à 2 mL (100-200 microgrammes) d'acétate de fludrocortisone.

Population pédiatrique :

La posologie journalière recommandée est de 0,5 mL (50 microgrammes) à 1 mL (100 microgrammes).

Hypotension orthostatique sévère

La posologie doit être ajustée en fonction des signes d'orthostatisme et de la tolérance, et réévaluée régulièrement pendant le traitement.

Adultes :

Le traitement débute généralement avec une posologie de 1 mL (100 microgrammes) à 2 mL (200 microgrammes) une fois par jour. La posologie peut être augmentée jusqu'à 3 mL (300 microgrammes).

Population pédiatrique :

Débuter le traitement avec une posologie de 1 mL (100 microgrammes) jusqu'à 3 mL

(300 microgrammes) de fludrocortisone une fois par jour. Une fois que l'on observe une amélioration des symptômes, la posologie est réduite de 1 mL (100 microgrammes) à 0,5 mL (50 microgrammes) une fois par jour. Les effets commencent généralement après 2-3 jours et durent pendant plusieurs jours après la fin du traitement.

Durée du traitement :

Il est recommandé d'arrêter le traitement au bout de 2 mois, après une évaluation attentive par un médecin habilité. Dans tous les cas, la durée du traitement doit être la plus courte possible. »

4. Besoin médical

4.1 Insuffisance surrénalienne primaire (maladie d'Addison) et hyperplasie congénitale des surrénales avec perte de sel^{4,5,6}

L'insuffisance (cortico)-surrénalienne ou surrénale est un syndrome endocrinien comprenant un déficit complet ou partiel de la sécrétion par les glandes surrénales de glucocorticoïdes tel que le cortisol et/ou de minéralocorticoïdes tel que l'aldostérone. L'insuffisance surrénalienne peut être primaire (périphérique), appelée maladie d'Addison, ou centrale (secondaire), corticotrope liée atteinte hypophysaire ou hypothalamique causant un manque de production d'hormone adrénocorticotrope (ACTH).

Les atteintes primaires sont rares (environ 5/ 100 000⁷) mais potentiellement graves en raison du risque d'insuffisance surrénale aiguë qui peut survenir à tout moment. Elles sont plus fréquentes chez la femme, sans prédominance d'âge. Les causes peuvent être majoritairement auto-immunes (70%), infectieuses (20%), vasculaires, néoplasiques ou encore systémiques. Les signes cliniques

⁴ HAS - Protocole national de diagnostic et de soins Hyperplasie congénitale des surrénales par déficit en 21-hydroxylase - Avril 2011

⁵ CEEDMM. Poly2016-Item 243 – UE 8 Insuffisance surrénale chez l'adulte et l'enfant - Société Française d'Endocrinologie (sfe-docrino.org)

⁶ Stefan R. Bornstein et al. Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal Insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline, The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, Volume 101, Issue 2, 1 February 2016, Pages 364–389, <https://doi.org/10.1210/jc.2015-1710>

⁷ Orphanet : [Orphanet: Maladie d'Addison](#)

fonctionnels sont principalement la fatigue, souvent associée à un syndrome dépressif, de l'anorexie et une mélanodermie. Une hypotension orthostatique et une hypoglycémie peuvent apparaître à jeun. Le diagnostic d'une insuffisance surrénalienne primaire repose sur la mise en évidence d'un taux de cortisol sanguin abaissé à l'état basal et/ou au cours d'un test de stimulation et d'un taux d'ACTH élevé.

Il existe des formes congénitales de l'insuffisance surrénalienne primaire tels que l'hyperplasie congénitale des surrénales, hypoplasie congénitale des surrénales, adrénomyélongeopathie, syndrome de résistance à l'ACTH (hormone adrénocorticotrope), maladies mitochondriales. Les syndromes adrogénitaux ou hyperplasies congénitales des surrénales constituent des déficits enzymatiques surrénaux autosomiques récessifs. Le déficit en 21-hydroxylase représente environ 95% des cas et entraîne une accumulation de 17-OH-progesterone conduisant à une augmentation de synthèse d'androgènes et un déficit de synthèse de cortisol. La prévalence de l'HCS est estimée à 1/10 000 et l'incidence annuelle varie de 1/5 000 à 1/15 000⁸. En cas d'homozygotie, la clinique et l'âge de déclaration sont très variables selon le degré de perte d'activité enzymatique : asymptomatique, hirsutisme, infertilité, aménorrhée, clitoridomégalie, ambiguïté sexuelle, hyperkaliémie, insuffisance corticosurrénalienne partielle ou complète... En l'absence de traitement, les formes avec syndrome de perte de sel, par déficit en aldostérone, conduisent à une déshydratation et à une hypotension, au cours des premières semaines de vie, pouvant être fatales. Le dépistage néonatal des formes classiques est systématique en France depuis 1995 et repose sur le dosage de la 17-hydroxyprogesterone sur papier buvard au troisième jour de vie. Selon les recommandations de la société française d'endocrinologie, le test de stimulation à l'ACTH permet de faire le diagnostic de forme non classique d'hyperplasie congénitale des surrénales à révélation tardive par bloc en 21-hydroxylase et doit être confirmé par analyse génétique à la recherche de mutations du gène CYP21.

Le traitement^{9,10} de l'insuffisance corticosurrénalienne repose sur l'administration des hormones déficitaires, en tant que traitement de substitution :

- **l'hydrocortisone pour corriger le déficit en glucocorticoïdes ;**
- **la fludrocortisone (habituellement 0,1 mg 1 fois/jour, doses allant de 0,05 à 0,3 mg) en cas de perte de sel pour corriger le déficit en minéralocorticoïdes lorsqu'il est établi.**

D'autres traitements dépendront de la sévérité du bloc enzymatique : progestatifs séquentiels, prise en charge d'infertilité... Le nourrisson a souvent besoin d'une supplémentation orale en sel pendant environ 1 an. Une surveillance stricte de l'efficacité du traitement est indispensable.

Dans l'insuffisance surrénalienne primaire dont les formes congénitales, en cas de déficit en minéralocorticoïdes, le besoin médical est partiellement couvert par l'alternative disponible FLUCORTAC (fludrocortisone) en comprimé. Cependant, il persiste un besoin médical à disposer de médicaments efficaces et mieux adaptés à l'usage pédiatrique.

4.2 Hypotension orthostatique

L'hypotension orthostatique est définie par la baisse de la pression artérielle systolique d'au moins 20 mmHg et/ou de la diastolique d'au moins 10 mmHg survenant dans les 3 minutes lors du passage de

⁸ Orphanet. Orphanet: Hyperplasie congénitale des surrénales

⁹ Reznik Y et al. SFE/SFEDP adrenal insufficiency French consensus: Introduction and handbook. Ann Endocrinol (Paris). 2018 Feb;79(1):1-22

¹⁰ Chanson P, et al. Group 2: Adrenal insufficiency: screening methods and confirmation of diagnosis. Ann Endocrinol (Paris). 2017 Dec;78(6):495-511.

la position allongée à la position debout¹¹. Elle est la conséquence d'une perturbation du système baroréflexe, qui n'assure pas son rôle d'activateur du sympathique lors du passage en position debout.

Cette maladie peut être symptomatique ou non. Les manifestations cliniques de cette maladie sont liées à l'orthostatisme : malaise, syncope, troubles de la vue, vertiges, céphalées, douleurs diffuse au niveau de la nuque. L'hypotension orthostatique est associée à un risque de chute et d'handicap de 2 à six fois plus important que dans la population générale. Elle constitue un facteur de risque de développer des maladies rénales chroniques et cérébrovasculaires, et est associée à une augmentation de la mortalité^{12,13}. Cependant, une étude récente (Juraschek et al, 2020¹⁴) suggère que l'hypotension orthostatique n'était pas associée à un risque plus élevé de maladie cardiovasculaire.

La prévalence de l'hypotension orthostatique augmente avec l'âge, environ 7% dans la population générale, 20 % chez les plus de 65 ans et jusqu'à 50 % des patients âgés hospitalisés, polyopathologiques ou traités avec des antihypertenseurs^{15,13,16}.

Lors du diagnostic, la mesure de pression artérielle est associée à une mesure du rythme cardiaque afin de déterminer la cause de l'hypotension orthostatique. Elle peut être :

- secondaire en cas de tachycardie, qui suggère une déshydratation, une hypovolémie ou une vasodilatation pouvant orienter vers une cause médicamenteuse, une infection ou une situation de dénutrition ;
- neurogène lorsque le rythme cardiaque est inférieur à 15 battements par minutes.

Le terme d'hypotension orthostatique sévère qualifie uniquement l'importance des symptômes posturaux (perte de connaissance, chute, incapacité fonctionnelle...)¹⁷.

En cas d'hypotension orthostatique secondaire, la prise en charge repose sur l'éviction ou le traitement de la cause (correction de l'hypovolémie ou la déshydratation)¹⁵ :

En cas d'hypotension orthostatique neurogène, la prise en charge de l'hypotension orthostatique neurogène repose systématiquement sur des mesures non-médicamenteuses, comprenant l'éducation du patient (apprentissage des manœuvres de secours), des conseils hygiéno-diététiques et la contention des membres inférieurs pendant la journée¹⁵.

Lorsqu'un traitement médicamenteux est envisagé, les consensus nationaux d'experts^{13,15} et les recommandations internationales¹⁸, préconisent l'instauration de midodrine ou de fludrocortisone en complément des mesures non-médicamenteuses. Dans certains cas, notamment lors d'hypotension orthostatique résistante, la midodrine et la fludrocortisone peuvent être associées. Selon le profil des patients d'autres traitements peuvent également être envisagés.

Dans le traitement de l'hypotension orthostatique, le besoin médical est partiellement couvert par les alternatives thérapeutiques. Il persiste un besoin médical à disposer de médicaments efficaces, bien tolérés et mieux adaptés chez les patients ayant des problèmes de déglutition et à l'usage pédiatrique.

¹¹ Freeman R et al. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. *Auton Neurosci* 2011; 161:46-8.

¹² Biaggioni I. American Society of Hypertension Self-Assessment Guide. Treatment: special conditions – Orthostatic hypotension. *J Am Soc Hyper* 2015; 9:67-9

¹³ Elghozi J.L. et Sénard JM. Prise en charge de l'hypotension orthostatique *AMC Pratique* n°232. 2014

¹⁴ Juraschek SP, Taylor AA, Wright JT, Evans GW, Miller ER, Plante TB, Cushman WC, Gure TR, Haley WE, Moinuddin I, et al. Orthostatic hypotension, cardiovascular outcomes, and adverse events: results from SPRINT. *Hypertension*. 2020;75:660–667.

¹⁵ Pathak A et al. Prise en charge de l'hypotension orthostatique. Société Française d'Hypertension artérielle. Consensus d'expert de la SFHTA, SFGG, EFAS.2014. Disponible sur : <http://www.sfhta.org>

¹⁶ Palma JA, Kaufmann H. Epidemiology, diagnosis, and management of neurogenic orthostatic hypotension. *Mov Disord Clin Pract* 2017; 4:298-308

¹⁷ Grubb B et al. *Archives des Maladies du Cœur et des Vaisseaux* 1999 ; 92 (1) 43-52

¹⁸ Brignole M et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *Eur Heart J*. 2018 Jun 1;39(21):1883-1948.

5. Comparateurs cliniquement pertinents

5.1 Médicaments

5.1.1 Insuffisance surrénalienne primaire (maladie d'Addison) et l'hyperplasie congénitale des surrénales avec perte de sel

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non/ en cours
FLUCORTAC 50 microgrammes, comprimé sécable (fludrocortisone) H.A.C. PHARMA	Oui	Traitement minéralocorticoïde substitutif au cours de l'insuffisance corticosurrénale primaire qu'elle qu'en soit l'étiologie, ou secondaire, en association avec un glucocorticoïde.	10/02/2010 (inscription) 21/09/2016 (RI)	Important	La spécialité ADIXONE se substituera à la préparation hospitalière fludrocortisone AP-HP. Elle est indispensable à la prise en charge de l'insuffisance corticosurrénalienne de l'adulte et de l'enfant. À ce titre, la Commission de la Transparence considère qu'elle conserve l'apport thérapeutique majeur de la préparation hospitalière.	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique

RI : Renouvellement d'Inscription

Une autre spécialité à base de fludrocortisone, FLUDROCORTISONE ACETATE ACCORD 0,1 mg, comprimé sécable, a obtenu une AMM en juillet 2021 dans le « traitement de l'insuffisance surrénalienne primaire (maladie d'Addison) et l'hyperplasie congénitale des surrénales classique (syndrome adrénogénital avec perte de sel) ». Cette spécialité est en cours d'évaluation par la CT à la date du présent avis. Il est retenu comme un comparateur cliniquement pertinent sous réserve des conclusions de la Commission.

Par ailleurs, la préparation hospitalière Fludrocortisone AP-HP 10 microgrammes, comprimé sécable produit par l'établissement pharmaceutique de l'AP-HP (Assistance Publique-Hôpitaux de Paris) est disponible de France. Il est retenu comme un comparateur cliniquement pertinent.

À noter que les médicaments à base de corticoïdes tel qu'HYDROCORTISONE UPJOHN (hydrocortisone) 100 mg, préparation injectable, *laboratoire SERB* et ses génériques peuvent être utilisés pour le traitement de l'insuffisance surrénalienne primaire (maladie d'Addison) et l'hyperplasie congénitale des surrénales classique (syndrome adrénogénital avec perte de sel)¹⁹. N'ayant pas la même fonction (traitement substitutif des hormones glucocorticoïdes et non traitement substitutif des hormones minéralocorticoïdes), ils ne sont donc pas considérés comme des comparateurs cliniquement pertinents de la fludrocortisone.

¹⁹ HAS. Avis d'inscription de la commission de la Transparence relatif à HYDROCORTISONE UPJOHN 100 mg, préparation injectable (hydrocortisone) du 21/09/2016.

5.1.2 Hypotension orthostatique sévère nécessitant un traitement pharmacologique

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non/ en cours
FLUCORTAC 50 microgrammes, comprimé sécable (fludrocortisone) H.A.C. PHARMA	Oui	Traitement de l'hypotension orthostatique neurogène en cas d'échec et en complément des mesures non médicamenteuses	18/04/2018 (Inscription)	Faible	La Commission considère que FLUCORTAC n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge de l'hypotension orthostatique neurogène.	Non
GUTRON 2,5 mg, comprimé (midodrine (chlorhydrate de)) TAKEDA Et génériques	Non	Traitement de l'hypotension orthostatique sévère survenant notamment dans le cadre des maladies neurologiques dégénératives (maladie de Parkinson, maladie de Shy Drager, atrophie olivo-pontocérébelleuse...) avec dysautonomie avérée	13/12/2006 (Inscription) 21/02/2018 (RI)	Important	-	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique

RI : Renouvellement d'Inscription

Deux autres spécialités, EFFORTIL (étiléphrine) et HEPT-A-MYL (heptaminol) (en arrêt de commercialisation depuis février 2018) indiquées dans le traitement de l'hypotension orthostatique, ont fait l'objet d'une réévaluation du SMR par la Commission à la demande du Ministre chargé de la santé en 2005. Compte tenu notamment de l'absence d'étude clinique pertinente pour apprécier l'efficacité et la quantité d'effet et de l'absence de place de ces spécialités dans la prise en charge de l'hypotension orthostatique (non recommandé), un SMR insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale a été octroyé à ces deux spécialités.

D'autres médicaments sont recommandés au niveau national et international pour des profils spécifiques de patients (tels que l'octréotide dans l'hypotension post-prandiale, la desmopressine dans les nocturies et l'hypotension orthostatique au réveil) mais ne disposent pas d'AMM dans cette indication. Par ailleurs, la droxidopa est autorisée aux Etats-Unis et au Japon et fait l'objet d'une ATU nominative en France depuis 2005 dans l'hypotension orthostatique, en cas d'échec ou de réponse insuffisante aux autres traitements (notamment GUTRON et FLUCORTAC).

Ces médicaments ne sont donc pas retenus comme des comparateurs cliniquement pertinents.

5.2 Comparateurs non médicamenteux

5.2.1 Insuffisance surrénalienne primaire (maladie d'Addison) et Hyperplasie congénitale des surrénales avec perte de sel

Sans objet.

5.2.2 Hypotension orthostatique

La prise en charge de l'hypotension orthostatique repose systématiquement sur des mesures non médicamenteuses au long cours, comprenant :

- une éducation du patient (apprentissage des manœuvres de secours),
- des conseils hygiéno-diététiques,
- une contention des membres inférieurs pendant la journée.

Ces mesures non médicamenteuses étant requises en association à un traitement médicamenteux, elles ne sont pas retenues comme des comparateurs cliniquement pertinents.

Conclusion

Les comparateurs de FLUCORTAC 100 µg/mL, solution buvable sont cités dans les tableaux, ainsi que la spécialité FLUDROCORTISONE ACETATE ACCORD 0,1 mg, comprimé sécable dans l'insuffisance surrénale.

6. Informations sur l'indication évaluée au niveau international

AMM aux Etats-Unis

Aux Etats-Unis, la fludrocortisone est uniquement enregistrée sous forme de comprimé afin de compléter en minéralocorticoïdes les patients souffrant d'insuffisance surrénale primaire ou secondaire, dans la maladie d'Addison. Elle est utilisée également pour traiter le syndrome adrénogénital avec perte de sel.

Prise en charge

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

« FLUCORTAC 100 µg/mL, solution buvable est la seule spécialité à base de fludrocortisone enregistrée sous forme de solution buvable dans l'Union Européenne.

L'AMM de la solution buvable à 100 µg/mL d'acétate de fludrocortisone a été octroyée en décembre 2021, via une procédure décentralisée conformément à l'article 10, paragraphe 3, de la Directive 2001/83/CE, telle que modifiée, avec les Pays-Bas comme Etat Membre de Référence et l'Allemagne (procédure NL/H/5300/001/DC) et la France (procédure NL/H/5331/001/DC) comme Etats Membres Concernés.

H.A.C. PHARMA est titulaire de l'AMM de FLUCORTAC 100 µg/mL, solution buvable uniquement en France.

En Allemagne, la solution buvable à 100 µg/mL d'acétate de fludrocortisone n'est actuellement ni commercialisée ni remboursable.

Aux Pays-Bas, la fludrocortisone est uniquement enregistrée sous forme de comprimé dans le traitement d'appoint de la corticothérapie de la maladie d'Addison et du syndrome adrénogénital avec perte de sel, quand un minéralocorticoïde supplémentaire est nécessaire. »

7. Analyse des données disponibles

A l'appui de sa demande d'inscription de la spécialité FLUCORTAC (fludrocortisone), solution buvable, le laboratoire a fourni les résultats d'une étude ayant démontré la bioéquivalence dans le cadre de l'octroi de l'AMM. Compte tenu de l'objectif de cette étude, les résultats ne seront pas présentés dans cet avis.

7.1 Efficacité

7.1.1 Insuffisance surrénalienne primaire (maladie d'Addison) et l'hyperplasie congénitale des surrénales avec perte de sel

Concernant l'indication dans le traitement des insuffisances surrénales, à l'appui de sa demande d'inscription de la spécialité FLUCORTAC (fludrocortisone), solution buvable, le laboratoire n'a présenté aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité. Seuls les résultats de l'étude de bioéquivalence du dossier d'AMM de la solution orale d'acétate de fludrocortisone 100 µg/mL et de FLORINEF ACETAAT tabletten 0.1 mg chez des sujets adultes sains et à jeun ont été soumis, cependant compte tenu de l'objectif de l'études, les résultats ne sont pas détaillés dans cet avis. l'étude.

Aussi, le laboratoire a rappelé les sept études publiées entre 1979 et 1996^{20,21,22,23,24,25,26}, déjà évaluées par la Commission de la transparence lors de la demande d'inscription de FLUCORTAC 50 microgrammes (fludrocortisone), comprimé sécable indiqué dans le « traitement minéralocorticoïde substitutif au cours de l'insuffisance corticosurrénale primaire quelle qu'en soit l'étiologie, ou secondaire, en association avec un glucocorticoïde » (avis de transparence du 10 février 2010).

Pour rappel, la Commission avait conclu que « Les 7 études présentées par le laboratoire ne permettent pas d'apprécier l'efficacité de la fludrocortisone et d'ADIXONE en particulier. Cependant, la fludrocortisone est une substance dont l'usage médical est bien établi. Elle est indispensable à la prise en charge de l'insuffisance corticosurrénale primaire, quelle qu'en soit l'étiologie, et de l'insuffisance corticosurrénale secondaire lorsque la substitution minéralocorticoïde est justifiée.

Sa tolérance est satisfaisante dès lors que la posologie est adaptée. Sa mise à disposition en ville améliorera la prise en charge des patients. »

7.1.2 Hypotension orthostatique

Dans l'indication du traitement de l'hypotension orthostatique, la demande repose essentiellement sur les études déjà soumises à la Commission lors de la demande d'extension d'indication de FLUCORTAC 50 microgrammes, comprimé sécable dans le « traitement de l'hypotension orthostatique neurogène en cas d'échec et en complément des mesures non médicamenteuses » (avis de transparence du 18 avril 2018).

7.1.2.1 Rappel des conclusions de l'avis de la Commission du 18 avril 2018

Pour rappel, la Commission avait conclu que les « études étaient globalement de faible niveau de preuve, issues d'une revue de la littérature : deux études cliniques (l'une comparative versus placebo, l'autre non comparative) et trois études observationnelles (deux cohortes rétrospectives et une cohorte prospective pédiatrique chez des enfants âgés de 13 ans en moyenne). Il n'était pas précisé dans ces études si les patients étaient en échec de mesures non-médicamenteuses. Au total, des données sur la pression artérielle étaient disponibles dans 4 des 5 études^{27,28,29,30,31}. L'étude clinique comparative randomisée en double aveugle (Rowe et al.) n'a pas démontré de différence versus placebo ni sur le score global de bien-être (critère principal), ni sur la pression artérielle systolique et diastolique (critère secondaire). Les 3 autres études chez l'adulte ayant évalué la pression artérielle en position debout

²⁰ Cohen N. et al. Atrial Natriuretic Peptide and Plasma Renin Levels in Assessment of Mineralocorticoid Replacement in Addison's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81(4): 1411-1415

²¹ Thompson Dg et al. Mineralocorticoid replacement in Addison's disease. *Clin Endocrinol* 1979; 10(5): 499-506

²² Flynn MD et al. Oedema in patients with Addison's disease on replacement therapy: glucocorticoid excess and mineral corticoid deficiency? *Q J Med* 1994; 87 (7): 437- 441.

²³ Fiad TM et al. The role of plasma rennin activity in evaluating the adequacy of mineralocorticoid replacement in primary adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 45: 529- 534.

²⁴ Lopes LA et al. Should we monitor more closely the dosage of 9 alpha-fluorohydrocortisone in salt-losing congenital adrenal hyperplasia? *J Pediatr Endocrinol Metab* 1998; 11(6):733-737.

²⁵ Hughes I A et al. Continuing need for mineralocorticoid therapy in salt-losing congenital adrenal hyperplasia. *Arch Dis Child* 1979; 54(5):350-355.

²⁶ Hochberg Z et al. Requirement of mineralocorticoid in congenital adrenal hyperplasia due to 11beta- hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63(1):36-40.

²⁷ Rowe PC et al. Fludrocortisone acetate to treat neurally mediated hypotension in chronic fatigue syndrome. A randomized controlled trial *JAMA*. 2001; 285: 52-59.

²⁸ Scott WA et al. Randomized comparison of atenolol and fludrocortisone acetate in the treatment of pediatric neurally mediated syncope. *Am J Cardiol* 1995; 76:400-2

²⁹ Axelrod FB et al. Fludrocortisone in patients with familial dysautonomia. *Clin Auton Res* 2005; 15:284-91

³⁰ Campbell IW, et al. Therapeutic experience with fludrocortisone in diabetic postural hypotension. *Br Med J* 1976; 1:872-4.

³¹ Hoehn MM. Levodopa-induced postural hypotension. Treatment with fludrocortisone. *Arch Neurol* 1975; 32:50-1.

ont montré une augmentation de la pression artérielle après traitement par fludrocortisone par rapport aux valeurs initiales sans traitement. Parmi ces études, deux ont également évalué la pression artérielle en position couchée, l'une a montré une augmentation de la pression artérielle moyenne après traitement par fludrocortisone, néanmoins environ 35 % des patients recevaient également de la midodrine ce qui ne permet pas d'évaluer l'effet propre de la fludrocortisone, et l'autre n'a pas montré de différence avant/après traitement par fludrocortisone. L'étude pédiatrique a étudié l'amélioration des syndromes posturaux versus aténolol en évaluant l'évolution du nombre de syncope chez l'enfant après 6 mois de traitement. Bien que les données par groupe de traitement ne soient pas disponibles dans l'étude, les auteurs ont conclu qu'il n'y a pas de différence entre les deux groupes de traitement. Cette étude ne permet pas d'avoir des données solides sur l'utilisation de la fludrocortisone chez l'enfant. Aucune donnée n'est disponible sur la pression artérielle. Au total, aucune étude n'a démontré de façon robuste une amélioration de la pression artérielle avec la fludrocortisone ».

7.1.2.2 Nouvelles données fournies par le laboratoire

Le laboratoire a également fourni les résultats d'une publication de la Cochrane (Veazie et al. 2021)³² dont l'objectif était d'identifier et évaluer les bénéfices et les risques de la fludrocortisone dans l'hypotension orthostatique. **Seules les études incluant des patients ayant une hypotension orthostatique liée à une neuropathie périphérique chronique, une neuropathie autonome centrale ou à d'autres causes ont été retenues dans cette revue. Les études incluant des patients ayant une hypotension orthostatique induite par des médicaments ou une hypotension orthostatique due à une déplétion aiguë ou d'une perte de sang n'ont pas été retenues dans cette revue.**

Au total, 13 études (cf. Annexe 1) portant sur 513 participants, dont trois études contrôlées randomisée (ECR) croisés et 10 études observationnelles (trois études de cohorte, six études de séries de cas et une étude cas-témoin) ont été incluses dans la revue. Les ECR inclus étaient de petite taille (28 participants au total), de courte durée (deux à trois semaines), étudiaient la fludrocortisone dans l'hypotension orthostatique chez des personnes atteintes uniquement de deux pathologies (diabète et maladie de Parkinson) et présentaient un risque de biais variable (imprécis dans deux d'entre eux et faible dans le troisième). L'hétérogénéité des populations participantes, des comparateurs et des méthodes d'évaluation des critères de jugement a empêché la méta-analyse des ECR.

Les résultats étaient d'un niveau de preuve très faible :

- sur la baisse de la PA :
 - par rapport au placebo chez les diabétiques (-26 mmHg contre -39 mmHg pour la systolique ; -7 mmHg contre -11 mmHg pour la diastolique ; 1 étude croisée, 6 participants).
 - par rapport à la pyridostigmine (-14 mmHg contre -22,1 mmHg pour la diastolique ; $p=0,036$; 1 étude croisée, 9 participants) et à la dompéridone (pas de changement après le traitement dans les deux groupes ; 1 étude croisée, 13 participants) pour les personnes atteintes de la maladie de Parkinson.
- pour les symptômes orthostatiques :
 - par rapport au placebo chez les diabétiques (4 participants analysés sur 5 ont vu leurs symptômes orthostatiques s'améliorer, 1 étude croisée, 6 participants),
 - par rapport à la pyridostigmine chez les personnes atteintes de la maladie de Parkinson (symptômes orthostatiques inchangés ; 1 étude croisée, 9 participants) ou par rapport à la dompéridone (amélioration à 6 pour les deux interventions sur la composante orthostatique

³² Veazie S, Peterson K, Ansari Y, Chung KA, Gibbons CH., Raj SR, Helfand M. Fludrocortisone for orthostatic hypotension. Cochrane Database of Systematic Reviews 2021, Issue 5. Art. No.: CD012868. Accessed 14 December 2021.

du Composite Autonomic Symptom Scale (COMPASS-OD) ; 1 étude croisée, 13 participants).

Les résultats de tolérance étaient également d'un niveau de confiance très faible dans les deux populations, mais les effets secondaires indiqués étaient minimes. À noter, qu'une étude de cohorte (341 personnes étudiées rétrospectivement) a montré que la fludrocortisone pourrait ne pas être nocive à long terme pour la dysautonomie familiale.

Les auteurs de cette revue ont conclu que les résultats de cette méta-analyse sont d'un niveau de preuve très faible quant aux effets de la fludrocortisone sur la pression artérielle, les symptômes orthostatiques ou les effets indésirables chez les personnes souffrant d'hypotension orthostatique et de diabète ou de maladie de Parkinson. Il y a un manque d'informations sur le traitement à long terme et le traitement de l'hypotension orthostatique dans d'autres états pathologiques.

7.2 Qualité de vie

Aucune de donnée de qualité de vie n'est disponible.

7.3 Tolérance

7.3.1 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR de FLUCORTAC 100 µg/mL, solution buvable (version 1.0 – 25/10/2021) ne présente aucun risque important identifié, risque important potentiel, ou informations manquantes.

7.3.2 Données issues du RCP

« Aux posologies faibles recommandées, les effets indésirables de FLUCORTAC 100 µg/mL, solution buvable ne constituent généralement pas un problème. La plupart des effets indésirables de FLUCORTAC 100 µg/mL, solution buvable sont causés par l'activité minéralocorticoïde du médicament.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés :

Type d'effets indésirables	Fréquence	Effets indésirables
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquence indéterminée	Alcalose hypokaliémique ¹ , anorexie ²
Affections psychiatriques	Fréquence indéterminée	Hallucinations
Affections du système nerveux	Fréquence indéterminée	Convulsions, céphalées, syncope, dysgueusie
Affections cardiaques	Fréquence indéterminée	Augmentation du volume cardiaque ¹ , insuffisance cardiaque congestive
Affections vasculaires	Fréquence indéterminée	Hypertension ¹
Affections gastro-intestinales	Fréquence indéterminée	Diarrhée
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Fréquence indéterminée	Atrophie musculaire, faiblesse musculaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquence indéterminée	Œdème ¹ , prise de poids significative ¹
Investigations	Fréquence indéterminée	Perte de potassium ³

Lésions, intoxications et complications d'interventions	Fréquence indéterminée	Surdosage
Affections oculaires	Fréquence indéterminée	Vision trouble (voir également rubrique 4.4)

¹ Ces effets indésirables peuvent être les premiers symptômes d'une posologie excessive de FLUCORTAC 100 µg/mL, solution buvable. Si ces symptômes apparaissent, l'administration du médicament doit être arrêtée. Les symptômes disparaissent alors généralement au bout de quelques jours. Si la poursuite du traitement par FLUCORTAC 100 µg/mL, solution buvable est nécessaire, elle doit se faire à une posologie plus faible.

² Cet effet indésirable peut disparaître avec une utilisation prolongée.

³ Une faiblesse musculaire due à une perte de potassium sévère est possible et peut être traitée avec une supplémentation en potassium. »

7.4 Résumé & discussion

7.4.1 Insuffisance surrénalienne primaire (maladie d'Addison) et l'hyperplasie congénitale des surrénales avec perte de sel

FLUCORTAC, spécialité à base de fludrocortisone, a obtenu une AMM dans le « traitement substitutif en cas de déficit en minéralocorticoïdes, en association avec un glucocorticoïde, dans l'insuffisance surrénalienne primaire (maladie d'Addison) et l'hyperplasie congénitale des surrénales avec perte de sel dans toutes les catégories d'âge » sur la base d'une étude de bioéquivalence de la solution orale d'acétate de fludrocortisone 100 µg/mL de Laboserve SA versus FLORINEF ACETAAT tabletten 0,1 mg et sur des données d'efficacité et de tolérance déjà évaluées par la CT (avis de transparence du 10 février 2010).

A l'appui de la demande d'inscription, le laboratoire n'a présenté aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité.

Les données d'efficacité de cette spécialité reposent sur les sept études publiées entre 1979 et 1996, déjà évaluées par la Commission de la transparence lors de la demande d'inscription de FLUCORTAC 50 microgrammes, comprimé sécable indiqué dans le « traitement minéralocorticoïde substitutif au cours de l'insuffisance corticosurrénale primaire quelle qu'en soit l'étiologie, ou secondaire, en association avec un glucocorticoïde » (avis de transparence du 10 février 2010).

Pour rappel, la Commission avait conclu que « Les 7 études présentées par le laboratoire ne permettent pas d'apprécier l'efficacité de la fludrocortisone et d'ADIXONE en particulier. Cependant, la fludrocortisone est une substance dont l'usage médical est bien établi. Elle est indispensable à la prise en charge de l'insuffisance corticosurrénalienne primaire, quelle qu'en soit l'étiologie, et de l'insuffisance corticosurrénalienne secondaire lorsque la substitution minéralocorticoïde est justifiée.

Sa tolérance est satisfaisante dès lors que la posologie est adaptée. Sa mise à disposition en ville améliorera la prise en charge des patients. »

Compte tenu de l'absence de nouvelle donnée d'efficacité et de tolérance, il n'est pas attendu d'impact de FLUCORTAC (fludrocortisone) 100 µg/mL, solution buvable sur la morbi-mortalité et la qualité de vie. Néanmoins, la nouvelle forme galénique de FLUCORTAC (fludrocortisone) en solution buvable est particulièrement adaptée chez le nouveau-né et le jeune enfant et aux patients ayant des difficultés à avaler les comprimés. En conséquence, FLUCORTAC (fludrocortisone) 100 µg/mL, solution buvable apporte une réponse supplémentaire au besoin de santé médical partiellement couvert.

7.4.2 Hypotension orthostatique

FLUCORTAC, spécialité à base de fludrocortisone, a obtenu une AMM dans « le traitement de l'hypotension orthostatique neurogène en cas d'échec et en complément des mesures non médicamenteuses » sur la base d'une étude de bioéquivalence de la solution orale d'acétate de fludrocortisone

100 µg/mL de Laboserve SA versus FLORINEF ACETAAT tabletten 0,1 mg et sur des données d'efficacité et de tolérance déjà évaluées par la CT (cf. avis de FLUCORTAC du 18 avril 2018³³).

Le laboratoire a également fourni les résultats d'efficacité et de tolérance issues de la revue Cochrane (Veazie et al. 2021). Seules les études ayant inclus des patients atteints d'une hypotension orthostatique liée à une neuropathie périphérique chronique, une neuropathie autonome centrale ou à d'autres causes ont été retenues dans cette revue. Ces résultats, de faible niveau de preuve, ne sont pas de nature à modifier les précédentes conclusions de la Commission.

Au vu des données d'efficacité disponibles, l'impact sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie n'est pas démontré. Il n'existe à ce jour aucune donnée comparative permettant de documenter l'efficacité et la tolérance de la fludrocortisone par rapport à la midodrine dans le traitement de l'hypotension orthostatique sévère (avis de FLUCORTAC du 18 avril 2018³³).

Néanmoins, l'usage de la fludrocortisone est établi et recommandé en cas d'échec des mesures non-médicamenteuses. Cependant, la nouvelle forme galénique de FLUCORTAC (fludrocortisone) en solution buvable est particulièrement adaptée aux patients ayant des difficultés à avaler les comprimés (troubles de la déglutition) et dans la population pédiatrique.

En conséquence, FLUCORTAC (fludrocortisone) apporte une réponse supplémentaire au besoin médical partiellement couvert par les traitements actuellement disponibles.

8. Place dans la stratégie thérapeutique

8.1 Insuffisance surrénalienne primaire (maladie d'Addison) + Hyperplasie congénitale des surrénales avec perte de sel

Le traitement d'une insuffisance surrénale suspectée doit avoir débuté sans attendre le résultat des dosages hormonaux. La prise en charge comporte un traitement substitutif, un traitement de la cause s'il y a lieu, une éducation thérapeutique du patient et une surveillance étroite.

Il repose sur l'association de l'administration des hormones déficitaires :

- l'hydrocortisone pour corriger le déficit en glucocorticoïdes ;
- la fludrocortisone pour corriger le déficit en minéralocorticoïdes lorsqu'il est établi (forme classique avec perte de sel).

Place de FLUCORTAC 100 µg/mL, solution buvable dans la stratégie thérapeutique :

La fludrocortisone constitue un traitement substitutif indispensable. La fludrocortisone, en association à un glucocorticoïde, est un traitement de 1^{ère} intention, en cas de déficit en minéralocorticoïdes, dans la prise en charge de l'insuffisance surrénalienne primaire (maladie d'Addison) et l'hyperplasie congénitale des surrénales avec perte de sel dans toutes les catégories d'âge.

La fludrocortisone est un analogue de l'aldostérone. Elle doit systématiquement être associée à l'hydrocortisone dans le traitement des insuffisances corticosurrénales, car aux posologies usuelles son activité glucocorticoïde est trop faible pour être utilisée en monothérapie. Dans l'insuffisance corticosurrénalienne primaire, la fludrocortisone constitue le traitement substitutif indispensable.

Sa posologie doit être ajustée à la pression artérielle, la kaliémie, la natrémie et l'activité rénine plasmatique qui doit se situer dans la limite supérieure de la normale. Elle doit être utilisée avec précaution

³³ Avis de la Commission de la transparence de FLUCORTAC du 18 avril 2018. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16117_FLUCORTAC_PIC_EI_Avis2_CT16117.pdf

chez les patients ayant une hypertension artérielle sévère mal équilibrée et une insuffisance cardiaque sévère.

FLUCORTAC (fludrocortisone) 100 µg/mL, solution buvable est une option thérapeutique supplémentaire, dans le traitement substitutif en cas de déficit en minéralocorticoïdes, dans l'insuffisance surrénalienne primaire (maladie d'Addison) et l'hyperplasie congénitale des surrénales avec perte de sel.

À noter que dans l'insuffisance corticotrope, seule l'hydrocortisone est nécessaire.

La Commission souligne l'intérêt pratique de cette nouvelle formulation de FLUCORTAC (fludrocortisone) en solution buvable pour une utilisation chez le nouveau-né et le jeune enfant ainsi que chez les patients ayant des troubles de la déglutition.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>).

8.2 Hypotension orthostatique

Il n'existe pas à ce jour de recommandations françaises pour la prise en charge de l'hypotension orthostatique, mais un consensus d'experts de la Société Française de Gériatrie et Gérontologie (SFGG), la Société Française d'Hypertension Artérielle (SFHTA) et l'European Federation of Autonomic Societies (EFAS) datant de 2014³⁴. Le Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) sur la Neuropathie amyloïde familiale de 2017 mentionne également le traitement approprié en cas d'hypotension orthostatique symptomatique³⁵.

Au niveau européen, des recommandations plus récentes de l'European Society of Cardiology (ESC) ont été publiées pour le diagnostic et la gestion de la syncope en 2018³⁶. Ces recommandations comportent une section sur le traitement de l'hypotension orthostatique et des syndromes d'intolérance orthostatique.

Selon les recommandations, dès le diagnostic posé, des mesures hygiéno-diététiques doivent être proposées : éradication des facteurs aggravants (traitement antihypertenseur, anémie, déshydratation), éducation du patient en lui apprenant à se lever progressivement, à éviter les repas trop abondants et riches, à éviter les ambiances trop chaudes (entraînant une vasodilatation périphérique), à augmenter ses apports en sel journalier (si possible). En cas de persistance des symptômes, des mesures non médicamenteuses tel que le port de bas ou collants de contention sont proposées. **Si l'hypotension est induite par un médicament, une adaptation de posologie, l'éviction ou l'arrêt du traitement est recommandé.**

En cas d'échec, la midodrine et la fludrocortisone sont les deux traitements pharmacologiques pouvant être considérés³⁶. A noter que, selon les recommandations de l'ESC la midodrine possède un meilleur niveau de preuve d'efficacité dans le traitement de l'hypotension orthostatique par rapport à la fludrocortisone³⁶. De plus, le PNDS (Neuropathie amyloïde familiale – avril 2017)³⁵, recommande une utilisation de la fludrocortisone après échec de la midodrine.

Il n'existe pas à ce jour de recommandations spécifiques pour la prise en charge de l'hypotension orthostatique sévère.

³⁴ Pathak A et al. Prise en charge de l'hypotension orthostatique. Société Française d'Hypertension artérielle. Consensus d'expert de la SFHTA, SFGG, EFAS. 2014.

³⁵ Centre de Référence des Neuropathies Amyloïdes Familiales et Autres Neuropathies Périphériques Rares (NNERf). Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) - Neuropathie amyloïde familiale. Avril 2017.

³⁶ Brignole M et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. Eur Heart J. 2018 Jun 1;39(21):1883-1948.

D'autres traitements peuvent être envisagés selon le profil des patients^{34,36} :

- l'érythropoïétine, pour augmenter l'hématocrite et l'oxygénation cérébrale (hors-AMM),
- l'octréotide, pour lutter contre les hypotensions post-prandiales,
- la pyridostigmine, pour les formes peu évoluées,
- la desmopressine, pour diminuer les nocturies et les hypotensions orthostatiques au réveil,
- la clonidine, pour les formes avancées.

En cas d'échec ou de réponse insuffisante aux traitements (notamment midodrine et fludrocortisone), la droxidopa dispose d'une ATU nominative en France depuis 2005 dans l'hypotension orthostatique³⁷.

Place de FLUCORTAC 100 µg/mL (fludrocortisone), solution buvable dans la stratégie thérapeutique :

Malgré des données d'efficacité de faible niveau de preuve, FLUCORTAC (fludrocortisone), solution buvable, fait partie des traitements recommandés en première intention pour la prise en charge à court terme de l'hypotension orthostatique sévère neurogène nécessitant un traitement pharmacologique dans toutes les catégories d'âge. L'acétate de fludrocortisone en solution buvable n'est indiqué que si les mesures générales et physiques ne sont pas suffisantes.

La Commission souligne l'intérêt pratique de cette nouvelle formulation de FLUCORTAC (fludrocortisone) en solution buvable pour une utilisation chez les patients ayant des troubles de la déglutition et en pédiatrie.

L'acétate de fludrocortisone en solution buvable n'est indiqué que si les mesures générales et physiques ne sont pas suffisantes. La durée du traitement doit être la plus courte possible.

L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>).

9. Conclusions de la Commission

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

9.1 Service Médical Rendu

9.1.1 Insuffisance surrénalienne primaire (maladie d'Addison) et Hyperplasie congénitale des surrénales avec perte de sel

- L'insuffisance corticosurrénalienne résulte d'un déficit de production des hormones corticosurrénales (glucocorticoïde et/ou minéralocorticoïde). En l'absence de traitement, elle entraîne une dégradation marquée de la qualité de vie et engage le pronostic vital, ce d'autant plus lorsqu'il s'agit d'une forme congénitale.
- La spécialité FLUCORTAC (fludrocortisone) 100 µg/mL, solution buvable est un médicament à visée symptomatique et un traitement substitutif indispensable de l'insuffisance corticosurrénalienne primaire.
- Rapport efficacité/effets indésirables est important.
- Il existe des alternatives médicamenteuses.

³⁷ANSM. DOPS OD 100 mg, comprimé orodispersible. Disponible sur : <https://archiveansm.integra.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Referentiel-des-ATU-nominatives/Referentiel-des-ATU-nominatives/DOPS-OD-100-mg-comprime-orodispersible>

- Traitement de 1^{ère} intention, en cas de déficit en minéralocorticoïdes, dans la prise en charge de l'insuffisance surrénalienne primaire (maladie d'Addison) et l'hyperplasie congénitale des surrénales avec perte de sel.

Intérêt de santé publique

Compte tenu de :

- la dégradation marquée de la qualité de vie et du handicap associés à une hypotension orthostatique sévère,
- sa prévalence difficile à estimer et de la faible proportion de patients nécessitant une forme solution buvable (enfants et personnes avec des troubles de la déglutition),
- du fait que FLUCORTAC (fludrocortisone) 100µg/mL, solution buvable soit la seule formulation en solution buvable de fludrocortisone qui apporte une réponse au besoin médical de disposer de formes galéniques adaptées à l'administration chez l'enfant (en particulier le nouveau-né) et les adultes avec des troubles de la déglutition,
- l'impact potentiellement positif de FLUCORTAC (fludrocortisone), solution buvable sur l'organisation des soins (facilité d'administration), tel que rapporté par les associations de patients
- et malgré l'absence de démonstration robuste d'un impact sur la morbi-mortalité et de la qualité de vie, mais considérant l'usage établi de la fludrocortisone,

FLUCORTAC (fludrocortisone) 100 µg/mL, solution buvable est susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par FLUCORTAC (fludrocortisone) 100 µg/mL, solution buvable est important dans le traitement substitutif en cas de déficit en minéralocorticoïdes, en association avec un glucocorticoïde, dans l'insuffisance surrénalienne primaire (maladie d'Addison) et l'hyperplasie congénitale des surrénales avec perte de sel dans toutes les catégories d'âge.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans traitement substitutif en cas de déficit en minéralocorticoïdes selon l'indication AMM et aux posologies de l'AMM.

Taux de remboursement proposé : 65 %

9.1.2 Hypotension orthostatique

- L'hypotension orthostatique sévère est une maladie pouvant être grave et invalidante car, en raison du risque de chutes, elle peut entraîner des complications et altérer la qualité de vie.
- Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est mal établi étant donné l'absence de données robustes sur l'efficacité de FLUCORTAC (fludrocortisone).
- Il existe des alternatives thérapeutiques, notamment la midodrine.
- FLUCORTAC (fludrocortisone) fait partie des traitements recommandés en 1^{ère} intention pour la prise en charge de l'hypotension orthostatique neurogène, en cas d'échec aux mesures non médicamenteuses.

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la dégradation marquée de la qualité de vie et du handicap associés à une hypotension orthostatique sévère,
- de sa prévalence difficile à estimer et de la faible proportion de patients nécessitant une forme solution buvable (enfants et personnes avec des troubles de la déglutition),
- du fait que FLUCORTAC (fludrocortisone) 100 µg/mL, solution buvable soit la seule formulation en solution buvable de fludrocortisone qui apporte une réponse au besoin médical de disposer de formes galéniques adaptées à l'administration chez les adultes avec des troubles de la déglutition et chez les enfants,
- et malgré l'absence de démonstration robuste d'un impact sur la morbi-mortalité et de la qualité de vie, mais considérant l'usage établi de la fludrocortisone,

FLUCORTAC (fludrocortisone) 100 µg/mL, solution buvable est susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par FLUCORTAC (fludrocortisone) 100 µg/mL, solution buvable est :

- faible uniquement dans le traitement à court terme de l'hypotension orthostatique neurogène sévère nécessitant un traitement pharmacologique dans toutes les catégories d'âge ;
- insuffisant chez les patients ayant une hypotension orthostatique non neurogène pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale au regard des alternatives disponibles.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement à court terme de l'hypotension orthostatique neurogène sévère nécessitant un traitement pharmacologique, en complément des mesures non médicamenteuses, et lorsque les mesures générales et physiques ne sont pas suffisantes.

Taux de remboursement proposé : 15 %

9.2 Amélioration du Service Médical Rendu

9.2.1 Insuffisance surrénalienne primaire (maladie d'Addison) et hyperplasie congénitale des surrénales avec perte de sel

Compte tenu de :

- l'usage bien établi de la fludrocortisone dans le traitement de l'insuffisance cortico-surrénale primaire, en cas de déficit en minéralocorticoïde ;
- l'intérêt pratique de cette formulation, en particulier chez les nouveau-nés, sans donnée clinique permettant d'étayer un avantage en termes de qualité de vie ou d'observance,

la commission de la Transparence considère que FLUCORTAC (fludrocortisone) 100 µg/mL, solution buvable n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par

rapport à la spécialité à base de fludrocortisone déjà inscrite, FLUCORTAC (fludrocortisone) 50 µg, comprimé sécable.

9.2.2 Hypotension orthostatique

Compte tenu de :

- la faible qualité de la démonstration qui suggère une augmentation modeste de la pression artérielle lors du passage en position debout (études anciennes, principalement non comparative, avec un faible nombre de patients),
- l'absence de données comparatives en termes d'efficacité et de tolérance par rapport à la midodrine,
- le besoin médical à disposer d'alternatives et l'usage bien établi de la fludrocortisone dans le traitement de l'hypotension orthostatique neurogène,
- l'absence de démonstration de l'intérêt pratique de cette formulation en termes de qualité de vie ou d'observance,

la commission de la Transparence considère que FLUCORTAC (fludrocortisone) 100 µg/mL, solution buvable n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge de l'hypotension orthostatique neurogène.

9.3 Population cible

9.3.1 Insuffisance surrénalienne primaire (maladie d'Addison) et hyperplasie congénitale des surrénales avec perte de sel

Selon les dernières données de l'INSEE, au 1^{er} janvier 2022, la France compte 6 781 3396 d'habitants³⁸.

Selon son libellé d'indication AMM, la population cible de FLUCORTAC (fludrocortisone) 100 µg/mL, solution buvable correspond aux patients ayant une insuffisance corticosurrénalienne, primaire, représentée par les patients ayant une insuffisance corticosurrénalienne primaire principalement maladie d'Addison et ceux ayant une forme classique (à révélation néonatale) d'hyperplasie congénitale des surrénales.

Selon les Cahiers d'Orphanet sur la prévalence des maladies rares de janvier 2022³⁹, la prévalence européenne de la maladie d'Addison est de 12,5 cas pour 100 000 habitants, soit environ 8 470 patients. La prévalence de l'hyperplasie congénitale de surrénale est estimée à 10,0 cas sur 100 000 habitants, soit environ 6 780 patients.

Au total, la population cible de FLUCORTAC (fludrocortisone) 100 µg/mL, solution buvable est d'environ 15 250 patients.

9.3.2 Hypotension orthostatique

L'introduction de ce médicament hybride dans la stratégie thérapeutique de la prise en charge de l'hypotension orthostatique n'est pas de nature à modifier la population cible déjà estimée par la

³⁸ INSEE. Estimation de la population au 1^{er} janvier 2022. Paru le : 18/01/2022. Disponible sur : <https://www.insee.fr/fr/statistiques/1893198>

³⁹ Orphanet. Prévalence des maladies rares : Données bibliographique - Janvier 2022. Disponible sur : https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/FR/Prevalence_des_maladies_rares_par_prevalence_decroissante_ou_cas.pdf

Commission (cf. avis de la Commission de la Transparence du 16 septembre 2018 de la FLUCORTAC (fludrocortisone) 0,05 mg en comprimé).

La population cible de FLUCORTAC (fludrocortisone) 100 µg/mL, solution buvable est au maximum de 36 700 patients étant donné l'absence de donnée épidémiologique concernant la proportion de patients en échec des mesures non médicamenteuses.

10. Autres Recommandations de la Commission

Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement selon le schéma posologique de l'AMM.

Demande de données

La Commission souhaite être destinataire des résultats de l'étude clinique FLU-HON, dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité de la fludrocortisone sur chute de pression artérielle systolique chez les patients atteints d'hypotension orthostatique neurogène⁴⁰.

⁴⁰ Clinical Trial. Efficacy and Tolerance of Flucortac in Patients With Orthostatic Neurogenic Hypotension. Disponible sur : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04128137?term=2018-003905-25&draw=2&rank=1>

11. Informations administratives et réglementaires

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 11 mars 2022. Date d'examen : 14 septembre 2022. Date adoption : 21 septembre 2022.
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Oui (AMS ARAMISE et Association Surrénales)
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	FLUCORTAC 100 µg/mL, solution buvable – Flacon de 50 mL (CIP : 34009 302 453 4 7)
Demandeur	H.A.C. PHARMA
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale : 05/01/2022 (procédure décentralisée)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Code ATC	H02AA02

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire

12. Annexe 1

Liste des références des études incluses dans la une revue Cochrane de Veazie et al. 2021 :

- Axelrod.FB et al. Electrocardiographic measures and heart rate variability in patients with familial dysautonomia. *Cardiology* 1997.
- Axelrod_B et al. Fludrocortisone in patients with familial dysautonomia--assessing effect on clinical parameters and gene expression. *Clinical Autonomic Research* 2005.
- Campbell.IW et al. 9-alpha-fluorohydrocortisone in the treatment of postural hypotension in diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes* 1975
- Campbell.IW et al. Therapeutic experience with fludrocortisone in diabetic postural hypotension. *British Medical Journal* 1976
- Chobanian.AV et al. Mineralocorticoid-induced hypertension in patients with orthostatic hypotension. *New England Journal of Medicine* 1979
- Kochar.MS et al. Treatment of idiopathic orthostatic hypotension (Shy-Drager syndrome) with indomethacin. *Lancet* 1978
- Matsubara.S et al. Shy-Drager syndrome. Effect of fludrocortisone and L-threo-3,4- dihydroxyphenylserine on the blood pressure and regional cerebral blood flow. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1990
- Pathak.A et al. Adverse drug reactions related to drugs used in orthostatic hypotension: a prospective and systematic pharmacovigilance study in France. *European Journal of Clinical Pharmacology* 2005
- Pathak.A, Lapeyre-MestreM, MontastrucJL, SenardJM. Heat-related morbidity in patients with orthostatic hypotension and primary autonomic failure. *Movement Disorders* 2005
- Schatz.IJ et al. Corticosteroids in the management of orthostatic hypotension. *Cardiology* 1976
- SchoJer.KL et al. Nonpharmacological treatment, fludrocortisone, and domperidone for orthostatic hypotension in Parkinson's disease. *Movement Disorders* 2007
- Schreglmann.SR et al. Pyridostigmine bromide versus fludrocortisone in the treatment of orthostatic hypotension in Parkinson's disease - a randomized controlled trial. *European Journal of Neurology* 2017;
- Ten Harkel.AD et al.. Treatment of orthostatic hypotension with sleeping in the head-up tilt position, alone and in combination with fludrocortisone. *Journal of Internal Medicine* 1992