



HAL
open science

Étude de la fonction glucocorticoïde chez les patients traités par antifongiques azolés en hématologie

Thomas Bradier

► **To cite this version:**

Thomas Bradier. Étude de la fonction glucocorticoïde chez les patients traités par antifongiques azolés en hématologie. Endocrinologie et métabolisme. 2020. dumas-03012333

HAL Id: dumas-03012333

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03012333>

Submitted on 18 Nov 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



UNIVERSITÉ PICARDIE JULES VERNE
Faculté de Médecine
Amiens

Année Universitaire 2019-2020

Thèse pour le Doctorat en Endocrinologie, Diabétologie et Maladies Métaboliques

**Etude de la fonction glucocorticoïde chez les patients traités par
antifongiques azolés en hématologie.**

Soutenue le Deux Octobre Deux Mille Vingt
Par Monsieur Thomas Bradier

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Clément Brault

Présidente de Jury : Madame le Professeur Desaillood

Membres du Jury : Monsieur le Professeur Marolleau
Monsieur le Docteur Bennis
Monsieur le Docteur Al-Salameh

A Madame le Professeur Rachel DESAILLOUD

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

(Endocrinologie, Diabétologie et Maladies Métaboliques)

Merci de me faire l'honneur de présider ce jury.
Merci de m'avoir aidé jusqu'au bout, à la fois pour cette thèse et pour allier
l'Endocrinologie et la Réanimation.

Monsieur le Professeur Jean-Pierre MAROLLEAU

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier (Hématologie, transfusion)

Chef du service d'hématologie clinique et de thérapie cellulaire, Chef du Pôle

« Oncopôle ».

Merci de me faire l'honneur de faire partie de ce jury.

Monsieur le Docteur Youssef BENNIS

Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier,

Pharmacologie clinique

Merci de me faire l'honneur de faire partie de ce jury,

Merci d'avoir apporté votre point de vu pharmacologique sur cette thèse.

Monsieur le Docteur Abdallah AL-SALAMEH

Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier

**Service d'Endocrinologie, Maladies Métaboliques et Nutrition CHU Amiens Picardie-
Site Nord**

Merci de me faire l'honneur de faire partie de ce jury.

Merci pour votre disponibilité !

Monsieur le Docteur Clément BRAULT

Assistant Spécialiste,

Médecine Intensive Réanimation

Merci de m'avoir épaulé et complété sur ce projet, tu as su tel Henning Brand, pousser le travail jusqu'au bout, même si le résultat final n'est pas celui attendu !

A Papa, le plus grand bonheur est de suivre les pas d'une personne que l'on admire et que l'on aime.

A Maman, depuis toujours pour ton soutien infailible, tout ça c'est surtout grâce à toi.

A Quentin, Mathieu et Lucie, merci d'avoir veillé sur moi (*petit supplément pour Quentin qui m'a conseillé et aidé durant mon cursus médical*)

A ma Belle Famille, j'espère que vous apprécierez cette thèse sur l'acide acétyl, acide acétysali... ce médicament !

A Marco, toujours présent, à la fois frère et ami !

A Rémi, ça devenir compliqué d'être en stage ensemble...

A Arnaud, ça c'est vraiment Thésé !

A Alex, non LAM n'a aucun rapport avec la chanteuse...

A Oliv, depuis qu'on se connaît, tu n'as pas réussi à rester loin de moi, continue comme ça !

A Nacera, je veillerai à ce que tu ne deviennes pas une chef despotique aussi assidûment que tu as veillé sur la rédaction de cette thèse, et que tu veilleras à ce que je n'oublie pas l'endocrino !

A Franklin, d'endocrino-Ko tu m'as aidé à m'améliorer sans que je me sente jugé, et surtout tu as rendu ma vie tellement plus ludique !

A Yo, Hélène, Rosie, Amandine, sans vous mon passage en réa n'aurait pas été aussi merveilleux ! Et merci Yo pour ces cafés-débats en HDJ (*il est là le bonheur ?!*) !

A RadioGlandus-Potins Marine, Amina, Sébastien et Jocelyne pour donner une âme au service ! Elsa et Valerianne, votre venue en Picardie fût un vrai cadeau pour moi !

A JB, le déménageur picard, aujourd'hui il faut que je dise un truc, n'importe quoi ...

BANANE FLAMBEE !

A Monsieur le Professeur Maizel, je ne vous remercierai jamais assez de m'avoir permis devenir Réanimateur !

A ma Gaëlle, ma dame Lumineuse, et à notre pti bézot β !

TABLE DES MATIERES

1. INSUFFISANCE SURRENALIENNE LENTE	11
1.1. Rappel sur la stéroïdogénèse	11
1.2. Diagnostic de l'insuffisance surrénalienne lente	12
1.3. Traitement de l'insuffisance surrénalienne lente.....	13
2. ANTIFONGIQUES TRIAZOLES EN ONCO-HEMATOLOGIE	14
2.1. Rappel sur les triazolés	14
2.2. Indications des triazolés en oncohématologie	15
3. TRIAZOLES ET INSUFFISANCE SURRENALIENNE LENTE	17
4. RESUME DETAILLE DE L'ETUDE	18
4.1. Hypothèse et objectifs	18
4.2. Matériels et méthodes	18
4.3. Résultats.....	19
4.4. Discussion.....	20
5. ARTICLE SOUMIS POUR PUBLICATION	22
6. BIBLIOGRAPHIE	30
7. ANNEXES	34

ABREVIATIONS

ACTH	Hormone adrénocorticotrope ou adrénocorticotrophine
AML	<i>Acute myeloid leukemia</i>
CRH	<i>Cortisol releasing hormone</i>
CSH	Cellules souches hématopoïétiques
CYP	Cytochrome
DHEA	Déhydroépiandrostérone
ECIL	<i>European conference on infections in leukemia</i>
GR	Récepteurs aux glucocorticoïdes
HSCT	<i>Hematopoietic stem cell transplantation</i>
IFI	Infection fongique invasive
IQR	Intervalle interquartile
ISI	Insuffisance surrénalienne secondaire
ISP	Insuffisance surrénalienne primaire
LAM	Leucémie aiguë myéloïde
PAI	<i>Primary adrenal insufficiency</i>
PCZ	Posaconazole
SFE	Société Française d'Endocrinologie
VCZ	Voriconazole

LISTE DES ANNEXES

TABLEAUX

I	Etiologies de l'insuffisance surrénalienne primaire
II	Synthèse des recommandations de l'ECIL pour la prophylaxie antifongique chez les patients d'hématologie
III	Insuffisance surrénalienne chez des patients traités par posaconazole ou voriconazole, revue de la littérature
IV	<i>Characteristics of the study population</i>
V	<i>Cortisol, ACTH and SDHEA levels during the follow-up</i>
VI	<i>Diagnosis of adrenal insufficiency during the follow-up</i>
VII	<i>Comparison of patients with and without adrenal insufficiency</i>
VIII	<i>Adrenal insufficiency according to the azole antifungal agent</i>
IX	<i>Adrenal insufficiency according to the haematological malignancy</i>
X	<i>Comparison of patients with and without a decrease of cortisol level higher than or equal to 30%</i>

FIGURES

I	Schéma général de la synthèse des hormones stéroïdiennes
II	<i>Flow chart of the study population</i>
III	<i>Cortisol level during the follow-up</i>
IV	<i>Time-evolution of the cortisol level in patients with or without a 30% decrease of cortisol level induced by azole prophylaxis</i>
V	<i>Hypothesis concerning azole prophylaxis effects on the cortisol production and the plasma cortisol level</i>

1. INSUFFISANCE SURRENALIENNE LENTE

1.1. Rappel sur la stéroïdogénèse

L'hypothalamus, l'hypophyse et la glande surrénale sont responsables de la production des hormones stéroïdes. Grâce à différents médiateurs et mécanismes de rétrocontrôle, la concentration plasmatique de ces hormones est finement régulée. Les surrénales, situées au pôle supérieur des deux reins, sont composées de deux parties : la médulla (au centre) dont le rôle est la synthèse des catécholamines et la corticale (en périphérie) qui produit les hormones stéroïdes. La corticosurrénale peut être divisée en trois zones concentriques. La zone réticulée, la plus profonde, produit les androgènes comme la déhydroépiandrostérone, alors que la zone glomérulaire, la plus superficielle, produit les minéralocorticoïdes dont l'aldostérone. Entre les deux, la zone fasciculée est responsable de la synthèse des glucocorticoïdes, dont la principale hormone est le cortisol (1).

La synthèse et la régulation du cortisol sont des phénomènes complexes. En résumé, l'hypothalamus sécrète la *cortisol releasing hormone* (CRH) qui permet la libération de l'hormone corticotrope (ACTH, ou adrénocorticotrophine) synthétisée par les cellules corticotropes de l'antéhypophyse. L'ACTH exerce ses effets sur la zone fasciculée de la glande surrénale. Elle active le complexe enzymatique qui convertit le cholestérol en hormones stéroïdiennes (2). Quatre cytochromes sont impliqués dans la synthèse du cortisol. Les principales enzymes impliquées sont les 17 α -, 11 β - et 21-hydroxylase qui appartiennent à la famille des cytochromes P450. La stéroïdogénèse peut être divisée en quatre grandes étapes (2) (Figure I) :

- Le cholestérol libre est transporté dans la membrane interne mitochondriale : c'est le site de clivage de la chaîne attachée par le cytochrome CYP11A1 entraînant la création de prégnénolone. La conversion de la prégnénolone en progestérone se fait par la déshydrogénation du groupe 3-OH de la prégnénolone et l'isomérisation en double liaison C5. Ces réactions sont permises par la 3 β -hydroxystéroïde déshydrogénase, une enzyme microsomale du réticulum endoplasmique liée à la membrane, qui n'est présente que dans les surrénales et les gonades.
- La prégnénolone et la progestérone sont ensuite transformées en 17 α -hydroxyprégnénolone ou 17 α -hydroxyprogestérone grâce à la 17 α -hydroxylase (CYP17) : une enzyme microsomale qui catalyse l'hydroxylation en C17 de la

progestérone ou de la prégnénolone. A partir de cette étape, le CYP17, grâce à sa capacité 17-20 lyase peut permettre aux substrats 17 α -hydroxylés de devenir soit des précurseurs des glucocorticoïdes soit des précurseurs d'autre stéroïdes (minéralocorticoïdes et androgènes).

- Par la suite, la 21-hydroxylase (CYP21A2) permet le passage du 17 α -hydroxyprogesterone en 11-desoxycortisol. Enfin le 11-desoxycortisol est converti en cortisol par la 11 β -hydroxylase (CYP11B1).

Finalement, les surrénales synthétisent et sécrètent en moyenne 15 mg de cortisol par jour. La sécrétion est pulsatile, en 10 à 20 pics quotidiens, sous le contrôle de l'ACTH en réponse aux variations de sécrétion de CRH. Les concentrations étant plus élevées le matin et plus faible en fin de journée. Le cortisol circule dans le sang majoritairement (90%) sous forme liée et minoritairement (10%) sous forme libre qui constitue la forme hormonale active. Par son action sur les *glucocorticoid receptors* (GR), présent dans de nombreux tissus, le cortisol a une action sur le métabolisme glucidique (stimule la néoglucogénèse), lipidique (stimule la lipolyse) et même hydrosodé grâce à un effet minéralocorticoïde par interaction avec le récepteur de l'aldostérone. Il joue aussi un rôle sur le système immunitaire avec un effet immunosuppresseur et anti-inflammatoire. Il permet donc à l'organisme de répondre aux situations de stress tel que les infections.

1.2. Diagnostic de l'insuffisance surrénalienne lente

L'insuffisance surrénalienne lente est une baisse à proportion variable de la synthèse du cortisol, de l'aldostérone et de la déhydroépiandrostérone. Il s'agit d'une pathologie rare et potentiellement létale. On distingue deux types d'insuffisance surrénalienne lente :

- L'insuffisance surrénalienne primaire (ISP), aussi appelée maladie d'Addison, a une prévalence estimée à 82-144 cas par millions d'habitants. Elle est principalement représentée par l'étiologie auto-immune, par présence d'anticorps anti-21 hydroxylase (Tableau I) (3).
- L'insuffisance surrénalienne secondaire (ISS, aussi appelée insuffisance corticotrope), liée à un défaut de sécrétion d'ACTH. Sa prévalence est estimée à 150-280 cas par millions d'habitants. L'étiologie la plus fréquente est l'administration d'une corticothérapie prolongée. A noter, le défaut de sécrétion d'ACTH n'impacte que la

sécrétion de glucocorticoïde, en raison de sa faible activité sur la minéralostéroïdogénèse (3).

Le diagnostic d'ISP doit être suspecté en cas d'altération de l'état général associée à une hyperpigmentation cutanée (mélanodermie, prédominant dans les zones photo-exposées, les plis cutanés et sur les muqueuses), une hypotension artérielle et parfois des douleurs abdominales. Le bilan biologique met souvent en évidence une hyponatrémie hypo-osmolaire associée à une hyperkaliémie, d'apparition plus tardive (3). Il convient alors de réaliser un dosage de la cortisolémie de 8h, au moment où la concentration est la plus haute de la journée. Si la cortisolémie est inférieure à 138 nmol/L (soit 5 µg/dL) associée à une ACTH élevée, alors le diagnostic d'insuffisance surrénalienne primaire est retenu. A l'inverse, lorsque la cortisolémie est supérieure à 500 nmol/L (soit 18 µg/dL) la fonction surrénalienne est considérée comme normale. En cas de cortisolémie comprise entre 138 et 500 nmol/l (soit 5-18 µg/dL) un test au synacthène (ACTH recombinante) doit être réalisé. Il consiste en une injection de synacthène - 250 µg pour le test standard, 1 µg pour le test *low-dose* - par voie intraveineuse ou intramusculaire, suivie du dosage de la cortisolémie à 30 et 60 minutes. Un pic de cortisolémie supérieure à 500 nmol/l (18 µg/dL) élimine une ISP (4).

1.3. Traitement de l'insuffisance surrénalienne lente

Le traitement substitutif au long cours de l'insuffisance surrénale repose sur l'hydrocortisone et la fludrocortisone. La posologie habituelle de l'hydrocortisone est de 15-25 mg/j, en deux à trois prises avec la dose la plus importante le matin, afin de reproduire au mieux la sécrétion circadienne (5). La posologie habituelle de la fludrocortisone est de 50-200 µg/j en une prise. Celle-ci empêche la fuite sodée urinaire, la déplétion volémique du secteur intravasculaire et l'hyperkaliémie. L'adaptation des deux traitements se fait sur les signes cliniques et biologiques de sous-dosage (asthénie, nausées, hypotension artérielle, hyponatrémie, hyperkaliémie) ou de surdosage (prise de poids, hypertension artérielle, hypokaliémie). Lors de l'instauration de la fludrocortisone, et pour l'adaptation, on peut utiliser le dosage de la rénine plasmatique, reflet inversé de la volémie. Certains patients sont contrôlés par l'hydrocortisone seule. Enfin, un traitement par DHEA peut être mis en place en cas de troubles thymiques persistants malgré un traitement substitutif adapté.

Certaines étiologies de l'insuffisance surrénale lente sont irréversibles, le traitement substitutif sera donc à poursuivre à vie de façon quotidienne. Dès le diagnostic, le patient

recevra une carte d'insuffisant surrénalien, à porter constamment, pour qu'en cas d'hospitalisation, un traitement substitutif à haute dose puisse être initié. Lors des différentes consultations avec son endocrinologue, le patient devra être formé à reconnaître les signes cliniques d'insuffisance surrénale aiguë (douleurs abdominales, vomissements, nausées) et l'adaptation thérapeutique qui en découle (majoration de la dose). En cas d'impossibilité de prise de corticothérapie per-os (vomissements), le patient devra être apte à réaliser une injection par voie sous-cutanée d'hydrocortisone. Pour les situations de la vie quotidienne, telles que les activités physiques prolongées, le patient pourra majorer sa dose d'hydrocortisone transitoirement. En cas d'anesthésie générale, d'infections ou de stress, il sera nécessaire de doubler ou de tripler la dose d'hydrocortisone pour prévenir toute décompensation en insuffisance surrénale aiguë. Il n'existe pas d'adaptation de la dose de fludrocortisone en cas de stress, l'hydrocortisone à haute dose ayant un effet minéralocorticoïde. En revanche, il est nécessaire de majorer la posologie de 50µg/j en cas de fortes chaleurs ou d'hypersudation (5).

2. ANTIFONGIQUES TRIAZOLES EN ONCO-HEMATOLOGIE

2.1. Rappel sur les triazolés

Les imidazolés sont les premiers antifongiques à avoir été utilisés. Du fait de leur mauvaise tolérance et de leur spectre d'activité étroit, les triazolés les ont largement remplacé. On distingue les triazolés de première génération (fluconazole et itraconazole) et de seconde génération (voriconazole, isavuconazole et posaconazole). Leur mode d'action est identique, et repose sur l'inhibition des enzymes du cytochrome P450 (à des degrés variables selon la molécule), indispensable à la synthèse de l'ergostérol qui est le principal composant de la membrane fongique. Par conséquent, (1) la réplication du champignon est altérée ce qui le rend plus sensible aux mécanismes de défense de l'hôte et (2) l'accumulation de précurseurs de l'ergostérol produit des dérivés toxiques entraînant une destruction de la membrane fongique. L'action des triazolés est fongicide sur les champignons filamenteux (sauf le fluconazole qui est inefficace) et fongistatique sur les levures.

Le voriconazole (VCZ) est un antifongique triazolé de seconde génération disponible depuis 2005. Il existe sous forme intraveineuse ou per os. L'absorption du VCZ est rapide après une prise orale. La concentration plasmatique maximale est atteinte après 1 à 2 heures. La biodisponibilité par voie orale est proche de 96% mais elle est réduite par l'alimentation (de l'ordre de 30% en cas d'alimentation riche en graisses). La pénétration tissulaire du VCZ est

bonne, notamment dans le liquide cérébro-spinal. Le métabolisme a lieu principalement (>95%) dans le foie via les cytochromes CYP2C9, CYP3A4 et CYP2C19. La demi-vie médiane est d'approximativement 6 heures. La tolérance globale du VCZ est bonne mais il peut exister des réactions cutanées (rash), une perturbation du bilan hépatique ainsi que des troubles visuels (dyschromatopsie, baisse d'acuité visuelle, scotome...) et neurologiques (encéphalopathie) en cas de surdosage (6).

Le posaconazole (PCZ) est aussi un antifongique triazolé de seconde génération. En France, il est disponible sous forme de suspension buvable (2005), comprimé gastro-résistant (2015) ou solution à diluer pour perfusion (2015). Son absorption dépend de la dose administrée et de la concentration en graisse de l'alimentation ingérée. La biodisponibilité de la molécule est variable et peut être influencée par la prise d'inhibiteurs de la pompe à proton par exemple. La concentration plasmatique maximale est atteinte après 5 à 8 heures. Son métabolisme est hépatique et sa demi-vie est de 15-35 heures. Les principaux effets indésirables du PCZ sont la survenue de troubles gastro-intestinaux (jusqu'à 20% des patients) avec nausées, douleurs abdominales et diarrhées (7). Le PCZ a un spectre antifongique et une activité in vitro proche de celui du VCZ, mais avec une activité sur les zygomycètes, ce qui lui confère le spectre d'action le plus large de tous les triazolés (6).

2.2. Indications des triazolés en oncohématologie

L'incidence annuelle des infections fongiques invasives (IFI) chez les patients allogreffés de moelle varie entre 3,4 et 10,3% (8-10). Par ordre de fréquence, il s'agit le plus souvent d'une aspergillose invasive (72%, probable ou plus rarement prouvée), d'une candidose invasive (25%) ou d'une pneumocystose (11%) (8). La grande majorité des IFI survient la première année suivant l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH). La survenue d'une IFI est un facteur pronostic important avec une augmentation significative du risque d'hospitalisation en réanimation et de décès (8).

La conférence européenne des infections dans la leucémie (ECIL) dispense depuis 2005 des recommandations sur le diagnostic, la prophylaxie et le traitement des infections bactériennes, virales ou fongiques chez les patients présentant une hémopathie maligne ou bénéficiant d'une allogreffe de CSH. Ces recommandations ont été mises à jour en 2018 concernant la prophylaxie des IFI (11) (Tableau II).

Les azolés sont les molécules recommandées en première intention pour la prophylaxie antifongique chez les patients recevant une chimiothérapie d'induction pour le traitement d'une leucémie aigüe myéloïde (LAM). Le PCZ bénéficie d'une recommandation de grade A-I, que ce soit en sirop (200 mg /8h) ou en comprimé (300 mg/24h, après une dose de charge de 300 mg/12h le premier jour). Ce traitement a permis de réduire de 8% à 2% le taux d'infection fongique invasive et de réduire de 7% à 1% le taux d'aspergillose invasive (11). Cependant, des échecs existent, potentiellement lié à un sous-dosage médicamenteux. Il est donc fortement recommandé de contrôler la concentration sanguine de PCZ au cours du traitement avec un objectif de concentration supérieur à 0,7 mg/L en prophylaxie et de 1 mg/L en cas de traitement curatif (11,12). Enfin, l'ECIL souligne qu'il n'existe pas d'étude de grande envergure concernant la prophylaxie par VCZ, d'où une recommandation de grade B-II (dose de charge de 6 mg/kg/12h le premier jour puis dose d'entretien de 4 mg/kg/12h, voie intraveineuse ou per os) (11).

Le risque d'infection fongique au cours d'une allogreffe de CSH dépend de différents facteurs tels que l'utilisation d'un donneur alternatif (sang de cordon placentaire, donneurs familiaux haploidentiques ou donneurs non apparentés avec incompatibilité HLA 9/10ème), une infection ou réactivation à cytomégalovirus, une neutropénie prolongée (supérieure à trois semaines), ou l'administration prolongée de corticoïdes à forte dose. L'ECIL recommande l'utilisation de fluconazole en première intention chez les patients à faible risque d'infection fongique avec un grade A-I. Les alternatives possibles étant le PCZ, l'itraconazole et le VCZ. En raison des travaux de construction du nouveau centre hospitalo-universitaire d'Amiens-Picardie, le risque d'infection fongique est élevé. Dans ce contexte, l'ECIL déconseille l'utilisation du fluconazole et recommande l'administration de VCZ (grade B-I) et de PCZ (grade B-II), même si les essais cliniques bien conduits concernant cette molécule sont peu nombreux. Les posologies sont identiques à celles utilisées lors de l'induction d'une leucémie aigüe myéloïde. Après la prise de greffe, le risque d'infection fongique est conditionné par la présence d'une réaction du greffon contre l'hôte et la persistance d'une neutropénie. Le PCZ reste la molécule proposée en première intention avec une recommandation de grade A-I (11,13).

Comme vu précédemment, les infections fongiques sont fréquentes chez le patient d'oncohématologie. Ceci explique que la prescription et la consommation d'antifongiques azolés soient si importantes dans les services d'hématologie clinique. Gangneux et col., dans une étude rétrospective multicentrique publiée en 2015, a décrit la fréquence de recours et les

caractéristiques de la prophylaxie antifongique des patients présentant une hémopathie maligne. Parmi les 119 patients bénéficiant d'une allogreffe de CSH, 95 (80%) ont bénéficié d'une prophylaxie. La grande majorité (71 patients, soit 75%) a reçu un azolé, le plus souvent du fluconazole. Parmi les 78 patients hospitalisés pour le traitement d'une LAM, 56 (72%) ont bénéficié d'une prophylaxie par un azolé, principalement du PCZ (14).

3. TRIAZOLES ET INSUFFISANCE SURRENALIENNE LENTE

L'effet des antifongiques azolés sur l'axe corticosurrénalien a été suspecté dès 1981 avec la constatation de gynécomastie chez des patients traités par kétoconazole (15). Par la suite, Pont et col. a mesuré une diminution significative de la cortisolémie quatre heures après la prise de kétoconazole (400-600 mg), et pouvant persister jusqu'à 16 heures après la prise (16). Cet effet passe par l'inhibition des différentes enzymes dépendantes du cytochrome P450 et impliquées dans la stéroïdogénèse (17 α -hydroxylase, 20,22-desmolase, 11 β -hydroxylase, 17,20-desmolase, et 18-hydroxylase) (17–21). Pour cette raison, le kétoconazole est utilisé de très longue date dans le traitement du syndrome de Cushing et a donné lieu à de nombreuses publications (22). Par exemple, une étude rétrospective multicentrique française chez 200 patients traités par kétoconazole (dose médiane : 600 mg/j) a montré une normalisation du cortisol libre urinaire chez près de la moitié des patients (23).

L'action du fluconazole sur la stéroïdogénèse semble moins importante, mais cinq publications ont rapporté la survenue d'IS suite à l'utilisation de ce traitement en préventif ou en prophylaxie (24–28).

L'effet des nouveaux antifongiques azolés (dont le PCZ et le VCZ) sur l'axe corticosurrénalien est moins connu. La survenue d'une cortisolémie pathologiquement basse, avec parfois une ISP prouvée sous PCZ a été rapportée chez 5 patients. Les principales caractéristiques de ces patients sont rapportées dans le tableau III. Dans le cas du VCZ, sont surtout décrits des cas d'inhibitions enzymatiques, avec inhibition du métabolisme hépatique des corticostéroïdes, médié par le cytochrome P450. Chez 3 patients (dont 2 sous PCZ) ont été constaté une augmentation significative de la concentration plasmatique des corticostéroïdes (pouvant aller jusqu'à 4 N) et d'un syndrome de Cushing iatrogène (29). Chez ces patients, en cas de diminution ou sevrage brutal de la corticothérapie, il existe un risque majoré de démasquer une insuffisance glucocorticoïde. Celle-ci peut être primaire (par effet direct des

azolés sur la glande surrénalienne) ou secondaire (lié à la diminution du métabolisme hépatique des corticoïdes induite par les azolés).

4. RESUME DETAILLE DE L'ETUDE

4.1. Hypothèse et objectifs

Les cas rapportés dans la littérature ont montré que le PCZ et le VCZ utilisés à dose curative peuvent être directement responsables de la survenue d'une insuffisance glucocorticoïde, voire une ISP (29–34). En revanche, il n'existe aucune donnée concernant les patients traités en prophylaxie. L'hypothèse de notre étude est que les patients bénéficiant d'une prophylaxie antifongique par PCZ et VCZ peuvent également présenter une ISP. Notre objectif principal est de déterminer la prévalence de l'ISP (définie par une cortisolémie inférieure à 138 mol/L associée à une ACTH élevée) chez les patients traités par prophylaxie antifongique azolée au cours d'une induction de LAM ou d'un conditionnement pour une allogreffe de CSH. Les objectifs secondaires sont de déterminer la prévalence des patients présentant une ISP partiellement compensée et la prévalence des patients présentant une baisse de 30% de la cortisolémie.

4.2. Matériels et méthodes

Nous avons inclus les patients hospitalisés pour le traitement d'induction d'une LAM ou la réalisation d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques dans le service d'Hématologie Clinique et Thérapie Cellulaire du CHU d'Amiens entre le 1^{er} janvier et le 31 juillet 2020. Tous les patients devaient bénéficier d'une prophylaxie antifongique par PCZ et/ou VCZ (11).

Le critère d'évaluation principal était la survenue d'une ISP suite à l'administration d'un antifongique azolé. L'ISP prouvée était définie par un taux de cortisol inférieur à 138 nmol/L à J7 ou J30 associé à une ACTH élevée ou (2) un taux de cortisol compris entre 138 et 500 nmol/L associé à une absence de réponse au test au Synacthène Low dose (c'est-à-dire un taux de cortisol inférieur à 500 nmol/L après le test) (4). L'ISP partiellement compensée était définie comme un taux de cortisol compris entre 138 et 500 nmol/L associé à un taux d'ACTH supérieur à 52 pg/mL (norme supérieure du laboratoire). La cortisolémie était obtenue après immunodosage quantitatif par compétition via chimiluminescence directe sur automate Attelica

Siemens®, dans le laboratoire d'hormonologie du Dr Boitte au CHU d'Amiens, tout comme le SDHEA. L'ACTH était obtenue par un test LIAISON® qui utilise la technologie immunoluminométrique (CLIA) pour la détection quantitative *in vitro* dans les échantillons congelés de plasma humain sur EDTA dans le même laboratoire. Pour chaque patient, nous avons collecté des données concernant le type d'hémopathie, la chimiothérapie utilisée pour les inductions de LAM et les schémas de conditionnement pour l'allogreffe. De plus, la prophylaxie antifongique utilisée, sa posologie, sa dose quotidienne et ses concentrations sériques (reflet de l'observance thérapeutique) ont été recueillies. Nous avons comparé les caractéristiques des patients présentant une insuffisance surrénale partielle au reste de la population, et ceux présentant une diminution du taux de cortisol $\geq 30\%$ à $<30\%$ durant le suivi.

4.3. Résultats

Entre janvier et juillet 2020, 27 patients au total recevant une chimiothérapie d'induction pour la LAM ou une allogreffe de cellules souches remplissaient les critères d'inclusion (Figure II). Trois patients ont été exclus, soit parce qu'ils avaient reçu une corticothérapie peu avant l'inclusion de l'étude (n=2), soit parce qu'ils présentaient une insuffisance surrénalienne à J0 (n=1). Enfin, un patient a été exclu à J30, en raison d'un taux de cortisol bas ($<138\mu\text{mol/l}$) associé à une ACTH effondrée, pouvant correspondre à une insuffisance corticotrope secondaire à une corticothérapie. Ses résultats pour J0 et J7 ont été intégrés à l'étude, mais son résultat de J30 a donc été exclu de l'étude. Notre analyse initiale a donc porté sur 24 patients. Parmi eux, 19 (79%) étaient des hommes et l'âge médian [IQR] était de 64 [58-67] ans (Tableau IV).

La cortisolémie médiane [IQR] était de 462,2 [386,3-560,1] nmol/L à J0, 578,9 [463,5-700,8] nmol/L à J7 et 499,4 [430-670,4] nmol/L à J30. Par rapport à J0, il existait une augmentation significative de la cortisolémie à J7 ($p=0,04$) et qui persistait à J30 ($p=0,04$) (Tableau V et Figure III). Au cours du suivi, aucun patient n'a présenté une cortisolémie inférieure à $138\mu\text{mol/l}$ avec un ACTH augmentée. En revanche, trois (13%) patients avaient un profil biologique compatible avec une ISP partiellement compensée (Tableau VI). La survenue d'une hyperthermie (100 vs 90%; $p>0,99$), d'une infection documentée (33 vs 24%; $p=0,64$), d'une admission en unité de soins intensifs (67 vs 28%; $p=0,25$) ou d'un décès (67 vs 14%; $p=0,1$) était similaire entre les deux groupes (Tableau VII).

Huit (33%) patients ont eu une diminution du taux de cortisol $\geq 30\%$ au cours du suivi (Matériel Supplémentaire I). Les patients ayant reçu à la fois le PCZ et le VCZ étaient plus à risque de présenter une diminution du taux de cortisol $\geq 30\%$ ($p < 0,05$). Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes concernant la survenue d'une hyperthermie (88 vs 94%; $p = 0,99$), une infection documentée (25 vs 25%; $p > 0,99$), l'admission en unité de soins (25 vs 38%; $p = 0,67$) ou décès (25 vs 19%; $p > 0,99$) (Tableau X). Parmi les 8 patients ayant présenté une diminution du taux de cortisol $\geq 30\%$, 6 ont arrêté la prophylaxie antifongique azolée au cours du suivi. L'arrêt du traitement a conduit à une augmentation du taux de cortisol chez 1 patient (Figure IV). De la même manière, deux patients ayant reçu la prophylaxie ont présenté une augmentation de la cortisolémie, qui se normalise à l'arrêt du traitement.

4.4. Discussion

Aucun patient de notre étude n'a présenté d'ISP sous prophylaxie antifongique. La seule patiente ayant présenté une baisse de la cortisolémie < 138 nmol/L avait une ACTH effondrée, signant une insuffisance corticotrope. Cette patiente ayant présenté une réaction greffe contre hôte (GVH), a probablement été traitée par corticothérapie entre J7 et J30, d'où l'insuffisance corticotrope. La patiente présentant les critères d'inclusion, nous avons décidé de l'intégrer dans nos analyses sur la décroissance de la cortisolémie, mais nous ne pouvons considérer cette insuffisance comme en lien avec les antifongiques.

Trois patients présentaient une cortisolémie compatible avec une ISP partiellement compensée. Comparés aux patients sans insuffisance surrénalienne, ces patients avaient un surrisque, bien que non significatif, d'hospitalisation en réanimation et de décès. De plus, près d'un tiers des patients présentaient une diminution d'au moins 30% de la cortisolémie. Parmi eux, 6 ont arrêté leur traitement antifongique, la diminution était réversible chez un patient après l'arrêt de la prophylaxie antifongique azolée. Par conséquent, la causalité des azolés dans la survenue d'une diminution de la cortisolémie est probable chez un patient et possible chez 5 patients.

L'impact de la prophylaxie antifongique azolée sur le cortisol pourrait être double, avec des effets inverses sur la concentration plasmatique en cortisol (Figure V). D'une part, l'azolé inhibe directement la production en cortisol des glandes surrénales, ce qui conduit à une baisse rapide de la cortisolémie. D'autre part, l'azolé peut diminuer le métabolisme hépatique du cortisol, ce qui conduit à une augmentation de la cortisolémie. À cela, participe l'effet de rétrocontrôle négatif du cortisol sur l'axe hypothalamo-hypophysaire, ajoutant un nouveau

degré de complexité à l'impact de la prophylaxie antifongique azolée. Il convient de préciser que le dosage du cortisol est un test imprécis pour diagnostiquer une insuffisance surrénalienne puisqu'il est influencé par de nombreux facteurs tels que le stress psychologique induit par la chimiothérapie ou l'existence d'une infection. Ceci pourrait en partie expliquer l'augmentation significative mais transitoire du taux de cortisol observée à J7.

Lors d'une prophylaxie par antifongique azolé on peut, suite à notre travail, penser qu'il existe une diminution de la stéroïdogenèse, qui lors d'un évènement aigu (infection, décompensation...), empêche une bonne compensation face à un stress, expliquant la survenue d'évènements graves chez nos patients.

Il est possible que nos résultats sous-estiment l'impact de la prophylaxie antifongique azolé sur le cortisol. Premièrement, la durée de la prophylaxie par azolés dans notre étude était courte avec une médiane de 21 jours. Nous pouvons supposer que certains de nos patients - pour lesquels la prophylaxie a duré moins de 30 jours - ont développé une ISP transitoire avec une guérison complète avant le 30^{ème} jour. Deuxièmement, nos patients ont reçu une prophylaxie par azolés avec une posologie inférieure à celle utilisée pour thérapie curative (par exemple 800 mg/j pour le PCZ). Il est possible qu'une dose plus élevée d'azolé entraîne un plus grand nombre d'ISP. Cependant, nos résultats ne mettent pas en évidence d'effet concentration-dépendant de l'impact des antifongiques azolés sur la cortisolémie.

Notre étude présente certaines limites : premièrement, en raison de son caractère rétrospectif, il n'a pas été possible de planifier rigoureusement les tests de laboratoire (test de la fonction surrénalienne ou concentration plasmatique en azolés) ce qui a conduit à un nombre important de données manquantes. Deuxièmement, certains patients sont décédés avant le 30^{ème} jour ou avant d'effectuer un test au Synacthène *low-dose*, ce qui a empêché de déterminer l'étiologie de l'insuffisance surrénalienne. Par ailleurs, nous avons appliqué un grand nombre de critères d'exclusion ce qui explique en partie le faible nombre de patients dans notre analyse finale.

5. ARTICLE SOUMIS POUR PUBLICATION

Les tableaux et figures contenus dans cet article ont été intégrés aux annexes de cette thèse.
Pour les références bibliographiques, se reporter à l'index bibliographique en fin de thèse.

Effects of azole antifungal medications on steroidogenesis in patients with hematological malignancies

Thomas Bradier^{1,2*}, Youssef Bennis³, Nacera El Bouzegaoui², Abdallah Al-Salameh², Remy Nyga¹, Julien Maizel¹, Jean-Pierre Marolleau⁴, Rachel Desailoud², Clément Brault¹

¹ Intensive Care Department, CHU Amiens-Picardie, 1 rue du Professeur Christian Cabrol, F-80000 Amiens, France.

² Department of Endocrinology-Nutrition, CHU Amiens-Picardie, 1 rue du Professeur Christian Cabrol, F-80000 Amiens, France.

³ Laboratory of Pharmacology and Toxicology, Department of Clinical Pharmacology, CHU Amiens-Picardie, 1 rue du Professeur Christian Cabrol, F-80000 Amiens, France.

⁴ Department of Clinical Haematology and Cellular Therapy, CHU Amiens-Picardie, 1 rue du Professeur Christian Cabrol, F-80000 Amiens, France.

*Corresponding author

Introduction

Invasive fungal infection is a common complication of immunocompromised patients, especially in those with hematological malignancies. Induction chemotherapy for acute myeloid leukemia (AML) and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) are particularly high risk of *Aspergillus* spp. and *Candida* spp. infections (9,35,36). Therefore, the European conference on infections in leukemia (ECIL) provides recommendations for antifungal therapy in AML and HSCT patients. Azoles (including posaconazole, Noxafil® and voriconazole, Vfend®) are considered the first choice for antifungal prophylaxis (11). They inhibit the ergosterol production by binding and inhibiting the lanosterol-14 α -demethylase, a cytochrome P450 dependent enzyme. This results in an accumulation of methylated sterol precursors and depletion of ergosterol – which is a key component of the fungal cell membrane – leading to the cell death (37).

Defelice et al. was the first to report gynecomastia, as a side-effect of ketoconazole therapy, suggesting a perturbation in steroidogenesis (15). Indeed, ketoconazole reduces adrenal steroid production by particularly inhibiting 17 α -hydroxylase, 11 β -hydroxylase and 20,22-desmolase. It is one of the most commonly used steroidogenesis inhibitors for treatment of Cushing's syndrome (38). Since, cases of adrenal insufficiency following posaconazole (PCZ) or voriconazole (VCZ) medication have been reported (Table III) (30,31,33,34,39). Classical manifestations of adrenal insufficiency include hypotension, tachycardia, asthenia, weight loss, muscle cramps and abdominal discomfort (e.g. nausea, vomiting, abdominal pain). Hyponatremia and hyperkalemia due to aldosterone insufficiency are common. A morning serum cortisol of less than 138 nmol/L associated with a high adrenocorticotrophic hormone (ACTH) level strongly suggests adrenal failure. When uncertainty exists as to whether a patient has adrenal insufficiency (e.g. morning serum cortisol less than 500 nmol/L), a low-dose synacthen test should be used. Primary adrenal insufficiency (PAI) will result in little or no increase in cortisol. Because PAI is a rare but life-threatening condition, it requires immediate glucocorticoid replacement (40,41).

The aim of this study was to characterize the effects of azole antifungal therapy used in the prophylaxis of fungal infections in patients with hematological malignancies on steroidogenesis.

Methods

Study population: Patients undergoing induction chemotherapy for AML or allogenic HSCT in the department of Clinical Hematology and Cellular Therapy at Amiens University Hospital (Amiens, France) between January 1st and July 31st, 2020. Patients had to have received antifungal prophylaxis with PCZ (200 mg three times daily for oral suspension and 300 mg twice daily on the first day and a maintenance dose at 300 mg once daily thereafter for delayed-release tablet and intravenous solution) or VCZ (400 mg/12h or 6 mg/kg/12h on the first day and a maintenance dose at 200mg/12h or 4 mg/kg/12h thereafter for delayed-release tablet and intravenous solution, respectively) (37). Patients who received both treatments were included in the study. Exclusion criteria were age under 18 years, pregnant women, a history of primary or secondary adrenal insufficiency, and prior corticosteroid treatment (regardless of the agent and its dose).

Study protocol: The primary endpoint was the occurrence of PAI following the administration of an azole antifungal. Serum cortisol level was collected at 8:00 AM after a 15 minutes rest period at day 0 (defined as the day of the start of azole antifungal therapy), 7 and 30 (or when patient discharged from the department). If the cortisol was between 138 and 500 nmol/L on day 30, we collected the results of the low-dose synacthen test, if available. In parallel, we collected the ACTH and dehydroepiandrosterone sulfate (SDHEA) levels. For each patient, we collected data concerning the hematological pathology (diagnosis and classification), the chemotherapy used for AML inductions and conditioning regimens for allogenic HSCT. Moreover, the antifungal prophylaxis used, its dosage, its daily dose and serum concentrations (as a surrogate of good compliance) were collected. The PCZ or VCZ overdose were defined by a concentration higher than 3.0 mg/L and 5.0 mg/L, respectively (11).

Definitions: According to the recommendations of the French Society of Endocrinology, we defined proven PAI as (1) a cortisol level under 138 nmol/L associated with a high ACTH level or (2) a cortisol level between 138 and 500 nmol/L with a lack of response to low-dose synacthen test (i.e a cortisol level lower than 500 umol/L following the test). In addition, we defined partially compensated PAI as a cortisol level between 138 and 500 nmol/L associated with an ACTH level higher than 52 pg/mL(40,42).

Statistical analysis: Data were quoted as the median [interquartile range (IQR)] or the frequency (percentage), as appropriate. Fisher's exact test or a chi-squared test and the Mann-

Whitney *U* signed-rank-test were used to compare categorical and continuous variable, respectively. We compared patients with partially compensated PAI with patients having normal adrenal function. Then, we compared patients with a decrease of cortisol level $\geq 30\%$ or $< 30\%$. Choosing a reduction in cortisol levels over 30% is an ambitious cut off, it is more than twice as strict as the coefficient of variability defined by Rico et al. (43). All statistical analyses were performed with R software. The threshold for statistical significance was set to $p < 0.05$.

Results

Characteristics of the study population

Between January and July 2020, a total of 27 patients with induction chemotherapy for AML or allogeneic HSCT fulfilled the inclusion criteria (Figure II). Three patients were excluded because they received corticosteroid therapy shortly before study's inclusion ($n = 2$) or the diagnosis of adrenal insufficiency at day 0 ($n = 1$). Another patient presented a low cortisol and ACTH, may corresponding to corticotherapy, so we did not consider the result on day 30. Our analysis therefore covered 24 patients. Among them, 19 (79%) were men and the median [IQR] age was 64 [58-67] years (Table IV).

Primary adrenal insufficiency during the follow-up

At day 0, median [IQR] cortisol level was 462,2 [386,3-560,1] nmol/L. Twenty-one (88%) patients had laboratory available data at day 7 and day 30. The median [IQR] cortisol level at day 7 and 30 were 578,9 [463,5-700,8] and 499,4 [430-670,4] nmol/L, respectively. Compared to day 0, cortisol level was significantly higher at day 7 ($p = 0.04$) and remained higher at day 30 ($p = 0.04$). Likewise, the SDHEA level significantly decreased at day 7, while the ACTH level did not vary during the follow-up (Table V and Figure III).

During the follow-up, no patient presented a cortisol level under 138 nmol/L. Fifteen (63%) patient had a cortisol level between 138 and 500 nmol/L. Among them, no patients had a positive low-dose Synacthen test but three had an ACTH level higher than 52 pg/mL (Table VI).

Patient with results compatible with partially compensated PAI did not have higher mean or maximal azole concentration and did not experiment more drug overdose compared to those without adrenal insufficiency. Likewise, the occurrence of hyperthermia (100 vs. 90%; $p > 0.99$), documented infection (33 vs. 24%; $p = 0,64$), admission in intensive care unit (67 vs. 28%; $p = 0,24$) or death (67 vs. 14%; $p = 0,1$) was similar between the two groups (Table VII).

Primary adrenal insufficiency according to antifungal azole and haematological malignancies

Respectively 11 (46%), 8 (33%) and 5 (21%) patients received PCZ, VCZ or both. The duration of treatment was 21 [13-24] days for PCZ and 21 [15-24] days for VCZ. We did not find intergroup difference concerning the diagnosis of proven or compatible with partially compensated PAI ($p=0.99$ and $p=0.99$, respectively) (Table VIII).

Twelve (50%) patients received induction chemotherapy for AML and 12 (50%) patients received allogenic HSCT. Again, the risk of proven or partially compensated PAI was not different between the two groups ($p=0.99$ and $p=0.99$, respectively) (Table IX).

Diagnosis of primary adrenal insufficiency in patients with a 30% decrease of cortisol level

Eight (33%) patients had a decrease of cortisol level $\geq 30\%$ during the follow-up (Supplementary Material 1). Antifungal prophylaxis by both PCZ and VCZ was more common in patients having a decrease of cortisol level $\geq 30\%$ compared to those without (50 vs. 6%; $p<0.05$). Mean and maximal azole concentrations and the number of patients having a drug overdose were similar between the two groups. There was no intergroup difference concerning the type of hematological malignancy or main outcomes, such as the occurrence of hyperthermia (88 vs. 94%; $p>0.99$), documented infection (25 vs. 25%; $p>0.99$), admission in intensive care unit (25 vs. 38%; $p=0.67$) or death (25 vs. 19%; $p>0.99$) (Table X). Six patients with a 30% decrease of cortisol level discontinued the azole prophylaxis during the follow-up. This led to an increase in cortisol level in one of them while the cortisol level remained low in the five other patients. Two patients had an increase of cortisolemia, during the prophylaxis, then normalized after antifungal was stopped (Figure IV).

Discussion

We did not demonstrate that antifungal prophylaxis causes PAI. Only one patient had a low cortisolemia after introducing antifungal and a low ACTH level, corresponding to a corticotropic insufficiency. This patient suffered from a graft vs host disease and have probably been treated by corticosteroids between D7 and D30. Because this patient fulfilled the inclusion criteria, we analyzed her results at day 0 and day 7, without concluding about any pathology. On the other hand, three patients had a certain partially PAI. Those patients had a trend to a higher ICU admission and death compared to those without adrenal insufficiency. Indeed, half of them have serious adverse events (according to the World Health Organization definition) because they were admitted to ICU and were died due to a refractory septic shock. Moreover,

about a third of patients had a 30% decrease in cortisol level and it was reversible in one case when the treatment was stopped. In consequence, the causality of azole prophylaxis inducing a decrease of cortisolemia was probable and possible in 1 and 5 patients, respectively.

The impact of the azole prophylaxis on plasma cortisol concentration is twofold – and in an antagonist way (Figure V). On the one hand, azole drugs directly inhibit the cortisol production by its action on adrenal glands leading to a decrease in cortisolemia. On the other hand, azole drugs may inhibit the hepatic cortisol metabolism leading to an increase in cortisolemia. Moreover, the cortisol negative feedback loop adds a further degree of complexity to the effect of azole prophylaxis. Nonetheless, we confess that dosage of cortisolemia remains an imprecise test to diagnose adrenal insufficiency, especially in patients with haematological malignancies, because many factors – including psychological stress induced by chemotherapy or infectious disease – modify its individual rate. It could be partially explaining the significant but transitory increase of cortisol level observed on day 7.

During prophylaxis with an azole antifungal, following our work, we may think that there is a decrease in steroidogenesis, which during an acute event (infection, decompensation, etc.), preclude a compensation to stress, explaining the occurrence of serious events in our patients.

It is possible that our results underestimate the impact of azole prophylaxis on cortisol. First, the use of azole prophylaxis in our study was short with a median of 21 days. Conversely, cases reports found in literature were treated longer (at least 2 months in Snaith *et al.*). Most of adrenal insufficiency were reversible when azole treatment is stopped (30,31). We can suppose that some of our patients – for whom the prophylaxis lasted less than 30 days – developed a mild and transient PAI with full recovery before day 30. Second, our patients received azole for antifungal prophylaxis and posology was lower than those used for curative therapy (e.g. 800 mg/d for PCZ). It is possible that a higher azole dosage would have revealed more PAI. Moreover, most of our patients received oral suspension of PCZ (mainly due to supply difficulty in delayed-release tablet), whose absorption is highly variable. It is demonstrated that proton pump inhibitors or anti-H2 agents interfere with PCZ oral suspension absorption, resulting in lower plasma concentration (44). Our results do not demonstrate a concentration-dependent effect of the impact of azole antifungals on cortisol level. Only 3 of the 24 patients experienced an overdose episode. It is therefore not excluded that the impact of treatment on cortisol levels may be observed more in the event of an overdose. These overdoses can be observed in cases

of hepatic impairment, drug interaction (e.g. ciclosporine or azithromycine), inflammatory syndrome but also, with regard to VCZ, in poor metabolizers with CYP2C19 (45).

Our study has some limitations: due to the retrospective design, it was not possible to rigorously plan laboratory tests (adrenal function test or azole antifungal concentration) leading to missing data. Moreover, some patients with PAI died before day 30 or before performing a low-dose synacthen test, which preclude determining whether the latter may be iatrogenic or of other aetiology.

Concerning strengths, we applied a large number of exclusion criteria which partly explains the small number of patients in our final analysis. Thus, we ensured that no patients had a pre-existing adrenal insufficiency by performing a cortisol level at day 0, before taking the azole drug for the first time. Patients having received corticosteroid therapy before first dosages were excluded, except for special cases: few patients who received 2 days of corticosteroid therapy (1 mg/kg/d prednisone equivalent) before allogeneic transplant were not excluded because a short corticosteroid therapy has no impact on ACTH secretion. All these patients had a normal ACTH dosage at day 0, allowing us to eliminate any bias. In addition, we avoided to include patients with drug interactions which could have interfered with steroidogenesis. Majority of chemotherapy used for the treatment of haematological malignancies have no effect on the secretion of cortisol, with exception of cytarabine. Intrathecal administration of this latter leads to secondary adrenal insufficiency but intravenous administration (as in the present study) seems to be safe (46). To note, we found three case of PAI in relation with the administration of busulfan, but only when combined with cyclophosphamide (47).

Conclusion

The occurrence PAI related to antifungal prophylaxis by PCZ and VCZ was not a frequent adverse effect in patients with hematological malignancies. Moreover, a significant number of patients had a reversible 30% decrease in cortisol level following azole prophylaxis. These results, pooled together, strongly suggest an effect of the azole prophylaxis on steroidogenesis. However, the impact on clinical outcomes remains to be clarified. Further prospective study is required to investigate effects of azole prophylaxis on the cortisol production and metabolism.

6. BIBLIOGRAPHIE

1. Papadimitriou A, Priftis KN. Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Neuroimmunomodulation*. 2009;16(5):265-71.
2. Allen MJ, Sharma S. *Physiology, Adrenocorticotrophic Hormone (ACTH)*. StatPearls Publishing ; 2020. p. 1-3
3. Chabre O, Goichot B, Zenaty D, Bertherat J. Group 1. Epidemiology of primary and secondary adrenal insufficiency: Prevalence and incidence, acute adrenal insufficiency, long-term morbidity and mortality. *Ann Endocrinol*. 2017;78(6):490-4.
4. Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, Barthel A, Don-Wauchope A, Hammer GD, et al. Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal Insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(2):364-89.
5. Castinetti F, Guignat L, Bouvattier C, Samara-Boustani D, Reznik Y. Group 4: Replacement therapy for adrenal insufficiency. *Ann Endocrinol*. 2017;78(6):525-34.
6. Sienkiewicz BM, Łapiński Ł, Wiela-Hojeńska A. Comparison of clinical pharmacology of voriconazole and posaconazole. *Contemp Oncol*. 2016;20(5):365-73.
7. Wong TY, Loo YS, Veettil SK, Wong PS, Divya G, Ching SM, et al. Efficacy and safety of posaconazole for the prevention of invasive fungal infections in immunocompromised patients: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Sci Rep*. 2020;10(1):14575.
8. Harrison N, Mitterbauer M, Tobudic S, Kalhs P, Rabitsch W, Greinix H, et al. Incidence and characteristics of invasive fungal diseases in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients: a retrospective cohort study. *BMC Infect Dis*. 2015;15:584.
9. Kontoyiannis DP, Marr KA, Park BJ, Alexander BD, Anaissie EJ, Walsh TJ, et al. Prospective surveillance for invasive fungal infections in hematopoietic stem cell transplant recipients, 2001-2006: overview of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET) Database. *Clin Infect Dis*. 2010;50(8):1091-100.
10. Liu Y-C, Chien S-H, Fan N-W, Hu M-H, Gau J-P, Liu C-J, et al. Incidence and risk factors of probable and proven invasive fungal infection in adult patients receiving allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *J Microbiol Immunol Infect*. 2016;49(4):567-74.
11. Maertens JA, Girmenia C, Brüggemann RJ, Duarte RF, Kibbler CC, Ljungman P, et al. European guidelines for primary antifungal prophylaxis in adult haematology patients: summary of the updated recommendations from the European Conference on Infections in Leukaemia. *J Antimicrob Chemother*. 2018;73(12):3221-30.

12. Ullmann AJ, Lipton JH, Vesole DH, Chandrasekar P, Langston A, Tarantolo SR, et al. Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease. *N Engl J Med.* 2007;356(4):335-47.
13. Girmenia C, Raiola AM, Piciocchi A, Algarotti A, Stanzani M, Cudillo L, et al. Incidence and outcome of invasive fungal diseases after allogeneic stem cell transplantation: a prospective study of the Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo (GITMO). *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014;20(6):872-80.
14. Gangneux J-P, El Cheikh J, Herbrecht R, Yakoub-Agha I, Quiniou J-B, Caillot D, et al. Systemic Antifungal Prophylaxis in Patients Hospitalized in Hematology Units in France: The AFHEM Cross-Sectional Observational Study. *Infect Dis Ther.* 2018;7(3):309-25.
15. DeFelice R, Johnson DG, Galgiani JN. Gynecomastia with ketoconazole. *Antimicrob Agents Chemother.* 1981;19(6):1073-4.
16. Pont A, Williams PL, Loose DS, Feldman D, Reitz RE, Bochra C, et al. Ketoconazole blocks adrenal steroid synthesis. *Ann Intern Med.* 1982;97(3):370-2.
17. Loose DS, Kan PB, Hirst MA, Marcus RA, Feldman D. Ketoconazole blocks adrenal steroidogenesis by inhibiting cytochrome P450-dependent enzymes. *J Clin Invest.* 1983;71(5):1495-9.
18. Kowal J. The effect of ketoconazole on steroidogenesis in cultured mouse adrenal cortex tumor cells. *Endocrinology.* 1983;112(4):1541-3.
19. Mortimer RH, Cannell GR, Thew CM, Galligan JP. Ketoconazole and plasma and urine steroid levels in Cushing's disease. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 1991;18(8):563-9.
20. Engelhardt D, Weber MM, Miksch T, Abedinpour F, Jaspers C. The influence of ketoconazole on human adrenal steroidogenesis: incubation studies with tissue slices. *Clin Endocrinol.* 1991;35(2):163-8.
21. Feldman D. Ketoconazole and other imidazole derivatives as inhibitors of steroidogenesis. *Endocr Rev.* 1986;7(4):409-20.
22. Pivonello R, De Leo M, Cozzolino A, Colao A. The Treatment of Cushing's Disease. *Endocr Rev.* 2015;36(4):385-486.
23. Castinetti F, Guignat L, Giraud P, Muller M, Kamenicky P, Drui D, et al. Ketoconazole in Cushing's disease: is it worth a try? *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(5):1623-30.
24. Santhana Krishnan SG, Cobbs RK. Reversible acute adrenal insufficiency caused by fluconazole in a critically ill patient. *Postgrad Med J.* 2006;82(971):e23.
25. Hoover WC, Britton LJ, Gardner J, Jackson T, Gutierrez H. Rapid onset of iatrogenic adrenal insufficiency in a patient with cystic fibrosis-related liver disease treated with

- inhaled corticosteroids and a moderate CYP3A4 inhibitor. *Ann Pharmacother.* 2011;45(7-8):e38.
26. St Clair K, Maguire JD. Role of fluconazole in a case of rapid onset ritonavir and inhaled fluticasone-associated secondary adrenal insufficiency. *Int J STD AIDS.* 2012;23(5):371-2.
 27. Albert SG, DeLeon MJ, Silverberg AB. Possible association between high-dose fluconazole and adrenal insufficiency in critically ill patients. *Crit Care Med.* 2001;29(3):668-70.
 28. Shibata S, Kami M, Kanda Y, Machida U, Iwata H, Kishi Y, et al. Acute adrenal failure associated with fluconazole after administration of high-dose cyclophosphamide. *Am J Hematol.* 2001;66(4):303-5.
 29. Pilmis B, Coignard-Biehler H, Jullien V, Hermine O, Touraine P, Lecuit M, et al. Iatrogenic Cushing's syndrome induced by posaconazole. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57(11):5727-8.
 30. Snaith J, Burns K, Kok J, Chen S, Cheung NW. A case of rhino-orbital mucormycosis in diabetes with haematogenous cerebral spread. *Med Mycol Case Rep.* 2016;13:22-4.
 31. Miller A, Brooks LK, Poola-Kella S, Malek R. Posaconazole-Induced Adrenal Insufficiency in a Case of Chronic Myelomonocytic Leukemia. *Case Rep Endocrinol.* 2018;2018:2170484.
 32. Pimentel J, Kapadia C, Newbern D, Shaibi G. Adrenal suppression secondary to interaction of combined inhaled corticosteroid and antifungal agent. *AACE Clin Case Rep.* 2018;4(4):e305-8.
 33. Duman AK, Fulco PP. Adrenal Insufficiency With Voriconazole and Inhaled/Intranasal Corticosteroids: Case Report and Systematic Review. *J Pharm Pract.* 2017;30(4):459-63.
 34. Araque DP, Zuniga G, Ayala AR. PRIMARY ADRENAL INSUFFICIENCY SECONDARY TO CHRONIC POSACONAZOLE USE. *AACE Clin Case Rep.* 2020;6(2):e62-4.
 35. Neofytos D, Horn D, Anaissie E, Steinbach W, Olyaei A, Fishman J, et al. Epidemiology and outcome of invasive fungal infection in adult hematopoietic stem cell transplant recipients: analysis of Multicenter Prospective Antifungal Therapy (PATH) Alliance registry. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2009;48(3):265-73.
 36. Koehler P, Hamprecht A, Bader O, Bekeredjian-Ding I, Buchheidt D, Doelken G, et al. Epidemiology of invasive aspergillosis and azole resistance in patients with acute leukaemia: the SEPIA Study. *Int J Antimicrob Agents.* 2017;49(2):218-23.

37. Chen L, Krekels EHJ, Verweij PE, Buil JB, Knibbe CAJ, Brüggemann RJM. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Posaconazole. *Drugs*. 2020;80(7):671-95.
38. Fleseriu M, Castinetti F. Updates on the role of adrenal steroidogenesis inhibitors in Cushing's syndrome: a focus on novel therapies. *Pituitary*. 2016;19(6):643-53.
39. Langner S, Staber PB, Neumeister P. Posaconazole in the management of refractory invasive fungal infections. *Ther Clin Risk Manag*. 2008;4(4):747-58.
40. Reznik Y, Barat P, Bertherat J, Bouvattier C, Castinetti F, Chabre O, et al. SFE/SFEDP adrenal insufficiency French consensus: Introduction and handbook. *Ann Endocrinol*. 2018;79(1):1-22.
41. Pazderska A, Pearce SH. Adrenal insufficiency - recognition and management. *Clin Med*. 2017;17(3):258-62.
42. Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder WW, Dungan K, et al.. *Endotext* éditeurs. South Dartmouth (MA): MDText; 2000. Disponible sur <https://www.endotext.org/>
43. Ricós C, Alvarez V, Cava F, García-Lario JV, Hernández A, Jiménez CV, et al. Current databases on biological variation: pros, cons and progress. *Scand J Clin Lab Invest*. 1999;59(7):491-500.
44. Jung DS, Tverdek FP, Kontoyiannis DP. Switching from posaconazole suspension to tablets increases serum drug levels in leukemia patients without clinically relevant hepatotoxicity. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(11):6993-5.
45. Stott KE, Hope WW. Therapeutic drug monitoring for invasive mould infections and disease: pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations. *J Antimicrob Chemother*. 2017;72(suppl_1):i12-8.
46. Yuan L, Sun L, Bo J, Wang Q, Zhao Y. Systemic and prophylactic intrathecal chemotherapy for primary adrenal lymphoma: A retrospective study of 20 case reports. *Medicine*. 2019;98(24):e15662.
47. Savas-Erdeve S, Berberoglu M, Siklar Z, Hacıhamdioglu B, Ocal G, Ertem M, et al. Primary adrenal insufficiency in a child after busulfan and cyclophosphamide-based conditioning for hematopoietic stem cell transplantation. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2011;24(9-10):853-5.

7. ANNEXES

Tableau I

Etiologies de l'insuffisance surrénalienne primaire.

Causes	Etiologies
Auto-immunes	Syndrome de Schmidt (association avec une thyroïdite d'Hashimoto) Polyendocrinopathie auto-immune type 1 ou 2 Auto-immune isolée
Génétiques	Blocs enzymatiques (hyperplasie congénitale des surrénales) Hypoplasie congénitale des surrénales (mutation de DAX1) Mutation inactivatrice du récepteur de l'ACTH
Infectieuses	Tuberculose Syphilis Virale (VIH, CMV, HSV,...) Trypanosomiase africaine Fongique
Hypoperfusion	Etat de choc (septique, hémorragique...) Méningite à méningocoque avec hémorragie bilatérale des surrénales Thrombose des veines surrénaliennes Coagulation intravasculaire disséminée, syndrome des anti-phospholipides
Néoplasiques	Lymphome bilatéral des surrénales Métastases avec localisation surrénale
Infiltratives	Sarcoïdose Amylose Hémochromatose
Iatrogènes	Kétoconazole Etomidate Rifampicine, phénobarbital Anti-CLTA4 Mitotane

Table II

Synthèse des recommandations de l'ECIL pour la prophylaxie antifongique chez les patients d'hématologie.

Situations	Agent antifongique (grade)
Leucémie aigüe – induction	Posaconazole (A-I) Voriconazole (B-II)
Allogreffe de CSH – avant prise de greffe	<i>Si faible risque d'infection fongique</i> Fluconazole (A-I) Posaconazole (B-II) Voriconazole (B-I) <i>Si haut risque d'infection fongique</i> Posaconazole (B-II) Voriconazole (B-I)
Allogreffe de CSH – après prise de greffe	Posaconazole (A-I) Voriconazole (B-I)

Table III

Insuffisance surrénalienne chez des patients traités par posaconazole ou voriconazole, revue de la littérature.

Références	Sexe (âge)	Indication	Molécule	Posologie	Voie	Durée	Symptômes	Cortisol (µg/dL) ¹	ACTH (pg/mL)	Test synacthène ²	Corticoïde
Snaith et col. (30)	F (44)	Infection à mucormycose	PCZ	300 mg/j	IV PO	2 mois	Hypoglycémie, hypotension artérielle	ND	ND	Pathologique	non
Miller et col. (31)	H (63)	Décitabine pour le traitement d'une LMMC	PCZ	300 mg/j	PO	3 mois	Altération de l'état général, vomissement	1,9	154,6	Pathologique	oui
Pimentel et col. (32)	F (9)	Immuno-depression chronique	PCZ	200 mg/j	PO	ND	Ostéoporose, asthénie, alopecie	<0,3	ND	Pathologique	oui
Araque et col. (34)	H (65)	Infection à mucormycose	PCZ	500 mg/j	PO	ND	Altération de l'état général, hypotension artérielle	0,4	3,4	ND	oui
Duman et col. (33)	F (61)	Aspergillose pulmonaire chronique	VCZ	400 mg/j	PO	5 mois	Prise de poids, Obésité faciotronculaire	<1,0	ND	ND	oui
Pilmis et col. (29)	F (51)	Aspergillose pulmonaire chronique	PCZ	300 mg/j	PO	12 mois	Prise de poids, Obésité faciotronculaire, glucosensibilité	0,3	3,0	Pathologique	oui

¹ Cortisolémie prélevée à 8h du matin. ² Un test au synacthène négatif signifie une cortisolémie inférieure à 500 nmol/l à 30 ou 60 minutes après l'injection intramusculaire ou intraveineuse de 250 mcg de synacthène. ACTH : hormone adrénocorticotrope, F : femme, H : homme, IV : intraveineux, ND : non disponible, PCZ: posaconazole, PO : per os, VCZ: voriconazole

Table IV

Characteristics of the study population.

Parameters	Study population n = 24
Age (years)	64 [58-67]
Male	19 (79)
Cardiovascular disease	
Diabetes	3 (12)
Hypertension	7 (29)
Obesity	6 (25)
Tobacco use	6 (25)
Haematological malignancy	
Induction therapy for AML	12 (50)
Allogeneic HSCT	12 (50)
Posaconazole uses	
Number of patients	16 (67)
Oral suspension	10 (63)
Delayed-release tablet	8 (50)
Intravenous solution	0 (0)
Dose (mg)	450 [300-600]
Minimal PCZ concentration (mg/L)	0,6 [0,4-0,6]
Mean PCZ concentration (mg/L)	0,8 [0,6-1,2]
Maximal PCZ concentration (mg/L)	1,1 [0,7-1,6]
PCZ overdose	1 (6)
Treatment duration (days)	21 [13-24]
Voriconazole uses	
Number of patients	13 (54)
Delayed-release tablet	4 (31)
Intravenous solution	13 (100)
Dose (mg/j)	600 [700-800]

Minimal VCZ concentration (mg/L)	1,8 [1,0-1,9]
Mean VCZ concentration (mg/L)	1,9 [1,5-2,0]
Maximal VCZ concentration (mg/L)	2,8 [1,7-3,8]
VCZ overdose	2 (15)
Treatment duration (days)	21 [15-24]
Multidrug use (PCZ + VCZ)	5 (21)
Outcomes	
Hyperthermia	23 (92)
Microbiologically documented Infection	7 (28)
ICU admission	9 (36)
Death	6 (24)

Results are quoted as median [IQR], n (%). AML: acute myeloid leukaemia, HSCT: hematopoietic stem cell transplantation, ICU: intensive care unit, PCZ: posaconazole, VCZ: voriconazole

Table V

Cortisol, ACTH and SDHEA levels during the follow-up.

Parameters	Day 0 n = 24	Day 7 n = 21	P	Day 30 n = 21	P
Cortisol level (nmol/L)	462,2 [386,3-560,1]	578,9 [463,5-700,8]	0,04	499,4 [430-670,4]	0,04
ACTH level (pg/mL)	27,6 [20,9-36,0]	26,7 [18,1-41,4]	0,70	31,0 [16,3-47]	0,63
SDHEA level (ug/L)	100,5 [52,6-133,7]	52,3 [43,2-84,5]	0,01	55,2 [29,6-101,9]	0,12

ACTH: adrenocorticotropic hormone, SDHEA: dehydroepiandrosterone sulfate.

Table VI

Diagnosis of adrenal insufficiency during the follow-up.

Parameters	n (%)
Cortisol level under 138 nmol/L	1 (4)
Cortisol level between 138-500 nmol/L	15 (63)
Positive synacthen test*	0 (0)
ACTH higher than 52 pg/mL*	3 (13)
Diagnosis of adrenal insufficiency	
Proven	0 (0)
Partially compensated	3 (13)

* only in patients with cortisol level between 138-500 nmol/L.

ACTH: adrenocorticotrophic hormone

Table VII

Comparison of patients with and without adrenal insufficiency.

Parameters	Proven and partially compensated adrenal insufficiency n = 3	No adrenal insufficiency n = 21	p
Haematological malignancies			
Induction chemotherapy for AML	2 (67)	10 (48)	>0,99
Allogenic HSCT	1 (33)	11 (52)	>0,99
Azole drugs			
PCZ	2 (67)	14 (66)	>0,99
Mean PCZ concentration (mg/L)	1,3 [1,2-1,5]	0,75 [0,5-1,1]	0,20
Maximal PCZ concentration (mg/L)	2,1 [1,7-2,6]	0,9 [0,6-1,5]	0,26
PCZ overdose	1 (33)	0 (0)	
VCZ	2 (67)	10 (48)	>0,99
Mean VCZ concentration (mg/L)	2,6 [2,1-3,0]	1,9 [1,3-2,0]	0,60
Maximal VCZ concentration (mg/L)	4,6 [4,2-5,0]	2,5 [1,8-3,4]	0,16
VCZ overdose	1 (33)	1 (5)	

Multidrug use (PCZ+VCZ)	1 (33)	4 (19)	>0,99
Hyperthermia	3 (100)	19 (90)	>0,99
Documented infection	1 (33)	5 (24)	0,64
ICU admission	2 (67)	6 (28)	0,25
Death	2 (67)	3 (14)	0,1

AML: acute myeloid leukaemia, HSCT: hematopoietic stem cell transplantation, ICU: intensive care unit, PCZ: posaconazole, VCZ, voriconazole

Table VIII

Adrenal insufficiency according to the azole antifungal agent.

Parameters	PCZ n = 11	VCZ n = 8	PCZ + VCZ n = 5	P
Cortisol level under 138 nmol/L	0 (0)	1 (13)	0 (0)	0.54
Cortisol level between 138-500 nmol/L	8 (73)	4 (50)	3 (60)	0.66
Positive low-dose synacthen test*	0 (0)	0 (0)	0 (0)	>0.99
ACTH higher than 52 pg/mL*	1 (9)	1 (13)	1 (20)	>0.99
Diagnosis of adrenal insufficiency				
Proven	0 (0)	0 (0)	0 (0)	>0,99
Partially compensated	1 (9)	1 (13)	1 (20)	>0.99

* only in patients with cortisol level between 138-500 nmol/L.

ACTH: adrenocorticotrophic hormone, PCZ: posaconazole, VCZ: voriconazole.

Table IX

Adrenal insufficiency according to the haematological malignancy.

Parameters	Induction chemotherapy for AML n = 12	Allogenic HSCT n = 12	P
Cortisol level under 138 nmol/L	0 (0)	1 (8)	>0.99
Cortisol level between 138-500 nmol/L	8 (67)	7 (58)	>0.99
Positive low-dose synacthen test*	0 (0)	0 (0)	>0.99
ACTH higher than 52 pg/mL*	2 (17)	1 (8)	>0.99
Diagnosis of adrenal insufficiency			
Proven	0 (0)	0 (0)	>0.99
Partially compensated	2 (17)	1 (8)	>0.99

* only in patients with cortisol level between 138-500 nmol/L.

ACTH: adrenocorticotrophic hormone, AML: acute myeloid leukaemia, HSCT: hematopoietic stem cell transplantation

Table X

Comparison of patients with and without a decrease of cortisol level higher than or equal to 30%.

Parameters	Decrease of cortisol level \geq 30% n = 8	Decrease of cortisol level < 30% n = 16	P
Haematological malignancies			
Induction chemotherapy for AML	4 (50)	8 (50)	>0,99
Allogenic HSCT	4 (50)	8 (50)	>0,99
Azole drugs			
PCZ	7 (88)	9 (56)	0,19
Mean PCZ concentration (mg/L)	0,8 [0,3-1,1]	1,14 [0,7-1,6]	0,15
Maximal PCZ concentration (mg/L)	0,9 [0,6-1,3]	1,3 [0,88-1,61]	0,30
PCZ overdose	0 (0)	1 (6)	
VCZ	5 (63)	8 (50)	0,67
Mean VCZ concentration (mg/L)	1,6 [1,2-2,0]	1,9 [1,7-2,0]	0,62
Maximal VCZ concentration (mg/L)	3,6 [2,9-3,8]	2,1 [1,8-3,4]	0,43
VCZ overdose	1 (12)	1 (6)	
Multidrug use (PCZ + VCZ)	4 (50)	1 (6)	0,03
Outcomes			

Hyperthermia	7 (88)	15 (94)	>0,99
Documented infection	2 (25)	4 (25)	>0,99
ICU admission	2 (25)	6 (38)	0,67
Death	2 (25)	3 (19)	>0,99

AML: acute myeloid leukaemia, HSCT: hematopoietic stem cell transplantation, ICU: intensive care unit, PCZ: posaconazole, VCZ, voriconazole.

FIGURE I

Schéma général de la synthèse du cortisol et effets des antifongiques azolés (exemple du kétoconazole).

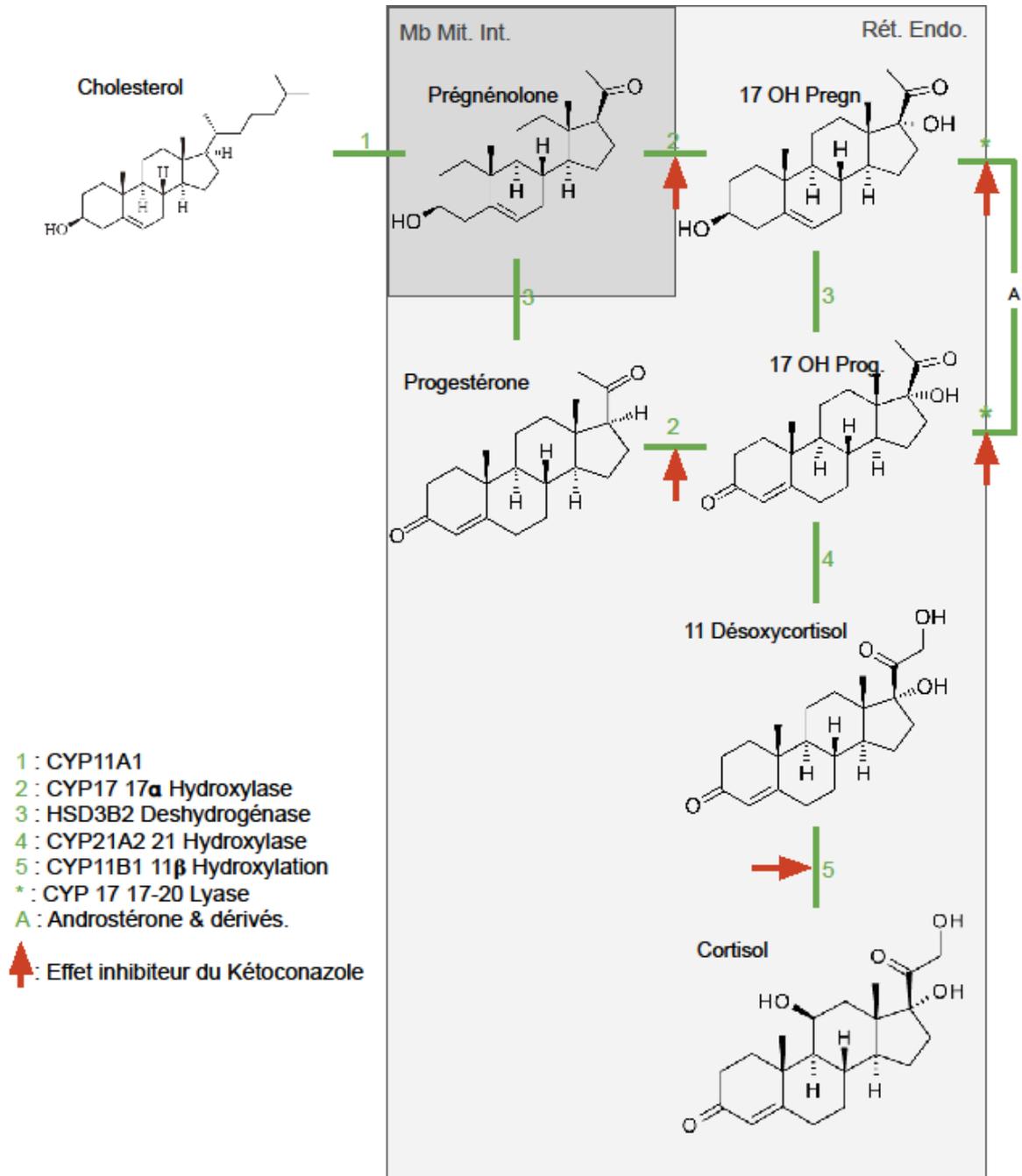


Figure II

Flow chart of the study population.

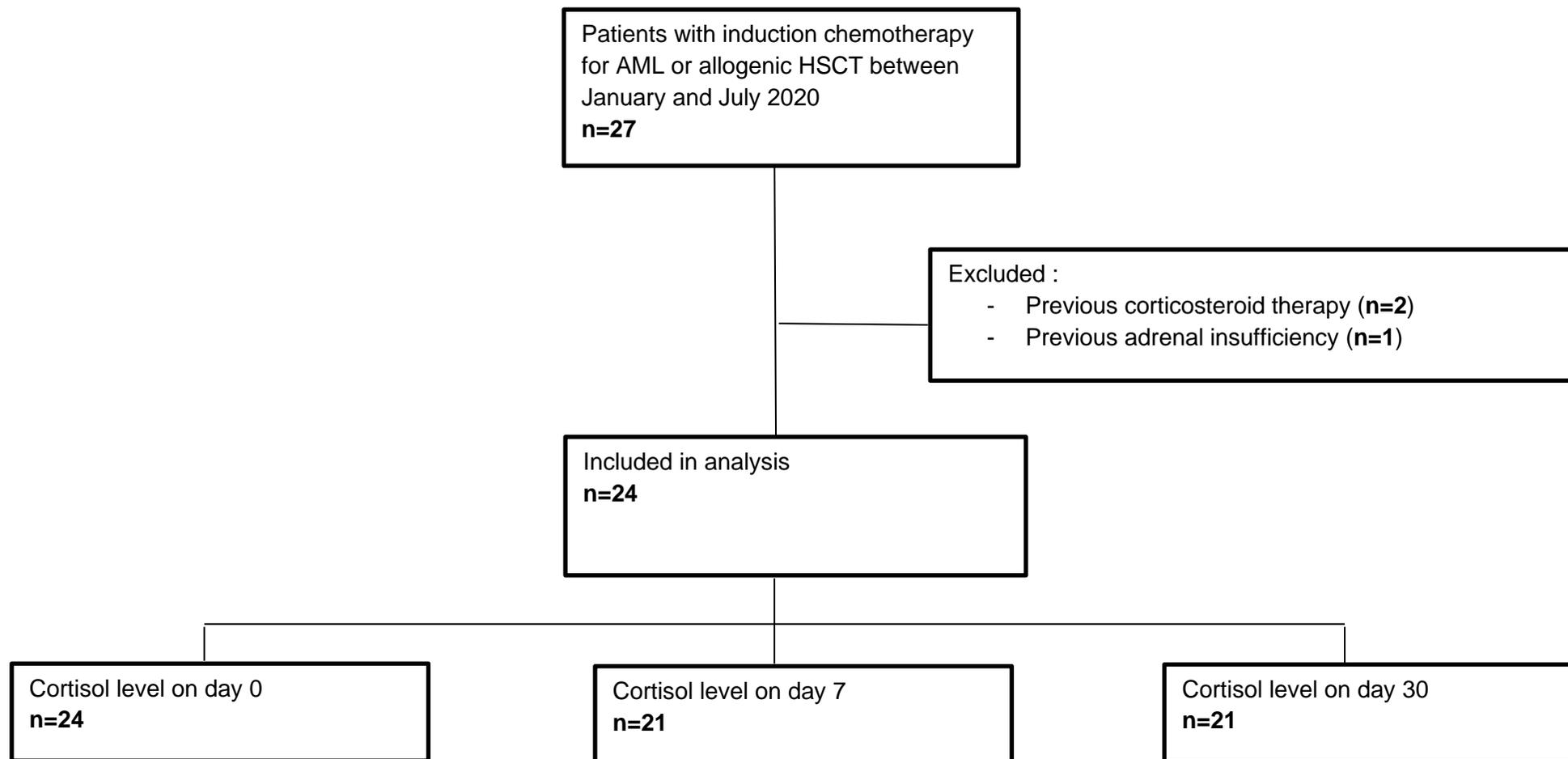


Figure III

Cortisol level during the follow-up.

ACTH: adrenocorticotrophic hormone, NS: non-significant, SDHEA: dehydroepiandrosterone sulfate. * $p < 0.05$

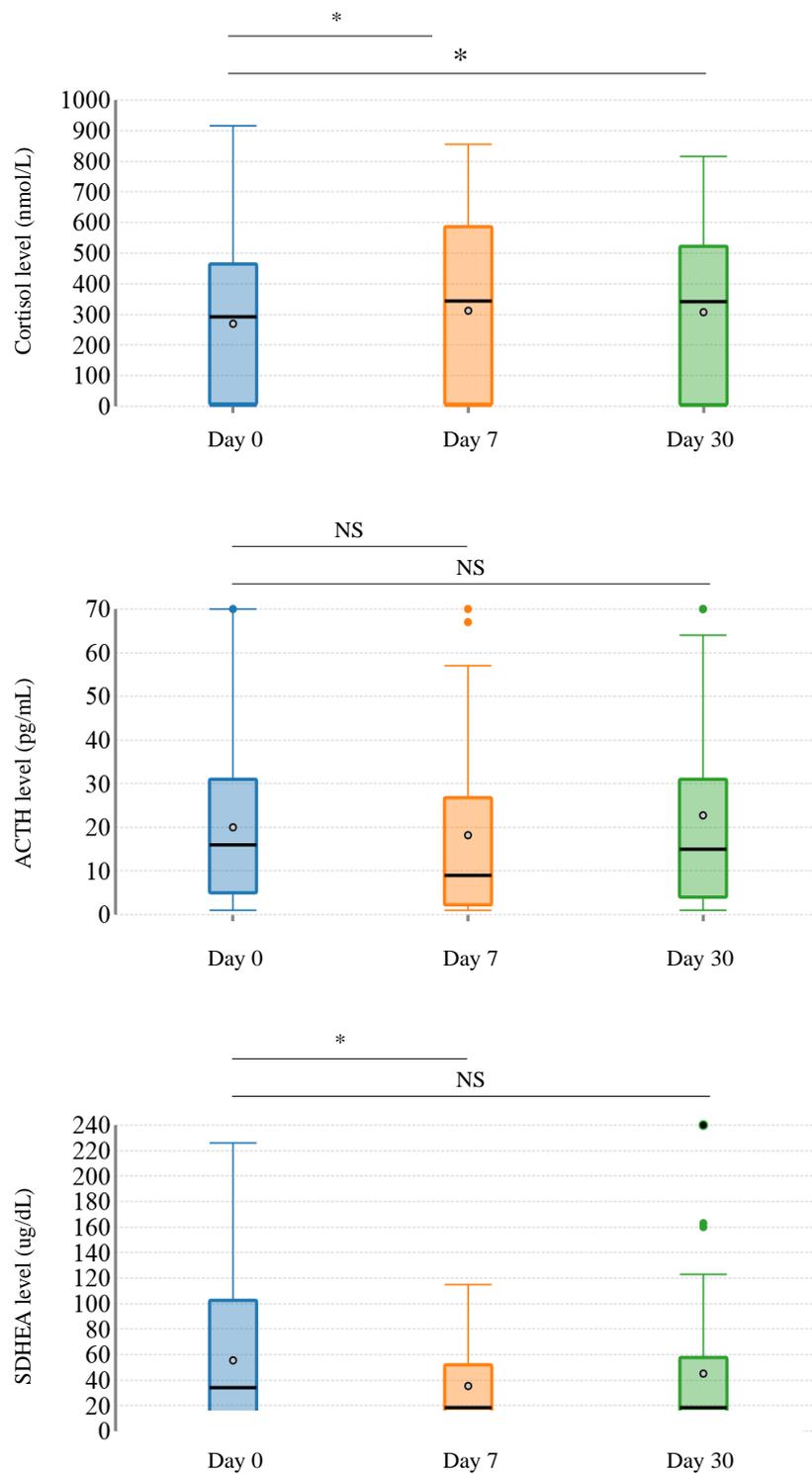
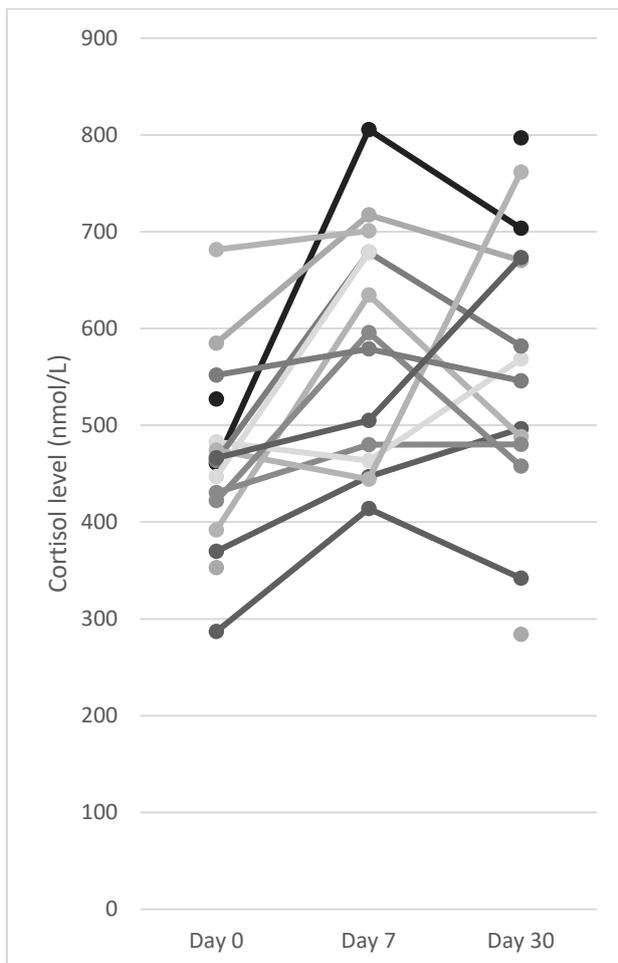


Figure IV

Panel a: time evolution of the cortisol level in patients without a 30% decrease of cortisol level induced by azole prophylaxis.

Panel b: time evolution of cortisol level in patients with a 30% decrease of cortisol level induced by azole prophylaxis. The patient with an increase in cortisol level when the treatment was stopped is shown in yellow.

Panel a



Panel b

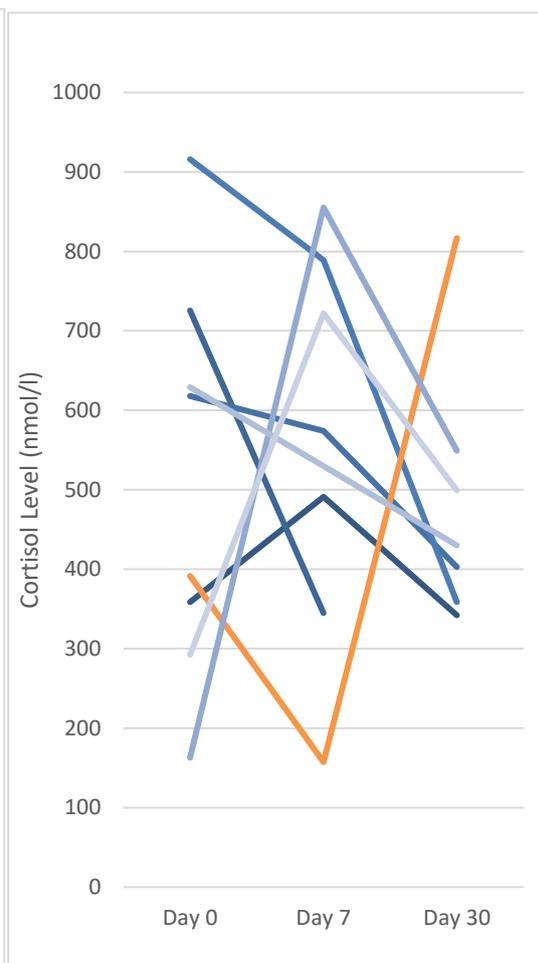
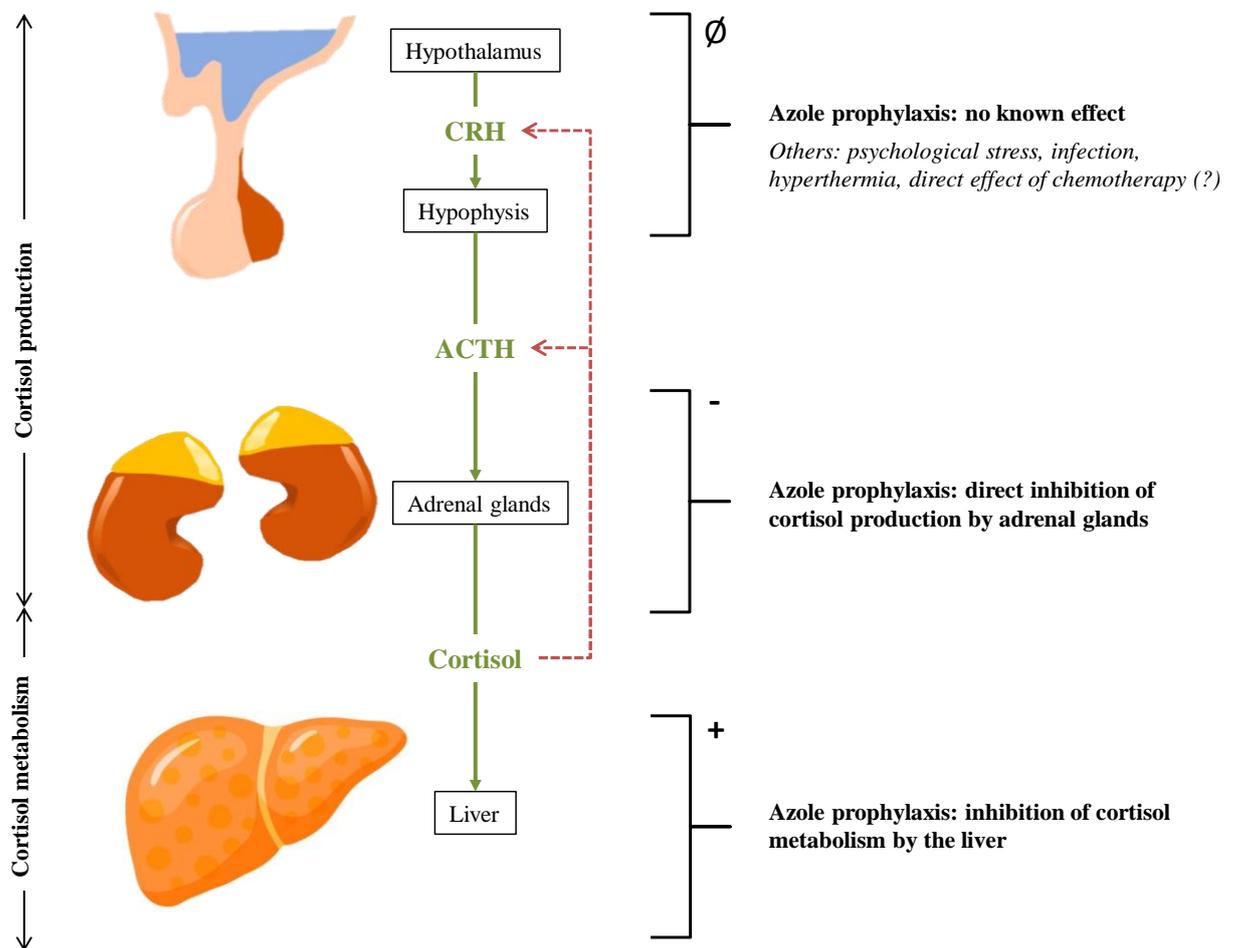


Figure V

Hypothesis concerning azole prophylaxis effects on the cortisol production and the plasma cortisol level.

In brief, different factors might increase the production of cortisol (and therefore increase the plasma cortisol level) in patients with hematological malignancies such as psychological stress, the occurrence of hyperthermia or infection. Moreover, azole prophylaxis could inhibit hepatic cortisol metabolism (and thus increase the plasma cortisol level). Conversely, azole prophylaxis directly inhibits the cortisol production by adrenal glands, leading to a decrease in the plasma cortisol concentration. The cortisol negative feedback loop adds a further degree of complexity to the effect of azole prophylaxis.



Supplementary Material 1

Détail de chaque patient ayant présenté une diminution de 30%, un cortisol <500 µmol/l à J30 ou une élévation supra physiologique d'ACTH.

Patient	Disease	Antifungal therapy	PCZ Residual (mg/L)		VCZ residual (mg/L)		Duration (days)	Cortisol decrease >30%	ACTH >52 pg/mL	Low-dose synacthen test	Outcomes			
			Med.	Max.	Med.	Max.					Hyperthermia	Infection	ICU admission	Death
#2	HSCT	PCZ + VCZ	0.3	0.3	2.0	3.6	18	Yes	No	Negative	Yes	No	No	No
#3	HSCT	VCZ	NA	NA	1.9	1.9	13	No	No	Negative	Yes	No	No	No
#4	HSCT	PCZ	0.9	1.3	NA	NA	22	No	No	Negative	Yes	Yes	Yes	No
#6	AML	PCZ + VCZ	1.0	1.3	3.5	3.8	24	Yes	Yes	NA	Yes	No	Yes	Yes
#7	HSCT	PCZ + VCZ	0.4	0.8	1.2	2.9	30	Yes	No	Corticoid therapy	No	No	No	No
#10	AML	VCZ	NA	NA	1.7	1.7	12	No	No	NA	Yes	No	No	No
#11	HSCT	VCZ	NA	NA	1.1	2.2	23	No	No	Negative	Yes	No	No	No
#12	HSCT	VCZ	NA	NA	1.7	1.9	35	Yes	No	Corticoid therapy	Yes	No	No	No
#13	AML	PCZ	0.8	0.9	NA	NA	25	Yes	No	NA	Yes	Yes	No	Yes

#15	AML	PCZ	1.7	3.0	NA	NA	22	No	Yes	NA	Yes	Yes	Yes	Yes
#17	HSCT	PCZ + VCZ	NA	0.5	NA	1.4	19	No	No	NA	Yes	No	No	No
#18	AML	PCZ	1.1	2.0	NA	NA	13	Yes	No	NA	Yes	Yes	Yes	No
#19	HSCT	PCZ + VCZ	0.2	0.4	0.7	1.5	23	Yes	No	NA	Yes	No	No	No
#20	AML	PCZ	1.1	1.4	NA	NA	20	Yes	No	Negative	Yes	No	No	No
#22	HSCT	VCZ	NA	NA	1.6	5.4	6	Yes	Yes	Negative	Yes	No	No	No

ACTH: adrenocorticotrophic hormone, AML: acute myeloid leukaemia, HSCT: hematopoietic stem cell transplantation, ICU: intensive care unit, NA: not available, PCZ: posaconazole, VCZ: voriconazole.

ETUDE DE LA FONCTION GLUCOCORTICOÏDE CHEZ LES PATIENTS TRAITES PAR ANTIFONGIQUES AZOLES EN HEMATOLOGIE

Introduction: Les patients recevant une chimiothérapie pour une leucémie aigüe myéloïde (LAM) ou une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) bénéficient d'une prophylaxie antifongique durant toute la durée de l'aplasie. L'objectif est de caractériser les effets d'une prophylaxie par posaconazole (PCZ) ou voriconazole (VCZ) sur la synthèse du cortisol chez les patients d'onco-hématologie.

Méthode: Etude rétrospective incluant tous les patients ayant reçu une prophylaxie par PCZ ou VCZ dans le cadre du traitement d'une LAM ou pour la réalisation d'une allogreffe de CSH. Les dosages plasmatiques de cortisol et ACTH ont été réalisés à J0, 7 et 30. Nous avons défini l'insuffisance surrénale primaire (ISP) avérée comme (1) une cortisolémie < 138 nmol/L et ACTH élevée ou (2) une cortisolémie comprise entre 138-500 nmol/L associé à un test synacthène positif. L'ISP partiellement compensée était définie comme un cortisolémie comprise entre 138-500 nmol/L associé à un taux d'ACTH > 52 pg/mL.

Résultats: 24 patients ont été analysés (12 LAM et 12 allogreffes de CSH). Au cours du suivi, aucun patient n'a présenté une ISP avérée et 15 (63%) patients avaient une cortisolémie comprise entre 138-500 nmol/L. Parmi eux, aucun n'a eu un test au synacthène positif mais trois (13%) avaient une ACTH augmentée compatible avec une ISP partiellement compensée. Il n'existait pas de différence significative concernant la survenue d'une infection, d'une hospitalisation en réanimation et le décès entre les patients avec ou sans ISP.

Conclusion: Nous n'avons pas retrouvé d'ISP chez les patients d'onco-hématologie suite à une prophylaxie antifongique par PCZ ou VCZ.

Mots clés: Antifongique azolé, insuffisance surrénale primaire, cortisol, hématologie.

EFFECTS OF AZOLE ANTIFUNGAL MEDICATIONS ON STEROIDOGENESIS IN PATIENTS WITH HEMATOLOGICAL MALIGNANCIES

Introduction: Azoles are considered the first choice for primary antifungal prophylaxis in induction chemotherapy for acute myeloid leukaemia (AML) and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). The aim of this study was to characterize the effects of posaconazole (PCZ) and voriconazole (VCZ) on steroidogenesis in these patients.

Methods: Retrospective study including all patients undergoing induction chemotherapy for AML or allogeneic HSCT and treated by PCZ or VCZ. Serum cortisol and ACTH level was collected at day 0, 7 and 30. We defined proven primary adrenal insufficiency (PAI) as (1) a cortisol level <138 nmol/L or (2) between 138-500 nmol/L associated with a negative synacthen test. We defined partially compensated PAI as a cortisol level between 138-500 nmol/L associated an ACTH level >52 pg/mL.

Results: 24 patients were analyzed (12 AML and 12 allogeneic HSCT). During the follow-up, no patient had a proven PAI but 15 (63%) had a cortisol level between 138-500 mmol/L. Among them, no patients had a positive synacthen test but 3 (13%) had an ACTH level >52 pg/mL compatible with a partially compensated PAI. The rate of documented infections, admission in intensive care unit or mortality were similar between the patients with or without PAI.

Conclusion: We did not find PSI in patients treated by antifungal prophylaxis with PCZ or VCZ during a hemopathy.

Keywords: azole antifungal therapy, primary adrenal insufficiency, cortisol, hematology.