

THESE
PRESENTEE POUR LE DIPLOME DE
DOCTEUR EN MEDECINE

Diplôme d'Etat

HEMATOLOGIE
option
MALADIES DU SANG

PAR

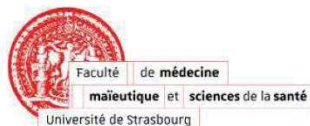
Anne ZILLIOX

Née le 30 décembre 1991 à STRASBOURG

**Les infections invasives à champignons
filamenteux dans les hémopathies lymphoïdes:
étude rétrospective de 348 cas.**

Président de thèse : Mr le Professeur Luc-Matthieu FORNECKER

Directeur de thèse : Mr le Professeur Raoul HERBRECHT



1
FACULTÉ DE MÉDECINE
(U.F.R. des Sciences Médicales)

- **Président de l'Université** M. DENEKEN Michel
- **Doyen de la Faculté** M. SIBILIA Jean
- **Assesseur du Doyen (13.01.10 et 08.02.11)** M. GOICHOT Bernard
- **Doyens honoraires : (1976-1983)** M. DORNER Marc
- **(1983-1989)** M. MANTZ Jean-Marie
- **(1989-1994)** M. VINCENDON Guy
- **(1994-2001)** M. GERLINGER Pierre
- **(2001-2011)** M. LUDES Bertrand
- **Chargé de mission auprès du Doyen** M. VICENTE Gilbert
- **Responsable Administratif** M. BITSCH Samuel

Edition OCTOBRE 2020
Année universitaire 2020-2021

**HOPITAUX UNIVERSITAIRES
DE STRASBOURG (HUS)**

Directeur général :
M. GALY Michaël



A1 - PROFESSEUR TITULAIRE DU COLLEGE DE FRANCE

MANDEL Jean-Louis

Chaire "Généétique humaine" (à compter du 01.11.2003)

A2 - MEMBRE SENIOR A L'INSTITUT UNIVERSITAIRE DE FRANCE (I.U.F.)

BAHRAM Séiamak
DOLLFUS Héléne

Immunologie biologique (01.10.2013 au 31.09.2018)
Généétique clinique (01.10.2014 au 31.09.2019)

A3 - PROFESSEUR(E)S DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (PU-PH)

PO218

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
ADAM Philippe P0001	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Hospitalisation des Urgences de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
AKLADIOS Cherif P0191	NRP6 CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
ANDRES Emmanuel P0002	RP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques / HC	53.01 Option : médecine Interne
ANHEIM Mathieu P0003	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou-CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
ARNAUD Laurent P0186	NRP6 NCS	• Pôle MIRNED - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	50.01 Rhumatologie
BACHELLIER Philippe P0004	RP6 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02 Chirurgie générale
BAHRAM Seiamak P0005	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil - Institut d'Hématologie et d'Immunologie / Hôpital Civil / Faculté	47.03 Immunologie (option biologique)
BALDAUF Jean-Jacques P0006	NRP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
BAUMERT Thomas P0007	NRP6 CS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Institut de Recherche sur les Maladies virales et hépatiques / Faculté	52.01 Gastro-entérologie ; hépatologie Option : hépatologie
Mme BEAU-FALLER Michèle M0007 / P0170	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
BEAUJEU Rémy P0008	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - CME / Activités transversales • Unité de Neuroradiologie interventionnelle / Hôpital de Hautepierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
BECMEUR François P0009	NRP6 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
BERNA Fabrice P0192	NRP6 CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie Option : Psychiatrie d'Adultes
BERTSCHY Gilles P0013	RP6 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie II / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
BIERRY Guillaume P0178	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie II - Neuroradiologie-imagerie ostéoarticulaire-Pédiatrie / Hôpital Hautepierre	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
BILBAULT Pascal P0014	RP6 CS	• Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service des Urgences médico-chirurgicales Adultes / Hôpital de Hautepierre	48.02 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : médecine d'urgence
BLANC Frédéric P0213	NRP6 NCS	- Pôle de Gériatrie - Service Evaluation - Gériatrie - Hôpital de la Robertsau	53.01 Médecine interne ; addictologie Option : gériatrie et biologie du vieillissement
BODIN Frédéric P0187	NRP6 NCS	• Pôle de Chirurgie Maxillo-faciale, morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Plastique et maxillo-faciale / Hôpital Civil	50.04 Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique ; Brûlologie
BONNEMAINS Laurent M0099 / P0215	NRP6 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 - Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
BONNOMET François P0017	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre inférieur / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
BOURCIER Tristan P0018	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
BOURGIN Patrice P0020	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie - Unité du Sommeil / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme BRIGAND Cécile P0022	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale

NHC = Nouvel Hôpital Civil HC = Hôpital Civil HP = Hôpital de Hautepierre PTM = Plateau technique de microbiologie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
BRUANT-RODIER Catherine P0023	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie Plastique et Maxillo-faciale / HP	50.04 Option : chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
Mme CAILLARD-OHLMANN Sophie P0171	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie
CASTELAIN Vincent P0027	NRP6 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital Hautepierre	48.02 Réanimation
CHAKFE Nabil P0029	NRP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire / Option : chirurgie vasculaire
CHARLES Yann-Philippe M0013 / P0172	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Chirurgie B / HC	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CHARLOUX Anne P0028	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
Mme CHARPIOT Anne P0030	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
Mme CHENARD-NEU Marie-Pierre P0041	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques (option biologique)
CLAVERT Philippe P0044	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre supérieur / HP	42.01 Anatomie (option clinique, orthopédie traumatologique)
COLLANGE Olivier P0193	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC	48.01 Anesthésiologie-Réanimation ; Médecine d'urgence (option Anesthésiologie-Réanimation - Type clinique)
CRIBIER Bernard P0045	NRP6 CS	• Pôle de Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
de BLAY de GAIX Frédéric P0048	RP6 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
de SEZE Jérôme P0057	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Centre d'investigation Clinique (CIC) - AX5 / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
DEBRY Christian P0049	RP6 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
DERUELLE Philippe P0199	RP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique; gynécologie médicale: option gynécologie-obstétrique
DIEMUNSCH Pierre P0051	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Hautepierre	48.01 Anesthésiologie-réanimation (option clinique)
Mme DOLLFUS-WALTMANN Hélène P0054	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepierre	47.04 Génétique (type clinique)
EHLINGER Matthieu P0188	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil Locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du membre inférieur / Hautepierre	50.02 Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
Mme ENTZ-WERLE Natacha P0059	NRP6 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
Mme FACCA Sybille P0179	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - SOS Main / Hôpital de Hautepierre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme FAFI-KREMER Samira P0060	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
FAITOT François P0216	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02 Chirurgie générale
FALCOZ Pierre-Emmanuel P0052	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
FORNECKER Luc-Matthieu P0208	NRP6 NCS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.01 Hématologie ; Transfusion Option : Hématologie
GALLIX Benoit P0214	NCS	• IHU - Institut Hospitalo-Universitaire - Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale
GANGI Afshin P0062	RP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GAUCHER David P0063	NRP6 NCS	• Pôle des Spécialités Médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
GENY Bernard P0064	NRP6 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
GEORG Yannick P0200	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire / Option : chirurgie vasculaire
GICQUEL Philippe P0065	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
GOICHOT Bernard P0066	NRP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et de nutrition / HP	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme GONZALEZ Maria P0067	NRP6 CS	• Pôle de Santé publique et santé au travail - Service de Pathologie Professionnelle et Médecine du Travail / HC	46.02 Médecine et santé au travail Travail
GOTTENBERG Jacques-Eric P0068	NRP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01 Rhumatologie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
HANNEDOUCHE Thierry P0071	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Dialyse / Nouvel Hôpital Civil	52.03 Néphrologie
HANSMANN Yves P0072	RP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / Nouvel Hôpital Civil	45.03 Option : Maladies infectieuses
Mme HELMS Julie M0114 / P0209	NRP6 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Médecine Intensive-Réanimation
HERBRECHT Raoul P0074	NRP6 CS	• Pôle d'Oncolo-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.01 Hématologie ; Transfusion
HIRSCH Edouard P0075	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie
IMPERIALE Alessio P0194	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
ISNER-HOROBETI Marie-Eve P0189	RP6 CS	• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 Médecine Physique et Réadaptation
JAULHAC Benoît P0078	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Méd.	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme JEANDIDIER Nathalie P0079	NRP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, diabète et nutrition / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme JESEL-MOREL Laurence P0201	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
KALTENBACH Georges P0081	RP6 CS	• Pôle de Gériatrie - Service de Médecine Interne - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau - Secteur Evaluation - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau	53.01 Option : gériatrie et biologie du vieillissement
Mme KESSLER Laurence P0084	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, Diabète, Nutrition et Addictologie / Méd. B / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
KESSLER Romain P0085	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
KINDO Michel P0195	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme KORGANOW Anne-Sophie P0087	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
KREMER Stéphane M0038 / P0174	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service Imagerie II - Neuroradio Ostéoarticulaire - Pédiatrie / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
KUHN Pierre P0175	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Néonatalogie et Réanimation néonatale (Pédiatrie II) / HP	54.01 Pédiatrie
KURTZ Jean-Emmanuel P0089	RP6 NCS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.02 Option : Cancérologie (clinique)
Mme LALANNE-TONGIO Laurence P0202	NRP6 CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie (Option : Addictologie)
LANG Hervé P0090	NRP6 NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
LAUGEL Vincent P0092	RP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 / Hôpital Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
Mme LEJAY Anne M0102 / P0217	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale cardiovasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de Transplantation rénale / NHC	51.04 Option : Chirurgie vasculaire
LE MINOR Jean-Marie P0190	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine - Service de Neuroradiologie, d'imagerie Ostéoarticulaire et interventionnelle/ Hôpital de Haute-pierre	42.01 Anatomie
LESSINGER Jean-Marc P0	RP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie générale et spécialisée / LBGS / NHC - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / Hôp. de Haute-pierre	82.00 Sciences Biologiques de Pharmacie
LIPSKER Dan P0093	NRP6 NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-vénérologie
LIVERNEAUX Philippe P0094	RP6 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - SOS Main / Hôpital de Haute-pierre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
MALOUF Gabriel P0203	NRP6 NCS	• Pôle d'Onco-hématologie - Service d'Oncologie médicale / ICANS	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie
MARK Manuel P0098	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Département Génomique fonctionnelle et cancer / IGBMC	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MARTIN Thierry P0099	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
Mme MASCAUX Céline P0210	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie ; Addictologie
Mme MATHELIN Carole P0101	NRP6 CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Unité de Sénologie / ICANS	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; Gynécologie Médicale

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
MAUVIEUX Laurent P0102	NRP6 CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Hautepierre - Institut d'Hématologie / Faculté de Médecine	47.01 Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
MAZZUCOTELLI Jean-Philippe P0103	NRP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
MERTES Paul-Michel P0104	RP6 CS	• Pôle d'Anesthésiologie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation chirurgicale / Nouvel Hôpital Civil	48.01 Option : Anesthésiologie-Réanimation (type mixte)
MEYER Nicolas P0105	NRP6 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / Hôpital Civil	46.04 Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication (option biologique)
MEZIANI Ferhat P0106	NRP6 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation
MONASSIER Laurent P0107	NRP6 CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Labo. de Neurobiologie et Pharmacologie cardio-vasculaire- EA7295 / Fac	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
MOREL Olivier P0108	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
MOULIN Bruno P0109	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Transplantation / Nouvel Hôpital Civil	52.03 Néphrologie
MUTTER Didier P0111	RP6 NCS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / NHC	52.02 Chirurgie digestive
NAMER Izzie Jacques P0112	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
NOEL Georges P0114	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de radiothérapie / ICANS	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option Radiothérapie biologique
NOLL Eric M0111 / PO218	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale SAMU-SMUR - Service Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale - HP	48.01 Anesthésiologie-Réanimation
OHANA Mickael P0211	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
OHLMANN Patrick P0115	RP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme OLLAND Anne P0204	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie Thoracique - Service de Chirurgie thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme PAILLARD Catherine P0180	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
PELACCIA Thierry P0205	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimation chirurgicales / SAMU-SMUR - Centre de formation et de recherche en pédagogie des sciences de la santé / Faculté	48.05 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : Médecine d'urgences
Mme PERRETTA Silvana P0117	NRP6 NCS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil	52.02 Chirurgie digestive
PESSAUX Patrick P0118	NRP6 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil	52.02 Chirurgie Digestive
PETIT Thierry P0119	CDp	• ICANS - Département de médecine oncologique	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
PIVOT Xavier P0206	NRP6 NCS	• ICANS - Département de médecine oncologique	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
POTTECHER Julien P0181	NRP6 CS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Hautepierre	48.01 Anesthésiologie-réanimation ; Médecine d'urgence (option clinique)
PRADIGNAC Alain P0123	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et nutrition / HP	44.04 Nutrition
PROUST François P0182	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Hautepierre	49.02 Neurochirurgie
Pr RAUL Jean-Sébastien P0125	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et NHC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
REIMUND Jean-Marie P0126	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépto-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Option : Gastro-entérologie
Pr RICCI Roméo P0127	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Département Biologie du développement et cellules souches / IGBMC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
ROHR Serge P0128	NRP6 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
Mme ROSSIGNOL-BERNARD Sylvie P0196	NRP6 NCS	• Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
ROUL Gérard P0129	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme ROY Catherine P0140	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (opt clinique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
SANANES Nicolas P0212	NRP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique : gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
SAUER Arnaud P0183	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
SAULEAU Erik-André P0184	NRP6 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Santé Publique / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / HC	46.04 Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication (option biologique)
SAUSSINE Christian P0143	RP6 CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
Mme SCHATZ Claude P0147	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
SCHNEIDER Francis P0144	NRP6 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de HautePierre	48.02 Réanimation
Mme SCHRÖDER Carmen P0185	NRP6 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychothérapie pour Enfants et Adolescents / Hôpital Civil	49.04 Pédopsychiatrie ; Addictologie
SCHULTZ Philippe P0145	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
SERFATY Lawrence P0197	NRP6 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépatogastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Gastro-entérologie ; Hépatologie ; Addictologie Option : Hépatologie
SIBILIA Jean P0146	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital HautePierre	50.01 Rhumatologie
STEIB Jean-Paul P0149	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Hôpital de HautePierre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
STEPHAN Dominique P0150	NRP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service des Maladies vasculaires - HTA - Pharmacologie clinique / NHC	51.04 Option : Médecine vasculaire
THAVEAU Fabien P0152	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Option : Chirurgie vasculaire
Mme TRANCHANT Christine P0153	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de HautePierre	49.01 Neurologie
VEILLON Francis P0155	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie 1 - Imagerie viscérale, ORL et mammaire / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
VELTEN Michel P0156	NRP6 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Département de Santé Publique / Secteur 3 - Epidémiologie et Economie de la Santé / Hôpital Civil • Laboratoire d'Epidémiologie et de santé publique / HC / Fac de Médecine	46.01 Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
VETTER Denis P0157	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	52.01 Option : Gastro-entérologie
VIDALHET Pierre P0158	NRP6 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
VIVILLE Stéphane P0159	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Pathologies tropicales / Fac. de Médecine	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VOGEL Thomas P0160	NRP6 CS	• Pôle de Gériatrie - Service de soins de suite et réadaptation gériatrique / Hôpital de la Robertsau	51.01 Option : Gériatrie et biologie du vieillissement
WEBER Jean-Christophe Pierre P0162	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne / Nouvel Hôpital Civil	53.01 Option : Médecine Interne
WOLF Philippe P0207	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Générale et de Transplantations multiorganes / HP - Coordonnateur des activités de prélèvements et transplantations des HU	53.02 Chirurgie générale
Mme WOLFF Valérie P0001	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - Unité Neurovasculaire / Hôpital de HautePierre	49.01 Neurologie

HC : Hôpital Civil - HP : Hôpital de HautePierre - NHC : Nouvel Hôpital Civil

* : CS (Chef de service) ou NCS (Non Chef de service hospitalier) Cspi : Chef de service par intérim CSp : Chef de service provisoire (un an)

CU : Chef d'unité fonctionnelle

P6 : Pôle

RP6 (Responsable de Pôle) ou NRP6 (Non Responsable de Pôle)

Cons. : Consultanat hospitalier (poursuite des fonctions hospitalières sans chefferie de service) Dir : Directeur

(1) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2018

(7) Consultant hospitalier (pour un an) éventuellement renouvelable --> 31.08.2017

(3)

(5) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2019

(8) Consultant hospitalier (pour une 2ème année) --> 31.08.2017

(6) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2017

(9) Consultant hospitalier (pour une 3ème année) --> 31.08.2017

A4 - PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
CALVEL Laurent	NRPô CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO Service de Soins palliatifs / NHC	46.05 Médecine palliative
HABERSETZER François	CS	• Pôle Hépato-digestif Service de Gastro-Entérologie - NHC	52.01 Gastro-Entérologie
MIYAZAKI Toru		• Pôle de Biologie Laboratoire d'Immunologie Biologique / HC	
SALVAT Eric	CS	• Pôle Tête-Cou Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur / HP	

MO135	B1 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (MCU-PH)		
--------------	---	--	--

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités	
AGIN Arnaud M0001		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01	Biophysique et Médecine nucléaire
Mme ANTAL Maria Cristina M0003		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hautepierre • Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.02	Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
Mme ANTONI Delphine M0109		• Pôle d'Imagerie - Service de Radiothérapie / ICANS	47.02	Cancérologie ; Radiothérapie
Mme AYME-DIETRICH Estelle M0117		• Pôle de Pharmacologie - Unité de Pharmacologie clinique / Faculté de Médecine	48.03	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie Option : pharmacologie fondamentale
Mme BIANCALANA Valérie M0008		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04	Génétique (option biologique)
BLONDET Cyrille M0091		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01	Biophysique et médecine nucléaire (option clinique)
BOUSIGES Olivier M0092		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01	Biochimie et biologie moléculaire
Mme BUND Caroline M0129		• Pôle d'Imagerie - Service de médecine nucléaire et imagerie moléculaire / ICANS	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
CARAPITO Raphaël M0113		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03	Immunologie
CAZZATO Roberto M0118		• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / NHC	43.02	Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
Mme CEBULA Hélène M0124		• Pôle Tête-Cou - Service de Neurochirurgie / HP	49.02	Neurochirurgie
CERALINE Jocelyn M0012		• Pôle de Biologie - Département de Biologie structurale Intégrative / IGBMC	47.02	Cancérologie ; Radiothérapie (option biologique)
CHOQUET Philippe M0014		• Pôle d'Imagerie - UF6237 - Imagerie Préclinique / HP	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
COLLONGUES Nicolas M0016		• Pôle Tête et Cou-CETD - Centre d'Investigation Clinique / NHC et HP	49.01	Neurologie
DALI-YOUCHEF Ahmed Nassim M0017		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC	44.01	Biochimie et biologie moléculaire
DELHORME Jean-Baptiste M0130		• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02	Chirurgie générale
DEVYS Didier M0019		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04	Génétique (option biologique)
Mme DINKELACKER Véra M0131		• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01	Neurologie
DOLLÉ Pascal M0021		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01	Biochimie et biologie moléculaire
Mme ENACHE Irina M0024		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / IGBMC	44.02	Physiologie
Mme FARRUGIA-JACAMON Audrey M0034		• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et HC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03	Médecine Légale et droit de la santé
FILISSETTI Denis M0025	CS	• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Faculté	45.02	Parasitologie et mycologie (option biologique)
FOUCHER Jack M0027		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	44.02	Physiologie (option clinique)
GANTNER Pierre M0132		• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01	Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie- Virologie biologique
GRILLON Antoine M0133		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Méd.	45.01	Option : Bactériologie -virologie (biologique)
GUERIN Eric M0032		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03	Biologie cellulaire (option biologique)
GUFFROY Aurélien M0125		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine interne et d'Immunologie clinique / NHC	47.03	Immunologie (option clinique)
Mme HARSAN-RASTEI Laura M0119		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
HUBELE Fabrice M0033		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS - Service de Biophysique et de Médecine Nucléaire / NHC	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
JEHL François M0035		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01	Option : Bactériologie -virologie (biologique)
KASTNER Philippe M0089		• Pôle de Biologie - Département Génomique fonctionnelle et cancer / IGBMC	47.04	Génétique (option biologique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme KEMMEL Véronique M0036		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
KOCH Guillaume M0126		- Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine	42.01 Anatomie (Option clinique)
Mme KRASNY-PACINI Agata M0134		• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 Médecine Physique et Réadaptation
Mme LAMOUR Valérie M0040		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme LANNES Béatrice M0041		• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine • Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
LAVAUX Thomas M0042		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire
LENORMAND Cédric M0103		• Pôle de Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
Mme LETSCHER-BRU Valérie M0045		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
LHERMITTE Benoît M0115		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques
LUTZ Jean-Christophe M0046		• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Plastique et Maxillo-faciale / Hôpital Civil	55.03 Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
MEYER Alain M0093		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
MIGUET Laurent M0047		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hôpital de Hautepierre et NHC	44.03 Biologie cellulaire (type mixte : biologique)
Mme MOUTOU Céline ép. GUNTNER M0049	CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic préimplantatoire / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MULLER Jean M0050		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme NICOLAE Alina M0127		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et Cytologie Pathologiques (Option Clinique)
Mme NOURRY Nathalie M0011		• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Pathologie professionnelle et de Médecine du travail - HC	46.02 Médecine et Santé au Travail (option clinique)
PENCREAC'H Erwan M0052		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / Nouvel Hôpital Civil	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
PFAFF Alexander M0053		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie
Mme PITON Amélie M0094		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
Mme PORTER Louise M0135		• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepierre	47.04 Génétique (type clinique)
PREVOST Gilles M0057		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme RADOSAVLJEVIC Mirjana M0058		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
Mme REIX Nathalie M0095		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC - Service de Chirurgie / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
ROGUE Patrick (cf. A2) M0060		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie Générale et Spécialisée / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire (option biologique)
Mme ROLLAND Delphine M0121		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hautepierre	47.01 Hématologie ; transfusion (type mixte : Hématologie)
ROMAIN Benoît M0061		• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
Mme RUPPERT Elisabeth M0106		• Pôle Tête et Cou - Service de Neurologie - Unité de Pathologie du Sommeil / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme SABOU Alina M0096		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS - Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme SCHEIDECKER Sophie M0122		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique
SCHRAMM Frédéric M0068		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme SOLIS Morgane M0123		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital de Haute-pierre	45.01 Bactériologie-Virologie ; hygiène hospitalière Option : Bactériologie-Virologie
Mme SORDET Christelle M0069		• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Haute-pierre	50.01 Rhumatologie
TALHA Samy M0070		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option clinique)
Mme TALON Isabelle M0039		• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Haute-pierre	54.02 Chirurgie infantile
TELETIN Marius M0071		• Pôle de Biologie - Service de Biologie de la Reproduction / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VALLAT Laurent M0074		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie Biologique - Hôpital de Haute-pierre	47.01 Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
Mme VELAY-RUSCH Aurélie M0128		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital Civil	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
Mme VILLARD Odile M0076		• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Fac	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme WOLF Michèle M0010		• Chargé de mission - Administration générale - Direction de la Qualité / Hôpital Civil	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
Mme ZALOSZYC Ariane ép. MARCANTONI M0116		• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
ZOLL Joffrey M0077		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / HC	44.02 Physiologie (option clinique)

B2 - PROFESSEURS DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Pr BONAHE Christian	P0166	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des techniques
---------------------	-------	---	---

B3 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Mr KESSEL Nils		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mr LANDRE Lionel		ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine	69. Neurosciences
Mme THOMAS Marion		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mme SCARFONE Marianna	M0082	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques

C - ENSEIGNANTS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

C1 - PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

Pr Ass. GRIES Jean-Luc	M0084	Médecine générale (01.09.2017)
Pr GUILLOU Philippe	M0089	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)
Pr HILD Philippe	M0090	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)
Dr ROUGERIE Fabien	M0097	Médecine générale (01.09.2014 au 31.08.2017)

C2 - MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE - TITULAIRE

Dr CHAMBE Juliette	M0108	53.03 Médecine générale (01.09.2015)
Dr LORENZO Mathieu		

C3 - MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

Dr BREITWILLER-DUMAS Claire		Médecine générale (01.09.2016 au 31.08.2019)
Dr GROS-BERTHOU Anne	M0109	Médecine générale (01.09.2015 au 31.08.2018)
Dr SANSELME Anne-Elisabeth		Médecine générale
Dr SCHMITT Yannick		Médecine générale

D - ENSEIGNANTS DE LANGUES ETRANGERES

D1 - PROFESSEUR AGREGE, PRAG et PRCE DE LANGUES

Mme ACKER-KESSLER Pia	M0085	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.03)
Mme CANDAS Peggy	M0086	Professeure agrégée d'Anglais (depuis le 01.09.99)
Mme SIEBENBOUR Marie-Noëlle	M0087	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.11)
Mme JUNGER Nicole	M0088	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.09)
Mme MARTEN Susanne	M0098	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.14)

E - PRATICIENS HOSPITALIERS - CHEFS DE SERVICE NON UNIVERSITAIRES

Dr ASTRUC Dominique	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Réanimation pédiatrique spécialisée et de surveillance continue / Hôpital de Haute-pierre
Dr DE MARCHI Martin	• Pôle Oncologie médico-chirurgicale et d'Hématologie - Service d'Oncologie Médicale / ICANS
Mme Dre GERARD Bénédicte	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre GOURIEUX Bénédicte	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Service de Pharmacie-Stérilisation / Nouvel Hôpital Civil
Dr KARCHER Patrick	• Pôle de Gériatrie - Service de Soins de suite de Longue Durée et d'hébergement gériatrique / EHPAD / Hôpital de la Robertsau
Mme Dre LALLEMAN Lucie	• Pôle Urgences - SAMU67 - Médecine Intensive et Réanimation - Permanence d'accès aux soins de santé - La Boussole (PASS)
Dr LEFEBVRE Nicolas	• Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie - Hygiène (SMO) - Service des Maladies Infectieuses et Tropicales / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre LICHTBLAU Isabelle	• Pôle de Biologie - Laboratoire de biologie de la reproduction / CMCO de Schiltigheim
Mme Dre MARTIN-HUNYADI Catherine	• Pôle de Gériatrie - Secteur Evaluation / Hôpital de la Robertsau
Dr NISAND Gabriel	• Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service de Santé Publique - DIM / Hôpital Civil
Mme Dre PETIT Flore	• Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie - Hygiène (SMO) - UCSA
Dr PIRRELLO Olivier	Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / CMCO
Dr REY David	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - «Le trait d'union» - Centre de soins de l'infection par le VIH / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre RONDE OUSTEAU Cécile	• Pôle Locomax - Service de Chirurgie Séptique / Hôpital de Haute-pierre
Mme Dre RONGIERES Catherine	• Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique - Centre Clinico Biologique d'AMP / CMCO
Dr TCHOMAKOV Dimitar	• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service des Urgences Médico-Chirurgicales pédiatriques / Hôpital de Haute-pierre
Mme Dre WEISS Anne	• Pôle Urgences - SAMU67 - Médecine Intensive et Réanimation - SAMU

F1 - PROFESSEURS ÉMÉRITES

- o **de droit et à vie** (membre de l'Institut)
 - CHAMBON Pierre (Biochimie et biologie moléculaire)
 - MANDEL Jean-Louis (Génétique et biologie moléculaire et cellulaire)
- o *pour trois ans (1er septembre 2018 au 31 août 2021)*
 - Mme DANION-GRILLIAT Anne (Pédopsychiatrie, addictologie)
- o *pour trois ans (1er avril 2019 au 31 mars 2022)*
 - Mme STEIB Annick (Anesthésie, Réanimation chirurgicale)
- o *pour trois ans (1er septembre 2019 au 31 août 2022)*
 - DUFOUR Patrick (Cancérologie clinique)
 - NISAND Israël (Gynécologie-obstétrique)
 - PINGET Michel (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques)
 - Mme QUOIX Elisabeth (Pneumologie)
- o *pour trois ans (1er septembre 2020 au 31 août 2023)*
 - BELLOCQ Jean-Pierre (Service de Pathologie)
 - DANION Jean-Marie (Psychiatrie)
 - KEMPF Jean-François (Chirurgie orthopédique et de la main)
 - KOPFERSCHMITT Jacques (Urgences médico-chirurgicales Adultes)

Lc

F2 - PROFESSEUR des UNIVERSITES ASSOCIE (mi-temps)

M. SOLER Luc CNU-31 IRCAD (01.09.2009 - 30.09.2012 / renouvelé 01.10.2012-30.09.2015-30.09.2021)

F3 - PROFESSEURS CONVENTIONNÉS* DE L'UNIVERSITE

Pr CHARRON Dominique	(2019-2020)
Pr KINTZ Pascal	(2019-2020)
Pr LAND Walter G.	(2019-2020)
Pr MAHE Antoine	(2019-2020)
Pr MASTELLI Antoine	(2019-2020)
Pr REIS Jacques	(2019-2020)
Pre RONGIERES Catherine	(2019-2020)

(* 4 années au maximum)

G1 - PROFESSEURS HONORAIRES

ADLOFF Michel (Chirurgie digestive) / 01.09.94	KURTZ Daniel (Neurologie) / 01.09.98
BABIN Serge (Orthopédie et Traumatologie) / 01.09.01	LANG Gabriel (Orthopédie et traumatologie) / 01.10.98
BAREISS Pierre (Cardiologie) / 01.09.12	LANG Jean-Marie (Hématologie clinique) / 01.09.11
BATZENSCHLAGER André (Anatomie Pathologique) / 01.10.95	LANGER Bruno (Gynécologie) / 01.11.19
BAUMANN René (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.10	LEVY Jean-Marc (Pédiatrie) / 01.10.95
BERGERAT Jean-Pierre (Cancérologie) / 01.01.16	LONSDORFER Jean (Physiologie) / 01.09.10
BERTHEL Marc (Gériatrie) / 01.09.18	LUTZ Patrick (Pédiatrie) / 01.09.16
BIENTZ Michel (Hygiène Hospitalière) / 01.09.04	MAILLOT Claude (Anatomie normale) / 01.09.03
BLICKLE Jean-Frédéric (Médecine Interne) / 15.10.17	MAITRE Michel (Biochimie et biol. moléculaire) / 01.09.13
BLOCH Pierre (Radiologie) / 01.10.95	MANDEL Jean-Louis (Génétique) / 01.09.16
BOEHM-BURGER Nelly (Histologie) / 01.09.20	MANGIN Patrice (Médecine Légale) / 01.12.14
BOURJAT Pierre (Radiologie) / 01.09.03	MANTZ Jean-Marie (Réanimation médicale) / 01.10.94
BOUSQUET Pascal (Pharmacologie) / 01.09.19	MARESCAUX Christian (Neurologie) / 01.09.19
BRECHENMACHER Claude (Cardiologie) / 01.07.99	MARESCAUX Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.16
BRETTES Jean-Philippe (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.10	MARK Jean-Joseph (Biochimie et biologie cellulaire) / 01.09.99
BURGHARD Guy (Pneumologie) / 01.10.86	MESSER Jean (Pédiatrie) / 01.09.07
BURSZTEJN Claude (Pédopsychiatrie) / 01.09.18	MEYER Christian (Chirurgie générale) / 01.09.13
CANTINEAU Alain (Médecine et Santé au travail) / 01.09.15	MEYER Pierre (Biostatistiques, informatique méd.) / 01.09.10
CAZENAVE Jean-Pierre (Hématologie) / 01.09.15	MINCK Raymond (Bactériologie) / 01.10.93
CHAMPY Maxime (Stomatologie) / 01.10.95	MONTEIL Henri (Bactériologie) / 01.09.11
CHAUVIN Michel (Cardiologie) / 01.09.18	MORAND Georges (Chirurgie thoracique) / 01.09.09
CHELLY Jameledine (Diagnostic génétique) / 01.09.20	MOSSARD Jean-Marie (Cardiologie) / 01.09.09
CINQUALBRE Jacques (Chirurgie générale) / 01.10.12	OUDET Pierre (Biologie cellulaire) / 01.09.13
CLAVERT Jean-Michel (Chirurgie infantile) / 31.10.16	PASQUALI Jean-Louis (Immunologie clinique) / 01.09.15
COLLARD Maurice (Neurologie) / 01.09.00	PATRIS Michel (Psychiatrie) / 01.09.15
CONRAUX Claude (Oto-Rhino-Laryngologie) / 01.09.98	Mme PAULI Gabrielle (Pneumologie) / 01.09.11
CONSTANTINESCO André (Biophysique et médecine nucléaire) / 01.09.11	PINGET Michel (Endocrinologie) / 01.09.19
DIETEMANN Jean-Louis (Radiologie) / 01.09.17	POTTECHER Thierry (Anesthésie-Réanimation) / 01.09.18
DOFFOEL Michel (Gastroentérologie) / 01.09.17	REYS Philippe (Chirurgie générale) / 01.09.98
DUCLOS Bernard (Hépatogastro-Hépatologie) / 01.09.19	RITTER Jean (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.02
DUPEYRON Jean-Pierre (Anesthésiologie-Réa.Chir.) / 01.09.13	RUMPLER Yves (Biol. développement) / 01.09.10
EISENMANN Bernard (Chirurgie cardio-vasculaire) / 01.04.10	SANDNER Guy (Physiologie) / 01.09.14
FABRE Michel (Cytologie et histologie) / 01.09.02	SAUDER Philippe (Réanimation médicale) / 01.09.20
FISCHBACH Michel (Pédiatrie) / 01.10.16	SAUVAGE Paul (Chirurgie infantile) / 01.09.04
FLAMENT Jacques (Ophtalmologie) / 01.09.09	SCHAFF Georges (Physiologie) / 01.10.95
GAY Gérard (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.13	SCHLAEDER Guy (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.01
GERLINGER Pierre (Biol. de la Reproduction) / 01.09.04	SCHLIENGER Jean-Louis (Médecine Interne) / 01.08.11
GRENIER Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.97	SCHRAUB Simon (Radiothérapie) / 01.09.12
GROSSHANS Edouard (Dermatologie) / 01.09.03	SCHWARTZ Jean (Pharmacologie) / 01.10.87
GRUCKER Daniel (Biophysique) / 01.09.18	SICK Henri (Anatomie Normale) / 01.09.06
GUT Jean-Pierre (Virologie) / 01.09.14	STIERLE Jean-Luc (ORL) / 01.09.10
HASSELMANN Michel (Réanimation médicale) / 01.09.18	STOLL Claude (Génétique) / 01.09.09
HAUPTMANN Georges (Hématologie biologique) / 01.09.06	STOLL-KELLER Françoise (Virologie) / 01.09.15
HEID Ernest (Dermatologie) / 01.09.04	STORCK Daniel (Médecine interne) / 01.09.03
IMBS Jean-Louis (Pharmacologie) / 01.09.09	TEMPE Jean-Daniel (Réanimation médicale) / 01.09.06
IMLER Marc (Médecine interne) / 01.09.98	TONGIO Jean (Radiologie) / 01.09.02
JACQMIN Didier (Urologie) / 09.08.17	TREISSER Alain (Gynécologie-Obstétrique) / 24.03.08
JAECK Daniel (Chirurgie générale) / 01.09.11	VAUTRAVERS Philippe (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.16
JAEGER Jean-Henri (Chirurgie orthopédique) / 01.09.11	VETTER Jean-Marie (Anatomie pathologique) / 01.09.13
JESEL Michel (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.04	VINCENDON Guy (Biochimie) / 01.09.08
KAHN Jean-Luc (Anatomie) / 01.09.18	WALTER Paul (Anatomie Pathologique) / 01.09.09
KEHR Pierre (Chirurgie orthopédique) / 01.09.06	WEITZENBLUM Emmanuel (Pneumologie) / 01.09.11
KEMPF Jules (Biologie cellulaire) / 01.10.95	WILHM Jean-Marie (Chirurgie thoracique) / 01.09.13
KREMER Michel / 01.05.98	WILK Astrid (Chirurgie maxillo-faciale) / 01.09.15
KRETZ Jean-Georges (Chirurgie vasculaire) / 01.09.18	WILLARD Daniel (Pédiatrie) / 01.09.96
KRIEGER Jean (Neurologie) / 01.01.07	WOLFRAM-GABEL Renée (Anatomie) / 01.09.96
KUNTZ Jean-Louis (Rhumatologie) / 01.09.08	
KUNTZMANN Francis (Gériatrie) / 01.09.07	

Légende des adresses :

FAC : Faculté de Médecine : 4, rue Kirschleger - F - 67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.85.35.20 - Fax : 03.68.85.35.18 ou 03.68.85.34.67

HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG (HUS) :

- NHC : **Nouvel Hôpital Civil** : 1, place de l'Hôpital - BP 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03 69 55 07 08

- HC : **Hôpital Civil** : 1, Place de l'Hôpital - B.P. 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.67.68

- HP : **Hôpital de Hautepierre** : Avenue Molière - B.P. 49 - F - 67098 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.12.80.00

- **Hôpital de La Robertsau** : 83, rue Himmerich - F - 67015 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.55.11

- **Hôpital de l'Elsau** : 15, rue Cranach - 67200 Strasbourg - Tél. : 03.88.11.67.68

CMCO - Centre Médico-Chirurgical et Obstétrical : 19, rue Louis Pasteur - BP 120 - Schiltigheim - F - 67303 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.62.83.00

C.C.O.M. - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main : 10, avenue Baumann - B.P. 96 - F - 67403 Illkirch Graffenstaden Cedex - Tél. : 03.88.55.20.00

E.F.S. : Etablissement Français du Sang - Alsace : 10, rue Spielmann - BP N°36 - 67065 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.21.25.25

Centre Régional de Lutte contre le cancer "Paul Strauss" - 3, rue de la Porte de l'Hôpital - F-67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.25.24.24

IURC - Institut Universitaire de Réadaptation Clemenceau - CHU de Strasbourg et UGECAM (Union pour la Gestion des Etablissements des Caisses d'Assurance Maladie) - 45 boulevard Clemenceau - 67082 Strasbourg Cedex

RESPONSABLE DE LA BIBLIOTHÈQUE DE MÉDECINE ET ODONTOLOGIE ET DU DÉPARTEMENT SCIENCES, TECHNIQUES ET SANTÉ DU SERVICE COMMUN DE DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

Monsieur Olivier DIVE, Conservateur

LA FACULTÉ A ARRÊTÉ QUE LES OPINIONS ÉMISES DANS LES DISSERTATIONS
QUI LUI SONT PRÉSENTÉES DOIVENT ÊTRE CONSIDÉRÉES COMME PROPRES
A LEURS AUTEURS ET QU'ELLE N'ENTEND NI LES APPROUVER, NI LES IMPROUVER

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Être suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admise à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Respectueuse et reconnaissante envers mes maîtres je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis restée fidèle à mes promesses. Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.

REMERCIEMENTS

A mon président de thèse, Monsieur le Professeur Luc-Matthieu FORNECKER.

Vous me faites l'honneur de présider cette thèse. Vous m'avez accompagnée tout au long de mon internat avec bienveillance. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de mon profond respect et de ma gratitude pour votre enseignement et vos conseils.

A mon directeur de thèse, Monsieur le Professeur Raoul HERBRECHT.

Vous m'avez fait l'honneur de me guider dans l'élaboration et la rédaction de ce travail. Vos conseils avisés ont été une aide précieuse. Je vous remercie d'avoir accueilli dans votre service la jeune interne que j'étais et de m'avoir permis de m'y épanouir pleinement.

A mes juges, Madame la Docteur Alina Marcela SABOU, Monsieur le Professeur Yves HANSMANN, Monsieur le Professeur Laurent MAUVIEUX.

Vous me faites l'honneur de juger mon travail. Veuillez trouver dans ce travail ma profonde estime pour les disciplines que vous représentez.

A mes parents, Maman, Papa, pour votre infaillible soutien et votre amour, chacun à votre manière. Je vous suis d'une éternelle reconnaissance. Aucun mot ne peut exprimer mes sentiments envers vous.

A mes frères, surtout à toi, mon petit Sébastien. Pour tout le respect et l'admiration que je vois dans tes yeux, et que j'ai au centuple à ton égard.

A toi, Mamie, et à mes grands-parents partis trop tôt. Parce que vous avez toujours cru en moi et que je vous dois tant. Vous avez fait de moi celle que je suis.

A toi, Loïc, pour m'accompagner depuis tant d'années. Pour la famille que nous construisons ensemble. Tu auras toujours mon amour et toute ma tendresse.

A Matthis, mon fils, mon trésor, pour que tu sois fier de celle que je suis. Tu me fais devenir meilleure chaque jour.

A ma famille au complet, parce que je ne peux vous nommer tous individuellement, mais que ça ne diminue en rien l'intensité des souvenirs, du moment présent et du futur qui nous attend.

A ma belle-famille qui vient agrandir la mienne.

Aux Docteurs Cécile SONNTAG, Karin BILGER, Bruno LIOURE, Annegret LAPLACE, Marie Pierre LEDOUX, Shanti AME, Elise TOUSSAINT, Blandine GUFFROY.

Merci de m'avoir fait découvrir et aimé cette belle discipline qu'est l'hématologie. Apprendre et travailler auprès de personnes telles que vous est un réel plaisir en plus d'être un honneur.

Au Docteur Célestine SIMAND, qui sait mettre cette étincelle en plus dans la vie des gens.

Aux médecins des autres services dans lesquels je suis passée pendant mon internat, merci pour votre accueil et votre enseignement.

Des copains de la fac à mes co-internes, compagnons de bonne fortune durant toutes ces années. Pour s'être soutenu(e)s dans les moments difficiles et pour avoir su profité de jolis instants, je suis heureuse de vous compter parmi mes ami(e)s.

Aux équipes infirmières qui n'ont eu de cesse de partager leur expérience et qui m'ont tant apporté en humanité. Aux assistantes sociales, aux kinésithérapeutes, aux diététiciennes, aux psychologues, aux secrétaires médicales, et à tous ceux que j'oublie, merci.

Et pour toi, Camille, pour toujours.

TABLE DES MATIERES

I.	SERMENT D'HIPPOCRATE	14
II.	REMERCIEMENTS	15
III.	TABLES DES MATIERES	16
IV.	TABLES DES MATIERES	16
V.	ILLUSTRATIONS	17
VI.	INTRODUCTION A LA THESE	18
A.	Les infections à champignons filamenteux	19
B.	Incidence des infections à champignons filamenteux au cours des lymphoproliférations et facteurs de risque	22
C.	Les lymphoproliférations	24
VII.	ARTICLE : Invasive mold diseases in patients with a lymphoproliferative disease: A retrospective analysis on 348 patients	28
A.	Abstract	29
B.	Introduction	30
C.	Patients and Methods	32
D.	Results	36
E.	Discussion	39
F.	References	43
G.	Tables and Figures	45
a.	Table 1. Demographics and characteristics of lymphoproliferative disorders (348 episodes)	45
b.	Table 2. Characteristics of the invasive mold disease, treatment and response to treatment (348 episodes)	48
c.	Table 3. Incidence of invasive mold diseases (all cases compared to only probable or proven cases) according to type of lymphoproliferative disorders subtypes	50
d.	Figure 1. Multivariable analysis of prognostic factors of IMD response to antifungal therapy (n=328).	51
e.	Figure 2. Multivariable analysis of prognostic factors of twelve-week survival (n=328)	52
f.	Figure 3. Multivariable analysis of prognostic factors of long term survival (n=328)	53
H.	Supplemental material	54
a.	Collection of data of patients	54
b.	Figure 1S. Flow Chart	56
c.	Table 1S. Univariable and multivariable analysis of prognostic factors of invasive mold disease response to antifungal treatment (n=328)	57
d.	Table 2S. Univariable and multivariable analysis of prognostic factors of twelve-week survival (n=328)	61
e.	Table 3S. Univariable and multivariable analysis of prognostic factors of long term survival (n=328)	65
VIII.	CONCLUSIONS	69

ILLUSTRATIONS

I. FIGURES

- A. Figure 1. Multivariable analysis of prognostic factors of IMD response to antifungal therapy (n=328).51
- B. Figure 2. Multivariable analysis of prognostic factors of twelve-week survival (n=328)52
- C. Figure 3. Multivariable analysis of prognostic factors of long term survival (n=328) ..53
- D. Figure 1S. Flow Chart56

II. TABLEAUX :

- A. Table 1. Demographics and characteristics of lymphoproliferative disorders (348 episodes)45
- B. Table 2. Characteristics of the invasive mold disease, treatment and response to treatment (348 episodes)48
- C. Table 3. Incidence of invasive mold diseases (all cases compared to only probable or proven cases) according to type of lymphoproliferative disorders subtypes 50
- D. Table 1S. Univariable and multivariable analysis of prognostic factors of invasive mold disease response to antifungal treatment (n=328)57
- E. Table 2S. Univariable and multivariable analysis of prognostic factors of twelve-week survival (n=328)61
- F. Table 3S. Univariable and multivariable analysis of prognostic factors of long term survival (n=328)65

INTRODUCTION A LA THESE

Les infections invasives à champignons filamenteux, en particulier les aspergilloses, sont fréquentes chez les patients sévèrement immunodéprimés^{1,2}. Ce sont des complications graves pouvant entraver le pronostic vital de ces patients en neutropénie profonde et prolongée dans les services d'hématologie.

De façon générale, ces infections à champignons filamenteux ont été particulièrement étudiées dans de nombreuses publications dans les cas de leucémie aigüe myéloïde, d'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, de greffe d'organe solide, et dans certains déficits immunitaires congénitaux, telle la granulomatose septique, les considérant comme les terrains les plus à risque²⁻⁴. Parmi les autres conditions prédisposant à ce type d'infections, il est habituel de citer les neutropénies profondes et prolongées d'autre cause, les traitements par corticoïdes et par immunosuppresseurs T.

En dehors des leucémies aiguës lymphoblastiques, les hémopathies lymphoïdes ne sont pas considérées à risque d'infections à champignons filamenteux. Leur incidence a été estimée entre 0,6% pour les lymphomes de Hodgkin et 3.7% pour les leucémies lymphoïdes chroniques dans une étude de Nosari et al. portant sur 42 cas d'infections fongiques invasives dont 34 infections à champignons filamenteux⁵. Peu d'autres articles leurs sont consacrés. L'objectif de ce travail est d'évaluer plus précisément ce risque de survenue et d'identifier les facteurs pronostiques influençant la réponse au traitement antifongique et la survie lors des infections à champignons filamenteux au cours des hémopathies lymphoïdes.

Reprenons tout d'abord quelques généralités et définitions :

Les infections à champignons filamenteux

Concernant le diagnostic des infections à champignons filamenteux, nous nous basons sur les définitions actualisées en 2020 par l'European Organisation for Research and Treatment of Cancer et le Mycosis Study Group 2020 (EORTC/MSG)⁶

- Infections fongiques prouvées se définissant :
 - par la détection dans un milieu normalement stérile de la présence d'un champignon filamenteux en histopathologie, à l'examen direct, en culture ou par l'amplification d'ADN de champignons filamenteux par PCR (pour *Aspergillus* et 4 genres de Mucorales).
 - le séquençage d'ADN peut permettre d'identifier précisément un champignon filamenteux détecté en culture ou en histopathologie.

- Infections fongiques probables se définissant sur un faisceau d'arguments couplant facteurs d'hôte, signes cliniques et tests mycologiques positifs.
 - Présence d'au moins un des facteurs prédisposant suivants (critères d'hôte) :
 - Neutropénie récente $< 0.5G/L$ pendant plus de dix jours
 - Hémopathies malignes
 - Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques
 - Greffe d'organe solide
 - Corticothérapie $> 0.3mg/kg/j$ pendant plus de trois semaines dans les 60 derniers jours

- Traitements immunosuppresseurs T reconnus (tels que les inhibiteurs de la calcineurine, les anticorps monoclonaux spécifiques des lymphocytes, les analogues nucléotidiques) au cours des 90 derniers jours
 - Traitement avec immunosuppresseurs B (tels que les inhibiteurs de la tyrosine kinase de Burton, comme l'ibrutinib)
 - Déficit immunitaire congénital sévère (tel que la granulomatose septique chronique, un déficit en STAT3 ou un déficit immunitaire combiné sévère)
 - Maladie du greffon contre l'hôte (GVH) de grade III ou IV, corticorésistante.
- Présence d'au moins un des signes cliniques ou radiologiques suivants :
 - Aspergillose pulmonaire : présence au scanner pulmonaire de l'un des quatre éléments suivants :
 - Lésion(s) dense(s) et bien circonscrite(s), avec ou sans halo
 - Signe du croissant aérique
 - Cavité
 - Condensation segmentaire ou lobaire
 - Autres infections fongiques pulmonaires :
 - Identiques aux aspergilloses pulmonaires avec possibilité du signe du halo inverse qui semble fréquent dans les mucormycoses sans être cependant spécifique
 - Affections trachéo-bronchiques :
 - Ulcération, nodule, pseudomembrane, plaque et/ou escarre trachéo-bronchiques visualisés en bronchoscopie

- Affections sinusiennes :
 - Douleur aigüe localisée (incluant les irradiations vers l'oeil)
 - Ulcère nasal avec escarre noire
 - Extension fongique vers le sinus paranasal à travers les barrières osseuses, y compris dans l'orbite.
- Affection du système nerveux central :
 - Présence d'un des deux signes suivants :
 - Lésions focales à l'imagerie
 - Envahissement méningé à l'IRM ou au scanner
 - Présence d'un champignon filamenteux :
 - Examen direct positif ou culture positive à tout champignon filamenteux à partir d'une expectoration, d'un lavage broncho-alvéolaire, d'un lavage bronchique ou d'une aspiration trachéale
 - Examen direct positif ou culture positive à un champignon filamenteux sur aspiration sinusienne
 - Antigène galactomannane détecté dans le plasma, le sérum, un lavage broncho-alvéolaire (LBA) ou une ponction lombaire avec au moins un des critères suivants :
 - Isolé uniquement dans le sérum ou le plasma ≥ 1.0
 - LBA ≥ 1.0
 - Isolé dans le sérum ou le plasma ≥ 0.7 et LBA ≥ 0.8
 - Ponction lombaire ≥ 1.0
 - PCR Aspergillaire positive avec au moins un des critères suivants :
 - 2 PCR consécutives positives ou plus dans le plasma, le sérum ou le sang total

- 2 PCR positives ou plus, non obligatoirement consécutives, dans le lavage broncho-alvéolaire
 - Au moins une PCR positive dans le plasma, le sérum ou le sang total, associée à une PCR positive dans le lavage broncho-alvéolaire
- Infections fongiques possibles : catégorie plus difficilement définissable, mais avec un accord plus ou moins général d'infection possible sur la base de critères radio-cliniques mais sans confirmation mycologique ni isolement d'un autre pathogène pouvant expliquer les signes et symptômes.

Incidence des infections à champignons filamenteux au cours des lymphoproliférations et facteurs de risque

Les recommandations de l'ECIL-5 (European Conference on Infections in Leukaemia, <http://www.ecil-leukaemia.com/program2013.htm>), basée sur une large étude italienne, concluent à l'absence d'intérêt à la prophylaxie antifongique dans les hémopathies lymphoïdes, le taux d'incidence des infections fongiques invasives (levures et champignons filamenteux) étant inférieur à 8%, respectivement 6.5%, 0.5%, 1.6% et <1% pour les leucémies aiguës lymphoblastiques, la leucémie lymphocytaire chronique, les lymphomes et le myélome multiple⁷.

Cependant ces taux d'incidence ont une tendance à la hausse depuis l'introduction des nouvelles thérapeutiques⁸. Ceci peut s'expliquer de différentes manières :

- Effet direct des thérapeutiques sur le système immunitaire, dans le sens d'une immunomodulation voire une immunosuppression.

Les chimiothérapies intensives entraînent des neutropénies courtes sous facteurs de croissance hématopoïétiques, souvent inférieures à une semaine, mais celles-ci sont répétées et leur durée peut s'accroître au cours des lignes de traitement⁸. De plus, d'autres chimiothérapies (analogues des purines, alkylants) induisent également une immunodéplétion T prolongée perdurant jusqu'à plusieurs mois après l'arrêt des traitements, ayant pour conséquence un risque infectieux majoré⁹.

Nous savons également que les nouvelles thérapeutiques, principalement les anticorps monoclonaux anti-CD20 tels que le rituximab, auront un effet immunosuppresseur B. Ce traitement peut également entraîner des neutropénies retardées par des mécanismes non encore complètement élucidés^{9,10}.

Des traitements encore plus récents comme l'ibrutinib, inhibiteur irréversible de la tyrosine kinase de Bruton, aura également un effet immunosuppresseur B⁹⁻¹². De surcroît, *Aspergillus* spp. active la tyrosine kinase de Bruton des macrophages. Son inhibition par l'ibrutinib réduit le recrutement des polynucléaires neutrophiles dans le foyer infectieux^{13,14}.

- Effet intrinsèque de l'hémopathie avec une immunodéficiences propre¹⁵.

Parmi les hémopathies lymphoïdes, certaines s'accompagnent d'une hypogammaglobulinémie (tel que la leucémie lymphocytaire chronique), entraînant majoritairement des infections bactériennes récurrentes. En effet, le risque infectieux peut être estimé jusqu'à 57% pour des patients en hypogammaglobulinémie sévère contre 26% à 5 ans dans la même pathologie sans hypogammaglobulinémie⁸.

L'immunité cellulaire peut également être perturbée avec un déséquilibre des rapports entre les populations lymphocytaires^{8,15}.

Des neutropénies secondaires peuvent apparaître indépendamment de tout traitement par chimiothérapie dans des contextes d'envahissement médullaire^{8,15}.

Les lymphoproliférations

Elles découlent d'anomalies au sein de la lignée lymphoïde et peuvent être issues de cellules lymphoïdes matures ou immatures :

- Les lymphoproliférations développées à partir de cellules immatures sont la conséquence de l'acquisition d'une anomalie génétique au sein d'une cellule souche ayant pour conséquence un blocage de sa maturation ; la prolifération de telles cellules aboutit aux leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL). Ce phénomène a lieu au sein de la moelle osseuse dans le cadre des LAL B, et dans le thymus pour les LAL T.

Une des anomalies chromosomiques classiques au sein du groupe des LAL B est la translocation t(9;22), dont le pronostic est plus défavorable et entraînera une modification de prise en charge thérapeutique avec un recours en première ligne aux inhibiteurs de tyrosine kinase associés à la chimiothérapie ainsi qu'à l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

- Les lymphoproliférations développées à partir de cellules matures constituent un groupe hétérogène de proliférations malignes de cellules lymphoïdes B ou T d'origine médullaire ou extramédullaire. Ces affections s'expriment par le développement de tumeurs au sein du tissu lymphoïde, notamment des ganglions lymphatiques.

Suite à une prolifération dérégulée, les cellules acquièrent un ensemble de mutations touchant différentes voies de signalisation leur conférant des

caractéristiques propres aux cellules néoplasiques (résistance à l'apoptose, dérégulation de la prolifération, etc..).

Le stade de la différenciation lymphocytaire à laquelle se produit l'événement oncogénique détermine le type de lymphoprolifération résultante :

- Lymphoprolifération mature B (80-85%):
 - Pré centre germinatif :
 - Leucémie lymphocytaire chronique
 - Lymphome du manteau
 - Centre germinatif :
 - Lymphome folliculaire
 - Lymphome B diffus à grandes cellules
 - Lymphome de Burkitt
 - Post centre germinatif :
 - Lymphome de la zone marginale
 - Leucémie lymphocytaire chronique
 - Lymphome du MALT (mucosa-associated lymphoid tissue) – développé aux dépens du tissu lymphoïde associé aux muqueuses
 - Lymphome lymphoplasmocytaire (maladie de Waldenström)
 - Myélome multiple
- Le lymphome de Hodgkin est à part. Il résulte de la transformation clonale de cellules lymphoïdes B après acquisition d'un mécanisme de résistance à l'apoptose, donnant naissance aux cellules binucléées de Reed-Sternberg, pathognomoniques de la maladie. Les mécanismes de la lymphomagenèse restent incertains.

- Lymphoprolifération mature T ou NK qui sont dérivés de lymphocytes T et NK.
- Les lymphoproliférations post transplantation sont également une classe à part dont les facteurs incriminés au premier plan dans la lymphomagénèse sont l'immunosuppression et le virus d'Epstein-Barr (EBV). En effet, une primo-infection ou une réactivation de l'infection EBV associée à une profonde diminution de l'immunité cellulaire T induite par le traitement immunosuppresseur représente une situation particulièrement à risque de survenue de lymphome. Les mécanismes de l'oncogénéité virale liée à l'EBV font intervenir l'expression de certains gènes de latence ainsi que des cytokines de type Th2 favorisant la prolifération B.

Notre étude porte sur l'analyse de 348 cas d'infections à champignons filamenteux survenues chez des patients porteurs d'une lymphoprolifération. Nous présentons ici notre travail sous forme d'un article que nous souhaitons soumettre rapidement à une revue. Le choix de celle-ci n'est pas encore fait et de ce fait l'article évoluera pour un formatage adapté à la revue finalement retenue.

Le calcul des incidences des infections à champignons filamenteux doit encore être affiné. Nous avons pu obtenir l'ensemble des codes PMSI correspondant aux hémopathies lymphoïdes. Les limites du PMSI sont d'une part l'évolution au fil des années de la Classification Internationale des Maladies (CIM-10, version 2016) et donc des codes et termes utilisés et, d'autre part, l'hétérogénéité de codages, par les services hospitaliers, des différents séjours pour une même maladie chez un même patient. Nous avons ainsi recensé plus de 115 000 séjours (hospitalisations complètes ou

hospitalisations de jour) avec un des codes « hémopathies lymphoïdes » entre 1997 et 2018 au niveau de l'ensemble des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg. En cas de discordances, malheureusement fréquentes, pour un même patient, nous avons consulté le dossier électronique pour nous assurer du bon diagnostic sans méconnaître une deuxième hémopathie ou une transformation en forme plus agressive.

Au jour de l'impression de cette thèse, nous avons mis en conformité la majorité des discordances, mais il nous reste à classer encore environ 1500 diagnostics correspondant à environ 25000 séjours qui ont été codés « Lymphome sans autre précision ». Il s'agit réellement de lymphomes mais pour apprécier les incidences d'infections à champignons filamenteux dans certains sous-types de lymphome, il nous faudra un diagnostic hématologique plus précis et donc encore quelques dizaines d'heures de travail. Les données d'incidence sont donc incomplètes pour l'instant et les résultats annoncés sont susceptibles d'évoluer de quelques décimales après l'analyse finale. L'article sera modifié en conséquence.

Nous intégrerons bien entendu dans l'article les suggestions de modifications qui pourront résulter de la discussion lors de la soutenance de thèse ainsi que celles qui seront suggérées par les co-auteurs, l'article ne leur ayant pas encore été soumis.

**Invasive mold diseases in patients with a lymphoproliferative disease:
A retrospective analysis on 348 patients**

Abstract

Invasive mold diseases are life-threatening complications that affect severely immunocompromised patients. Few data exist on invasive mold diseases in lymphoproliferative disorders. However, their incidence significantly increased during last decades. The aims of this retrospective and monocentric study were to define the incidence of invasive mold diseases among various types of lymphoproliferative disorders, and to identify prognostic factors affecting response to antifungal therapy and twelve-week and long-term survival in a cohort of 348 episodes of invasive mold diseases. We identified 245 invasive aspergillosis, 16 mucormycosis, 15 other invasive mold diseases, and 21 concomitant multiple invasive mold diseases and 51 possible invasive mold diseases. Twelve-week survival was 56.7%. The incidence was highest in acute lymphoblastic leukemia patients (13.0%) and in hairy cell leukemia patients (5.9%). Main adverse prognostic factors affecting the response were diabetes ($p=0.007$), progressive lymphoproliferative disorder ($p<0.001$), disseminated invasive mold disease ($p=0.001$) and absence of azole therapy ($p=0.005$). Main adverse prognostic factors affecting the twelve week survival were mucormycosis ($p=0.003$), progressive lymphoproliferative disorder ($p<0.001$), tracheal intubation ($p=0.022$), antifungal therapy without azole ($p=0.005$) and absence of antifungal therapy ($p<0.001$). Main adverse prognostic factors affecting the long-term survival were mucormycosis ($p=0.003$), progressive lymphoproliferative disorder ($p<0.001$), tracheal intubation ($p<0.001$), absence of antifungal therapy ($p<0.001$), secondary acute myeloid leukemia ($p=0.005$) and more than one line of lymphoproliferative disorders treatment (2-4 lines: $p=0.009$; ≥ 5 lines $p=0.001$). Lymphoproliferative disorders represented nearly one third of the underlying condition in our patients with invasive mold diseases, therefore the possibility of an invasive mold disease should be rapidly considered in lymphoproliferative disorders patients with an infection not responding to antibiotics.

Introduction

Invasive mold diseases (IMD) are a life-threatening complication that mainly affects severely immunocompromised patients. While many publications exist on invasive mold diseases in allogeneic hematopoietic stem cell transplant or solid organ transplant recipients as well as in acute myeloid leukemia patients, few data are available on invasive mold diseases in lymphoproliferative disorders (LPD).

In the literature, the incidence of probable or proven invasive mold diseases in patients with lymphoproliferative disorders ranged from 0.6% for Hodgkin's lymphoma to 3.7% for chronic lymphocytic leukemia⁵. The risk factors of developing invasive mold disease were active lymphoproliferative disorder, multiple lines of treatment (using purine analogs, monoclonal antibodies and steroids), and neutropenia^{16,17}.

The ECIL-5 (European Conference on Infections in Leukaemia, <http://www.ecil-leukaemia.com/program2013.htm>), based on a large Italian study, does not recommend antifungal prophylaxis in lymphoproliferative disorders because the risk of invasive mold diseases is considered as low with rates of 6.5%, 0.5%, 1.6% and <1% for acute lymphoblastic leukemia, chronic lymphocytic leukemia, lymphoma and multiple myeloma respectively⁷.

However, the incidence of invasive mold diseases significantly increased in lymphoproliferative disorders patients during last decades⁷. This increase could be explained by the use of drugs such as fludarabine, rituximab and ibrutinib^{5,10}. These agents do not only target B cell lymphocytes. Fludarabine is also a T-cell inhibitor,

rituximab can occasionally cause severe and prolonged neutropenia and ibrutinib also inhibits Bruton's tyrosine kinase (BTK) of myeloid cells resulting in several impaired effector functions. However, in multiple myeloma, the use of new agents don't appear to increase the risk of invasive mold disease but the higher number of lines of treatment has been associated with more risk of invasive mold diseases¹⁶.

The aims of the present study were to define more precisely the frequency of invasive mold diseases in lymphoproliferative disorders patients and to identify prognostic factors affecting response and survival in a large cohort of 348 episodes.

Patients and Methods

We conducted a retrospective single-center study of consecutive invasive mold diseases in lymphoproliferative disorders patients, in the University Hospital of Strasbourg, France, from 1997 to 2018.

Objectives

The objectives of the study are to define the frequency of invasive mold diseases among various types of lymphoproliferative disorders, to analyze their clinical, radiological and biological characteristics and to identify prognostic factors affecting response to antifungal therapy, short and long-term survival. This study is part of a non-interventional retrospective study on opportunistic infections in immunosuppressed patients. This study was approved by institutional ethical committee and has been registered in ClinicalTrial.gov (NCT03920735). The database has been declared to the Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés, according to French regulations. Consent was obtained from all alive patients.

Study design and selection of cases

Invasive mold diseases cases were extracted from the database of opportunistic infections. This anonymized database contains for each patient, age, sex and extensive data on clinical, radiological, biological and therapeutic aspects of the invasive mold diseases and informations on the predisposing factors (see details in supplemental material). We reclassified all the episodes according to the 2020 revised European Organisation for Research and Treatment of Cancer/Mycosis Study Group (EORTC/MSG) criteria⁶. The only modification was the cut-off of galactomannan detection test for both serum and bronchoalveolar lavage fluid. According to manufacturer's recommendations (Platelia Aspergillus, Biorad, Marnes-la-Coquette, France), we accepted as positive an index ≥ 0.5 .

Among the invasive mold diseases cases, we identified those with lymphoproliferative disorders. The diagnosis of lymphoproliferative disorders was confirmed for all patients based on the pathological and biological reports review. We classified lymphoproliferative disorders using the International Classification of Diseases (ICD) 10th revision, version 2016 (<https://icd.who.int/browse10/2016/en>). We used this classification to be consistent with the hospital diagnosis database using the ICD codes.

In case of transformation of a low-grade lymphoproliferative disorder to a higher grade lymphoproliferative disorder before onset of invasive mold disease, this latter diagnosis was retained for the analysis. In case of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation performed for the treatment of the lymphoproliferative disorder, the case was included in the analysis and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation was considered as an independent risk factor and included in the univariable and, if appropriate, in the multivariable analysis for prognostic factors. Similarly, in case of development of a secondary acute myeloid leukemia, the case was also eligible and secondary acute myeloid leukemia was considered also as an independent risk factor.

All consecutive patients with lymphoproliferative disorders without invasive mold disease were identified from the hospital diagnosis database over the same period of time. The diagnoses were encoded in this database using the International Classification of Diseases which evolved over time allowing more precise coding. A case-by-case recategorization was done by two hematologists to allocate each case in appropriate group or subgroup of the ICD-10 version 2016.

In case of multiple diagnosis encoded for different hospital stays for a same patient, we reviewed the medical history of the patient to determine the exact hematological diagnosis based on histopathology, immunohistochemistry blood or bone marrow immunophenotyping, cytogenetic and molecular results.

For prognostic factors analysis, lymphoproliferative disorders were categorized in 5 groups based on aggressiveness and specific characteristics to have enough patients in each category:

- Acute lymphoproliferative disorders (acute LPD): acute lymphoblastic leukemia, lymphoblastic and Burkitt's lymphoma.
- High-grade non-Hodgkin's lymphoma (High-grade NHL): diffuse large B cell lymphoma, T-cell lymphoma, post-transplantation lymphoproliferative disorders, and plasmablastic lymphoma.
- Low-grade non-Hodgkin's lymphoma (Low-grade NHL): chronic lymphocytic leukemia, mantle cell lymphoma, follicular lymphoma, hairy cell leukemia, and mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma.
- Hodgkin's lymphoma.
- Multiple myeloma.

Statistics

Categorical variables are described with numbers and percentages. Twelve-week and long-term survival was estimated using the Kaplan-Meier method from D1 of the invasive mold disease to respectively week 12 or date of last follow-up. D1 was defined as the first day of clinical, radiological or mycological sign. Hazard ratios (HR) with 95%

confidence intervals (CI) were estimated using Cox model. Proportional hazards assumption was assessed using the Schoenfeld residuals test. Antifungal therapy response was analyzed using logistic regression model. Results are presented as odds ratios (OR) with 95%CI. After univariable analysis, the variables with a p-value <0.2 were included in a multivariable model. A p-value <0.05 was considered statistically significant. All the analyses were performed using R software version 4.0.3. R Core Team (2020). Twenty patients had subsequent invasive mold diseases, we only analyzed the first episode in the prognostic factors study.

Results

Among 1083 invasive mold diseases reported in the database, 348 episodes (32.1%) occurred in 328 patients with lymphoproliferative disorders. Among them, twenty patients had two episodes of invasive mold diseases (supplemental Figure 1). Onset of invasive mold disease, the median age of the patients was 57 years (range: 22 months to 88 years).

Type and characteristics of lymphoproliferative disorders in invasive mold diseases patients are summarized in Table 1. The vast majority of lymphoproliferative disorders were B-cell proliferations (314, 90.2%) compared to T-cell proliferations (34, 9.8%). The lymphoproliferative disorder was progressive in 213 (61.2%) cases and not progressive in 135 (38.8%) cases. Twenty-five (7.2%) patients had another concomitant active cancer, 30 (8.6%) patients had a transformation into a high-grade lymphoproliferative disorder, and 23 (6.6%) had a secondary acute myeloid leukemia following prior chemotherapy or radiotherapy. The median number of prior-lines of treatment for the lymphoproliferative disorder before onset of invasive mold disease was 3 (range 0 to 12). Most of them, 230 (66.1%) were treated by chemotherapy and 109 (31.3%) had at least one immuno-chemotherapy regimen. Nine (2.6%) patients were treatment naive. One hundred forty-nine (42.8%) patients were transplanted: 56 (16.1%) had an allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, 81 (23.3%) an autologous hematopoietic stem cell transplantation, and 12 (3.4%) a solid organ transplantation. One hundred eighty-six (53.4%) patients were neutropenic. The median duration of neutropenia was 8 days for patients with acute lymphoproliferative disorders, 7 days for high and low-grade non-Hodgkin's lymphoma patients, and 6 days for multiple myeloma and Hodgkin's lymphoma patients. The mean duration of neutropenia was 18 to 20 days in all lymphoproliferative disorders groups.

Other risk factors of invasive mold diseases and potential prognostic factors are listed in Table 1. Among the 348 invasive mold diseases, we identified 245 invasive aspergillosis (29 proven and 216 probable), 16 mucormycosis, 15 other invasive mold diseases, and 21 concomitant invasive mold diseases with two or three different genus, and 51 possible invasive mold diseases (Table 2). A Mucorales was involved in thirteen (61.9%) of the concomitant invasive mold diseases. Median time between the diagnosis of lymphoproliferative disorder and the onset of invasive mold disease was 376 days (range: 0 day to 29 years). The most common site of infection was the respiratory tract with frequent lung damages (86.2%).

Mold-active azoles were given as first-line therapy, alone or in combination, in 149 (60.8%) aspergillosis, 14 (93.3%) other invasive mold diseases, 42 (82.4%) possible invasive mold diseases, and 11 (52.4%) concomitant multiple invasive mold diseases. Liposomal amphotericin B was given as first-line therapy in 10 (62.5%) mucormycosis. A complete response to antifungal therapy was observed in 165 (47.4%) patients, a partial response in 33 (9.5%) patients and 150 (43.1%) patients did not respond to antifungal therapy. Twelve-week survival was 56.7%.

In multivariable analysis, the unfavorable prognostic factors to antifungal therapy response were diabetes mellitus [OR 0.32 (0.13-0.72), $p=0.007$], progressive lymphoproliferative disorder [OR 0.16 (0.08-0.32), $p<0.001$], disseminated invasive mold disease [OR 0.16 (0.05-0.47), $p=0.001$] and absence of azole therapy [OR 0.36 (0.17-0.73), $p=0.005$] (Figure 1, supplemental Table 1). Hodgkin's lymphoma was associated with a higher response rate [OR 6.57 (1.49-33.37), $p=0.016$].

In multivariable analysis, the unfavorable prognostic factors for twelve-week survival were mucormycosis [HR 3.71 (1.58-8.74), $p=0.003$], progressive lymphoproliferative disorder [HR 4.50 (2.73-7.42), $p<0.001$], tracheal intubation [HR 2.34 (1.13-4.87), $p=0.022$], antifungal therapy without azole [HR 1.81 (1.20-2.74), $p=0.005$] and absence of antifungal therapy [HR 8.94 (2.69-29.73), $p<0.001$] (Figure 2, supplemental Table 2). Anti-mold prophylaxis was protective [HR 0.33 (0.12-0.92), $p=0.034$].

In multivariable analysis, the unfavorable prognostic factors for long-term survival were mucormycosis [HR 2.73 (1.40-5.32), $p=0.003$], progressive lymphoproliferative disorder [HR 2.55 (1.82-3.57), $p<0.001$], tracheal intubation [HR 3.28 (1.76-6.13), $p<0.001$], absence of antifungal therapy [HR 5.95 (2.20-16.10), $p<0.001$], secondary acute myeloid leukemia [HR 2.27 (1.28-4.04), $p=0.005$] and more than one line of lymphoproliferative disorders treatment [2-4 lines: HR 1.60 (1.12-2.28), $p=0.009$; ≥ 5 lines HR 2.36 (1.45-3.85), $p=0.001$] (Figure 3, supplemental Table 3). Age <40 years [HR 0.55 (0.35-0.85), $p=0.008$], low-grade non-Hodgkin's lymphoma [HR 0.64 (0.41-0.99), $p=0.045$] and Hodgkin's lymphoma [HR 0.36 (0.18-0.73), $p=0.005$] were protective factors.

Overall, 8384 different patients had a lymphoproliferative disorder during study period. They had 115,103 inpatient or day-care ward stays. Most frequent diagnosis were non-Hodgkin's lymphoma, multiple myeloma and chronic lymphocytic leukemia. The incidences of invasive mold diseases in each group appear in Table 3.

Discussion

We have retrospectively analyzed the cohort of patients with an invasive mold disease in the context of a lymphoproliferative disorder. We have identified 348 episodes. This is by far the largest reported cohort^{5,7-12,15-19}. Lymphoproliferative disorders represent nearly one third of the underlying condition in our global cohort of patients with invasive mold diseases. This high rate can be explained by various reasons associated with an increased risk of developing an opportunistic infection in lymphoproliferative disorders: frequent use of steroids or of T-cell or B-cell suppressors, multiple lines of chemotherapy in chronic lymphoproliferative disorders, frequent presence of a neutropenia. The incidence of invasive mold diseases in lymphoproliferative disorders is lower than in acute myeloid leukemia. However, the higher occurrence of lymphoproliferative disorders explains the high rate of these diseases in our invasive mold diseases cohort.

Not surprisingly, the incidence is highest (13%) in patients with acute lymphoblastic leukemia^{5,7,16,17}. One third of these patients had an allogeneic stem cell transplantation. The incidence of probable or proven invasive mold diseases in non-transplanted patients was 6.9%. This rate is closer to the incidence reported in literature⁷. Second highest rate was observed in patients with hairy cell leukemia. In these patients, the risk is not so related to the therapy but more to the neutropenia, presented before onset of therapy. The incidence seems to be rather high (over 5 %) in patients with chronic lymphocytic leukemia. This rate is overestimated as patients only followed in consultation are not included in this study.

In our study, the twelve-week survival rate is low (56.7%), and lower compared to that reported in previously published studies in patients with lymphoproliferative disorders^{5,20,21}. The two factors associated with both a lower response rate to antifungal therapy and a lower twelve-week survival are a progressive lymphoproliferative disorder and the absence of use of an anti-mold azole. Progression of hematological malignancy is a classical risk factor already reported in other studies^{9,10,22}. The lowest twelve-week survival rate is in mucormycosis (25%) and appears to be lower in our series compared to that reported by Lanternier et al. in cancer patients treated with high-dose liposomal amphotericin B²³. At twelve-week, the poor prognosis of patients with concomitant multiple invasive mold diseases could be explained by the frequent association including a Mucorales, observed in more than half of the cases. The subtype of lymphoproliferative disorders does not affect the twelve-week survival but impacts long-term survival with a better outcome for patients with a low-grade or a Hodgkin's lymphoma. A high number of prior lines of lymphoproliferative disorders treatment is also associated with a worse long-term survival¹⁵.

In our study, we have included the cases of possible invasive mold diseases despite the category is controversial⁶. However this diagnosis is supported by the presence of typical radioclinical signs of mold infection and the presence of similar host factors than for the probable cases. The difference is the absence of positive mycological results but, importantly, the microbiological screening did not identify any other pathogen explaining the radioclinical signs. All these patients received anti-mold therapy. This demonstrates that the physicians considered the hypothesis of invasive mold diseases as being the most likely hypothesis. When applying the 2008 EORTC/MSG criteria to each case of the pivotal voriconazole study, the magnitude of the difference in survival between voriconazole and amphotericin B treated patients is similar between those with possible aspergillosis and those with probable and proven aspergillosis suggesting that possible

infections are true fungal diseases²⁴. To avoid any overestimation in the incidence of invasive mold diseases in lymphoproliferative disorders we calculated it both with and without considering the possible invasive mold diseases cases.

The limitations of our study are the retrospective and monocentric aspect of this analysis. However, we consider that nearly all consecutive cases of invasive mold diseases in patients with lymphoproliferative disorders could be identified using the hospital diagnosis database existing since end of 1991. Another limitation is the change in ICD classification over time (<https://icd.who.int/browse10/2016/en>). We have categorized all the lymphoproliferative disorders in the patients with an invasive mold disease according to ICD-10 version 2016 by systematic review of medical, pathological, phenotypic and molecular results. However, we could not review these reports for the lymphoproliferative disorders patients without invasive mold disease due to the high number of cases. Therefore we had to group the patients in major categories of the ICD-10 version 2016. Treatment of invasive mold diseases has also considerably evolved over time. The rather low rate of mold-active azoles given as first line therapy in invasive aspergillosis is explained by the predominant use of amphotericin deoxycholate before 2002. For the diagnosis of invasive mold diseases, the major evolution during the study period was the use of *Aspergillus* and *Mucorales* PCR tests in blood and bronchoalveolar lavage fluid²⁵. Finally, for the estimation of the incidence, we only considered patients who had at least one stay in an inpatient or in a day-care ward. Of note, patients with low-grade lymphoproliferative disorders, in particular chronic lymphocytic leukemia, only managed in an outpatient setting are not included in the hospital diagnosis database, thus leading to an overestimation of invasive mold disease in this group of patients in our study.

This study demonstrates that lymphoproliferative disorders are frequent predisposing factors in invasive mold diseases patients. The rate is much higher in our global monocentric cohort than in large Italian multicentric study⁷. They are probably underestimated. The prognosis is poor in these patients with a twelve-week survival rate of only 56.7%. Therefore the possibility of an invasive mold disease should be rapidly considered in lymphoproliferative disorders patients with an infection not responding to antibiotics.

References

1. Patterson TF, Kirkpatrick WR, White M, et al. Invasive aspergillosis. Disease spectrum, treatment practices, and outcomes. I3 Aspergillus Study Group. *Medicine (Baltimore)*. 2000;79(4):250-260.
2. Ledoux MP, Guffroy B, Nivoix Y, Simand C, Herbrecht R. Invasive pulmonary aspergillosis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2020;41(1):80-98.
3. Lanternier F, Seidel D, Pagano L, et al. Invasive pulmonary aspergillosis treatment duration in haematology patients in Europe: An EFISG, IDWP-EBMT, EORTC-IDG and SEIFEM survey. *Mycoses*. 2020.
4. Pagano L, Akova M, Dimopoulos G, Herbrecht R, Drgona L, Blijlevens N. Risk assessment and prognostic factors for mould-related diseases in immunocompromised patients. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66 Suppl 1:i5-14.
5. Nosari AM, Pioltelli ML, Riva M, et al. Invasive fungal infections in lymphoproliferative disorders: a monocentric retrospective experience. *Leuk Lymphoma*. 2014;55(8):1844-1848.
6. Donnelly JP, Chen SC, Kauffman CA, et al. Revision and update of the consensus definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Clinical Infectious Diseases*. 2020;71(6):1367-1376.
7. Pagano L, Caira M, Candoni A, et al. The epidemiology of fungal infections in patients with hematologic malignancies: the SEIFEM-2004 study. *Haematologica*. 2006;91(8):1068-1075.
8. Nosari A. Infectious complications in chronic lymphocytic leukemia. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2012;4(1):e2012070.
9. Facchinelli D, Marchesini G, Nadali G, Pagano L. Invasive Fungal Infections in Patients with Chronic Lymphoproliferative Disorders in the Era of Target Drugs. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2018;10(1):e2018063.
10. Ruchlemer R, Ben-Ami R, Bar-Meir M, et al. Ibrutinib-associated invasive fungal diseases in patients with chronic lymphocytic leukaemia and non-Hodgkin lymphoma: An observational study. *Mycoses*. 2019;62(12):1140-1147.
11. Kreiniz N, Bejar J, Polliack A, Tadmor T. Severe pneumonia associated with ibrutinib monotherapy for CLL and lymphoma. *Hematol Oncol*. 2018;36(1):349-354.
12. Varughese T, Taur Y, Cohen N, et al. Serious infections in patients receiving ibrutinib for treatment of lymphoid cancer. *Clin Infect Dis*. 2018;67(5):687-692.
13. Eichenberger EM, Saullo J, Brander D, Wang SH, Perfect JR, Messina JA. A case of CNS aspergillosis in a patient with chronic lymphocytic leukemia on first-line ibrutinib therapy. *Med Mycol Case Rep*. 2020;27:17-21.

14. Herbst S, Shah A, Mazon Moya M, et al. Phagocytosis-dependent activation of a TLR9-BTK-calcineurin-NFAT pathway co-ordinates innate immunity to *Aspergillus fumigatus*. *EMBO Mol Med*. 2015;7(3):240-258.
15. Teh BW, Teng JC, Urbancic K, et al. Invasive fungal infections in patients with multiple myeloma: a multi-center study in the era of novel myeloma therapies. *Haematologica*. 2015;100(1):e28-31.
16. Teng JC, Slavin MA, Teh BW, et al. Epidemiology of invasive fungal disease in lymphoproliferative disorders. *Haematologica*. 2015.
17. Tisi MC, Hohaus S, Cuccaro A, et al. Invasive fungal infections in chronic lymphoproliferative disorders: a monocentric retrospective study. *Haematologica*. 2017;102(3):e108-e111.
18. Henn A, Mellon G, Benoit H, et al. Disseminated cryptococcosis, invasive aspergillosis, and mucormycosis in a patient treated with alemtuzumab for chronic lymphocytic leukaemia. *Scand J Infect Dis*. 2014;46(3):231-234.
19. Pouvaret A, Guery R, Montillet M, et al. Concurrent cerebral aspergillosis and abdominal mucormycosis during ibrutinib therapy for chronic lymphocytic leukaemia. *Clin Microbiol Infect*. 2019;25(6):771-773.
20. Pagano L, Busca A, Candoni A, et al. Risk stratification for invasive fungal infections in patients with hematological malignancies: SEIFEM recommendations. *Blood Rev*. 2017;31(2):17-29.
21. Denning DW, Marinus A, Cohen J, et al. An EORTC multicentre prospective survey of invasive aspergillosis in haematological patients: diagnosis and therapeutic outcome. EORTC Invasive Fungal Infections Cooperative Group. *J Infect*. 1998;37(2):173-180.
22. Nivoix Y, Velten M, Letscher-Bru V, et al. Factors associated with overall and attributable mortality in invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis*. 2008;47(9):1176-1184.
23. Lanternier F, Poiree S, Elie C, et al. Prospective pilot study of high-dose (10 mg/kg/day) liposomal amphotericin B (L-AMB) for the initial treatment of mucormycosis. *J Antimicrob Chemother*. 2015;70(11):3116-3123.
24. Herbrecht R, Patterson TF, Slavin MA, et al. Application of the 2008 definitions for invasive fungal diseases to the trial comparing voriconazole versus amphotericin B for therapy of invasive aspergillosis: a collaborative study of the Mycoses Study Group (MSG 05) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer Infectious Diseases Group. *Clin Infect Dis*. 2015;60(5):713-720.
25. Millon L, Herbrecht R, Grenouillet F, et al. Early diagnosis and monitoring of mucormycosis by detection of circulating DNA in serum: retrospective analysis of 44 cases collected through the French Surveillance Network of Invasive Fungal Infections (RESSIF). *Clin Microbiol Infect*. 2016;22(9):810 e811-810 e818.

Tables and figures

Table 1. Demographics and characteristics of lymphoproliferative disorders (348 episodes)

Characteristics	N ^a (%)
Male/ Female	231 (66.4%) /117 (33.6%)
Median age (year), range(months - year)	57 (22 m – 88 y)
Age (years)	
< 40	62 (17.8%)
40-65	182 (52.3%)
> 65	104 (29.9%)
Past tobacco use	151 (43.4%)
Active tobacco use	58 (16.7%)
Prior respiratory disease	94 (27.0%)
Tracheal intubation	18 (5.2%)
Diabetes mellitus	58 (16.7%)
Corticosteroids	233 (67.0%)
Antibiotics	208 (59.8%)
Lymphocytes (G/l)	
< 0.5	224 (64.4%)
≥ 0.5 – < 4.0	93 (26.7%)
≥ 4.0	31 (8.9%)
Monocytes < 0.5G/L	287 (82.5%)
Neutrophils < 0.5G/L	186 (53.4%)
Creatinine clearance < 60ml/min	89 (25.6%)
Lymphoproliferative disorders	
Acute LPD ^b	88 (25.3%)
- <i>Acute lymphoblastic leukemia</i>	77 (22.1%)
- <i>Lymphoblastic lymphoma</i>	3 (0.9%)
- <i>Burkitt's lymphoma</i>	8 (2.3%)

Table 1. (continued)

Characteristics	N^a (%)
High-grade NHL ^c	113 (32.5%)
- <i>Diffuse large B-cell lymphoma</i>	83 (23.9%)
- <i>Plasmablastic lymphoma</i>	1 (0.3%)
- <i>Post transplantation lymphoproliferative disorders</i>	7 (2.0%)
- <i>T-cell lymphoma</i>	22 (6.3%)
Low-Grade NHL ^c	84 (24.1%)
- <i>Follicular lymphoma</i>	10 (2.9%)
- <i>Mantle cell lymphoma</i>	17 (4.9%)
- <i>Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma</i>	5 (1.4%)
- <i>Chronic lymphocytic leukemia</i>	48 (13.8%)
- <i>Hairy cell leukemia</i>	4 (1.1%)
Hodgkin's lymphoma	21 (6.0%)
Multiple myeloma	42 (12.1%)
B or T-cell lineage	
B cells	314 (90.2%)
T cells	34 (9.8%)
Status of LPD ^b	
Not progressive	135 (38.8%)
Progressive	213 (61.2%)
Lymphoma treatment type	
Chemotherapy	230 (66.1%)
Immunochemotherapy	109 (31.3%)
None	9 (2.6%)
T-cell suppressor ^d	123 (35.3%)
Specific B-cell suppressor ^e	72 (20.7%)

Table 1. (continued)

Characteristics	N^a (%)
Lymphoma treatment lines	
< 2 lines	98 (28.2%)
2-4 lines	180 (51.7%)
≥ 5 lines	70 (20.1%)
Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation	56 (16.1%)
Solid organ transplantation	12 (3.4%)
Autologous hematopoietic stem cell transplantation	81 (23.3%)
Solid organ cancer	25 (7.2%)
Secondary acute myeloid leukemia	23 (6.6%)
Transformation in higher grade LPD ^b	30 (8.6%)

^aN : number; ^bLPD: lymphoproliferative disorders; ^cNHL: non-Hodgkin's lymphoma; ^dT-cell suppressor: alemtuzumab, anti-thymocyte globulin, bendamustine, calcineurin inhibitors, everolimus, fludarabine, methotrexate, purine analogs, and purines synthesis inhibitors received < 90 days before onset of invasive mold disease; ^eSpecific B-cell suppressor: blinatumomab, ibrutinib, ofatumumab, or rituximab < 90 days before onset of invasive mold disease.

Table 2. Characteristics of the invasive mold disease, treatment and response to treatment (348 episodes)

Characteristics	N ^a (%)
Type of IMD ^b	
Invasive aspergillosis	245 (70.4%)
- <i>Proven</i> ^c	29 (8.3%)
- <i>Probable</i> ^c	216 (62.1%)
Mucormycosis	16 (4.6%)
Other IMD ^b	15 (4.3%)
Concomitant multiple IMD ^b	21 (6.0%)
IMD ^b possible ^c	51 (14.7%)
Fever	301 (86.5%)
Antifungal prophylaxis	154 (44.3%)
Mycology positive ^d	165 (47.4%)
Galactomannan in serum ≥ 0.5	100 (28.7%)
Galactomannan in BAL ^e ≥ 0.5	100 (28.7%)
CRP ≥ 180 mg/l	78 (22.4%)
Fibrinogen ≥ 5 g/l	205 (58.9%)
Site of IMD ^b	
Single organ	309 (88.8%)
Disseminated	39 (11.2%)
Chest CT-scan	
Nodules	86 (24.7%)
Nodules with other lesions ^f	158 (45.4%)
Other lesions ^f without nodule	84 (24.1%)
No lesion or not done	20 (5.7%)
Coinfection	126 (36.2%)

Table 2. (continued)

Characteristics	N^a (%)
IMD ^b first-line treatment	
Voriconazole	189 (54.3%)
Itraconazole	14 (4.0%)
Posaconazole	3 (0.9%)
Isavuconazole	2 (0.6%)
Deoxycholate amphotericin B	53 (15.2%)
Liposomal amphotericin B	38 (10.9%)
Amphotericin B lipid complex	9 (2.6%)
Caspofungine	13 (3.7%)
Combination	20 (5.7%)
None	7 (2.0%)
Response to antifungal therapy	
Complete	165 (47.4%)
Partial	33 (9.5%)
Failure	150 (43.1%)

^aN: number; ^bIMD: invasive mold disease; ^cProven, probable and possible defined by the EORTC/MSG criteria; ^dMycology positive: Microscopy, culture or histopathology positive from sputum, aspirate or bronchoalveolar lavage microscopical; ^eBAL: bronchoalveolar lavage; ^fOther lesions on chest CT scan: air crescent sign, cavity, halo sign, reverse halo sign, unilateral or bilateral pleural effusion, or wedge shaped and segmental or lobar consolidation.

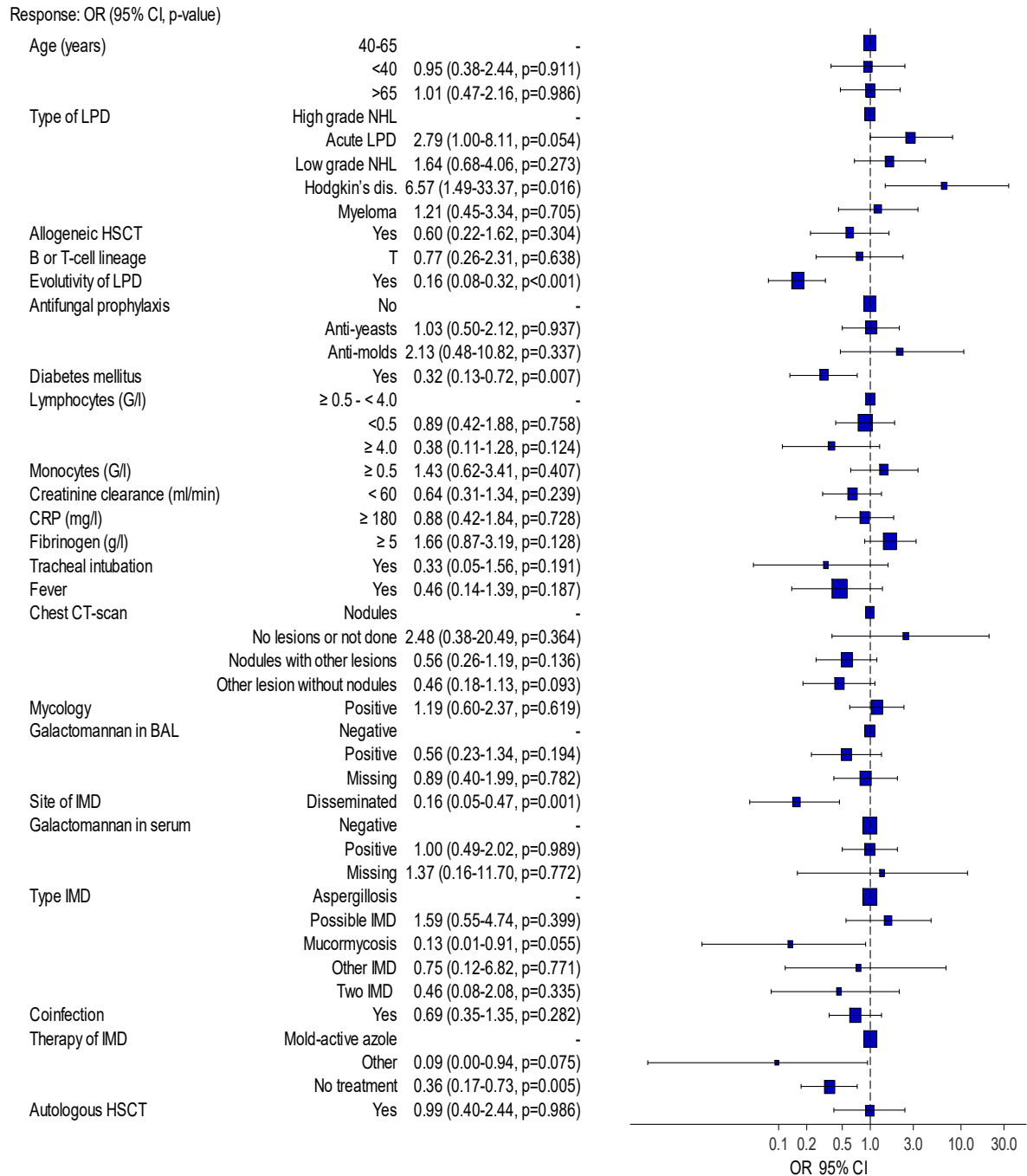
Table 3. Incidence of invasive mold diseases (all cases compared to only probable or proven cases) according to type of lymphoproliferative disorders subtypes.

Type of LPD	N of patients	All IMD cases (incidence)	Probable/proven IMD cases (incidence)
Acute lymphoblastic leukemia	593	77 (13.0%)	59 (9.9%)
Hodgkin's lymphoma	851	21 (2.5%)	18 (2.1%)
Multiple myeloma/plasmocytic leukemia/solitary plasmocytoma	1560	42 (2.7%)	36 (2.3%)
Chronic lymphocytic leukemia	937	48 (5.1%)	41 (4.4%)
Non-Hodgkin's lymphoma	4370	156 (3.6%)	139(3.2%)
Hairy cell leukemia	68	4 (5.9%)	4 (5.9%)

Abbreviations: IMD, invasive mold disease; LPD, lymphoproliferative disorders; N, number.

All non-Hodgkin's lymphoma subtypes have been gathered in a single group. Chronic lymphocytic leukemia have been analyzed separately.

Figure 1. Multivariable analysis of prognostic factors of invasive mold disease response to antifungal therapy (n=328).



Acute LPD: acute lymphoblastic leukemia, lymphoblastic lymphoma and Burkitt's lymphoma;

Galactomannan in BAL (bronchoalveolar lavage) positive: index ≥ 0.5 ;

Galactomannan in serum positive: index ≥ 0.5 ;

High grade NHL: diffuse large B-cell lymphoma, plasmablastic lymphoma, post transplantation lymphoproliferative disorders, and T lymphoma;

Hodgkin's dis.: Hodgkin's disease;

HSCT: hematopoietic stem cell transplantation;

IMD: invasive mold disease;

Low grade NHL: chronic lymphocytic leukemia, follicular lymphoma, hairy cell leukemia, MALT lymphoma (mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma), and mantle cell lymphoma;

LPD: lymphoproliferative disorders;

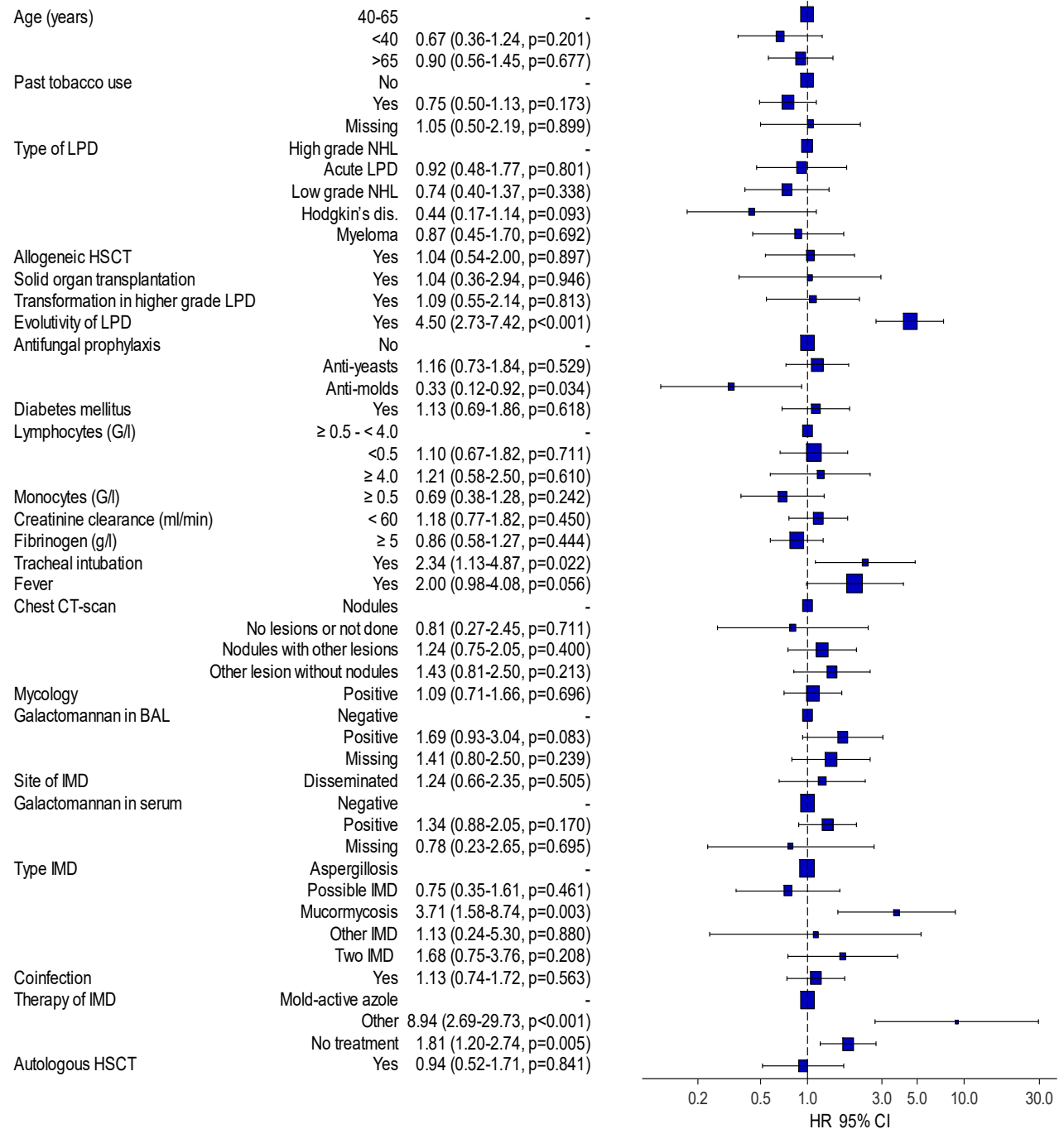
Mycology positive: Microscopy, culture or histopathology positive from sputum, aspirate or bronchoalveolar lavage;

Other antifungal treatment: amphotericin B lipid complex, caspofungine, combination of IMD's treatments, deoxycholate amphotericin B, or liposomal amphotericin B.

Other lesions on chest CT scan: air crescent sign, cavity, halo sign, reverse halo sign, unilateral or bilateral pleural effusion, or wedge shaped and segmental or lobar consolidation.

Figure 2. Multivariable analysis of prognostic factors of twelve-week survival (n=328).

Survival at week 12: HR (95% CI, p-value)



Acute LPD: acute lymphoblastic leukemia, lymphoblastic lymphoma and Burkitt's lymphoma;

Galactomannan in BAL (bronchoalveolar lavage) positive: index ≥ 0.5 ;Galactomannan in serum positive: index ≥ 0.5 ;

High grade NHL: diffuse large B-cell lymphoma, plasmablastic lymphoma, post transplantation lymphoproliferative disorders, and T lymphoma;

Hodgkin's dis.: Hodgkin's disease;

HSCT: hematopoietic stem cell transplantation;

IMD: invasive mold disease;

Low grade NHL: chronic lymphocytic leukemia, follicular lymphoma, hairy cell leukemia, MALT lymphoma (mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma), and mantle cell lymphoma;

LPD: lymphoproliferative disorders;

Mycology positive: Microscopy, culture or histopathology positive from sputum, aspirate or bronchoalveolar lavage;

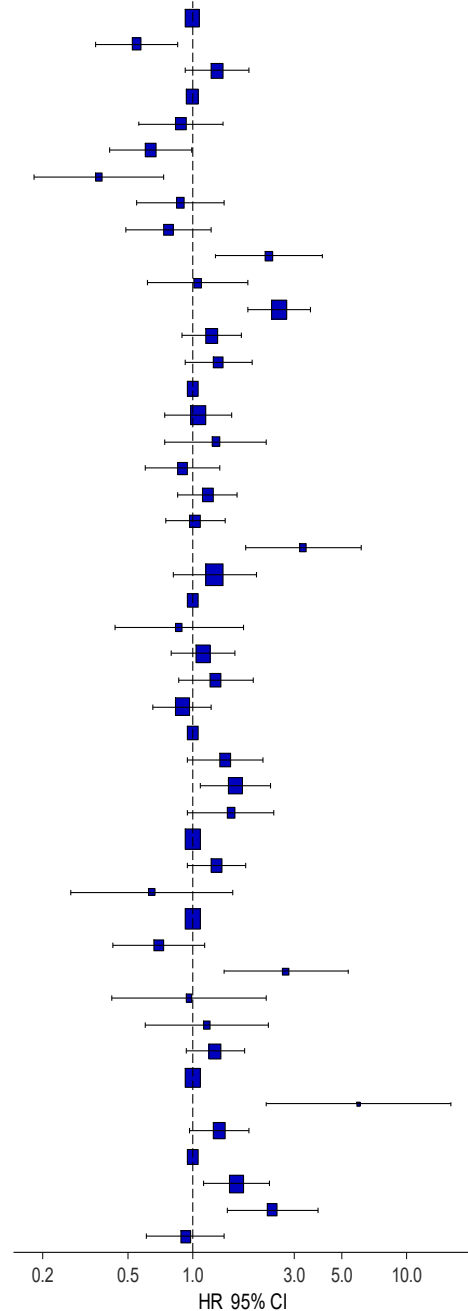
Other antifungal treatment: amphotericin B lipid complex, caspofungine, combination of IMD's treatments, deoxycholate amphotericin B, or liposomal amphotericin B.

Other lesions on chest CT scan: air crescent sign, cavity, halo sign, reverse halo sign, unilateral or bilateral pleural effusion, or wedge shaped and segmental or lobar consolidation.

Figure 3. Multivariable analysis of prognostic factors of long term survival (n=328).

Long-term survival: HR (95% CI, p-value)

Age (years)	40-65	-	
	<40	0.55 (0.35-0.85, p=0.008)	
	>65	1.30 (0.93-1.83, p=0.128)	
Type of LPD	High grade NHL	-	
	Acute LPD	0.88 (0.56-1.38, p=0.574)	
	Low grade NHL	0.64 (0.41-0.99, p=0.045)	
	Hodgkin's dis.	0.36 (0.18-0.73, p=0.005)	
	Myeloma	0.88 (0.54-1.41, p=0.587)	
Allogeneic HSCT	Yes	0.77 (0.48-1.22, p=0.268)	
Secondary AML	Yes	2.27 (1.28-4.04, p=0.005)	
Transformation in higher grade LPD	Yes	1.06 (0.62-1.82, p=0.836)	
Evolutivity of LPD	Yes	2.55 (1.82-3.57, p<0.001)	
T-cell suppressor	Yes	1.23 (0.89-1.69, p=0.210)	
Diabetes mellitus	Yes	1.32 (0.92-1.90, p=0.134)	
Lymphocytes (G/l)	≥ 0.5 - < 4.0	-	
	<0.5	1.06 (0.74-1.52, p=0.734)	
	≥ 4.0	1.28 (0.74-2.21, p=0.372)	
Monocytes (G/l)	≥ 0.5	0.90 (0.60-1.34, p=0.591)	
Creatinine clearance (ml/min)	< 60	1.17 (0.85-1.62, p=0.325)	
CRP (mg/l)	≥ 180	1.03 (0.74-1.42, p=0.862)	
Tracheal intubation	Yes	3.28 (1.76-6.13, p<0.001)	
Fever	Yes	1.27 (0.81-1.98, p=0.299)	
Chest CT-scan	Nodules	-	
	No lesions or not done	0.86 (0.43-1.73, p=0.679)	
	Nodules with other lesions	1.12 (0.79-1.58, p=0.525)	
	Other lesion without nodules	1.28 (0.86-1.92, p=0.219)	
Mycology	Positive	0.90 (0.65-1.23, p=0.490)	
	Galactomannan in BAL	Negative	-
		Positive	1.42 (0.95-2.12, p=0.091)
Missing		1.58 (1.09-2.31, p=0.017)	
Site of IMD	Galactomannan in serum	Disseminated	1.51 (0.95-2.40, p=0.082)
		Negative	-
		Positive	1.30 (0.95-1.77, p=0.102)
Type IMD	Missing	Aspergillosis	0.64 (0.27-1.54, p=0.323)
		Possible IMD	-
		Mucormycosis	0.70 (0.42-1.14, p=0.149)
		Other IMD	2.73 (1.40-5.32, p=0.003)
Coinfection	Therapy of IMD	Two IMD	0.96 (0.42-2.21, p=0.924)
		Other	1.16 (0.60-2.26, p=0.657)
		Yes	1.27 (0.93-1.74, p=0.135)
Lymphoma treatment lines	No treatment	Mold-active azole	-
		Other	5.95 (2.20-16.10, p<0.001)
		No treatment	1.33 (0.96-1.83, p=0.082)
Autologous HSCT	Yes	0 - 1	-
		2 - 4	1.60 (1.12-2.28, p=0.009)
		≥ 5	2.36 (1.45-3.85, p=0.001)



Acute LPD: acute lymphoblastic leukemia, lymphoblastic lymphoma and Burkitt's lymphoma;

AML: acute myeloid leukemia;

Galactomannan in serum positive: \geq index 0.5;

High grade NHL: diffuse large B-cell lymphoma, plasmablastic lymphoma, post transplantation lymphoproliferative disorders, and T lymphoma;

Hodgkin's dis.: Hodgkin's disease;

HSCT: hematopoietic stem cell transplantation;

IMD: invasive mold disease;

Low grade NHL: chronic lymphocytic leukemia, follicular lymphoma, hairy cell leukemia, MALT lymphoma (mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma), and mantle cell lymphoma;

LPD: lymphoproliferative disorders;

Mycology positive: Microscopy, culture or histopathology positive from sputum, aspirate or bronchoalveolar lavage;

Galactomannan in BAL (bronchoalveolar lavage) positive: index \geq 0.5;

Other antifungal treatment includes amphotericin B lipid complex, caspofungine, combination of IMD's treatments, deoxycholate amphotericin B, or liposomal amphotericin B.

Other lesions on chest CT scan: air crescent sign, cavity, halo sign, reverse halo sign, unilateral or bilateral pleural effusion, or wedge shaped and segmental or lobar consolidation;

T-cell suppressor: alemtuzumab, anti-thymocyte globulin, bendamustine, calcineurin inhibitors, everolimus, fludarabine, methotrexate, purine analogs, and purines synthesis inhibitors received < 90 days before onset of invasive mold infection

Supplemental Material

Patients and Methods

Collection of data of patients:

We collected for each patient extensive data on clinical, radiological, biological and therapeutic aspects of the invasive mold disease and lymphoproliferative disorders.

Demographics

- Gender
- Age
- Weight, height, body mass index

Predisposing and/or prognostic factors

- Past tobacco use
- Active tobacco use
- Prior respiratory disease
- Diabetes mellitus
- Corticosteroids
- Antibiotics
- Antifungal prophylaxis
- Tracheal intubation
- Biological characteristics
 - o White blood cell count: lymphocytes, monocytes and neutrophils (G/l)
 - o Creatinine clearance (mL/min)
 - o C-reactive protein (mg/l)
 - o Fibrinogen (g/l)
- Type of lymphoproliferative disorders and T or B cell lineage
- Evolutivity of lymphoproliferative disorders
- Treatment of lymphoproliferative disorders
 - o Recent chemotherapy or immunochemotherapy (< 90 days before onset of invasive mold disease)
 - o Number of lines
 - o T-cell suppressor: : alemtuzumab, anti-thymocyte globulin, bendamustine, calcineurin inhibitors, everolimus, fludarabine, methotrexate, purine analogs, and purines synthesis inhibitors < 90 days before onset of invasive mold disease
 - o Specific B-cell suppressor: blinatumomab, ibrutinib, ofatumumab, or rituximab < 90 dayx before onset of invasive mold disease
- Recipients of transplantation
 - o Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation
 - o Autologous hematopoietic stem cell transplantation
 - o Solid organ transplantation
- Graft versus host disease
- Secondary acute myeloid leukemia
- Other solid cancer
- Transformation in higher grade lymphoproliferative disorder

Characteristics of invasive mold diseases

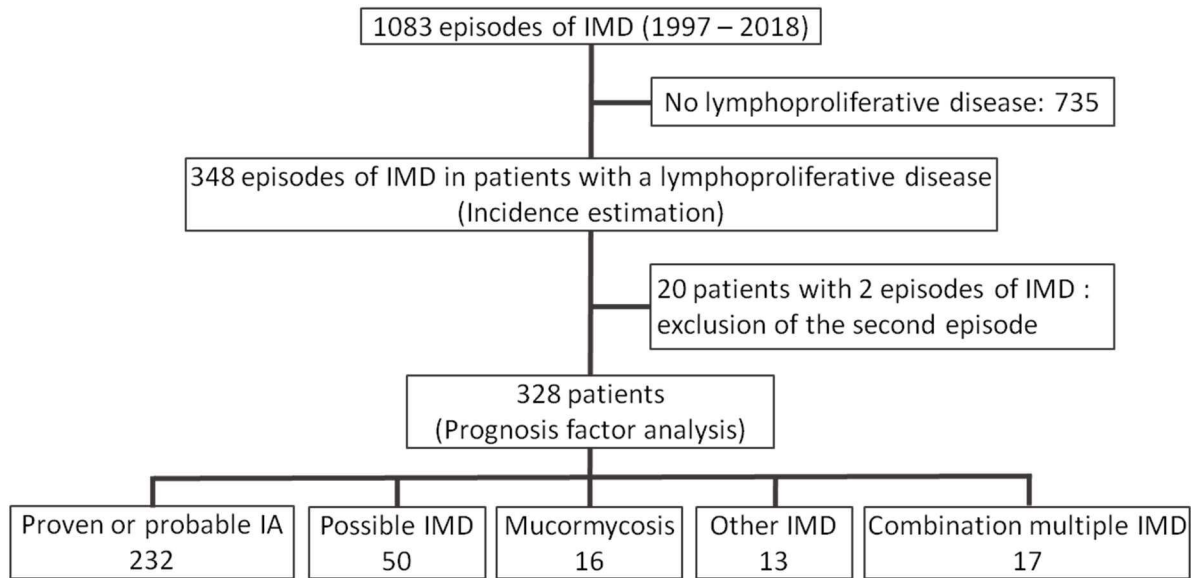
- Type of invasive mold diseases and classification according to EORTC/MSG criteria

- Clinical
 - o Day of first of clinical, mycological or radiological sign of invasive mold diseases defined as D1
 - o Fever
 - o Site of invasive mold diseases
 - o Type of invasive mold diseases treatment and response
- Radiological
 - o Chest CT scan lesions
- Biological
 - o Microscopy, culture
 - o Histopathology
 - o Galactomannan results in serum and/or BAL
 - o Co infection

Outcome

- Response to antifungal therapy
- Twelve week survival
- Long term survival (date of last follow up)

Figure 1S. Flow Chart



Abbreviations: IA: invasive aspergillosis; IMD: invasive mold disease;
Proven, probable and possible were defined by the EORTC/MSG criteria.

Table 1S. Univariable and multivariable analysis of prognostic factors of invasive mold disease response to antifungal treatment (n=328)

Factor		Favorable response		OR (univariable)	OR (multivariable)
		No	Yes		
Age (years)	40-65	69 (39.7)	105 (60.3)		
	<40	19 (34.5)	36 (65.5)	1.25 (0.67-2.38, p=0.498)	0.95 (0.38-2.44, p=0.911)
	>65	50 (50.5)	49 (49.5)	0.64 (0.39-1.06, p=0.083)	1.01 (0.47-2.16, p=0.986)
Sex	Male	92 (42.6)	124 (57.4)		
	Female	46 (41.1)	66 (58.9)	1.06 (0.67-1.70, p=0.791)	
Past tobacco use	No	68 (41.5)	96 (58.5)		
	Yes	60 (42.6)	81 (57.4)	0.96 (0.61-1.51, p=0.848)	
	Missing	10 (43.5)	13 (56.5)	0.92 (0.38-2.27, p=0.854)	
Active tobacco use	No	105 (41.7)	147 (58.3)		
	Yes	23 (43.4)	30 (56.6)	0.93 (0.51-1.71, p=0.817)	
	Missing	10 (43.5)	13 (56.5)	0.93 (0.39-2.25, p=0.866)	
Prior respiratory disease	No	100 (41.8)	139 (58.2)		
	Yes	38 (42.7)	51 (57.3)	0.97 (0.59-1.59, p=0.889)	
Tracheal intubation	No	124 (40.0)	186 (60.0)		
	Yes	14 (77.8)	4 (22.2)	0.19 (0.05-0.55, p=0.004)	0.33 (0.05-1.56, p=0.191)
Diabetes mellitus	No	103 (37.9)	169 (62.1)		
	Yes	35 (62.5)	21 (37.5)	0.37 (0.20-0.66, p=0.001)	0.32 (0.13-0.72, p=0.007)
Corticosteroids	No	42 (40.8)	61 (59.2)		
	Yes	96 (42.7)	129 (57.3)	0.93 (0.57-1.48, p=0.748)	
Antibiotics	No	59 (44.7)	73 (55.3)		
	Yes	79 (40.3)	117 (59.7)	1.20 (0.77-1.87, p=0.430)	
Lymphocytes (G/l)	≥0.5 – <4.0	30 (34.9)	56 (65.1)		
	<0.5	86 (40.6)	126 (59.4)	0.78 (0.46-1.32, p=0.363)	0.89 (0.42-1.88, p=0.758)
	≥4.0	22 (73.3)	8 (26.7)	0.19 (0.07-0.47, p=0.001)	0.38 (0.11-1.28, p=0.124)

Factor		Favorable response		OR (univariable)	OR (multivariable)
		No	Yes		
Monocytes (G/l)	<0.5	119 (44.2)	150 (55.8)		
	≥0.5	19 (32.2)	40 (67.8)	1.67 (0.93-3.09, p=0.092)	1.43 (0.62-3.41, p=0.407)
Neutrophils (G/l)	<0.5	78 (44.3)	98 (55.7)		
	≥0.5	60 (39.5)	92 (60.5)	1.22 (0.79-1.90, p=0.376)	
Creatinine clearance (ml/min)	≥60	93 (38.3)	150 (61.7)		
	<60	45 (52.9)	40 (47.1)	0.55 (0.33-0.91, p=0.019)	0.64 (0.31-1.34, p=0.239)
Type of LPD ^a	High-grade NHL ^b	52 (47.3)	58 (52.7)		
	Acute LPD ^c	26 (32.5)	54 (67.5)	1.86 (1.03-3.42, p=0.042)	2.79 (1.00-8.11, p=0.054)
	Low-grade NHL ^d	39 (50.0)	39 (50.0)	0.90 (0.50-1.60, p=0.712)	1.64 (0.68-4.06, p=0.273)
	Hodgkin's lymphoma	6 (31.6)	13 (68.4)	1.94 (0.71-5.87, p=0.210)	6.57 (1.49-33.37, p=0.016)
	Myeloma	15 (36.6)	26 (63.4)	1.55 (0.75-3.31, p=0.241)	1.21 (0.45-3.34, p=0.705)
B or T-cell lineage	B	121 (40.9)	175 (59.1)		
	T	17 (53.1)	15 (46.9)	0.61 (0.29-1.27, p=0.186)	0.77 (0.26-2.31, p=0.638)
Progression of LPD ^a	No	24 (18.8)	104 (81.2)		
	Yes	114 (57.0)	86 (43.0)	0.17 (0.10-0.29, p<0.001)	0.16 (0.08-0.32, p<0.001)
Allogeneic HSCT ^e	No	124 (44.4)	155 (55.6)		
	Yes	14 (28.6)	35 (71.4)	2.00 (1.05-4.00, p=0.041)	0.60 (0.22-1.62, p=0.304)
Graft versus host disease	No	127 (43.1)	168 (56.9)		
	Yes	11 (33.3)	22 (66.7)	1.51 (0.72-3.34, p=0.286)	
Solid organ transplantation	No	132 (41.6)	185 (58.4)		
	Yes	6 (54.5)	5 (45.5)	0.59 (0.17-2.01, p=0.399)	
Other active cancer	No	127 (41.8)	177 (58.2)		
	Yes	11 (45.8)	13 (54.2)	0.85 (0.37-1.99, p=0.699)	
Secondary acute myeloid leukemia	No	126 (41.2)	180 (58.8)		
	Yes	12 (54.5)	10 (45.5)	0.58 (0.24-1.39, p=0.224)	
Transformation in high-grade LPD ^a	No	123 (41.1)	176 (58.9)		
	Yes	15 (51.7)	14 (48.3)	0.65 (0.30-1.41, p=0.273)	

Factor		Favorable response		OR (univariable)	OR (multivariable)
		No	Yes		
Recent chemotherapy	No	16 (45.7)	19 (54.3)		
	Yes	122 (41.6)	171 (58.4)	1.18 (0.58-2.39, p=0.645)	
T-cell suppressor ^f	No	94 (43.5)	122 (56.5)		
	Yes	44 (39.3)	68 (60.7)	1.19 (0.75-1.90, p=0.462)	
Specific B-cell suppressor ^g	No	112 (43.2)	147 (56.8)		
	Yes	26 (37.7)	43 (62.3)	0.93 (0.066-1.31, p=0.694)	
Lymphoma treatment lines	0 – 1	38 (40.0)	57 (60.0)		
	2 - 4	72 (42.1)	99 (57.9)	0.92 (0.55-1.52, p=0.738)	
	≥ 5	28 (45.2)	34 (54.8)	0.81 (0.42-1.55, p=0.522)	
Autologous HSCT ^e	No	116 (44.6)	144 (55.4)		
	Yes	22 (32.4)	46 (67.6)	1.68 (0.97-3.00, p=0.070)	0.99 (0.40-2.44, p=0.986)
Rituximab	No	98 (41.4)	139 (58.6)		
	Yes	40 (44.0)	51 (56.0)	0.90 (0.55-1.47, p=0.669)	
Type IMD ^h	Aspergillosis	99 (42.7)	133 (57.3)		
	Possible ⁱ IMD ^h	11 (22.0)	39 (78.0)	2.64 (1.33-5.65, p=0.008)	1.59 (0.55-4.74, p=0.399)
	Mucormycosis	13 (81.2)	3 (18.8)	0.17 (0.04-0.55, p=0.007)	0.13 (0.01-0.91, p=0.055)
	Other IMD ^h	2 (15.4)	11 (84.6)	4.09 (1.07-26.84, p=0.071)	0.75 (0.12-6.82, p=0.771)
	Concomitant multiple IMD ^h	13 (76.5)	4 (23.5)	0.23 (0.06-0.67, p=0.012)	0.46 (0.08-2.08, p=0.335)
Site of IMD ^h	Single organ	113 (38.6)	180 (61.4)		
	Disseminated	25 (71.4)	10 (28.6)	0.25 (0.11-0.53, p<0.001)	0.16 (0.05-0.47, p=0.001)
Fever	No	10 (25.0)	30 (75.0)		
	Yes	127 (44.9)	156 (55.1)	0.41 (0.18-0.84, p=0.020)	0.46 (0.14-1.39, p=0.187)
Antifungal prophylaxis	No	87 (46.8)	99 (53.2)		
	Anti-yeasts	45 (36.9)	77 (63.1)	1.50 (0.95-2.41, p=0.087)	1.03 (0.50-2.12, p=0.937)
	Anti-molds	6 (30.0)	14 (70.0)	2.05 (0.79-6.00, p=0.159)	2.13 (0.48-10.82, p=0.337)
Mycology ^j	Negative	65 (37.4)	109 (62.6)		
	Positive	73 (47.4)	81 (52.6)	0.66 (0.42-1.03, p=0.066)	1.19 (0.60-2.37, p=0.619)

Factor		Favorable response		OR (univariable)	OR (multivariable)
		No	Yes		
Galactomannan in serum ^k	Negative	86 (38.4)	138 (61.6)		
	Positive	45 (48.9)	47 (51.1)	0.65 (0.40-1.06, p=0.086)	1.00 (0.49-2.02, p=0.989)
	Missing	7 (58.3)	5 (41.7)	0.45 (0.13-1.44, p=0.178)	1.37 (0.16-11.70, p=0.772)
Galactomannan in BAL ^l	Negative	29 (32.2)	61 (67.8)		
	Positive	45 (47.9)	49 (52.1)	0.52 (0.28-0.94, p=0.031)	0.56 (0.23-1.34, p=0.194)
	Missing	64 (44.4)	80 (55.6)	0.59 (0.34-1.03, p=0.064)	0.89 (0.40-1.99, p=0.782)
CRP (mg/l)	<180	98 (39.8)	148 (60.2)		
	≥180	38 (48.7)	40 (51.3)	0.70 (0.42-1.16, p=0.167)	0.88 (0.42-1.84, p=0.728)
Fibrinogen (g/l)	<5	63 (48.1)	68 (51.9)		
	≥5	75 (38.3)	121 (61.7)	1.49 (0.96-2.34, p=0.078)	1.66 (0.87-3.19, p=0.128)
Coinfection	No	74 (34.9)	138 (65.1)		
	Yes	64 (55.2)	52 (44.8)	0.44 (0.27-0.69, p<0.001)	0.69 (0.35-1.35, p=0.282)
Chest CT-scan	Nodules	23 (29.1)	56 (70.9)		
	No lesion or not done	7 (41.2)	10 (58.8)	0.59 (0.20-1.79, p=0.334)	2.48 (0.38-20.49, p=0.364)
	Nodules with other lesions ^m	65 (43.3)	85 (56.7)	0.54 (0.30-0.95, p=0.037)	0.56 (0.26-1.19, p=0.136)
	Other lesions ^m without nodule	43 (52.4)	39 (47.6)	0.37 (0.19-0.71, p=0.003)	0.46 (0.18-1.13, p=0.093)
Therapy of IMD ^h	Mold-active azole	66 (31.7)	142 (68.3)		
	Other ⁿ	66 (58.4)	47 (41.6)	0.33 (0.20-0.53, p<0.001)	0.36 (0.17-0.73, p=0.005)
	No treatment	6 (85.7)	1 (14.3)	0.08 (0.00-0.47, p=0.019)	0.09 (0.00-0.94, p=0.075)

^aLPD: lymphoproliferative disorders; ^bHigh-grade NHL: diffuse large B-cell lymphoma, plasmablastic lymphoma, post transplantation lymphoproliferative disorders, and T lymphoma; ^cAcute LPD: acute lymphoblastic leukemia and lymphoblastic lymphoma and Burkitt's lymphoma; ^dLow-grade NHL: chronic lymphocytic leukemia, follicular lymphoma, hairy cell leukemia, MALT lymphoma (mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma), and mantle cell lymphoma; ^eHSCT: hematopoietic stem cell transplantation; ^fT-cell suppressor: alemtuzumab, anti-thymocyte globulin, bendamustine, calcineurin inhibitors, everolimus, fludarabine, methotrexate, purine analogs, and purines synthesis inhibitors received < 90 days before onset of invasive mold infection; ^gSpecific B-cell suppressor : blinatumomab, ibrutinib, ofatumumab, or rituximab < 90 days before onset of invasive mold infection; ^hIMD: invasive mold disease; ⁱPossible IMD defined by the EORTC/MSG criteria; ^jMycology positive: microscopical detection of fungal elements or positive culture from sputum, aspirate or BAL; ^kGalactomannan in serum positive: index ≥ 0.5; ^lGalactomannan in BAL (bronchoalveolar lavage) positive: index ≥ 0.5; ^mOther lesions on chest CT scan: air crescent sign, cavity, halo sign, reverse halo sign, unilateral or bilateral pleural effusion, or wedge shaped and segmental or lobar consolidation; ⁿOther antifungal treatment: amphotericin B lipid complex, caspofungine, combination of antifungal treatments, deoxycholate amphotericin B, or liposomal amphotericin B.

Table 2S. Univariable and multivariable analysis of prognostic factors of twelve-week survival (n=328)

Factor		N (%)	HR univariable	HR multivariable
Age (years)	40-65	174 (53.0)		
	<40	55 (16.8)	0.73 (0.44-1.23, p=0.236)	0.67 (0.36-1.24, p=0.201)
	>65	99 (30.2)	1.34 (0.93-1.91, p=0.112)	0.90 (0.56-1.45, p=0.677)
Sex	Male	216 (65.9)		
	Female	112 (34.1)	1.01 (0.72-1.43, p=0.944)	
Past tobacco use	No	164 (50.0)		
	Yes	141 (43.0)	0.78 (0.55-1.10, p=0.153)	0.75 (0.50-1.13, p=0.173)
	Missing	23 (7.0)	1.05 (0.56-1.98, p=0.872)	1.05 (0.50-2.19, p=0.899)
Active tobacco use	No	252 (76.8)		
	Yes	53 (16.2)	0.80 (0.49-1.30, p=0.366)	
	Missing	23 (7.0)	1.14 (0.61-2.11, p=0.684)	
Prior respiratory disease	No	239 (72.9)		
	Yes	89 (27.1)	0.92 (0.63-1.33, p=0.649)	
Tracheal intubation	No	310 (94.5)		
	Yes	18 (5.5)	2.89 (1.66-5.04, p<0.001)	2.34 (1.13-4.87, p=0.022)
Diabetes mellitus	No	272 (82.9)		
	Yes	56 (17.1)	1.58 (1.06-2.36, p=0.024)	1.13 (0.69-1.86, p=0.618)
Corticosteroids	No	103 (31.4)		
	Yes	225 (68.6)	1.17 (0.82-1.68, p=0.382)	
Antibiotics	No	132 (40.2)		
	Yes	196 (59.8)	1.09 (0.77-1.52, p=0.636)	
Lymphocytes (G/l)	≥0.5 – <4.0	86 (26.2)		
	<0.5	212 (64.6)	1.39 (0.92-2.09, p=0.121)	1.10 (0.67-1.82, p=0.711)
	≥4.0	30 (9.1)	2.39 (1.35-4.26, p=0.003)	1.21 (0.58-2.50, p=0.610)

Factor		N (%)	HR univariable	HR multivariable
Monocytes (G/l)	<0.5	269 (82.0)		
	≥0.5	59 (18.0)	0.57 (0.35-0.94, p=0.027)	0.69 (0.38-1.28, p=0.242)
Neutrophils (G/l)	<0.5	176 (53.7)		
	≥0.5	152 (46.3)	0.86 (0.62-1.20, p=0.369)	
Creatinine clearance (ml/min)	≥60	243 (74.1)		
	<60	85 (25.9)	1.59 (1.12-2.26, p=0.010)	1.18 (0.77-1.82, p=0.450)
Type of LPD ^a	High-grade NHL ^b	110 (33.5)		
	Acute LPD ^c	80 (24.4)	0.67 (0.43-1.06, p=0.088)	0.92 (0.48-1.77, p=0.801)
	Low-grade NHL ^d	78 (23.8)	0.97 (0.64-1.48, p=0.893)	0.74 (0.40-1.37, p=0.338)
	Hodgkin's lymphoma	19 (5.8)	0.53 (0.23-1.23, p=0.140)	0.44 (0.17-1.14, p=0.093)
	Myeloma	41 (12.5)	0.77 (0.45-1.33, p=0.349)	0.87 (0.45-1.70, p=0.692)
B or T-cell lineage	B	296 (90.2)		
	T	32 (9.8)	1.14 (0.67-1.95, p=0.629)	
Progression of LPD ^a	No	128 (39.0)		
	Yes	200 (61.0)	4.55 (2.91-7.12, p<0.001)	4.50 (2.73-7.42, p<0.001)
Allogeneic HSCT ^e	No	279 (85.1)		
	Yes	49 (14.9)	0.58 (0.34-0.99, p=0.045)	1.04 (0.54-2.00, p=0.897)
Graft versus host disease	No	295 (89.9)		
	Yes	33 (10.1)	0.72 (0.40-1.30, p=0.277)	
Solid organ transplantation	No	317 (96.6)		
	Yes	11 (3.4)	1.72 (0.76-3.91, p=0.192)	1.04 (0.36-2.94, p=0.946)
Other active cancer	No	304 (92.7)		
	Yes	24 (7.3)	1.09 (0.59-2.01, p=0.788)	
Secondary acute myeloid leukemia	No	306 (93.3)		
	Yes	22 (6.7)	1.40 (0.77-2.52, p=0.270)	
Transformation in high-grade LPD ^a	No	299 (91.2)		
	Yes	29 (8.8)	1.74 (1.06-2.85, p=0.029)	1.09 (0.55-2.14, p=0.813)

Factor		N (%)	HR univariable	HR multivariable
Recent chemotherapy	No	35 (10.7)		
	Yes	293 (89.3)	0.93 (0.55-1.56, p=0.783)	
T-cell suppressor ^f	No	216 (65.9)		
	Yes	112 (34.1)	0.87 (0.61-1.25, p=0.459)	
Specific B-cell suppressor ^g	No	260 (79.3)		
	Yes	68 (20.7)	0.87 (0.57-1.32, p=0.513)	
Lymphoma treatment lines	0 – 1	95 (29.0)		
	2 - 4	171 (52.1)	1.06 (0.72-1.57, p=0.756)	
	≥ 5	62 (18.9)	1.27 (0.79-2.05, p=0.324)	
Autologous HSCT ^e	No	260 (79.3)		
	Yes	68 (20.7)	0.65 (0.42-1.02, p=0.063)	0.94 (0.52-1.71, p=0.841)
Rituximab	No	237 (72.3)		
	Yes	91 (27.7)	1.13 (0.79-1.62, p=0.515)	
Type IMD ^h	Aspergillosis	232 (70.7)		
	Possible ⁱ IMD ^h	50 (15.2)	0.48 (0.26-0.87, p=0.015)	0.75 (0.35-1.61, p=0.461)
	Mucormycosis	16 (4.9)	2.73 (1.50-4.97, p=0.001)	3.71 (1.58-8.74, p=0.003)
	Other IMD ^h	13 (4.0)	0.28 (0.07-1.15, p=0.078)	1.13 (0.24-5.30, p=0.880)
	Concomitant multiple IMD ^h	17 (5.2)	2.29 (1.28-4.09, p=0.005)	1.68 (0.75-3.76, p=0.208)
Site of IMD ^h	Single organ	293 (89.3)		
	Disseminated	35 (10.7)	1.69 (1.06-2.69, p=0.026)	1.24 (0.66-2.35, p=0.505)
Fever	No	40 (12.4)		
	Yes	283 (87.6)	2.02 (1.09-3.75, p=0.025)	2.00 (0.98-4.08, p=0.056)
Antifungal prophylaxis	No	186 (56.7)		
	Anti-yeasts	122 (37.2)	0.75 (0.52-1.06, p=0.105)	1.16 (0.73-1.84, p=0.529)
	Anti-molds	20 (6.1)	0.55 (0.24-1.27, p=0.162)	0.33 (0.12-0.92, p=0.034)
Mycology ^j	Negative	174 (53.0)		
	Positive	154 (47.0)	1.38 (0.99-1.92, p=0.054)	1.09 (0.71-1.66, p=0.696)

Factor		N (%)	HR univariable	HR multivariable
Galactomannan in serum ^k	Negative	224 (68.3)		
	Positive	92 (28.0)	1.34 (0.93-1.92, p=0.113)	1.34 (0.88-2.05, p=0.170)
	Missing	12 (3.7)	1.79 (0.83-3.87, p=0.137)	0.78 (0.23-2.65, p=0.695)
Galactomannan in BAL ^l	Negative	90 (27.4)		
	Positive	94 (28.7)	1.69 (1.06-2.68, p=0.028)	1.69 (0.93-3.04, p=0.083)
	Missing	144 (43.9)	1.63 (1.06-2.52, p=0.028)	1.41 (0.80-2.50, p=0.239)
CRP (mg/l)	<180	246 (75.9)		
	≥180	78 (24.1)	1.09 (0.74-1.61, p=0.655)	
Fibrinogen (g/l)	<5	131 (40.1)		
	≥5	196 (59.9)	0.72 (0.52-1.00, p=0.050)	0.86 (0.58-1.27, p=0.444)
Coinfection	No	212 (64.6)		
	Yes	116 (35.4)	1.65 (1.18-2.30, p=0.003)	1.13 (0.74-1.72, p=0.563)
Chest CT-scan	Nodules	79 (24.1)		
	No lesion or not done	17 (5.2)	1.44 (0.62-3.32, p=0.393)	0.81 (0.27-2.45, p=0.711)
	Nodules with other lesions ^m	150 (45.7)	1.54 (0.98-2.43, p=0.060)	1.24 (0.75-2.05, p=0.400)
	Other lesions ^m without nodule	82 (25.0)	1.91 (1.17-3.12, p=0.009)	1.43 (0.81-2.50, p=0.213)
Therapy of IMD ^h	Mold-active azole	208 (63.4)		
	Other ⁿ	113 (34.5)	2.36 (1.68-3.30, p<0.001)	1.81 (1.20-2.74, p=0.005)
	No treatment	7 (2.1)	6.61 (2.86-15.30, p<0.001)	8.94 (2.69-29.73, p<0.001)

^aLPD: lymphoproliferative disorders; ^bHigh-grade NHL: diffuse large B-cell lymphoma, plasmablastic lymphoma, post transplantation lymphoproliferative disorders, and T lymphoma; ^cAcute LPD: acute lymphoblastic leukemia and lymphoblastic lymphoma and Burkitt's lymphoma; ^dLow-grade NHL: chronic lymphocytic leukemia, follicular lymphoma, hairy cell leukemia, MALT lymphoma (mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma), and mantle cell lymphoma; ^eHSCT: hematopoietic stem cell transplantation; ^fT-cell suppressor: alemtuzumab, anti-thymocyte globulin, bendamustine, calcineurin inhibitors, everolimus, fludarabine, methotrexate, purine analogs, and purines synthesis inhibitors received < 90 days before onset of invasive mold infection; ^gSpecific B-cell suppressor : blinatumomab, ibrutinib, ofatumumab, or rituximab < 90 days before onset of invasive mold infection; ^hIMD: invasive mold disease; ⁱPossible IMD defined by the EORTC/MSG criteria; ^jMycology positive: microscopical detection of fungal elements or positive culture from sputum, aspirate or BAL; ^kGalactomannan in serum positive: index ≥ 0.5; ^lGalactomannan in BAL (bronchoalveolar lavage) positive: index ≥ 0.5; ^mOther lesions on chest CT scan: air crescent sign, cavity, halo sign, reverse halo sign, unilateral or bilateral pleural effusion, or wedge shaped and segmental or lobar consolidation; ⁿOther antifungal treatment: amphotericin B lipid complex, caspofungine, combination of antifungal treatments, deoxycholate amphotericin B, or liposomal amphotericin B.

Table 3S. Univariable and multivariable analysis of prognostic factors of long term survival (n=328)

Factor		N (%)	HR (univariable)	HR (multivariable)
Age (years)	40-65	174 (53.0)		
	<40	55 (16.8)	0.52 (0.36-0.77, p=0.001)	0.55 (0.35-0.85, p=0.008)
	>65	99 (30.2)	1.47 (1.12-1.92, p=0.005)	1.30 (0.93-1.83, p=0.128)
Sex	Male	216 (65.9)		
	Female	112 (34.1)	0.87 (0.67-1.13, p=0.305)	
Past tobacco use	No	164 (50.0)		
	Yes	141 (43.0)	1.01 (0.79-1.30, p=0.923)	
	Missing	23 (7.0)	1.07 (0.67-1.72, p=0.775)	
Active tobacco use	No	252 (76.8)		
	Yes	53 (16.2)	0.81 (0.57-1.14, p=0.217)	
	Missing	23 (7.0)	1.02 (0.65-1.62, p=0.921)	
Prior respiratory disease	No	239 (72.9)		
	Yes	89 (27.1)	1.05 (0.80-1.38, p=0.700)	
Tracheal intubation	No	310 (94.5)		
	Yes	18 (5.5)	2.35 (1.43-3.85, p=0.001)	3.28 (1.76-6.13, p<0.001)
Diabetes mellitus	No	272 (82.9)		
	Yes	56 (17.1)	1.52 (1.12-2.07, p=0.007)	1.32 (0.92-1.90, p=0.134)
Corticosteroids	No	103 (31.4)		
	Yes	225 (68.6)	0.98 (0.76-1.27, p=0.874)	
Antibiotics	No	132 (40.2)		
	Yes	196 (59.8)	1.04 (0.81-1.34, p=0.742)	
Lymphocytes (G/l)	≥0.5 – <4.0	86 (26.2)		
	<0.5	212 (64.6)	1.16 (0.87-1.54, p=0.314)	1.06 (0.74-1.52, p=0.734)
	≥4.0	30 (9.1)	2.54 (1.64-3.94, p<0.001)	1.28 (0.74-2.21, p=0.372)

Factor		N (%)	HR (univariable)	HR (multivariable)
Monocytes (G/l)	<0.5	269 (82.0)		
	≥0.5	59 (18.0)	0.80 (0.58-1.09, p=0.153)	0.90 (0.60-1.34, p=0.591)
Neutrophils (G/l)	<0.5	176 (53.7)		
	≥0.5	152 (46.3)	1.00 (0.78-1.27, p=0.986)	
Creatinine clearance (ml/min)	≥60	243 (74.1)		
	<60	85 (25.9)	1.50 (1.15-1.95, p=0.003)	1.17 (0.85-1.62, p=0.325)
Type of LPD ^a	High-grade NHL ^b	110 (33.5)		
	Acute LPD ^c	80 (24.4)	0.68 (0.48-0.94, p=0.021)	0.88 (0.56-1.38, p=0.574)
	Low-grade NHL ^d	78 (23.8)	1.07 (0.78-1.48, p=0.676)	0.64 (0.41-0.99, p=0.045)
	Hodgkin's lymphoma	19 (5.8)	0.71 (0.42-1.21, p=0.205)	0.36 (0.18-0.73, p=0.005)
	Myeloma	41 (12.5)	0.96 (0.65-1.42, p=0.845)	0.88 (0.54-1.41, p=0.587)
B or T-cell lineage	B	296 (90.2)		
	T	32 (9.8)	1.17 (0.78-1.76, p=0.440)	
Progression of LPD ^a	No	128 (39.0)		
	Yes	200 (61.0)	2.99 (2.28-3.91, p<0.001)	2.55 (1.82-3.57, p<0.001)
Allogeneic HSCT ^e	No	279 (85.1)		
	Yes	49 (14.9)	0.65 (0.45-0.94, p=0.020)	0.77 (0.48-1.22, p=0.268)
Graft versus host disease	No	295 (89.9)		
	Yes	33 (10.1)	0.83 (0.55-1.26, p=0.390)	
Solid organ transplantation	No	317 (96.6)		
	Yes	11 (3.4)	1.09 (0.56-2.13, p=0.801)	
Other active cancer	No	304 (92.7)		
	Yes	24 (7.3)	1.30 (0.84-2.02, p=0.234)	
Secondary acute myeloid leukemia	No	306 (93.3)		
	Yes	22 (6.7)	1.59 (1.00-2.51, p=0.049)	2.27 (1.28-4.04, p=0.005)
Transformation in high-grade LPD ^a	No	299 (91.2)		
	Yes	29 (8.8)	1.83 (1.23-2.74, p=0.003)	1.06 (0.62-1.82, p=0.836)

Factor		N (%)	HR (univariable)	HR (multivariable)
Recent chemotherapy	No	35 (10.7)		
	Yes	293 (89.3)	0.93 (0.63-1.36, p=0.705)	
T-cell suppressor ^f	No	216 (65.9)		
	Yes	112 (34.1)	0.75 (0.57-0.97, p=0.030)	1.23 (0.89-1.69, p=0.210)
Specific B-cell suppressor ^g	No	260 (79.3)		
	Yes	68 (20.7)	0.99 (0.73-1.34, p=0.956)	
Lymphoma treatment lines	0 – 1	95 (29.0)		
	2 - 4	171 (52.1)	1.33 (1.00-1.78, p=0.051)	1.60 (1.12-2.28, p=0.009)
	≥ 5	62 (18.9)	1.43 (1.00-2.06, p=0.051)	2.36 (1.45-3.85, p=0.001)
Autologous HSCT ^e	No	260 (79.3)		
	Yes	68 (20.7)	0.79 (0.59-1.07, p=0.131)	0.93 (0.61-1.41, p=0.718)
Rituximab	No	237 (72.3)		
	Yes	91 (27.7)	1.09 (0.83-1.43, p=0.555)	
Type IMD ^h	Aspergillosis	232 (70.7)		
	Possible ⁱ IMD ^h	50 (15.2)	0.55 (0.37-0.80, p=0.002)	0.70 (0.42-1.14, p=0.149)
	Mucormycosis	16 (4.9)	1.88 (1.09-3.24, p=0.023)	2.73 (1.40-5.32, p=0.003)
	Other IMD ^h	13 (4.0)	0.51 (0.25-1.04, p=0.063)	0.96 (0.42-2.21, p=0.924)
	Concomitant multiple IMD ^h	17 (5.2)	1.47 (0.85-2.53, p=0.164)	1.16 (0.60-2.26, p=0.657)
Site of IMD ^h	Single organ	293 (89.3)		
	Disseminated	35 (10.7)	1.35 (0.91-1.99, p=0.131)	1.51 (0.95-2.40, p=0.082)
Fever	No	40 (12.4)		
	Yes	283 (87.6)	1.42 (0.97-2.08, p=0.071)	1.27 (0.81-1.98, p=0.299)
Antifungal prophylaxis	No	186 (56.7)		
	Anti-yeasts	122 (37.2)	0.85 (0.66-1.10, p=0.211)	
	Anti-molds	20 (6.1)	0.73 (0.43-1.25, p=0.255)	
Mycology ^j	Negative	174 (53.0)		
	Positive	154 (47.0)	1.22 (0.95-1.55, p=0.114)	0.90 (0.65-1.23, p=0.490)

Factor		N (%)	HR (univariable)	HR (multivariable)
Galactomannan in serum ^k	Negative	224 (68.3)		
	Positive	92 (28.0)	1.39 (1.07-1.82, p=0.014)	1.30 (0.95-1.77, p=0.102)
	Missing	12 (3.7)	1.07 (0.54-2.10, p=0.853)	0.64 (0.27-1.54, p=0.323)
Galactomannan in BAL ^l	Negative	90 (27.4)		
	Positive	94 (28.7)	1.21 (0.86-1.69, p=0.272)	1.42 (0.95-2.12, p=0.091)
	Missing	144 (43.9)	1.40 (1.03-1.88, p=0.030)	1.58 (1.09-2.31, p=0.017)
CRP (mg/l)	<180	246 (75.9)		
	≥180	78 (24.1)	1.29 (0.98-1.71, p=0.070)	1.03 (0.74-1.42, p=0.862)
Fibrinogen (g/l)	<5	131 (40.1)		
	≥5	196 (59.9)	0.98 (0.76-1.26, p=0.867)	
Coinfection	No	212 (64.6)		
	Yes	116 (35.4)	1.47 (1.15-1.89, p=0.002)	1.27 (0.93-1.74, p=0.135)
Chest CT-scan	Nodules	79 (24.1)		
	No lesion or not done	17 (5.2)	1.03 (0.58-1.85, p=0.916)	0.86 (0.43-1.73, p=0.679)
	Nodules with other lesions ^m	150 (45.7)	1.20 (0.88-1.63, p=0.256)	1.12 (0.79-1.58, p=0.525)
	Other lesions ^m without nodule	82 (25.0)	1.49 (1.06-2.11, p=0.023)	1.28 (0.86-1.92, p=0.219)
Therapy of IMD ^h	Mold-active azole	208 (63.4)		
	Other ⁿ	113 (34.5)	1.65 (1.28-2.12, p<0.001)	1.33 (0.96-1.83, p=0.082)
	No treatment	7 (2.1)	3.00 (1.33-6.81, p=0.008)	5.95 (2.20-16.10, p<0.001)

^aLPD: lymphoproliferative disorders; ^bHigh-grade NHL: diffuse large B-cell lymphoma, plasmablastic lymphoma, post transplantation lymphoproliferative disorders, and T lymphoma; ^cAcute LPD: acute lymphoblastic leukemia and lymphoblastic lymphoma and Burkitt's lymphoma; ^dLow-grade NHL: chronic lymphocytic leukemia, follicular lymphoma, hairy cell leukemia, MALT lymphoma (mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma), and mantle cell lymphoma; ^eHSCT: hematopoietic stem cell transplantation; ^fT-cell suppressor: alemtuzumab, anti-thymocyte globulin, bendamustine, calcineurin inhibitors, everolimus, fludarabine, methotrexate, purine analogs, and purines synthesis inhibitors received < 90 days before onset of invasive mold infection; ^gSpecific B-cell suppressor : blinatumomab, ibritinib, ofatumumab, or rituximab < 90 days before onset of invasive mold infection; ^hIMD: invasive mold disease; ⁱPossible IMD defined by the EORTC/MSG criteria; ^jMycology positive: microscopical detection of fungal elements or positive culture from sputum, aspirate or BAL; ^kGalactomannan in serum positive: index ≥ 0.5; ^lGalactomannan in BAL (bronchoalveolar lavage) positive: index ≥ 0.5; ^mOther lesions on chest CT scan: air crescent sign, cavity, halo sign, reverse halo sign, unilateral or bilateral pleural effusion, or wedge shaped and segmental or lobar consolidation; ⁿOther antifungal treatment: amphotericin B lipid complex, caspofungine, combination of antifungal treatments, deoxycholate amphotericin B, or liposomal amphotericin B.

CONCLUSIONS

Les infections invasives à champignons filamenteux, et en particulier les aspergilloses, sont fréquentes chez les patients sévèrement immunodéprimés. En ce sens les allogreffes de cellules souches hématopoïétiques, les greffes d'organe solide, les leucémies aiguës myéloïdes et certains déficits immunitaires congénitaux, telle la granulomatose septique, sont les principales conditions exposant aux infections invasives à champignons filamenteux. Parmi les autres conditions, il est habituel de citer les neutropénies profondes et prolongées, les traitements par corticoïdes et par immunosuppresseurs T.

Les hémopathies lymphoïdes ne font pas partie des pathologies considérées à risque d'infections à champignons filamenteux. Peu d'articles leurs sont consacrés. Nous avons souhaité évaluer ce risque de survenue et identifier les facteurs pronostiques des infections à champignons filamenteux au cours des hémopathies lymphoïdes. Pour cela, nous avons recherché les cas répertoriés dans la base de données élaborée dans le cadre de l'étude « Analyse rétrospective, non-interventionnelle des infections opportunistes chez les patients immunodéprimés ou fragiles ». Cette étude est enregistrée dans ClinicalTrial.gov sous le numéro NCT03920735. Elle couvre la majorité des services des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg et porte sur une durée de 22 ans.

Nous avons exclu les colonisations, les infections fongiques chroniques et les faux positifs des tests de détection de l'antigène galactomane dans le sérum ou le liquide de lavage broncho-alvéolaire. Parmi les 1083 infections à champignons filamenteux, nous avons identifié 348 (32,1 %) épisodes associés à des pathologies lymphoïdes.

Ces 348 cas se répartissent en 245 aspergilloses invasives (29 prouvées et 216 probables selon la classification de l'EORTC/MSG), 16 mucormycoses, 15 autres infections à champignons filamenteux (dont 6 infections à *Fusarium* spp.), 21

infections à deux genres différents de champignons filamenteux et 51 infections possibles sur la base de critères radiocliniques mais sans confirmation mycologique ni isolement d'un autre pathogène pouvant expliquer les signes et symptômes.

L'âge médian est de 57 ans (extrêmes : 22 mois – 88 ans). La cohorte est composée de 231 hommes (66.4%) et 117 femmes (33.6%).

Les principales hémopathies lymphoïdes concernées sont, par ordre de fréquence, les lymphomes B diffus grandes cellules (n=81), les leucémies aiguës lymphoblastiques (n=69), les leucémies lymphocytaires chroniques (n=44) et les myélomes (n=41). Les lymphomes T (n=21), les maladies de Hodgkin (n=19), les lymphomes du manteau (n=15) ou les lymphomes folliculaires (n=10) sont plus rares. Pour les autres pathologies lymphoïdes nous avons observé moins de 10 cas.

Un autre terrain à risque d'infections à champignons filamenteux a été constaté dans 146 cas: transformation en hémopathie lymphoïde agressive (n= 30), apparition d'une leucémie aiguë myéloïde secondaire au traitement chimio ou radiothérapie (n=25), allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (n=56), greffe d'organe (n=12) ou tumeur solide évolutive (n=23). Par ailleurs l'hémopathie lymphoïde était non contrôlée, réfractaire ou en rechute dans 213 cas.

Les autres facteurs classiques créant ou aggravant le risque d'infection à champignons filamenteux sont le diabète (n=58), l'administration de corticoïdes (n=233), un traitement immunosuppresseur T (n=123) ou B (n=83), la neutropénie <0.5G/L (n=186), ainsi qu'une pathologie respiratoire préexistante (n=68). La présence d'une coinfection bactérienne est fréquente (n=126, 36,2%).

Vingt patients ont présenté deux épisodes d'infections. Le deuxième épisode a été retiré de l'analyse des facteurs pronostiques influençant la survie. La survie actuarielle

à 12 semaines est de 56,7%. Plusieurs facteurs pronostiques défavorables pour la survie à la semaine 12 ont été identifiés dont l'évolutivité de l'hémopathie, le type d'infection fongique et son traitement.

Ce travail est original du fait du peu de données présentes dans la littérature sur le sujet. Nous démontrons que dans une grande cohorte monocentrique, plus de 30% des infections invasives à champignons filamenteux surviennent au cours de lymphoproliférations. Cette notion doit faire évoquer l'hypothèse fongique lors d'infections ne cédant pas rapidement sous antibiotiques chez les patients porteurs d'une hémopathie lymphoïde. Il faut donc faire évoluer l'approche clinique pour ces patients afin d'améliorer leur pronostic.

VU

Strasbourg, le... 02/03/2021

Le président du Jury de Thèse

Professeur... FORNECEN

VU et approuvé

Strasbourg, le... 10 MARS 2021

Administrateur provisoire de la Faculté de

Médecine, Maieutique et Sciences de la Santé

Professeur Jean SIBILIA



Université

de Strasbourg

Faculté
de médecine**DECLARATION SUR L'HONNEUR****Document avec signature originale devant être joint :**

- à votre mémoire de D.E.S.
- à votre dossier de demande de soutenance de thèse

Nom : ZILLIOX Prénom : ANNE

Ayant été informé(e) qu'en m'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans mon propre mémoire de spécialité ou dans mon mémoire de thèse de docteur en médecine, je me rendrais coupable d'un délit de contrefaçon au sens de l'article L335-1 et suivants du code de la propriété intellectuelle et que ce délit était constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics,

Ayant été avisé(e) que le président de l'université sera informé de cette tentative de fraude ou de plagiat, afin qu'il saisisse la juridiction disciplinaire compétente,

Ayant été informé(e) qu'en cas de plagiat, la soutenance du mémoire de spécialité et/ou de la thèse de médecine sera alors automatiquement annulée, dans l'attente de la décision que prendra la juridiction disciplinaire de l'université

J'atteste sur l'honneur

Ne pas avoir reproduit dans mes documents tout ou partie d'œuvre(s) déjà existante(s), à l'exception de quelques brèves citations dans le texte, mises entre guillemets et référencées dans la bibliographie de mon mémoire.

A écrire à la main : « J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète ».

" J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète "

Signature originale :

A STRASBOURG, le 08/03/2021

Photocopie de cette déclaration devant être annexée en dernière page de votre mémoire de D.E.S. ou de Thèse.

RESUME :

Les infections invasives à champignons filamenteux sont fréquentes chez les patients sévèrement immunodéprimés. Les hémopathies lymphoïdes ne font pas partie des pathologies considérées à risque d'infections à champignons filamenteux du fait d'une incidence plus faible. Ce travail évalue le risque de survenue et identifier les facteurs pronostiques de ces infections à champignons filamenteux au cours des hémopathies lymphoïdes.

Parmi 1083 infections à champignons filamenteux observées aux Hôpitaux Universitaires de Strasbourg sur une période de 22 ans, 348 (32,1%) épisodes sont associés à des pathologies lymphoïdes. Les infections se répartissent en 245 aspergilloses, 16 mucormycoses, 15 autres infections à champignons filamenteux, 21 infections à 2 genres différents de champignons filamenteux et 51 infections possibles (selon les critères de l'EORTC/MSG). Les principales hémopathies lymphoïdes concernées sont, par ordre de fréquence, les lymphomes non hodgkiniens, les leucémies aiguës lymphoblastiques, les leucémies lymphocytaires chroniques, et les myélomes. Les autres hémopathies lymphoïdes étant plus rares. La survie actuarielle à 12 semaines est de 56,7%.

Ce travail souligne la fréquence des lymphoproliférations dans une grande cohorte d'infections à champignons filamenteux. Cette notion doit faire évoquer l'hypothèse fongique lors d'infections ne cédant pas rapidement sous antibiotiques chez les patients porteurs d'une hémopathie lymphoïde.

Rubrique de classement :

Hématologie – option Maladies du sang

Mots-clés :

Infections fongiques
Aspergillose - Mucormycose
Hémopathies lymphoïdes
Lymphoprolifération

Président : Monsieur le Professeur Luc-Matthieu FORNECKER

Directeur : Monsieur le Professeur Raoul HERBRECHT

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Yves HANSMANN
Monsieur le Professeur Laurent MAUVIEUX
Madame le Docteur Alina Marcela SABOU

Adresse de l'auteur :

Anne ZILLIOX
19 rue Christophe Thomas WALLISER
67200 STRASBOURG
