Revue des Maladies Respiratoires (2019) **36**, 889—901

Disponible en ligne sur ScienceDirect www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France EM|consulte www.em-consulte.com

SÉRIE « MOISISSURES INTÉRIEURE ET SANTÉ RESPIRATOIRES »
Coordonnée par D. Charpin et D. Caillaud

Pathologies allergiques respiratoires liées aux moisissures de l'habitat

Allergic respiratory diseases related to mould in the home

A. Schaller[a,*], **C. Delmas**[a], **F. De Blay**[a,b]

[a] *Pôle de pathologie thoracique, service de pneumologie, Nouvel hôpital civil, 1, place de l'hôpital, 67094 Strasbourg cedex, France*
[b] *EA 3072, Fédération de médecine translationnelle, FHU OMICARE université de Strasbourg, 67000 Strasbourg, France*

Reçu le 28 décembre 2017 ; accepté le 23 octobre 2018
Disponible sur Internet le 11 juillet 2019

MOTS CLÉS
Moisissures ;
Sensibilisation ;
Exposition allergénique ;
Asthme ;
Atopie

Résumé Les moisissures sont un facteur de risque d'asthme, que cela soit chez l'enfant ou l'adulte. Le lien entre exposition, sensibilisation et symptômes n'a pu s'observer nettement que dans l'asthme très sévère à *Alternaria* chez l'adulte. En revanche, l'exposition aux moisissures dans la petite enfance serait un facteur de risque d'asthme quel que soit le statut atopique ou non atopique. L'exposition ou la sensibilisation aux moisissures prises isolément sont des facteurs de risque d'asthme sévère et/ou d'exacerbations chez l'enfant. Il semblerait même qu'il y ait une relation de cause à effet entre l'exposition et l'asthme. Ce lien semble moins fort chez l'adulte. En revanche, chez l'adulte, la sensibilisation aux moisissures semble déterminer un phénotype d'asthme plus sévère avec un trouble ventilatoire obstructif plus marqué. En effet, les moisissures agissant aussi bien sur l'immunité innée qu'acquise semblent être responsables d'une inflammation Th2 particulièrement marquée conduisant à des asthmes plus sévères. Cependant, à côté des mécanismes immunologiques, des mécanismes toxiques pourraient intervenir. Ainsi, il semble difficile de réduire l'effet des moisissures dans l'apparition de symptômes, notamment respiratoires, au seul mécanisme allergique.
© 2019 SPLF. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

* Auteur correspondant. 55, rue de Ribeauvillé, 67100 Strasbourg, France.
Adresse e-mail : alexandre.schaller@gmail.com (A. Schaller).

https://doi.org/10.1016/j.rmr.2018.10.619
0761-8425/© 2019 SPLF. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS
Moulds;
Sensitization;
Allergic exposure;
Asthma;
Atopy

Summary Exposure to mould is a potential risk factor for asthma in both adults and children. In adult, the relation between exposure, sensitization and symptoms has been demonstrated in severe asthmatics sensitized to *Alternaria*. For children, exposure to mould in childhood is a risk factor for asthma in both atopic and non-atopic individuals. Exposure or sensitization to moulds are a risk factor for severe asthma and/or exacerbations in children. There appears to be a causal relationship between exposure and asthma. This link seems less significant in adults. However, in adults mould sensitive asthma seems to determine a phenotype of severe asthma associated with more marked obstructive lung disease. Moulds can stimulate either innate or the acquired immunity. They are responsible for a marked Th2 inflammation leading to more severe asthma. Besides the immunological mechanisms, toxic mechanisms can also intervene. It is therefore not correct to reduce the effect of moulds, particularly in respiratory symptoms, to only allergic mechanisms.
© 2019 SPLF. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

La prévalence de la sensibilisation aux moisissures varie de 6 % à 24 % dans la population générale et diffère selon qu'il s'agisse d'adultes ou d'enfants [1—4]. Dans une cohorte de 4962 sujets âgés de 3 à 80 ans avec un asthme et ou une rhinite allergique, la sensibilisation à une espèce fungique atteignait 19 % [5].

Les moisissures et l'humidité dans les bâtiments seraient associées à une augmentation d'environ 30 % à 50 % des symptômes respiratoires, et notamment asthmatiques, aussi bien chez des enfants que chez des adultes [6]. Les mécanismes mis en jeu seraient de différentes natures : allergique, toxique, infectieux et inflammatoire.

Déjà au XVIII^{e} siècle, le rôle des moisissures dans la survenue de pathologies respiratoires était suspecté puisqu'en 1726, Sir Floyer a rapporté pour la première fois le cas d'une crise d'asthme sévère chez un patient qui avait visité une cave à vin [7].

Les spores de la plupart des espèces de champignons se retrouvent dans de nombreux milieux, y compris dans les environnements intérieurs, et sont une source importante d'allergènes. On les retrouve dans l'air, l'eau, le bois, la poussière mais également dans certains aliments comme les céréales [8]. Leur prolifération est facilitée par l'humidité, le manque d'aération mais aussi la climatisation [9].

Le but de ce travail est d'apprécier les liens entre l'exposition aux moisissures de l'habitat, la sensibilisation et les symptômes d'asthme.

Moisissures de l'environnement intérieur

Il a été estimé que près de 1 à 1,5 millions d'espèces fungiques existeraient à travers le monde mais que seulement 80 000 ont été décrites [10]. De toutes les espèces de champignons, les plus importantes sur le plan clinique sont les ascomycètes, incluant *Aspergillus* (dont *versicolor, fumigatus, flavus, niger*...), *Cladosporium herbarum*, *Penicillium* (dont *chrysogenum, variabile, brevicompactum*) et *Alternaria alternata*, [11,12]. En France, le groupe de travail « habitat intérieur et moisissures » du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France (CSHPF) a établi la liste des principales moisissures de l'habitat responsables de pathologies fungiques [13].

Toutes ces espèces se dispersent dans l'air sous forme de spores aériennes atteignant des concentrations souvent bien supérieures à celles retrouvées pour les pollens [14]. En plus des spores, les allergènes peuvent être également produits par le mycélium, comme Alt a1, l'allergène majeur d'*Alternaria* qui a également été retrouvé dans les filaments mycéliens [15]. Bien qu'il s'agisse d'une moisissure principalement extérieure, des spores d'*Alternaria* peuvent entrer dans les habitats via les systèmes de ventilation ou bien être transportées par les personnes sur leurs vêtements, cheveux ou peau.

Mais d'autres composés fungiques peuvent également avoir des effets pathogènes chez l'homme. Il s'agit des mycotoxines produites principalement par les genres : *Aspergillus, Penicillium* et *Fusarium*. Ce sont des contaminants naturels des denrées alimentaires qui ont la propriété d'être thermostables [16].

Les allergènes majeurs de ces espèces sont : Asp f1 pour *Aspergillus fumigatus* 1, Alt a1 pour *Alternaria alternata* 1, Cla h6 (enolases) pour *Cladosporium herbarum* 6, Cla h8 pour *Cladosporium herbarum* 8, Pen ch13 pour *Penicillium chrysogenum* 13 et Pen ch18 pour *Penicillium chrysogenum* 18 [17]. Mais l'intérêt diagnostique des allergènes majeurs des moisissures reste aujourd'hui controversé et n'est pas encore entré dans la pratique clinique courante.

L'évaluation qualitative d'une exposition dans les bâtiments se fait par la mise en évidence de moisissures ou de traces d'humidité et leur étendue, d'une odeur de moisi ou de dégâts liés aux eaux [6]. Concernant les techniques d'évaluation quantitative, celles-ci restent encore peu standardisées. On peut citer [18] le prélèvement d'échantillons d'air au domicile des patients par un échantillonneur/impacteur d'air portable avec mise sur milieu de culture des prélèvements. Des prélèvements de surface

peuvent également être réalisés sur écouvillon ou encore par aspiration de la poussière de maison [19].

- Les espèces de champignons les plus importantes sur le plan clinique sont les ascomycètes, incluant *Aspergillus*, *Cladosporium herbarum*, *Penicillium* et *Alternaria alternata*.
- Les allergènes peuvent provenir des spores mais aussi des filaments mycéliens.
- Les mycotoxines, produites principalement par les genres *Aspergillus*, *Penicillium* et *Fusarium*, peuvent également avoir des effets pathogènes chez l'homme.

Exposition et symptômes

Petite enfance

La présence d'humidité et de moisissure dans les pièces principales des habitations d'enfants âgés de 12 à 84 mois est reliée au développement d'un asthme (Odds ratio, OR = 2,8 ; intervalle de confiance, IC : 1,4—5,4) de façon dose-dépendante (Tableau 1) [20].

Lors d'une méta-analyse [21], seulement trois études sur 13 chez des enfants de moins de 3 ans mettaient en évidence une association entre l'évaluation qualitative de l'humidité visible (présence de moisissures visibles, dégâts des eaux ou odeur de moisi) et le développement d'un asthme avec un OR supérieur à 1 (1,7—7,1), avec cependant un diagnostic d'asthme souvent imprécis.

La survenue d'un asthme chez 396 enfants évalués à l'âge de 12 et 18 mois était associée à la présence de moisissures visibles dans la cuisine (OR = 3,85 ; IC : 1,16—12,76) et dans la chambre de l'enfant (OR = 5,22 ; IC : 1,48—18,35) [22].

En ce qui concerne la survenue d'une rhinite allergique, une association entre le développement de symptômes de rhinite allergique à l'âge d'un an et la présence de moisissures visibles (OR = 1,9 ; IC 1,1—3,2), a été établie [23].

Une association entre l'exposition aux moisissures dans la petite enfance et le développement ultérieur d'un asthme est fortement suggérée par les différents travaux.

- La présence d'humidité et de moisissures dans les pièces principales des habitations d'enfants âgés de 12 à 84 mois est associée de façon dose-dépendante au développement d'un asthme.
- Il existe une association entre le développement de symptômes de rhinite allergique à l'âge d'un an et la présence de moisissures visibles.

Enfants

Un lien entre l'exposition aérienne aux moisissures exprimée en colonies formant des unités par m^3 et l'apparition d'une toux et de sifflements chez des enfants atopiques de moins d'un an a été démontré avec un RR à1,49 (IC 95 % : 1,18—1,88) [24].

Dans une étude prospective [19], l'exposition aux moisissures mesurée dès la petite enfance par un index américain , le ERMI (pour *Environmental Relative Moldiness Index*, qui englobe l'exposition à 36 espèces de moisissures), était associée à un risque augmenté de développer un asthme à l'âge de 7 ans (aRR = 1,8 ; IC : 1,5—2,2). De façon plus spécifique, la présence d'*Aspergillus* et de *Penicillium* augmentait le risque d'asthme (aRR = 2,2 ; IC 1,8—2,7).

Des enfants américains asthmatiques et sensibilisés aux moisissures (dont 36 % étaient sensibilisés à *Alternaria*) âgés de 5 à 11 ans présentaient une augmentation significative du nombre d'exacerbations sévères et de symptômes de leur asthme par rapport à des enfants asthmatiques sans sensibilisation fungique, après ajustement sur les concentrations aériennes extérieures [25] et intérieures des spores pour *Penicillium* (OR = 1,15 ; IC 1,05—1,27), aussi pour 3 autres espèces combinées (*Cladosporium*, *Aspergillus* et *Alternaria*) (OR = 1,13 ; IC 1,01—1,26) et la concentration fungique totale intérieure (OR = 1,22 ; IC 1,05—1,43).

Concernant également les exacerbations, l'équipe de Kercsmar et al. [26] a mené une étude sur les exacerbations d'asthme dans les foyers de 62 enfants âgés de 2 à 17 ans avec un asthme mal contrôlé. Six à 12 mois après avoir supprimé les sources d'humidité et les moisissures visibles, le taux de consultations en urgence pour asthme avait chuté de 90 % par rapport à ceux chez qui aucune intervention n'avait été réalisée ($p = 0,03$). Le taux de sensibilisation aux moisissures était de 30 % et était identique dans les deux groupes. Cette étude suggère donc une association forte voire un lien de causalité entre l'exposition à l'humidité, les moisissures intérieures et les exacerbations d'asthme. Mais une récente méta-analyse [27] ne permettait pas de conclure avec certitude quant à un effet positif de la réhabilitation des écoles humides et avec moisissures visibles sur les symptômes d'asthme chez des enfants américains âgés de deux ans et plus.

En ce qui concerne la sévérité des symptômes, l'étude multicentrique ISAAC a été menée dans 20 pays, chez 46 000 enfants âgés de 8 à 12 ans [28]. Une association significative entre l'exposition à l'humidité au domicile et des épisodes de sifflements dans l'année précédente était retrouvée (OR = 1,58 ; IC 1,4—1,79), de même qu'une sévérité plus importante des symptômes avec plus de quatre épisodes de sifflements par semaine (OR = 1,33 ; IC 1,08—1,63), que le patient soit atopique ou non. Cette association avait déjà été retrouvée avec *Alternaria* dans un travail européen avec un OR à 1,4 (IC 1,36—1,49) [29]. En revanche, 1,5 % seulement des enfants étaient sensibilisés à *Alternaria*.

En conclusion, un lien de causalité entre l'exposition aux moisissures intérieures et la sévérité de l'asthme ainsi que le déclenchement d'exacerbations pouvant être sévères a été établi chez l'enfant.

- Un lien de causalité entre l'exposition aux moisissures intérieures et la sévérité de l'asthme ainsi que le déclenchement d'exacerbations pouvant être sévères a été établi chez l'enfant.

Tableau 1 Études se rapportant au lien entre exposition aux moisissures et symptômes.

Étude	Type d'étude	Population cible	Méthode évaluation exposition aux moisissures	Sensibilisations	Paramètres cliniques évalués	Résultats intéressants
Exposition et symptômes						
Pekkanen, J., et al., Eur Respir J, 2007	Transversale	121 enfants âgés de 12—84 mois	Evaluation qualitative à domicile via un questionnaire : moisissures visibles, dégâts des eaux, odeurs de moisi	/	Nouveaux cas d'asthme diagnostiqués en consultation pédiatrique.	La présence d'humidité et de moisissures dans les pièces principales des habitations était reliée au développement d'un asthme (OR = 2,8 ; IC :1,4—5,4)
Mendell, M.J., et al., Environ Health Perspect, 2011	Méta-analyse	Enfants < 3 ans	Evaluation qualitative à domicile (présence de moisissures visibles, dégâts des eaux, ou odeur de moisi)	/	Sifflements, symptômes respiratoires, toux, développement d'un asthme, asthme diagnostiqué, bronchite.	Association entre l'évaluation qualitative de l'humidité visible et le développement d'un asthme avec un OR supérieur à 1 (1,7—7,1)
Karvonen, AM., et al., Pediatrics, 2009	Longitudinale	396 enfants évalués à l'âge de 12 et 18 mois	Evaluation qualitative : moisissures visibles et leurs dégâts et odeur de moisissure dans différentes pièces de l'habitat	< 4 % de sensibilisation à *Alternaria alternata*	Toux, sifflements	La survenue d'un asthme était associée à la présence de moisissures visibles dans la cuisine (OR = 3,85 ; IC : 1,16—12,76) et dans la chambre de l'enfant (OR = 5,22 ; IC : 1,48—18,35)

Tableau 1 (*suite*)

Étude	Type d'étude	Population cible	Méthode évaluation exposition aux moisissures	Sensibilisations	Paramètres cliniques évalués	Résultats intéressants
Gent, J.F., et al., Environ Health Perspect, 2002	Longitudinale	880 enfants de moins d'un an	Quantitatif : échantillons de l'air des pièces de vie (exposition aérienne aux moisissures exprimée en colonies formant des unités par m3)	/	Survenue d'une toux, de sifflements	Lien entre l'exposition aérienne aux moisissures et l'apparition d'une toux et de sifflements, RR = 1,49 (IC 95 % : 1,18—1,88)
Reponen, T., et al., J Allergy Clin Immunol, 2012	Longitudinale	289 enfants recrutés avant un an et réévalués à 7 ans	Qualitative et quantitative (échantillons par aspiration)	/	Survenue d'un asthme à l'âge de 7 ans.	L'exposition aux moisissures était associée à un risque augmenté de développer un asthme à l'âge de 7 ans (aRR = 1,8 ; IC : 1,5—2,2). La présence d'*Aspergillus* et *Penicillium* augmentait le risque d'asthme (aRR = 2,2 ; IC 1,8—2,7)
Pongracic, J.A., et al., J Allergy Clin Immunol, 2010	Longitudinale	936 enfants asthmatiques âgés de 5 à 11 ans	Quantitative par prélèvements de moisissures à l'intérieur et l'extérieur des habitats	36 % de sensibilisation à *Alternaria*	Nombre d'exacerbations, absentéisme scolaire, symptômes respiratoires notamment nocturnes	Augmentation significative du nombre d'exacerbations sévères et de symptômes d'asthme après ajustement sur les concentrations aériennes extérieures et intérieures des spores pour *Penicillium* (OR = 1,15 ; IC : 1,05-1,27)
Kercsmar, C.M., et al., Environ Health Perspect, 2006	Longitudinale, intervention-nelle	62 enfants asthmatiques âgés de 2 à 17 ans	Qualitative, score visuel et quantitative (prélèvement de poussière dans la chambre de l'enfant)	30 % de sensibilisation aux moisissures dans les deux groupes.	Exacerbations d'asthme	Six à 12 mois après avoir supprimé les sources d'humidité et les moisissures visibles, le taux de consultations en urgence pour asthme avait chuté de 90 % par rapport à ceux chez qui aucune intervention n'avait été réalisée ($p = 0,03$)

Tableau 1 (*suite*)

Étude	Type d'étude	Population cible	Méthode évaluation exposition aux moisissures	Sensibilisations	Paramètres cliniques évalués	Résultats intéressants
Weinmayr, G., et al., Clin Exp Allergy, 2013	Transversale	46 000 enfants âgés de 8 à 12 ans	Quantitative (échantillons de poussière au domicile) et qualitative	/	Episodes de sifflements dans l'année précédente et leur sévérité	Une association significative entre l'exposition à l'humidité au domicile et des épisodes de sifflements dans l'année précédente était retrouvée (OR = 1,58 ; IC : 1,4—1,79)
Zock, J.*p.*, et al., J Allergy Clin Immunol, 2002	Transversale	895 adultes	Qualitative (moisissures visibles) sur la base d'un questionnaire	Tous sensibilisés à *A alternata* ou *C herbarum*	Symptômes d'asthme dans l'année précédente.	La présence de moisissures visibles dans les logements était un facteur de risque d'asthme pour 895 sujets adultes sensibilisés aux moisissures avec un OR = 1,7 (IC 95 % : 1,14—2,53)
Gunnbjörnsdóttir, M.L., et al., Thorax, 2006	Transversale	16 190 sujets, âge moyen 40 ans	Qualitative sur l'année précédente (moisissures visibles, humidité)	/	Sifflements, toux nocturne, asthme, dyspnée dans l'année précédente	La présence de moisissures visibles dans l'habitat (6,7 % des sujets) était également un facteur de risque de sifflements (OR = 1,54 ; IC 95 % : 1,31—1,80), de toux nocturne (OR = 1,41 ; IC 95 % : 1,22—1,63) et d'asthme (OR = 1,53 ; IC95 % : 1,18—1,98)
Norbäck, D., et al., Occup Environ Med 2013	Longitudinale	7104 adultes	Évaluation qualitative via un questionnaire	7 % sensibilisés *à Altenaria alternata* et 3 % à *Cladosporium herbarum*	Sur un questionnaire + test de provocation bronchique à la métacholine	Excès de diagnostics d'asthme chez des patients suivis pendant 9 ans en cas de dégâts des eaux à domicile (RR = 1,46 ; IC 95 % : 1,09—1,94) ou en cas de moisissures intérieures visibles à l'inclusion (RR = 1,30 ; IC 95 % : 1,00—1,68)

Adultes

La présence de moisissures visibles dans les logements était un facteur de risque d'asthme pour 895 sujets adultes sensibilisés aux moisissures avec un OR =à 1,7 (IC 95 % 1,14—2,53) [30].

Dans une étude multicentrique européenne portant sur 16 190 sujets (âge moyen de 40 ans), la présence de moisissures visibles dans l'habitat (6,7 % des sujets) était également un facteur de risque de sifflements (OR = 1,54 ; IC 95 % 1,31—1,80), de toux nocturne (OR = 1,41 ; IC95 % 1,22—1,63) et d'asthme (OR = 1,53 ; IC95 % 1,18—1,98) [31].

Chez 7104 adultes européens suivis pendant neuf ans [32], il y avait un excès de diagnostics d'asthme (5 % de l'effectif) en cas de dégâts des eaux à domicile (RR = 1,46 ; IC 95 % 1,09—1,94) ou en cas de moisissures intérieures visibles à l'inclusion (RR = 1,30 ; IC 95 % 1,00—1,68).

Les concentrations aériennes fungiques avaient été mesurées en période d'exacerbation des symptômes et à distance, au domicile des patients. En revanche, les exacerbations n'étaient pas reliées aux concentrations totales de spores fungiques mais à celles de *Cladosporium oxysporum*, de *Cladosporium cladosporioides* et d'*Aspergillus niger*, comme cela a été montré dans l'étude de Lin ($p \leq 0,04$) [33].

Chez l'adulte également, l'exposition aux moisissures semble être responsable des exacerbations d'asthme mais également de sa sévérité.

Dans une revue récente de l'ANSES [16], les auteurs recommandent de prévenir le développement des moisissures dans le bâti, d'une part en renforçant la coordination entre les acteurs des secteurs concernés (construction, énergie, etc.) ainsi qu'entre les autorités et acteurs publics et, d'autre part, en améliorant l'information des occupants des logements. Ils recommandent également de prévenir les conséquences sanitaires, notamment pour les populations les plus sensibles, par une évolution de la réglementation prenant mieux en compte le risque lié à l'exposition aux moisissures dans les logements.

- Chez l'adulte, l'exposition aux moisissures semble être responsable des exacerbations d'asthme mais également de sa sévérité.

Exposition et sensibilisation

Enfants

Chez 272 enfants allemands âgés de 5 à 10 ans, la présence de spores de *Cladosporium* dans la poussière de maison triplait le risque de sensibilisation chez ces enfants (aOR 2,93 ; IC 95 % : 1,17—7,36) ; pour *Aspergillus*, l'aOR était de 2,11 (IC 95 % : 1,22—3,65) [34] (Tableau 2).

Chez 148 enfants australiens âgés de 7 à 14 ans, la présence d'*Aspergillus* était corrélée à une sensibilisation cutanée vis-à-vis de cette moisissure (aOR 1,48 ; IC 95 % : 1,10—1,99) [35]. De plus, l'exposition à *Cladosporium* était corrélée à une sensibilisation pour *Penicillium* mix (OR 1,29 ; IC 95 % : 1,02—1,62) *Aspergillus* mix (OR 1,37 ; IC 95 % : 1,07—1,76) et ceci en raison d'une réactivité croisée entre espèces fungiques.

Aux États-Unis, chez 414 enfants asthmatiques issus de milieux défavorisés de 7 grandes villes, la sensibilisation à *Alternaria* ($p = 0,03$) et à *Cladosporium* ($p = 0,03$) était corrélée aux concentrations intérieures de ces moisissures dans la poussière de maison [36].

Enfin, au Japon [37], les niveaux d'exposition aux moisissures ont été mesurés chez 52 enfants allergiques avec un âge médian de 8 ans (40 échantillons par habitation par ruban adhésif). Dans cette étude, 32 enfants avaient des IgE spécifiques à au moins une moisissure et 21 étaient sensibilisés à *Alternaria* avec un taux supérieur à 0,70 kU/L. Cette sensibilisation était corrélée à la présence d'*Alternaria* au domicile ($p = 0,033$).

En conclusion, chez l'enfant il semble exister une corrélation entre l'exposition et la sensibilisation aux moisissures de l'environnement intérieur. Mais de nouvelles études longitudinales s'avèrent nécessaires afin de mieux apprécier le lien entre l'exposition aux moisissures et la survenue d'une sensibilisation à ces dernières.

- Chez l'enfant, il semble exister une corrélation entre l'exposition et la sensibilisation aux moisissures de l'environnement intérieur.

Adultes

La relation entre exposition et sensibilisation a été étudiée dans une population d'adultes nord-américains en 2010 [38], chez les habitants de la Nouvelle Orléans après le passage de l'ouragan Katrina. 529 patients d'âge moyen de 41 ans, dont 27 % étaient asthmatiques et 10 % étaient sensibilisés aux moisissures surtout pour *Curvularia spp*. L'exposition aux moisissures à l'intérieur des habitats était évaluée sous la forme d'un questionnaire avec différents items : l'observation de dégâts des eaux ou de taches d'humidité, d'une odeur de moisi à l'intérieur ou l'observation de moisissures. Il n'y avait pas d'association significative entre exposition aux moisissures et sensibilisation cutanée après ajustement pour l'âge, le sexe et le statut asthmatique (OR = 0,95 ; IC 0,75—1,19 et $p = 0,64$). Il semblerait que l'association entre sensibilisation aux moisissures et exposition soit moins forte qu'avec les symptômes, et a surtout été observée chez l'enfant.

- L'association entre sensibilisation aux moisissures et exposition semble moins forte qu'avec les symptômes et a surtout été observée chez l'enfant.

Sensibilisation et symptômes

L'histoire clinique de l'asthme lié à l'exposition fungique passe par deux entités distinctes, à savoir l'asthme associé à une exposition fungique puis l'asthme sévère avec sensibilisation fungique (ou SAFS pour *Severe Asthma with*

Tableau 2 Études ses rapportant au lien entre exposition aux moisissures et sensibilisation.

Étude	Type d'étude	Population cible	Méthode évaluation exposition aux moisissures	Sensibilisations	Paramètres cliniques évalués	Résultats intéressants
Exposition et sensibilisation						
Jacob, B., et al., Environ Health Perspect, 2002	Transversale	272 enfants âgés de 5 à 10 ans	Quantitative (Prélèvement de poussière dans le salon des sujets par aspiration, 30 mg de poussière utilisés pour recherche moisissures)	12 % sensibilisés à *Cladosporium*	/	La présence de spores de *Cladosporium* dans la poussière de maison triplait le risque de sensibilisation (aOR 2,93 ; IC 95 % : 1,17—7,36), pour *Aspergillus* l'aOR était de 2,11 (IC 95 % 1,22—3,65)
Garrett, M.H., et al., Clin Exp Allergy, 1998	Transversale	148 enfants âgés de 7 à 14 ans	Quantitative : prélèvement aérien de spores fungiques dans différentes pièces du domicile	/	/	La présence d'*Aspergillus* était corrélée à une sensibilisation cutanée vis-à-vis de cette moisissure (aOR 1,48 ; IC 95 % 1,10—1,99)
Nambu, M., et al., World Allergy Organ J, 2009	Transversale	52 enfants, âge médian 8 ans	Quantitatif (40 échantillons de surface par habitation par ruban adhésif)	40 % sensibilisés à *Alternaria*	/	La sensibilisation à *Alternaria* était corrélée à la présence d'*Alternaria* au domicile ($p = 0,033$)
O'Connor G, T., et al., J Allergy Clin Immunol, 2004	Transversale	414 enfants asthmatiques	Quantitative : mesure des concentrations fungiques extérieures et intérieures sur échantillon d'air	36 % sensibilisés à *Alternaria*, 28 % à *Aspergillus*, 19 % à *Cladosporium* et 13 % à *Penicillium*	/	La sensibilisation à *Alternaria* ($p = 0,03$) et *Cladosporium* ($p = 0,03$) était corrélée aux concentrations intérieures de ces moisissures dans la poussière de maison
Rabito, F.A., et al., J Allergy (Cairo), 2010	Transversale	529 patients d'âge moyen de 41 ans	Qualitative via un questionnaire (l'observation de dégâts des eaux ou de taches d'humidité, d'une odeur de moisi à l'intérieur ou l'observation de moisissures)	10 % étaient sensibilisés aux moisissures surtout pour *Curvularia spp*	27 % d'asthmatiques	Il n'y avait pas d'association significative entre exposition aux moisissures et sensibilisation cutanée après ajustement pour l'âge, le sexe et le statut asthmatique (OR = 0,95 ; IC 0,75—1,19 et $p = 0,64$)

Tableau 3 Études se rapportant au lien entre sensibilisation et symptômes.

Étude	Type d'étude	Population cible	Méthode évaluation exposition aux moisissures	Sensibilisations	Paramètres cliniques évalués	Résultats intéressants
Sensibilisation et symptômes						
Lyons, T.W., D.B. Wakefield, and M.M. Cloutier, Ann Allergy Asthma Immunol, 2011.	Transversale	914 enfants asthmatiques, âge médian 8,6 ans	/	14 % prick test positif pour une moisissure et 6 % sensibilisé à *Alternaria*	Toux, sifflements et/ou dyspnée dans l'année précédente	La sensibilisation à *Alternaria* était associée à un asthme sévère persistant (OR = 3,4 ; IC : 1,2—8,6) et ceci indépendamment du nombre de prick tests positifs aux moisissures ou aux autres pneumallergènes
Halonen, M., et al., Am J Respir Crit Care Med, 1997	Longitudinale	948 enfants de 6 ans et 895 enfants de 11 ans	/	Majorité de sensibilisation à *Alternaria*	Asthme	La présence d'une sensibilisation cutanée à *Alternaria* est un facteur indépendant d'asthme à l'âge de 6 ans OR = 3,4 (IC 95 % : 1,7—6,6) et à 11 ans OR = 5,6 (IC 95 % : 1,7—18,9)
Gent, J.F., et al., Environ Res, 2012	Transversale	1233 enfants asthmatiques, âge moyen de 7 ans	Quantitative : prélèvement aérien au domicile	8 % de sensibilisation à *Penicillium* ou *Cladosporium* et 6 % de sensibilisation aux deux	Sifflements, toux, gêne respiratoire, dyspnée et/ou utilisation d'un traitement pour l'asthme dans l'année précédente	Le risque de présenter des sifflements était de OR = 2,12 (IC 95 % : 1,12-4,04), d'une toux de OR= 2,01 (IC 95 % : 1,05-3,85) et d'avoir un score plus élevé au « asthma severity score » de OR = 1,99 (IC 95 % : 1,06-3,72) ; en cas de sensibilisation et d'exposition à *Penicillium*

Tableau 3 (*suite*)

Étude	Type d'étude	Population cible	Méthode évaluation exposition aux moisissures	Sensibilisations	Paramètres cliniques évalués	Résultats intéressants
Ward, G.W., Jr., et al., Lancet, 1989	Transversale	10 patients asthmatiques sévères	/	Tous sensibilisés à *Trichophyton*	Test de provocation bronchique	Un test de provocation bronchique à Trichophyton a provoqué une chute du VEMS d'au moins 20 % chez tous les patients sensibilisés
Zureik, M., et al., BMJ, 2002	Transversale	1132 patients asthmatiques âgés de 20 à 44 ans	/	11,9 % sensibilisés à *Alternaria alternata*, 5,8 % à *Cladosporium herbarum*	Sévérité de l'asthme sur le VEMS, nombre de crises dans les 12 derniers mois, hospitalisation, prise de corticothérapie systémique	Lien retrouvé entre la sévérité de l'asthme et la sensibilisation à *Alternaria alternata* ou *Cladosporium herbarum* (OR = 2,34 ; IC 95 % : 1,56—3,52)
Tanaka, A., et al., Ann Allergy Asthma Immunol, 2016	Transversale	160 adultes asthmatiques	/	/	Asthma control test	Association entre le mauvais contrôle de l'asthme et une sensibilisation à *Aspergillus fumigatus* (OR = 6,77 ; IC 95 % : 2,66—18,77) et *Penicillium chrysogenum* (OR = 8,21 ; IC 95 % : 3,01—24,03)
Fairs, A., et al., Am J Respir Crit Care Med, 2010	Transversale	79 patients asthmatiques adultes (âge moyen 58 ans)	/	50 % sensiblisés à *A. fumigatus*	/	La sensibilisation à *A. fumigatus* était associée à une moins bonne fonction respiratoire (VEMS post-bronchodilateur moyen en % de la valeur prédite : 68 ± 5 % versus 88 ± 5 % ; $p < 0,05$) et à plus de bronchectasies (68 % versus 35 % ; $p < 0,05$)

Fungal Sensitization) sans avoir les critères pour parler d'une authentique aspergillose bronchopulmonaire allergique (ABPA) (Tableau 3).

Enfants

Chez 914 enfants américains asthmatiques [39] qui devaient réaliser un bilan allergologique, 14 % avaient un prick test positif pour une moisissure et 6 % de l'effectif total était sensibilisé à *Alternaria*. La sensibilisation à *Alternaria* était associée à un asthme sévère persistant (OR = 3,4 ; IC : 1,2—8,6) et ceci indépendamment du nombre de prick tests positifs aux moisissures ou aux autres pneumallergènes.

La présence d'une sensibilisation cutanée à *Alternaria* est un facteur indépendant d'asthme à l'âge de 6 ans avec un OR à3,4 (IC95 % : 1,7—6,6) et à l'âge de 11 ans avec un OR à5,6 (IC 95 % : 1,7—18,9) [40].

Chez 1233 enfants sensibilisés et exposés à *Penicillium* en comparaison à des enfants non sensibilisés ou sensibilisés mais non exposés [41], le sur risque de présenter des sifflements était de 2,12 (IC 95 % : 1,12-4,04), d'une toux était de 2,01 (IC 95 % : 1,05-3,85) et d'avoir un score plus élevé à l'« *asthma severity score* » de 1,99 (IC 95 % : 1,06-3,72). Il semblerait donc que, chez l'enfant également, le fait d'être sensibilisé à au moins une espèce fungique soit associé au développement ou à l'existence d'un phénotype d'asthme.

- Chez l'enfant également, le fait d'être sensibilisé à au moins une espèce fungique semble associé au développement ou à l'existence d'un phénotype d'asthme.

Adultes

Une étude multicentrique européenne [42] avec 1132 patients âgés de 20 à 44 ans avec un asthme et des pricks tests positifs aux pneumallergènes a permis de démontrer un lien entre la sévérité de l'asthme et la sensibilisation à *Alternaria alternata* ou *Cladosporium herbarum* (OR = 2,34 ; IC 95 % : 1,56—3,52). Cette relation était plus importante qu'avec la sensibilisation aux pollens (OR = 1,02 ; IC 95 % : 0,72—1,45) ou aux allergènes de chat (OR = 1,07 ; IC 95 % : 0,73—1,57).

Le mauvais contrôle de l'asthme serait associé à une sensibilisation à *Aspergillus fumigatus* (OR = 6,77 ; IC 95 % : 2,66—18,77) et *Penicillium chrysogenum* (OR = 8,21 ; IC 95 % : 3,01—24,03) chez 160 patients adultes asthmatiques japonais [43].

Un nouveau phénotype d'asthme a été décrit ces dernières années : il s'agit du SAFS [44]. Il est diagnostiqué sur la présence d'un asthme sévère, d'une sensibilisation fungique et après exclusion des critères pour une ABPA. Cette entité serait un continuum de la sensibilisation fungique associée à l'asthme, pouvant conduire à l'ABPA. Il s'agit de formes d'asthme avec un trouble ventilatoire plus marqué et une prévalence de bronchectasies plus élevée. Ces patients sont majoritairement sensibilisés à *Aspergillus fumigatus* [45]. Cette intensification dans la sévérité de la maladie asthmatique va de pair avec l'augmentation de la réponse immunitaire Th2 [44].

Chez 79 patients asthmatiques adultes (âge moyen 58 ans), ceux qui étaient sensibilisés à *A. fumigatus* avaient une moins bonne fonction respiratoire (VEMS post-bronchodilateur moyen en % de la valeur prédite : 68 ± 5 % versus 88 ± 5 % ; $p < 0,05$) et plus de bronchectasies (68 % versus 35 % ; $p < 0,05$) [46].

- Une étude européenne a montré un lien entre la sévérité de l'asthme et la sensibilisation à *Alternaria alternata* ou *Cladosporium herbarum*.
- Le phénotype d'asthme SAFS est associé à un trouble ventilatoire plus sévère, une prévalence de bronchectasies plus élevée et une sensibilisation fréquente à *Aspergillus fumigatus*.
- Ce phénotype d'asthme SAFS serait un continuum de la sensibilisation fungique associée à l'asthme, pouvant conduire à l'aspergillose bronchopulmonaire allergique.

Conclusion

Les moisissures sont un facteur de risque d'asthme, que cela soit chez l'enfant ou l'adulte. Le lien exposition, sensibilisation et symptômes n'a pu s'observer nettement que dans l'asthme très sévère à *Alternaria* chez l'adulte. En revanche, l'exposition aux moisissures dans la petite enfance serait un facteur de risque d'asthme quel que soit le statut atopique ou non atopique.

Par la suite, l'exposition ou la sensibilisation aux moisissures prises isolément sont des facteurs de risque d'asthme sévère et/ou d'exacerbations chez l'enfant. Il semblerait même qu'il ait été démontré une relation de cause à effet entre l'exposition et la survenue de l'asthme. En revanche, ce lien semble moins fort chez l'adulte. La sensibilisation aux moisissures associée à un asthme semble déterminer un phénotype d'asthme plus sévère avec un trouble ventilatoire obstructif plus marqué. En effet, les moisissures agissant aussi bien sur l'immunité innée qu'acquise semblent être responsables d'une inflammation Th2 particulièrement marquée, conduisant à des asthmes plus sévères.

Le développement de logements à basse consommation d'énergie risque de provoquer une augmentation de la présence de moisissures. C'est pourquoi il est important d'interroger un patient asthmatique ou d'avoir recours à un conseiller médical en environnement intérieur pour connaitre l'exposition aux moisissures à la maison mais aussi au travail.

Points essentiels

- Les moisissures sont un facteur de risque d'asthme, tant chez l'enfant que chez l'adulte.
- Les espèces de champignons les plus importantes sur le plan clinique sont les ascomycètes, incluant *Aspergillus*, *Cladosporium herbarum*, *Penicillium* et *Alternaria alternata*

- Les allergènes peuvent provenir des spores mais aussi des filaments mycéliens.
- Les mycotoxines, produites principalement par les genres *Aspergillus*, *Penicillium* et *Fusarium* peuvent également avoir des effets pathogènes chez l'homme.
- La présence d'humidité et de moisissure dans les pièces principales des habitations d'enfants âgés de 12 à 84 mois est associée de façon dose-dépendante au développement d'un asthme.
- Il existe une association entre le développement de symptômes de rhinite allergique à l'âge d'un an et la présence de moisissures visibles.
- Un lien de causalité entre l'exposition aux moisissures intérieures et la sévérité de l'asthme ainsi que le déclenchement d'exacerbations pouvant être sévères a été établi chez l'enfant.
- Chez l'adulte également, l'exposition aux moisissures semble être responsable des exacerbations d'asthme mais également de sa sévérité.
- Chez l'enfant, il semble exister une corrélation entre l'exposition et la sensibilisation aux moisissures de l'environnement intérieur.
- L'association entre sensibilisation aux moisissures et exposition semble moins forte qu'avec les symptômes et a surtout été observée chez l'enfant.
- Chez l'enfant également, le fait d'être sensibilisé à au moins une espèce fungique semble associé au développement ou à l'existence d'un phénotype d'asthme.
- Une étude européenne a montré un lien entre la sévérité de l'asthme et la sensibilisation à *Alternaria alternata* ou *Cladosporium herbarum*.
- Le phénotype d'asthme SAFS est associé à un trouble ventilatoire plus sévère, une prévalence de bronchectasies plus élevée et une sensibilisation fréquente à *Aspergillus fumigatus*.
- Ce phénotype d'asthme SAFS serait un continuum de la sensibilisation fungique associée à l'asthme, pouvant conduire à l'aspergillose bronchopulmonaire allergique.

Déclaration de liens d'intérêts

Au cours des 5 dernières années, F. de Blay a perçu des honoraires ou financements pour participation à des congrès, communications, actions de formation, conseil, participation à des groupes d'experts et travaux de recherche, de la part des laboratoires Novartis, Stallergènes-Greer, Boehringer, AstraZeneca, ALK, Mundipharma.

Au cours des 5 dernières années, F. de Blay a été investigateur principal/coordonnateur/responsable scientifique d'études cliniques promues par les laboratoires Novartis, Stallergènes-Greer, Boehringer, AstraZeneca, ALK, Sanofi.

A. Schaller, C. Delmas déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

[1] Simon-Nobbe B, et al. The spectrum of fungal allergy. Int Arch Allergy Immunol 2008;145:58—86.
[2] Bush RK, et al. The medical effects of mold exposure. J Allergy Clin Immunol 2006;117:326—33.
[3] Beezhold DH, et al. Prevalence of allergic sensitization to indoor fungi in West Virginia. Allergy Asthma Proc 2008;29:29—34.
[4] Salo PM, et al. Prevalence of allergic sensitization in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2005—2006. J Allergy Clin Immunol 2014;134:350—9.
[5] Mari A, et al. Sensitization to fungi: epidemiology, comparative skin tests, and IgE reactivity of fungal extracts. Clin Exp Allergy 2003;33:1429—38.
[6] Fisk WJ, Lei-Gomez Q, Mendell MJ. Meta-analyses of the associations of respiratory health effects with dampness and mold in homes. Indoor Air 2007;17:284—96.
[7] Floyer. Violent asthma after visiting a wine cellar. London: Innys and Parker; 1745.
[8] Beguin. Mould biodiversity in homes. II. Analysis of mattress dust Aerobiologia.; 1995.
[9] Kettleson EM, et al. Key determinants of the fungal and bacterial microbiomes in homes. Environ Res 2015;138:130—5.
[10] Twaroch TE, et al. Mold allergens in respiratory allergy: from structure to therapy. Allergy Asthma Immunol Res 2015;7:205—20.
[11] Vijay HM, Kurup VP. Fungal allergens. Clin Allergy Immunol 2008;21:141—60.
[12] Sharpe RA, et al. Indoor fungal diversity and asthma: a meta-analysis and systematic review of risk factors. J Allergy Clin Immunol 2015;135:110—22.
[13] CSHPF. Avis du Conseil d'Hygiène et de Santé Publique de France du 31 janvier 2006 relatif aux contaminations fongiques en milieux intérieurs, https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapports3?clef=491.
[14] Hamilton ED. Pollen and fungus spore counts. Proc R Soc Med 1963;56:220—1.
[15] Twaroch TE, et al. Predominant localization of the major Alternaria allergen Alt a 1 in the cell wall of airborne spores. J Allergy Clin Immunol 2012;129:1148—9.
[16] ANSES. Avis de l'Anses et rapport d'expertise collective concernant les moisissures dans le bâti; 2016.
[17] Pomes A, Chapman MD, Wunschmann S. Indoor allergens and allergic respiratory disease. Curr Allergy Asthma Rep 2016;16:43.
[18] Ren P, et al. The relation between fungal propagules in indoor air and home characteristics. Allergy 2001;56:419—24.
[19] Reponen T, et al. Infant origins of childhood asthma associated with specific molds. J Allergy Clin Immunol 2012;130 [639—644 e5].
[20] Pekkanen J, et al. Moisture damage and childhood asthma: a population-based incident case-control study. Eur Respir J 2007;29:509—15.
[21] Mendell MJ, et al. Respiratory and allergic health effects of dampness, mold, and dampness-related agents: a review of the epidemiologic evidence. Environ Health Perspect 2011;119:748—56.
[22] Karvonen AM, et al. Confirmed moisture damage at home, respiratory symptoms and atopy in early life: a birth-cohort study. Pediatrics 2009;124:e329—38.
[23] Biagini JM, et al. Environmental risk factors of rhinitis in early infancy. Pediatr Allergy Immunol 2006;17:278—84.
[24] Gent JF, et al. Levels of household mold associated with respiratory symptoms in the first year of life in a cohort at risk for asthma. Environ Health Perspect 2002;110:A781—6.

[25] Pongracic JA, et al. Differential effects of outdoor versus indoor fungal spores on asthma morbidity in inner-city children. J Allergy Clin Immunol 2010;125:593—9.
[26] Kercsmar CM, et al. Reduction in asthma morbidity in children as a result of home remediation aimed at moisture sources. Environ Health Perspect 2006;114:1574—80.
[27] Sauni R, et al. Remediating buildings damaged by dampness and mould for preventing or reducing respiratory tract symptoms, infections and asthma. Cochrane Database Syst Rev 2015:CD007897.
[28] Weinmayr G, et al. Dampness and moulds in relation to respiratory and allergic symptoms in children: results from Phase Two of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC Phase Two). Clin Exp Allergy 2013;43:762—74.
[29] Antova T, et al. Exposure to indoor mould and children's respiratory health in the PATY study. J Epidemiol Community Health 2008;62:708—14.
[30] Zock JP, et al. Housing characteristics, reported mold exposure, and asthma in the European Community Respiratory Health Survey. J Allergy Clin Immunol 2002;110:285—92.
[31] Gunnbjornsdottir MI, et al. Prevalence and incidence of respiratory symptoms in relation to indoor dampness: the RHINE study. Thorax 2006;61:221—5.
[32] Norback D, et al. Mould and dampness in dwelling places, and onset of asthma: the population-based cohort ECRHS. Occup Environ Med 2013;70:325—31.
[33] Lin WR, et al. Does spore count matter in fungal allergy?: the role of allergenic fungal species. Allergy Asthma Immunol Res 2016;8:404—11.
[34] Jacob B, et al. Indoor exposure to molds and allergic sensitization. Environ Health Perspect 2002;110:647—53.
[35] Garrett MH, et al. Indoor airborne fungal spores, house dampness and associations with environmental factors and respiratory health in children. Clin Exp Allergy 1998;28:459—67.
[36] O'Connor GT, et al. Airborne fungi in the homes of children with asthma in low-income urban communities: the Inner-City Asthma Study. J Allergy Clin Immunol 2004;114:599—606.
[37] Nambu M, et al. Detection of fungi in indoor environments and fungus-specific IgE sensitization in allergic children. World Allergy Organ J 2009;2:208—12.
[38] Rabito FA, Perry S, Davis WE, Yau CL, Levetin E. The relationship between mold exposure and allergic response in post-Katrina New Orleans. J Allergy (Cairo) 2010;510380 (Epub June 16, 2010).
[39] Lyons TW, Wakefield DB, Cloutier MM. Mold and *Alternaria* skin test reactivity and asthma in children in Connecticut. Ann Allergy Asthma Immunol 2011;106:301—7.
[40] Halonen M, et al. Alternaria as a major allergen for asthma in children raised in a desert environment. Am J Respir Crit Care Med 1997;155:1356—61.
[41] Gent JF, et al. Household mold and dust allergens: exposure, sensitization and childhood asthma morbidity. Environ Res 2012;118:86—93.
[42] Zureik M, et al. Sensitisation to airborne moulds and severity of asthma: cross sectional study from European Community Respiratory Health Survey. BMJ 2002;325:411—4.
[43] Tanaka A, et al. Evaluation of the association between sensitization to common inhalant fungi and poor asthma control. Ann Allergy Asthma Immunol 2016;117 [163—168 e1].
[44] Agarwal R. Severe asthma with fungal sensitization. Curr Allergy Asthma Rep 2011;11:403—13.
[45] Denning DW, et al. Fungal allergy in asthma-state of the art and research needs. Clin Transl Allergy 2014;4:14.
[46] Fairs A, et al. IgE sensitization to *Aspergillus fumigatus*is associated with reduced lung function in asthma. Am J Respir Crit Care Med 2010;182:1362—8.