



MOISSISSURES ET ENVIRONNEMENT

Steffi ROCCHI

UMR 6249 CNRS chrono-environnement
Service de Mycologie CHRU Jean Minjoz BESANCON
steffi.rocchi@univ-fcomte.fr

INTRODUCTION

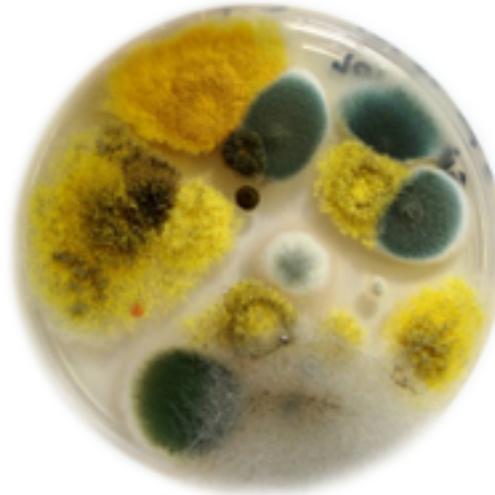
12 à 14h / jour en moyenne dans les logements



Exposition importante différents polluants

POLLUANTS BIOLOGIQUES

Moisissures



Bactéries

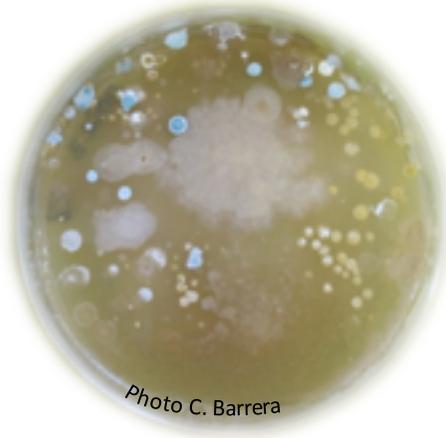


Photo C. Barrera

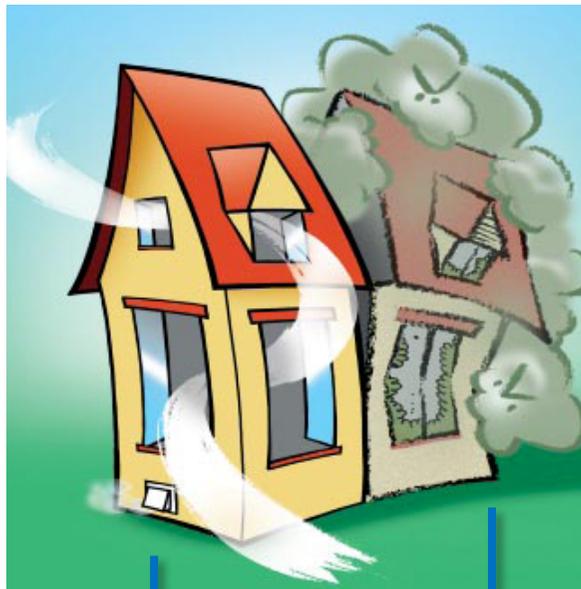
Acariens



Photo A. Naegele

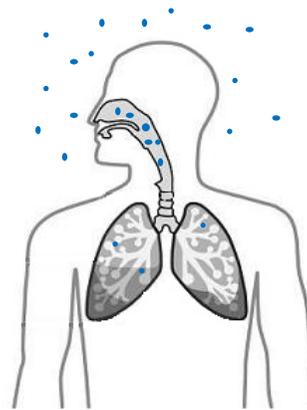
INTRODUCTION

15m³ d'air / jour / adulte
10³ à 10⁸ spores fongiques / m³
(OMS 2009)



170
spores/m³

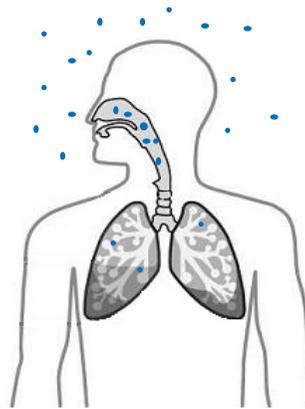
>1000
spores/m³



10¹⁰
spores/m³

INTRODUCTION

15m³ d'air / jour / adulte
10³ à 10⁸ spores fongiques / m³
(OMS 2009)



PAS D'EFFET

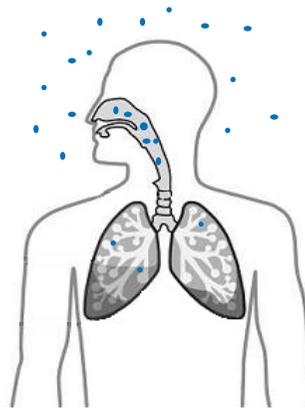
Mécanismes de
défense

Facteurs de
virulence

INTRODUCTION

15m³ d'air / jour / adulte
10³ à 10⁸ spores fongiques / m³
(OMS 2009)

INFECTIEUX



ALLERGIQUE

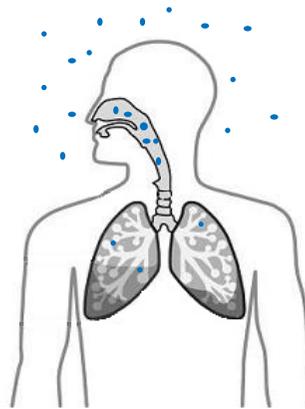
TOXIQUE

INTRODUCTION

15m³ d'air / jour / adulte
10³ à 10⁸ spores fongiques / m³
(OMS 2009)

INFECTIEUX

Infection fongique invasive
(Patients immunodéprimés)



ALLERGIQUE

Asthme Allergies
(IgE)
Mycoses broncho-pulmonaires
allergiques
(IgE + IgG)
Pneumopathies d'hypersensibilité
(IgG)

PATIENT/PERSONNE

- Immunité/Traitements
- Génétique/Ethnie



ENVIRONNEMENT

- Micro-organismes présents
- Quantités et moment exposition

(Seltzer & Fedoruk, Pediatr Clin North Am 2007)

INTRODUCTION

ENVIRONNEMENT

- Micro-organismes présents
- Quantités et moment exposition

Revue in press : Medical diagnostics for indoor mold exposure

(Hurrab et al., Int. J of Hygiene and Environmental Health, in press)

Patients à risque qui doivent être protégés :

- Patients immunodéprimés
- Patients mucoviscidose
- Patients asthmatiques



Le risque allergique au domicile = le plus étudié

INTRODUCTION

ENVIRONNEMENT

- Micro-organismes présents
- Quantités et moment exposition

- Patients asthmatiques

+ de 100 cohortes de naissance dans le monde (30 ans)

- Peu d'études avec des mesures



moisissures visibles

- Difficultés méthodologiques :
Prélèvements ponctuels
Culture = viable



Problème de standardisation

ENVIRONNEMENT

- Micro-organismes présents
- Quantités et moment exposition

- Patients immunodéprimés

- En dehors des traitements antifongiques, la prévention repose sur la maîtrise de l'environnement
- Déséquilibre entre les mesures prises à l'hôpital et l'environnement du logement (seules quelques recommandations)

Très peu de mesure d'exposition à domicile

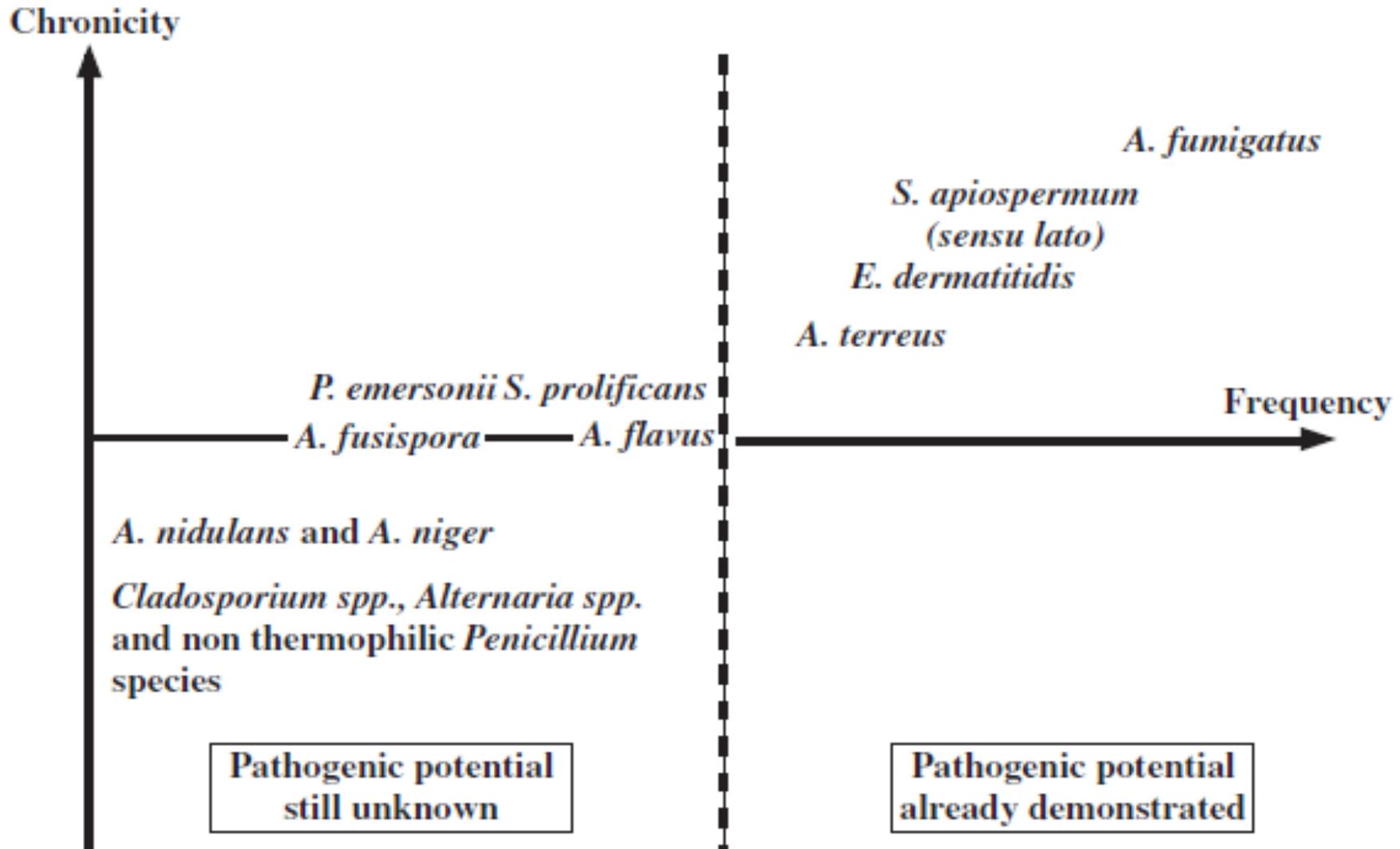
- Patients mucoviscidose

- Connaissances un peu plus documentées
- Déplacement CMEI (< 3% logements Bourgogne-Franche-Comté)



COLONISATION FONGIQUE / MUCOVISCIDOSE

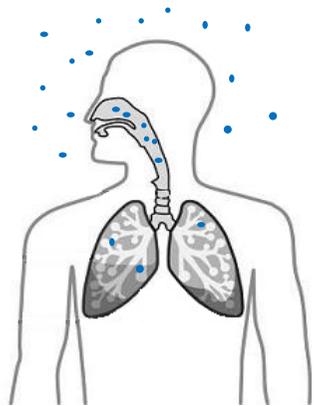
Expectorations de patients (mucoviscidose)



(Pihet et al., Medical Mycology 2009)

COLONISATION FONGIQUE / MUCOVISCIDOSE

Expectorations de patients (mucoviscidose)



ALLERGIQUE

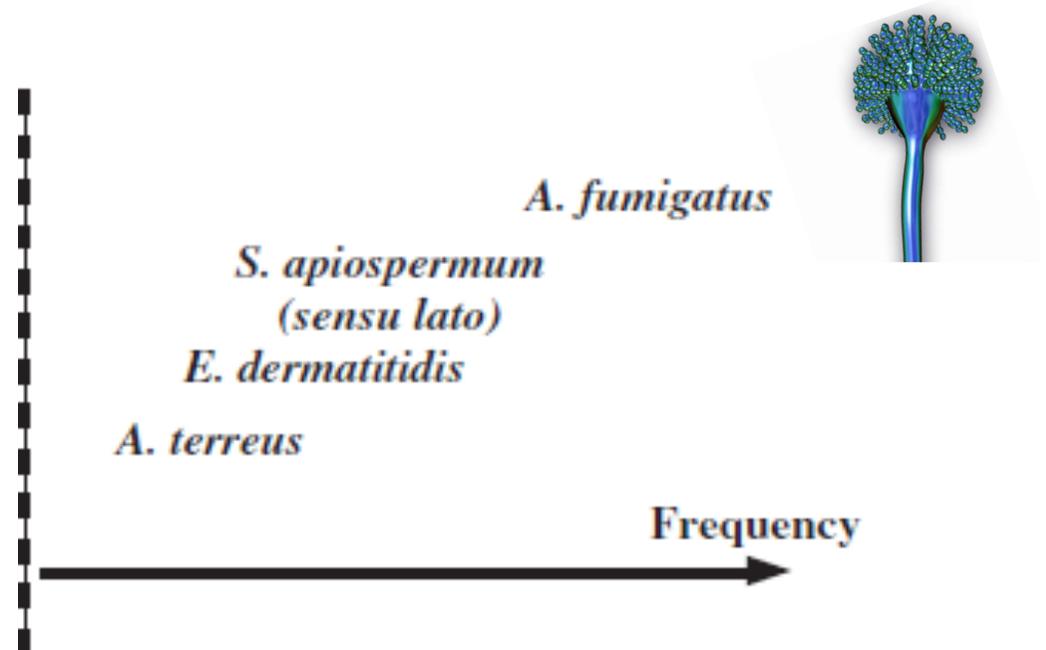
Aspergillose Broncho-Pulmonaire
Allergique (ABPA)

Forme d'allergie pulmonaire sévère et complexe (IgE et IgG)
→ lésions pulmonaires graves

1 à 11 % des patients atteints de mucoviscidose (Pihet et al., Medical Mycology 2009)

A. fumigatus fréquent dans l'air (intérieur / extérieur) **Moment d'acquisition?**

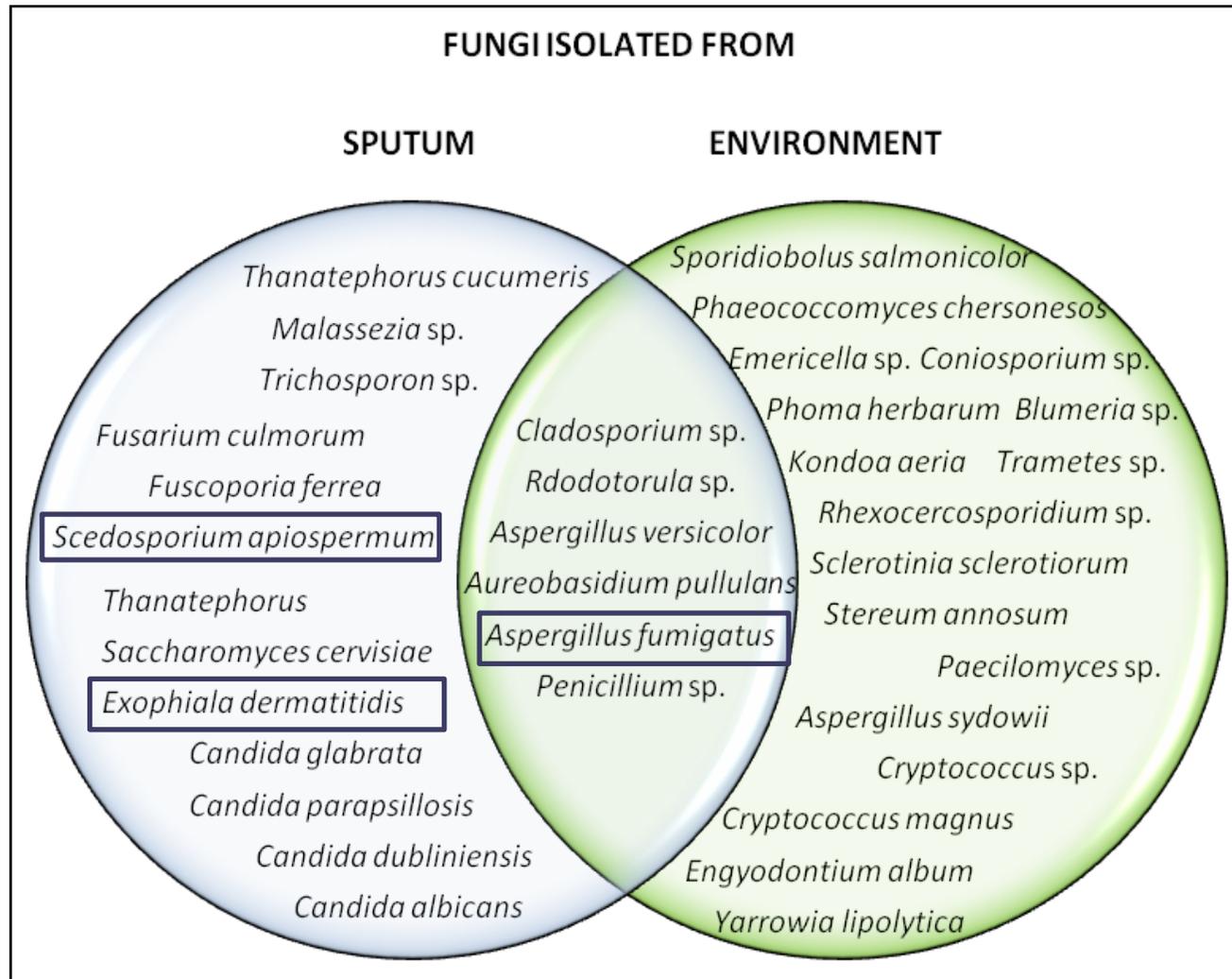
(Ramsay et al., Expert Review of Respiratory Medicine 2016)



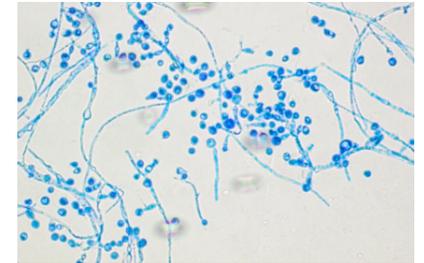
EXPOSITION FONGIQUE / MUCOVISCIDOSE

Étude exposition à l'hôpital :

Comparaison entre moisissures isolées dans le service et dans les expectorations des patients (Nagano et al., Medical Mycology 2010)



Études exposition à *Scedosporium* :



1) Domiciles (*Sidot et al., J Cyst Fibrosis 2007*) :

Recrutement: Patients avec expectorations + à *S. apiospermum*

6 logements : prélèvements air, eau, surface, terre des plantes

→ Plantes = sources de *S. apiospermum*

2) Différents sols (*Kaltesis et al., Med Mycol 2009 et Guaro et al. Med Mycol 2006*) :

Industriels, champs agricoles, aires de jeux ...

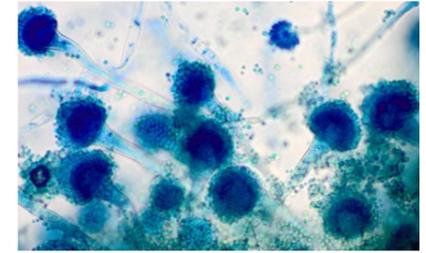
→ Relié à la contamination organique des sols

3) Comparaison sols (ruraux urbains) (*Harun et al., Med Mycol 2010*) :

25 sites

→ Relié à l'activité humaine (grandes villes avec trafic, tourisme)

Études exposition à *A. fumigatus* :



- 1) Concentrations (*Aspergillus*) mesurées (culture)
2 logements patients ABPA
 —> Baisse exposition = prévention (*Beaumont et al., Allergy 1984*)

- 2) Evaluation par questionnaire environnemental
patients asthmatiques (n = 202) et patients avec ABPA (n = 101)
 —> Environnement rural = lien ABPA (*Agarwal et al. Lung India 2014*)

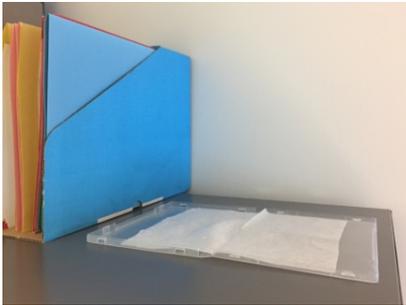
- 3) Prélèvements humides de surface dans 34 domiciles comparés entre les
2 groupes de patients :
 - marqueurs aspergillaires absents
 - marqueurs aspergillaires présents —> Aucun lien entre exposition et pathologies aspergillaires
diagnostiquées (*Pricope et al., poster SFMM 2014*)

EXPOSITION FONGIQUE / MUCOVISCIDOSE

Études exposition à *A. fumigatus* :

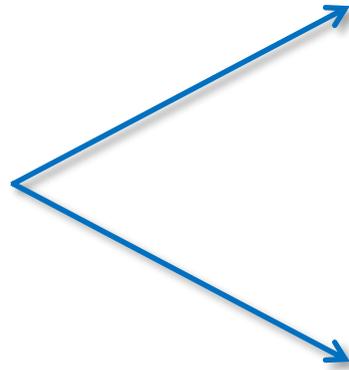
CHRU BESANCON

16 patients (CRCM)

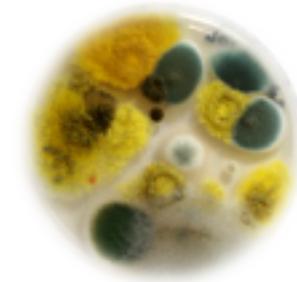


POUSSIÈRE

2 mois Chambre

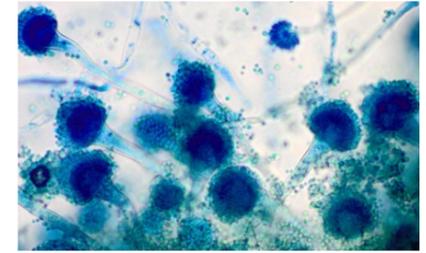
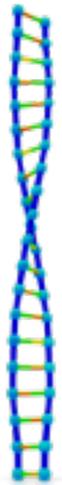


CULTURE



qPCR

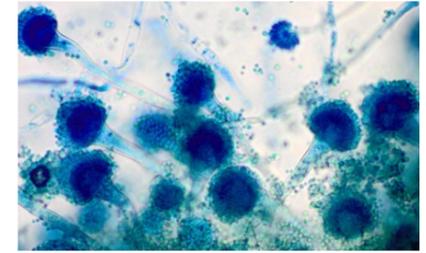
Aspergillus fumigatus



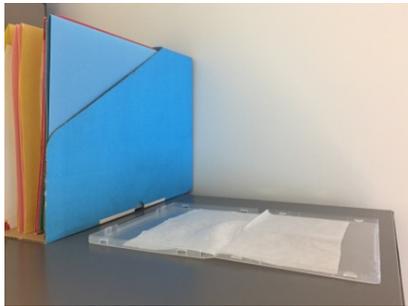
EXPOSITION FONGIQUE / MUCOVISCIDOSE

Études exposition à *A. fumigatus* :

CHRU BESANCON



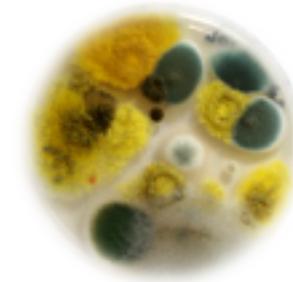
16 patients (CRCM)



POUSSIÈRE

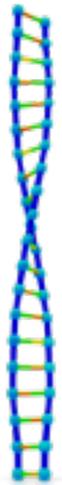
2 mois Chambre

CULTURE

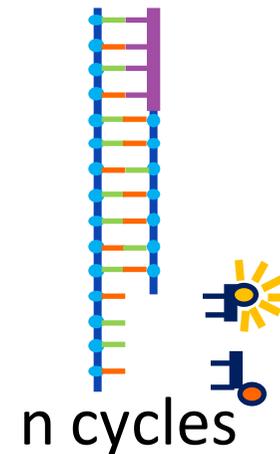
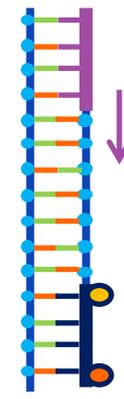
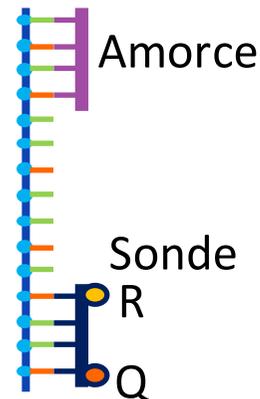
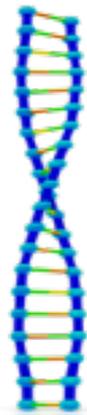


qPCR

Aspergillus fumigatus



PRINCIPE

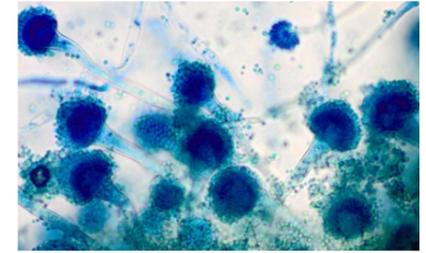


Mesure
fluorescence
↓
Quantifier ADN

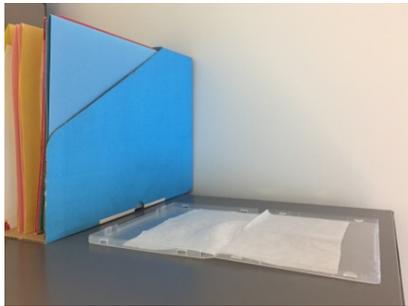
EXPOSITION FONGIQUE / MUCOVISCIDOSE

Études exposition à *A. fumigatus* :

CHRU BESANCON



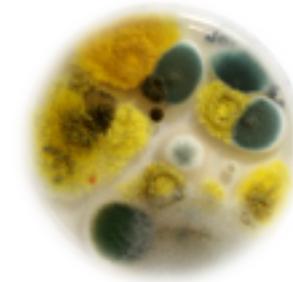
16 patients (CRCM)



POUSSIÈRE

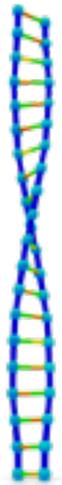
2 mois Chambre

CULTURE



qPCR

Aspergillus fumigatus



4 patients ABPA

(Stevens *et al.*, 2003)

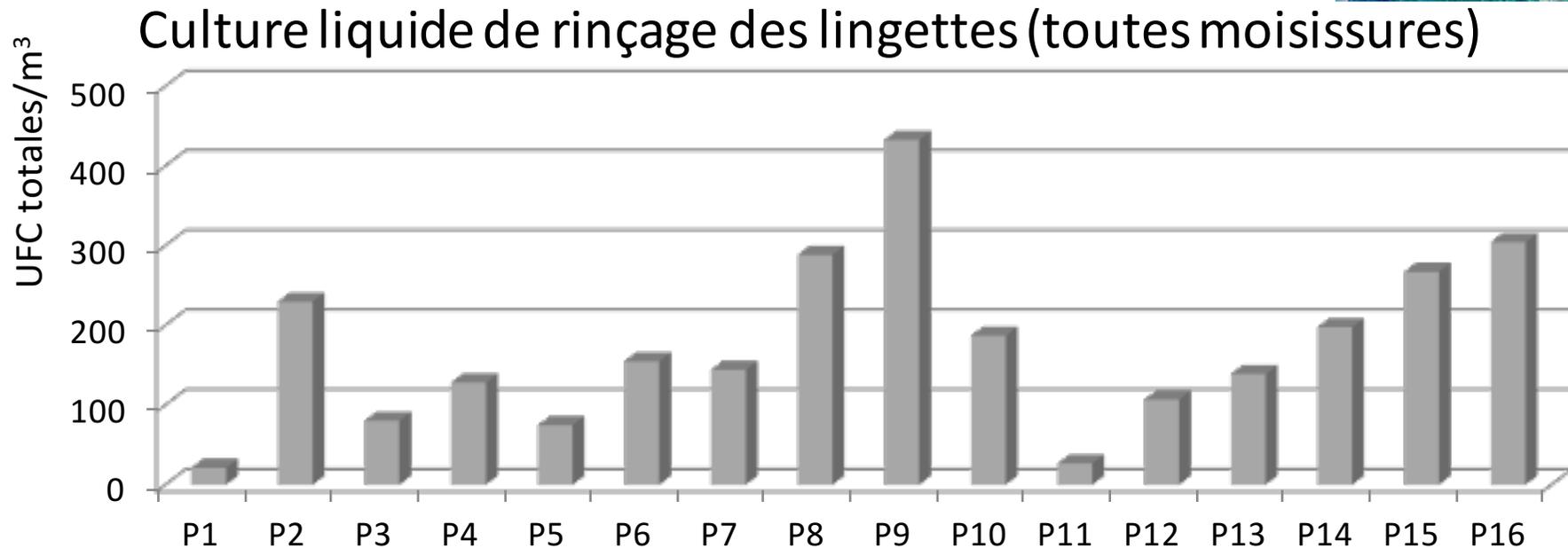
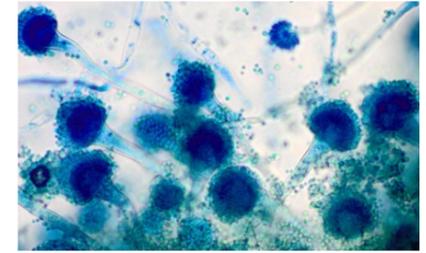
- ✓ IgE spécifiques *A. fumigatus*
- ✓ IgE totaux > 500 IU/mL
- ✓ précipitines *A. fumigatus* ou radiologie compatible

2 patients en
rémission

7 patients
sensibilisés

5 patients
∅

Études exposition à *A. fumigatus* :



Logements de patients

De 21 à 432 UFC / 25 cm²

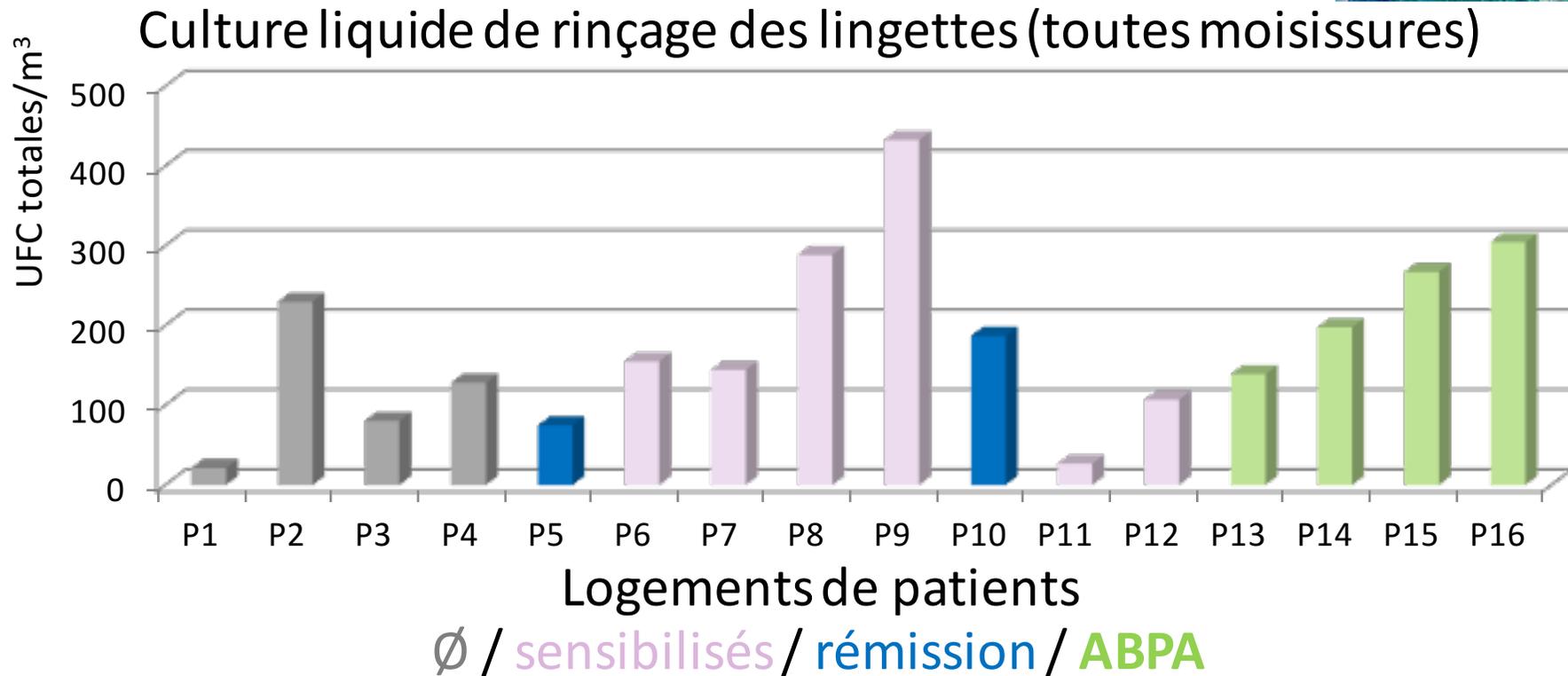
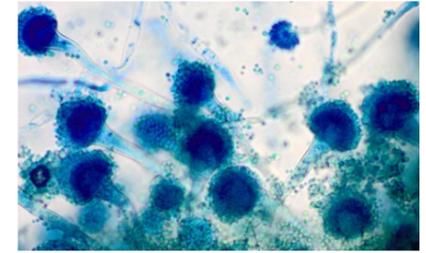
(Étude patients hématologie de 16 à 416 UFC / 25 cm²)



Logements "standards"

EXPOSITION FONGIQUE / MUCOVISCIDOSE

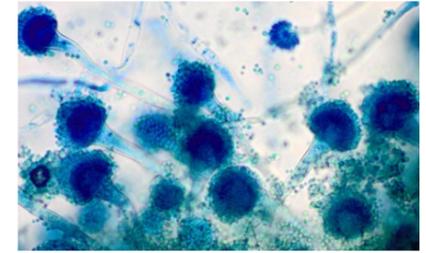
Études exposition à *A. fumigatus* :



Culture à partir des capteurs = pas de différence patients ABPA
A. fumigatus détecté en culture dans 5 logements

Études exposition à *A. fumigatus* :

Résultats qPCR *A. fumigatus*

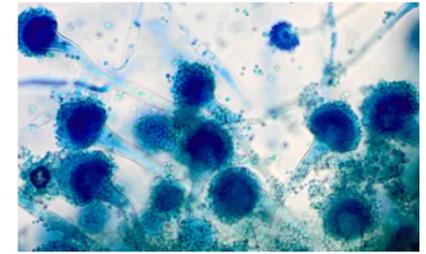


Patients	<i>A. fumigatus</i> (fg/ μ L)
P15	6,53
P14	6,40
P13	6,37
P5	5,44
P10	4,29
P16	3,44
P9	2,46
P8	2,11
P11	2,10
P6	1,91
P2	1,17
P7	0,90
P4	0,52
P3	0,39
P12	0,07
P1	0,00

EXPOSITION FONGIQUE / MUCOVISCIDOSE

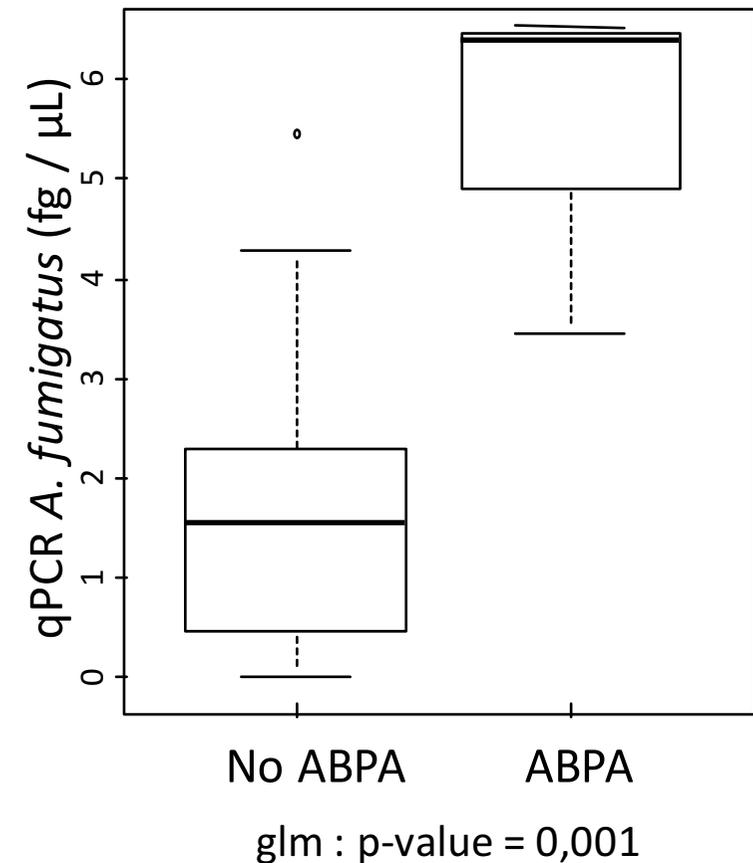
Études exposition à *A. fumigatus* :

Résultats qPCR *A. fumigatus*



Patients	<i>A. fumigatus</i> (fg/ μ L)	Classification
P15	6,53	ABPA
P14	6,40	ABPA
P13	6,37	ABPA
P5	5,44	Rémission
P10	4,29	Rémission
P16	3,44	ABPA
P9	2,46	Sensibilisé
P8	2,11	Sensibilisé
P11	2,10	Sensibilisé
P6	1,91	Sensibilisé
P2	1,17	\emptyset
P7	0,90	Sensibilisé
P4	0,52	\emptyset
P3	0,39	\emptyset
P12	0,07	Sensibilisé
P1	0,00	\emptyset

ABPA VS les autres



Lien *A. fumigatus* et ABPA

EXPOSITION FONGIQUE / MUCOVISCIDOSE

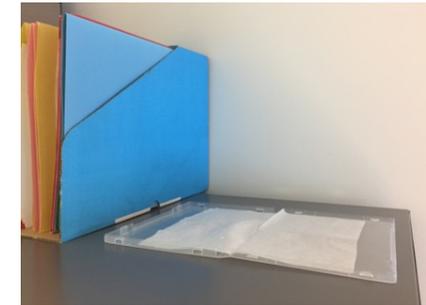
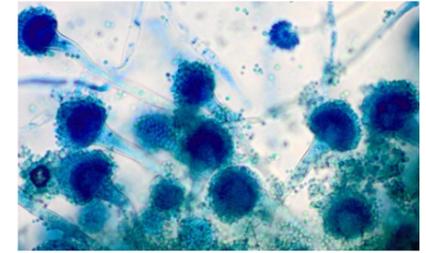
Études exposition à *A. fumigatus* :

Analyse de logements de :

- 13 patients avec colonisation aspergillaire
- 13 patients sans colonisation aspergillaire

Poussières par capteurs

(Sapet et al. 2015, *J of Cystic Fibrosis*)



→ Analyse par culture

Pas de lien entre *A. fumigatus* à domicile et colonisation

- Durées d'exposition différentes (14j - 10 semaines)
- Pas même recrutement
- Pas même techniques d'analyse



Culture = viable

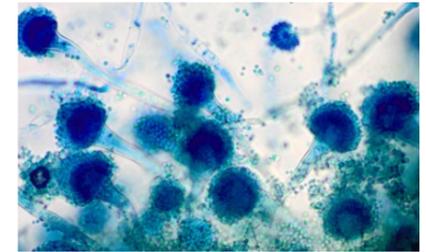
IMPORTANT surveillance à domicile

SOUCHES *A. fumigatus* RÉSISTANTES

De + en + de cas souches résistantes

ABPA : Traitements azolés au long court

AZOLÉS



Mutations du gène CYP51A codant pour l'enzyme cible des antifongiques azolés (14-alpha déméthylase)

Deux modes d'acquisition de résistance aux azolés :

- Suite au traitement au long cours (aspergillose chronique, ABPA)

→ Mutations ponctuelles (changement(s) acide aminé)

- Acquises dans l'environnement (patients sans traitements)

→ Mutations + complexes (TR34 ou 46 + changement (s) acide aminé)

Suivi des souches résistantes au CHRU de Besançon :
Isolats patients mucoviscidose (Janv-Fév 2017) : 6 TR34/L98H

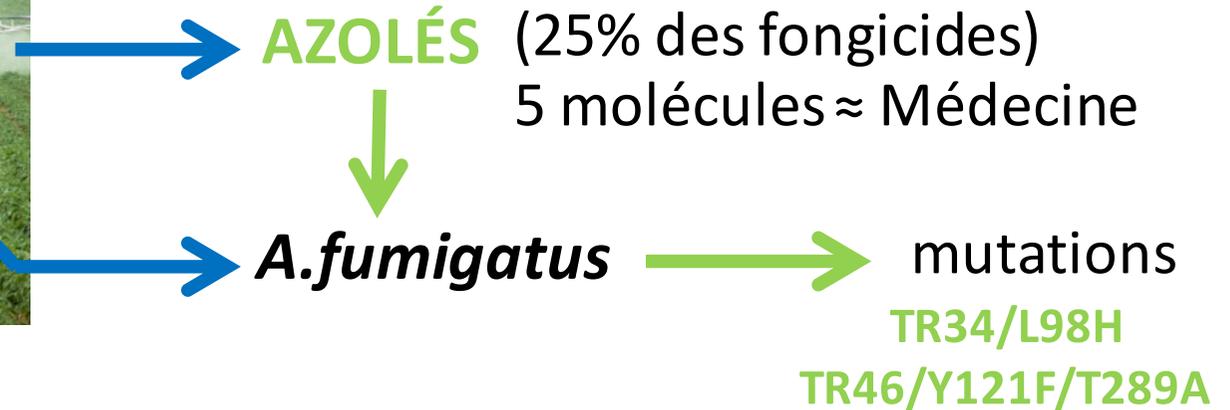
France, Allemagne, Danemark, Belgique

*(Burgel et al., 2012 AAC ; Fisher et al., 2014 JAC ; Morio et al., 2012 JAC ;
Mortensen et al., 2011 J Clin Microbiol ; Vermeulen et al., 2015 AAC)*

SOUCHES *A. fumigatus* RÉSISTANTES / ENVIRONNEMENT



HYPOTHESE



Isolats dans l'environnement (Europe, Asie, Afrique, Amérique)

Études CHRU de Besançon :

- Environnement hospitalier (2015-2017): 2 TR34/L98H
- Environnement (agriculture céréalière, scieries, maraichers) TR34/L98H ++
- Logements (1700 capteurs): 2 TR34/L98H et 1 TR46/Y121F/T289A

Quel lien entre ces souches ?

Recherche à domicile chez patients



Merci pour votre attention

Steffi ROCCHI

UMR 6249 CNRS chrono-environnement
Service de Mycologie CHRU Jean Minjoz BESANCON
steffi.rocchi@univ-fcomte.fr

12^{èmes} Journées Scientifiques de la Société Française de la Mucoviscidose