



Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

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



SÉRIE « POLLUTION DE L’AIR INTÉRIEUR »

Moisissures et habitat : risques pour la santé et espèces impliquées

Moulds in dwellings: Health risks and involved species

G. Reboux^{a,*,b}, A.-P. Bellanger^{a,b}, S. Roussel^b,
F. Grenouillet^{a,b}, L. Millon^{a,b}

^a Laboratoire de parasitologie-mycologie, CHU Jean-Minjoz, 2, boulevard Fleming, 25030 Besançon, France

^b UMR chrono-environnement, CNRS 6249, université de Franche-Comté, 25000 Besançon, France

Reçu le 5 février 2009 ; accepté le 10 septembre 2009

Disponible sur Internet le 25 janvier 2010

Coordonnée par F. de Blay

MOTS CLÉS

Moisissures ;
Environnement
intérieur ;
Allergies ;
Mycotoxines ;
Infections

Résumé

Introduction. – Dans les pays industrialisés, la population vit 90 % de son temps dans des locaux fermés. Depuis 1973, la consommation d’énergie pour le chauffage a baissé de 36 % par logement. Les travaux d’isolation et la réduction de température se sont traduits par une humidité accrue des logements qui a eu pour conséquence la prolifération des moisissures.

État des connaissances. – Les effets allergisants, toxiques et infectieux des moisissures sur la santé humaine sont documentés. Le niveau de preuve varie, cependant, largement selon les pathologies et le type d’étude. Parfois, le rôle des moisissures n’a été démontré que comme promoteur de la maladie. Dans de rares cas (pneumopathie d’hypersensibilité, infections fongiques), le rôle des moisissures est indéniable, mais touche une population restreinte. À l’inverse, pour un nombre important de pathologies comme le syndrome des bâtiments malsains, certaines rhinites, sinusites, conjonctivites, les exacerbations d’asthmes ou de bronchites touchant plus largement la population, le rôle des moisissures n’est pas établi avec certitude. Une liste de 18 espèces, suspectes d’avoir un rôle en santé publique, a été retenue par le Conseil supérieur d’hygiène publique de France. Les auteurs rapportent, pour chacune d’elles, les conditions de leur prolifération, les sites qu’elles contaminent et les risques sanitaires rapportés dans la littérature.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : gabriel.reboux@univ-fcomte.fr (G. Reboux).

KEYWORDS

Indoor moulds;
Allergies;
Mycotoxins;
Infections

Perspectives. – Le manque de standardisation des mesures de concentrations des espèces fongiques, les interactions avec des substances chimiques (formaldéhydes), organiques (mycotoxines, endotoxines) ou entre les espèces, rendent complexe l'analyse du milieu intérieur. Le temps est désormais venu d'étudier réellement l'impact de l'exposition aux moisissures sur la santé, plutôt que de continuer à étudier les facteurs liés au niveau de concentration en moisissures intérieures.

© 2010 SPLF. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Summary

Introduction. – In industrialized countries the population spends 90% of its time in enclosed spaces. Since 1973, energy consumption for heating decreased on average by 36% per dwelling. Low-quality insulation, a fall in temperature and inadequate ventilation translated into high humidity in dwellings, which led to proliferation of moulds.

Background. – The allergenic, toxic and infectious effects of moulds on human health are documented. However, the potential dose/effect relationship between measured concentrations of indoor moulds and respiratory disorders often remains difficult to assess accurately. In several cases, fungi were demonstrated only as a promoter of health disorders. In a few cases (hypersensitivity pneumonitis, invasive fungal infections), the pathogenesis is without doubt due to environmental fungal exposure in a limited number of patients. On the other hand, the role of fungi was suspected but not proven for some well-defined pathologies, and some ill-defined health disorders, affecting large numbers of patients, such as the Sick Building Syndrome, rhinitis, sinusitis and conjunctivitis, as well as asthma and exacerbations of bronchitis. Eighteen fungal species, suspected of playing a role in public health, have been listed by the French Superior Council of Public Health. For each species, the proliferation conditions, type of substrates contaminated and health effects reported in the literature are described.

Viewpoint. – The lack of standardization of measurements of concentrations of fungal species, the interactions with chemical compounds (formaldehydes), organic compounds (mycotoxins, endotoxins) and between species, makes the analysis of indoor fungal contamination complicated. The time has come to establish clearly a relationship between exposure to fungi and health disorders, rather than continuing to investigate factors related to the level of indoor fungal contamination.

© 2010 SPLF. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

Dans les pays industrialisés, la population vit l'essentiel de son temps dans des bâtiments. Cette durée varie selon les études et les pays de 47 à 51 semaines en moyenne par an [1]. Le développement des moisissures intérieures a des impacts sanitaires et sociaux qui doivent être évalués avec des outils objectifs. L'accroissement de la perception du risque pour la santé ne devrait pas conduire à rechercher d'impossibles logements sans moisissures, mais aboutir à la détermination de seuils de concentration, pour certaines espèces, incompatibles avec une exposition quotidienne. L'établissement d'une relation dose/effet au regard du nombre élevé d'espèces présentes dans les logements, de la grande variété des modes de mesure représente néanmoins une tâche à long terme. Paradoxalement, malgré l'ampleur du problème sanitaire potentiel, peu de données liées au rôle de chaque espèce sont disponibles dans la littérature [2]. En France, seules trois études ont décrit les concentrations des différentes espèces fongiques présentes dans les logements [3–5]. Par assimilation aux pathologies professionnelles ou au rôle des mycotoxines dans le domaine alimentaire, une liste des espèces potentiellement pathogènes peut être dressée. Toutefois, l'établissement d'un lien entre pathologies et présence de moisissures restera difficile à établir, compte tenu de la présence d'autres

micro-organismes pouvant être à l'origine de ces pathologies ou interagir avec les moisissures (acariens, algues, actinomycètes, mycobactéries...) [6–9].

Rappels**Le développement des moisissures intérieures : conséquence des économies d'énergie**

L'habitat représente 28% de la consommation totale d'énergie en France et 20% des dépenses par foyer. Des politiques incitatives actives, depuis le choc pétrolier de 1973, ont contribué à réduire la consommation d'énergie. Elle a baissé en moyenne de 36% par logement entre 1973 et 1997. Les efforts ont porté sur l'isolation thermique des bâtiments et sur le rendement des systèmes de chauffage. Une des conséquences des campagnes d'économie d'énergie a été la réduction de la température ambiante des logements. La conjonction de travaux d'isolation thermique parfois mal maîtrisés et de la réduction de température a fréquemment entraîné un renouvellement insuffisant de l'air et une modification du point de rosée [10]. Ces modifications ont eu pour conséquences l'accroissement de l'humidité du logement et

la prolifération des moisissures [11]. La contamination des logements en termes de concentration globale en moisissures relevée dans l'air au moyen d'impacteurs (Andersen, Mas 100, RCS) utilisés avec les milieux classiques (Malt, DG18 ou DRB) dans diverses études est très variable. Les différentes études rapportent des données de concentrations en moisissures intérieures parfois très variables : de 0 à 1666 ufc/m³ parmi 22 logements pour De Ana et al. [12], une moyenne de 263 ufc/m³ sur 419 logements pour Stark et al. [13], de 100 à plus de 3750 ufc/m³ pour 12 espèces principales pour Beguin et Nolard [14], montrant ainsi que certaines espèces sont plus particulièrement inféodées à un site. Une autre étude a démontré l'existence de variations temporelles (entre 11 et 1425 ufc/m³) avec des concentrations moyennes de 80 à 380 ufc/m³ dans deux logements. Cette même étude souligne la plus grande efficacité du DG18 versus le milieu au Malt [15]. La performance du milieu DG18 a été confirmée sur 1000 logements avec une concentration moyenne en moisissures de 1033 ufc/m³ avec le milieu DG18 versus 846 ufc/m³ avec le milieu au Malt [16]. Des différences significatives de concentrations ont été établies en fonction du statut des patients (allergiques versus contrôle) par Jovanovic et al. sur 397 logements avec une moyenne à 105 ufc/m³ mais avec de très fortes disparités (5 à 15 000 ufc/m³) [17]. Une étude a également montré des variations de concentrations en fonction de la position de la situation des pièces analysées (plus contaminées au niveau des fondations qu'au niveau des chambres et des salles de bain, cela d'autant plus qu'une source d'eau existe au niveau des fondations). Comparativement, les concentrations variaient de 752 à 1332 ufc/m³ au niveau des fondations pour seulement de 189 à 277 ufc/m³ dans les salles de bain ($n=63$) [18]. Une étude sur 26 logements (selon l'état initial et le protocole de réhabilitation) a montré un impact des programmes de réhabilitation sur les concentrations fongiques des logements initialement contaminés (de 337 ufc/m³ en cas de succès de la réhabilitation versus 1576 ufc/m³ en cas d'échec), ces programmes étant sans impact pour les logements sans contamination initiale. Enfin, il faut noter que le nombre d'espèces identifiées dans ces différentes études est également très variable (de quatre à 126 espèces) [19]. Bien que délicate, la question des seuils a été abordée par plusieurs équipes. Nous avons ainsi proposé une approche basée sur l'étude de 138 logements comportant 32 logements avec des moisissures visibles et des effets sur la santé des occupants, 27 logements de patients allergiques et 59 logements contrôles. Les logements avec moins de 170 ufc/m³ étaient considérés comme peu contaminés, alors que de 170 à 560 ufc/m³, de 560 à 1000 ufc/m³ et plus de 1000 ufc/m³, les logements étaient qualifiés de moyennement, fortement et très fortement contaminés. Nous avons considéré que les logements très fortement contaminés étaient susceptibles d'être un risque pour la santé de leurs occupants [4].

Comportement et développement des moisissures de l'environnement intérieur

Le terme « moisissure », au sens large, inclut les champignons filamenteux (mucorales, ascomycètes et deutéromycètes) et les levures appartenant aux ascomycètes et aux basidiomycètes (*Saccharomyces*, *Cryptococcus*, *Pseu-*

- La concentration des moisissures dans l'habitat a augmenté avec les politiques d'économie d'énergie.
- Il peut exister des variations dans le temps des concentrations de moisissures.
- La contamination prédomine dans les pièces situées près des fondations, surtout s'il existe une prise d'eau et elle est moindre dans les chambres et les salles de bain.

dozyma). Selon les auteurs, le nombre d'espèces varie de 60 000 à 100 000. La plupart d'entre elles proviennent des végétaux qu'elles colonisent et sont transportées par les vents. Leur nombre est particulièrement élevé dans l'air en été et décroît considérablement pendant les autres mois. À la faveur de conditions compatibles avec leur développement, elles colonisent le milieu intérieur. Il n'existe donc pas réellement d'espèces spécifiques à l'environnement intérieur, même si pour certains genres, toutes les espèces ne colonisent pas le milieu intérieur (*Cladosporium herbarum* est peu présent dans les logements mais est pourtant répandu dans la nature). Les moisissures interagissent entre elles pour occuper l'environnement intérieur (compétition, cohabitation, symbiose). Leurs développements sont dépendants de la nature des substrats disponibles (cellulose, lignine) et des conditions physiques (température, water activity [a_w] [disponibilité en eau], pH, oxygène). L'aérosolisation des moisissures est dépendante de l'état de maturité des colonies notamment pour les espèces dont les spores sont renfermées dans un « sac » fongique (ascospores enfermées dans des asques, eux-mêmes inclus dans un périthèce (*Chaetomium* sp.) ou les conidies incluses dans un pycnide (*Phoma* sp.)). La distance et la force d'expulsion à partir de ces « sacs » varient d'une espèce à l'autre [20]. La taille des spores, leurs densités, leurs capacités aérologiques sont autant de facteurs qui expliquent leur présence plus ou moins durable dans l'air ou leur faible capacité à être déplacées par les flux d'air. Certaines espèces, par la constitution particulièrement adhérente de leur paroi (*Rhodotorula*) ou du fait d'une substance mucilagineuse qui engluent leurs colonies (*Stachybotrys chartarum*), ne peuvent être mobilisées dans l'air que lorsque des conditions d'hygrométrie particulièrement basses le permettent [20]. Paradoxalement, le développement de *Stachybotrys* ne peut être obtenu qu'avec une $a_w > 0,98$.

- Il n'existe pas d'espèce fongique spécifiquement responsable de la contamination intérieure.
- Le développement des moisissures dépend de la nature des substrats disponibles (cellulose, lignine) et des conditions physiques (température, water activity (a_w) (disponibilité en eau), pH, oxygène).

Métriologie de l'air intérieur et évaluation du risque fongique

Depuis de nombreuses années, les études sur l'évaluation des moisissures en milieu intérieur se succèdent et les

techniques évoluent [21]. Cependant, il n'existe pas de protocole standardisé pour procéder à l'échantillonnage et à l'analyse fongique. Néanmoins, une norme ISO (16000-16-17-18) est actuellement en préparation sur l'échantillonnage par filtration et impaction et la culture des moisissures [22].

Les prélèvements d'air par impaction sont les plus utilisés et restent une technique de référence même si les appareils choisis diffèrent. L'impacteur d'Andersen est le plus utilisé dans les études à large échelle aux États-Unis [23]. Une nouvelle génération d'impacteurs corrigeant les défauts de l'impacteur d'Andersen (débit insuffisant, absence d'autonomie électrique, ergonomie déficiente) tout en maintenant les principes de base ont été mis sur le marché. L'efficacité de quatre de ces appareils a ainsi été montrée comme équivalente [24].

Les stratégies d'échantillonnage avec ces impacteurs diffèrent également : une ou plusieurs durées de prélèvement, un ou plusieurs milieux sélectifs, le nombre et le choix des pièces prélevées, les prélèvements d'air intérieur mais aussi d'air à l'extérieur du logement afin de disposer d'un comparatif. Ainsi, si dans la majorité des études plusieurs pièces sont prélevées, d'autres défendent l'idée qu'une pièce serait plus représentative de la contamination du logement [16,17]. Pour le choix de la ou des pièces prélevées, les différents avis sont de préférer soit les pièces où l'on passe le plus de temps – chambre, salon – [14,16,17], soit celles qui sont les plus humides et qui peuvent représenter un « réservoir » de moisissures – salle de bain, cave – [18], soit systématiquement la salle de bain et la chambre [4]. Les études où les prélèvements sont réalisés strictement à l'intérieur se déroulent en hiver, en demandant aux habitants de ne pas aérer une heure avant l'échantillonnage [4,16,17], d'autres équipes font le choix de comparer air extérieur et intérieur du logement tout au long de l'année [18,25] ou uniquement en hiver [4,12,16,17,26,27].

Les différences de milieux de culture utilisés (Dichloran glycérol 18 %, Malt à 3 %, Rose Bengale, Sabouraud) et les différences de températures d'incubations (20 °C, 25 °C, 30 °C, 45 °C), dans le but d'isoler un maximum d'espèces fongiques différentes, compliquent la comparaison des résultats obtenus par culture d'une étude à l'autre.

De plus, l'analyse fongique n'est pas réalisée de la même manière par tous : certains se concentrent sur l'identification des espèces la plus fine et exhaustive possible [4,14], d'autres se contentent d'une identification au genre avec une analyse semi-quantitative [17], voire même à un regroupement des moisissures en sous-groupes en fonction de leur besoin en eau pour leur croissance [18,28].

Les prélèvements de surface ne sont pas réalisés de manière systématique et les moyens employés diffèrent également : application directe du milieu de culture [14,29] technique du ruban adhésif ou d'écouvillonnage [4,25,27]. L'intérêt des prélèvements de surface n'est pas unanime d'autant plus que la surface de moisissures visibles est relevée systématiquement selon une codification en m² (Europe) et en pieds carrés (États-Unis), soit niveau 0 : absence de moisissure visible ; niveau 1 : entre 0 et 300 cm² ; niveau 2 : entre 300 cm² et 0,3 m² ; niveau 3 : entre 0,3 et 3 m² ; niveau 4 : plus de 3 m² [30].

Les auto-questionnaires se concentrent sur les antécédents allergiques et les symptômes cliniques ressentis par l'habitant exposé [31]. Des « techniciens enquêteurs », lors des prélèvements, complètent avec l'habitant les questionnaires axés sur les caractéristiques du logement et les habitudes de vie (mode de chauffage, de ventilation, durée d'aération, présence de moisissures visibles, âge du bâtiment, tabagisme, présence de plantes et d'animaux...) [18,25,32]. Le fait de pouvoir prédire la contamination en moisissures d'un logement via ses caractéristiques est controversé [16,32,33]. Cependant, certaines caractéristiques du logement ont été significativement corrélées à un risque de forte contamination fongique : la présence de moisissure visible et/ou une odeur de moisi [32,34], l'âge du bâtiment [35].

De nouvelles techniques d'évaluation de la contamination en moisissures dans les logements sont actuellement testées. La *polymerase chain reaction* en temps réel (PCR-rt) est une technique novatrice qui pourrait permettre de s'affranchir de la durée d'incubation des milieux (en moyenne 15 jours) et de la difficulté rencontrée pour identifier à l'espèce certaines moisissures (*Penicillium*). De plus, cette technique permet d'évaluer à la fois les particules viables et non viables. Les études faites à ce jour sur son utilisation pour évaluer la contamination de l'air ont porté sur *Cladosporium* [36,37], *A. fumigatus* [37–39], *S. chartarum* [37,40,41], *A. versicolor*, *Alternaria alternata* [37] et des systèmes d'amorces et de sondes spécifiques de plus de 130 espèces ont été développés dans le cadre de l'étude de la pollution fongique intérieure [42]. Le séquençage ITS de l'ADN ribosomal et l'utilisation de la PCR-rt ont permis la mise en évidence d'espèces difficilement cultivables (*Leptosphaerulina* spp., *Thekospora* sp. *Phaeococcomyces* sp. *Malassezia* spp.) ainsi que la présence des spores de macromycètes (*Agaricomycetidae*) [43]. L'*US environmental protection agency* (US EPA) développe actuellement grâce à la PCR-rt des systèmes de score (*relative moldiness index* [RMI] ou *environmental RMI* [ERMI]) pour caractériser la contamination d'un logement [44,45]. Par ailleurs, l'analyse de la poussière suscite un intérêt croissant : elle permettrait d'évaluer une exposition chronique en éliminant les problèmes de variations temporelles souvent mis en avant pour les prélèvements d'air. La poussière est soit aspirée (sol, matelas, tapis), soit recueillie de manière passive (dépôt d'une boîte pendant une durée définie mais variable d'une étude à l'autre). Les poussières sont mises en culture et plusieurs études ont exploré la possibilité d'analyser la poussière par PCR en temps réel [46–48].

L'accroissement de la perception du « risque moisissure »

Le développement d'Internet donne désormais accès à toutes sortes de données scientifiques ou à des sites de vulgarisation concernant l'allergie, les moisissures et en particulier *Stachybotrys*. En quelques dixièmes de seconde, peuvent être obtenues plus de 37 millions de réponses sur l'allergie, près de 20 millions sur les moisissures et plus de 200 000, rien que sur *Stachybotrys*, dont plus de 800 sites francophones (source : <http://www.google.fr>).

- Il n'existe pas de technique standard de mesure des moisissures, mais une norme ISO est actuellement en préparation sur l'échantillonnage par filtration et impaction et la culture des moisissures.
- Les prélèvements d'air par impaction sont les plus utilisés et de plus en plus, on effectue des mesures sur la poussière.
- L'intérêt des prélèvements de surface ne fait pas l'unanimité.
- Macroscopiquement, il n'existe pas de caractéristique permettant d'affirmer l'existence d'une contamination, hormis la présence de moisissure visible, d'une odeur de moisi et/ou l'âge du bâtiment.
- De nouvelles techniques de détection utilisent la PCR-rt.

De plus, l'augmentation constante depuis 30 ans des phénomènes allergiques (asthme, rhinite, conjonctivite) dans les pays développés pose la question de l'influence de l'environnement sur le développement ou l'entretien de ces pathologies.

L'influence des moisissures sur le développement de cancers par la production de mycotoxines repose sur des arguments de plus en plus nombreux [49]. Des décès liés à l'inhalation de mycotoxines, bien que limités en nombre et malgré une carence de preuves scientifiques, ont frappé les opinions publiques aux États-Unis et en Europe. Ainsi, les décès de huit bébés à Cleveland (Ohio) ont suscité une vive polémique dans la presse scientifique autour du rôle de *Stachybotrys chartarum* dans ces cas d'hémorragies pulmonaires [50,51], ainsi qu'une mise au point du *centers of disease control and prevention* (CDC) [52]. Au-delà, les médias s'emparent régulièrement « d'événements » sans conséquence sanitaire évidente et titrent comme à Marseille en 2002 « *Stachybotrys chartarum* sème la terreur à Marseille ».

La fragilité des patients bénéficiant de traitements médicaux immunosuppresseurs (malades d'hématologie, greffés) et le mode d'hospitalisation ambulatoire pose désormais la question du risque infectieux lié aux moisissures, lors des périodes de retour à domicile.

Depuis une quinzaine d'années, les médecins constatent qu'il existe un « syndrome des bâtiments malsains » sans qu'il soit facile d'identifier la cause des malaises (gorge et nez secs, difficulté à porter des lentilles de contacts, maux de tête, nausées, etc.). Les moisissures joueraient, selon certaines études, un rôle majeur dans ces troubles [1].

Les moisissures de l'environnement intérieur suscitent désormais la crainte dans le public, crainte en partie étayée par un nombre croissant d'études scientifiques qui montrent le caractère délétère des moisissures que ce soit par un mode d'action infectieux, immuno-allergique ou toxique.

Pourtant, relativement peu d'études ayant pour objectif le recensement et la quantification des moisissures ont été menées. Dans la méta-analyse de Bornehag et al. [53], réalisée sur 547 publications sur l'humidité de l'environnement intérieur entre 1998 et 2000, seules quatre publications avaient données lieu à des mesures de la flore fongique

des domiciles. Plus récemment, Fisk et al. dans leur méta-analyse montraient que seules de rares études permettent de comparer de façon rigoureuse la contamination fongique aux effets sur la santé. Cependant, ils concluaient que l'humidité des bâtiments et les moisissures sont associées significativement à une augmentation de 30 à 50% des asthmes et de diverses pathologies respiratoires [2]. L'exposition domestique aux moisissures est une préoccupation émergente, mais dont les résultats sont encore très limités.

L'évaluation des risques pour la santé

En France, la loi solidarité renouvellement urbain de 2000 (SRU) n'a traité qu'indirectement de « l'insalubrité » liée aux moisissures. En effet, l'état sanitaire des immeubles est apprécié selon la grille d'évaluation approuvée par le Conseil supérieur d'hygiène publique de France (CSHPF) (circulaire n° 2003-31). Les principaux critères sont : l'humidité excessive, l'insuffisance de chauffage, d'éclairage, les défauts de ventilation, le risque d'intoxication au monoxyde de carbone, la présence de toxiques et/ou de nuisibles, les défauts d'aménagements entraînant un risque d'accident. La contamination fongique est évaluée actuellement de manière indirecte (odeur de moisi et humidité). Les services administratifs et sociaux assistent à une augmentation des déclarations et des plaintes enregistrées pour logements « insalubres » ou « indécents ». Or, les lettres des locataires se plaignant de « l'insalubrité » de leurs logements font part d'un mal être plus global, mélangeant problèmes sociaux et médicaux à ceux liés à leur habitat, ce qui pose la question de la caractérisation objective de « l'insalubrité » de ces logements par des mesures environnementales. Dans un second temps, les corrélations de ces mesures avec des situations pathologiques étroitement liées à l'environnement intérieur devront être établies.

- Les moisissures sont responsables de pathologies allergiques, de quelques affections respiratoires et peut-être de cancérisation par des mycotoxines.
- Le syndrome des bâtiments malsains se manifeste par une gorge et un nez secs, une difficulté à porter des lentilles de contacts, des maux de tête, des nausées, etc.
- Le caractère d'insalubrité par contamination fongique n'est actuellement évalué que de manière indirecte (odeur de moisi et humidité).

Effet des moisissures sur la santé humaine

Les effets allergisants, toxiques et infectieux des moisissures sur la santé humaine ont été incontestablement documentés [28,54]. En revanche, la relation dose/effet, espèce par espèce et par pathologie n'a pas été établie.

Les symptômes les plus couramment associés à une exposition fongique sont des maladies respiratoires et des réactions allergiques [55,56]. Les moisissures produisent

des protéines allergisantes pouvant représenter un facteur d'activation, voire même d'aggravation de l'allergie [57]. Les genres allergisants les plus fréquents sont *Cladosporium*, *Alternaria*, *Penicillium*, *Aspergillus* et *Mucor* [58]. Mais, ce sont *Alternaria* et *Cladosporium* qui sont le plus fréquemment ceux à l'origine de symptômes allergiques [59–61]. Les réactions immuno-allergiques peuvent prendre la forme de rhinites, d'asthmes, voire de pneumopathies d'hypersensibilité.

Le syndrome des bâtiments malsains ou *sick building syndrome* (SBS) se caractérise par des difficultés respiratoires, une fatigue, de la toux, des céphalées, une rhinite, une conjonctivite, voire des nausées [25]. La nouvelle définition du SBS implique l'existence de cas groupés dans un même bâtiment ou une même aile d'un bâtiment [1]. Les moisissures ne sont pas les seules en cause : d'autres polluants de l'air intérieur tels le formaldéhyde libéré par les colles de bois aggloméré, les endotoxines bactériennes ou les glucanes peuvent avoir des effets néfastes sur la santé [62]. Différents travaux ont recherché un lien entre les moisissures et le SBS. Mais les symptômes diffèrent selon la quantité de spores libérées des substrats, la nature des espèces fongiques présentes, la durée d'exposition (variations en fonction des saisons, du lieu d'exposition soit au travail, à l'école, à la maison) et aussi en fonction de la sensibilité individuelle de chacun.

Pourtant, certaines espèces ont été significativement reliées au développement de SBS : la présence de *Penicillium* et de *Stachybotrys chartarum* sur les murs [25] et d'*Aspergillus* dans l'air [35].

De nombreuses moisissures sont productrices de plus de 300 mycotoxines pouvant avoir des effets toxiques [63]. *Aspergillus versicolor*, producteur d'une toxine carcinogène, la stérigmatocystine, a été la deuxième espèce majoritairement retrouvée dans les logements en Belgique [14]. *S. chartarum*, dont certaines souches produisent un trichothécène hémolytique, la satratoxine, est souvent cité par les médias et le lien de cause à effet entre sa présence et les cas d'hémosidéroses pulmonaires a été avancé [64] mais reste controversé [50,65].

D'autres pathologies, telle la sarcoïdose, pourraient découler d'une exposition aux moisissures [66]. L'augmentation de la prise en charge en ambulatoire de patients immunodéprimés soulève la question du risque d'une exposition à domicile à de fortes quantités de moisissures responsables d'infections opportunistes comme *Aspergillus fumigatus* [67].

Les espèces potentiellement pathogènes retenues par le CSHPF

Les espèces rapportées ci-dessous sont celles retenues par le groupe de travail du CSHPF sur les moisissures de l'habitat (arrêté du 22 mai 2003).

Parmi les 70 espèces d'*Acremonium*, *Acremonium strictum* est régulièrement retrouvé sur les murs de logements humides, en particulier sur les peintures et recouvrements muraux en vinyle [57]. La quasi totalité des espèces d'*Acremonium* est constitué d'éléments fongiques clairs qui ne teintent pas les substrats qu'ils colonisent et peuvent

- Les effets allergisants, toxiques et infectieux des moisissures sur la santé humaine ont été incontestablement documentés, mais non la relation dose/effet, espèce par espèce et par pathologie.
- Les genres allergisants les plus fréquents sont *Cladosporium*, *Alternaria*, *Penicillium*, *Aspergillus* et *Mucor*, et surtout *Alternaria* et *Cladosporium*.
- Certaines espèces ont été reliées au SBS : la présence de *Penicillium* et de *Stachybotrys chartarum* sur les murs et la présence d'*Aspergillus* dans l'air.
- Des mycotoxines peuvent avoir des effets toxiques (*Aspergillus versicolor*, et *S. chartarum* notamment).
- Le risque infectieux est majoré chez l'immuno-déprimé (*Aspergillus fumigatus* en particulier).

donc passer inaperçus. Ils se développent entre 3°C et quelques rares espèces à 37°C. Les conidies de 3 à 8 µm sont le plus souvent engluées dans un mucilage et sont donc peu mobilisables dans l'air. Elles sont essentiellement retrouvées sur les surfaces. Des tests cutanés positifs et des IgE spécifiques ont été mis en évidence chez des patients exposés dans l'habitat, mais l'implication réelle d'*Acremonium* en allergologie reste à investiguer. Le genre *Acremonium* peut être responsable de kératites [68] et d'infections opportunistes [69]. Bien que peu toxiques, certaines espèces telles *A. loli* et *A. coenophialum* (Syn. *Neotyphodium loli* et *N. coenophialum*) sont productrices de mycotoxines (lolitremes et ergovaline).

Alternaria, *Ulocladium*, *Dreschlera* appartiennent au groupe des porosporés (50 espèces) et peuvent donner lieu à des erreurs d'identification, y compris avec des genres morphologiquement proches comme *Stemphylium*, *Pithomyces*. Ainsi, il n'est pas absolument certains que les cas rapportés fassent bien la distinction entre ces espèces notamment lorsque l'identification n'est réalisée que sur la base de l'observation microscopique, sans culture.

Alternaria alternata est un des aéro-allergènes fongiques les plus importants du milieu extérieur et est également très fréquent dans l'habitat. Il se développe entre 2°C et 32°C, parfois à 35°C. Ainsi, sa présence a été mise en évidence sur des murs ou même sur des textiles d'ameublement et dans la poussière de matelas [57]. Ses conidies de grandes tailles (20 à 80 µm) sont allergéniques et leur rôle étiologique dans les pathologies allergiques respiratoires comme les rhinoconjonctivites et l'asthme est bien connu [60]. Asthmes sévères, voire mortels, ont été régulièrement décrits [70,71]. Cette moisissure est également responsable d'infections opportunistes et de mycoses cutanées [69]. Ses mycotoxines, alternariol et acide ténuazonique, principalement retrouvées sur les fruits et légumes, peuvent induire des leucopénies [72].

Ulocladium chartarum s'observe dans la nature sur des débris végétaux, sur du bois. Il contamine également le plâtre, le papier peint et divers textiles d'intérieur. Alt a1, allergène majeur d'*Alternaria*, est également produit par *Ulocladium* [73]. Cette moisissure, très répandue dans les logements humides et mal ventilés, doit être prise en compte lors de l'évaluation de la charge allergénique

dans l'environnement d'un patient sensibilisé à *Alternaria*.

Stemphylium est présent sur les lames d'aérobiologie et peut être confondu avec les autres porosporés. L'allergène majeur Alt a1 est également présent [74]. L'inhalation de grandes quantités de conidies peut déclencher des manifestations allergiques.

Le genre *Drechslera* est régulièrement isolé de grains de stockage. Rhinites, asthme, sinusite allergique et « mycoses » bronchopulmonaires allergiques (MBPA) ont été rapportés dans la littérature [75].

Les moisissures du genre *Aspergillus* sont des contaminants très communs. Ce genre comprend de 180 à 250 espèces selon les auteurs. Seuls les cinq premiers groupes cités ci-dessous sont considérés comme thermotolérants et peuvent être à l'origine d'infection chez des malades particulièrement fragiles. La taille réduite (2 à 4 µm) de la plupart des spores (conidies) d'*Aspergillus* permet à ce germe d'atteindre l'alvéole pulmonaire.

Aspergillus fumigatus est l'agent étiologique principal de nombreuses pathologies comme l'aspergillose invasive, l'aspergillose bronchopulmonaire allergique (ABPA), l'aspergillome et la sinusite aspergillaire [76]. Les mycotoxines produites, gliotoxine, fumagilline, verruculogène et acide helvolique, sont immunomodulatrices et potentialisent l'action pathogène d'*A. fumigatus* en favorisant son développement au niveau épithélial pulmonaire [77]. De nombreux antigènes d'*A. fumigatus* ont été identifiés [78].

Aspergillus flavus est la deuxième espèce d'importance après *A. fumigatus* dans les aspergilloses invasives. Cette moisissure se caractérise par sa capacité à produire des aflatoxines, cancérogènes pour l'homme en cas d'ingestion d'aliments contaminés. L'inhalation de ces mycotoxines est rare, principalement du fait de la faible présence d'*A. flavus* dans les logements européens [57].

A. nidulans est également une espèce pathogène provoquant des atteintes des voies respiratoires : aspergilloses bronchopulmonaires, asthme et alvéolites allergiques, notamment chez les boulangers [79]. Cette moisissure peut produire de nombreuses mycotoxines dont la stérigmatocystine, la nidulotoxine et des aflatoxines.

Aspergillus terreus provoque des atteintes des voies respiratoires : aspergilloses bronchopulmonaires, asthme et alvéolites allergiques.

Aspergillus niger est abondamment retrouvé dans l'air extérieur. En pathologie humaine, c'est le champignon filamentueux le plus fréquemment isolé d'otomycoses. Il produit en faible quantité de l'ochratoxine A. Une étude a montré que la gluco-amylase, extraite d'*A. niger* et utilisée en boulangerie, induisait une allergie respiratoire chez les travailleurs exposés [80].

Aspergillus versicolor (espèce mésophile) est largement répandu dans l'environnement intérieur [57, 81], en particulier dans les logements humides dont il envahit rapidement les murs, en particulier les papiers peints. Cette moisissure se caractérise par la production d'une mycotoxine cancérogène, la stérigmatocystine (précurseur de l'aflatoxine). Le potentiel allergénique d'*A. versicolor* est reconnu et une étude récente [82] a permis l'identification de protéines allergéniques spécifiques présentes au niveau des spores qui pourront être utilisées pour la mise au point de tests de sensibilisation.

Aspergillus glaucus est un agent étiologique reconnu des pneumopathies d'hypersensibilité, en particulier du poumon de fermier [83]. En revanche, cette moisissure n'est pas responsable de mycoses systémiques humaines (espèce mésophile).

Aureobasidium pullulans (Syn. *Pullularia pullulans*) est fréquemment isolé en petites quantités dans l'air de l'habitat (conidies de 3,5 à 7 µm) et recouvre surtout les endroits humides comme les bas de châssis de fenêtre ou les joints de baignoire. Il est associé à divers phénomènes allergiques respiratoires liés à l'habitat, notamment de l'asthme [84]. Des troubles respiratoires liés à des systèmes de climatisation ont également été corrélés avec la présence d'*Aureobasidium* [85].

Botrytis cinerea abonde en régions tempérées dans le sol, sur les fruits et légumes. Il se développe entre 5° à 35°C maximum. Les conidies (6–10 µm) de *Botrytis* sont nombreuses dans l'air en été et les prélèvements d'air effectués à l'intérieur d'habitations, en décèlent, mais l'interprétation des résultats reste difficile puisque ce champignon peut éventuellement être associé à certaines plantes d'intérieur. Les allergies à *Botrytis cinerea* sont fréquentes parmi les ouvriers de la vigne et ceux travaillant dans des serres de production de fruits et légumes [86].

Chaetomium globosum est un des principaux agents décomposeurs des plantes herbacées et ligneuses ainsi que de tous matériaux celluloseux. *C. globosum* est fréquent dans les habitats humides où il forme des masses noirâtres sur les papiers peints, les plaques de plâtre et les vieux livres. Cette moisissure est productrice de mycotoxines de type chaetoglobosines (A et C) qui agissent en se liant à l'actine et qui sont létales à faibles doses pour des cultures cellulaires [87]. En pathologie humaine, *Chaetomium* sp peut être responsable de lésions cutanées, d'onychomycose, de septicémies [88], voire d'abcès cérébraux chez les immunodéprimés [89].

Le genre *Cladosporium* est largement prédominant dans la microflore atmosphérique et se développe entre 4° et 32°C. *Cladosporium sphaerospermum* est l'espèce la plus souvent rencontrée dans l'air intérieur des logements humides et est présent dans 60% des habitations de personnes atopiques, hiver comme été [57]. L'importance du potentiel allergique de *C. sphaerospermum* est proche de celui d'*A. alternata*. Les enfants sont le plus souvent sensibilisés et différentes études suggèrent que les patients sensibilisés à *C. sphaerospermum* ne réagissent qu'à de fortes concentrations en spores (> 3000 spores/m³ d'air) [90].

Epicoccum nigrum est fréquent dans la nature, en particulier comme envahisseur secondaire de végétaux morts. On l'isole parfois dans l'habitat sur des papiers peints humides. *E. nigrum* est responsable de rhinites allergiques estivales et d'asthme. Deux cas de pneumopathies d'hypersensibilité domestique ont été décrits suite à la contamination du sol d'une douche [91].

Le genre *Fusarium* s'isole du sol, de l'eau, de l'air et de nombreux végétaux qu'il parasite. De nombreuses espèces produisent des mycotoxines dans les aliments, fumonisines, zéaralénone et trichotécènes, entraînant des intoxications alimentaires chez l'homme [92]. Assez rarement isolé dans l'habitat, *Fusarium solani* peut entraîner des allergies respiratoires telles des sinusites, des MBPA, voire des cas

d'alvéolites [93]. Les *Fusarium* entraînent des mycoses graves chez les immunodéprimés et les grands brûlés et sont des agents fréquents de kératites [94].

La sous-famille des mucorales, regroupant *Absidia* spp., *Mucor* spp., *Rhizomucor* spp. et *Rhizopus* spp., est responsable de mucormycoses. Ces moisissures représentent de redoutables germes opportunistes pour les patients immunodéprimés et les diabétiques, à l'origine d'atteintes graves, invasives et souvent mortelles. Ces moisissures sont surtout responsables de réactions allergiques de type I, mais des réactions allergiques de type III et IV peuvent survenir (Poumon de Fermier) [83], en particulier en cas d'exposition à *A. corymbifera*, retrouvé dans les fourrages, mais aussi dans certains logements insalubres.

De tous les champignons, c'est probablement *Penicillium* le plus ubiquitaire ; il comporte plus de 200 espèces qui se rencontrent partout de l'équateur aux pôles. Les espèces de *Penicillium* sont des contaminants fréquents de l'air, tant dans les logements qu'à l'extérieur et cela toute l'année. *P. chrysogenum*, *P. olsoni* et *P. brevicompactum* sont les espèces prédominantes dans les logements [4,14]. Tests cutanés, dosage d'IgE spécifiques et tests de provocation positifs ont été décrits chez des patients souffrant d'asthme. Quelques cas d'alvéolites avec précipitines liés à l'habitat ont été signalés [95].

Le genre *Phoma* (2000 espèces) est fréquent dans la nature sur diverses plantes et débris végétaux. *Phoma herbarum* et *Phoma glomerata* sont les espèces les plus communes du genre. *Phoma* spp. se développe rapidement dans les logements très humides, en particulier sur les joints des châssis de fenêtre, certaines espèces d'acariens mycophages s'en nourrissent. Cette moisissure est également très commune dans les centrales de traitement d'air. *Phoma herbarum* est associée à des cas d'asthmes domestiques [96]. Les tests cutanés positifs sont généralement associés à des IgE spécifiques élevés.

Puissant champignon cellulolitique, *Trichoderma* est présent partout, dans la nature et dans l'habitat, où il se développe sur les papiers et dans les poussières. *Trichoderma* est associé à quelques cas d'allergies de type I mais c'est surtout en raison de sa capacité à produire des métabolites toxiques (trichothécènes) qu'il convient de s'en méfier dans l'habitat.

Stachybotrys chartarum se développe sur des débris végétaux et sur toute une série de matériaux de construction et de substrats à base de cellulose et de placoplâtres lorsque ceux-ci sont humides [72]. *S. chartarum* produit des mycotoxines extrêmement toxiques, en particulier des trichothécènes macrocycliques : verrucarine, roridine et satratoxine G et H, tous responsables de symptômes dermato- et cytotoxiques [92]. *S. chartarum* a été associé aux États-Unis et au Canada à des cas d'hémorragies pulmonaires et même de décès d'enfants de moins de six mois qui avaient été exposés à cette moisissure dans leur chambre à coucher [97], mais l'imputabilité de ce germe reste controversée [50].

Trichothecium roseum est une espèce saprophyte isolée du sol et de nombreux végétaux en décomposition. Dans

les habitations, *T. roseum* se développe préférentiellement sur des substrats celluloseux et humides et peut produire une mycotoxine, la trichothécine. Son rôle allergisant a été signalé [98].

Conclusions

Les connaissances sur les risques liés aux moisissures intérieures sont très limitées. L'un des obstacles est en relation avec le manque de standardisation des moyens de mesure des concentrations de chaque espèce de moisissures présentes dans les logements. Cette carence rend difficile la comparaison des études existantes utilisant des moyens d'échantillonnage et d'analyse très différents. Cette difficulté métrologique est amplifiée par la recherche dans certaines études d'indicateurs globaux (glucan, chitine...) qui ne permettent pas de relier une pathologie à une ou plusieurs espèces données. Par ailleurs, toutes les pathologies respiratoires liées à l'environnement ne sont pas clairement définies (syndrome des bâtiments malsains, par exemple). De plus, les interactions avec des substances chimiques (formaldéhydes...), organiques (mycotoxines, endotoxines) ou entre les espèces microbiennes ne sont pas de nature à simplifier l'analyse de ces milieux complexes. Enfin, la sensibilité individuelle joue un rôle important et rend l'établissement d'une relation dose/effet encore plus hypothétique. Pour autant, des progrès de la standardisation des techniques, notamment en utilisant des techniques diffusibles sans une expertise exceptionnelle (PCR-rt) et l'étude d'un nombre de cas croissant devraient à l'avenir permettre de mieux cerner le risque environnemental lié aux moisissures intérieures.

À RETENIR

- Il faut, pour certaines espèces de moisissures, déterminer des seuils de concentration au-delà desquels il faut éviter une exposition quotidienne.
- Il est difficile d'établir un lien entre pathologies et présence de moisissures, compte tenu de la présence d'autres micro-organismes pouvant être à l'origine de ces pathologies ou interagir avec les moisissures.
- Les logements avec moins de 170 ufc/m³ sont considérés comme peu contaminés, alors que la contamination est moyenne, forte et très forte de 170 à 560 ufc/m³, de 560 à 1000 ufc/m³ et de plus de 1000 ufc/m³ respectivement.
- De plus en plus, on se préoccupe du «risque moisissure».
- Les moisissures augmentent significativement le risque allergique toxique et infectieux.
- Le conseil supérieur d'hygiène publique de France (CSHPF) a élaboré une liste de moisissures de l'habitat potentiellement pathogènes.

Conflit d'intérêt

Les auteurs ont déclaré n'avoir aucun conflit d'intérêt.

Références

- [1] Gebbers J, Glück U. Sick building syndrome. *Forum Med Suisse* 2003;5:109–13.
- [2] 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.
- [3] Santucci R, Meunier O, Ott M, Herrmann F, Freyd A, de Blay F. Fungic contamination of residence: 10 years assessment of analyses. *Rev Fr Allergol* 2007;47:402–8.
- [4] Reboux G, Bellanger AP, Roussel S, Grenouillet F, Sornin S, Piarroux R, et al. Indoor moulds concentration in Eastern France. *Indoor Air* 2009;1–8 [doi:10.1111/j.1600-0600-0668.2009.00598.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0600-0668.2009.00598.x).
- [5] Mallea M, Renard M, Charpin J. Fungal flora in houses. *Rev Fr Mal Respir* 1982;10:121–30.
- [6] Burge HA, Rogers CA. Outdoor allergens. *Environ Health Perspect* 2000;108:653–9.
- [7] Rautiala S, Torvinen E, Torkko P, Suomalainen S, Nevalainen A, Kalliokoski P, et al. Potentially pathogenic, slow-growing mycobacteria released into workplace air during the remediation of buildings. *J Occup Environ Hyg* 2004;1:1–6.
- [8] Suarez-Martinez EB, Montealegre F, Sierra-Montes JM, Herrera RJ. Molecular identification of pathogenic house dust mites using 12S rRNA sequences. *Electrophoresis* 2005;26:2927–34.
- [9] Terr Al. Sick building syndrome: is mould the cause? *Med Mycol* 2009;47:217–22.
- [10] Plévert L. Péril en la demeure. *Eurêka* 2000;52:14–9.
- [11] Roulet CA. Santé et qualité de l'environnement intérieur dans les bâtiments. Lausanne: Presse polytechnique et universitaire Romandes; 2004 [p. 358].
- [12] de Ana SG, Torres-Rodriguez JM, Ramirez EA, Garcia SM, Belmonte-Soler J. Seasonal distribution of *Alternaria*, *Aspergillus*, *Cladosporium* and *Penicillium* species isolated in homes of fungal allergic patients. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2006;16:357–63.
- [13] Stark PC, Burge HA, Ryan LM, Milton DK, Gold DR. Fungal levels in the home and lower respiratory tract illnesses in the first year of life. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:232–7.
- [14] Beguin H, Nolard N. Moulds biodiversity in homes air and surface analysis of 130 dwellings. *Aerobiologia* 1994;10:157–66.
- [15] Hyvarinen A, Vahteristo M, Meklin T, Jantunen M, Nevalainen A, Moschandreas D. Temporal and spatial variation of fungal concentrations in indoor air. *Aerosol Sci Technol* 2001;35:688–95.
- [16] Ren P, Jankun TM, Belanger K, Bracken MB, Leaderer BP. The relation between fungal propagules in indoor air and home characteristics. *Allergy* 2001;56:419–24.
- [17] Jovanovic S, Felder-Kennel A, Gabrio T, Kouros B, Link B, Maisner V, et al. Indoor fungi levels in homes of children with and without allergy history. *Int J Hyg Environ Health* 2004;207:369–78.
- [18] Mahooti-Brooks N, Storey E, Yang C, Simcox NJ, Turner W, Hodgson M. Characterization of mold and moisture indicators in the home. *J Occup Environ Hyg* 2004;1:826–39.
- [19] Kleinheinz GT, Langolf BM, Englebert E. Characterization of airborne fungal levels after mold remediation. *Microbiol Res* 2006;161:367–76.
- [20] McGinnis MR. Pathogenesis of indoor fungal diseases. *Med Mycol* 2004;42:107–17.
- [21] Reboux G, Nolard N. Moulds in indoor environments: sampling and measurement techniques. *Rev Mal Respir* 2007;24:243–5.
- [22] <http://www.euro.who.int/document/e92645.pdf>.
- [23] Womble S, Burton L, Kolb L, Girman J, Hadwen G, Carpenter M, et al. Prevalence and concentrations of culturable airborne fungal spores in 86 office buildings from the building assessment survey and evaluation (BASE) study. *Indoor Air* 1999;1:261–6.
- [24] Nesa D, Lortholary J, Bouakline A, Bordes M, Chandenier J, Derouin F, et al. Comparative performance of impactor air samplers for quantification of fungal contamination. *J Hosp Infect* 2001;47:149–55.
- [25] Cooley JD, Wong WC, Jumper CA, Straus DC. Correlation between the prevalence of certain fungi and sick building syndrome. *Occup Environ Med* 1998;55:579–84.
- [26] Koch A, Heilemann KJ, Bischof W, Heinrich J, Wichmann HE. Indoor viable mold spores – a comparison between two cities Erfurt (eastern Germany) and Hamburg (western Germany). *Allergy* 2000;55:176–80.
- [27] Hyvarinen A, Husman T, Laitinen S, Meklin T, Taskinen T, Korppi M, et al. Microbial exposure and mold-specific serum IgG levels among children with respiratory symptoms in 2 school buildings. *Arch Environ Health* 2003;58:275–83.
- [28] Park JH, Cox-Ganser JM, Kreiss K, White SK, Rao CY. Hydrophilic fungi and ergosterol associated with respiratory illness in a water-damaged building. *Environ Health Perspect* 2008;116:45–50.
- [29] Bex V, Barral S, Dusséaux L, Bordenave L, Mouilleseaux A, Squinazi F. Audits environnementaux dans l'habitat : l'expérience du laboratoire d'hygiène de la ville de Paris. *J Med Mycol* 2006;16:197–203.
- [30] http://www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/cshpf/r_mv_0906_contamfungiques.pdf.
- [31] Howden-Chapman P, Saville-Smith K, Crane J, Wilson N. Risk factors for mold in housing: a national survey. *Indoor Air* 2005;15:469–76.
- [32] Roussel S, Reboux G, Bellanger AP, Sornin S, Grenouillet F, Piarroux R, et al. Characteristics of dwellings contaminated by moulds. *J Env Monit* 2008;10:724–9.
- [33] Verhoeff AP, van Wijnen JH, van Reenen-Hoekstra ES, Samson RA, van Strien RT, Brunekreef B. Fungal propagules in house dust II. Relation with residential characteristics and respiratory symptoms. *Allergy* 1994;49:540–7.
- [34] Jaakkola MS, Nordman H, Piipari R, Uitti J, Laitinen J, Karjalainen A, et al. Indoor dampness and molds and development of adult-onset asthma: a population-based incident case-control study. *Environ Health Perspect* 2002;110:543–7.
- [35] Li CS, Hsu CW, Tai ML. Indoor pollution and sick building syndrome symptoms among workers in day-care centers. *Arch Environ Health* 1997;52:200–7.
- [36] Zeng QY, Westermark SO, Ramuson-Lestender A, Wang X. Detection and quantification of *Cladosporium* in aerosols by real-time PCR. *J Environ Monit* 2006;8:153–60.
- [37] Bellanger AP, Reboux G, Roussel S, Grenouillet F, Didier-Scherer E, Dalphin JC, et al. Indoor fungal contamination of moisture-damaged and allergic patient housing analysed using real-time PCR. *Lett Appl Microbiol* 2009;49:260–6.
- [38] Morrison J, Yang C, Lin K, Haughland R, Neely A, Vesper SJ. Monitoring *Aspergillus* species by quantitative PCR during construction of a multi-storey hospital building. *J Hosp Infect* 2004;57:85–7.
- [39] McDevitt JJ, Lees PS, Merz WG, Schwab KJ. Development of a method to detect and quantify *Aspergillus fumigatus* conidia by quantitative PCR for environmental air samples. *Mycopathologia* 2004;158:325–35.
- [40] Roe J, Haughland RA, Vesper SJ, Wymer LJ. Quantification of *Stachybotrys chartarum* conidia in indoor dust using real time, fluorescent probe-based detection of PCR products. *J Exp Anal Environ Epidemiol* 2001;11:12–20.
- [41] Millon L, Reboux G, Bellanger A, Roussel S, Sornin S, Martin C, et al. Quantification of *Stachybotrys chartarum* par PCR temps réel dans l'environnement domestique, hospitalier et agricole. *J Med Mycol* 2006;16:183–8.
- [42] Haughland RA, Varma M, Wymer LJ, Vesper SJ. Quantitative PCR analysis of selected *Aspergillus Penicillium* and *Paecilomyces* species. *Syst Appl Microbiol* 2004;27:198–210.

- [43] Pitkaranta M, Meklin T, Hyvarinen A, Paulin L, Auvinen P, Nevalainen A, et al. Analysis of fungal flora in indoor dust by ribosomal DNA sequence analysis, quantitative PCR, and culture. *Appl Environ Microbiol* 2008;74:233–44.
- [44] Vesper S, McKinstry C, Haugland R, Wymer L, Bradham K, Ashley P, et al. Development of an environmental relative moldiness index for US homes. *J Occup Environ Med* 2007;49:829–33.
- [45] Vesper SJ, McKinstry C, Haugland RA, Iossifova Y, Lemasters G, Levin L, et al. Relative moldiness index as predictor of childhood respiratory illness. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2007;17:88–94.
- [46] Keswani J, Kashon ML, Chen BT. Evaluation of interference to conventional and real-time PCR for detection and quantification of fungi in dust. *J Environ Monit* 2005;7:311–8.
- [47] Meklin T, Haugland RA, Reponen T, Varma M, Lummus Z, Bernstein D, et al. Quantitative PCR analysis of house dust can reveal abnormal mold conditions. *J Environ Monit* 2004;6:615–20.
- [48] Vesper SJ, Varma M, Wymer LJ, Dearborn DG, Sobolewski J, Haugland RA. Quantitative polymerase chain reaction analysis of fungi in dust from homes of infants who developed idiopathic pulmonary hemorrhaging. *J Occup Environ Med* 2004;46:596–601.
- [49] Pitt JI, Basílico JC, Abarca ML, Lopez C. Mycotoxins and toxigenic fungi. *Med Mycol* 2000;38:41–6.
- [50] Miller JD, Rand TG, Jarvis BB. *Stachybotrys chartarum*: cause of human disease or media darling? *Med Mycol* 2003;41:271–91.
- [51] Dearborn DG, Smith PG, Dahms BB, Allan TM, Sorenson WG, Montana E, et al. Clinical profile of 30 infants with acute pulmonary hemorrhage in Cleveland. *Pediatrics* 2002;110:627–37.
- [52] <http://www.cdc.gov/nceh/airpollution/mold/moldsfacts.htm>.
- [53] Bornehag CG, Sundell J, Bonini S, Custovic A, Malmberg P, Skerfving S, et al. Dampness in buildings as a risk factor for health effects Euroexpo: a multidisciplinary review of the literature (1998–2000) on dampness and mite exposure in buildings and health effects. *Indoor Air* 2004;14:243–57.
- [54] Kuhn DM, Ghannoum MA. Indoor mold, toxigenic fungi, and *Stachybotrys chartarum*: infectious disease perspective. *Clin Microbiol Rev* 2003;16:144–72.
- [55] Jacob B, Ritz B, Gehring U, Koch A, Bischof W, Wichmann HE, et al. Indoor exposure to molds and allergic sensitization. *Environ Health Perspect* 2002;110:647–53.
- [56] Stark PC, Celedon JC, Chew GL, Ryan LM, Burge HA, Muilenberg ML, et al. Fungal levels in the home and allergic rhinitis by 5 years of age. *Environ Health Perspect* 2005;113:1405–9.
- [57] Nolard N, Beguin H, Chasseur C. Mold allergy: 25 years of indoor and outdoor studies in Belgium. *Allerg Immunol* 2001;33:101–2.
- [58] Furuuchi I, Baba K. Mold allergy (*Alternaria*). *Nippon Ika Dai-gaku Zasshi* 1986;53:108–11.
- [59] Barnes C, Tuck J, Simon S, Pacheco F, Hu F, Portnoy J. Allergenic materials in the house dust of allergy clinic patients. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;86:517–23.
- [60] Andersson M, Downs S, Mitakakis T, Leuppi J, Marks G. Natural exposure to *Alternaria* spores induces allergic rhinitis symptoms in sensitized children. *Pediatr Allergy Immunol* 2003;14:100–5.
- [61] Hasnain SM, Al-Frayh AS, Al-Suwaine A, Gad-El-Rab MO, Fatima K, Al-Sedairy S. *Cladosporium* and respiratory allergy: diagnostic implications in Saudi Arabia. *Mycopathologia* 2004;157:171–9.
- [62] Wan GH, Li CS. Indoor endotoxin and glucan in association with airway inflammation and systemic symptoms. *Arch Environ Health* 1999;54:172–9.
- [63] Reboux G. Mycotoxins: health effects and relationship to other organic compounds. *Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique* 2006;46:208–12.
- [64] Mahmoudi M, Gershwin ME. Sick building syndrome III. *Stachybotrys chartarum*. *J Asthma* 2000;37:191–8.
- [65] Hossain MA, Ahmed MS, Ghannoum MA. Attributes of *Stachybotrys chartarum* and its association with human disease. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:200–8.
- [66] Ortiz C, Hodgson M, McNally D. Sarcoidosis and exposure to occupational and environmental agents. In: *Bioaerosols, fungi and mycotoxins*. E Johannig, Albany, 2001: 476–81.
- [67] Brakhage AA, Langfelder K. Menacing mold: the molecular biology of *Aspergillus fumigatus*. *Annu Rev Microbiol* 2002;56:433–55.
- [68] Kennedy SM, Shankland GS, Lee WR, Sekundo W. Keratitis due to the fungus *Acremonium (Cephalosporium)*. *Eye* 1994;8:692–4.
- [69] Morrison VA, Haake RJ, Weisdorf DJ. The spectrum of non-Candida fungal infections following bone marrow transplantation. *Medicine (Baltimore)* 1993;72:78–89.
- [70] Bush RK, Prochnau JJ. *Alternaria*-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:227–34.
- [71] O'Hollaren MT, Yunginger JW, Offord KP, Somers MJ, O'Connell EJ, Ballard DJ, et al. Exposure to an aeroallergen as a possible precipitating factor in respiratory arrest in young patients with asthma. *N Engl J Med* 1991;324:359–63.
- [72] d'Halewyn MA, Leclerc JM, King N, Bélanger M, Legris M, Frenette Y. Les risques à la santé associés à la présence de moisissure en milieu intérieur. In: Poulin M (Ed.), Institut National de la Santé Publique du Québec. INSPQ, Québec 2002:1–16.
- [73] Nolard N, Beguin H. Moisissures. In: Vervloet D, Magnan A, editors. *Traité d'allergologie*. Paris: Flammarion; 2004. p. 357–60.
- [74] Agarwal MK, Jones RT, Yunginger JW. Shared allergenic and antigenic determinants in *Alternaria* and *Stemphylium* extracts. *J Allergy Clin Immunol* 1982;70:437–44.
- [75] Fryen A, Mayser P, Glanz H, Fussle R, Breithaupt H, de Hoog GS. Allergic fungal sinusitis caused by *Bipolaris (Drechslera) hawaiiensis*. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1999;256:330–4.
- [76] Latge JP. *Aspergillus fumigatus* and *aspergillosis*. *Clin Microbiol Rev* 1999;12:310–50.
- [77] Rementeria A, Lopez-Molina N, Ludwig A, Vivanco AB, Bikandi J, Ponton J, et al. Genes and molecules involved in *Aspergillus fumigatus* virulence. *Rev Iberoam Micol* 2005;22:1–23.
- [78] Gautam P, Sundaram CS, Madan T, Gade WN, Shah A, Sirdeshmukh R, et al. Identification of novel allergens of *Aspergillus fumigatus* using immunoproteomics approach. *Clin Exp Allergy* 2007;37:1239–49.
- [79] Singh A, Prakash D, Singh AB. Sensitization to different species of *Aspergillus* in bakery workers and general atopic population. *Asian Pac J Allergy Immunol* 1998;16:5–15.
- [80] Quirce S, Fernandez-Nieto M, Bartolome B, Bombin C, Cuevas M, Sastre J. Glucoamylase: another fungal enzyme associated with baker's asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;89:197–202.
- [81] Haverinen U, Husman T, Toivola M, Suonketo J, Pentti M, Lindberg R, et al. An approach to management of critical indoor air problems in school buildings. *Environ Health Perspect* 1999;107:509–14.
- [82] Benndorf D, Muller A, Bock K, Manuwald O, Herbarth O, von Bergen M. Identification of spore allergens from the indoor mould *Aspergillus versicolor*. *Allergy* 2008;63:454–60.
- [83] Dalphin J, Roussel S, Reboux G, Piarroux R. Les actualités sur les pneumopathies d'hypersensibilité en milieu rural. *Rev Fr Allergol* 2005;45:183–8.
- [84] Niedoszytko M, Chelminska M, Jassem E, Czestochowska E. Association between sensitization to *Aureobasidium pullulans (Pullularia sp)* and severity of asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007;98:153–6.
- [85] Baur X, Richter G, Pethran A, Czuppon AB, Schwaiblmair M. Increased prevalence of IgG-induced sensitization and

- hypersensitivity pneumonitis (humidifier lung) in nonsmokers exposed to aerosols of a contaminated air conditioner. *Respiration* 1992;59:211–4.
- [86] Bessot J, Stenger R, Pauli G. Allergies respiratoires chez les vigneronns. *Rev Fr Allergol* 1997;37:732–40.
- [87] Fogle MR, Douglas DR, Jumper CA, Straus DC. Growth and mycotoxin production by *Chaetomium globosum*. *Mycopathologia* 2007;164:49–56.
- [88] Barale T, Fumey MH, Reboux G, Malléa M. Septicémie. À *Chaetomium* sp. lors d'une autogreffe de moelle pour leucose aiguë lymphoblastique. *Bull Soc Fr Mycol Med* 1990;19:43–6.
- [89] Guppy KH, Thomas C, Thomas K, Anderson D. Cerebral fungal infections in the immunocompromised host: a literature review and a new pathogen – *Chaetomium atrobrunneum*: case report. *Neurosurgery* 1998;43:1463–9.
- [90] Peternel R, Culig J, Hrga I. Atmospheric concentrations of *Cladosporium* spp. and *Alternaria* spp. spores in Zagreb (Croatia) and effects of some meteorological factors. *Ann Agric Environ Med* 2004;11:303–7.
- [91] Hogan MB, Patterson R, Pore RS, Corder WT, Wilson NW. Basement shower hypersensitivity pneumonitis secondary to *Epicoccum nigrum*. *Chest* 1996;110:854–6.
- [92] Edmondson DA, Nordness ME, Zacharisen MC, Kurup VP, Fink JN. Allergy and "toxic mold syndrome". *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;94:234–9.
- [93] Fang Z, Ouyang Z, Hu L, Wang X, Zheng H, Lin X. Culturable airborne fungi in outdoor environments in Beijing China. *Sci Total Environ* 2005;350:47–58.
- [94] Ng AS, Lau WW, Yu DK, Wong CC, Chan CW. Clinical features and outcomes of *fusarium keratitis* associated with contact lens wear. *Eye Contact Lens* 2008;34:113–6.
- [95] Park HS, Jung KS, Kim SO, Kim SJ. Hypersensitivity pneumonitis induced by *Penicillium expansum* in a home environment. *Clin Exp Allergy* 1994;24:383–5.
- [96] Taskinen T, Meklin T, Nousiainen M, Husman T, Nevalainen A, Korppi M. Moisture and mould problems in schools and respiratory manifestations in school children: clinical and skin test findings. *Acta Paediatr* 1997;86:1181–7.
- [97] Vesper SJ, Vesper MJ. Stachylysin may be a cause of hemorrhaging in humans exposed to *Stachybotrys chartarum*. *Infect Immun* 2002;70:2065–9.
- [98] Adessi B, Oudet C, Chaumont J, Simeray J, Leger D. Mise en évidence d'une allergie à *T. Roseum*. *J Med Mycol* 1992;2:226–8.