

## **Exposition domiciliaire aux moisissures : quel impact sur le statut aspergillaire du patient atteint de mucoviscidose ?**

D. Pricope, E. Deneuve, S. Frain, S. Chevrier, S. Belaz, M. Roussey,  
Jean-Pierre Gangneux

### ► **To cite this version:**

D. Pricope, E. Deneuve, S. Frain, S. Chevrier, S. Belaz, et al.. Exposition domiciliaire aux moisissures : quel impact sur le statut aspergillaire du patient atteint de mucoviscidose ?. Journal de Mycologie Médicale, Elsevier Masson, 2015, 25 (2), pp.136-142. 10.1016/j.mycmed.2015.03.005 . hal-01158660

**HAL Id: hal-01158660**

**<https://hal-univ-rennes1.archives-ouvertes.fr/hal-01158660>**

Submitted on 15 Sep 2015

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

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

## EXPOSITION DOMICILIAIRE AUX MOISSURES ET IMPACT SUR LE STATUT ASPERGILLAIRE DU PATIENT ATTEINT DE MUCOVISCIDOSE

Indoor fungal exposure and correlation with clinical and biological status regarding *Aspergillus* during cystic fibrosis

D. Pricope<sup>1\*</sup>, E. Deneuille<sup>1</sup>, S. Frain<sup>2</sup>, S. Chevrier<sup>3</sup>, S. Belaz<sup>3</sup>, M. Roussey<sup>1</sup>, J.-P. Gangneux<sup>3</sup>

1. Centre de Ressources et de Compétences CRCM Pédiatrique, CHU de Rennes
2. Association CAPT'AIR Bretagne, CH Dinan
3. Laboratoire de Parasitologie-Mycologie, CHU Rennes

### Correspondance :

Prof Jean-Pierre Gangneux, Service de Parasitologie-Mycologie et Centre de Ressources et de Compétences Mucoviscidose CRCM Pédiatrique, CHU Rennes, 2 rue Henri le Guilloux, 35000 Rennes.

e-mail: jean-pierre.gangneux@univ-rennes1.fr

tel: +33 2 99 28 42 68

fax +33 2 23 23 46 29

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt.

**Mots clés :** *Aspergillus fumigatus*, mucoviscidose, exposition, environnement, aspergillose, domicile, conseiller environnement intérieur, moisissures,

**Key words :** *Aspergillus fumigatus*, cystic fibrosis, exposure, environment, aspergillosis, dwelling, home counselor, moulds



## Résumé

La source d'exposition au cours des pathologies aspergillaires du patient atteint de mucoviscidose reste encore peu explorée. Nous avons évalué l'exposition fongique domiciliaire chez des patients atteints de mucoviscidose, et analysé son impact sur la présence de stigmates biologiques aspergillaires, colonisation des voies aériennes, ainsi que sensibilisation et sérologie anti-aspergillaire. Trente-quatre patients ont bénéficié d'une visite par un Conseiller Médical en Environnement Intérieur entre mars et août 2012, comprenant des prélèvements à visée mycologique. Le nombre de colonies aspergillaires ne différait pas significativement d'un site de prélèvement à l'autre ( $p=0,251$ ), mais le nombre de colonies non aspergillaires était significativement plus important dans la cuisine ( $p=0,0045$ ). L'exposition fongique domiciliaire a ensuite été comparée entre les groupes «stigmates aspergillaires absents» et «stigmates aspergillaires présents». L'exposition domiciliaire à une flore aspergillaire ( $p=0,453$ ) et non aspergillaire ( $p=0,972$ ) ne différait pas significativement entre les 2 groupes. Sur cette série de 34 patients qui mérite d'être élargie, on note une absence de lien évident entre l'exposition domiciliaire et la pathologie aspergillaire. Ce résultat doit rendre prudent sur des conseils d'hygiène parfois très contraignants donnés aux familles, l'exposition fongique étant également importante dans le cadre des activités extra-domiciliaires.

## Summary:

The sources of exposure during diseases due to *Aspergillus* fungi in cystic fibrosis patients are still poorly explored. We assessed home fungal exposure in patients suffering from cystic fibrosis and analysed its impact on the presence of *Aspergillus* biological stigmata, the colonisation of airways, as well as the sensitization and *Aspergillus* serology. Between March

2012 and August 2012, 34 patients benefited from a visit performed by a home environment medical adviser including sampling for mycological analysis. The number of colonies of *Aspergillus* was not significantly different in the various sampling sites ( $p=0.251$ ), but the number of non-*Aspergillus* colonies was much higher in the kitchen ( $p=0.0045$ ). Subsequently, home fungal exposure was compared between the groups "absence of *Aspergillus*-related stigmata" and "presence of *Aspergillus*-related stigmata". Home exposure to *Aspergillus* ( $p=0.453$ ) and non-*Aspergillus* ( $p=0.972$ ) flora was not significant between the 2 groups. Within this series of 34 patients that should be expanded, we note an absence of clear relationship between home exposure and the *Aspergillus*-linked markers in patients suffering from cystic fibrosis. This result should be taken into account regarding too restrictive hygiene advices provided to families, given the fact that fungal exposure can also results from activities performed away from home.

## Introduction

La mucoviscidose est une maladie autosomique récessive, la plus fréquente des maladies génétiques héréditaires dans la population caucasienne européenne, secondaire à une mutation du gène CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator)[6]. L'atteinte pulmonaire d'évolution chronique prédomine et est responsable à 95% du pronostic. Les surinfections bactériennes ou fongiques constituent des épisodes évolutifs péjoratifs au cours de la mucoviscidose.

En particulier, la colonisation fongique simple est décrite chez 5 à 57% des patients atteints de mucoviscidose [5] et la prévalence des infections patentes avec présence de précipitines anti-aspergillaires, varie de 1 à 25%, selon les pays et les populations étudiées [2, 19, 23]. Ainsi, devant une détérioration clinique des patients recevant une antibiothérapie adaptée, le premier agent pathogène suspecté est le champignon filamenteux *Aspergillus fumigatus*. La pathologie aspergillaire est d'autant plus complexe que les patients présentent fréquemment une atopie associée. En effet, la détérioration clinique est secondaire à la présence d'*Aspergillus* lui-même, mais également au développement d'une sensibilisation aux antigènes fongiques s'accompagnant d'une réponse immunologique de type Th2 médiée par la production d'IgE spécifiques [10, 15, 23].

Très récemment, il a été démontré un lien significatif entre la colonisation chronique par *A. fumigatus* (2 expectorations positives dans une année selon la définition des auteurs) et le risque d'hospitalisation [3]. L'âge de survenue des complications aspergillaires se situe en moyenne à 10 ans [4, 7].

L'exposition à un réservoir environnemental d'*Aspergillus* représente *a priori* un facteur de risque de colonisation des voies aériennes supérieures, de sensibilisation, voire d'infection. Le réservoir environnemental auquel tout individu peut être exposé résulte de ses activités diurnes, professionnelles, scolaires ou de loisirs. Ainsi, la qualité de l'air intérieur du domicile

où chacun de nous passe un nombre conséquent d'heures dans la journée, contribue au risque potentiel d'être exposé à des moisissures environnementales, dont *A. fumigatus* [17]. C'est dans ce cadre que nous avons évalué l'exposition fongique domiciliaire chez des patients atteints de mucoviscidose, et analysé son impact sur la présence de stigmates biologiques aspergillaires, colonisation des voies aériennes, ainsi que sensibilisation et sérologie anti-aspergillaire.

## **Patients et Méthodes**

### *Patients*

34 patients suivis au Centre de ressources et de compétences pour la mucoviscidose (CRCM) de Rennes, consentants, ont bénéficié d'une visite à domicile par un Conseiller Médical en Environnement Intérieur (CEI).

Les critères d'inclusions étaient : patients atteints de mucoviscidose confirmée (test de la sueur et/ou déterminations génétiques des mutations du gène CFTR), capacité de réaliser un ECBC (examen cyto-bactériologique des crachats, minimum un ECBC dans le suivi microbiologique), signature d'un consentement (accord des parents si âge < 18ans).

Les critères d'exclusion établis étaient: patients ne pouvant réaliser les ECBC, patients suivis occasionnellement (moins de 2 fois par an) au CRCM, patients greffés pulmonaire ou hépatique, patients sous immunosuppresseurs, et patients sans logement habituel (minimum 5 nuitées habituelles dans le même logement).

### *Recueil des données cliniques et microbiologiques*

Les relevés cliniques précisaient : les caractéristiques de la mucoviscidose (âge au diagnostic, génotype), les antécédents atopiques, le suivi thérapeutique (l'antibiothérapie par

voie orale et par voie veineuse, la corticothérapie par voie inhalée, et les traitements antifongiques) dans les 9 mois précédents la visite du CEI et les 3 mois suivants la visite, l'état nutritionnel évalué par l'indice de masse corporel (IMC), l'état général évalué par le score de Shwachmann et Kulczycki, et l'évaluation spirométrique (VEMS, DEM25/75, SpO2). Le suivi médical respecte les recommandations de la Haute Autorité de Santé française, sans modification liée au protocole.

L'analyse des expectorations comprenait le décompte et l'identification des bactéries et champignons. Le bilan sérologique aspergillaire incluait la recherche d'anticorps anti-aspergillaires par technique ELISA (*Aspergillus* IgG-Platelia™, Bio-rad) et par immunoelectrophorèse (IEP, Antigènes™ Bio-rad), ainsi que le dosage d'IgE totales et d'IgE spécifiques anti-aspergillaires (ImmunoCAP IgE spécifiques Phadia™).

#### *Protocole d'échantillonnage aux domiciles*

Lors de chaque visite du CEI, au moins 5 prélèvements de surface à visée mycologique étaient réalisés, par la technique de l'écouvillonnage humide, sur une surface de 10 cm<sup>2</sup> [12]: 2 prélèvements au niveau de la salle de bain : un sur une surface située sous l'évier (SDB lavabo) et le deuxième sur une surface latérale de la douche ou sur une surface latérale au-dessous de la baignoire (SDB1) ; 1 prélèvement dans la cuisine, sur une surface située sous l'évier ; 1 prélèvement dans le séjour, sur une surface verticale ; 1 prélèvement dans la chambre à coucher, sur une surface verticale ; 1 ou plusieurs prélèvements supplémentaires en cas de présence de traces d'humidité ou de moisissures apparentes.

#### *Méthodes d'analyse mycologique*

Les échantillons prélevés ont étéensemencés sur une gélose Sabouraud chloramphénicol sans cycloheximide (Becton-Dickinson), incubée pendant 7 jours à 30°C.



Une numération des Unités Formant Colonie (UFC) était faite après 48h d'incubation, puis un dénombrement final avec identification microscopique à J7. L'identification des levures était effectuée par spectrométrie de masse MALDI-TOF (Biotyper™, Bruker) et/ou galerie d'identification ID32C™ (BioMérieux).

### *Statistiques*

Les données ont été enregistrées sur un tableur Microsoft Excel et analysées grâce aux logiciels intégrés. Les résultats sont exprimés en médiane +/- 2 déviations standards (valeur minimale – valeur maximale) ou en nombre et en pourcentage. Nous avons utilisé le logiciel Statistica pour la comparaison des 2 groupes en utilisant une ANOVA non paramétrique de Kruskal Wallis pour les variables quantitatives et le test exact de Fischer pour les variables qualitatives. Une différence était considérée statistiquement significative si  $p < 0,05$ .

## **Résultats**

### *Données cliniques et microbiologiques de la population*

Les 34 patients inclus comprenaient 18 garçons et 16 filles, âgés de 4 à 22 ans (12,2 ans  $\pm$  5,2), 18 d'entre eux étaient homozygotes pour la mutation Delta F508. La majorité des patients (31 soit 91%) présentait une insuffisance pancréatique exocrine.

Sur le plan bactérien, 25 patients (73%) présentaient une colonisation à *Staphylococcus aureus* méthicilline-sensible (SAMS), 11 (32%) une colonisation chronique par *Pseudomonas aeruginosa* et 5 (16%) une colonisation à *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (SARM). D'autres agents bactériens ont été isolés : *Haemophilus influenzae* (27%), *Stenotrophomonas maltophilia* (9%), *Achromobacter sp.* (6%), ou *Serratia marcescens* (3%).

Le tableau 1 rapporte la répartition des espèces fongiques dans la population étudiée. En particulier, *A. fumigatus* et d'autres espèces d'*Aspergillus* sont retrouvés dans 53% (n=18) et 44% (n=15) des expectorations, respectivement. Parmi les 18 patients qui présentaient des expectorations positives à *A. fumigatus*, 7 patients (soit 39%) étaient considérés comme colonisés à *A. fumigatus* sur la base d'un isolement dans au moins 2 échantillons distincts sur au moins 4 ECBC par an.

Les sérologies aspergillaires étaient positives pour 12 patients sur 34.

#### *Définition et description des groupes de comparaison*

Les 34 patients inclus dans l'étude ont été séparés en 2 groupes : « stigmates aspergillaires positifs » (ASP+, n=16) et « stigmates aspergillaires négatifs » (ASP-, n=18).

Les stigmates aspergillaires incluait un ou plus des critères ci-dessous :

1. La colonisation aspergillaire (n=7): isolement d'*Aspergillus* dans au minimum 2 prélèvements d'expectoration sur au moins 4 ECBC/an ;
2. L'infection chronique aspergillaire (n=12) : sérologie aspergillaire par ELISA ou IEP positive malgré la présence d'un traitement antifongique ;
3. La sensibilisation aspergillaire (n=4): IgE spécifiques anti-*A. fumigatus*  $\geq 3,5$  kUI/l (RAST  $\geq$  classe2) ET +2DS de la normale < IgE totales < 500 kUI/l ;
4. L'aspergillose broncho-pulmonaire allergique (ABPA, n=3): IgE spécifiques anti-*A. fumigatus*  $\geq 3,5$  kUI/l ET IgE totales anti-*A. fumigatus*  $\geq 500$  kUI/l ET un critère clinique.

Les patients ASP+ présentaient un score de Shwachman (score de gravité clinique) significativement plus faible (p=0,03) que les patients ASP-. Ces patients avaient en moyenne significativement davantage de cures antibiotiques per os au cours des 12 mois précédents (p=0,02). En analyse univariée, les deux groupes ne différaient pas significativement sur les

caractéristiques suivantes : âge, sexe, génotype CFTR, terrain atopique, traitement par azithromycine. Seule la proportion de patients traités par corticoïdes inhalés était significativement plus importante dans le groupe ASP+ ( $p=0,0004$ )(Tableau 2).

### *Charge fongique domiciliaire*

Parmi les 34 domiciles prélevés, 19 présentaient une contamination par une flore aspergillaire. La répartition des espèces fongiques retrouvée était : *Aspergillus sp.* 59%, *Penicillium sp.* 85%, *Cladosporium* 71%, *Mucorales* 32%, *Alternaria* 12%, *Aureobasidium* 9%, *Fusarium* 6%, *Rhodotorula sp* 56%, et autres levures 59%.

Une analyse du nombre de colonies aspergillaires et non aspergillaires a été réalisée pour chaque site de prélèvement. Le nombre de logements positifs et le nombre moyen de colonies dans les logements positifs sont présentés dans le tableau 3. Les médianes du nombre de colonies aspergillaires ne différaient pas significativement d'un site de prélèvement à l'autre ( $p=0,251$ ), mais celles du nombre de colonies de champignons filamenteux non-aspergillaires étaient significativement plus élevées dans la cuisine ( $p=0,0045$ ) (figure 1).

L'exposition fongique domiciliaire a ensuite été comparée entre les groupes «stigmates aspergillaires absents» (ASP-) et «stigmates aspergillaires présents» (ASP+). L'exposition domiciliaire à une flore aspergillaire ( $p=0,453$ ) et non aspergillaire ( $p=0,972$ ) ne différait pas significativement entre les 2 groupes. Les détails selon l'exposition aux spores aspergillaires ou non-aspergillaires sont présentés dans la figure 2.

## **Discussion**

L'aspergillose broncho-pulmonaire allergique (ABPA) qui associe plusieurs signes cliniques et biologiques représente une entité nosologique invalidante au cours de la mucoviscidose [22, 23]. Plus récemment, la simple colonisation par des champignons filamenteux du genre

*Aspergillus* a été reconnue comme cause de morbidité avec un impact sur la fonction respiratoire et la qualité de vie au cours de la mucoviscidose [3, 9, 10, 11, 14]. Ainsi, l'exposition à un réservoir environnemental de colonisation, conduisant potentiellement à une sensibilisation voire à une infection, mérite d'être identifiée et éventuellement corrigée. Le rôle des CEI est d'auditer les logements vis-à-vis de divers risques environnementaux afin de proposer des mesures de correction le cas échéant [18, 20, 21]. Particulièrement chez les patients atteints de pathologies pulmonaires chroniques telle que la mucoviscidose, l'audit domiciliaire pourrait déterminer un indicateur de la qualité de l'air, voire un facteur pronostique de morbidité. Dans ce travail, nous avons analysé la flore fongique bronchique et les sérologies aspergillaires (IgG et IgE) de 34 enfants présentant une mucoviscidose et recrutés prospectivement, ainsi que la recherche de champignons dans des prélèvements de surface dans 5 sites de leur logement.

Nos résultats montrent une incidence importante de la présence des micro-organismes fongiques dans l'arbre bronchique des patients atteints de mucoviscidose, en particulier *A. fumigatus*, des isolats d'*A. non fumigatus* et des levures. Elle est comparable à celle précédemment décrite dans la mucoviscidose [5]. Parmi les levures, *Candida albicans* prédomine. Au sein des micro-organismes filamenteux retrouvés, des espèces plus rarement décrites auparavant dans la mucoviscidose, notamment *Exophiala dermatitidis* ou *Paecilomyces variotii*, ont été mises en évidence. *Scedosporium apiospermum*, 2<sup>e</sup> espèce filamenteuse en termes de fréquence lors d'études épidémiologiques antérieures [19], a été mise en évidence en proportion plus faible, probablement en lien avec l'effectif restreint et avec l'âge de la population étudiée.

Les études sur l'évaluation des moisissures en milieu intérieur se succèdent et les techniques évoluent. S'il n'existe pas de protocole standardisé pour procéder à l'échantillonnage et à l'analyse fongique, une norme ISO est cependant actuellement en

préparation sur l'échantillonnage par filtration et impaction et la culture des moisissures [17, 24]. Dans cette étude, nous avons délibérément choisi d'utiliser la méthode culturale plutôt que moléculaire pour avoir un outil de sensibilité intermédiaire qui ne se positive pas systématiquement étant donné la présence inéluctable de moisissures dans un environnement non protégé, tout en assurant une excellente spécificité. Nos résultats montrent que le nombre de colonies aspergillaires ne diffère pas significativement d'un site de prélèvement à l'autre, par contre le nombre de colonies fongiques non aspergillaires est significativement plus élevé au niveau de la cuisine.

En terme de corrélation avec l'évolution clinique, les résultats obtenus dans notre cohorte montrent que l'exposition domiciliaire aspergillaire et non aspergillaire ne diffère pas significativement entre le groupe « stigmates aspergillaires positifs » et le groupe « stigmates aspergillaires négatifs ». Cela suggère que le statut aspergillaire du patient atteint de mucoviscidose n'est pas seulement déterminé par un niveau d'exposition au domicile, mais aussi probablement par d'autres expositions environnementales, et des facteurs d'hôtes, locaux et généraux. Parmi eux, l'altération de l'élimination des pathogènes (mucus anormal, mauvaise clairance muco-ciliaire, facteurs de défense non spécifiques diminués, adaptation des germes à l'environnement mucoviscidosique), et la dérégulation systémique de la réponse inflammatoire [8, 13, 16].

Ce travail de terrain prospectif est limité en nombre de couples enfant/logement analysé. Cependant, l'absence de lien entre la charge fongique domiciliaire et le statut biologique aspergillaire du patient observé ici suggère l'absence de lien fort et univoque entre la présence de champignons au domicile et la pathologie aspergillaire. La proportion de patients traités par corticoïdes inhalés significativement plus importante dans le groupe « statut aspergillaire positif » que dans le groupe « statut aspergillaire négatif » est concordante avec celle décrite par Ader et al. [1] chez des patients souffrant de BPCO. Ce

résultat peut soit traduire le rôle favorisant des corticoïdes sur la croissance aspergillaire, soit être la conséquence de l'initiation de la corticothérapie du fait de la pathologie aspergillaire elle-même. Seules des études longitudinales permettraient d'analyser un lien de causalité. En parallèle, l'étude de Jubin et al. [14] met en évidence une association significative et indépendante entre un traitement au long cours par azythromycine et l'apparition d'une colonisation aspergillaire, probablement en lien avec l'effet inhibiteur de l'azithromycine sur le recrutement et l'activation des polynucléaires neutrophiles qui constituent la première ligne de défense anti-aspergillaire. Notre étude n'a pas retrouvé la même association entre un traitement antibiotique et le statut aspergillaire.

## **Conclusion**

Sur cette série de 34 patients qui mérite d'être élargie, il n'y a pas de lien évident entre les caractéristiques des patients atteints de mucoviscidose ni l'exposition domiciliaire, et la pathologie aspergillaire des patients. Ce résultat doit rendre prudent sur des conseils d'hygiène parfois trop contraignants qui pourraient être donnés aux familles dans les mesures à prendre au domicile. Il faut continuer à préconiser un niveau d'hygiène suffisant au domicile, mais aussi considérer que l'exposition fongique est potentiellement importante dans le cadre des activités extra-domiciliaires.

## **Remerciements**

Nous remercions l'Association Air de Bretagne pour sa contribution au coût des visites de CEI.



## Références

- [1] Ader F, Nseir S, Guery B, Tillie-Leblond I. Aspergillose pulmonaire aiguë invasive et pathologies pulmonaires chroniques. *Rev Mal Respir* 2006;23:6511-520.
- [2] Almeida MB, Bussamra MH, Rodrigues JC. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in paediatric cystic fibrosis patients. *Paediatr Respir Rev* 2006;7:67-72.
- [3] Amin R, Dupuis A, Aaron SD. The effect of chronic infection with *Aspergillus fumigatus* on lung function and hospitalization in patients with cystic fibrosis. *Chest* 2010; 137:171-6.
- [4] Baculard A. Les infections fongiques dans la mucoviscidose. *J Mycol Med* 1999;9:24-9.
- [5] Bakare N, Rickerts V, Bargon J, Just-Nübling G. Prevalence of *Aspergillus fumigatus* and other fungal species in the sputum of adult patients with cystic fibrosis. *Mycoses* 2003;46:19-23.
- [6] Bellis G, Cazes MH, Paraut A, et al. Cystic fibrosis mortality trends in France. *J Cyst Fibros* 2007;6:179-86.
- [7] Brémont F, Rittié JL, Rancé F, Juchet A, Reco P, Linas MD et al. Aspergillose bronchopulmonaire allergique de l'enfant. *Arch Pediatr* 1999;6 Suppl 1:87S-93S.
- [8] Casaulta C, Fluckiger S, Cramer R, et al. Time course of antibody response to recombinant *Aspergillus fumigatus* antigens in cystic fibrosis with and without ABPA. *Pediatr Allergy Immunol* 2005;16:217-25.
- [9] De Vrankrijker AM, van der Ent CK, van Berkhout FT, et al. *Aspergillus fumigatus* colonisation in cystic fibrosis: implications for lung function? *Clin Microbiol Infect* 2011;17:1381-6.



- [10] Fillaux J, Brémont F, Murriss M, Cassaing S, Rittié JL, Tétu L et al. Assessment of *Aspergillus* sensitization or persistent carriage as a factor in lung function impairment in cystic fibrosis patients. *Scand J Infect Dis* 2012;44:842-7.
- [11] Fillaux J, Brémont F, Murriss M, Cassaing S, Tétu L, Segonds C et al. *Aspergillus* sensitization or carriage in cystic fibrosis patients. *Pediatr Infect Dis J* 2014; 33:680-6.
- [12] Gangneux JP, Poirot JL, Morin O, Derouin F, Bretagne S, Datry A et al. Surveillance mycologique de l'environnement pour la prévention de l'aspergillose invasive. Proposition de standardisation des méthodologies et des modalités d'application. *Presse Med* 2002;31:841-8.
- [13] Gibson RL, Burns JL, Ramsey BW. Pathophysiology and management of pulmonary infections in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:918-51.
- [14] Jubin V, Ranque S, Stremmer N, et al. Risk factors for *Aspergillus* colonisation and allergic bronchopulmonary aspergillosis in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*, 2010;45:764-77.
- [15] Knutsen AP, Bellone C, Kauffman H. Immunopathogenesis of allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2002;1:76-89.
- [16] Le Bourgeois M, Sermet I, Bailly-Botuha C, Delacourt C, de Blic J. Infections fongiques au cours de la mucoviscidose. *Arch Ped* 2011;18:515-21.
- [17] Méheust D, Le Cann P, Reboux G, Millon L, Gangneux JP. Indoor fungal contamination: health risks and measurement methods in hospitals, homes and workplaces. *Crit Rev Microbiol* 2014;40:248-60.
- [18] Méheust D, Le Cann P, Reponen T, Vesper S, Gangneux JP. Possible application of the Environmental Relative Mouldiness Index in France. *Int J Hyg Envir Health* 2013; 216:333-40.

- [19] Pihet M, Carrere J, Cimon B, Chabasse D et al. Occurrence and relevance of filamentous fungi in respiratory secretions of patients with cystic fibrosis – a review. *Med Mycol* 2008;23:1–11.
- [20] Reboux G, Bellanger AP, Roussel S. Moisissures et habitat : risques pour la santé et espèces impliquées. *Rev Mal Resp* 2010;27,169-79.
- [21] Roulet CA. Santé et qualité de l'environnement intérieur dans les bâtiments. Lausanne : Presse polytechnique et universitaire Romandes ; 2004, p 358.
- [22] Skov M, McKay K, Koch C, Cooper PJ. Prevalence of allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis in an area with a high frequency of atopy. *Respir Med* 2005; 99:887-93.
- [23] Stevens DA, Moss RB, Kurup VP, Knutsen AP, Greenberger P, Judson MA et al. Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis in Cystic Fibrosis – State of the Art: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Conference. *Clin Infect Dis* 2003;37 Suppl 3:S225-64.
- [24] Organisation mondiale de la Santé 2009. WHO Guidelines for indoor air quality, dampness and mould publications, WHO Regional Office for Europe, Available at: [www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0017/43325/E92645.pdf](http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0017/43325/E92645.pdf).

Tableau 1. Répartition des espèces fongiques retrouvées dans les expectorations des 34 patients.

Table 1. Prevalence of fungal species in the sputum of the 34 patients.

	Nombre de patients positifs	%
<b>Champignons filamenteux</b>		
<i>Aspergillus fumigatus</i>	18	53%
<i>Aspergillus sp. (non fumigatus)</i>	15	44%
<i>Paecilomyces variotii</i>	1	3%
<i>Penicillium sp.</i>	1	3%
<i>Scedosporium apiospermum</i>	1	3%
<i>Exophiala dermatidis</i>	2	6%
<i>Geotrichum</i>	2	6%
<b>Champignons levuriformes</b>		
<i>Candida albicans</i>	14	41%
<i>Candida kefyr</i>	1	3%
<i>Candida tropicalis</i>	1	3%

Tableau 2. Caractéristiques de la population (n=34 patients) selon le statut «stigmates aspergillaires absents» (ASP-) et «stigmates aspergillaires présents» (ASP+).

Table 2. Population characteristics in the 2 groups of patients defined as "absence of *Aspergillus stigmata*" (ASP-) and "presence of *Aspergillus stigmata*"(ASP+)(n=34 patients).

Caractéristique	Statut ASP- (n=18) N (%)	Statut ASP+ (n=16) N (%)	p value*
<b>Sexe</b>			
Masculin	10 (55,56)	8 (50,00)	1
Féminin	8 (44,44)	8 (50,00)	
<b>Génotype</b>			
Homozygote cII/cII	8 (44,44)	10 (62,50)	0,327
Autre	10 (55,56)	6 (37,50)	
<b>Corticoïdes inhalés</b>			
Oui	6 (33,33)	15 (93,75)	<b>0,0004*</b>
Non	12 (66,67)	1 (6,25)	
<b>Terrain atopique</b>			
Oui	7 (38,89)	10 (62,50)	0,303
Non	11 (61,11)	6 (37,50)	
<b>Azythromycine</b>			
Oui	8 (44,44)	11 (31,25)	0,185
Non	10 (55,56)	5 (68,75)	

\*une différence significative est définie par  $p < 0,05$

Tableau 3. Nombre des logements positifs et moyenne des colonies formant unités (CFU) de champignons filamenteux aspergillaires et non-aspergillaires par site de prélèvement (n=34 logements).

Table 3. Number of positive homes and mean of *Aspergillus* and non-*Aspergillus* colony forming units (CFU) by sampling site (n=34 homes).

	Colonies aspergillaires		Colonies non aspergillaires	
	Nb logements positifs/Nb logements prélevés	Moyenne des CFU dans les logements positifs	Nb logements positifs/Nb logements prélevés	Moyenne des CFU dans les logements positifs
Chambre	3/31	5.66	14/31	92.71
Cuisine	3/34	2	27/34	136
Salle de bain - 1	2/34	3	20/34	141.75
Salle de bain - lavabo	5/34	1.8	22/34	75.18
Séjour	8/34	2.12	28/34	37

Figure 1. Médianes du nombre de colonies aspergillaires (1A) et non-aspergillaires (1B) par site de prélèvement (n=34 logements). \* significativement supérieure comparativement aux autres sites (p<0,05).

Figure 1. Median of *Aspergillus* (1A) and non *Aspergillus* (1B) colony forming units (CFU) by sampling sites (n= 34 homes). \*significantly higher compared with other sites (p<0,05).

Figure 2. Niveaux d'exposition domiciliaire aspergillaire (2A) et non-aspergillaire (2B) selon le statut «stigmates aspergillaires absents» (ASP-) et «stigmates aspergillaires présents» (ASP+) (n=34 patients).

Figure 2. Comparison of home *Aspergillus* (2A) and non *Aspergillus* (2B) exposure between the groups « *Aspergillus*-related stigmata present» and « *Aspergillus*-related stigmata absent» (n=34 patients).

**Summary:**

The sources of exposure during diseases due to *Aspergillus* fungi in cystic fibrosis patients are still poorly explored. We assessed home fungal exposure in patients suffering from cystic fibrosis and analysed its impact on the presence of *Aspergillus* biological stigmata, the colonisation of airways, as well as the sensitization and *Aspergillus* serology. Between March 2012 and August 2012, 34 patients benefited from a visit performed by a home environment medical adviser including sampling for mycological analysis. The number of colonies of *Aspergillus* was not significantly different in the various sampling sites ( $p=0.251$ ), but the number of non-*Aspergillus* colonies was much higher in the kitchen ( $p=0.0045$ ). Subsequently, home fungal exposure was compared between the groups "absence of *Aspergillus*-related stigmata" and "presence of *Aspergillus*-related stigmata". Home exposure to *Aspergillus* ( $p=0.453$ ) and non-*Aspergillus* ( $p=0.972$ ) flora was not significant between the 2 groups. Within this series of 34 patients that should be expanded, we note an absence of clear relationship between home exposure and the *Aspergillus*-linked markers in patients suffering from cystic fibrosis. This result should be taken into account regarding too restrictive hygiene advices provided to families, given the fact that fungal exposure can also results from activities performed away from home.



**Key words :** *Aspergillus fumigatus*, cystic fibrosis, exposure, environment, aspergillosis, dwelling, home counselor, moulds

## Figure

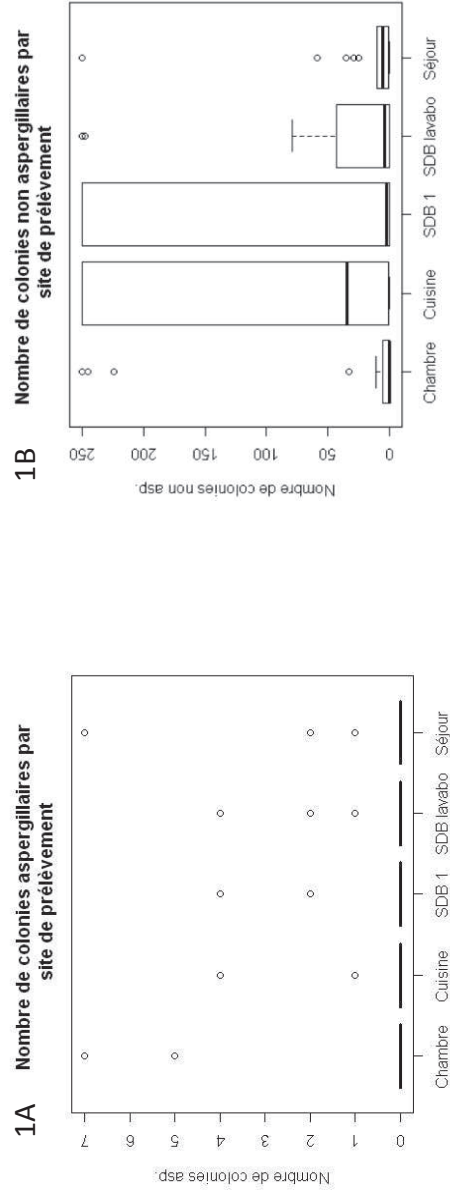


Figure 1. Médianes du nombre de colonies aspergillaires (1A) et non-aspergillaires (1B) par site de prélèvement (n=34 logements). \* significativement supérieure comparativement aux autres sites (p<0,05).

Figure 1. Median of *Aspergillus* (1A) and non *Aspergillus* (1B) colony forming units (CFU) by sampling sites (n= 34 homes). \* significantly higher compared with other sites (p<0,05).

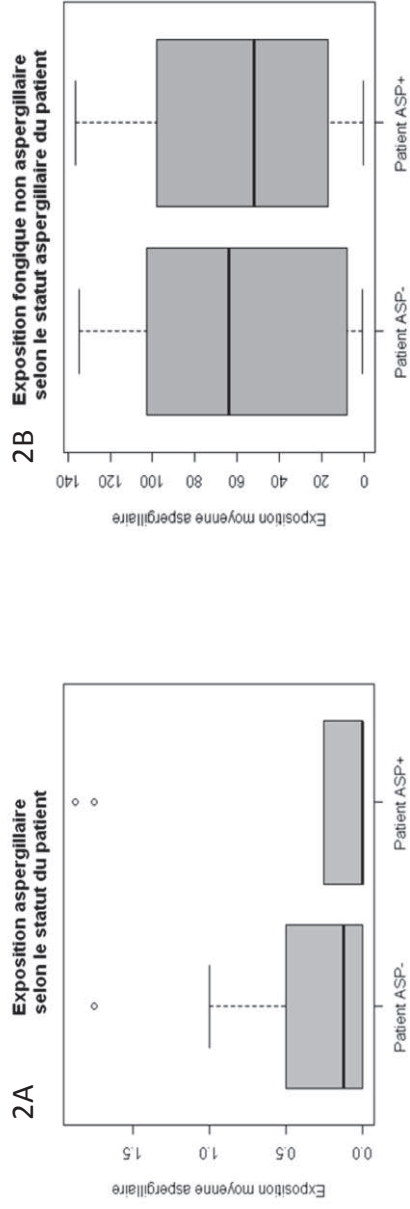


Figure 2. Niveaux d'exposition domiciliaire aspergillaire (2A) et non-aspergillaire (2B) selon le statut «stigmates aspergillaires absents» (ASP-) et «stigmates aspergillaires présents» (ASP+) (n=34 patients).

Figure 2. Comparison of home *Aspergillus* (2A) and non *Aspergillus* (2B) exposure between the groups « *Aspergillus*-related stigmata present» and « *Aspergillus*-related stigmata absent» (n=34 patients).