



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE
RABAT



Année : 2022

Thèse N° : 15

AEROCONTAMINATION FONGIQUE ET ALLERGIE

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2022

PAR

Madame NEJJAR Jihane
Née le 25 Novembre 1997 à Taza

*Pour l'Obtention du Diplôme de
Docteur en Pharmacie*

Mots Clés : Moisissures –Allergie – Audit environnemental- Composés organiques volatiles

Membres du Jury :

Monsieur Younes RAHALI

Président

Professeur de Pharmacie Galénique

Monsieur Badre Eddine LMIMOUNI

Rapporteur

Professeur de Parasitologie-Mycologie

Monsieur Yassir BOUSLIMANE

Juge

Professeur de Toxicologie

Madame Maryem IKEN

Juge

Professeur agrégé de Parasitologie-Mycologie

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا إنك
أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية (32)

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمُ



DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ

1969 – 1974: Professeur Abdellatif BERBICH

1974 – 1981: Professeur Bachir LAZRAK

1981 – 1989: Professeur Taieb CHKILI

1989 – 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI

1997 – 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI

2003 - 2013: Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI

ORGANISATION DÉCANALE :

Doyen

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes

Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Taoufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Younes RAHALI

Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

SERVICES ADMINISTRATIFS :

Chef du Service des Affaires Administratives

Mr. Abdellah KHALED

Chef du Service des Affaires Étudiantes, Statistiques et Suivi des Lauréats

Mr. Azzeddine BOULAAJOU

Chef du Service de la Recherche, Coopération, Partenariat et des Stages

Mr. Najib MOUNIR

Chef du service des Finances Mr. Rachid BENNIS

*Enseignant militaire

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine interne – Clinique Royale
Anesthésie -Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed

Médecine interne –Doyen de la FMPR

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie -Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. SOULAYMANI Rachida

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique Méd. Chef MatOrangers Rabat
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pharmacologie- Dir. du Centre National PV Rabat

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale Doyen FMPT
Anesthésie Réanimation
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen FMPA
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale– Dir. du CHIS Rabat
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie –Obstétrique

*Enseignant militaire

Pr. SENOUCI Karima

Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Urologie *Inspecteur du SSM*
Pédiatrie
Traumatologie – Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie *Dir. HMI Mohammed V Rabat*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Ne Urologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie *Dir. Hôp.Ar-razi Salé*
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Neurologie *Doyen de la FMP Abulcassis Rabat*
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

*Enseignant militaire

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*	Pneumo-phtisiologie
Pr. AIT OUAMAR Hassan	Pédiatrie
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd	Pédiatrie
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine	Pneumo-phtisiologie
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer	Chirurgie Générale
Pr. ECHARRAB El Mahjoub	Chirurgie Générale
Pr. EL FTOUH Mustapha	Pneumo-phtisiologie
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*	Neurochirurgie
Pr. TACHINANTE Rajae	Anesthésie-Réanimation
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida	Médecine interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia	Ne Urologie
Pr. AJANA Fatima Zohra	Gastro-Entérologie
Pr. BENAMR Said	Chirurgie Générale
Pr. CHERTI Mohammed	Cardiologie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL HASSANI Amine	Pédiatrie - <u>Dir. Hôp. Cheikh Zaid Rabat</u>
Pr. EL KHADER Khalid	Urologie
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae	Pédiatrie

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*	Anesthésie-Réanimation
Pr. BENABDELJLIL Maria	Ne Urologie
Pr. BENAMAR Loubna	Néphrologie
Pr. BENAMOR Jouda	Pneumo-phtisiologie
Pr. BENELBARHDADI Imane	Gastro-Entérologie
Pr. BENNANI Rajae	Cardiologie
Pr. BENOUACHANE Thami	Pédiatrie
Pr. BEZZA Ahmed*	Rhumatologie
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi	Anatomie
Pr. BOUMDIN El Hassane*	Radiologie
Pr. CHAT Latifa	Radiologie
Pr. EL HIJRI Ahmed	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid	Neuro-chirurgie
Pr. EL MADHI Tarik	Chirurgie-Pédiatrique <u>Dir. Hôp. Des Enfants Rabat</u>
Pr. EL OUNANI Mohamed	Chirurgie Générale
Pr. ETTAIR Said	Pédiatrie -
Pr. GAZZAZ Miloudi*	Neuro-chirurgie
Pr. HRORA Abdelmalek	Chirurgie Générale <u>Dir. Hôpital Ibn Sina Rabat</u>
Pr. KABIRI EL Hassane*	Chirurgie Thoracique
Pr. LAMRANI Moulay Omar	Traumatologie Orthopédie
Pr. LEKEHAL Brahim	Chirurgie Vasculaire Périphérique <i>V-D. Aff Acad. Est.</i>
Pr. MEDARHRI Jalil	Chirurgie Générale
Pr. MOHSINE Raouf	Chirurgie Générale

*Enseignant militaire

Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed*
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURLARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef*
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. CHOHO Abdelkrim*
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie *Dir. HMI Moulaya Ismail-Meknès*
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Générale *Dir. de l' ERPPLM*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Ne Urologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

*Enseignant militaire

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif*
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie réparatrice et plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie [Dir. Hôp. Al Ayachi Salé](#)
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire. [Dir. Hôp. Ibn Sina Marr.](#)
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Traumatologie orthopédie
Parasitologie

*Enseignant militaire

Pr. BAITE Abdelouahed*
 Pr. BALOUCH Lhousaine*
 Pr. BENZIANE Hamid*
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHERKAOUI Naoual*
 Pr. EL BEKKALI Youssef*
 Pr. EL ABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Noureddine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Anesthésie réanimation
 Biochimie-Chimie
 Pharmacie Clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie cardio-vasculaire
 Chirurgie Générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie Médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie biologique
 Biochimie-Chimie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie-Orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. AGADR Aomar*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*

Médecine interne
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie [*Dir. Hôp. Spécialités Rabat*](#)
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-Chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie-Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne

*Enseignant militaire

Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna*
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamyia
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani*

Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-Phtisiologie

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie réanimation
Médecine interne
Physiologie
Microbiologie
Médecine Aéronautique
Biochimie- Chimie
Chirurgie Pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Plastique et Réparatrice
Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir Chirurgie
Pr. JAHID Ahmed

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-Orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologique

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina

Pharmacologie *Doyen FP de l'UM6SS*
Toxicologie

*Enseignant militaire

Pr. AMRANI HANCHI Laila	Gastro-Entérologie
Pr. AMOR Mourad	Anesthésie-Réanimation
Pr. AWAB Almahdi	Anesthésie-Réanimation
Pr. BELAYACHI Jihane	Réanimation Médicale
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain	Anesthésie-Réanimation
Pr. BENCHEKROUN Laila	Biochimie-Chimie
Pr. BENKIRANE Souad	Hématologie
Pr. BENSGHIR Mustapha*	Anesthésie Réanimation
Pr. BENYAHIA Mohammed*	Néphrologie
Pr. BOUATIA Mustapha	Chimie Analytique et Bromatologie
Pr. BOUABID Ahmed Salim*	Traumatologie orthopédie
Pr. BOUTARBOUCH Mahjoub	Anatomie
Pr. CHAIB Ali*	Cardiologie
Pr. DENDANE Tarek	Réanimation Médicale
Pr. DINI Nouzha*	Pédiatrie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali	Anesthésie Réanimation
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa	Radiologie
Pr. ELFATEMI NIZARE	Neuro-chirurgie
Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JAUDI Rachid*	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologique
Pr. EL KHLOUFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane*	Radiologie
Pr. ERGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryem	Radiologie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed*	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie <i>Directrice du Méd. Phar.</i>
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed*	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique <i>Vice-Doyen à la Pharmacie</i>
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim*	Ophthalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie

*Enseignant militaire

Pr. ROSTOM Samira
Pr. ROUAS Lamiaa
Pr. ROUIBAA Fedoua*
Pr SALIHOUN Mouna
Pr. SAYAH Rochde
Pr. SEDDIK Hassan*
Pr. ZERHOUNI Hicham
Pr. ZINE Ali*

Rhumatologie
Anatomie Pathologique
Gastro-Entérologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

MAI 2013

Pr. BOUSLIMAN Yassir*

Toxicologie

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
Pr. BENCHAKROUN Mohammed*
Pr. BOUCHIKH Mohammed
Pr. EL KABBAJ Driss*
Pr. FILALI Karim*
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira*
Pr. HARDIZI Houyam
Pr. HASSANI Amale*
Pr. HERRAK Laila
Pr. JEAIDI Anass*
Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. MAKRAM Sanaa*
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Anesthésie-Réanimation *Dir. ERSSM*
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Hématologie Biologique
Génycologie-Obstétrique
Pharmacologie
CCV
Médecine interne
Généologie-Obstétrique

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham*
Pr. BENAZZOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie réparatrice et plastique
O.R.L
Cardiologie

*Enseignant militaire

Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*

Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Noureddine*

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAITI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. MAJBAR Mohammed Anas
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. SOUADKA Amine
Pr. ZRARA Abdelhamid*

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
Chirurgie Générale
O.R.L
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Chirurgie Générale
Immunologie

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2005

Pr. HAJJI Leila

Cardiologie (*mise en disponibilité*)

MAI 2018

Pr. AMMOURI Wafa
Pr. BENTALHA Aziza
Pr. EL AHMADI Brahim
Pr. EL HARRECH Youness*
Pr. EL KACEMI Hanan
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa
Pr. FATIHI Jamal*
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah
Pr. JROUNDI Imane
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil
Pr. TADILI Sidi Jawad
Pr. TANZ Rachid*

Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Urologie
Radiothérapie
Radiothérapie
Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Oncologie Médicale

*Enseignant militaire

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie--Cytogénétique

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq*
Pr. ACHBOUK Abdelhafid*
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*
Pr. BASSIR Rida Allah
Pr. BOUATTAR Tarik
Pr. BOUFETTAL Monsef
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed*
Pr. BOUZELMAT Hicham*
Pr. BOUKHRIS Jalal*
Pr. CHAFRY Bouchaib*
Pr. CHAHDI Hafsa*
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD*
Pr. DAMIRI Amal*
Pr. DOGHMI Nawfal*
Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir
Pr. EL ANNAZ Hicham*
Pr. EL HASSANI Moulay El Mehdi*
Pr. EL HJOUJI Abderrahman*
Pr. EL KAOUI Hakim*
Pr. EL WALI Abderrahman*
Pr. EN-NAFAA Issam*
Pr. HAMAMA Jalal*
Pr. HEMMAOUI Bouchaib*
Pr. HJIRA Naouafal*
Pr. JIRA Mohamed*
Pr. JNIENE Asmaa
Pr. LARAQUI Hicham*
Pr. MAHFOUD Tarik*
Pr. MEZIANE Mohammed*
Pr. MOUTAKI ALLAH Younes*
Pr. MOUZARI Yassine*
Pr. NAOUI Hafida*
Pr. OBTEL MAJDOULINE
Pr. OURRAI ABDELHAKIM*
Pr. SAOUAB RACHIDA*
Pr. SBITTI YASSIR*
Pr. ZADDOUG OMAR*
Pr. ZIDOUH SAAD*

Néphrologie
Chirurgie réparatrice et plastique
Radiothérapie
Génycologie-Obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie-Générale
Cardiologie
Traumatologie-Orthopédie
Traumatologie-Orthopédie
Anatomie pathologique
Neuro-chirurgie
Anatomie Pathologique
Anesthésie-Réanimation
Pharmacie-Galénique
Virologie
Gynécologie-Obstétrique
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Radiologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
O.R.L
Dermatologie
Médecine interne
Physiologie
Chirurgie-Générale
Oncologie Médicale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Parasitologie-Mycologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pédiatrie
Radiologie
Oncologie Médicale
Traumatologie-Orthopédie
Anesthésie-Réanimation

*Enseignant militaire

SEPTEMBRE 2021

Pr. ABABOU Karim*	Chirurgie réparatrice et plastique
Pr. ALAOUI SLIMANI Khaoula*	Oncologie Médicale
Pr. ATOUF OUAFA	Immunologie
Pr. BAKALI Youness	Chirurgie Générale
Pr. BAMOUS Mehdi*	CCV
Pr BELBACHIR Siham	Psychiatrie
Pr. BELKOUCH Ahmed*	Médecine des Urgences et des Catastrophes
Pr. BENNIS Azzelarab*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. CHAFAI ELALAOUI Siham	Génétique
Pr. DOUMIRI Mouhssine	Anesthésie-Réanimation
Pr. EDDERAI Meryem*	Radiologie
Pr. EL KTAIBI Abderrahim*	Anatomie Pathologique
Pr. EL MAAROUFI Hicham*	Hématologie Clinique
Pr. EL OMRI Noual*	Médecine interne
Pr. ELQATNI Mohamed*	Médecine interne
Pr. FAHRY Aicha*	Pharmacie Galénique
Pr. IBRAHIM RAGAB MOUNTASSER Dina*	Néphrologie
Pr. IKEN Maryem	Parasitologie
Pr. JAAFARI Abdelhamid*	Anesthésie-Réanimation
Pr. KHALFI Lahcen*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
Pr. KHEYI Jamal*	Cardiologie
Pr. KHIBRI Hajar	Médecine interne
Pr. LAAMRANI Fatima Zahrae	Radiologie
Pr. LABOUDI Fouad	Psychiatrie
Pr. LAHKIM Mohamed*	Radiologie
Pr. MEKAOUI Nour	Pédiatrie
Pr. MOJEMMI Brahim	Chimie Analytique
Pr. OUDRHIRI Mohammed Yassaad	Neurochirurgie
Pr. SATTE AMAL*	Neurologie
Pr. SOUHI Hicham*	Pneumo-phtisiologie
Pr. TADLAOUI Yasmina*	Pharmacie Clinique
Pr. TAGAJDID Mohamed Rida*	Virologie
Pr. ZAHID Hafid*	Hématologie
Pr. ZAJJARI Yassir*	Néphrologie
Pr. ZAKARYA Imane*	Pharmacognosie

*Enseignant militaire

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-Chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie <i>Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.</i>
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr. AANNIZ Tarik	Microbiologie et Biologie moléculaire
Pr. BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie-Chimie
Pr. CHERGUI Abdelhak	Botanique, Biologie et physiologie végétales
Pr. DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL BAKKALI Mustapha	Physiologie
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LAZRAK Fatima	Chimie
Pr. LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie Organique Pharmaco-Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

Mise à jour le 21/02/2022

KHALED Abdellah

Chef du Service des Affaires Administratives

FMPR

*Enseignant militaire



DEDICACES



Je dédie cette thèse à

A MA CHÈRE MAMAN : TOUZANI Ilham

*A ma source de motivation, à mon rayon de soleil,
A celle à qui je dois tout, celle qui a veillé des nuits pour que je puisse
voir le jour, celle qui m'a noyé de son affection et a tout sacrifié pour
mon bonheur, et la raison pour laquelle je me bats chaque jour, pour ne
lui rendre qu'un brin de ce qu'elle m'a donné, ma merveilleuse maman, je
ne saurai exprimer tout ce que je ressens pour toi.*

*Aucune dédicace ne pourrait réellement exprimer ma reconnaissance
envers toi.*

*Tout ce que j'espère, c'est que tu sois fière de moi aujourd'hui.
Que dieu le tout puissant te procure bonne santé et longue vie.*

Je t'aime maman.



A MON TRÈS CHER PÈRE : Dr. NEJJAR Said

A ma source d'inspiration, à mon ange gardien,

A celui qui s'est cassé la voix pour que je puisse suivre ma voie, mon protecteur et le générateur de mon bonheur, celui que j'ai toujours trouvé à mes côtés, mon pilier et mon premier soutien, celui qui m'a inculqué les vraies valeurs de la vie, qui m'a appris le respect et le respect de soi, et enfin mon modèle et mon inspiration, médecin de profession et guérisseur de mes maux à temps plein,

C'est avec une grande fierté que je te dédie cet accomplissement, toi qui en a été l'initiateur.

Que dieu le tout puissant te procure bonne santé et longue vie.

Je t'aime papa.



A MA PETITE SŒUR: NEJJAR Nada

*À ma petite sisi adorable et adorée, petite créature que j'aime beaucoup,
tu m'as toujours épaulée et soutenue, tu as savouré mes joies et partagé
mes peines, et comme je t'ai inspiré pour faire de la médecine ta
profession (et je suis sûr qu'on te decernera le prix du médecin la plus
mignonne), tu m'inspireras peut-être un jour pour que je fasse des vidéos
Tiktok.*

*Sache que tu es la meilleure chose qui ne me soit jamais arrivée dans ma
vie*

Que Dieu le tout puissant te comble de santé et de vie pleine de joie.

Je t'aime beaucoup.



*A MES GRAND-PARENTS MATERNELS : TAIB Zineb et
TOUZANI Abderrahim*

*Quoique je dise ou je fasse, je ne saurai point vous remercier comme il se
doit.*

*Votre affection me couvre, votre bienveillance me guide et votre
présence à mes cotés a toujours été une source de joie, de tendresse et de
sagesse.*

Que Dieu vous procure bonne santé et longue vie parmi nous.



*A MON ONCLE ADNANE TOUZANI et SON EPOUSE
SOUKAYNA EL MOKRI
A MA TANTE HANAE TOUZANI et SON EPOUX SALIM
BENSOUDA
A MA TANTE MAJDOULINE TOUZANI et SON EPOUX
MUSTAPHA ESSOUFI
A MA TANTE NISRINE TOUZANI et SON EPOUX
ABDENASSER LAZRAK
A MA TANTE HOUDA TOUZANI
A MA TANTE AMINA TOUZANI
A MON ONCLE RACHID TOUZANI*

*A mes chers oncles et mes aimables tantes, je vous dédie ce travail pour
tous les sacrifices que vous n'avez cessé de m'apporter tout au long de
mes années d'études.*

*Votre soutien et votre affection m'ont souvent servi de dopage et de
motivation pour aller de l'avant et avancer sérieusement et sereinement
dans l'accomplissement de mon travail.*

*Veillez trouver dans ce modeste travail l'expression de ma profonde
gratitude.*

Que dieu le tout puissant te procure bonne santé et longue vie.



*A MES CHERS COUSINS ET COUSINES
MALAK ET YOUSSEF TOUZANI, ABDERRAHMAN LAZRAK,
MEHDI ET YASSINE ESSOUFI, ZINEB ET MERYEM
BENSOUDA, YOUNES ET RIM TOUZANI, SOUHAILA ET
ANAS BELGHIT, AMIR BOUSFIHA*

*À mes cousins et mes cousines, mon confort et réconfort, je profite de
l'occasion pour vous souhaiter un brillant avenir et espère assister à
votre réussite.*

Je compte énormément sur vous.

Que dieu vous apporte le bonheur, vous aide à réaliser tous vos vœux.



*A MES MEILLEURS AMIS YASMINE bilirubine, HIBA
akhenouch, YASSER sagix, EL YAZID dubois, OUSSAMA ertugrul,
YASSIR buddha, MEHDI l'os, ANAS lmajorant, et AMINE séchoir*

*J'ai le grand plaisir de dédier ce modeste travail à mes chers amis,
En souvenir des moments heureux passés ensemble, avec mes vœux
sincères de réussite, bonheur, santé et de prospérité.*



A LA MEMOIRE DE MES GRAND PARENTS PATERNELS

Je n'ai pas eu la chance de vous côtoyer aussi longtemps que j'aurais souhaitée, mais j'ai pu vous côtoyer dans mes pensées à travers les récits de mon père.

Votre dévouement et sens de sacrifice sont exemplaires, vous avez fait de mon père ce qu'il est aujourd'hui, et pour ça je ne vous remercierai jamais assez.

Que Dieu le tout puissant vous accorde sa miséricorde et que ce travail soit une prière pour votre âme.

A LA MEMOIRE DE CISTOLA ALDO

Un grand homme au grand coeur

*Une âme pure et généreuse, qui s'est envolée beaucoup trop tôt
Je n'oublierais jamais ta bonté ineffable, et l'amour inconditionnel que tu portais pour nous*

C'est un honneur pour moi de dédier mon travail à un homme qui a marqué mon enfance

Que la clémence de Dieu reigné sur toi et que sa miséricorde apaise ton âme



A LA MEMOIRE DE BOUSFIHA YOUNES

*Je dédie ce travail au défunt Younes qui vient de nous quitter
récemment*

*Ton départ inattendu a laissé un grand vide parmi tous ceux qui t'ont
aimé*

*Avec un regret et une tendresse infinis, nous nous souvenons et prions
pour toi*

Ta mémoire sera toujours vivante dans nos cœurs

Et dans le cœur de ton petit prince Amir.

Que Dieu t'accorde, au ciel, la paix des justes.





REMERCIEMENTS



*A notre maître et Directeur de thèse,
Monsieur le Professeur LMIMOUNI Badre Eddine,
Professeur de Parasitologie, Chef du Service de Parasitologie –
Mycologie à l'HMIMV*

*J'exprime ma sincère gratitude envers le Professeur LMIMOUNI
Badre Eddine, mon encadrant pédagogique, pour la finesse de ses
attitudes sur le plan aussi bien humain que scientifique. Ce travail
n'aurait pu aboutir sans votre bienveillance, votre implication
inconditionnelle et votre savoir-faire. Je profite donc de l'occasion pour
saluer la passion avec laquelle vous exercez votre métier. Finalement, je
tiens à exprimer ma reconnaissance totale pour tout ce que vous avez
fait pour l'aboutissement de ce travail.*



*A notre maître et Président de thèse
Monsieur le Professeur RAHALI younes,
Vice-doyen et Professeur de Pharmacie Galénique*

*Je tiens à vous exprimer mes sincères remerciements pour avoir accepté
de présider le jury de notre thèse. Mais aussi, pour votre implication
sans égal et votre engagement au service de notre faculté, je profite donc
de l'occasion pour en attester, et prie Dieu pour qu'il puisse exaucer tous
vos vœux.*



A notre maître et juge de thèse
Monsieur le Professeur BOUSLIMANE yassir,

Je vous adresse mes sincères et profonds remerciements pour avoir accepté de faire partie de l'honorable jury de ma thèse, je profite ainsi de l'occasion pour vous remercier également de la sympathie dont vous avez témoignée à notre égard, et la qualité de la formation dispensée, je salue ainsi votre manière de nous transmettre votre expertise et savoir-faire.

Que Dieu vous couvre de sa miséricorde et benediction.



A notre maître et juge de thèse

Professeur IKEN Maryem

Je tiens à vous exprimer mes sincères remerciements pour avoir accepté de faire partie du jury de ma thèse, je vous prie d'agréer l'expression de mes sentiments les plus distingués.





ILLUSTRATIONS

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Schéma d'un thalle cloisonné (septé) et un thalle coenocytique (siphonné) ^[2]	5
Figure 2: L'ultrastructure d'un hyphe cloisonné ^[2]	6
Figure 3: L'ultrastructure de la cellule fongique ^[3]	6
Figure 4: Structure de la paroi fongique ^[4]	7
Figure 5: les 6 règnes du monde vivant ^[7]	9
Figure 6: Classification actualisée des champignons au niveau de l'embranchement ^[10]	12
Figure 7: la reproduction sexuée et asexuée des moisissures ^[5]	14
Figure 8: Les étapes de l'identification par spectrométrie de masse MALDI-TOF	22
Figure 9: Le processus de spectrométrie de masse MALDI-TOF ^[38]	22
Figure 10: Les différences entre un barcodage et un métabarcodage ^[48]	24
Figure 11: Les principales étapes d'un métabarcodage ^[49]	25
Figure 12: Classification actuelle de l'hypersensibilité ^[61]	30
Figure 13: Les phases d'une réaction d'hypersensibilité ^[67]	32
Figure 14: Les quatre types d'hypersensibilités ^[112]	43
Figure 15: Les étapes d'un test cutané ^[67]	50
Figure 16: Exemple des espèces fongiques productrices d'allergènes ^[9]	54
Figure 17: Préparation du milieu de culture gélose agar à l'extrait de MALT en boîte de pétri (figure du laboratoire parasitologie mycologie-HMIMV)	73
Figure 18: Prélèvement et ensemencement des bioaérosols par impaction sur milieu solide (gélose à l'extrait de MALT) en boîte de Pétri.	74
Figure 19: Incubation des prélèvements à 37°C.	74
Figure 20: Exemple de prélèvement et préparation des fragments de colonies pour l'identification microscopique.	75
Figure 21: Illustrations macroscopiques et microscopiques de certains genres et espèces de moisissures rencontrés dans notre étude	91

Figure 22: Fréquence des différents genres et espèces de moisissures retrouvées dans l'air prélevé aux domiciles de nos patients.....	93
Figure 23: Pourcentage des différents genres espèces de moisissures retrouvés dans l'ensemble des 39 prélèvements d'air effectués aux habitats des patients..	94
Figure 24: Pourcentage des différents genres et espèces de moisissures retrouvés dans l'air des logements des patients par rapport aux sites du prélèvement.....	94

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I: Les principaux radicaux par ordre décroissant des champignons ^[6]	9
Tableau II: Résumé des caractéristiques de reproduction sexuée/asexuée de chaque classe...	15
Tableau III: Types de champignons selon leur gamme de température de développement ^[23]	18
Tableau IV: Les deux types de pneumallergènes : saisonniers et péri-annuels	38
Tableau V: Données démographiques.....	81
Tableau VI: Antécédents familiaux et environnement extérieur	82
Tableau VII: Environnement intérieur - Audit environnemental aux logements des patients.	83
Tableau VIII: Résultats des prick-tests.	86
Tableau IX: Les symptômes respiratoires rapportés chez nos patients.....	86
Tableau X: Les autres symptômes rapportés chez nos patients.	88
Tableau XI: Résultats des prélèvements d'air par rapport aux pièces de chaque logement. ...	89
Tableau XII: Fréquence des différents genres et espèces de moisissures retrouvées dans l'air des logements.	92

LISTE DES ABREVIATIONS

AA : Acide arachidonique

ABPA : L'aspergillose broncho-pulmonaire allergique

AC : Anticorps

ADN : Acide désoxyribonucléique

Ag : Antigène

AGPI : Acides gras polyinsaturés

AINS : Anti-inflammatoires Non Stéroïdiens

ATCD : Antécédents

Aw : Activité de l'eau

BAT : Test d'activation des basophiles

CD : Cellules dendritiques

COVm : Composés Organiques Volatils microbiens

CPA : Cellules Présentatrices de l'Antigène

DA : Dermatite Atopique

DCA : Dermatite de contact allergique

D-HPLC : Denaturing High Performance Liquid Chromatography

EAACI : Académie européenne d'allergie et d'immunologie clinique

ECA : Enzyme de conversion de l'angiotensine

ECF-A : Eosinophil Chemotactic Factor of Anaphylaxis

EFR : Explorations Fonctionnelles Respiratoires

HR : Humidité relative

HRB : Hyperréactivité Bronchique

HSR : Réaction d'hypersensibilité retardée

Ig : Immunoglobuline

IL : Interleukine

LB : Lymphocytes B

LC /MS/MS : Liquid Chromatography coupled to tandem Mass Spectrometry

LT : Lymphocytes T

MALDI-TOF : Matrix Assisted Laser Desorption Ionisation/Time Of Flight

MBP : Major Basic Protein

MOS : Métal oxyde semi-conducteur

NAM : National Academy of Medicine

NFS : Numération et Formule Sanguine

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PCR : Réaction en chaîne par polymérase

PCR-RFLP : Polymorphisme de longueur des fragments de restriction

PNE : Polynucléaire Eosinophile

PNN : Polynucléaire Neutrophile

PRR : Récepteurs de reconnaissance de motifs moléculaires

RA : Rhinite Allergique

RAPD : Amplification aléatoire d'ADN polymorphe

SPT : Skin prick test

SSR : Réaction systémique à la piquûre

TNF : Tumor necrosis factor

TTGE : Temporal Temperature Gradient Electrophoresis

W : Humidité absolue



SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
CHAPITRE I : LES MOISSURES	4
I-Généralités sur les moisissures.....	4
I.1- Structure morphologique des champignons filamenteux	4
I.2- Composition de la cellule fongique :	5
I.3- Mode de vie :	7
I.4- Eléments élaborés par les moisissures :	8
II-Classification [6]	8
II.1- Nomenclature :	8
II.2- Taxonomie :	8
II.3- La classification traditionnelle des champignons:	10
II.4- La classification moléculaire des champignons :	11
III-Dissémination et reproduction des moisissures ^[11]	13
III.1- La reproduction asexuée (champignons imparfaits) :	13
III.2- La reproduction sexuée (champignons parfaits) :	14
CHAPITRE II : LA CONTAMINATION FONGIQUE DES ENVIRONNEMENTS	
INTERIEURS	16
I-Contamination fongique de l'air et des surfaces :	16
I.1-Air :	16
I.2-Surface :	16
II-Facteurs favorisant la prolifération fongique :	16
II.1-L'humidité :	17
II.2-La température.....	18
II.3-Le pH.....	18
II.4-L'air	18
II.5-Les nutriments	19
II.6-Le matériel.....	19
III-Techniques d'identification des espèces de moisissures	19
III.1-Prélevement :	19

III.2-Identification :	20
IV-Effets sanitaires des moisissures dans les environnements intérieurs	25
IV.1-Effets toxiques :	26
IV.2-Effets infectieux :	27
IV.3-Effets immuno-allergiques :	27
IV.4-Effets irritatifs :	27
CHAPITRE III : LES ALLERGIES	29
I-Définition	29
II-Sujets à risque :	30
II.1-Les facteurs environnementaux :	30
II.2- Les facteurs génétiques :	30
III-Physiopathologie	31
III.1-Phase initiale d'induction :	31
III.2-Phase de la réaction allergique	31
IV-Cellules et médiateurs impliqués dans une réaction allergique :	32
V-Types d'allergènes :	37
V.1-Les pneumallergènes :	37
V.2-Les trophallergènes :	38
V.3-Les allergènes transcutanés :	39
V.4-Les allergènes médicamenteux :	39
V.5-Les allergènes professionnels :	40
V.6-Les venins d'hyménoptères :	41
VI-Classification des hypersensibilités	41
VI.1-L'hypersensibilité de type 1 ou hypersensibilité immédiate	41
VI.2-L'hypersensibilité de type 2 ou réaction de cytotoxicité	41
VI.3-L'hypersensibilité de type 3 ou réaction à complexes immuns	42
VI.4-L'hypersensibilité de type 4 ou hypersensibilité retardée	42
VII-Manifestations cliniques d'une allergie	44
VII.1-Manifestations localisées :	44
VII.1.1- Manifestations respiratoires :	44

VII.1.2-Manifestations cutanéomuqueuses :	45
VII.1.3-Manifestations digestives :	46
VII.2-Manifestations générales :	47
VII.2.1-Le choc anaphylactique :	47
VII.2.2-L'œdème de Quincke :	47
VII.2.3-L'asthme aigu sévère :	48
VIII-Diagnostic d'une allergie :	48
VIII.1-Reconnaissance du terrain.....	49
VIII.1.1-Anamnèse :	49
VIII.1.2-Examens cliniques :	49
VIII.2-Identification de l'allergène :	49
VIII.2.1-Tests cutanés.....	49
VIII.2.2-Test de provocation :	50
VIII.2.3-Tests sanguins :	51
VIII.2.3.1-Eosinophiles :	51
VIII.2.3.2-Dosage des IgE :	51
VIII.2.3.3-Tests cellulaires :	52
CHAPITRE IV : LES ALLERGIES FONGIQUES	53
I-Introduction	53
II-Principaux pneumallergènes fongiques	54
III- Les maladies allergiques respiratoires liées aux moisissures	55
III.1-Asthme allergique :	55
III.2-Rhinite allergique :	56
III.3-Aspergillose Broncho-Pulmonaire Allergique (ABPA) :	56
III.4-Rhino sinusites aspergillaires ou sinusite fongique allergique :	57
IV-Traitement	57
IV.1-Traitement générale des maladies fongiques allergiques :	57
IV.1.1-Éviction allergénique :	57
IV.1.2-Traitement médicamenteux :	58
IV.1.3-Immunothérapie spécifique aux allergènes (désensibilisation) :	58

IV.1.4-Traitement homéopathique :	58
IV.2-Traitement spécifique de l'aspergillose broncho-pulmonaire allergique :	59
V-Prévention.....	59
<i>DEUXIEME PARTIE : ETUDE DE L'AEROCONTAMINATION DANS LES HABITATS DE RABAT</i>	63
I-INTRODUCTION.....	64
II. MATERIEL ET METHODES	64
II.1-Type, période et lieu de l'étude	64
II.2-Critères d'inclusion des patients	64
II.3-Déroulement de l'étude	64
II.4-Recueil des données	72
II.5-Méthodes analytiques.....	72
III-RÉSULTATS.....	81
III.1 Patients inclus.....	81
III.2 Facteurs favorisants → ATCD familiaux et section environnement :	82
III.3-Section santé → Résultats des <i>prick-tests</i> – Symptômes - Traitements :	86
III.4-Résultats de l'étude mycologique	88
IV-DISCUSSION	95
<i>CONCLUSION</i>	116
<i>RESUMES</i>	118
<i>RÉFÉRENCES</i>	122



INTRODUCTION

Il existe des milliers d'espèces de moisissures qui vivent en harmonie avec l'être humain, constituant la grande partie de la biomasse totale de notre planète. Leur présence constante dans l'air du milieu intérieur est tout à fait normale. La plupart des espèces de moisissures sont souvent aéroportées du milieu extérieur par les occupants.

Lorsque les facteurs biotiques et abiotiques sont favorables, les moisissures peuvent proliférer, coloniser divers substrats et se retrouver éventuellement dans l'air ambiant. Toutefois, la prolifération active et massive des moisissures dans l'habitat devient une préoccupation pour les professionnels de santé.

Encore plus, avec la pandémie actuelle du COVID-19, la qualité de l'air intérieur devient de plus en plus préoccupante, puisqu'on passe plus de temps que jamais confiné à l'intérieur de nos foyers.

Au cours des dernières décennies, de nombreuses études épidémiologiques suggèrent un lien possible entre l'exposition aux moisissures du milieu intérieur et divers effets sur la santé des occupants de type irritatif, immunologique, toxique et plus rarement des infections opportunistes chez des individus sévèrement immunodéprimés ainsi que des effets cancérigènes et immunosuppresseurs, dans des contextes d'exposition importante.

L'exposition aux particules et aux métabolites fongiques en milieu intérieur se fait essentiellement par inhalation. Ces particules sont généralement éliminées par le mucus qui est transporté vers la gorge et avalé. Cependant, plusieurs moisissures sont capables d'atteindre la région broncho-alvéolaire du système respiratoire où elles peuvent déclencher des réponses immunitaires. Des fragments de moisissures sont également inhalés. Ils sont généralement de taille beaucoup plus petite que les conidies et se déposent profondément dans les poumons.

Les effets des moisissures sur la santé des occupants seront fonction du type et de l'importance de l'exposition, de la nature de l'agent en cause et de la susceptibilité des individus exposés (état de santé, âge, etc.).

Diverses composantes fongiques sont susceptibles d'entraîner des effets nocifs chez un individu exposé. Il s'agit de substances élaborées par les moisissures (ex. : mycotoxines, composés organiques volatils) ou d'éléments constituant les parois des spores et du mycélium (ex. : β (1,3) glucanes). Les structures fongiques (ex. : spores) non viables d'une espèce donnée peuvent être tout aussi nocives (allergènes, irritantes ou toxiques) que ses structures viables.

Dans cette optique, nous avons réalisé une étude sur l'impact sanitaire des moisissures du milieu intérieur sur la santé, en étudiant la flore fongique de l'air dans le domicile de patients souffrant de problèmes d'allergie. Dans une première partie, nous allons passer en revue les données de la littérature mondiale sur les moisissures et les allergies. Dans la deuxième partie, nous allons présenter la méthodologie adoptée pour cette étude ainsi que les résultats obtenus.

CHAPITRE I : LES MOISSURES

I-GENERALITES SUR LES MOISSURES

Les moisissures sont des champignons microscopiques pluricellulaires ubiquistes, regroupant des milliers d'espèces caractérisées par une structure filamenteuse appelée « Thalle » qui représente l'organisation cellulaire de base des champignons.

Contrairement aux végétaux, elles font partie des organismes eucaryotes dépourvus de chlorophylle les qualifiant d'organismes hétérotrophes, car elles ne peuvent pas utiliser la photosynthèse pour recevoir de l'énergie. Une source de carbone organique est donc nécessaire à leur développement.

Le terme familier de « moisissures » fait généralement référence à leur aspect macroscopique qui se distingue d'une texture laineuse, poudreuse ou cotonneuse et parfois d'une pigmentation caractéristique (Blanche – brune – verte – noire – grise...) selon l'espèce de moisissure. On les retrouve dans divers endroits, à savoir sur des aliments entreposés depuis un certain temps ou dans des lieux humides d'une habitation ^[1].

I.1- Structure morphologique des champignons filamenteux

L'organisation cellulaire des champignons est appelée le **thalle (=appareil végétatif)** généralement en phase haploïde. Chez les champignons microscopiques, le thalle peut être unicellulaire (levures) ou filamenteux (moisissures). Dans quelques conditions, certaines levures peuvent former des structures filamenteuses (pseudomycélium). Quant aux moisissures pluricellulaires, elles se distinguent d'une structure poreuse, composées de filaments tubulaires, plus ou moins ramifiés. L'ensemble de ces derniers, est appelé hyphes et comprend les organites classiques d'une cellule : noyau, mitochondrie, cytoplasme, vésicules.

Généralement, les hyphes ont des diamètres de l'ordre de 1 à 30 μm , selon l'espèce et l'environnement de croissance, avec des longueurs allant de quelques microns à plusieurs mètres. Ainsi, l'ensemble de ces hyphes constituent le mycélium, qui est l'un des plus grands organismes vivants sur Terre^[2].

On retrouve deux types de thalle chez les moisissures :

Chez les *Phycomycètes*, les cellules ne sont pas séparées par des cloisons transversales : le thalle est dit coenocytique (ou « siphonné »)

Ex : *Mucorales* (*Mucor*, *Absidia*, *Rhizopus*)

a. Chez les *Septomycètes*, le thalle est cloisonné (ou « septé »). Dans ce cas, des perforations assurent la communication entre les cellules.

Ex : *Penicillium*, *Aspergillus*

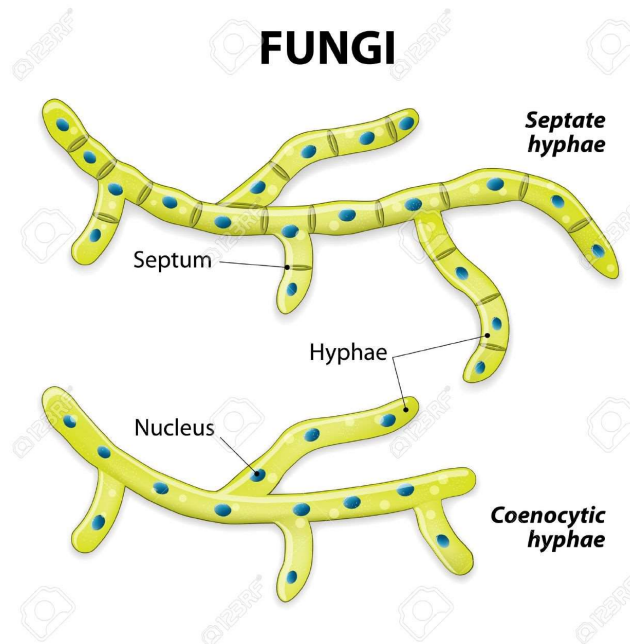


Figure 1: Schéma d'un thalle cloisonné (septé) et un thalle coenocytique (siphonné) [2]

1.2- Composition de la cellule fongique :

Les moisissures sont des micromycètes eucaryotes (division des Eumycètes =Eumycota).

✓ **La paroi cellulaire** : constituée essentiellement de polysaccharides, de glycoprotéines et de mannoprotéines [2] :

- Les polysaccharides sont majoritairement des microfibrilles de la **chitine** qui confèrent à l'hyphe sa rigidité et sa résistance mécanique : ce sont des polymères de molécules de N-acétylglucosamine liées entre elles par une liaison de type β -1,4 ; tandis que les **glucanes**, ce sont des polymères de molécules de D-glucose liées entre

elles par des liaisons β . Ces deux polysaccharides assurent la protection des moisissures vis à vis des agressions du milieu extérieur.

- les glycoprotéines jouent un rôle dans l'adhérence.
- Les mannoprotéines forment une matrice autour de la paroi.
- ✓ **La membrane cytoplasmique** : riche en stérols (=l'Ergostérol : composant cible des antifongiques), elle est protégée par la paroi cellulaire et assure les échanges avec l'extérieur.
- ✓ **Le cytoplasme** : c'est une sorte de gelée qui constitue le substrat même de la vie de la cellule, contenant l'appareil mitochondrial, les ribosomes, le reticulum endoplasmique et l'appareil de golgi...
- ✓ **Les noyaux** sont individualisés et pourvus d'une membrane nucléaire et des chromosomes
- ✓ **Les vacuoles** : emmagasine les substances de réserve diverses.

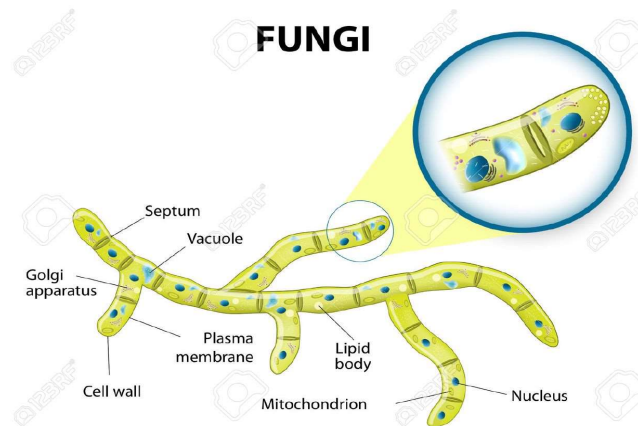


Figure 2: L'ultrastructure d'un hyphe cloisonnée^[2]

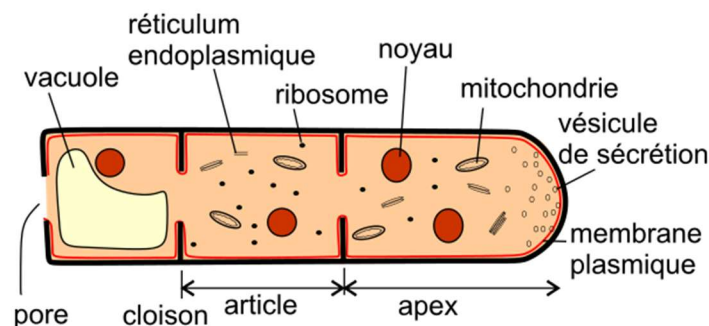


Figure 3: L'ultrastructure de la cellule fongique^[3]

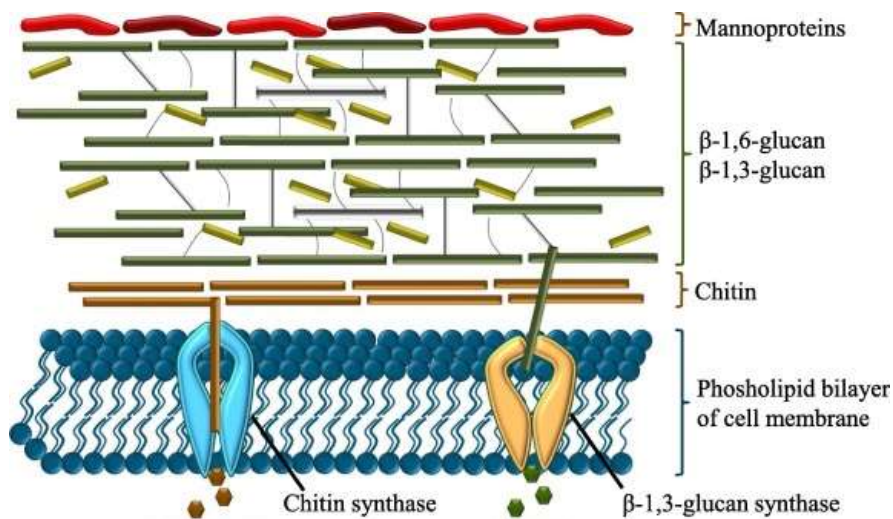


Figure 4: Structure de la paroi fongique ^[4]

I.3- Mode de vie :

Ces organismes jouent un rôle crucial dans l'homéostasie de la nature et vivent en relation avec d'autres organismes, selon plusieurs manières ^[5]:

- **Saprophytes** : Leur principale source d'énergie est issue de la décomposition de la matière organique carbonée en composés simples (absorbotrophes), grâce aux enzymes hydrolytiques libérées dans le milieu extérieur par le mycélium. Ils jouent un rôle important en tant que décomposeurs et recycleurs de matières mortes. Ce sont de véritables agents de biodégradation.
- **Symbiotes** : Ces mycètes peuvent obtenir leurs nutriments grâce à un autre organisme, leur procurant en retour certains bénéfices. Ce type d'association est essentiel pour les végétaux. On trouve que 90% des plantes seraient en symbiose avec ces champignons appelés mycorhizes. D'autres mycètes vivent en relation avec les algues. Ils ne peuvent survivre l'un sans l'autre comme dans le cas des lichens.
- **Parasites** : Leurs nutriments proviennent de la matière vivante provoquant des mycoses chez l'homme et les animaux, ainsi que des maladies fongiques chez les végétaux (phytopathogène).

I.4- Eléments élaborés par les moisissures :

Les moisissures produisent diverses substances fongiques retrouvées dans l'air (spores, mycélium, composantes de la paroi cellulaire, protéines, enzymes, produits du métabolisme, incluant les mycotoxines). Les spores sont des structures de reproduction invisibles à l'œil nu et peuvent, chez la plupart des espèces, passer en suspension dans l'air. Elles produisent également des composés organiques volatils (COV) que l'on peut détecter par l'odorat. L'ensemble de ces émissions constitue une source de diverses pathologies humaines liées aux milieux intérieurs contaminés par les moisissures.

II-CLASSIFICATION [6]

II.1- Nomenclature :

Le nom donné aux moisissures est la combinaison binaire de deux mots en latin : le premier correspond au genre et le deuxième à l'espèce. Il doit être toujours écrit en italique ; le genre avec une lettre majuscule et l'espèce avec une lettre minuscule.

Genre Espèce
 ↓ ↓
Exemple : Aspergillus fumigatus

On peut rencontrer différentes appellations pour identifier une moisissure à savoir :

- ➔ Groupe (ou « like ») : appellation donnée lorsque la moisissure ne peut être identifiée ni à l'espèce ni au genre. Par exemple, *Aspergillus/Penicillium* groupe (ou « like ») signifie que l'analyse ne permet pas de distinguer si la moisissure identifiée appartient au genre *Aspergillus* ou *Penicillium*. Utilisée entre autres dans les méthodes de mesures des spores (ex. : examens microscopiques directs)
- ➔ Le genre peut être suivi par :
 - sp : abréviation désignant une espèce lorsqu'elle n'est pas encore identifiée
 - spp : abréviation désignant un ensemble d'espèces du même genre non identifiées

II.2- Taxonomie :

Ni plantes ni animaux, les champignons, dont font partie les moisissures, constituent un règne à part dans le monde vivant appelé « Fungi ». C'est le 5^{ème} règne du monde vivant [7].

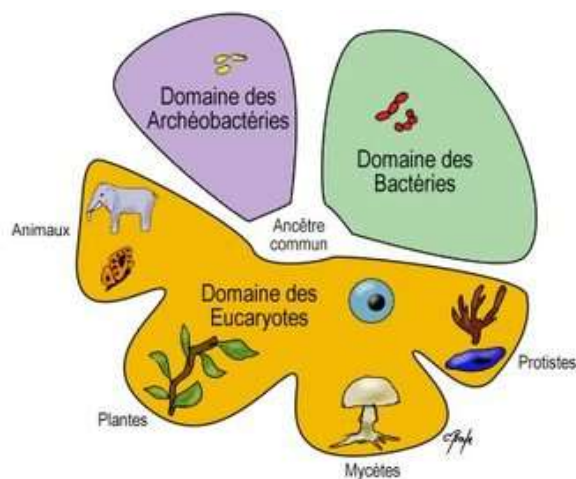


Figure 5: les 6 règnes du monde vivant ^[7]

Le sommet de la hiérarchie est le domaine des eucaryotes, suivi du règne et de la division des champignons, puis le reste de la nomenclature se fait selon les terminaisons latines suivantes :

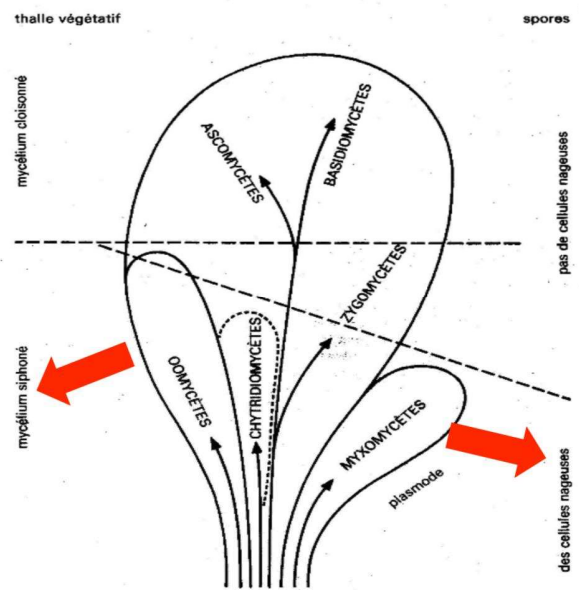
Tableau I: Les principaux radicaux par ordre décroissant des champignons ^[6]

Place dans l'échelle hiérarchique	Radical de terminaison
Règne	Fungi (mycète)
Embranchement ou division ou phylum	-mycota
Sous-division	-mycotina
Classe	-mycetes
Sous-classe	-mycetideae
Ordre	-ales
Sous-ordre	-ineae
Famille	-aceae
Sous-famille	-oideae
Tribu	-eae
Sous-tribu	-inae
Genre	
<ul style="list-style-type: none"> • Sous-genre • Section 	

Espèce	
• Sous-espèce (subsp.)	
Variété (var.)	
Forme (f.)	

II.3- La classification traditionnelle des champignons:

Cette classification très utilisée auparavant, était basée classiquement sur la phylogénie et les mécanismes de reproduction sexuée autrement appelée « phase téléomorphe ». Ce critère définissait quatre des cinq divisions des champignons parfaits (ou champignons vrais) : les Chytridiomycètes, les Zygomycètes, les Ascomycètes et les Basidiomycètes. Quant à la 5ème division, elle a été créée pour situer les champignons dont on ne connaissait que leur reproduction asexuée autrement appelée « phase anamorphe ». C'était la division des Deutéromycètes ou champignons imparfaits. Lorsque deux mécanismes de reproduction sexuée et asexuée coexistent chez le même champignon, on l'appelle « holomorphe ». Dans ce cas, c'était le nom de la forme sexuée (téléomorphe) qui serait retenu en priorité^[8].



• Champignons vrais (sous-entendu au sens strict) = Eumycètes :

- Chytridiomycètes
- Zygomycètes
- Ascomycètes
- Basidiomycètes
- Deutéromycètes (*Fungi imperfecti*)

• Les Oomycètes ou champignons-algues ont été séparés des champignons vrais

• Les Myxomycètes ne sont plus considérés comme des champignons

II.4- La classification moléculaire des champignons :

L'ancienne classification des champignons a été source de confusion, principalement parce que l'identification des espèces reposait traditionnellement sur la morphologie et l'état sexuel. Cette confusion a été renforcée par le fait que les champignons peuvent avoir des caractéristiques morphologiques différentes, selon le substrat et les conditions environnementales dans lesquels ils se développent, selon qu'ils sont dans leur état de reproduction sexuée ou asexuée, et selon les compétences et les préjugés du mycologue effectuant l'identification. D'autant plus que les champignons dépourvus d'un stade sexuel évident, étaient classés dans la catégorie artificielle, aujourd'hui obsolète, des "Deutéromycètes" ou "Fungi Imperfecti".

Au cours des 20 dernières années, le séquençage de l'ADN a permis de définir 8 phyla fongiques, dont 3 contiennent la plupart des genres associés à d'importants aéroallergènes : Zygomycota, Ascomycota, et Basidiomycota.

Les progrès de la nouvelle classification des champignons ont nécessité des changements de noms pour certains taxons familiaux. En raison de contraintes réglementaires, de nombreux extraits d'allergènes fongiques conservent des noms obsolètes. L'un des principaux avantages de cette réorganisation est que les taux d'immunoglobulines E (IgE) spécifiques chez les personnes sensibilisées aux champignons semblent correspondre étroitement aux relations phylogénétiques des champignons. Cette relation étroite entre la systématique moléculaire des champignons et la sensibilisation aux IgE offre la possibilité d'examiner systématiquement la réactivité croisée et permet aux représentants de chaque taxon de servir d'indicateur des IgE du groupe [9].

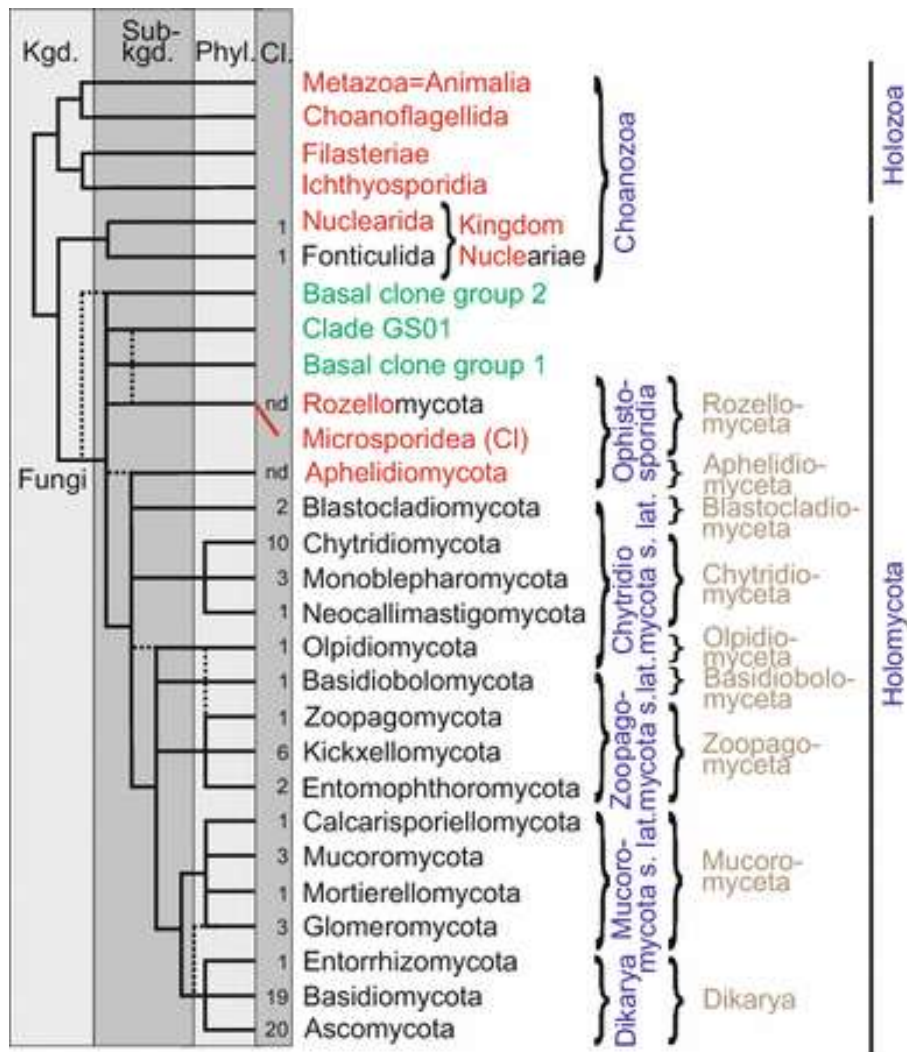


Figure 6: Classification actualisée des champignons au niveau de l'embranchement ^[10].

*Les nombres derrière les branches indiquent le nombre de classes incluses.

*Les noms en rouge indiquent les taxons traditionnellement considérés sous la nomenclature zoologique ;

* les noms en vert indiquent les noms non officiels des clades majeurs non décrits

*les noms en bleu indiquent l'ancienne classification et les super- et sous-rangs taxonomiques.

* Les noms en brun représentent les noms des taxons correspondant au rang du sous-kingdom

III-DISSEMINATION ET REPRODUCTION DES MOISSURES ^[11]

Les champignons se propagent sur différents substrats, par l'intermédiaire de spores qui sont des corpuscules de 2 à 250 µm de diamètre. La dissémination des spores se fait principalement par l'air ambiant ou par le contact de l'homme. En présence des conditions environnementales optimales (humidité, température, présence d'éléments nutritifs telle que la cellulose), la moisissure prolifère suite à la déposition d'une spore ou un fragment de mycélium sur une surface nutritif. Elle y pénètre par voie chimique (production d'enzymes, de mycotoxines, des acides organiques et de pigments) ou par voie mécanique en exerçant une pression sur le substrat suite au développement des hyphes, conduisant ainsi à la rupture de la structure du support. Ainsi, la spore déposée peut germer et produire de longs filaments appelés « hyphes ou phialides ». La masse formée par ces hyphes se nomme « mycélium »^[12].

Ultérieurement, de nouvelles spores sont produites par la moisissure en croissance sur la surface, puis dispersées dans l'air. Les spores étant des cellules reproductrices, elles vont éventuellement se déposer sur d'autres surfaces et, si les conditions environnementales sont favorables, la germination pourrait de nouveau se produire.

En cas de conditions environnementales défavorables, les spores sont capables de rester plusieurs mois à l'état de dormance et de résister à ces conditions sous une forme de résistance. Lorsque les conditions climatiques redeviennent favorables, la spore permettra le développement rapide d'une colonie.

Les moisissures sont toutes capables de se reproduire de manière asexuée/végétative (anamorphe), et pour certaines moisissures une forme reproductrice sexuée leur est connue (téléomorphe). Elles ajustent leur mode de reproduction en fonction des conditions externes.

De ce fait, le cycle de vie des moisissures comprend deux types de reproduction, sexuée et asexuée.

III.1- La reproduction asexuée (champignons imparfaits) :

Elle se fait par simple mitose et permet aux cellules de se reproduire identiques à elles-mêmes. Le matériel génétique de départ de mitose est divisé par 2 à l'arrivée. L'émission de spores par le mycélium se fait selon deux modes :

- ➔ Mode endogène : Formation d'endospores à l'intérieur d'un sac (sporange ou sporocyste), porté par un filament spécialisé (sporangioaphore). A maturité, le

sporange éclate et libère les sporangiospores. C'est le cas des champignons inférieurs.

→ Mode exogène : Génération en continu de conidies (organes de fructifications) à l'extérieur du mycélium qui les produit, portés sur un filament spécialisé (conidiophore). C'est le cas des champignons supérieurs. Cependant, en l'absence de conidiophore, on parle de mycélium stérile. A ce stade, l'identification de la moisissure n'est pas réalisable.

III.2- La reproduction sexuée (champignons parfaits) :

La reproduction sexuée implique généralement la rencontre de deux mycéliums de signes sexuels opposés. Il n'y a pas de distinction sexuelle en termes de taille ou de forme ici : puisque nous ne pouvons pas les appeler mâle et femelle, nous étiquetons simplement les mycéliums '+' et '-'.

Elle se déroule en trois étapes : Premièrement, un mycélium à n chromosomes va rencontrer un autre mycélium à polarité complémentaire pour donner lieu à la fusion des cytoplasmes, ce qui donne naissance à un nouveau mycélium à $2n$ chromosomes (plasmogamie). Ensuite, deux noyaux haploïdes fusionnent (caryogamie). Enfin, la cellule diploïde nouvellement produite subit une méiose pour régénérer les cellules haploïdes. Les cycles de vie diffèrent d'un champignon à un autre selon leur type de spores [13].

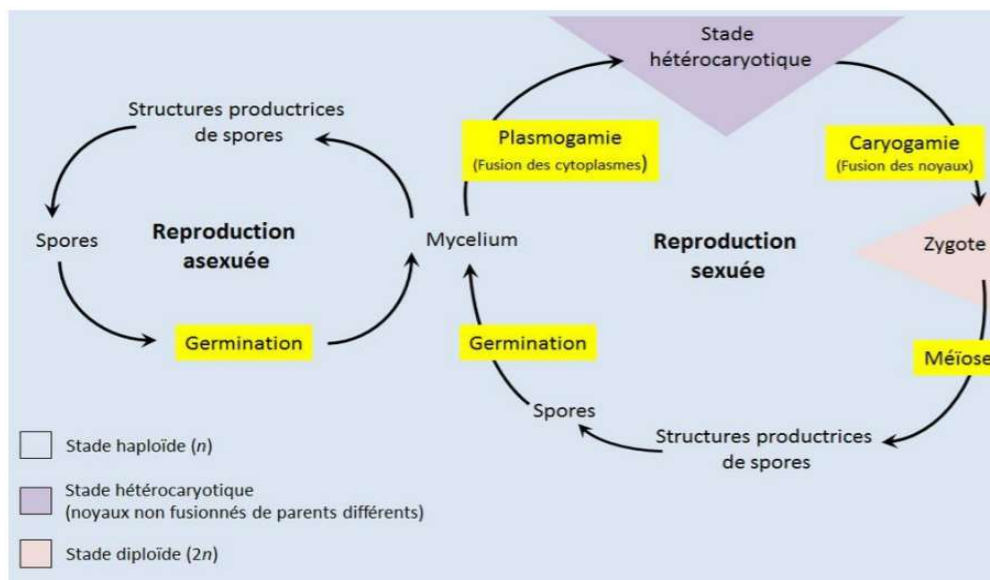


Figure 7: la reproduction sexuée et asexuée des moisissures [5]

Tableau II: Résumé des caractéristiques de reproduction sexuée/asexuée de chaque classe

Classe	Reproduction sexuée	Reproduction Asexuée	Thalle végétatif	Exemples
Deutéromycètes	Absente ou inconnue	Conidies, chlamydospores	Hyphes cloisonnés à bords parallèles	<i>Aspergillus flavus</i> , <i>Aspergillus niger</i> <i>Aureobasidium sp</i> <i>Alternaria sp</i> <i>Penicillium sp</i> <i>Scytalidium sp</i>
Zygomycètes	Zygosporos	Sporangiosporos	Hyphes larges à paroi fine, peu cloisonnés ou coenocytique	Mucorales : <i>Mucor sp</i> , <i>Rhizopus sp</i> , <i>Absidia sp</i>
Ascomycètes	Ascospores formées dans un asque	Conidies, chlamydospores	Hyphes cloisonnés à bords parallèles	<i>Aspergillus fumigatus</i> , <i>Aspergillus terreus</i>
Basidiomycètes	Basidiosporos formées et émises par une baside	Conidies, chlamydospores	Hyphes cloisonnés à bords parallèles	<i>Rhodotorula</i>

CHAPITRE II :

LA CONTAMINATION FONGIQUE DES ENVIRONNEMENTS INTERIEURS

I-CONTAMINATION FONGIQUE DE L'AIR ET DES SURFACES :

I.1-Air :

L'air représente un véritable véhicule de nombreux agents biologiques, dits bioaérosols ou aérosols microbiens, qui y demeurent en suspension. Ces agents peuvent être des micro-organismes vivants (moisissures, levures...), des fragments microbiens (mycélium), des particules biologiques (spores fongiques), ou des métabolites comme les mycotoxines et les composés organiques volatils microbiens (COVm), secrétés notamment par les moisissures. En effet, la plupart de ces particules, dont plus de 200 espèces fongiques, sont rencontrées dans des environnements intérieurs où nous passons environ 90 % de notre temps. Cependant, la grande partie de l'aérosol fongique interne (80%) est aéroportée depuis l'environnement extérieur^[14].

Les spores et les fragments fongiques, dont la taille est généralement inférieure au micromètre, ont tendance à rester plus longtemps en suspension dans l'air. Ces derniers, facilement inhalés, peuvent se déposer profondément dans les voies respiratoires et provoquent des effets néfastes sur la santé^[15].

I.2-Surface :

Les moisissures sont capables de pousser sur presque tous les matériaux naturels et synthétiques, surtout s'ils sont hygroscopiques ou humides. Les matériaux inorganiques sont fréquemment colonisés car ils absorbent la poussière et constituent de bons substrats de croissance, notamment pour les espèces *Aspergillus fumigatus* et *Aspergillus versicolor*. Le bois est très vulnérable aux attaques fongiques et peut être facilement infesté par les genres *Cladosporium* et *Penicillium* ^[16].

II-FACTEURS FAVORISANTS LA PROLIFERATION FONGIQUE :

Plusieurs facteurs biotiques et abiotiques influencent la croissance fongique en favorisant la prolifération des moisissures dans l'environnement intérieur. Les facteurs biotiques incluent

notamment la viabilité des spores ou la nature des espèces fongiques. Tandis que les facteurs abiotiques, comprennent les paramètres physiques et chimiques tels que : l'humidité, la température, le pH, le flux d'air et la source de nutriments.

II.1-L'humidité :

L'humidité est considérée comme l'un des facteurs cruciaux nécessaire au développement des moisissures dans les bâtiments. La présence d'un excès d'humidité dans les milieux intérieurs résulte des fuites d'eau externes ou internes, ou d'un climat humide. Cela favorise la prolifération des moisissures sur les matériaux de construction, tels que les moquettes, les cloisons sèches ou les dalles de plafond, car ils constituent une source importante de nutriments organiques.

Bien qu'il soit généralement admis qu'une humidité relative (HR) supérieure à 70 % (soit une teneur en eau supérieure à 0,7 Aw) est nécessaire pour une croissance fongique active, l'activité en eau du substrat est en fait le paramètre critique [17].

En effet, le degré d'humidité relative dépend de l'espèce de moisissure en cause. Par exemple, certaines espèces de *Penicillium* et d'*Aspergillus* se développent dans des environnements relativement secs avec une HR comprise entre 75 et 85 %. Au fur et à mesure que l'humidité relative augmente à 90%, d'autres espèces, telles que les Basidiomycetes, commencent à se développer, tandis que d'autres espèces du genre *Fusarium*, *Cladosporium* et *Stachybotrys*, ne se développent qu'à une humidité relative supérieure à 90 %.

La teneur en eau de l'environnement intérieur peut être exprimée de plusieurs manières :

- ✓ **L'humidité relative (HR) ou le degré d'hygrométrie** de l'air correspond à la quantité en pourcentage % de vapeur d'eau que l'air contient, par rapport à la quantité de vapeur d'eau maximale, que cet air pourrait contenir pour une température donnée.
- ✓ **L'humidité absolue**, notée **W**, est la densité de vapeur d'eau exprimée en gramme de vapeur d'eau par kg d'air sec (ou en g/m³ d'air sec). Cette quantité est limitée à une valeur appelée "limite de saturation", notée **Ws** et dépendante de la température.

Généralement, les habitants des bâtiments humides, peuvent être exposés à des niveaux accrus d'allergènes microbiens, à savoir les spores fongiques, les fragments d'hyphes, les composés organiques volatils microbiens (COVm), les composants de la paroi cellulaire ou les mycotoxines. Malheureusement, de telles expositions peuvent entraîner de diverses maladies

respiratoires et non respiratoires, tout en considérant l'humidité comme un indicateur de risque majeur [18-20].

De plus, il a été démontré qu'il existe une relation de cause-effet entre l'importance de l'humidité et le syndrome des bâtiments malsains [16, 21].

II.2-La température

La température est un facteur environnemental important dans la croissance des moisissures. La fourchette de température nécessaire pour leur croissance est large (10-35°C), sauf que certaines espèces sont capables de croître en dessous ou au-dessus de cette fourchette. Pour une croissance optimale, les températures doivent se situer dans une gamme permettant une progression rapide des réactions biochimiques à l'intérieur de la cellule fongique.

Les moisissures ou les champignons en général, peuvent être répartis en fonction de leur tolérance à la température en mésophiles, thermophiles, thermotolérants, psychrophiles [22].

Majoritairement, les moisissures présentes en milieu intérieur sont mésophiles : leur croissance est optimale lorsque la température est proche de la température ambiante du local.

Tableau III: Types de champignons selon leur gamme de température de développement [23]

Types de champignons	Gamme de température	Température optimale
Mésophiles	0 à 50°C	15 à 30°C
Thermophiles	20 à 50°C	35 à 40°C
Thermotolérants	0 à 50°C	15 à 40°C
Psychrophiles	0 à 20°C	0 à 17°C

II.3-Le pH

Les moisissures diffèrent par leurs exigences en matière de pH, mais la plage de pH la plus courante est de 3 à 7. C'est-à-dire que la plupart des moisissures nécessitent des conditions légèrement acides pour s'épanouir. Cependant, certaines espèces, comme *Aspergillus niger* et *Penicillium funiculosum*, peuvent se développer à un pH de 2 ou moins [22].

II.4-L'air

Le flux d'air est un facteur important favorisant la croissance des moisissures. Il est courant de trouver des zones moisies autour des radiateurs et des climatiseurs. Un système de ventilation

peut constituer un réservoir pour les champignons intérieurs, notamment lorsque les conduits et les filtres sont couverts de poussière qui sert de substrat pour la croissance fongique [24]. Lors d'une analyse de l'ADN des filtres des unités de traitement d'air, la présence de divers genres de champignons, dont *Cladosporium*, *Aspergillus* et *Lentinus* a été démontrée [25].

II.5-Les nutriments

Les moisissures sont généralement de nature saprophytique, et les besoins en nutriments diffèrent selon l'espèce. Dans les milieux intérieurs, elles se nourrissent à partir de la matière organique morte, tels que le bois, la cellulose, les papiers peints, la colle, la poussière et la saleté de tous les jours. En libérant des enzymes, elles peuvent dégrader presque tous les matériaux naturels et synthétiques, facilitant ainsi leur absorption, surtout lorsqu'elles sont hygroscopiques [26].

II.6-Le matériel

En raison de la nature hétérogène des nouveaux bâtiments, il existe une grande variété de matériaux (le béton, les carreaux de céramique dans les murs humides, les carreaux de plafond...) qui peuvent servir de micro-niches, c'est-à-dire, qu'ils présentent une température et une humidité relative (HR) favorables, propices à la croissance des moisissures à leurs surfaces [15, 27].

En outre, lorsque les bâtiments sont construits avec une très bonne isolation afin de réduire les pertes de chaleur et d'améliorer les conditions climatiques, les nombreuses couches d'isolation empêchent l'air de circuler facilement dans et à travers les matériaux de construction. Par conséquent, le bâtiment devient un réservoir microbiologique et contribue à la contamination fongique en raison de sa capacité à absorber et à accumuler l'humidité [28].

III-TECHNIQUES D'IDENTIFICATION DES ESPECES DE MOISSURES

III.1-Prélèvement :

Pour mieux identifier une espèce de moisissures, il faut tout d'abord effectuer un bon prélèvement. Il peut s'agir d'un prélèvement de surfaces, d'air ou de substrats [29].

➔ Prélèvements de surfaces :

Il existe trois techniques de prélèvements de surfaces : l'écouvillonnage ou frottis de surface, l'empreinte gélosée et l'application directe d'un morceau de ruban adhésif sur des moisissures visibles.

Les deux premières techniques mettent en culture les spores fongiques prélevées, après la période d'incubation, les colonies développées sur les milieux sont identifiées selon les règles classiques de la mycologie.

Le prélèvement direct avec du ruban adhésif consiste à appliquer un morceau de ruban adhésif transparent sur une surface présentant une moisissure visible. Le ruban adhésif est ensuite appliqué sur une lame porte objet en verre pour microscope. Son observation est faite directement au microscope optique (x60) [30].

→ Prélèvements d'air :

Les prélèvements d'air consistent à séparer les particules du flux d'air pour les recueillir sur un ou plusieurs milieux sélectionnés. Les quatre méthodes utilisées sont la sédimentation, l'impaction sur support adhésif ou sur milieu de culture solide en boîte de Pétri, l'impaction en milieu liquide et la filtration.

→ Prélèvements de substrats :

Les prélèvements de substrats peuvent compléter les prélèvements d'air, en prouvant la présence de certaines espèces qui n'ont pas été retrouvées dans l'air. Ces substrats font généralement référence à des revêtements (tapisserie, plâtres...) ou à des poussières domestiques pouvant être une source de contamination importante.

III.2-Identification :

→ Méthodes phénotypiques :

Cette méthode traditionnelle, nécessite une mise en culture de l'échantillon dans des milieux sélectifs, afin d'isoler le champignon responsable et de pouvoir identifier l'espèce en cause. En pratique, cela dépend de plusieurs paramètres, notamment le milieu de culture, les besoins nutritifs spécifiques et la durée et température d'incubation. Ensuite, l'identification des moisissures repose sur un examen macroscopique des colonies puis une observation microscopique de la morphologie des spores et du mycélium (mode de formation des spores, types de groupement, formes et couleurs...). L'odeur du champignon peut être un élément caractéristique d'identification, mais compte tenu du risque d'infestation en inhalant des spores et autres, il est strictement interdit de procéder à un examen olfactif des cultures (ex : d'*Histoplasma capsulatum*). Certaines, espèces aussi communes que les *Penicillium* restent d'identification difficile et nécessitent une batterie de milieux et une grande expertise. Jusqu'à

présent, la détection et l'identification de la contamination fongique des bâtiments reposaient sur la mise en culture. Une telle approche prenait du temps et nécessitait un équipement de laboratoire spécialisé. Malgré de nombreux avantages, ces méthodes sont limitées, car elles n'identifient que des organismes viables capables de croître dans des conditions standards de laboratoire, ce qui justifie le développement de techniques alternatives ^[31].

➔ **La spectrométrie de masse MALDI-TOF :**

La spectrométrie de masse est une technique analytique dans laquelle les échantillons sont ionisés en molécules chargées et le rapport de leur masse à leur charge (m/z) peut être mesuré. Dans la spectrométrie de masse MALDI-TOF, la source d'ions est une désorption/ionisation laser assistée par matrice (MALDI) et l'analyseur de masse est un analyseur de temps de vol (TOF). Cette technique, qui a récemment révolutionné l'identification des champignons ^[32,33], permet d'établir des spectres de masse dans une gamme définie, à partir d'une culture ou d'une suspension de spores, et de les comparer à une base de données de spectres de souches de référence de différentes espèces.

En ce qui concerne les moisissures, la reconnaissance précise des espèces pathogènes est importante pour un diagnostic rapide, un traitement antifongique approprié et une détection des résistances aux traitements, notamment pour les maladies invasives^[34]. Clairement, le MALDI-TOF MS est prometteur en tant qu'outil d'identification rapide et précis, en particulier pour les espèces communes ou les souches typiques de champignons filamenteux, tout en remplaçant progressivement les méthodes d'identification conventionnelles ^[35].

Récemment, l'utilisation d'un nouveau milieu de culture nommé *ID-FUNGI plate* a amélioré les résultats d'identification des champignons filamenteux en facilitant leurs prélèvements à partir de la gélose afin de les déposer sur le spot de la plaque MALDI^[36].

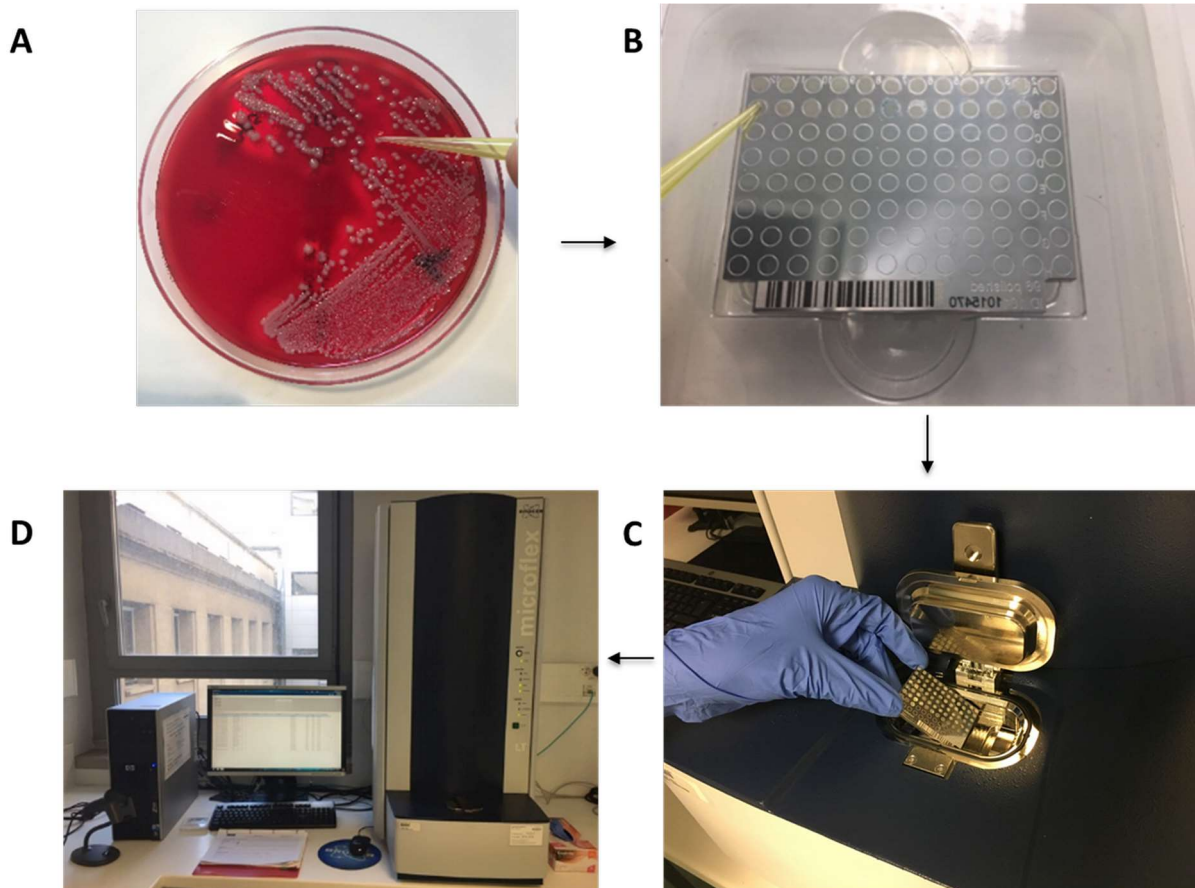


Figure 8: Les étapes de l'identification par spectrométrie de masse MALDI-TOF^[37]

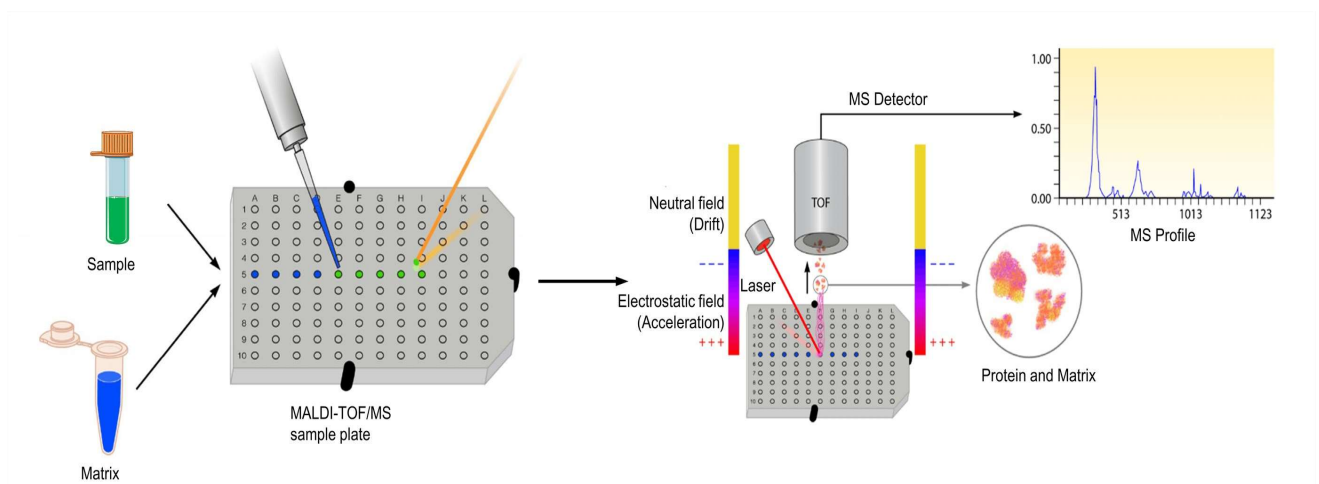


Figure 9: Le processus de spectrométrie de masse MALDI-TOF^[38]

➔ La chromatographie LC/MS/MS :

La chromatographie en phase liquide de masse en tandem est une technique analytique puissante qui associe le pouvoir de séparation de la chromatographie en phase liquide à la capacité d'analyse de masse hautement sensible et sélective de la spectrométrie de masse à triple quadripôle (UHPLC-MS). La LC-MS/MS permet une identification indirecte des champignons en détectant leurs métabolites secondaires fongiques [39, 40]. Ainsi, elle est actuellement considérée comme la technique de pointe pour une analyse et un dépistage simultané de multi-mycotoxines dans un seul échantillon [41].

Cependant, pour l'analyse des métabolites volatils fongiques, les méthodes SPME-GC-MS ou Selected Ion Flow Tube-Mass Spectrometry (SIFT-MS) semblent être adéquates dans ce cas[42].

➔ Méthodes moléculaires :

Les méthodes moléculaires représentent une alternative favorable aux méthodes phénotypiques, en particulier pour les isolats dépourvus de morphologie caractéristique [32] [43]. Le principe général de la technique est fondé sur l'amplification génique *in vitro* par PCR (réaction en chaîne par polymérase). Pour ce faire, on cible une zone d'un gène qui est spécifique chez une espèce fongique, où va s'hybrider une paire d'amorces qui amplifient seulement l'ADN de ce champignon. Il existe plusieurs techniques de biologie moléculaire qui sont basées sur le principe de PCR pour identifier les moisissures telles que :

- La TTGE (*Temporal Temperature Gradient Electrophoresis*) ou l'électrophorèse à gradient de température dénaturant dans laquelle la séparation des produits de PCR se fait sur un gel de polyacrylamide [33].
- La D-HPLC (*Denaturing High Performance Liquid Chromatography*), dans laquelle la séparation se fait sur colonne de chromatographie à température dénaturante [44].
- Le RAPD (amplification aléatoire d'ADN polymorphe) consiste à générer aléatoirement des fragments de tailles différentes à l'aide de plusieurs amorces courtes ajoutées dans une réaction PCR
- Le PCR-RFLP (polymorphisme de longueur des fragments de restriction) est une technique comportant plus d'étapes que le RAPD mais aussi plus de précision dépendamment des amorces utilisées

Toutefois, les méthodes moléculaires sont encore coûteuses, nécessitant des connaissances

spécialisées et sont effectués *ex situ*.

➔ **Le barcoding moléculaire (DNA barcoding) :**

Le codage à barres de l'ADN, une méthode basée sur la PCR, est un outil taxonomique approprié pour l'identification des moisissures et la découverte de la biodiversité. Le principe est de caractériser génétiquement un échantillon à partir d'un fragment standard du génome mitochondrial. En effet, certains fragments d'ADN sont très conservés dans une même espèce mais, variables entre les espèces. Les séquences de ces fragments d'ADN appelés barcodes ou code-barre à ADN sont compilées dans des bases de données. En gros, le processus se déroule en cinq étapes principales : échantillonnage, extraction du génome, amplification PCR du fragment d'ADN et des amorces, séquençage puis faire correspondre la séquence de codes-barres de l'échantillon inconnu avec la bibliothèque de codes-barres pour l'identification ^[45]. Alors que le codage à barres ADN se concentre sur une espèce spécifique, une extension du processus appelée le méta-codage à barres, permet l'identification de toutes les espèces présentes dans l'échantillon, en utilisant des méthodes de séquençage à haut débit et en se référant à la même base de données^[46].

Toutefois, l'efficacité de ces méthodes dépend strictement des procédures d'extraction de l'ADN et, plus important encore, des paires d'amorces utilisées pour cibler les différentes séquences d'ADN, ou qu'elles sont souvent entravées par l'absence de bases de données de référence de qualité sur lesquelles fonder les identifications. ^[47]

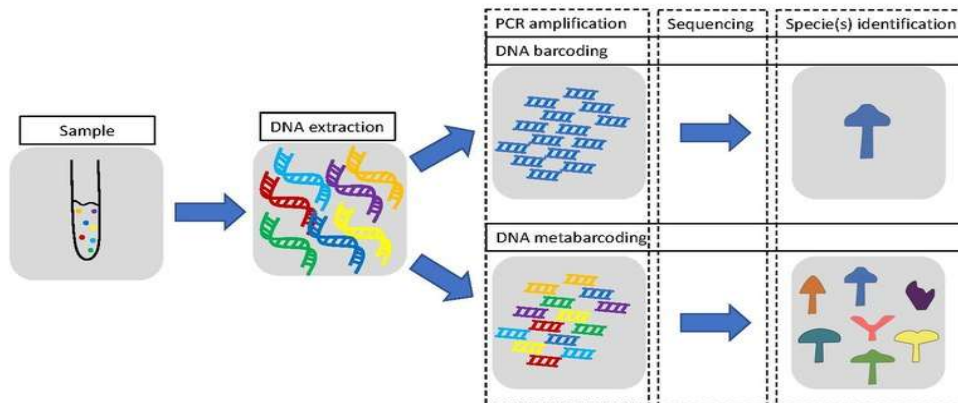


Figure 10: Les différences entre un barcodage et un métabarcodage ^[48].

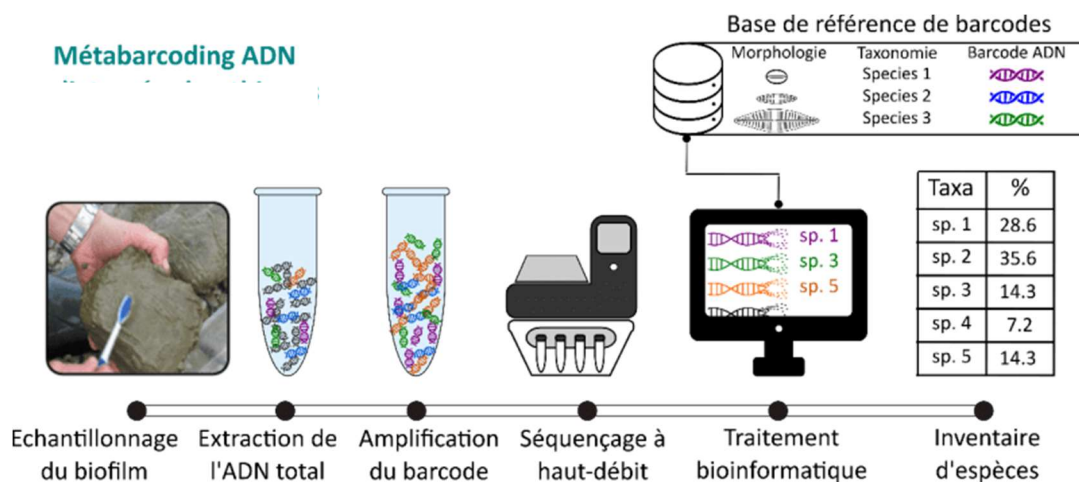


Figure 11: Les principales étapes d'un métabarcodage [49]

→ Méthode du nez électronique (e-nose) :

Cette nouvelle approche qui semble prometteuse, consiste sur l'application d'un nez électronique basé sur un réseau de capteurs de gaz MOS (métal oxyde semi-conducteur) pour une détection précoce et une identification rapide d'échantillons contaminés par divers genres de champignons, y compris ceux habituellement trouvés dans le bâtiment. En pratique, les composés organiques volatils microbiens (COVm) sécrétés par les champignons dans l'air, sont généralement de bons indicateurs de leur présence dans les bâtiments. En effet, les analyses des COVm permettent une détection précoce des champignons, avant même l'apparition des spores. Ils permettent même de détecter les champignons qui ne produisent ou ne libèrent pas du tout de spores, ainsi que ceux qui se développent dans des endroits cachés, couverts, impénétrables pour les spores, mais pénétrables pour les métabolites (COVm). Par conséquent, les méthodes traditionnelles de détection des champignons donneraient des résultats négatifs, alors qu'un nez électronique est capable de suivre leur présence et de confirmer rapidement la contamination fongique.^[31, 50]

IV-EFFETS SANITAIRES DES MOISSURES DANS LES ENVIRONNEMENTS INTERIEURS

Les liens de causalité entre l'exposition aux moisissures et les effets sur la santé ne sont pas encore établis. Parmi les raisons principales, est que l'on peut s'exposer simultanément à plusieurs agents microbiens et chimiques différents dans les environnements intérieurs. Cela

aboutira à des mécanismes pathologiques plus complexes ^{[51], [52]}.

Néanmoins, de nombreuses preuves épidémiologiques et toxicologiques, soutiennent l'association entre l'exposition aux moisissures et divers effets sur la santé respiratoire dans les environnements intérieurs. Ces preuves ont été reconnues et publiées dans des revues approfondies de la littérature par l'organisation mondiale de la santé (OMS) ^[19] et the National Academy of Medicine (NAM) ^[53].

En général, l'exposition aux moisissures se fait soit par ingestion, contact cutané ou inhalation. Cette dernière, reste la voie d'exposition la plus importante dans les affections respiratoire.

En effet, le corps humain, en particulier les poumons, ont développé des mécanismes de défense et d'adaptation pour réguler étroitement la réponse du système immunitaire, acquérir une tolérance, et ainsi se protéger de l'exposition. Cependant, le degré d'exposition aux spores fongiques ou aux autres structures fongiques tolérables n'est pas connu et semble varier selon les individus.^[18]

Les effets sur la santé liés à l'exposition aux moisissures sont classés en quatre types : effets toxiques, effets infectieux, effets immuno-allergique et effets irritatifs^{[54], [55, 56]}.

IV.1-Effets toxiques :

Les moisissures produisent une grande variété de toxines appelées mycotoxines, responsables de multiples réactions toxiques. Ce sont des métabolites secondaires peu volatils, se retrouvant dans le mycélium et les spores des champignons. En outre, elles sont connues surtout pour leur toxicité par ingestion et dont les effets par voie respiratoire ou cutanée sont encore mal connus.

Les principales mycotoxines communes comprennent :

- Les aflatoxines : cancérigènes et hépatotoxiques très puissantes, produites par certaines espèces *d'Aspergillus*.
- Les ochratoxines : néphrotoxiques et cancérigènes, produites par certaines espèces *d'Aspergillus* et de *Penicillium*.
- La stérigmatocystine : immunosuppressive et cancérigène pour le foie, produite par des espèces *d'Aspergillus*, en particulier *A. versicolor*.

- Les trichothécènes : produits principalement par les espèces *Stachybotrys* et *Fusarium*, inhibe la synthèse des protéines et provoque des hémorragies et des vomissements.

IV.2-Effets infectieux :

Le risque infectieux lié à une exposition par inhalation aux moisissures dans les environnements intérieurs, concerne principalement le développement d'infections fongiques opportunistes. Le statut immunitaire de l'hôte est un facteur déterminant du développement de ces pathologies. En effet, un état d'immunodépression est généralement lié à une pathologie (patients cancéreux ou atteints du SIDA) ou à la prise de traitements médicamenteux immunosuppresseurs. Certains *Aspergillus* (notamment *A. fumigatus*), peuvent provoquer une pathologie grave appelée aspergillose invasive, chez des patients sévèrement immunodéprimés dans le milieu hospitalier.

IV.3-Effets immuno-allergiques :

Les effets immuno-allergiques sont le plus documentés, particulièrement au niveau du système respiratoire. L'inhalation des allergènes fongiques peut déclencher ou aggraver certaines maladies allergiques telles que l'asthme, la rhinite, la sinusite, la conjonctivite...; Les espèces de moisissures les plus incriminées sont *Alternaria* et *Cladosporium*. Lors du déclenchement d'une réaction allergique, les symptômes observés résultent de la mise en jeu de la réaction d'hypersensibilité IgE-dépendant Ces symptômes touchent particulièrement les personnes avec un terrain atopique mais pas exclusivement. En revanche, l'exposition fongique pourrait aussi déclencher des allergies respiratoires via des mécanismes inflammatoires non allergiques.

IV.4-Effets irritatifs :

Les effets irritatifs sont liés à l'exposition aux composants des moisissures (spores fongiques, β (1-3) D-glucanes et autres composants de la paroi cellulaire du mycélium) ainsi que ses métabolites fongiques produits (COV, mycotoxines). Le β (1-3) D-glucane, est un composant polysaccharidique essentiel de la paroi cellulaire fongique^[57]. Les composés organiques volatils sont produits lors de la croissance et sont responsables de l'odeur de moisi.

Les symptômes observés sont une irritation des muqueuses (yeux, nez, gorge), congestion nasale, voix rauque, symptômes s'apparentant à des rhumes ou à des gripes à répétition ont souvent été mentionnés.

CHAPITRE III : LES ALLERGIES

I-DEFINITION

L'allergie ou l'hypersensibilité allergique est décrite comme étant une réponse inadaptée, excessive et anormale du système immunitaire de l'organisme, suite au contact à une ou plusieurs substances étrangères (=allergènes) présentes dans l'environnement. Ces substances généralement bien tolérées, sont considérées à tort comme des substances dangereuses par nos cellules. Par conséquent, une substance totalement inoffensive pour certaines personnes peut provoquer des réactions allergiques chez les personnes sensibilisées.

Toutes les réactions d'hypersensibilité se développent en deux phases :

1. Phase initiale d'induction ou phase de sensibilisation : Phase asymptomatique ou silencieuse qui représente le 1^{er} contact avec l'antigène.
2. Phase de réaction allergique ou phase effectrice : Phase symptomatique traduisant un contact ultérieur avec le même antigène.

Une réaction allergique peut se manifester par un continuum allant de manifestations mineures (rhinite et dermatite atopique) jusqu'à des manifestations graves (asthme, choc anaphylactique, anaphylactoïde).^[58]

Les termes "allergie" et "atopie" sont souvent utilisés pour décrire les maladies allergiques IgE dépendantes, chez lesquelles les personnes atopiques sont prédisposées à produire des anticorps IgE contre des allergènes environnementaux communs et présentant une ou plusieurs maladies allergiques atopiques.^[59]

Cependant, bien que la population soit continuellement exposée à un large éventail d'allergènes, tout le monde ne développe pas de sensibilisation allergique et tous les individus atopiques ne sont pas asthmatiques. Ce fait pourrait s'expliquer par une susceptibilité génétique à la fois à l'atopie et à l'asthme et des différences dans la maturation du système immunitaire et des organes/tissus affectés par les maladies allergiques.^[60]

Lorsqu'un malade est sensible à plusieurs allergènes, on parle alors de « syndrome de polyallergies ».

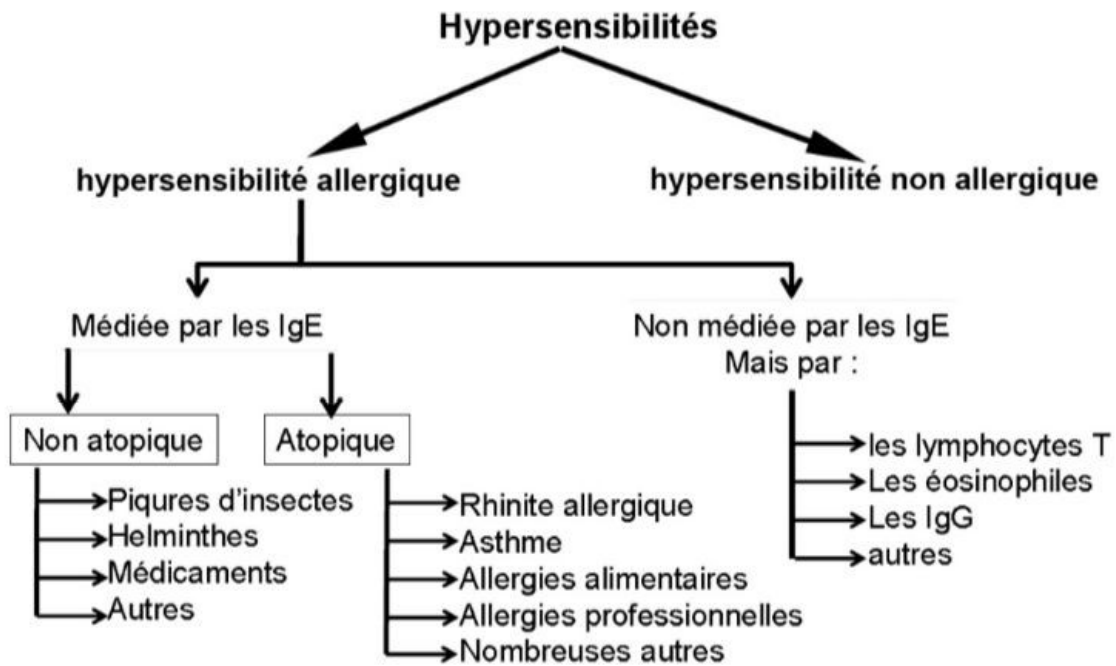


Figure 12: Classification actuelle de l'hypersensibilité [61].

II-SUJETS A RISQUE :

Les maladies allergiques sont complexes et leur développement implique à la fois des facteurs environnementaux et génétiques.

II.1-Les facteurs environnementaux :

Les changements environnementaux ont contribué à l'augmentation de l'incidence des allergies ces dernières années, avec des preuves du rôle de l'exposition à la fumée de tabac, des infections virales respiratoires, de l'utilisation d'antibiotiques, de l'alimentation ainsi que l'exposition aux allergènes. [62]

II.2- Les facteurs génétiques :

En plus des facteurs environnementaux, les facteurs génétiques liés au sexe pourraient également influencer le degré d'apparition des maladies allergiques, car il existe des différences sous-jacentes dans les réactions inflammatoires des différents allergènes entre les femmes et les hommes.[63]

La première étude à identifier l'héritabilité de l'allergie a révélé que 48,4 % d'un groupe de 621 personnes sensibilisées avaient des antécédents familiaux de sensibilisation à des

allergènes environnementaux communs, contre seulement 14,5 % du groupe témoin de 76 personnes non sensibilisées. Quelques années plus tard, le terme atopie a été inventé pour la première fois, pour désigner l'hypersensibilité héréditaire.^[62]

En dehors des enfants nés de parents atopiques, le risque de développer une allergie est également observé chez :^[64]

- les nouveaux nés ayant un petit poids de naissance et présentant une tachypnée transitoire.
- les nouveaux nés de mère tabagiques ou les nourrissons souvent exposés à la fumée de tabac.
- les nourrissons atteints de bronchiolite à virus respiratoire syncytial, ayant recours à une hospitalisation.
- les enfants prématurés.
- les enfants soumis à une surexposition aux pneumallergènes.

III-PHYSIOPATHOLOGIE

III.1-Phase initiale d'induction :

L'induction d'anticorps IgE spécifiques de l'allergène (c'est-à-dire la sensibilisation aux IgE) est la première étape de la sensibilisation allergique et la condition de base du développement de la réaction allergique ^[65]. Lors du premier contact entre l'organisme et les allergènes (moisissures, acariens, poils de chat, etc.), les macrophages stimulent les cellules lymphocytaires T et B. Ces différentes cellules communiquent entre elles par l'intermédiaire de leurs protéines membranaires, grâce aux médiateurs qu'elles produisent, comme l'interleukine (IL). Les cellules effectrices Th2 générées produisent de grandes quantités d'IL-4, d'IL-5 et d'IL-13, induisant la production des IgE spécifiques de l'allergène d'origine par les plasmocytes. Cette première phase, appelée « induction allergique », se termine par la fixation des IgE sur les basophiles et les mastocytes^[66].

III.2-Phase de la réaction allergique

Lorsqu'un allergène pénètre une seconde fois dans l'organisme d'un sujet sensibilisé, la réaction allergique proprement dite peut alors débiter. L'allergène vient se fixer directement sur les IgE spécifiques des basophiles et provoque leur dégranulation (libération de petites vésicules contenant des substances chimiques). Ces vésicules contiennent entre autres de

l'histamine, qui joue un rôle clé dans l'allergie puisqu'elle est à l'origine d'une vasodilatation, une bronchoconstriction et une augmentation de la perméabilité des capillaires. Les effets sont immédiats et souvent localisés. Certaines réactions se produisent plusieurs heures à plusieurs jours après l'exposition, appelées réactions d'hypersensibilités retardées. Cependant, une réaction anaphylactique peut se produire seulement en quelques minutes après une exposition, elle s'accompagne d'une hypotension sévère pouvant mener à l'arrêt cardiaque^[66].

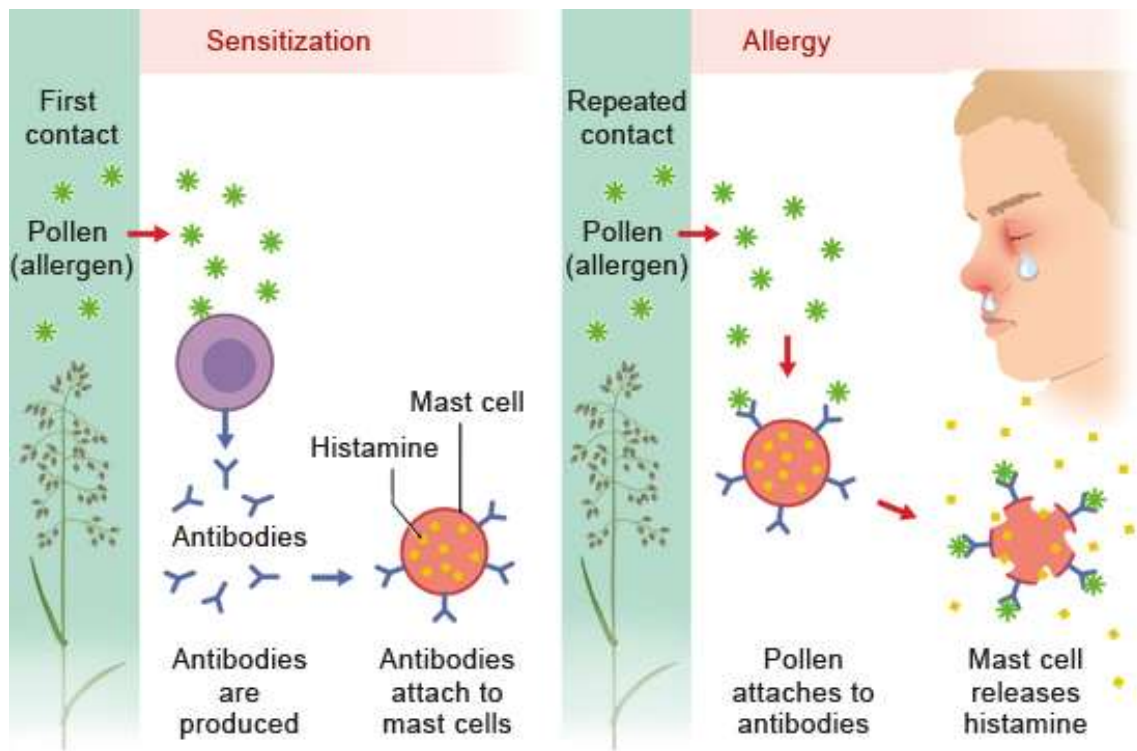


Figure 13: Les phases d'une réaction d'hypersensibilité [67].

IV-CELLULES ET MEDIATEURS IMPLIQUES DANS UNE REACTION ALLERGIQUE :

L'asthme allergique, l'urticaire, la dermatite atopique et la rhinite allergique, sont des maladies allergiques dues à des interactions complexes entre plusieurs cellules inflammatoires, notamment les basophiles, les mastocytes, les lymphocytes, les cellules dendritiques, les neutrophiles et les éosinophiles, en réponse à divers stimuli environnementaux/allergiques. Ces

cellules produisent à leurs tours une pléthore de médiateurs inflammatoires, tels que l'histamine, les eicosanoïdes, les chimiokines et les cytokines [68].

1. Les cellules présentatrices d'antigènes(CPA) :

Les cellules présentatrices d'antigènes (CPA) sont un type de cellule immunitaire qui renforce les réponses immunitaires en présentant les antigènes à sa surface aux autres cellules du système immunitaire [69].

C'est-à-dire, ces cellules phagocytaires sont capables de digérer un antigène protéique, de le décomposer en peptides et de le présenter conjointement avec les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité du CMH de classe II à la surface de la cellule, où il peut interagir avec les récepteurs des lymphocytes T appropriés.

Les CPA professionnelles comprennent les cellules dendritiques (CD), les macrophages et les lymphocytes B, tandis que les CPA non professionnelles, qui ne participent à la présentation de l'antigène que pendant de brèves périodes, comprennent les cellules épithéliales thymiques et les cellules endothéliales vasculaires[70].

Les CPA jouent un rôle crucial dans l'induction et le contrôle de l'inflammation allergique [71].

2. Les mastocytes :

Les mastocytes désignent un type de globules blanc présents dans les tissus muqueux et épithéliaux. Ce sont des granulocytes qui renferment dans leurs cytoplasmes un grand nombre de petits granules remplis d'histamine et d'héparines. Leur principale fonction est de libérer ces composants dans le milieu extérieur, en réponse à une inflammation ou à une réaction allergique. Les autres fonctions d'un mastocyte sont l'angiogenèse, la cicatrisation des plaies, la défense contre les agents pathogènes, etc. Les mastocytes sont très similaires aux basophiles dans la circulation, tant par leur structure que par leur fonction[72].

3. Les éosinophiles :

Les éosinophiles sont un type de granulocytes sanguins qui expriment des granules cytoplasmiques contenant des protéines basiques. Ils peuvent résider dans les tissus, principalement dans les voies respiratoires et le tractus gastro-intestinal, pendant 8 à 12 jours.[73]

Les éosinophiles sont attirés sur les lieux de la réaction allergique par l'ECF-A (Eosinophil Chemotactic Factor of Anaphylaxis) émis par les mastocytes et s'impliquent dans les maladies allergiques telles que l'asthme, la dermatite atopique et la rhinite allergique. Ainsi, une

inflammation allergique chronique se caractérise toujours par une éosinophilie tissulaire importante, surtout à la phase tardive de la réaction et à l'hyperactivité bronchique [74].

Les fonctions effectrices des éosinophiles semblent provenir principalement de la libération de médiateurs lipidiques et protéiques, notamment les cytokines, les protéines principales de la cellule MBP (Major Basic Protein) et protéine cationique, responsable de la toxicité de ce polynucléaire.[75]

4. Les Basophiles :

Les basophiles est un type de leucocytes retrouvés principalement dans la circulation sanguine. Ce sont aussi des granulocytes remplis de granules, contenant de l'histamine et de l'héparine. En général, ces substances chimiques sont responsables de l'inflammation, des réactions allergiques et de l'asthme. L'héparine est un anticoagulant qui empêche la coagulation du sang, tandis que l'histamine joue un rôle important dans les réactions allergiques. Les basophiles représentent 10 % du nombre total de globules blancs dans la circulation[76].

5. Les neutrophiles :

Les neutrophiles sont les leucocytes sanguins les plus abondants chez l'homme. Ils jouent un rôle primordial dans la réponse anti-infectieuse et participent également en tant que médiateurs de l'inflammation dans la physiopathologie des maladies inflammatoires chroniques, notamment les maladies auto-immunes, ainsi que dans l'asthme[76]. Ils sont impliqués dans l'immunité innée et adaptative, en tant que cellules effectrices et régulatrices.[77]

Les neutrophiles activés peuvent contribuer à l'inflammation allergique observée dans la rhinite allergique en activant les cellules T et en attirant les éosinophiles.[78, 79]. Ainsi, ils peuvent servir de CPA pour les cellules T effectrices locales spécifiques de l'allergène, chez les patients atteints de reflux laryngopharyngé allergique [80]

6. Les plaquettes :

Les plaquettes sont de petites cellules sanguines anucléées, qui jouent un rôle central dans les processus physiologiques et pathologiques d'hémostase, d'inflammation, de métastase tumorale, de cicatrisation et de défense de l'hôte. L'activation des plaquettes est cruciale pour la fonction plaquettaire qui comprend une interaction complexe de molécules d'adhésion et de signalisation.[81]

Par ailleurs, des preuves cliniques irréfutables démontrent l'activation des plaquettes dans les maladies allergiques, notamment l'asthme, la rhinite allergique et l'eczéma. En effet, les plaquettes jouent un rôle fondamental dans le recrutement tissulaire des leucocytes après l'exposition aux allergènes.

En outre, la présence extravasculaire de plaquettes dans les poumons de patients asthmatiques suggère que les plaquettes peuvent également contribuer directement à l'inflammation allergique. Malgré une activation plaquettaire significative chez les patients atteints de maladies allergiques, Cependant, il est intéressant de noter que ces patients ont été décrits comme présentant un léger défaut hémostatique, plutôt qu'une incidence accrue de thrombose.^[82]

7. Les monocytes et les macrophages :

Les monocytes et les macrophages sont des éléments du système phagocytaire mononucléé, une composante de l'immunité innée.

Les monocytes sont des leucocytes dérivés de la moelle osseuse qui circulent dans le sang et la rate. Ils se caractérisent par leur capacité à reconnaître les "signaux de danger" grâce aux récepteurs de reconnaissance de motifs moléculaires (PRR).

Les monocytes peuvent phagocyter et présenter des antigènes, sécréter des chimiokines et proliférer en réponse à une infection ou une blessure. Une fois recrutés dans les tissus, les monocytes sont capables de se différencier en macrophages et en cellules dendritiques.

Les macrophages, quant à eux, sont généralement considérées comme des cellules différenciées en phase terminale, qui phagocytent les agents pathogènes ou les toxines, sécrètent des chimiokines pour recruter d'autres cellules immunitaires et migrent vers les ganglions lymphatiques locaux grâce aux vaisseaux lymphatiques où ils présentent les antigènes traités.^[83]

8. Les lymphocytes T

Les lymphocytes T, également appelés thymocytes ou cellules T, coordonnent plusieurs aspects de l'immunité adaptative tout au long de la vie, y compris les réponses aux agents pathogènes, aux allergènes et aux tumeurs [84]. Le « T » est l'abréviation de thymus, l'organe où ces cellules se développent à travers un processus de sélection rigoureux qui récapitule la phylogenèse darwinienne : seuls les « plus aptes » survivent. ^[85]

Les lymphocytes T expriment des récepteurs d'antigènes hautement polymorphes distribués par clonage, qui leur permettent de reconnaître l'antigène associé aux cellules. Lors de la reconnaissance de l'antigène, les cellules T subissent une amplification clonale et acquièrent progressivement des fonctions effectrices, allant de la production de facteurs solubles paracrines qui fournissent une "aide" aux autres cellules immunitaires à la capacité de tuer les cellules infectées par des agents pathogènes avec une précision chirurgicale. Un pool de cellules T réactives à l'antigène revient à un état de quiescence et maintient une mémoire durable de la rencontre avec l'antigène.^[85]

Ainsi, ils jouent un rôle clé dans la réaction d'hypersensibilité retardée(HSR)[86]

9. Les médiateurs impliqués :

Les médiateurs libérés sont essentiellement l'histamine, les dérivés de l'acide arachidonique, le TNF-alpha et certaines enzymes telles que la tryptase.

L'histamine, qui est stockée principalement dans les mastocytes et les basophiles, joue un rôle important dans les maladies allergiques^[87]. C'est un vasodilatateur, un bronchoconstricteur et un puissant stimulant de la perméabilité vasculaire, du mucus respiratoire et de la sécrétion d'acide gastrique. Ainsi, bien que l'histamine ne soit qu'un des nombreux médiateurs des maladies allergiques, elle joue un rôle primordial dans la rhinite allergique, l'urticaire, l'anaphylaxie et, dans une moindre mesure, l'asthme.^[88]

En plus de son rôle dans les réactions d'hypersensibilité immédiate, l'histamine peut exercer une activité anti-inflammatoire médiée par les récepteurs H2^[89].

Le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF alpha) est une cytokine, potentiellement importante dans les réactions respiratoires allergiques, car il est libéré par les mastocytes et les éosinophiles, ainsi, il peut favoriser la libération de médiateurs et de cytokines, l'expression de molécules d'adhésion et la migration des granulocytes.^[90]

Les médiateurs lipidiques sont des molécules bioactives (prostaglandine D2, thromboxane A2, leucotriènes cystéines), métabolisées à partir des acides gras polyinsaturés (AGPI), tels que l'acide arachidonique (AA) et sont capables d'induire ou de maintenir l'inflammation.

Les leucotriènes (LT), connus sous le nom de « substance à réaction lente de l'anaphylaxie », sont une classe d'eicosanoïdes immunomodulateurs qui ont émergé comme des cibles cliniques utiles pour le traitement des maladies allergiques. Il existe deux classes distinctes de

leucotriènes basées sur la structure : les LT dihydroxyles et les LT cystéinyl (cysLT). Les LT jouent un rôle clé dans la pathogenèse de la rhinite allergique, de l'asthme et des maladies respiratoires exacerbées par l'aspirine (AERD).^[91]

Les prostaglandines expriment leurs effets tissulaires via les cinq types de récepteurs de base. Au sein du mastocyte activé par l'inflammation allergique, le mastocyte synthétise la prostaglandine D2 (premier médiateur lipidique) qui a des effets bronchoconstricteurs et vasodilatateurs et attire les leucocytes neutrophiles. De plus, il participe également aux réactions de phase tardive, six heures après l'exposition à l'allergène. Ce médiateur est également important dans la pathogenèse de l'urticaire, de la rhinite allergique, de la conjonctivite allergique et de l'asthme bronchique allergique. En plus de la prostaglandine D2, la prostaglandine F2a et le tromboxane A2 ont également des actions bronchoconstrictrices. Ce dernier médiateur joue un certain rôle dans le développement de l'hyperréactivité bronchique et de la réponse asthmatique tardive.^{[92], [93], [94]}

La tryptase est une sérine-protéase produite et libérée par les mastocytes après des stimuli à médiation IgE ou non à médiation IgE.^[95] Elle joue un rôle important dans l'inflammation et sert de marqueur de l'activation des mastocytes en cas d'anaphylaxie et d'autres affections allergiques.^[96]

V-TYPES D'ALLERGENES :

Les allergènes sont antigènes qui peuvent provoquer une réaction allergique par la production des anticorps de type IgE, chez un sujet préalablement sensibilisé. Ils sont classés en cinq grandes catégories :

V.1-Les pneumallergènes :

Les pneumallergènes ou allergènes aéroportés ou allergènes respiratoires, représentent toutes les substances transportées par l'air, déclenchant une réaction allergique. Ils peuvent engendrer de nombreuses manifestations allergiques ORL, pulmonaires et de conjonctivites. Les pneumallergènes de grandes tailles (>10 μ) sont responsables des rhinites et des conjonctivites. Les pneumallergènes de taille inférieure à 10 μ peuvent provoquer de l'asthme. Seuls les pneumallergènes de taille inférieure à 4 μ sont capables d'atteindre les alvéoles et donner des alvéolites allergiques. Ainsi, il existe deux types de pneumallergènes (tableau) :

Tableau IV: Les deux types de pneumallergènes : saisonniers et péri-annuels

Pneumallergènes saisonniers	<p>-Pollens de graminées : ivraie, phléole, dactyle (été à automne)</p> <p>- Pollens des arbres : bouleau, Aulne, Chêne (hiver au printemps)</p> <p>- Pollen des herbacées : ambroisie (printemps)</p>
Pneumallergènes péri-annuels	<p>- Acariens (<i>Dermatophagoïdes pteronissimus</i>)</p> <p>-Pneumallergènes d'animaux domestiques : principalement le chat</p> <p>- Pneumallergènes commensaux : bactéries, champignons (<i>Aspergillus, Cladosporium</i>)</p>

V.2-Les trophallergènes :

Les trophallergènes ou les allergènes alimentaires correspond à une réaction non toxique et d'ordre immunologique, suite à l'ingestion d'un aliment chez un sujet atopique. Les allergies alimentaires IgE-dépendant varient beaucoup en fonction de l'âge. Chez l'adulte, elles sont rares et représentent environ 2% de la population générale, comme les allergies d'origine animales (poisson de mer, crustacés, moules, huîtres) ou d'origine végétales (farines, cacahuètes, noix, amandes). Elles sont généralement responsables de manifestations digestives (5 % des cas) mais surtout systémiques, notamment cutanéomuqueuses (80 % des cas), choc anaphylactique ou équivalent (5 % des cas), respiratoires, oculaires ou autres (10 % des cas). Néanmoins, chez l'enfant, on note que les allergies alimentaires sont plus fréquentes (10% ou voire plus), telles que les allergies aux protéines du lait de vache et à l'œuf avant l'âge de 1an ; au lait, à l'albumine de l'œuf, aux farines et à l'arachide (cacahuètes) entre 1 an et 5 ans. Dans ce cas, les manifestations digestives et cutanées (urticaires) prédominent. Enfin, des réactions IgE-indépendant dues à des aliments riches en histamine ou histamino-libérateurs (chocolat, fraise...) existent également, par un simple passage systémique des médiateurs à partir de la lumière intestinale. Souvent, ces manifestations communes chez l'enfant disparaissent à l'âge adulte.

V.3-Les allergènes transcutanés :

Les allergènes transcutanés sont à l'origine d'une dermatose très fréquente qui est l'eczéma allergique de contact, également appelée dermite ou dermatite de contact. Cette dernière est due à une sensibilisation particulière à des substances en contact avec le revêtement cutané, ce qui déclenche une réaction d'hypersensibilité retardée à médiation cellulaire. Parmi les symptômes caractéristiques de l'atteinte, on note des démangeaisons, souvent intenses. Toutefois, la dermatite de contact allergique est facile à manquer et doit toujours être envisagée dans les cas d'éruption eczémateuse ^[97]. Les lésions sont généralement limitées à la zone de contact, avec une durée d'apparition de 24 à 48h suivant l'exposition à l'allergène. Les allergènes les plus souvent en cause sont :

- les produits vestimentaires : vêtements (teintures), chaussures (cuir, colle, caoutchouc...) et accessoires en nickel...
- les produits cosmétiques : parfum, shampoing, crème, teinture capillaire, vernis à ongles ou autres.
- Les médicaments à usage local : les antibiotiques topiques (la cause la plus fréquente de la DCA), les antiseptiques et le propylène glycol topiques, les antihistaminiques, les anesthésiques, la phytothérapie, les dermocorticoïdes, les excipients conservateurs... ^[97]
- Les dispositifs médicaux : les matériels de pansements, le gel d'échographie ^[98]

On parle de **photoallergie**, lorsque l'allergène en cause n'induit un eczéma de contact qu'après irradiation par les rayons ultraviolets. Le diagnostic différentiel principal est la dermite d'irritation de contact qui dû à une toxicité directe des agents chimiques sur les cellules cutanées et ne fait pas intervenir l'immunité lymphocytaire T spécifique.

V.4-Les allergènes médicamenteux :

L'allergie médicamenteuse englobe un ensemble de réactions d'hypersensibilité à médiation immunitaire, avec des mécanismes et des manifestations cliniques variés. Il ne faut surtout pas confondre une allergie médicamenteuse et une intolérance aux médicaments. Cette dernière n'entraîne pas en jeu le système immunitaire. Tous les médicaments peuvent induire des réactions immunoallergiques, et les groupes de familles les plus fréquemment en cause sont : ^[99]

- Les antibiotiques sont responsables de la plus grande partie des incidents allergiques, surtout la famille des pénicillines (apparition d'un érythème maculo-papuleux), les sulfamides (prurit, exceptionnellement syndrome de Lyell), ainsi le risque est accru chez les patients atteints de mucoviscidose.^[100]
- Les analgésiques anti-inflammatoires (AINS) tels que l'ibuprofène et l'acide acétylsalicylique peuvent entraîner des réactions immunoallergiques cutanées (urticaire, érythème, polymorphe...) et surtout hématologiques graves, voire mortelles (agranulocytose, purpura thrombocytopenique).
- Les agents anesthésiques et apparentées : Principalement l'allergie aux curares reste la première cause d'anaphylaxie en péri-opératoire depuis longtemps, dans la plupart des pays. Au cours des anesthésies générales, de nombreux produits sont utilisés, certains peuvent être responsables de bronchospasme accompagné de cyanose, parfois de collapsus cardiovasculaire, d'érythème généralisé, d'urticaire ou d'œdème de Quincke ^{[101], [102]}
- Les produits de contraste iodés : en radiologie, les réactions à l'iode contenu dans les substances de contraste peuvent revêtir différents aspects cliniques, allant de simples étternuements, urticaire, érythème, à des manifestations sévères pouvant engager le pronostic vital et parfois être d'issue fatale, telles qu'un angioedème, des bronchospasmes une hypotension ou un choc anaphylactique. ^[103]

Généralement, les manifestations cliniques sont bénignes et régressent immédiatement à l'arrêt du traitement. Ainsi, selon la disponibilité, des médicaments alternatifs avec des structures chimiques non apparentées doivent remplacer le médicament en cause. Enfin, la réactivité croisée entre les médicaments doit être prise en considération lors du choix de l'agent alternatif.^[104]

V.5-Les allergènes professionnels :

Les allergènes professionnels sont ceux que l'on rencontre dans le milieu de travail. Manu portés ou aéroportés, les allergies professionnelles sont rarement impliquées que les précédents. Les secteurs du nettoyage, de la santé, de la coiffure, de l'agroalimentaire, de l'industrie mécanique et du bâtiment représentent 70 % des asthmes professionnels et 60 % des dermatoses professionnelles.

V.6-Les venins d'hyménoptères :

Les venins d'hyménoptères, ayant un pouvoir très allergisant, sont l'une des causes les plus courantes d'anaphylaxie chez l'homme. Les piqûres d'abeilles ou de guêpes peuvent provoquer des réactions allergiques locales ou étendues, voire une anaphylaxie potentiellement mortelle. Près de 30 % de la population sont sensibilisée avec la présence des IgE spécifiques sériques. A ce jour, aucun paramètre n'a été identifié permettant de prédire quelles personnes sensibilisées développeront une future réaction systémique à la piqûre (SSR) ^[105]. Les signes cutanés se manifestent par un érythème associé à un œdème supérieur à 8 cm au point de piqûre survenant 1 à 2 heures après la piqûre. Parfois, les réactions systémiques urticantes dépassent l'atteinte cutanée, et affectent également le système respiratoire et vasculaire et conduire à une défaillance multi-viscérale.^{[106],[107]}

VI-CLASSIFICATION DES HYPERSENSIBILITES

En fonction du mécanisme immunologique déclenché par l'allergène, l'allergie est classée en hypersensibilité de type I à IV selon la classification de Gell and Coombs (1963)^[108].

VI.1-L'hypersensibilité de type 1 ou hypersensibilité immédiate

L'hypersensibilité de type I est une réaction immédiate à un large ensemble d'allergènes. Cette réaction est principalement déclenchée par l'activation des mastocytes médiée par l'immunoglobuline E (IgE) spécifique de l'allergène. Les mastocytes activés libèrent plusieurs médiateurs chimiques, tels que l'histamine et les médiateurs lipidiques.

Ces médiateurs provoquent des symptômes d'allergie de "phase précoce" tels que des démangeaisons, une respiration sifflante, des vomissements et une réaction allergique potentiellement mortelle, l'anaphylaxie. En outre, les médiateurs chimiques induisent des réactions de "phase tardive" caractérisées par l'infiltration de granulocytes et de lymphocytes dans le site enflammé, ce qui entraîne la poursuite des symptômes de la phase précoce ^[109].

VI.2-L'hypersensibilité de type 2 ou réaction de cytotoxicité

L'hypersensibilité de type II fait référence à une réaction immunitaire médiée par des anticorps (IgG ou IgM) dirigés contre les antigènes de la matrice cellulaire ou extracellulaire, avec pour résultat une destruction cellulaire, une perte fonctionnelle ou des dommages aux tissus. Les dommages peuvent être causés par trois mécanismes différents ^[109] :

- Anticorps se liant aux récepteurs de la surface cellulaire et altérant son activité

- Activation de la voie du complément.
- Cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps.

VI.3-L'hypersensibilité de type 3 ou réaction à complexes immuns

L'hypersensibilité de type III est une réponse immunitaire semi-tardive, médiée par la formation d'agrégats antigène-anticorps appelés « complexes immuns ». Ces derniers se précipitent dans divers tissus tels que la peau, les articulations, les vaisseaux ou les glomérules et déclenchent la voie classique du complément. L'activation du complément conduit au recrutement de cellules inflammatoires (monocytes et neutrophiles) qui libèrent des enzymes lysosomales et des radicaux libres au site des complexes immuns, provoquant des lésions tissulaires. ^[110]

VI.4-L'hypersensibilité de type 4 ou hypersensibilité retardée

L'hypersensibilité de type IV est médiée par les cellules T qui provoquent une réaction inflammatoire contre les antigènes exogènes ou endogènes. Dans certaines situations, d'autres cellules, telles que les monocytes, les éosinophiles et les neutrophiles, peuvent être impliquées. Après exposition à l'antigène, une première réponse immunitaire et inflammatoire locale se produit attirant les leucocytes. L'antigène englouti par les macrophages et les monocytes est présenté aux cellules T, qui deviennent alors sensibilisées et activées. Ces cellules libèrent ensuite des cytokines et des chimiokines, qui peuvent endommager les tissus et entraîner des maladies. Les réactions de type IV sont subdivisées en types IVa, IVb, IVc. ^[111]



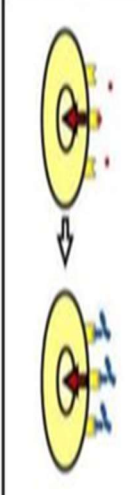

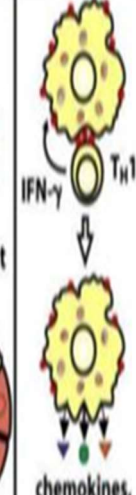
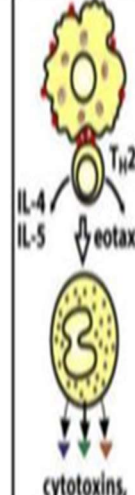

	Type I	Type II		Type III	Type IV		
Immune reactant	IgE	IgG		IgG	T _H 1 cells	T _H 2 cells	CTL
Antigen	Soluble antigen	Cell- or matrix-associated antigen	Cell-surface receptor	Soluble antigen	Soluble antigen	Soluble antigen	Cell-associated antigen
Effector mechanism	Mast-cell activation	Complement, FcR ⁺ cells (phagocytes, NK cells)	Antibody alters signaling	Complement, phagocytes	Macrophage activation	IgE production, eosinophil activation, mastocytosis	Cytotoxicity
							
Example of hypersensitivity reaction	Allergic rhinitis, asthma, systemic anaphylaxis	Some drug allergies (e.g. penicillin)	Chronic urticaria (antibody against FcεR1α)	Serum sickness, Arthus reaction	Contact dermatitis, tuberculin reaction	Chronic asthma, chronic allergic rhinitis	Graft rejection

Figure 14: Les quatre types d'hypersensibilités [112]

VII-MANIFESTATIONS CLINIQUES D'UNE ALLERGIE

Dans la majorité des cas, les manifestations cliniques d'une allergie se limitent au site d'agression de l'allergène (nez, yeux, poumons, peau). En revanche, certaines affections allergiques nécessitent une prise en charge médicale d'urgence menaçant le pronostic vital.

VII.1-Manifestations localisées :

VII.1.1- Manifestations respiratoires :

- **L'asthme allergique :**

L'asthme allergique est défini comme une maladie inflammatoire chronique des voies respiratoires, associée à une hyperréactivité bronchique. Cette maladie multifactorielle, touche plus de 10 % de la population dans de nombreux pays occidentalisés et plus de 300 millions de personnes dans le monde^[113]. L'élément déclenchant correspond à une combinaison de facteurs génétiques et environnementaux. Cependant, le principal facteur sous-jacent à tous les types d'asthme est une réaction d'hypersensibilité exagérée déclenchée par un allergène^[114]. L'asthme se caractérise par des épisodes récurrents de respiration sifflante, d'essoufflement, d'oppression thoracique et/ou de toux qui peuvent varier dans le temps et en intensité^[115].

- **La rhinite allergique :**

La rhinite allergique (RA) est une maladie inflammatoire des voies aériennes supérieures, fréquente et bénigne, mais responsable d'une morbidité non négligeable avec un retentissement important sur la qualité de vie du patient. Elle se manifeste par des éternuements, une congestion nasale, une rhinorrhée claire et un prurit nasal. Il s'agit d'une réponse immunitaire médiée par les IgE contre les allergènes inhalés dans la phase précoce, suivie d'une phase tardive médiée par les leucotriènes. Elle affecte une personne sur six et est associée à une morbidité, une perte de productivité et des coûts de santé importants. La RA peut être classée comme saisonnière (intermittente) ou perannuelles (chronique), avec environ 20 % des cas étant saisonniers, 40 % perannuelles et 40 % présentant les caractéristiques des deux. En plus des symptômes nasaux, les patients atteints de RA peuvent également présenter une conjonctivite allergique associée, une toux non productive, un dysfonctionnement de la trompe d'Eustache et une sinusite chronique [116]. En outre, elle est considérée comme un facteur de risque important pour l'asthme. Autrement dit, les patients atteints de RA sont jusqu'à trois fois plus susceptibles de développer de l'asthme qu'un patient non allergique^[117].

VII.1.2-Manifestations cutanéomuqueuses :

- **La dermatite atopique :**

La dermatite atopique (DA), qui est une forme spécifique d'eczéma, est une maladie inflammatoire chronique de la peau la plus courante. Elle fait partie de la triade atopique (dermatite atopique, rhinoconjonctivite allergique et asthme) qui peut débiter simultanément ou successivement dans ce que l'on appelle la « marche atopique ». Ce trouble chronique associé au prurit débute généralement dans la petite enfance et se manifeste par une peau sèche, des lésions eczémateuses et une lichénification. Bien que la physiopathologie de cette affection ne soit pas complètement comprise, elle semble résulter d'une interaction complexe entre l'altération de la barrière cutanée, les facteurs environnementaux et infectieux et le dérèglement du système immunitaire. Bien évidemment, une barrière cutanée défectueuse entraîne une perte d'eau transépidermique et une pénétration accrue des allergènes environnementaux et des microbes dans la peau. ^{[118], [119]}.

- **La dermatite de contact allergique :**

La dermatite de contact allergique (DCA) est une affection cutanée inflammatoire courante, causée par une réaction d'hypersensibilité de type 4 ou de type retardé, suite au contact d'un allergène avec la peau d'un individu sensibilisé ^[120]. Les symptômes les plus courants sont le prurit, accompagnés de brûlures et de picotements. Cette affection est considérée comme l'une des maladies dermatologiques les plus courantes et la première cause de maladies professionnelles de la peau dans le monde. Généralement, la DCA se présente de manière aiguë sous la forme de papules, des plaques érythémateuses, des vésicules à sérosités claire, des bulles érythémateuses, œdémateuses ou urticariennes qui deviennent de plus en plus eczémateuses et suintantes dans les cas graves, tandis que La DCA chronique peut se manifester par une desquamation, une lichénification et une fissuration ^[121].

- **L'urticaire allergique :**

L'urticaire est une maladie allergique très courante caractérisée par des plaques érythémateuses, œdémateuses, prurigineuses et transitoires qui touchent la peau et les muqueuses. Environ 40 % des patients atteints d'urticaire présentent également un œdème de Quincke ^[122]. Elle est classée en urticaire aiguë spontanée, urticaire chronique spontanée, urticaire chronique inductible et urticaire chronique épisodique, selon la durée des symptômes et la présence ou

l'absence de stimuli déclencheurs. De nombreux facteurs tels que les infections, les médicaments, l'alimentation, les facteurs psychogènes et les pneumallergènes sont accusés d'étiologie, mais parfois, elle est idiopathique. La présentation clinique comprend des lésions cutanées sous forme de papules ou plaques rouges, prurigineuses avec un gonflement central pâle, qui disparaissent spontanément en 2 à 3 heures sans laisser de cicatrices. Cependant, certaines lésions peuvent durer jusqu'à 48 h [123, 124].

- **La conjonctivite allergique :**

La conjonctivite allergique est une inflammation de la conjonctive provoquée par une réaction allergique, caractérisée par des démangeaisons, de larmoiements et de rougeurs. Sa prévalence a considérablement augmenté dans le monde entier au cours des dernières décennies [125]. Une cause unique de cette augmentation ne peut être identifiée et les experts considèrent donc la contribution de nombreux facteurs, notamment les facteurs environnementaux comme la pollution, le tabac.... En effet, la plupart des patients souffrent d'une rhinite allergique ou d'un asthme concomitant. Il existe également des liens établis entre la rhinoconjonctivite allergique et d'autres affections atopiques, à savoir l'asthme, l'eczéma, l'allergie alimentaire. Les symptômes se représentent par des démangeaisons prononcées, un aspect laiteux de la conjonctive, un écoulement épais et filandrex, voire une hypertrophie papillaire, qui peuvent être aggravés par l'exposition à des climats tropicaux chauds et humides [126]. Les conjonctivites allergiques englobent cinq formes cliniques :

- Les conjonctivites allergiques saisonnières et perannuelles.
- La kératoconjonctivite vernale (printanière).
- La kératoconjonctivite atopique.
- La conjonctivite giganto-papillaires.
- Les réactions d'allergie de contact.

Néanmoins, cette affection peut sévèrement altérer la qualité de vie des patients, surtout s'ils ne sont pas pris en charge correctement, car ils peuvent devenir des décrocheurs scolaires, incapables de travailler à l'extérieur et parfois souffrir d'insomnie [127].

VII.1.3-Manifestations digestives :

Les manifestations gastro-intestinales se voient essentiellement dans les allergies alimentaires, la forme initiale d'allergie qui affecte les nourrissons et les jeunes enfants. La symptomatologie

digestive se caractérise par des signes non spécifiques tels que l'irritabilité, les vomissements ou les « crachats », de la diarrhée et une faible prise de poids ^[128].

VII.2-Manifestations générales :

VII.2.1-Le choc anaphylactique :

L'anaphylaxie est une réaction allergique multi-systémique grave, aiguë, qui se déclare rapidement en quelques minutes à quelques heures. La réaction est provoquée par l'activation des mastocytes et des basophiles suite à la liaison des récepteurs de la membrane cellulaire aux anticorps IgE. L'activation de ces cellules provoque la libération d'une pléthore de médiateurs à partir des granules de sécrétion tels que l'histamine, la tryptase, la carboxypeptidase A et les protéoglycanes. Ensuite, la progression de la réaction se fait vers l'activation de substances secondaires comme la phospholipase A2, puis la cyclooxygénase et la lipogénèse ainsi que l'acide arachidonique, le facteur d'activation des plaquettes et le facteur de nécrose tumorale alpha. Ces cytokines et chimiokines créent des symptômes potentiellement mortels, se traduisant par de graves manifestations respiratoires, cardiovasculaires et cutanéomuqueuses. Les signes les plus courants, on cite l'apparition soudaine d'urticaire, de prurit, de bouffées vasomotrices, d'érythème, d'œdème de Quincke (lèvres, langue, voies respiratoires, périphérie), de dysfonctionnement myocardique (hypovolémie, choc distributif ou mixte et arythmies), de rhinite, de respiration sifflante et de stridor ^[129, 130]

VII.2.2-L'œdème de Quincke :

L'œdème de Quincke ou l'angio-œdème est défini comme « un gonflement des tissus sous-cutanés et/ou des tissus sous-muqueux affectant les lèvres, le visage, le cou et les extrémités, la cavité buccale, le larynx et l'intestin ». Il devient mortel lorsqu'il touche le larynx, tandis que l'œdème de Quincke intestinal est douloureux et mime un abdomen aigu ^[131].

Ce phénomène peut être déclenché soit par les médiateurs provenant des mastocytes et des basophiles, principalement l'histamine, provoquant une urticaire et un prurit ; soit par l'activation d'un peptide vasodilatateur qui est la bradykinine. Ces médiateurs participent à l'augmentation de la perméabilité microvasculaire localisée et à l'extravasation du liquide intravasculaire ^[132]. Dans 90% des cas, il s'agit d'une réaction à médiation mastocytaire aiguë, provoquée par l'exposition à un allergène. Il s'agit d'une hypersensibilité immédiate de type I. L'œdème de Quincke peut être également une réaction aiguë à des inhibiteurs de l'ECA (enzyme

de conversion de l'angiotensine) ou une réaction chronique. Par exemple, les inhibiteurs de l'ECA peuvent directement augmenter les taux de bradykinine en diminuant sa dégradation. Cliniquement, cette condition se présente sans urticaire ni prurit avec une plus grande atteinte du visage et de l'oropharynx.^{[133], [134, 135]}.

L'œdème de Quincke peut prendre des formes héréditaires, lorsqu'il s'agit des mutations dans le gène codant pour l'inhibiteur de C1, ou des formes acquises comportant les troubles lymphoprolifératifs, auto-immuns, néoplasiques, infectieuses ou d'origine médicamenteuse.^[136]

VII.2.3-L'asthme aigu sévère :

L'asthme aigu sévère, anciennement connu sous le nom d'état de mal asthmatique, est défini comme un rétrécissement des voies respiratoires prolongé, intense et sévère ne répondant pas aux cycles répétés de thérapie bêta-agoniste. Il se présente généralement avec des échanges gazeux artériels anormaux conduisant à une hypoxémie artérielle, largement attribuée à l'inadéquation ventilation/perfusion (inadéquation V/Q).

Les infections respiratoires virales sont l'un des principaux déclencheurs de l'asthme aigu et surviennent dans environ 50 % des cas chez les adultes, et près de 80 % chez les enfants. Ainsi, l'exposition aux allergènes, en particulier les moisissures (genre *Alternaria spp*), sont également un déclencheur courant de l'asthme aigu chez les personnes sévèrement atopiques^[137].

Les signes cliniques sont l'agitation, la somnolence ou des signes de confusion, un essoufflement important au repos, une tachypnée de plus de 30 respirations par minute, l'utilisation de muscles respiratoires accessoires, une tachycardie > 120 battements par minute et pouls paradoxal. C'est une urgence médicale qui nécessite une reconnaissance et un traitement immédiats^[138].

VIII-DIAGNOSTIC D'UNE ALLERGIE :

Selon les directives de l'Académie européenne d'allergie et d'immunologie clinique (EAACI), le protocole de diagnostic recommandé pour un patient suspecté d'allergie commence par : une anamnèse complète, un examen clinique, des tests cutanés in vivo suivi d'une analyse sérique in vitro^[139]. Enfin, un médecin capable d'interpréter les résultats des tests à la lumière des symptômes du patient.

VIII.1-Reconnaissance du terrain

VIII.1.1-Anamnèse :

L'interrogatoire médical demeure un outil d'investigation totalement nécessaire en allergie. Il sert à orienter le diagnostic en recherchant : des antécédents personnels et familiaux d'atopie, l'histoire des symptômes et leurs circonstances d'apparition, notion de prise de médicaments, description de son environnement... Le but est de pouvoir faire le lien entre les symptômes évocateurs d'allergie et l'histoire clinique, afin de suspecter l'allergène potentiellement responsable des manifestations observées ^[140].

VIII.1.2-Examens cliniques :

L'examen clinique du patient est nécessaire pour évaluer si la sensibilisation est réellement associée à des symptômes allergiques évidents. Il se base sur un examen général (poids, tension artérielle) et des examens spécifiques de l'organe cible : un examen cardio-pulmonaire, un examen ORL (préciser l'état des muqueuses), un examen cutané (érythème, prurit, urticaire)...et éventuellement, une mesure de l'exploration fonctionnelle respiratoire (EFR)^[141].

VIII.2-Identification de l'allergène :

VIII.2.1-Tests cutanés

- **Skin prick test (SPT)** : Il s'agit du premier niveau d'approche pour le diagnostic de l'allergie IgE-médiée immédiate de type I. Il est fréquemment utilisé pour sa bonne spécificité et sensibilité élevées, surtout lorsqu'il est exécuté et interprété correctement. Le test consiste à placer de petites gouttes de divers allergènes sur la surface palmaire de l'avant-bras de l'individu allergique, en laissant suffisamment d'espace entre elles, puis à piquer la surface de la peau où se trouvent les allergènes, pour que les substances pénètrent dans la peau. Les mastocytes dermiques commencent à se dégranuler, entraînant la libération immédiate d'histamine et d'autres médiateurs. Ce phénomène induit une réponse cutanée, caractérisée cliniquement par une papule et un érythème environnant qui peut être mesuré afin d'évaluer le degré de sensibilité cutanée ^[58].

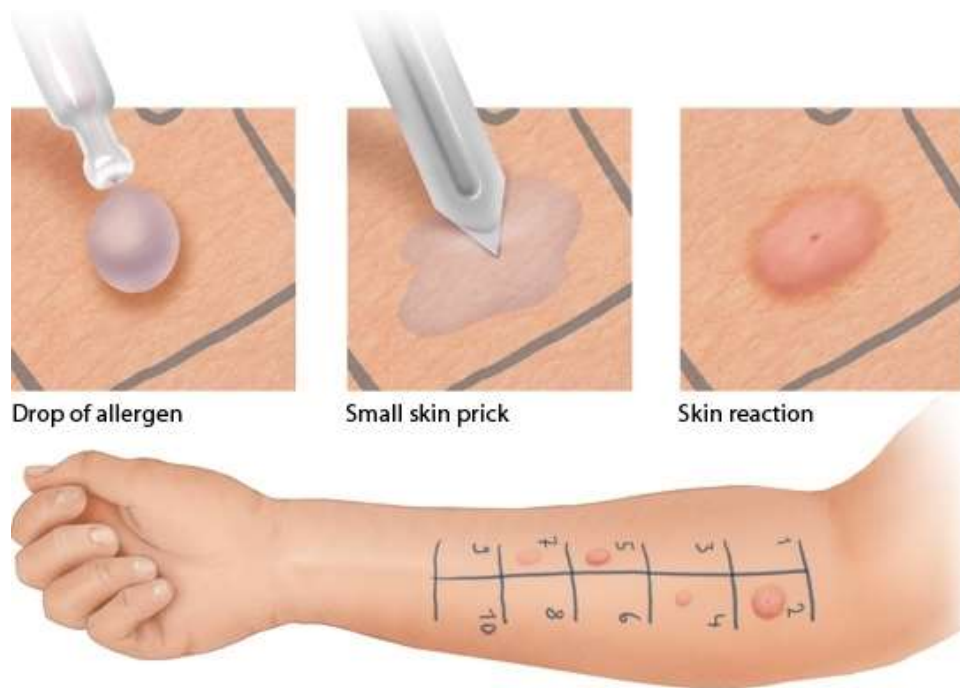


Figure 15: Les étapes d'un test cutané ^[67]

- **Patch test** : Ce test est utilisé pour les réactions d'hypersensibilité de type retardé, à médiation cellulaire, dont les symptômes ne commencent qu'un demi à trois jours après le contact avec l'allergène. Il s'agit de mettre un patch contenant l'allergène suspecté sur le dos pendant un à deux jours et de vérifier si la peau devient enflée, rouge et démange.
- **Test intradermique (IDT)** : Ce test peut être utilisé pour évaluer à la fois l'allergie immédiate médiée par les IgE et l'hypersensibilité de type retardé, en fonction du moment de la lecture. Il a une sensibilité accrue et une spécificité diminuée par rapport au prick-test. ^[142]

VIII.2.2-Test de provocation :

Dans les tests de provocation, le corps est exposé à divers allergènes afin de voir s'il y a une réaction. Si, par exemple, on suspecte une rhinite allergique, des extraits d'allergènes potentiels sont placés sur la muqueuse nasale à l'aide d'un spray nasal ou de gouttes. Si la muqueuse nasale devient enflée, avec un écoulement nasal et des éternuements, il est susceptible d'avoir une

rhinite allergique. Généralement, les tests de provocation allergénique sont utiles pour confirmer le diagnostic d'une maladie allergique sous-jacente, si les antécédents cliniques, les tests cutanés et les déterminations d'IgE spécifiques ne sont pas concluants [143].

VIII.2.3-Tests sanguins :

Après avoir établi l'histoire de la maladie, le patient suspecté d'allergie est mené à réaliser des analyses sanguines, afin d'obtenir une preuve en faveur d'un mécanisme allergique, identifier l'allergène responsable, et dans certains cas, évaluer la sévérité de la sensibilisation allergique.

VIII.2.3.1-Eosinophiles :

Un hémogramme complet et/ou une numération totale des éosinophiles dans le sang, doit être effectué avant l'administration de toute corticothérapie systémique ou d'adrénaline. L'éosinophilie sanguine est considérée comme un indicateur de la présence d'asthme.

VIII.2.3.2-Dosage des IgE :

Lorsque la symptomatologie est évocatrice d'une pathologie allergique et le facteur déclenchant est fortement suspecté, le dosage des IgE spécifiques représente le seul biomarqueur permettant de confirmer la sensibilisation biologique [140]. Toutefois, ce dosage sérique n'explore que maladies allergiques avec un mécanisme IgE-dépendant : l'hypersensibilité immédiate.

La mesure des IgE spécifiques reconnaissant les épitopes allergènes, peut être réalisée à la fois par l'utilisation de réactifs uniques (*singleplex*) ou avec un panel prédéfini d'un certain nombre de molécules à tester simultanément (*multiplex*)^[142].

Les tests d'IgE sériques sont utiles pour les patients qui ne peuvent pas arrêter leurs traitements antihistaminiques, qui ne tolèrent pas les tests cutanés ou qui souffrent de maladies cutanées pouvant interférer avec les tests cutanés [144]. En outre, ils possèdent une valeur prédictive pour la réactivité clinique dans la petite enfance, pour l'asthme, et une valeur significative pour la sélection des patients pour une immunothérapie allergénique^[145].

Combiné à des tests in vitro et cutanés, le résultat du dosage est corrélé de manière fiable avec les symptômes cliniques des allergies respiratoires et, dans une moindre mesure, des allergies alimentaires.^[146] Cependant, le dosage des IgE totales n'est pas spécifique et ne fournit que des informations brutes. ^[142]

VIII.2.3.3-Tests cellulaires :

- **Le test d'activation des basophiles (BAT) :** est un test sanguin qui mesure le degré de dégranulation des basophiles, suite à une stimulation avec un allergène ou des contrôles, par la méthode de cytométrie en flux. Le BAT peut être utilisé si les tests cutanés et les analyses des IgE spécifiques, sont ambigus ou discordants avec l'anamnèse. Cette approche a suscité un intérêt croissant au sein de la communauté scientifique et a supplanté les tests traditionnels de libération d'histamine ^[147].
- **Test de libération d'histamine :** est basé sur l'adsorption d'histamine sur des plaques recouvertes de fibre de verre. Il offre la possibilité de tester tout allergène suspecté de provoquer une allergie de type 1, mais ce n'est pas un test de diagnostic de première intention ^[68].

CHAPITRE IV :

LES ALLERGIES FONGIQUES

I-INTRODUCTION

Au début du XVIII^e siècle, bien avant que le terme « allergie » ne soit inventé par Clemens von Pirquet, l'exposition aux champignons était reconnue comme une cause potentielle de symptômes respiratoires indésirables. En 1726, Sir Floyer rapporta pour la première fois une grave crise d'asthme chez un patient qui avait visité une cave à vin où fermentait du moût. Plus de 100 ans plus tard, Blackley a décrit un catarrhe bronchique et une oppression thoracique après inhalation de spores de *Penicillium glaucum*. En 1924, Storm van Leeuwen a suggéré que les spores fongiques inhalées pouvaient causer de l'asthme ^[148].

Bien que la première observation d'allergie fongique remonte à 300 ans, l'association entre l'exposition aux champignons et l'apparition de symptômes allergiques fait l'objet de controverses depuis longtemps ^[148].

De nos jours, il existe des millions d'espèces de moisissures sur terre, mais la grande majorité de ces spores de moisissures vivent en harmonie avec les humains, provoquant rarement des maladies. Cependant, les rares espèces qui causent la maladie le font en déclenchant des allergies ou de l'asthme, ou peuvent être impliquées dans des maladies d'hypersensibilité, telles que l'aspergillose broncho-pulmonaire allergique ou la sinusite fongique allergique. On estime qu'environ 10 % de la population mondiale est allergique aux moisissures ^[149]. D'autres maladies d'hypersensibilité comprennent celles qui sont liées à des expositions professionnelles ou domiciliaires à certaines espèces de moisissures, comme dans le cas de la maladie des éleveurs de pigeons, du poumon de fermier ou de la fièvre des humidificateurs. En outre, des effets simplement irritatifs, induits notamment par les composés organiques volatils sont également décrits : fièvre d'inhalation, syndrome des bâtiments malsains. Les moisissures peuvent également être particulièrement importantes dans les infections qui surviennent chez les patients immunodéprimés. ^[150]

II-PRINCIPAUX PNEUMALLERGENES FONGIQUES

Les pneumallergènes représentent toutes substances transportées par l'air et inhalées par l'homme, déclenchant une réaction allergique. Il est clair que les spores, les conidies, les hyphes et les fragments fongiques en suspension dans l'air, sont présentes dans presque tous les environnements. Ce sont des composants atmosphériques universels, à l'intérieur comme à l'extérieur, et sont considérées comme des pneumallergènes fongiques, souvent impliqués dans les conjonctivites, des rhinites ou de l'asthme allergique.

Généralement, la concentration des spores fongiques des espèces telles que *Penicillium*, *Alternaria*, *Aspergillus*, et *Cladosporium* est assez élevée pour présenter une charge antigénique considérable aux individus exposés.^[151]

Les conidies fongiques et les composants associés sont différents de tout autre bioaérosol dans le sens où ces particules sont hétérogènes, actives, et sont en mesure de sécréter des molécules qui ont diverses propriétés pathogéniques, inflammatoires et allergiques.^[152]

Depuis longtemps, les allergènes d'*Alternaria alternata* ont été considérés comme la cause des allergies respiratoires la plus importante et ont été impliqués dans des cas graves d'arrêt respiratoire^[17].

Les allergènes majeurs ont été identifiés pour de nombreux genres de champignons représentés par 3 phyla : Zygomycota, Ascomycota et Basidiomycota (**figure 16**)

Phylum	Class	Order	Selected genera
Zygomycota	Zygomycetes	Mucorales	<i>Mucor</i> , <i>Rhizopus</i>
Ascomycota	Saccharomycetes	Saccharomycetales	<i>Candida</i> , <i>Saccharomyces</i>
		Dothideomycetes	Capnodiales
	Eurotiomycetes	Pleosporales	<i>Alternaria</i> , <i>Curvularia</i> , <i>Bipolaris</i> , <i>Stemphylium</i> , <i>Phoma</i> , <i>Epicoccum</i>
		Dothideales	<i>Aureobasidium</i>
		Eurotiales	<i>Aspergillus</i> , <i>Penicillium</i>
		Onygenales	<i>Trichophyton</i>
Sordariomycetes	Hypocreales	<i>Fusarium</i> , <i>Trichoderma</i> , <i>Stachybotrys</i>	
	Sordariales	<i>Monilia</i> , <i>Neurospora</i> , <i>Chaetomium</i> , <i>Acremonium</i>	
Basidiomycota	Leotiomycetes	Helotiales	<i>Botrytis</i>
	Microbotryomycetes	Sporidiobolales	<i>Rhodotorula</i>
	Ustilaginomycetes	Ustilaginales	<i>Ustilago</i>

Figure 16: Exemple des espèces fongiques productrices d'allergènes [9].

III- LES MALADIES ALLERGIQUES RESPIRATOIRES LIEES AUX MOISSURES

Classiquement, les réactions allergiques se distinguent par celles qui sont rares, mais quasiment spécifiques d'une exposition aux moisissures, à savoir l'aspergillose broncho-pulmonaire allergique et la rhino sinusites aspergillaires. D'autres en revanche, comme la rhinite et l'asthme, sont fréquentes, mais ne sont pas spécifiques d'une exposition aux moisissures^[16].

III.1-Asthme allergique :

L'exposition aux moisissures est un facteur de risque d'asthme, tant chez l'adulte que chez l'enfant. Selon plusieurs études scientifiques, on trouve que l'exposition précoce et répétée aux moisissures pendant la petite enfance, a été associée à un risque accru de développer un asthme allergique persistant jusqu'à l'adolescence^[153, 154]. En contrepartie, il existe des preuves que l'exposition aux moisissures au début de la vie, pourrait inhiber le développement de l'atopie et de l'asthme chez des enfants ayant des mères atopiques, voire protéger contre l'asthme et constituer une nouvelle cible de prévention. En effet, l'exposition à une plus grande diversité fongique peu de temps après la naissance a été associée à une diminution du risque de respiration sifflante et de sensibilisation aux pneumallergènes plus tard dans l'enfance.^{[155],[156]}
.[19]

Chez l'adulte, le lien entre l'exposition, la sensibilisation et les symptômes a été démontrée chez des asthmatiques sévères sensibilisés à *Alternaria*^[157].

De ce fait, l'influence des moisissures sur les mécanismes allergiques diffère probablement en fonction de la génétique de l'hôte, du milieu immunologique de l'hôte, du moment choisi et d'autres expositions. Il est donc nécessaire de réaliser plus d'études approfondies sur ce sujet pour une meilleure compréhension des interactions complexes entre l'exposition aux moisissures et les processus qui régissent les mécanismes allergiques.^[59]

En principe, les moisissures peuvent stimuler l'immunité innée ou acquise. Elles sont responsables d'une inflammation Th2 marquée conduisant à un asthme plus sévère. En plus des mécanismes immunologiques, des mécanismes toxiques peuvent également intervenir. Il n'est donc pas judicieux de réduire l'effet des moisissures, notamment dans les symptômes respiratoires, aux seuls mécanismes allergiques^[157].

III.2-Rhinite allergique :

La rhinite allergique (RA) est liée à une grande variété d'allergènes inhalés, tels que les acariens, les pollens et les moisissures. L'exposition et la sensibilisation aux allergènes fongiques peuvent favoriser le développement et l'aggravation de la rhinite allergique. Elle est souvent associée à la conjonctivite allergique et peut être considérée comme un facteur de risque d'asthme. La symptomatologie comprend une triade très évocatrice : rhinorrhée, obstruction nasale souvent bilatérale et éternuements. Cependant, les patients allergiques aux moisissures ont un type de RA cliniquement plus doux, avec une prédisposition significativement plus grande à l'asthme bronchique.^[158]

À l'inverse, certaines études ont suggéré qu'il existe une diminution possible du risque de rhinite allergique chez les personnes exposées à des composants dérivés de moisissures.^[159]

III.3-Aspergillose Broncho-Pulmonaire Allergique (ABPA) :

L'aspergillose broncho-pulmonaire allergique (ABPA) est une affection pulmonaire fongique à *Aspergillus*, fréquente chez les asthmatiques non contrôlés, les patients atteints de mucoviscidose et les patients immunodéprimés^[160]. Dans le monde, plus de 4 millions de personnes sont touchées par l'ABPA, avec une incidence élevée pendant la saison hivernale.^[161] Généralement, l'agent responsable de l'ABPA est l'espèce *Aspergillus fumigatus*, qui est une moisissure ubiquitaire, présente dans l'air. Les conidies d'*Aspergillus*, en raison de leur petit diamètre (2 à 3 micromètres), atteignent facilement les alvéoles pulmonaires et s'y déposent.^[162] Le mucus épais présent dans les bronches aériennes de ces patients, rend difficile l'élimination des spores d'*Aspergillus* lorsqu'elles sont inhalées.

Après colonisation des voies respiratoires inférieures, une réaction d'hypersensibilité se déclenche contre les antigènes d'*Aspergillus fumigatus*, médiée principalement par les cellules Th2. Cette réaction se manifeste par un bronchospasme, des bronchectasies, des infiltrats pulmonaires, une éosinophilie et des signes immunologiques d'allergie aux antigènes de l'espèce *Aspergillus*.^[163]

Normalement, un faible niveau d'IgG contre les antigènes fongiques dans la circulation et la faible quantité d'IgA antifongiques sécrétées dans le liquide broncho-alvéolaire, suggèrent que les individus sains peuvent éliminer efficacement les spores fongiques.^[164, 165] En

revanche, l'exposition des individus atopiques aux spores fongiques ou aux fragments mycéliens entraîne la formation d'anticorps IgE et IgG.

Les protéases d'*A.fumigatus* libèrent des cytokines pro-inflammatoires, comme l'IL-8, qui provoquent des lésions des cellules épithéliales et une rupture des barrières protectrices, ce qui déclenche la réaction d'hypersensibilité.

Cependant, la pathogenèse de l'aspergillose broncho-pulmonaire allergique reste incomplètement comprise.^[166]

Tous les patients souffrant d'asthme et de mucoviscidose devraient être systématiquement dépistés pour l'ABPA en utilisant les taux d'IgE spécifiques à *A. fumigatus*.^[167]

De ce fait, un diagnostic précoce et la mise en œuvre rapide d'une prise en charge adéquate sont essentiels pour prévenir les complications et/ou la progression de la maladie.^[160]

III.4-Rhino sinusites aspergillaires ou sinusite fongique allergique :

La sinusite fongique allergique est similaire à l'ABPA dans la mesure où il s'agit d'un état d'hypersensibilité localisé, résultant d'une croissance fongique dans une zone de drainage tissulaire anormal. Bien qu'initialement attribuée principalement à *A. fumigatus*, d'autres champignons, en particulier les mitosporés (anciennement connus sous le nom de Deuteromycetes ou champignons imparfaits), sont plus fréquemment impliqués (par exemple, les espèces *Curvularia* et *Bipolaris*).^[168]

Il existe presque toujours une sensibilisation allergique à plusieurs allergènes, y compris le champignon impliqué dans le sinus affecté. Les critères de cette affection ont été bien définis, et il est généralement facile de la distinguer de la sinusite chronique typique. Les critères spécifiques de diagnostic incluent un mucus éosinophile démontrant la présence de champignons non invasifs, une hypersensibilité de type 1 (antécédents, résultat test cutané positif ou test in vitro positif aux allergènes), une polypose nasale et des résultats radiographiques caractéristiques.

IV-TRAITEMENT

IV.1-Traitement général des maladies fongiques allergiques :

IV.1.1-Éviction allergénique :

C'est la première étape du traitement antiallergique après avoir identifié l'allergène en cause. L'efficacité de cette mesure dépend principalement du type de déclencheur. Afin de diminuer

le risque d'exposition aux moisissures chez les personnes sensibilisées, il faut prendre des précautions telles qu'un nettoyage régulier (ex : avec l'eau de javel) des contaminations fongiques visibles, l'élimination des sources d'humidité, la réparation des dégats d'eau, l'utilisation de matelas anti-moisissures et l'élimination des "pièges à poussière" [58].

IV.1.2-Traitement médicamenteux :

- Les antihistaminiques H1 ou les stéroïdes sont un traitement standard, souvent utilisés pour les maladies allergiques à médiation mastocytaires, en particulier pour la rhinite allergique et la conjonctivite allergique. Ces médicaments ont pour but de soulager les démangeaisons, les éternuements et l'écoulement nasal, et sont disponibles sous diverses formes, y compris les comprimés, les vaporisateurs nasaux et les injections. Les lotions ou crèmes stéroïdes peuvent être utilisées pour traiter les réactions allergiques cutanées. [88]
- Les antihistaminiques H4 sont une nouvelle cible médicamenteuse pour le traitement des maladies allergiques. L'antagoniste JNJ 7777120 est un antihistaminique H4R sélectif, largement utilisé dans l'inflammation et le prurit [68].
- Les antifongiques : les antifongiques triazolés sont les plus utilisés, ils permettent d'éradiquer les champignons.

IV.1.3-Immunothérapie spécifique aux allergènes (désensibilisation) :

L'immunothérapie spécifique aux allergènes est un traitement efficace utilisé par les allergologues et les immunologistes pour les affections allergiques courantes, en particulier la rhinite/conjonctivite allergique et l'asthme allergique induits par *Alternaria alternata* [169]. Un peu comme pour les vaccins, cette approche thérapeutique consiste à exposer les personnes à de petites quantités de l'allergène. Ici, cela se fait à intervalles réguliers en injectant l'allergène sous la peau (sous cutanée) ou en le plaçant sous la langue (sublinguale) sous forme de comprimé ou de gouttes. Il faut environ trois à cinq ans pour terminer l'immunothérapie spécifique à l'allergène [170].

IV.1.4-Traitement homéopathique :

Il n'y a actuellement aucune preuve que les produits à base de plantes ou homéopathiques peuvent aider dans le traitement des allergies. Ceci est également vrai pour l'acupuncture. [171]

IV.2-Traitement spécifique de l'aspergillose broncho-pulmonaire allergique :

L'objectif principal du traitement de l'aspergillose broncho-pulmonaire allergique est de contrôler les épisodes d'inflammation aiguë et de limiter la progression des atteintes pulmonaires.^[160]

- Les anti-inflammatoires : le prédnisolone par voie systémique, est le corticostéroïde le plus fréquemment utilisé. Il aide à soulager les symptômes, à diminuer l'obstruction des voies respiratoires, à diminuer les IgE sériques et à réduire les éosinophiles du sang périphérique. De plus, il prévient les atteintes irréversibles des poumons.
- La thérapie anti-IgE : Omalizumab, l'anticorps monoclonal humanisé recombinant anti-IgE, qui empêche la liaison des IgE au récepteur Fc-ε RI sur les mastocytes et les basophiles. C'est un médicament très coûteux et est principalement utilisé pour traiter l'asthme non contrôlé selon les directives de traitement de l'étape 4 du GINA.

Selon diverses études et cas, il s'agit d'une bonne option de rechange chez les patients atteints d'ABPA avec FK qui sont dépendants des stéroïdes et qui présentent des contre-indications aux stéroïdes. Il a également un effet d'épargne des stéroïdes et diminue les marqueurs inflammatoires systémiques ^{[15],[16]}.

Posologie : 375mg en injection SC toutes les deux semaines pendant au moins 4 à 6 mois. La posologie dépend du taux d'IgE totales sériques. Dans l'ABPA, malgré un taux élevé d'IgE, la dose de routine d'omalizumab est suffisante ^[17].

- Les antibiotiques : Pour prévenir ou traiter une surinfection bactérienne secondaire associée.
- Les antifongiques azolés par voie orale : il est recommandé d'utiliser l'itraconazole, voriconazole ou le posaconazole dans le traitement d'asthme et d'Aspergillose Broncho-Pulmonaire Allergique (ABPA) ^[172]. Ils agissent en réduisant la charge fongique, comme des agents d'épargne des stéroïdes et peuvent contribuer à diminuer les exacerbations.

V-PREVENTION

Il est tout à fait très judicieux pour les médecins, les professionnels de l'environnement et les gérants d'immeubles, de reconnaître le risque d'exposition aux moisissures, et de soutenir des

mesures préventives pour remédier aux dégâts des eaux et la contamination par les moisissures afin de protéger la santé des occupants.

1- Lutte contre l'humidité et réparation des bâtiments

La principale cause qui alimente la croissance des moisissures et d'autres microbes dans les environnements intérieurs est l'humidité. Ainsi, l'identification et la réparation des sources d'un excès d'humidité telles que l'air humide, l'intrusion ou les fuites d'eau, le remplacement rapide et complet des matériaux endommagés par l'eau, et le nettoyage de toutes les surfaces intérieures après l'assainissement, sont essentiels pour minimiser l'exposition aux moisissures et donc réduire la prévalence des maladies allergiques respiratoires ^{[19],[173]}. Il faut veiller à ce que l'infrastructure du bâtiment soit convenablement réparée afin d'empêcher l'intrusion d'eau et l'accumulation d'humidité. De ce fait, un expert en bâtiment peut être nécessaire pour identifier et réparer les problèmes du bâtiment.

L'humidité relative doit généralement être maintenue à des niveaux inférieurs à 65 % pour empêcher la croissance des moisissures ^[174]. Voici quelques mesures de prévention qui faciliteront le maintien de ce niveau d'humidité :

- Ventilez toutes sources d'humidité vers l'extérieur (ex : les douches)
- Utiliser des déshumidificateurs ou des appareils de conditionnement de l'air pour régler le niveau d'humidité.
- Si possible, isolez les surfaces froides pour éviter la condensation sur les surfaces des tuyaux, des fenêtres, des murs extérieurs, des toits et des planchers.
- Maintenir le bâtiment et ses équipements de chauffage, de ventilation et de climatisation (CVC) en bon état.
- Nettoyez immédiatement tout déversement ou inondation.
- Enlevez les taches de saletés sur les sols, les tapis et les moquettes, minimisez la quantité d'eau utilisée pour le nettoyage.
- Les tapis ne doivent pas être placés dans les fontaines à eau, les éviers, les baignoires et les douches, car les fuites et de la condensation sont susceptibles de se produire dans ces endroits.

- L'épaisseur et le type des matériaux utilisés dans la construction des sols, des murs et du toit influencent le profil thermique et donc le profil d'humidité relative dans différentes parties de la construction du bâtiment.

2-Nettoyage et contrôle des surfaces contaminées de moisissures

Le nettoyage doit être effectué avec une solution de savon ou de détergent, en utilisant la méthode de nettoyage la plus douce qui élimine efficacement les moisissures afin de limiter la production de poussière. Par exemple, pour éliminer les moisissures des surfaces non poreuses, comme les murs de douche, l'utilisation de l'eau de javel peut dénaturer et détruire les allergènes fongiques [175]. Tous les matériaux à réutiliser doivent être secs et visiblement exempts de moisissures. Il faut également envisager de nettoyer les surfaces et les matériaux adjacents aux zones de prolifération des moisissures afin d'éviter toute contamination.

L'utilisation de nouveaux matériaux de construction qui ne favorisent pas la croissance des moisissures doit être envisagée. Les peintures antimicrobiennes sont généralement inutiles après un traitement approprié des moisissures. Elles ne doivent pas être utilisées à la place de l'élimination des moisissures et d'un contrôle approprié de l'humidité, mais elles peuvent être utiles dans les zones qui sont raisonnablement dans les zones qui risquent d'être exposées à l'humidité [176].

3-Prévention des maladies allergiques liées aux moisissures :

La prévention des effets sanitaires dus à l'exposition aux moisissures peut être divisée en trois catégories [9]:

- Prévention primaire repose sur l'hypothèse que l'exposition aux moisissures augmente le risque de développer un asthme/rhinite et donc une moindre exposition peut réduire ce risque.
- Prévention secondaire consiste à réduire l'exposition aux moisissures afin de diminuer la probabilité de développer des symptômes d'asthme et/ou de rhinite.
- Prévention tertiaire : comprend les médicaments utilisés pour traiter les symptômes déjà présents.

Selon une étude américaine, la modulation du microbiote intestinal grâce aux probiotiques, pourrait représenter une opportunité thérapeutique ou préventive intéressante pour la prévention de l'asthme allergique. Cependant, il faut réaliser plus d'études sur ce sujet [172].

Par ailleurs, la vitamine D ne peut être recommandée ni comme traitement d'appoint de l'asthme ni de sa prévention. Néanmoins, son activité préventive, notamment dans l'exacerbation aiguë de l'asthme, semble prometteuse^[172].

DEUXIEME PARTIE :
ETUDE DE L'AEROCONTAMINATION
DANS LES HABITATS DE RABAT

I-INTRODUCTION

L'étude faisant l'objet de ma thèse porte sur l'impact sanitaire des moisissures du milieu intérieur sur la santé dont les objectifs principaux sont :

- Etablir un audit environnemental au domicile des patients suivis par un médecin allergologue suspectant un lien entre le problème d'allergie et son environnement domestique.
- Décrire les flores fongiques isolées par une recherche qualitative et quantitative des moisissures.

II. MATERIEL ET METHODES

II.1-Type, période et lieu de l'étude

Il s'agit d'une étude prospective descriptive sur « l'impact sanitaire des moisissures de l'environnement domestique » réalisée par le service de Parasitologie Mycologie de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V dans la région de Rabat. L'étude s'est déroulée durant l'année 2019 (Janvier à décembre).

II.2-Critères d'inclusion des patients

Il s'agit de patients enfants consultants pour problèmes respiratoires, pour qui le médecin allergologue a suspecté un lien entre l'environnement intérieur et leurs symptômes cliniques. Dans le cadre légal des études biomédicales, un consentement éclairé a été établi, traduit en arabe et signé par le médecin et le patient.

II.3-Déroulement de l'étude

L'étude s'est déroulée en plusieurs étapes :

- Discussion des cas inclus avec le médecin allergologue traitant ;
- Entretien avec les parents des enfants répondant aux critères d'inclusion, pour leur expliquer l'objectif de l'étude. Lorsqu'ils acceptent volontairement de participer à l'étude, ils signent la fiche de consentement éclairé. Par ailleurs, une fiche d'information, sur la présence de moisissures en milieu intérieur, leur est également fournie.



Impact sanitaire des moisissures de l'environnement domestique

ACCORD DU MEDECIN TRAITANT

La présence de spores fongiques dans l'air intérieur est normale ; elles sont transférées par la ventilation et véhiculées de l'extérieur par les occupants. Cependant, le développement actif de moisissures dans l'habitat est devenu une préoccupation pour les professionnels de santé. En effet, au cours des dernières années, de nombreuses études ont suggéré un lien possible entre l'exposition aux moisissures en milieu intérieur et diverses atteintes de la santé de types allergique, irritatif, toxique voire infectieux. L'évaluation de la charge allergénique environnementale chez les patients présentant des symptômes liés à des allergies respiratoires est donc essentielle pour apporter des preuves objectives confirmant l'incrimination des moisissures du milieu intérieur dans telles pathologies respiratoires.

L'objectif est de réaliser un audit environnemental au domicile de vos patients chez qui vous suspectez un lien entre le problème d'allergie et l'environnement domestique afin d'évaluer la charge allergénique environnementale, décrire les flores fongiques isolées et discuter la prise en charge des patients : Les méthodes d'éviction de l'exposition aux allergènes fongiques.

Si vous souhaitez participer au groupe de travail, merci de renvoyer cette fiche à :

Nom :

Prénom :

Adresse:

Tel :

Courriel :

En considérant que tout n'est qu'une affaire de moyen, mais aussi de disponibilité et d'implication dans le projet, merci de votre participation.

Consentement éclairé du patient ou du parent

Nom et prénom du patient :

Date de naissance :

Adresse personnelle :

Téléphone :

1. Je confirme que le Dr.m'a informé de façon détaillée sur la nature et l'objectif de cette étude scientifique et m'a remis la note destinée au patient.

2. J'ai compris les informations qui m'ont été données par oral et par écrit et j'accepte de me conformer aux exigences de l'étude, telles que décrites dans la note d'information au patient.

3. Je comprends que ma participation est entièrement volontaire et je peux me retirer de l'étude à tout moment sans en subir les conséquences.

4. Par la présente, je déclare accepter de participer à cette étude scientifique.

Ce consentement doit être signé par le patient ou le parent*

Date : signature :

*Si un patient est incapable de lire ou de signer, un témoin impartial doit être présent tout au long de la discussion du consentement éclairé et signé ci-dessus.

Déclaration du médecin ayant reçu le consentement éclairé du patient

Je soussigné(e) Dr.....déclare avoir pleinement expliqué à la personne nommée ci-dessous les détails de cette étude, telle qu'elle est décrite dans la note d'information destinée au patient.

Date :

Adresse :

Téléphone :

Signature :

الموافقة الواضحة للمريض أو ولي أمر

الاسم العائلي و الشخصي للمريض :

.....

تاريخ الازدياد :

العنوان الشخصي :

الهاتف :

1. أؤكد بأن د. أعلمني بطريقة مفصلة حول طبيعة و هدف هذه الدراسة العلمية و منحي الورقة الإخبارية الموجهة للمريض.
2. فهتمت كل المعلومات التي قدمت لي شفويا و كتابيا و أقبل أن أستجيب لمستلزمات الدراسة, كما وصفت في الورقة الإخبارية الموجهة للمريض.
3. أفهم أن مشاركتي هي عن كامل الطوعية و يمكن أن أنسحب من الدراسة في أي وقت دون أن أتحمل العواقب.
4. و عليه, أصرح بقبولي المشاركة في هذه الدراسة العلمية.

هذه الموافقة يجب إمضاءها من طرف المريض أو ولي أمره*

التاريخ : الإمضاء

*إذا كان المريض لا يستطيع القراءة أو الإمضاء, يجب حضور شاهد حيادي و نزيه طوال مناقشة الموافقة الواضحة و إمضاءها أعلاه.

تصريح الطبيب المتوصل بالموافقة الواضحة للمريض

أنا الموقع أسفله د. أصرح بقيامي بالتفسير التام, للشخص المسمى أعلاه, لكامل تفاصيل الدراسة, كما وصفت في الورقة الإخبارية الموجهة للمريض.

التاريخ:

العنوان :

الهاتف :

الإمضاء :

Fiche d'information sur la présence de moisissures en milieu intérieur

Que sont les moisissures ? Les moisissures sont des champignons microscopiques que l'on retrouve partout, à l'extérieur comme à l'intérieur des habitations, et qui regroupent de très nombreux genres et espèces. Les moisissures produisent des spores qui sont invisibles à l'œil nu et qui peuvent se retrouver dans l'air que nous respirons. Les moisissures peuvent aussi produire des substances chimiques, tels des composés organiques volatils qui donnent aux moisissures leur odeur caractéristique, ou des toxines appelées aussi mycotoxines. Pour germer et favoriser la croissance de la moisissure, les spores ont besoin d'eau en quantité suffisante (généralement plus de 70 % d'humidité), d'éléments nutritifs (principalement de la matière cellulosique = papier, carton) et d'une température appropriée (entre 10° et 40°C). Ces deux dernières conditions sont normalement rencontrées dans tout environnement intérieur.

Le principal élément conditionnant la prolifération fongique demeure donc la présence d'eau sous forme libre, d'humidité excessive dans l'air ou de condensation sur les surfaces. En milieu intérieur, on peut retrouver fréquemment les moisissures sous forme de taches sombres dans les endroits habituellement humides des habitations, tels au pourtour des baignoires, des douches et des éviers. La croissance de moisissures dans ces endroits ne constitue pas un risque pour la santé s'ils sont nettoyés de façon régulière. Par contre, la présence de moisissures dans des endroits habituellement exempts d'humidité ou derrière les structures laisse soupçonner un problème non apparent, tel une infiltration d'eau ou une condensation locale importante. Les défauts à l'origine de ces problèmes d'eau et d'humidité doivent être identifiés et corrigés rapidement pour éviter la prolifération fongique et les problèmes de santé qui peuvent s'en suivre.

معلومات أساسية حول تواجد العفونات في الوسط الداخلي

ما هي العفونات؟ العفونات هي فطريات مجهرية تتواجد في كل مكان، داخل و خارج المنازل، وتشمل العديد من الأجناس والأنواع. تنتج العفونات أبواغاً غير مرئية بالعين المجردة و التي يمكن أن تتواجد بالهواء الذي نتنفسه. كما يمكن أن تنتج مواد كيميائية كالمركبات العضوية المتطايرة التي تعطي للعفونات رائحتها المميزة، و سموماً يطلق عليها السموم الفطرية. لإنبات و نمو العفونات، تحتاج الأبواغ لكميات كبيرة من الماء (عموماً رطوبة أعلى من 70%)، لمغذيات (أساساً مواد سليلوزية : الورق والورق المقوى) و إلى درجة حرارة مناسبة (ما بين 10 و 40 درجة مئوية). هذان الشرطان الأخيران متوفران عادة في كل البيئات الداخلية.

إن العنصر الرئيسي الذي يتحكم في نمو الفطريات هو إذن وجود الماء في شكل حر، كرطوبة مفرطة في الهواء أو في تكثيف على الأسطح. داخل المنازل يمكن في أحيان كثيرة أن نشاهد العفونات على شكل بقع غامقة في الأماكن الرطبة، كحاشيات أحواض الحمامات و المصارف. نمو العفونات في مثل هذه الأماكن لا يشكل خطراً على الصحة إذا تم تنظيفها بانتظام. في حين، أن تواجدها في المناطق الخالية عادة من الرطوبة أو خلف الأثاث أمر يدفع للشك في وجود مشكل غير ظاهر، كتسرب المياه أو تكثيف كبير داخل محل السكنى. في هذه الحالة لا بد من تحديد مصدر العيوب المتسببة في هذه المشاكل من المياه والرطوبة لأجل معالجتها بسرعة منعا لنمو الفطريات و ما قد يترتب عليه من مشاكل صحية.



ROYAUME DU MAROC
HOPITAL MILITAIRE D'INSTRUCTION MOHAMMED V
LABORATOIRE DE PARASITOLOGIE MYCOLOGIE

Note d'information destinée au patient

ETUDE DE L'AEROCONTAMINATION FONGIQUE EN MILIEUX INTERIEURS.

Madame, Mademoiselle, Monsieur

Il vous est proposé de participer à une étude scientifique qui consiste en la mesure de l'aérocontamination de votre domicile aux moisissures (champignons microscopiques filamenteux). Votre Médecin allergologue discutera avec vous des modalités de participation à cette étude, il vous fournira par ailleurs toutes les informations nécessaires, n'hésitez pas à lui poser toutes les questions. **Par ailleurs, toute l'étude est gratuite, vous n'aurez rien à payer.** Si vous souhaitez participer à cette étude, **vous devez signer le formulaire de consentement éclairé** qui se trouve en dernière page de cette note d'information. **Votre participation à l'étude est volontaire et vous êtes libre de décider d'y participer ou non sans avoir à vous justifier.** Avant de prendre votre décision, il est important que vous compreniez les objectifs de cette étude.

Objectif de l'étude : Votre enfant présente une allergie respiratoire ; constat fait après examen clinique. Le but est de réaliser un audit environnemental à votre domicile pour établir un lien entre votre problème d'allergie et votre environnement domestique. Des mesures correctives vous seront proposées par la suite en concertation avec votre médecin traitant et au regard des résultats de l'audit environnemental réalisé.

Déroulement de l'étude : L'audit environnemental se déroulera en plusieurs temps : la visite du domicile, les prélèvements, le questionnaire, les conseils et les rapports. Une visite approfondie de l'habitat permettra de détecter la présence d'humidité et d'éventuels réservoirs de moisissures afin d'élaborer une stratégie d'échantillonnage. Le questionnaire permettra de noter les caractéristiques du logement, les symptômes ressentis et vos habitudes de vie. La flore fongique sera recherchée à partir de prélèvements d'air (Chambre à coucher, séjour, ...). Ces prélèvements seront réalisés par un appareil appelé Biocollecteur. Pour assurer un résultat conforme, il vous est recommandé de fermer les fenêtres 3 heures avant le début des prélèvements. Un rapport détaillé concernant notre visite et les résultats obtenus vous seront communiqués par votre médecin traitant.

Confidentialité : Toutes les informations vous concernant et recueillies durant cette étude seront traitées de façon strictement confidentielle. Seules les données anonymes seront recueillies et analysées.



المملكة المغربية
المستشفى العسكري التعليمي محمد الخامس
مختبر علم الطفيليات و الفطريات

ورقة إخبارية موجهة للمريض

دراسة التلوث الهوائي الفطري داخل المساكن

سيدتي, أنتي, سيدي.

لقد اقترحت عليكم المشاركة في دراسة علمية و التي تخص قياس التلوث الهوائي لمساكنكم بعفونات (فطريات مجهرية ليفية). طبيكم المختص في علم الحساسية سيناقش معكم كيفية المشاركة في هذه الدراسة, مقدما إليكم كل المعلومات الضرورية, لا تترددوا في أن تطرحوا عليه جميع استفساراتكم. في حين أن كل الدراسة مجانية, و لن تؤدوا شيئا. إذا أحببتم المشاركة في هذه الدراسة, يجب عليكم أن تمضوا استمارة الموافقة الواضحة في الصفحة الأخيرة من هذه الورقة الإخبارية. مشاركتكم في الدراسة طوعية و أنتم أحرار في أخذ قرار المشاركة أو عدم المشاركة دون أن تكونوا ملزمين بالتبرير. قبل أن تتخذوا قراركم, يبقى من المهم أن تطلعوا على أهداف هذه الدراسة.

هدف الدراسة: طفلك يعاني من حساسية الجهاز التنفسي, أمر أثبت بعد التشخيص السريري. الهدف إذن هو القيام بجرد بيئي لمساكنكم لإقامة العلاقة بين مشكل الحساسية لديكم و بيئة مساكنكم. إجراءات وقائية ستقترح عليكم بعد ذلك بالتنسيق مع طبيكم المعالج على ضوء نتائج الجرد البيئي المقام.

سير الدراسة : سيتم الجرد البيئي عبر عدة مراحل : زيارة المسكن, أخذ عينات, الاستفسار, النصائح ثم التقرير. زيارة معمقة للمسكن ستمكن من رصد وجود الرطوبة و المخازن المحتملة للعفونات لتحديد إستراتيجية أخذ العينات. الاستمارة تمكن من تسجيل مواصفات المسكن, الأعراض المحسوسة وعاداتكم المعيشية. البحث عن العفونات سيتم من خلال أخذ عينات من الهواء (بغرفة النوم, غرفة الجلوس,...) بواسطة جهاز يدعى Biocollecteur. و لضمان نتائج مضبوطة, ينصح بإغلاق النوافذ ثلاث ساعات قبل بداية أخذ العينات. تقرير مفصل فيما يخص زيارتنا و النتائج المحصل عليها سيتم تقديمها لطبيكم المعالج. في حين سيتم أخذ عينة من الدم من أجل البحث عن باعثي التجاوب مما سيمكن من إقامة الرابط بين العفونات التي وجدت بالهواء و باعثي التجاوب بالمصل.

الخصوصية: جميع المعلومات التي تخصكم و المحصل عليها طوال مدة الدراسة ستعالج في سرية تامة. فقط المعطيات مجهولة الاسم هي التي ستجمع و تحلل.

II.3-Déroulement de l'étude (Suite)

- Visite au domicile du patient :
 - Recueil des données démographiques, environnementales et cliniques ;
 - Réalisations des prélèvements d'air.
- L'étude mycologique est ensuite réalisée au laboratoire de Parasitologie Mycologie de l'HMIMV.
- Toutes les informations recueillies durant cette étude sont traitées d'une façon strictement confidentielle. Seules les données anonymes sont analysées ;
- Après la lecture et l'interprétation des explorations, le rapport définitif est formulé dans une fiche de résultats qui est communiquée au médecin traitant et au patient.

II.4-Recueil des données

Afin d'avoir tous les renseignements nécessaires concernant le patient, nous avons préparé un questionnaire. Il comporte une section relative à la santé et une section environnementale.

Section santé : Les questions portent sur les antécédents personnels et familiaux, recherchent l'atopie et décrivent la symptomatologie (allergique, irritative, systémique, infectieuse) en relation avec l'exposition présumée.

Section environnementale : L'enquête environnementale a pour principal objectif de fournir les informations nécessaires à l'appréciation des conditions environnementales de l'habitat du patient et qui sont susceptibles d'être en relation avec les problèmes de santé rapportés chez les occupants.

Cette enquête environnementale se fait par une inspection visuelle qui sert à confirmer l'existence de la contamination fongique. C'est un examen rigoureux des lieux afin de détecter et localiser les moisissures visibles, voire la recherche et la détection de tout signe pouvant laisser soupçonner leur présence (odeur, humidité ..., etc.), et s'il y a lieu à estimer l'ampleur de cette contamination et de l'exposition qui y est associée. Cette inspection permet ainsi, d'identifier les sites où se feront les échantillonnages d'air et de surface.

II.5-Méthodes analytiques

Schéma des prélèvements : Le prélèvement est effectué à l'aide d'un biocollecteur avec vide appliqué. Cet appareil en aspirant l'air projette les spores directement sur un milieu nutritif.

→ **Milieu de culture :**

Nous avons utilisé celui qui est recommandé dans ce genre d'étude ; à savoir la gélose à l'extrait de MALT.



Figure 17: Préparation du milieu de culture gélose agar à l'extrait de MALT en boîte de pétri (figure du laboratoire parasitologie mycologie-HMIMV)

→ **Prélèvement et ensemencement :**

Le Biocollecteur projette directement les bioaérosols filtrés sur la boîte de Pétri installée dans l'appareil et contenant le milieu de culture adéquat. Nous avons utilisé la technique d'impaction sur milieu de culture solide en boîte de Pétri. Un impacteur est constitué d'une plaque perforée d'orifices, à travers lesquels passe le flux d'air aspiré, et d'une surface de collecte où s'installe la boîte de Pétri contenant le milieu de culture approprié (**figure 18**).

Les prélèvements d'air sont réalisés par un appareil impacteur appelé Biocollecteur AES® : avec vide appliqué à 100L/min pendant une minute. L'appareil est programmé pour débiter le prélèvement après 10 min de sa mise en fonctionnement afin de permettre au préleveur de prendre les précautions nécessaires pour un échantillonnage de qualité. Nous avons recommandé aux parents de fermer les fenêtres 3 heures avant le début des prélèvements.



Figure 18: Prélèvement et ensemencement des bioaérosols par impaction sur milieu solide (gélose à l'extrait de MALT) en boîte de Pétri.

Une fois les prélèvements faits, tous les échantillons sont scellés pour prévenir la contamination ultérieure ; ils sont ensuite acheminés rapidement au laboratoire.

→ Incubation :

Pour notre étude les boîtes ensemencées sont incubées à 37°C ; vu que les moisissures du milieu intérieur sont généralement thermo-tolérantes. En outre, cette température accélère la croissance de ces espèces ainsi la lecture macroscopique va être plus rapide en 48 à 72 heures (figure 19).



Figure 19: Incubation des prélèvements à 37°C.

Etude mycologique de l'environnement domestique :

L'identification des souches isolées s'est basée sur :

- Examen macroscopique des cultures : coloration de la colonie, sa forme, sa texture, sa vitesse de croissance et la présence éventuelle d'un pigment diffusible.
- Examen microscopique : une préparation appropriée du matériel (fragment de colonie ou technique du drapeau avec du scotch) est déposée entre lame et lamelle dans une goutte de colorant (bleu lactophénol), elle est ensuite examinée au microscope (**Figure 20**). Les critères d'identification utilisés sont le filament mycélien, les fructifications (conidies) et la présence ou l'absence d'ornementations.



Figure 20: Exemple de prélèvement et préparation des fragments de colonies pour l'identification microscopique.



**Laboratoire de Parasitologie-Mycologie, Hôpital Militaire
d'Instruction Mohammed V**

Etude de l'aérocontamination
Audit médico-environnemental

Audit effectué :

Le : Heure :

Données démographiques

Nom-Prénom :

Patient N° :

Age :

Sexe : M

F

Facteurs favorisants :

Milieu scolaire
Travaux en cours
Environnement général
Antécédents familiaux
Autres

A- Section environnement :

Type de logement : Maison Appartement Etage :

Exposition au soleil : Température :

Type du plafond :

- Plâtre Placoplatre/gypse Panneaux de préfini Papier peint
 Tuiles acoustiques Planche de bois Ciment

Type de murs :

- Briques Pierres Planché de bois Papier peint

Ventilation :

- Aucune (pièce close, sans échange d'air) Naturelle (fenêtre, bouche d'aération)
 Ventilation forcée (entré et/ ou sortie) Ventilateur de plafond

Equipement(s) d'appoint en fonction dans la pièce :

- Climatiseur Déshumidificateur

Odeur de moisi : Oui Non

Grille d'inspection visuelle – Apparence des dommages et de contamination fongique :

- Aucun dommage ni contamination fongique apparent
 Rénovation récente, pièce en bon état

Observations	Plafond	Murs	Fenestration	Note	Photo
Présence de cloques ou craquelures					
Présence de gonflement					
Présence de fissures					
Présence de taches d'humidité					
Présence de taches compatibles avec des moisissures :					
• de couleur noire					
• de couleur brune					
• de couleur verte					

Pourcentage de la surface recouverte par des moisissures (présumées) :

	Quelques moisissures éparses	< 10%	< 50%	> 50%	Surface totale contaminée
Plafond					
Mur le plus contaminé					
Plancher					

A- Section santé :

Résultat du prick-test :

Allergènes							
Moisissures					Acariens	Phanères des animaux	Blattes
Mélange de moisissures	<i>Alternaria sp.</i>	<i>Aspergillus sp.</i>	<i>Cladosporium sp.</i>	<i>Penicillium sp.</i>			

- Autres :
- Atopie alimentaire :

Traitement :

- Traitement actuel :
- Mélange de désensibilisation :

Grille des manifestations cliniques :

1. Ancienneté des symptômes :
2. Est-ce que votre enfant souffre ou a déjà souffert d'une ou plusieurs des maladies suivantes ? Si oui, précisez depuis quelle année.

	Oui	Non	Depuis quelle année ?
Fièvre des foins :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Sinusite :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Asthme :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____

Eczéma : _____

Bronchite : _____

Autre maladie respiratoire, précisez : _____

Depuis quelle année ? _____

3. Est ce que votre enfant s'est absenté de l'école pour des raisons de santé depuis le début de l'année scolaire

OUI NON si oui, le nombre de jours:-----

4. Les symptômes :

Symptômes	Oui	Souvent	Tous les jours ou presque
1. Irritation ou sensation de brûlure aux yeux			
2. Rougeur yeux			
3. Démangeaisons des yeux			
4. Irritation ou sensation de brûlures à la gorge			
5. Sécrétion (chat dans la gorge)			
6. Sensation d'écoulement dans l'arrière gorge			
7. Irritation ou sensation de brûlures au nez			
8. Saignement du nez			
9. Ecoulement nasal			
10. Congestion du nez			
11. Eternuement			
12. Essoufflement plus que les enfants de son âge lors d'activité physique			
13. Toux sèche			
14. Toux avec crachat			
15. Respiration bruyante			
16. Sensation d'être fiévreux			
17. Eruption cutanée			
18. Sensation de brûlure à la peau			
19. Irritation ou démangeaison de la peau			
20. Mal de tête inhabituel			
21. Episode de nervosité ou d'irritabilité inexplicé			
22. Perte de mémoire fréquente ou importante			
23. Trouble de concentration			
24. Etourdissement			
25. Fatigue (rendement scolaire)			
26. Insomnie			
27. Somnolence			
28. Douleur musculaire ou articulaire inexplicées			
29. Diminution de la capacité physique			
36. Nausée ou vomissement			
37. Diarrhées régulières			
38. Indisposition causée par odeur chimique (parfum. vapeurs d'essence)			

Prélèvements et résultats

Site	Volume d'air	Culture	Nombre de colonies
Chambre à coucher			
Salle de bain			
Séjour			

Prélèvements de surface :

Site	Culture	Nombre de colonies
Chambre à coucher		
Salle de bain		
Séjour		

III-RÉSULTATS

III.1 Patients inclus

- 13 enfants sont inclus.
- Le sex-ratio G/F = 2.25 (9 Garçons/4 Filles).
- Les *Prick-test* sont réalisés pour 9/13 patients (61,5 %) ; dont 4 sont positifs aux moisissures ;
- L'âge moyen des enfants est de 7 ans \pm 3.1.

Tableau V: Données démographiques.

Patient	Âge	Sexe
1	5 ans 6 mois	M
2	5 ans	M
3	2 ans 9 mois	F
4	11 ans 6 mois	F
5	7 ans	M
6	5 ans	M
7	9 ans	F
8	10 ans	F
9	4 ans	M
10	11 ans	M
11	7 ans	M
12	11 ans	M
13	2 ans 6 mois	M

III.2 Facteurs favorisants → ATCD familiaux et section environnement :

Tableau VI: Antécédents familiaux et environnement extérieur

Patient	ATCD Familiaux	Espace vert Avoisinant	Courant d'air	Autres facteurs favorisant la pathologie respiratoire
1	-	+++	+++	Moins d' 1 Km d'un grand chantier de construction
2	La mère : rhinite	++++	++	Moins d' 1 Km d'un grand chantier de construction + Près de l'autoroute
3	- Mère asthmatique (en crise au cours de l'enquête) et rhinite. - Père : rhinite	++	++	-
4	Grands parents et oncles paternels avec des allergies.	++	++	Près d'une usine de ciment (2 Km)
5	Cousins avec des allergies.	-	-	-
6	- La tante : rhinite allergique	+++	+	La ville de salé : pollution !
7	Frère et sœur - grand-père maternel.	++	+	quelques chantiers de construction
8	Le père : irritation du nez quelques fois	+	+	La ville de salé : pollution !
9	La sœur et la grande mère maternelle.	+	-	-
10	Mère allergique déjà désensibilisée - grande mère maternelle	++	++	Environnement agricole et poussiéreux
11	La mère : quelques fois irritation du nez et toux.	-	-	-
12	-	++	+	Environnement poussiéreux
13	Notion de contage tuberculeux chez le père et le grand frère. La contamination moins de 3 mois	++	++	Près d'une usine de ciment (2 Km) - environnement très poussiéreux

- : Absence + : présence faible ++ : modérée +++ : Forte

Tableau VII: Environnement intérieur - Audit environnemental aux logements des patients.

Patient	Type de bâtiment	H	T°	Exposition au soleil	Etat du bâtiment – dommage apparent
1	Appartement 2 ^{ème} étage	Forte	Normale	Rare	Apparence de contamination fongique (plafond - murs) : tâches noires + peinture chaque été + Présence de tapis
2	Maison	Oui	Normale	Insuffisante	Fissures de murs à l'extérieur du bâtiment, Humidité et tâches de moisissures dans la salle de bain : disparues après une rénovation récente : ces dommages étaient associés au début des symptômes - Présence du plâtre au plafond
3	Appartement 1er étage	Oui	Normale	Insuffisante	Dommages apparents : Humidité sur le mur de la salle de bain à l'intérieur et à l'extérieur vers le séjour et le salon – Présence de tapis
4	Appartement 2 ^{ème} étage	Normale	Normale	Normale	Aucun dommage de construction apparent
5	Appartement	Normale	Normale	Normale	Nouvel appartement – Aucun dommage de construction apparent – Présence de plâtre au plafond – Présence de tapis et du bois.
6	Appartement Rez-chaussée	Oui	Froide	Rare	Odeur de moisissures – Infiltrations d'eau dans le hall, la salle de bain et la chambre à coucher – Apparence de contamination fongique de couleur noir et verte dans la salle de bain et dans la cour - Rénovation récente (2 mois)
7	Appartement	Normale	Normale	Normale	Rénovation complète de l'habitation (ça fait 1 an) : avant la mère rapporte la présence des tâches et odeur de moisissures – Présence de tapis
8	Appartement 1 ^{er} étage	Normale	Un peu chaud	Normale	Habitation en bon état sauf un petit dommage au coin de la fenêtre dû à une infiltration de pluie - Présence de plâtre au plafond
9	Appartement 3 ^{ème} étage	Normale	Normale	Normale	Aucun dommage ni contamination fongique apparente - Peinture : ça fait 4 mois – Présence du plâtre au plafond – Présence du bois
10	Maison	Normale	Normale	Normale	Quelques fissures avec quelques tâches d'humidité sur le mur de séjour - Présence de plâtre au plafond
11	Maison : Rez-chaussée	Normale	Normale	Normale	Cuisine : infiltration d'eau, contamination et odeur de moisissures ; ces dommages deviennent plus prononcés en hiver – La cuisine est ouverte sur le hall et les autres pièces
12	Maison : Rez-chaussée	Normale	Normale	Normale	Dommage apparent au plafond : infiltration des eaux de pluie

13	Appartement 1 ^{er} étage	Normale	Normale	Normale	<p>En hiver, des vastes surfaces contaminées par les moisissures de couleurs noirs dans la cuisine et dans la salle de bain se constituent suite à l'infiltration des eaux de pluies : la salle de bain est ouverte sur la chambre à coucher.</p> <p>La mère effectue de façon régulière son ménage, par conséquent aucun dommage apparent n'a été détecté au cours de l'enquête. Or la mère déclare également la présence de beaucoup de poussières filamenteuses partout dans l'habitat.</p>
----	--------------------------------------	---------	---------	---------	--



Photo 1 : Illustration de l'environnement à l'extérieur des habitats de nos patients

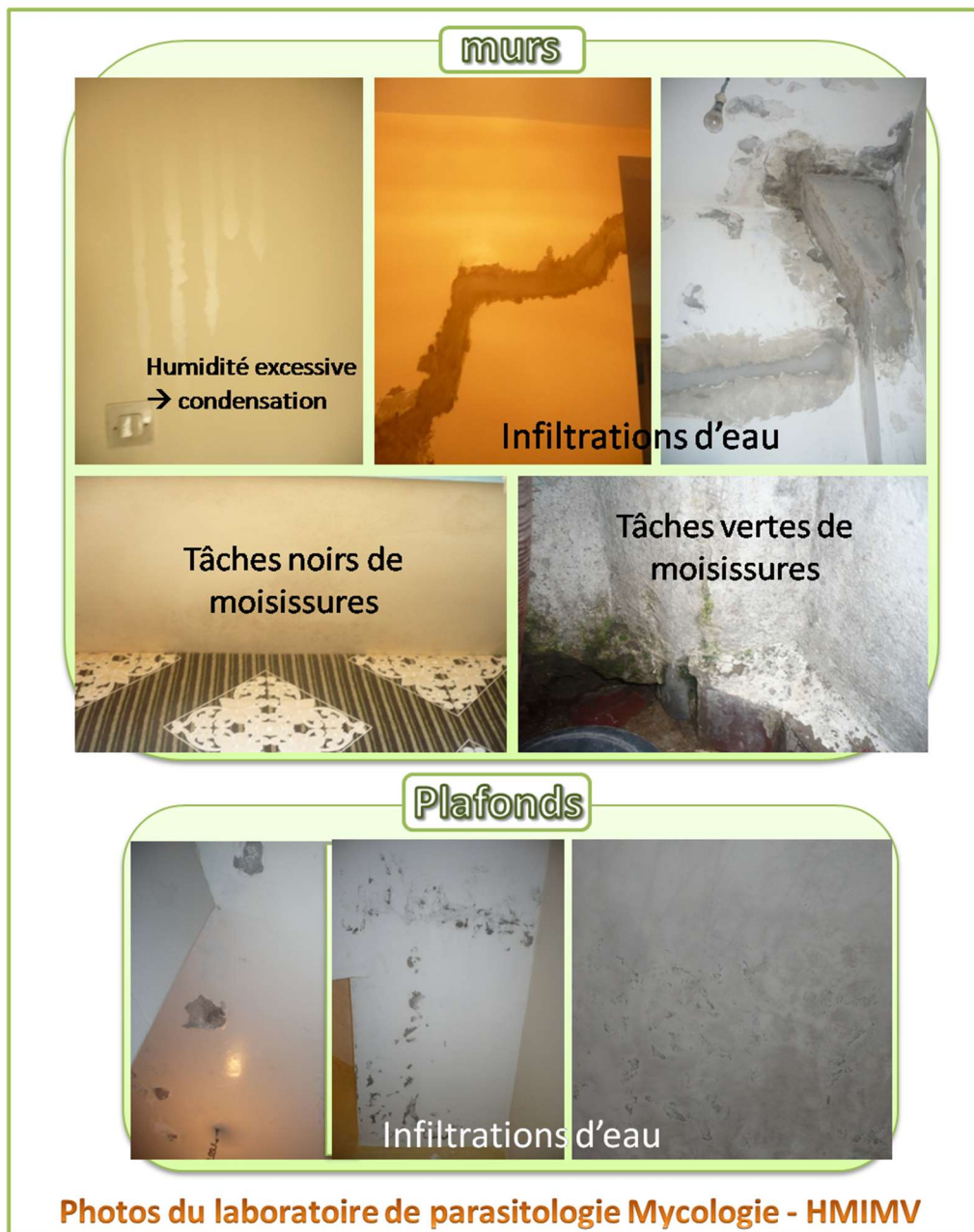


Photo 2 : Illustration des dommages aux environnements intérieurs de nos patients.

III.3-Section santé → Résultats des *prick-tests* – Symptômes - Traitements :

→ Motif de consultation pour tous les patients : Asthme

→ Résultats des *prick-tests* :

Tableau VIII: Résultats des *prick-tests*.

Patient	Allergènes						
	Moisissures				Acarie s	Phanères des animaux	Blattes
	Mélange de moisissures	<i>Aspergillus</i> <i>sp.</i>	<i>Cladosporium</i> <i>sp.</i>	<i>Alternaria</i> <i>sp.</i>			
1		+			+	+	+
2	+				+		
3		+	+	+	+		
5					+		
6	+				+		
7					+	+	
10					+		
11					+		
12					+		

Tableau IX: Les symptômes respiratoires rapportés chez nos patients.

N	Ancienneté des symptômes	conjoncti vite	Rhinite	Toux		Gène respiratoire	Bronchite	Autres
				Sèche	Crachats			
1	11 mois	+++	+++	+				
2	2 ans	+++	+++	Sèche puis productive				
3	8 mois	+++	+++			Respiration bruyante et Toux sèche en cas de crise		Irritation et prurit auriculaires
4	1 an (ATCD : à l'âge de 4ans)	++	++	+		Essoufflement lors de l'activité physique		Saignement du nez fréquent durant l'été
5	Depuis la naissance	Actuellement l'enfant se porte bien : absence de symptômes respiratoires (thérapie naturelle : miel + plantes médicinales)						
6	Depuis l'âge de 2ans et demi		++	+		Essoufflement lors de l'activité physique	++	Parfois sensation de fièvre
7	9 mois		+++			Essoufflement lors de l'activité physique		Déclenchement de symptômes par les fortes odeurs
8	1 an	+	++		+	Essoufflement lors de l'activité physique	+	
9	1 an	Symptômes respiratoires rares depuis Janvier						Adénoïdectomie

10	Dès la naissance		++	+		Essoufflement lors de l'activité physique		
11	Depuis la naissance	++	+++	+			+++	à la naissance de l'enfant, la famille a habité une maison fortement contaminée par les moisissures (plafond vert, les murs également...)
12	2 ans		++					
13	9 mois	++	++	++	++			1-Manifestation des symptômes après une infection tuberculeuse chez le père et le grand frère 2-Aphtes buccaux à répétition

Tableau X: Les autres symptômes rapportés chez nos patients.

Patient	Atopie cutanée	Fatigue et Somnolence	Nervosité	Troubles digestifs	céphalées	Irritation de la gorge
1	+					
2	+		++			
3		Se couche à 16h.	++			
4		Enfant fatigué et somnolant	++			
5						
6	+++ + sécheresse cutanée dès la naissance avec fissures et saignement dans tout le corps		+			
7	++	+	+	Nausées	++	+
8		+				
9				Nausées chaque jour avant le petit déjeuner		
10	+					
11		+	++			
12						
13	+					

III.4-Résultats de l'étude mycologique

- Nous avons réalisé 39 prélèvements d'air dans 13 logements ;
- 3 prélèvements par logement dans 3 pièces différentes : chambre à coucher – salle de bain - séjour ;

Tableau XI: Résultats des prélèvements d'air par rapport aux pièces de chaque logement.

() : Nombre de colonies par boîte de pétrie (culture du prélèvement d'air)

N° de Patient	Chambre à coucher	Salle de bain	Séjour
1	<i>Aspergillus niger</i> (5) <i>Penicillium sp</i> (6) <i>Scytalidium sp.</i> <i>Rodotorula</i> (1) <i>Levures</i>	<i>Aspergillus niger</i> (5) <i>Penicillium sp</i> (3) <i>Scytalidium sp</i>	<i>Mucor : Absidia corymbifera</i> <i>Aspergillus niger</i> (3) <i>Levures</i>
2	<i>Scytalidium sp.</i>	<i>Aspergillus niger</i> (1) <i>Scytalidium sp.</i>	<i>Curvularia sp</i> (1) <i>Scytalidium sp.</i> <i>Aspergillus terreus</i> (1)
3	<i>Aspergillus flavus</i> (3) <i>Aspergillus terreus</i> (1) <i>Scytalidium sp.</i>	<i>Aspergillus flavus</i> (7) <i>Aspergillus terreus</i> (1) <i>Scytalidium sp.</i> (6)	<i>Aspergillus flavus</i> (50)
4	<i>Alternaria sp.</i> (9) <i>Scytalidium sp.</i>	<i>Aureobasidium sp.</i>	<i>Alternaria sp.</i> (9) <i>Penicillium sp</i> (2) <i>Aspergillus niger</i> (1) <i>Scytalidium sp.</i> <i>Rodotorula</i> (2)
5	<i>Alternaria sp.</i> (5) <i>Penicillium sp.</i> (3) <i>Aspergillus niger</i> (1)	<i>Alternaria sp.</i> (4) <i>Penicillium sp</i> (7)	<i>Alternaria sp.</i> (2) <i>Aureobasidium sp.</i> (2) <i>Aspergillus niger</i> (1) <i>Aspergillus flavus</i> (1) <i>Penicillium sp</i> (1)
6	<i>Aspergillus niger</i> (2) <i>Aspergillus terreus</i> (2) <i>Penicillium sp</i> (2)	<i>Rhizopus sp.</i>	<i>Aspergillus flavus</i> (2) <i>Penicillium sp.</i> (2) <i>Aspergillus fumigatus</i> (1) <i>Aureobasidium sp.</i> (1)
7	<i>Aspergillus flavus</i> (8) <i>Aspergillus fumigatus</i> (1) <i>Aspergillus niger</i> (1)	<i>Aspergillus niger</i> (2) <i>Aspergillus terreus</i> (1) <i>Penicillium sp</i> (1) <i>Aureobasidium sp.</i> (4)	<i>Alternaria sp.</i> (2) <i>Aspergillus flavus</i> (1) <i>Aspergillus fumigatus</i> (1) <i>Aureobasidium sp.</i> (18)
8	<i>Aspergillus flavus</i> (1) <i>Penicillium sp</i> (2) <i>Aureobasidium sp.</i> (9) <i>Alternaria sp.</i> (1)	<i>Aspergillus terreus</i> (1) <i>Aspergillus fumigatus</i> (1) <i>Aureobasidium sp.</i>	<i>Alternaria sp.</i> (6) <i>Scytalidium sp.</i> (6)
9	<i>Aspergillus flavus</i> (2) <i>Aspergillus niger</i> (1) <i>Rhizopus</i>	<i>Aspergillus flavus</i> (1) <i>Rhizopus</i>	<i>Aspergillus fumigatus</i> (4) <i>Penicillium sp</i> (1) <i>Mucor sp.</i>
10	<i>Aspergillus fumigatus</i> (2) <i>Aspergillus flavus</i> (1)	<i>Aureobasidium sp.</i>	<i>Aspergillus terreus</i> (2) <i>Aspergillus niger</i> (1)

	<i>Aureobasidium sp.</i>		<i>Aspergillus flavus</i> (1) <i>Mucor sp.</i>
11	<i>Aspergillus terreus</i> (1) <i>Aspergillus niger</i> (7) <i>Aspergillus flavus</i> (3) <i>Aspergillus fumigatus</i> (3)	<i>Aspergillus niger</i> (1) <i>Aspergillus flavus</i> (5) <i>Rhizopus</i>	<i>Penicillium sp</i> (5) <i>Aspergillus niger</i> (1) <i>Aspergillus flavus</i> (1) <i>Aspergillus fumigatus</i> (1) <i>Aspergillus terreus</i> (2)
12	<i>Aspergillus fumigatus</i> <i>Scytalidium sp.</i> (3)	<i>Aspergillus niger</i> (2) <i>Aspergillus flavus</i> (1)	<i>Penicillium sp.</i> (3) <i>Mucor sp.</i>
13	<i>Aspergillus niger</i> (2) <i>Aspergillus flavus</i> (1) <i>Mucor sp.</i>	<i>Penicillium sp</i> (3) <i>Aspergillus terreus</i> (1) <i>Aspergillus flavus</i> (1) <i>Aureobasidium sp.</i> (1) <i>Rodotorula</i> (1) Autres levures	<i>Aspergillus niger</i> (1) <i>Aspergillus flavus</i> (1) <i>Scytalidium sp.</i>

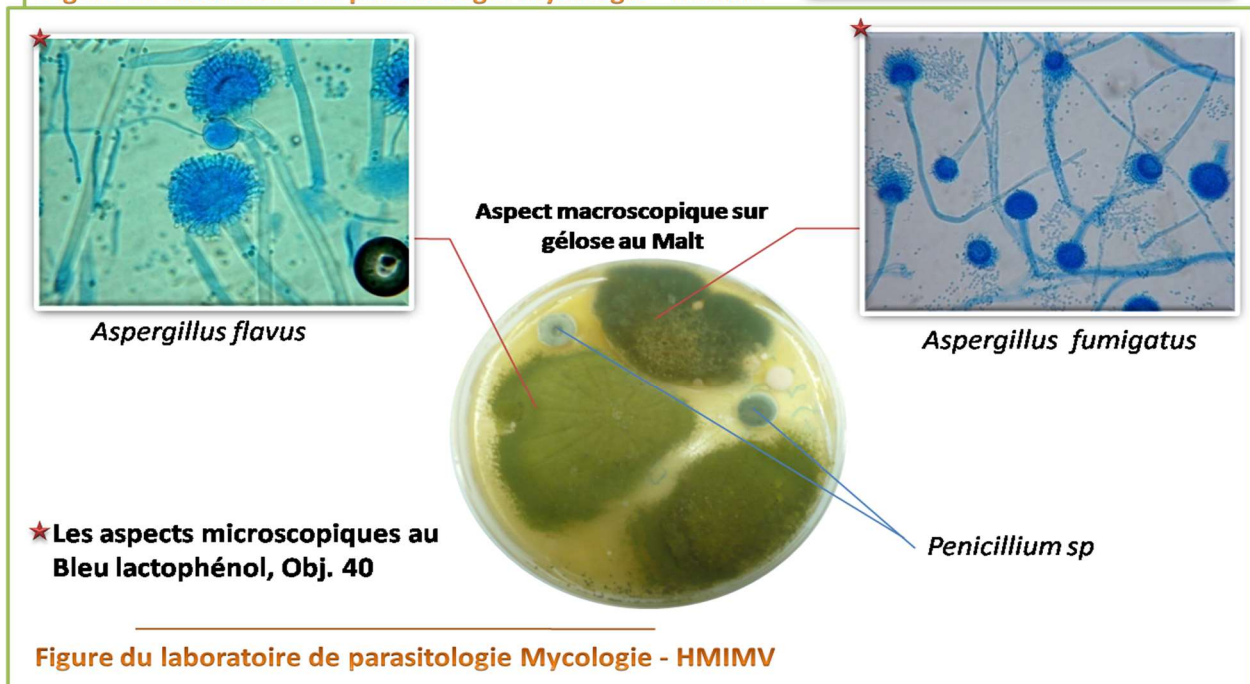
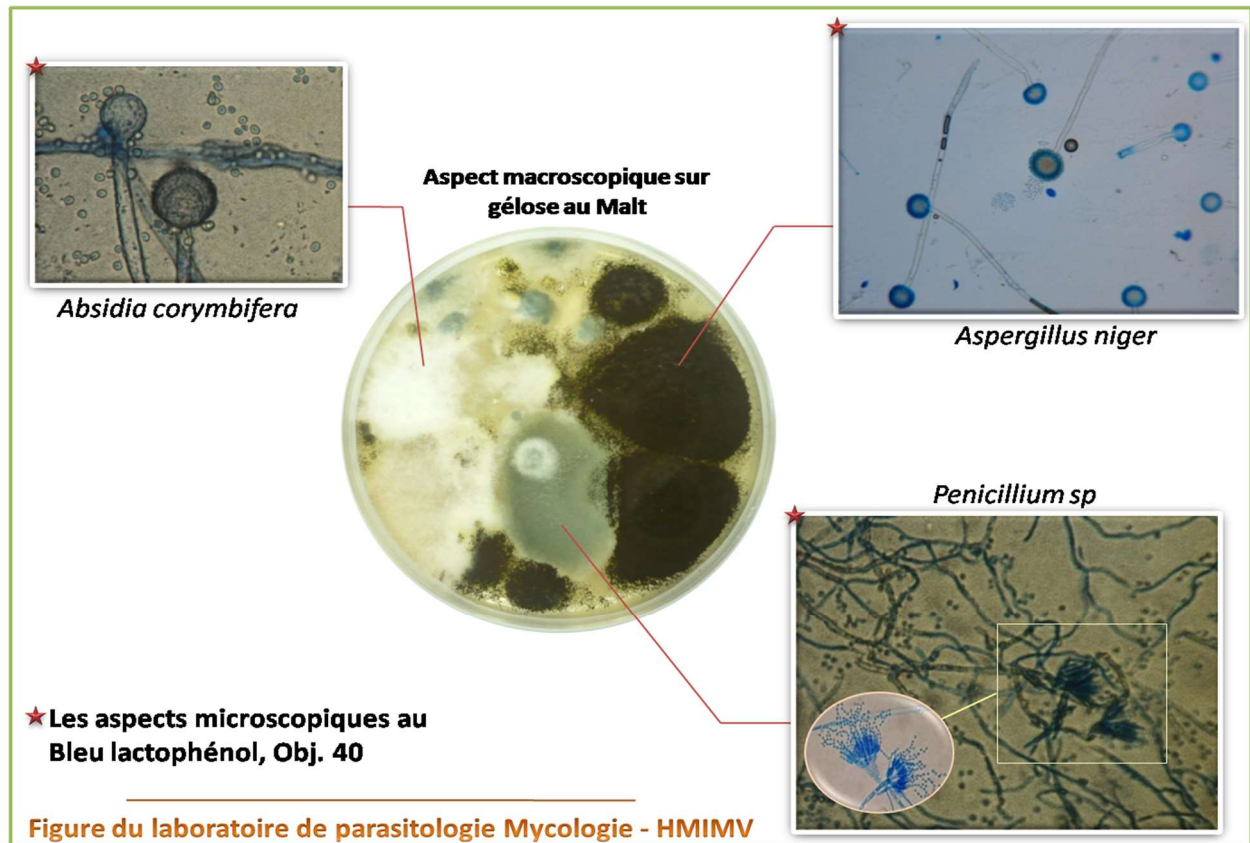


Figure 21: Illustrations macroscopiques et microscopiques de certains genres et espèces de moisissures rencontrés dans notre étude

Tableau XII: Fréquence des différents genres et espèces de moisissures retrouvées dans l'air des logements.

Les moisissures Retrouvées		/ au total des logements		/ au total des prélèvements		/ aux prelev dans les chambres à coucher		/ aux prelev dans les salles de bain		/ aux prelev dans les séjours	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
<i>Alternaria sp.</i>		4	30.76 %	8	20.51 %	3	23.23 %	1	7.7%	4	30.76%
<i>Aspergillus flavus</i>		10	76.92 %	19	48.7%	7	53.84 %	5	38.46 %	7	53.84%
<i>Aspergillus fumigatus</i>		7	53.84 %	9	23.07 %	4	30.77 %	1	7.69%	4	30.76%
<i>Aspergillus niger</i>		11	84.61 %	18	46.15 %	7	53.84 %	5	38.46 %	6	46.15%
<i>Aspergillus terreus</i>		8	61.54 %	10	25.64 %	3	23.08 %	4	30.76 %	3	23.08%
<i>Aureobasidium sp.</i>		7	53.84 %	10	25.64 %	2	15.38 %	5	38.46 %	3	23.08%
<i>Curvularia sp</i>		1	7.7%	1	2.56%	0	0%	0	0%	1	7.7%
Les mucorales N= 7 53.85%	<i>Absidia corymbifera</i>	1	7.7%	1	2.56%	0	0%	0	0%	1	7.7%
	<i>Mucor sp.</i>	4	30.76 %	4	10.25 %	1	7.7%	0	0%	3	23.08%
	<i>Rhizopus sp.</i>	3	23.08 %	4	10.25 %	1	7.7%	3	23.08 %	0	0%
<i>Penicillium sp.</i>		10	76.92 %	14	35.89 %	4	30.77 %	4	30.77 %	6	46.15%
<i>Scytalidium sp.</i>		7	53.84 %	12	30.76 %	5	38.5%	3	23.08 %	4	30.76%
<i>Rodotorula et autres levures</i>		3	23.08 %	4	10.25 %	1	7.7%	1	7.7%	2	15.38%

/ : Par rapport prelev : Prélèvements

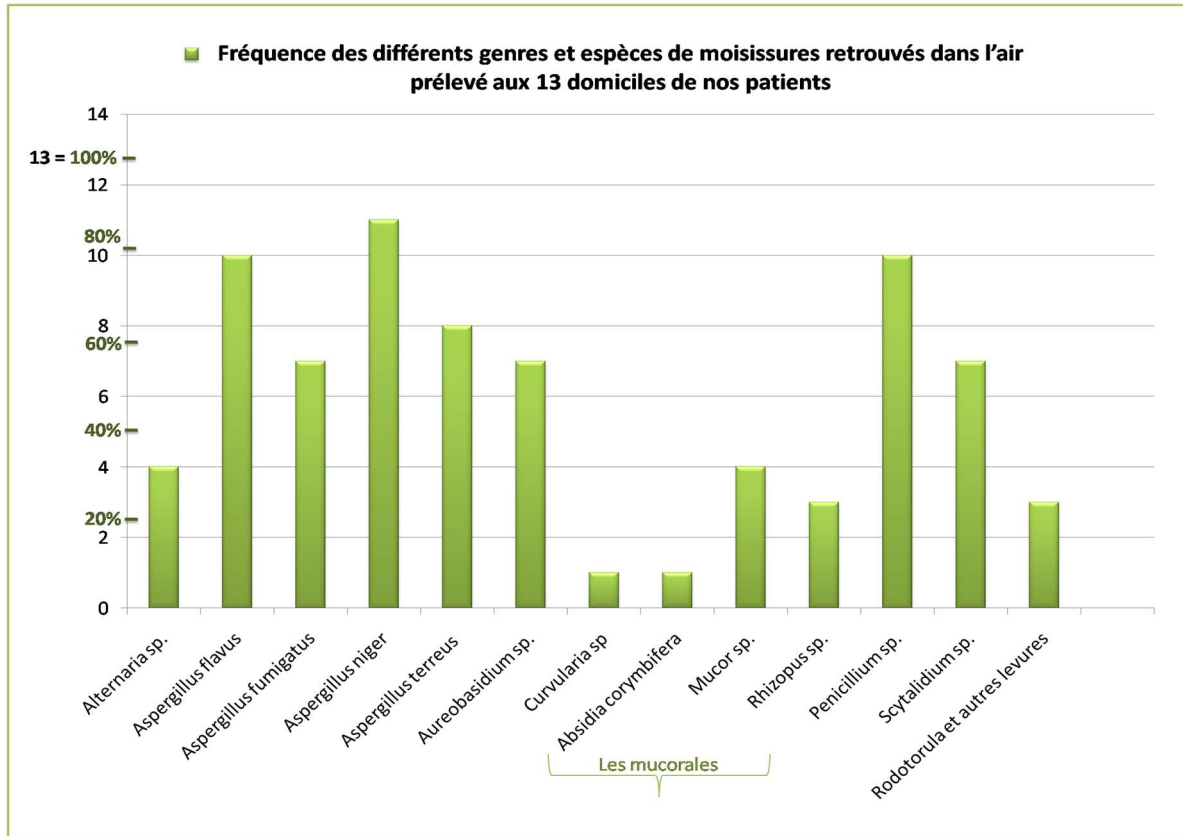


Figure 22: Fréquence des différents genres et espèces de moisissures retrouvées dans l'air prélevé aux domiciles de nos patients.

Cependant la distribution des genres se résume comme suit :

1. *Aspergillus* est présent en moyenne dans 100% des foyers ;
2. *Penicillium* est présent dans 76.92% des foyers ;
3. Les mucorales sont présentes en moyenne dans 53.85% des foyers ;
4. *Aureobasidium* est présent dans 53.84% des foyers ;
5. *Alternaria* est présente dans 30.76% des foyers ;
6. *Curvularia sp* est présent dans 7.7% des foyers.

Concernant l'écologie retrouvée dans les habitations, elle est dominée par *Aspergillus flavus* qui représente 19,39% des isollements suivi d'*Aspergillus niger* avec 18.37% des isollements (figure 7).

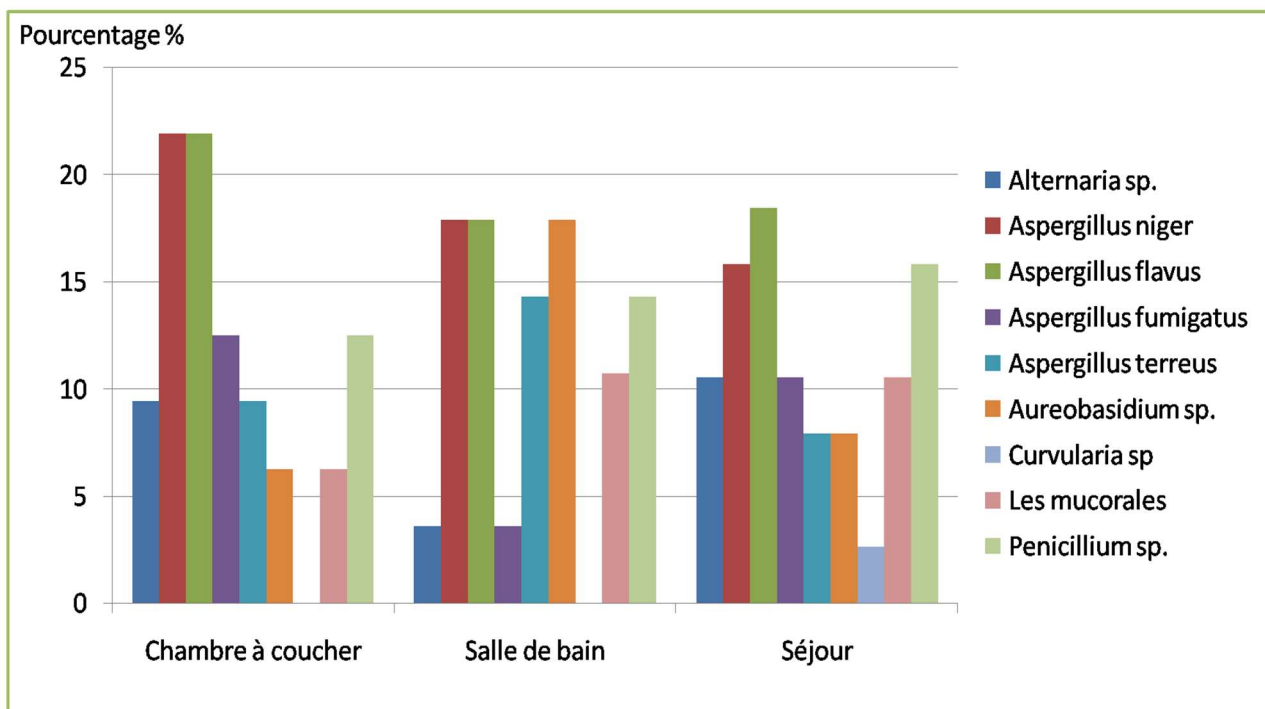


Figure 23: Pourcentage des différents genres espèces de moisissures retrouvés dans l'ensemble des 39 prélèvements d'air effectués aux habitats des patients.

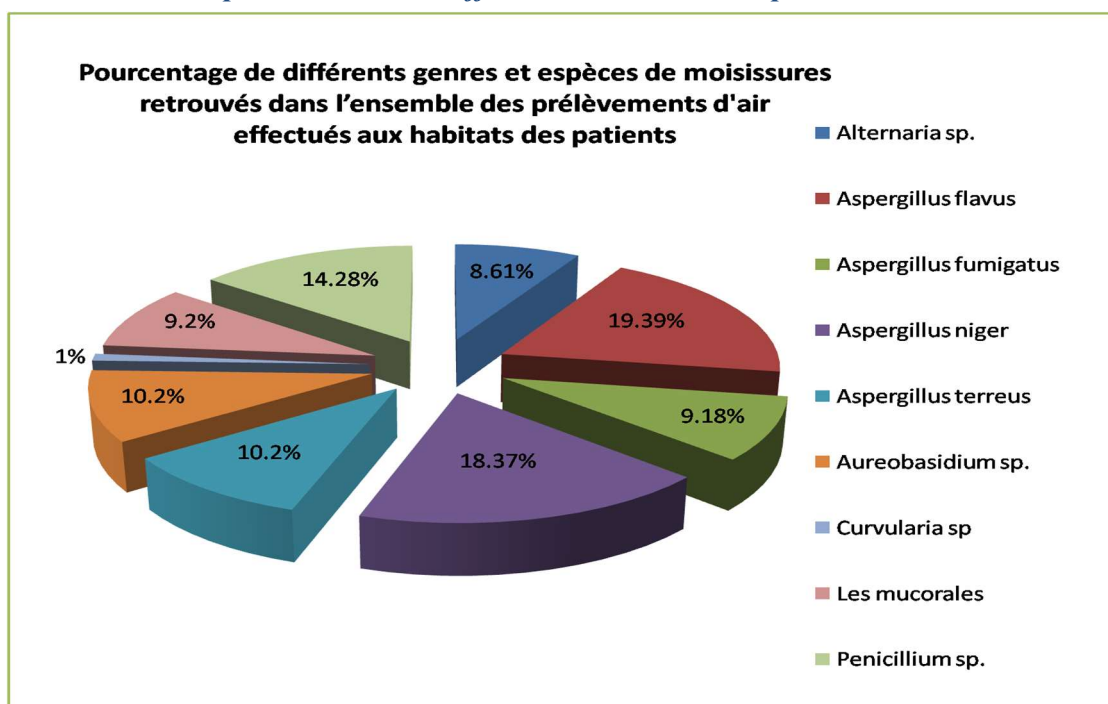


Figure 24: Pourcentage des différents genres et espèces de moisissures retrouvés dans l'air des logements des patients par rapport aux sites du prélèvement.

IV-DISCUSSION

L'objectif principal de notre étude, est de pouvoir établir un lien entre l'exposition aux moisissures du milieu intérieur et leurs effets sur la santé des occupants. Pour ceci, on a inclus 13 enfants, dont 9 garçons et 4 filles (sex-ratio G/F : 2.25), avec une fourchette d'âge allant de 2 ans et 6 mois, jusqu'à 11 ans et 6 mois, souffrant tous d'un asthme diagnostiqué par leur médecin allergologue.

Les données démographiques, environnementales et cliniques ont été recueillies auprès de chaque patient, à travers des questionnaires à remplir. Des prick-tests pour les pneumallergènes fongiques (*Alternaria sp*, *Cladosporium sp*, *Aspergillus sp* et un mélange de moisissures) ont été pratiqués chez 9 sur 13 des patients, avec des extraits standardisés. Ces pneumallergènes sont actuellement recommandés pour le diagnostic des allergies respiratoires. Les autres pneumallergènes testés étaient les acariens, les blattes et les phanères des animaux.

On a réalisé également 39 prélèvements d'air dans 13 logements : 3 prélèvements par logement dans 3 pièces différentes : chambre à coucher – salle de bain – séjour. Une inspection préalable des lieux par des experts a été faite pour identifier les sites contaminés où s'effectuèrent les prélèvements d'air. Ces derniers sont effectués tout en respectant rigoureusement les précautions d'échantillonnage, de conservation et de transport, afin d'obtenir des échantillons d'air les plus représentatifs possible. L'impacteur utilisé pour l'échantillonnage d'air est le Biocollecteur AES avec vide appliquée, projetant directement les aérosols microbiens filtrés sur la boîte de pétri, en utilisant comme milieu de culture : la gélose à l'extrait de MALT. Ensuite, les boîtes de Pétri impactées sont incubées pour un dénombrement des colonies au 4^{ème} puis au 7^{ème} jour. Les échantillons d'air ont été cultivés à une température de 37 °C afin de se limiter aux espèces capables de germer in vivo. Les systèmes par impactation en milieu solide sont les plus utilisés et facile à réaliser. Ils permettent de qualifier et de quantifier la contamination microbiologique en Unités Formant Colonie par volume d'air (UFC/m³). En revanche, cette méthode présente quelques limites : Premièrement, la durée d'échantillonnage relativement courte 100L/min, ne couvrant pas les variations temporelles et saisonnières des contaminations d'air. Deuxièmement, les éléments fongiques non viables ne sont pas détectés par la mise en culture, sachant qu'ils peuvent avoir des

propriétés toxiques, irritantes ou allergisantes pouvant entraîner des effets sanitaires chez les personnes exposées [177]. Par conséquent, une étude moléculaire des champignons non identifiés sera effectuée dans une prochaine étude afin de couvrir l'ensemble des éléments fongiques présents dans les foyers des patients.

1. Les caractéristiques de la population :

➤ Le choix d'inclusion des enfants asthmatiques :

Actuellement, environ 40% de la population mondiale souffre d'un trouble allergique, en l'occurrence l'asthme, qui est considéré comme la maladie allergique la plus documentée [63]. Il existe d'énormes différences dans la prévalence de l'asthme infantile entre les pays et les continents, et il ne fait aucun doute que la prévalence de l'asthme a fortement augmenté au cours des dernières décennies dans le monde entier. Au Maroc, sa prévalence chez l'enfant est environ 10% à 15% avec une augmentation croissante. C'est la maladie chronique la plus fréquente en pédiatrie [178].

L'asthme, en tant que maladie complexe, a un large éventail de déterminants potentiels allant de la génétique au mode de vie et aux facteurs environnementaux. Ces derniers, sont indispensables pour expliquer les différences régionales et la tendance générale à l'augmentation de la prévalence de l'asthme.

Parmi les conditions environnementales, les facteurs intérieurs présentent un intérêt particulier car les enfants passent plus de 80 % de leur temps à la maison et se retrouvent donc exposés couramment à de multiples allergènes notamment les moisissures [179].

Par conséquent, les enfants deviennent plus susceptibles de développer des pathologies comparés au reste de la population. Ce risque est conditionné par leur état physiologique ou leur statut immunologique [167].

La prédominance masculine retrouvée dans notre étude est partagée par la plupart des auteurs. Ces derniers expliquent que dans une population pédiatrique, les garçons souffrant d'un asthme allergique présentent une réaction inflammatoire et des taux d'IgE sériques plus élevés que les filles. Ceci dit, ils présentent également une dysanapsie, qui signifie une inadéquation du calibre des voies aériennes par rapport à la taille totale des poumons, ce qui les rendent plus susceptibles de présenter des symptômes d'asthme que les filles [181]. Cependant, la puberté a une forte

influence sur la progression des symptômes chez les deux sexes. Selon l'étude CAMP (Childhood Asthma Management Program), l'augmentation de la prévalence de l'asthme chez les filles, coïncide avec le début de la puberté^[182].

➤ *L'atopie familiale :*

L'atopie est définie comme étant la prédisposition génétique à produire d'une manière excessive des anticorps anti-immunoglobuline E (IgE), suite à l'exposition à un allergène commun, conduisant à une réaction d'hypersensibilité.

Dans notre étude, 11 sur 13 enfants ont au moins un de leurs proches souffrant d'une maladie allergique (asthme/rhinite allergique). En réalité, l'asthme bronchique allergique et la rhinite allergique sont les manifestations les plus courantes de l'atopie familiale [183]. Selon l'étude Prediction of Allergies in Taiwanese CHildren (PATCH), environ la moitié (46,3 à 50,4 %) des enfants asiatiques à Taïwan atteints de maladies allergiques sont attribuables à l'atopie. D'autant plus, l'asthme atopique chez les enfants asiatiques était significativement plus élevé chez les garçons que chez les filles^[184].

Concernant l'incidence de l'atopie sur les effets des moisissures, de nombreuses études ont réalisé des analyses dans le but de rechercher une relation entre « asthme et moisissures » en fonction des antécédents personnels ou familiaux. Par exemple, dans une étude cas-témoins basée sur une cohorte en 2008, les auteurs suggèrent que l'interaction entre l'atopie parentale et l'exposition aux moisissures, peut jouer un rôle dans le développement de l'asthme infantile [odds ratio ajusté (aOR) 3.29, 95% CI 2.19–4.94]. C'est-à-dire que les enfants dont les parents avaient une maladie atopique et une exposition aux moisissures sont plus aptes à développer un asthme^[185].

➤ *Le prick test :*

Le prick-test est un test cutané simple, peu invasive et fiable. C'est un outil de diagnostic sensible et essentiel pour détecter la sensibilisation aux moisissures^[186].

Pour les maladies allergiques IgE-dépendants de type I, telles que l'asthme allergique ou la rhinoconjonctivite allergique, les tests cutanés sont toujours considérés comme l'approche de première intention pour indiquer la présence d'anticorps IgE spécifiques d'allergènes à la surface des mastocytes de la peau du patient sensibilisé^[187]. En revanche, la précision de ces tests dépend d'un large éventail de facteurs, notamment la puissance et la teneur en l'allergène,

l'état de la réactivité cutanée, la médication des patients...

En effet, la sensibilisation aux moisissures est associée à une diminution de la fonction pulmonaire et à une augmentation de l'hyperréactivité des voies respiratoires chez les enfants asthmatiques^[188].

Au Maroc, la sensibilisation aux moisissures est non négligeable et constitue un facteur de mauvais contrôle de l'asthme. Elle doit être systématiquement recherchée devant tout asthme sévère^[189].

En plus des moisissures, nous avons également inclus un prick-test aux acariens, aux blattes et aux phanères des animaux puisqu'ils peuvent être responsables des effets respiratoires observés chez nos patients.

D'après les résultats de notre étude, les prick-tests sont positifs pour les acariens chez tous les patients qui l'ont effectué, puis positifs pour au moins une moisissure chez 4/9 des patients avec une prédominance masculine 75%. Concernant les prick-test aux blattes et aux phanères des animaux, seuls les patients 1 et 7 y présentent une sensibilité.

D'après la littérature, l'exposition aux moisissures n'est pas toujours cohérente avec le taux de sensibilisation. Les moisissures peuvent généralement avoir un taux de sensibilisation inférieur à celui des autres aéroallergènes, bien que des moisissures à l'intérieur soient présentes toute l'année^[188].

Il y a deux explications possibles pour ce faible taux de sensibilisation aux moisissures. Tout d'abord, les espèces de moisissures incriminées dans la pathologie du patient, ne font pas partie des panels de tests cutanés disponibles dans le commerce. Deuxièmement, bien que non prouvé, il est possible que l'exposition aux moisissures puisse contribuer à l'asthme par des mécanismes non allergiques^[190].

2. La recherche qualitative des moisissures :

Durant l'inspection visuelle des domiciles des patients, on a pu repérer plusieurs indicateurs prouvant une éventuelle contamination fongique des lieux par les moisissures, tels que : les **dommages liés aux dégâts des eaux**, la perception d'une **odeur de moisi**, la présence des **tâches d'humidité** et de **moisissures visibles** sous forme de filaments de couleurs noires ou vertes, sur les plafonds et les murs des différentes pièces de l'habitat.

Les **moisissures** sont des champignons qui se développent en filaments multicellulaires appelés

hyphes. Ce réseau d'hyphes qui se forme lors de la germination des moisissures est appelé mycélium et constitue la partie végétative visible d'une moisissure.

En outre, l'apparition de **couleurs** qui sont des pigments organiques sur les surfaces moisies, correspond à un certain stade de développement des moisissures avec la production de spores qui se dispersent dans l'air.

L'**humidité** intérieure est un facteur déterminant de l'exposition à plusieurs contaminants biologiques potentiels, tels que les acariens, les moisissures et les bactéries. En particulier, les **moisissures** sont toujours présentes dans les bâtiments humides et leur émergence est principalement conditionnée par l'humidité, la température ambiante et le substrat. D'autres facteurs influents sont l'oxygène, les valeurs de pH, la lumière et la rugosité de la surface des matériaux ^[191].

La **croissance des moisissures** dans un bâtiment représente une source importante de polluants intérieurs, tels que les spores, les cellules, les fragments d'hyphes, les composés organiques peu volatils et les mycotoxines.

L'**eau libre ou l'excès d'humidité** est un facteur indispensable pour la prolifération fongique à l'intérieur des bâtiments. Les phénomènes relatifs à la présence d'**humidité** dans les environnements intérieurs sont causés principalement par les **dégâts des eaux et la vapeur d'eau** générée à l'intérieur du bâtiment. Dans les climats modérés et chauds, la prévalence des dégâts des eaux et de l'exposition à l'humidité est estimée entre 10 et 60 % [192]. Les genres *Penicillium* et *Aspergillus* sont classiquement les plus associés aux dégâts des eaux d'intérieur ^[193].

La majorité des dommages existants au domicile de nos patients sont dus à des **infiltrations des eaux de pluies**, provenant des murs fissurés, des fuites de canalisations enterrées ou du vieillissement des joints. Ces dommages deviennent de plus en plus prononcés en hiver, principalement en raison d'une **aération/débit de ventilation insuffisants** (fenêtres fermées toute la journée), surtout dans la cuisine où se condense la vapeur d'eau provenant de la cuisson des aliments sur les surfaces froides de la pièce (dont la température est inférieure au point de rosée). Les différences de concentration de **vapeur d'eau** peuvent entraîner sa migration dans la construction du bâtiment (au sein des matériaux poreux). Par conséquent, ceci accroît encore l'humidité, favorisant ainsi le développement de moisissures et d'acariens.

D'autres sources de **vapeur d'eau** à l'intérieur comprennent les humains et les animaux domestiques (souffle et sueur expirés) et des facteurs liés au mode de vie des occupants tels que la douche, la lessive et le nettoyage.

Ainsi, les foyers où **l'exposition au soleil** est rare ou insuffisante, présentent également une humidité forte par les phénomènes de condensation.

L'odeur de moisi provient des composés organiques volatils (COVm) émis par les moisissures. La perception de cette odeur caractéristique est le signe d'une contamination récente à l'intérieur du domicile, même si celles-ci ne sont pas apparentes. La production de COVm peut être influencée par le type d'espèce, les conditions environnementales et au type du matériau sur lequel se développe la moisissure.

Les conditions de **température** doivent être également considérées en parallèle puisqu'elles influencent le spectre des espèces fongiques et leurs concentrations dans l'environnement. La température est normale dans 85% des domiciles : la plupart des moisissures d'intérieurs sont mésophiles et nécessitent une température ambiante afin de croître. De plus, certaines espèces d'*Aspergillus* sont capables de résister à des températures élevées (thermo tolérantes) et à une faible disponibilité en eau, d'où leur présence dans 100% des foyers.

De ce fait, la température est rarement un facteur limitant la prolifération des moisissures à l'intérieur. Tant que l'humidité et l'accessibilité aux nutriments sont suffisantes, la plupart des moisissures germeront facilement.

La nature des **matériaux** permet également de prédire la croissance des moisissures. Les tapis^[194], les matériaux en bois et les substrats bio-utilisables comme les papiers peints et le plâtre constituent des supports propices au développement de moisissures. Ces matériaux disposent de conditions environnementales favorables, à savoir une **teneur d'eau** supérieur à 70% et une source importante de nutriments fournis par le matériau lui-même ou par son encroûtement^[195]. De plus, les particules fongiques peuvent être remises en suspension dans l'air par les perturbations mécaniques et les activités des occupants. Cela arrive que lorsque ces matériaux, en particulier les **tapis**, deviennent surchargées d'une quantité importante de poussière et de matière fongique, comme le suggèrent les résultats de plusieurs études expérimentales^[196].

Malgré que **le type du bâtiment** ne montre aucune particularité objective dans notre étude, la nature de la conception du bâtiment peut être une source d'humidité. L'épaisseur et le type des

matériaux utilisés dans la construction des sols, des murs et du toit influencent le profil thermique et donc le profil d'humidité relative dans différentes parties de la construction du bâtiment. La construction durable des bâtiments (l'écoconstruction), telles que l'augmentation de l'isolation et de l'étanchéité à l'air, améliorent l'environnement thermique, mais peuvent accumuler l'humidité intérieure et augmenter les risques de développement des moisissures, en raison d'une ventilation insuffisante ^[191]. Cependant, la construction des bâtiments varie d'un pays à l'autre en fonction de la zone climatique ^[197].

De nombreuses études ont démontré que les indicateurs d'exposition aux moisissures comme les **dégâts des eaux**, l'**odeur de moisi**, les **tâches d'humidité** et de **moisissures visibles** peuvent être impliqués dans l'apparition de l'asthme ou d'autres manifestations respiratoires chez l'enfant :

- ✓ Selon une cohorte prospective d'enfants suivis pendant six ans, l'exposition à une **odeur de moisi** augmente le risque de survenue d'asthme. Les auteurs confirment également l'existence d'une relation positive entre l'**humidité** du domicile, la **présence de moisissures** et le risque de développement de symptômes asthmatiformes ^[198].
- ✓ Une méta-analyse menée dans le cadre d'ENRIECO sur 31 742 enfants européens, considère l'exposition des jeunes enfants aux **moisissures visibles** comme un facteur étiologique important dans le développement de l'asthme ou de l'allergie chez l'enfant^[199]. Cependant, même s'il y a des moisissures visibles, si un patient présente un résultat négatif au test cutané ou aux IgE spécifiques aux moisissures, il est probable que ses symptômes soient dus à un autre allergène, très probablement les acariens^[200].
- ✓ Une cohorte de naissance finlandaise sur 398 enfants ayant 5 mois (en moyenne) puis suivis jusqu'à l'âge de 6 ans, a démontré que les dommages causés par **l'humidité et les moisissures visibles** pendant la petite enfance dans les principaux lieux de vie de l'enfant (la chambre de l'enfant (OR ajusté : 4,82 [IC à 95 % : 1,29–18,02]) et dans le salon (OR ajusté : 7,51 [IC à 95 % : 1,49–37,83]) étaient associés au développement de l'asthme. Cette étude a prouvé également que les associations avec l'asthme étaient toujours plus fortes dans la première partie du suivi et chez les

enfants atopiques. Cependant, aucune association cohérente n'a été trouvée entre les dommages dus à l'humidité avec ou sans moisissures et la sensibilisation atopique [201].

- ✓ En accord avec les résultats de l'étude précédente, une cohorte de naissance suédoise (BAMSE) sur 3798 enfants, montre que l'exposition à la **moisissure ou à l'humidité** pendant la petite enfance augmente le risque d'asthme et de rhinite jusqu'à l'âge de 16 ans, en particulier pour les maladies sans sensibilisation aux IgE. L'exposition précoce à **la moisissure visible ou à l'humidité** semblait particulièrement associée à l'asthme persistant pendant l'adolescence^[154].
- ✓ Dans un essai prospectif, randomisé et contrôlé, 62 enfants asthmatiques, âgés de 2 à 17 ans, vivant dans des **maisons moisies**, ont bénéficié des réparations domestiques notamment la réduction des infiltrations d'eau, l'élimination des matériaux de construction endommagés par l'eau et la réparation du système de chauffage/ventilation/climatisation. Le résultat de ces interventions ont conduit à une réduction significative des jours de symptômes et moins d'exacerbations, y compris des visites aux urgences et des hospitalisations. Bien qu'il soit possible que des réductions des expositions non fongiques puissent expliquer ce résultat, les interventions de cette étude n'ont pas entraîné une diminution de l'exposition aux acariens, aux cafards, aux souris, aux rats ou aux endotoxines^[202].
- ✓ Des études de méta-analyses ont conclu que l'exposition aux moisissures visibles et à des spores de moisissures augmentent le risque des troubles respiratoires allergiques chez les enfants. Ces conclusions sont conformes aux critères d'évaluation de Bradford Hill. Les moisissures visibles étaient positivement associées à l'asthme (OR 1,49 (IC 95 % 1,28-1,72)), à la respiration sifflante (OR 1,68 (IC 95 % 1,48-1,90)) et à la rhinite allergique (OR 1,39 (IC 95 % 1,28-1,51))^[203].

L'environnement familial est important car nous passons les deux tiers de notre temps dans des logements. Les activités d'intérieur telles que la **peinture**, la **rénovation** et les nouveaux **meubles/matériaux** sont également associées à l'asthme, la rhinite et l'eczéma principalement chez les enfants.

D'autres facteurs confondants dans notre étude, peuvent constituer un risque potentiel incriminé parmi d'autres dans la symptomatologie allergique du patient, et qui peuvent affecter les concentrations de moisissures à l'intérieur, comme le fait de vivre à proximité d'une usine, d'un chantier de construction ou d'une autoroute, la présence des espaces verts avoisinants, une ville polluée, un environnement poussiéreux...

Toutefois, ces facteurs peuvent être associés à la présence des moisissures ou à d'autres contaminants biologiques/chimiques de l'environnement extérieur. Par conséquent, il est difficile d'élucider les mécanismes mis en jeu dans la genèse de la symptomatologie asthmatique, en l'absence d'informations précises sur l'ensemble des contaminants.

3. La recherche quantitative des moisissures :

Cette étude étant principalement axée sur les voies respiratoires, il nous semble plus pertinent d'effectuer un échantillonnage d'air que de surface afin d'examiner les particules de moisissures en suspension dans l'air plutôt que les conidies ou les moisissures déposées. Ainsi, on ne discutera que les résultats des différents genres et espèces de moisissures retrouvées abondamment dans l'air des logements étudiés.

En général, les étapes d'une recherche quantitative des moisissures dans l'air intérieur comprennent une procédure d'échantillonnage, la préparation des échantillons, la détection et la quantification. Cette partie de l'enquête a pour but de :

- Prouver l'existence des moisissures dans les foyers de nos patients asthmatiques.
- Identifier les espèces dominantes qui peuvent être à l'origine de l'asthme infantile ou d'autres manifestations cliniques.

Nos résultats montrent que la composition fongique des logements, est caractérisée par la présence d'*Aspergillus* dans 100% des foyers, dominée notamment par l'espèce *Aspergillus flavus* qui représente 19.39% des isollements, suivi d'*Aspergillus niger*, d'*Aspergillus terreus*, et d'*Aspergillus fumigatus* qui représentent respectivement 18.37%, 10.2% et 9.18% des isollements.

L'espèce *A. fumigatus* contribue de manière significative au développement des allergies respiratoires à des millions d'individus dans le monde. La colonisation des voies respiratoires des enfants par ce champignon peut conduire à un asthme sévère accompagné d'une sensibilisation fongique.

Les espèces *A. flavus* et *A. niger*, et *A. fumigatus* produisent des COVf qui peuvent provoquer des **maux de tête**, un manque de concentration, une inattention et des vertiges. Les patients asthmatiques peuvent réagir à des concentrations plus faibles de COVf que les autres individus^[204].

La deuxième moisissure retrouvée après l'*Aspergillus*, est le genre *Penicillium* avec un pourcentage de 76.92%. Ce genre comprend des espèces qui sont des contaminants fréquents des aliments et des colonisateurs des environnements humides. Les espèces de *Penicillium* sont communes partout où la matière organique est disponible et certaines peuvent se développer dans des conditions avec très peu d'eau. Le *Penicillium chrysogenum* est la seule espèce testée par le prick test ou sérologie chez les patients allergiques. En effet, L'American Institute of Medicine a accepté *Penicillium* comme agent étiologique de la rhinite chez les enfants et les adultes et comme agent de l'asthme chez les enfants ^[205]. D'autant plus que l'exposition à des niveaux élevés de *Penicillium* présente un risque significatif de respiration sifflante et de toux persistante^[206].

Un autre genre retrouvé dans les foyers, souvent incriminé dans l'exacerbation de l'asthme chez l'enfant est le genre *Alternaria* présent dans 30.76% des foyers. La sensibilité à *Alternaria* est de plus en plus reconnue comme un facteur de risque de développement, de persistance, de gravité et d'exacerbations potentiellement mortelles de l'asthme ^[207].

Quant aux autres agents fongiques retrouvés dans les isolats, les **mucorales**, *Aureobasidium*, *Curvularia* sont présentes avec des pourcentages respectifs de 53.85% ; 53.84% et 7.7%.

La présence de *Curvularia* peut provoquer un large éventail d'infections chez l'homme. En plus de causer des problèmes relativement inoffensifs au niveau de la peau et des ongles, la *Curvularia* est souvent associée à des cas de sinusite fongique et de kératite.

Certaines espèces de moisissures peuvent contenir des protéines allergènes provoquant une réaction allergique à médiation IgE. Par exemple, *Cladosporium sp* et *Alternaria sp* sont d'importants allergènes fongiques extérieurs, tandis que *Penicillium sp* et *Aspergillus sp* sont impliqués dans des maladies allergiques en tant qu'allergènes intérieurs^[208]. La présence de levures *Malassezia sp* sont associées à la dermatite atopique mais pas aux allergies respiratoires. De plus, plusieurs études ont confirmé que les espèces de moisissures, *Cladosporium*, *Alternaria*, *Aspergillus* et en particulier *Penicillium*, sont associées à un risque accru de

développement et d'exacerbation d'asthme chez l'enfant et l'adulte. [209],[206, 210, 211].

Dans des études récentes explorant le spectre des espèces fongiques dans 173 maisons de la région du Midwest des États-Unis, *Cladosporium*, *Penicillium*, *Aspergillus*, *Basidiospores*, étaient plus fréquemment présents et en concentrations plus élevées dans les maisons avec un enfant asthmatique que dans les maisons sans enfant asthmatique [193].

Dans certaines études, des genres de moisissures comme *Alternaria*, *Aspergillus*, *Penicillium*, *Aureobasidium* et *Cladosporium* et les **mucorales** ont été associés à des maladies respiratoires, des allergies et/ou de l'asthme [190, 212].

En revanche, les espèces de moisissures retrouvées normalement à l'intérieur du bâtiment proviennent principalement de l'environnement extérieur. Par conséquent, les variations géographiques, saisonnières et météorologiques modifient largement la qualité de l'air intérieur. Cela a été largement démontré par des méthodes de culture, et confirmé par de récentes données de séquençage. D'autres espèces de moisissures sont typiques des bâtiments humides. Parmi les genres de champignons qui peuvent se développer sur les matériaux de construction humides sont les suivants : *Aspergillus*, *Aureobasidium*, *Cladosporium*, *Mucor*, *Penicillium*, *Rhizopus* et **levures** [213].

Les différents genres et espèces de **moisissures** ont des capacités différentes à libérer des spores et d'autres particules dans l'air ambiant. Les spores varient selon leur taille, leur géométrie, et les caractéristiques de surface, ce qui explique en partie la composition fongique variable de l'air intérieur et ses différences par rapport à l'air extérieur. En outre, les variations quantitatives des **moisissures** dans l'air intérieur diffèrent d'un bâtiment à un autre, et ne permettent pas d'extrapoler les résultats trouvés à un autre bâtiment, à moins qu'ils aient des caractéristiques similaires et que les mesures ont été effectuées par les mêmes méthodes [213].

Concernant l'effet des **variations saisonnières**, les concentrations hivernales des moisissures sont les plus faibles et les concentrations estivales sont les plus élevées. Lorsque le climat est froid, les concentrations dans l'air intérieur sont alors faibles, à moins qu'il n'y ait de fortes sources internes de contamination par les moisissures sur les surfaces murales. En particulier dans les cas de dégâts des eaux ou d'accumulation d'humidité sur les murs. Ce schéma a été rapporté dans de nombreuses régions climatiques différentes [214, 215].

L'effet saisonnier peut également être spécifiquement lié au type de champignon en question.

Un effet saisonnier plus net est observé avec des champignons cultivables provenant principalement de l'extérieur, tels que *Cladosporium*, dont les niveaux sont plus élevés pendant les mois d'été, tandis que les champignons dont l'origine est davantage liée à l'intérieur des bâtiments, tels que *Penicillium* et *Aspergillus*, atteignent leur niveau le plus élevé durant la saison hivernale^[216].

Les **caractéristiques du bâtiment** peuvent également jouer un rôle. Selon une étude, les bâtiments à structure en bois ont été associés à des niveaux plus élevés de champignons en suspension dans l'air que les bâtiments à structure en béton, et les bâtiments plus anciens ont eu le même effet. De plus, les maisons unifamiliales sont associées à des concentrations fongiques plus élevées que les appartements. Ce phénomène peut s'expliquer par la présence d'un lien direct entre les environnements intérieur et extérieur, où la saleté est véhiculée directement dans la maison plutôt que dans un immeuble d'habitation avec des halls d'entrée extérieurs et des escaliers^[217].

Donc, il est important de noter que la **charge**, la **composition fongique** et la **concentration de moisissures** dans l'air intérieur des logements varient selon la concentration de moisissures dans l'air extérieur, mais également selon les caractéristiques de l'habitat, du mode de vie de ses habitants, la présence des animaux domestiques ainsi que d'autres facteurs environnementaux^[218].

De plus, certaines caractéristiques intrinsèques des logements influencent clairement la distribution des moisissures. Nos résultats montrent une dominance des espèces *A. niger* et *A. flavus* dans les chambres à coucher, *A. niger*, *A. flavus* et *Aureobasidium* dans les salles de bain, quant aux séjours, *A. flavus* est l'espèce dominante.

D'après la littérature, le nombre de colonies fongiques est plus élevé dans les maisons des enfants asthmatiques, notamment dans les lits des enfants et les pièces où ils passent la plupart de leur temps^[219].

En effet, l'emplacement dans l'environnement intérieur peut être un facteur important lors de l'évaluation de la relation entre les expositions fongiques intérieures et les symptômes respiratoires^[220].

À l'heure actuelle, il existe toujours peu de preuves documentées suggérant une association entre les **niveaux de moisissures cultivables** dans la maison et **l'asthme**, ce qui est entravé par

la variété des mesures utilisées dans les études de recherche pour évaluer les niveaux de moisissures dans les maisons^[209].

En effet, lors de l'utilisation de méthodes de culture, *Cladosporium*, *Alternaria*, *Aspergillus* et *Penicillium* dominant les genres fongiques dans les échantillons d'air intérieur, mais lors de l'identification des moisissures intérieures par des méthodes métagénomiques, d'autres espèces dominant.

Dans la plupart des cas, les **méthodes** utilisées pour évaluer la présence de moisissures sont basées sur des déclarations volontaires de moisissures visibles ou de leurs signes (odeur ou humidité) dans les environnements intérieurs, ce qui rend la relation entre les moisissures intérieures et la morbidité de l'asthme moins claire ^[220].

❖ L'indice ERMI

L'indice ERMI (Environmental Relative Moldiness Index) a été conçu comme une méthode fiable et standardisée pour évaluer la qualité de l'air intérieur et la contamination par les moisissures des habitations américaines. Elle utilise une technologie basée sur l'ADN pour évaluer quelles espèces de moisissures indésirables, liées aux dégâts des eaux, sont présentes dans les foyers testés. Elle peut également donner une valeur de leur quantité. Sur les 36 espèces de moisissures de cette liste, 10 appartiennent au genre *Aspergillus*. Il s'agit **d'*Aspergillus flavus*, *A. fumigatus*, *A. niger*, *A. ochraceus*, *A. penicillioides*, *A. restrictus*, *A. sclerotiorum*, *A. sydowii*, *A. unguis* et *A. versicolor***. Ces aspergillus sont associés à divers problèmes sanitaires, allant des irritations respiratoires et allergie à des affections plus graves telles que l'aspergillose invasive, la pneumonie et l'asthme ^[221].

L'ERMI a été utilisé dans des études épidémiologiques et des niveaux d'ERMI plus élevés ont été trouvés dans la poussière domestique chez les enfants asthmatiques par rapport aux témoins non asthmatiques. La valeur ERMI ne mesure pas la concentration totale de champignons dans la poussière ni l'exposition totale aux champignons. Elle est utilisée pour classer les maisons en fonction de la charge relative de moisissures. Une étude longitudinale a révélé que l'exposition précoce aux **moisissures**, mesurée par l'indice ERMI à l'âge de 1 an, conduit à une augmentation significative du risque d'asthme à l'âge de 7 ans ^[222, 223].

4. Le lien entre l'exposition aux moisissures d'intérieurs et la symptomatologie rapportée par le patient pendant l'enquête :

Les résultats de la présente étude suggèrent que l'exposition répétée et continue des enfants aux moisissures à l'intérieur des foyers peut en effet provoquer plusieurs symptômes différents à savoir des symptômes respiratoires, **oculaires, cutanés, neurologiques** ou même **digestifs**.

Afin de comprendre le lien entre l'exposition aux moisissures d'intérieurs et la symptomatologie décrite par nos patients, plusieurs revues scientifiques et études similaires tentent d'expliquer la nature de ce lien.

-Effets respiratoires :

Il existe un consensus international sur le fait que l'exposition aux moisissures du milieu intérieur peut augmenter le risque **d'asthme**, de **rhinite**, de **bronchite** et **d'infections des voies respiratoires**. Toutefois, nous ne savons pas quelles espèces fongiques à l'origine de ces effets néfastes. Ceci peut être dû à la présence d'autres sources d'exposition microbienne à l'intérieur comprenant l'environnement extérieur, les humains (surpeuplement) ou l'élevage d'animaux à fourrure... De plus, l'exposition fongique peut avoir différents effets sur la santé selon la dose, la voie d'exposition, la disposition génétique et le moment de l'exposition^[224].

-Selon plusieurs études scientifiques, on trouve que l'exposition précoce et répétée aux moisissures pendant la petite enfance, a été associée à un risque accru de développer un **asthme allergique** persistant jusqu'à l'adolescence ^[153, 154].

- Des revues systématiques, des méta-analyses et des études longitudinales parues de **2007 à 2015**, confirme l'association entre l'exposition aux **moisissures** et la survenue d'effets respiratoires, essentiellement pour **l'asthme** de l'enfant ^[225].

-Les revues de l'Institute of medicine (IOM) et de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) publiées respectivement en 2004 et 2009, ont conclu que la présence des **moisissures visibles et l'odeur de moisi** dans les logements, avec ou non la présence d'humidité, sont associées également au développement de **l'asthme** chez le jeune enfant avec des arguments forts suggérant la causalité^[225].

-De nombreuses études épidémiologiques ont noté que l'exposition intérieure aux moisissures et/ou à l'humidité chronique peut augmenter l'incidence ou la morbidité de **l'asthme/la fièvre** chez les enfants et les adultes^[226].

-Des études menées sur des nourrissons ont montré que des expositions fongiques plus élevées sont associées à une augmentation de la **respiration sifflante**, de la **toux** et des **maladies respiratoires**^[227].

-Une revue de la littérature épidémiologique sur les associations de santé pour différentes espèces de moisissures a démontré que les espèces *Penicillium*, *Aspergillus*, *Cladosporium* et *Alternaria* présentent un risque pour la santé respiratoire des enfants et des adultes, y compris **l'exacerbation de l'asthme**^[211].

-Une grande étude récente de Suède a confirmé qu'il existe une association entre **l'humidité et la moisissure** à la maison et la prévalence de la **rhinosinusite chronique**^[228]

-Certaines études épidémiologiques ont démontré des associations entre les concentrations de COV dans l'air intérieur et la santé : Une étude scolaire suédoise a rapporté des associations entre les niveaux totaux de COVM dans les salles de classe et **l'essoufflement nocturne** et **l'asthme** diagnostiqué par un médecin chez les écoliers. La **respiration sifflante** était associée uniquement à la 3-octanone. Tandis que l'asthme était associé à la 2-heptanone et au 2-méthyl-1-butanol. Les crises nocturnes d'essoufflement étaient associées à de nombreux types de COVM (3-méthylfurane, 3-méthyl-1-butanol, diméthyldisulfure, 2-heptanone, 1-octène-3-ol, 3-octanone, 2-méthyl-1-butanol, 2-pentylfurane, acétate d'isobutyle et 1-butanol)^[229]

-De plus, de nombreuses études ont signalé des associations de santé pour **l'ADN fongique**, en particulier en tant que facteur de risque **d'asthme infantile** à la maison^[230].

-En contrepartie, il existe des preuves que l'exposition aux moisissures au début de la vie, pourrait inhiber le développement de l'atopie et de l'asthme chez des enfants ayant des mères atopiques, voire protéger contre l'asthme et constituer une nouvelle cible de prévention. En effet, l'exposition à une grande diversité fongique peu de temps après la naissance a été associée à une diminution du risque de **respiration sifflante** et de **sensibilisation aux pneumallergènes** plus tard dans l'enfance.^{[155], [156], [19]}

-Concernant la **rhinite allergique**, elle est souvent associée à la **conjonctivite allergique** et peut être considérée comme un facteur de risque **d'asthme**. La symptomatologie comprend une triade très évocatrice : rhinorrhée, obstruction nasale souvent bilatérale et éternuements. Cependant, les patients allergiques aux moisissures ont un type de RA cliniquement plus doux, avec une prédisposition significativement plus grande à l'asthme bronchique^[158].

-Les revues systématiques et les méta-analyses publiées depuis 2006 sur les relations entre l'exposition aux **moisissures** et la **rhinite allergique** fournissent des preuves suffisantes d'une association, avec un odds-ratio généralement $>1,35$. À l'inverse, certaines études ont suggéré qu'il existe une diminution possible du risque de rhinite allergique chez les personnes exposées à des composants dérivés de moisissures. Cependant, d'autres études longitudinales sont nécessaires pour apprécier la causalité^{[225],[231]}.

-Etant donné que les effets liés à l'exposition aux moisissures dépendent des coexpositions et interactions entre les moisissures et les nombreux autres microorganismes présents dans le logement, il est difficile de tirer des conclusions sur la causalité ^[230].

-Effets oculaires :

-La **conjonctivite** est un symptôme fréquent dans notre étude, souvent accompagnée de la rhinite et l'asthme.

-Une étude portant sur des habitations nouvellement construites au Japon a révélé qu'***Aspergillus sp*** était associé à des symptômes oculaires ^[224]

-Une étude japonaise a trouvé une association entre les concentrations des **COVm (1-octène-3-ol)** à la maison et la **conjonctivite allergiques** ^[232]. Un autre article de la même étude japonaise a trouvé une association entre le 1-octen-3-ol et les symptômes des muqueuses liés à la maison ^[233].

-Effets neurologiques :

La **nervosité**, les **céphalées**, la **fatigue** et la **somnolence** sont les symptômes neurologiques observés chez les patients de notre étude. Les données suggèrent une association entre l'exposition de longue durée aux moisissures (> 2 ans) des enfants dès la petite enfance et l'altération de la fonction cognitive.

-Des études ont révélé que la moisissure dans une maison humide peut nuire à la qualité du sommeil. Une étude menée auprès d'écoliers en Allemagne a révélé que l'humidité et la moisissure à la maison augmentaient les problèmes de sommeil, y compris l'altération du sommeil nocturne^[234].

-Les maladies allergiques telles que l'asthme, l'eczéma ou la rhinite allergique peuvent avoir également une influence négative sur le sommeil des enfants. Les symptômes nocturnes de l'asthme dus à un traitement inadéquat ou à une crise d'asthme pourraient entraîner une

perturbation du sommeil. Le sommeil des enfants atteints d'eczéma pourrait être affecté par une éruption cutanée, des démangeaisons et une sécheresse cutanée avec fissures et saignement dans tout le corps.

-Les enfants atteints de rhinite allergique peuvent souffrir de troubles respiratoires du sommeil (TRS) ou de ronflements qui pourraient être dus à une aggravation de la congestion nasale pendant la nuit en raison de la position allongée [235]. En général, un dysfonctionnement nasal persistant peut avoir des effets significatifs sur le fonctionnement physique et émotionnel, ce qui entraîne des absences ou une productivité réduite à l'école, et des performances scolaires altérées. En effet, l'obstruction nasale associée à la rhinite allergique s'est avérée être un facteur de risque pour divers problèmes de sommeil, notamment les micro-éveils, les hypopnées et les apnées[236].

-De plus, l'odeur de moisi peut entraîner des perceptions désagréables (déficience sensorielle) pendant la nuit, provoquant des troubles du sommeil. En outre, un débit de ventilation insuffisant peut influencer le débit sanguin cérébral, ce qui peut déclencher la migraine durant le sommeil et, à son tour, altérer la qualité du sommeil des occupants[237].

-De ce fait, l'insomnie nocturne peut conduire à une fatigue pendant la journée accompagnée d'une somnolence diurne, ainsi qu'une nervosité ou des céphalées dues à un sommeil altéré.

-Effets cutanés :

L'exposition aux moisissures au début de la vie peut être associée au développement de l'atopie cutanée ou de la dermatite atopique chez l'enfant. Cependant, les études sur ce lien ne sont pas concluantes et les preuves du ou des mécanismes sous-jacents font défaut.

-D'après une cohorte de naissance, l'exposition à la moisissure d'intérieur pendant la période fœtale a été associée de manière significative à la dermatite atopique (OR ajusté : 1,36 ; IC à 95% 1,01---1,83). Les taux d'IgE sériques totales à l'âge d'un an étaient plus élevés chez les nourrissons atteints de dermatite atopique exposés à des moisissures pendant la grossesse que chez les nourrissons sains non exposés à des moisissures pendant la grossesse. L'évitement de l'exposition aux moisissures pendant cette période critique pourrait prévenir le développement de la dermatite atopique[238].

-Une autre étude chinoise a rapporté que la moisissure à l'intérieur de la maison était associée à une dermatite atopique diagnostiquée par un médecin chez les enfants d'âge préscolaire. Une

autre revue a rapporté que 20 à 45% des enfants atteints de dermatite atopique souffrent d'asthme [237].

-Autres effets :

-Le patient 3 présente **une irritation et un prurit auriculaire**, ce qui est normale en cas d'allergie touchant la sphère ORL. Le prurit oropharyngé et auriculaire est fréquent et peut être parfois insupportable surtout au niveau du palais et du rhinopharynx. La sensation du prurit auriculaire se manifeste par une envie de gratter à l'intérieur de l'oreille, poussant le patient à introduire son doigt dans le conduit auditif.

- Le patient 4 présente des **saignements du nez pendant l'été**. Ceci peut être expliqué par le fait que la rhinite allergique pourrait induire une fragilisation des capillaires nasaux par le mouchage fréquent du nez sous l'effet de la chaleur d'été.

-les patients 7 et 9 présentent tous les deux des **nausées** qui sont un symptôme non pathognomonique qui peut être lié à plusieurs pathologies.

Généralement dans notre contexte, les nausées seront la conséquence d'un manque d'oxygène, de migraine qui sont causés par une rhinite ou une crise allergique d'asthme ou d'intolérance aux odeurs notamment l'odeur de moisi.

-Le patient 13 présente des symptômes après une infection tuberculeuse chez le père et le grand frère. L'exposition à *Aspergillus* peut favoriser la formation d'une boule fongique : **L'aspergillome**. Ce dernier se développe à partir d'une colonisation secondaire de cavités pulmonaires préexistantes. Les espèces d'*Aspergillus* colonisent la cavité préexistante dans le parenchyme pulmonaire et forment une cavité fongique. Une maladie pulmonaire sous-jacente préexistante comme la tuberculose, l'emphysème ou la fibrose entraîne une perte d'élasticité du poumon affecté, empêchant ainsi la réexpansion.

-Outre les effets décrits ci-dessus, l'exposition aux contaminants fongiques est associée à d'autres maladies, notamment l'aspergillose broncho-pulmonaires allergiques, la sinusite fongique allergique et la pneumopathie d'hypersensibilité.

Ces effets justifient les mesures préventives et correctives qui pourraient être envisagées pour réduire le risque allergique et promouvoir un habitat hypoallergénique.

-Le syndrome d'hypersensibilité à l'humidité ET aux moisissures :

Le syndrome d'hypersensibilité à l'humidité et aux moisissures (SHM) est une nouvelle entité clinique. Elle est répandue dans le monde entier, mais n'est pas encore suffisamment reconnue par la communauté médicale. Cette définition a été introduite pour la première fois comme sujet de recherche dans *Frontiers in Immunology* en 2017.

Aux États-Unis, ce trouble est appelé maladie liée aux moisissures, ou maladie liée aux biotoxines, sensibilité et toxicité des moisissures intérieures, syndrome de réponse inflammatoire chronique dû aux bâtiments endommagés par l'eau, etc.

Le nom DMHS souligne l'impact étiologique du microbiote de l'humidité dans un environnement d'air intérieur médiocre où les moisissures et les bactéries sont les producteurs de mycotoxines, de nanoparticules microbiennes, de composés organiques volatils microbiens (COV_m) irritants, d'enzymes et de toxiques provenant de matériaux de construction endommagés .

L'allergie et l'asthme sont deux pathologies respiratoires qui ont été associées à la DMHS, et la relation causale possible n'est plus contestée. La rhinite allergique et certaines formes d'asthme peuvent se manifester par une hypersensibilité médiée par les IgE (hypersensibilité de type I). Cependant, il n'est pas encore unanimement reconnu que l'exposition aux microparticules de moisissures, aux mycotoxines aérosolisées pourrait exercer un effet sur le système nerveux central (SNC) et le système nerveux autonome^[239]. Une exception concerne l'association entre l'exposition à *Stachybotrys chartarum*, "la moisissure toxique" et la neurotoxicité ont été décrites.

Une telle pathologie pulmonaire devrait être appelée panbronchopneumonie (panBP). Elle est liée aux effets toxiques de l'environnement moisi. Les formes dites atypiques de l'asthme sont en fait des manifestations de la panBP. La réponse immunitaire dans la panBP est fréquemment une inflammation de type retardé d'hyperréactivité (type IV), où l'activation de la branche innée du système immunitaire va initier un afflux de lymphocytes T et B sensibilisés vers les poumons. Cependant, la caractéristique notoire de ce trouble est l'altération de la fonction des lymphocytes. Les différentes présentations de l'hypersensibilité dépendent du patrimoine génétique de l'individu.

Le déni met en danger la santé du patient et compromet les mesures préventives. Le déni pose un stress psychologique, voire un traumatisme, qui peut exacerber les symptômes. La DMHS

est une maladie dite d'origine humaine et sa prévention et son traitement nécessitent plus que jamais bonne volonté et consolidation^[240].

5. Conclusion et perspective :

Lors de l'enquête du bâtiment, les moisissures sont relativement faciles à échantillonner, à observer au microscope, et de les cultiver en colonies visibles avec les techniques d'impaction. Cependant, cette approche ne permet pas de révéler la véritable diversité des champignons intérieurs et néglige la complexité de leur rôle, non seulement en tant que contaminants intérieurs, mais aussi en tant que compagnons, toujours présents dans un environnement intérieur donné.

De ce fait, la biologie moléculaire sera la deuxième étape d'identification afin de compléter l'étude. La détection et la quantification des différentes espèces de moisissures seront effectuées par des **méthodes moléculaires (PCR)** qui permettent de mesurer l'ADN fongique des moisissures dans la poussière ou l'air, qu'elles soient mortes ou vivantes. Cette méthode est appelée **PCR quantitative spécifique aux moisissures (MSQPCR)**. La PCR quantitative est de plus en plus de plus en plus utilisée, non seulement dans les études portant sur les expositions fongiques intérieures et la santé humaine, mais aussi dans les pratiques d'investigation des bâtiments. Au cours des dernières décennies, des articles épidémiologiques ont été publiés sur l'association de l'ADN fongique à la santé, principalement sur **l'asthme infantile** ^[224, 241].

De nombreuses études ont été consacrées aux **effets néfastes** potentiels sur la santé dus à **l'exposition aux moisissures** à l'intérieur des bâtiments. Ces études sont compliquées par le fait qu'il est difficile de mesurer l'exposition individuelle en termes de quantité et de durée, que de nombreuses espèces fongiques différentes contribuent à l'exposition et que la sensibilité à l'exposition est susceptible de varier en fonction de la personne exposée. En outre, la seule façon de déduire que l'exposition aux moisissures conduit aux effets observés sur la santé est d'exposer prospectivement, de manière randomisée et contrôlée, les patients aux moisissures ou de réduire l'exposition aux moisissures chez les patients symptomatiques afin de documenter une amélioration. Étant donné la difficulté de réaliser de telles enquêtes, pratiquement toutes les études ont été basées sur l'observation^[193]

En plus, des études récentes ont suggéré que l'exposition de la petite enfance à des composants dérivés des moisissures tels que le β -(1,3) D-glucan et les polysaccharides extracellulaires,

pourrait en fait protéger les enfants contre le développement d'allergies. De ce fait, d'autres études sont nécessaires pour examiner les effets de l'exposition aux composants dérivés des moisissures, car la littérature actuelle n'est pas concluante. Afin de démêler les différents effets de l'exposition microbienne globale sur la santé des enfants, la recherche devrait se concentrer sur des marqueurs microbiens spécifiques dans la maison, en combinaison avec de nouvelles techniques d'évaluation, y compris les méthodes moléculaires^[203].

Concernant les objectifs secondaires de la présente étude, ils nécessitent des perspectives expérimentales plus approfondies et qui pourront être abordés dans le cadre d'une étude faisant intervenir des techniques de toxicologies écologiques et cliniques plus poussées.



CONCLUSION

Notre étude a montré la grande diversité des moisissures présentes dans notre environnement. Nos résultats qualitatifs sont en accord avec ceux de la littérature qui classe ces moisissures dans les sources de contamination intérieure.

Par contre, les données de notre étude ainsi que des études scientifiques similaires ne démontrent pas de manière concluante une relation de cause à effet entre l'exposition aux moisissures d'intérieur et les manifestations cliniques observées chez les enfants asthmatiques. La présence des espaces verts, la forte humidité, la faible exposition au soleil, l'aération insuffisante, ainsi que les dommages dus aux infiltrations d'eaux et de pluies sont les principaux facteurs favorisant le développement des moisissures aux logements des patients.

Les enfants atteints de maladies allergiques semblent avoir une qualité de vie considérablement altérée et ont souvent recours aux soins de santé. Une compréhension claire et précise des étiologies contribuant aux maladies allergiques, peut conduire à des stratégies améliorées pour la prévention et la prise en charge du patient.



RESUMES

RESUME

Titre : Aérocontamination fongique et allergie

Auteur : Mme NEJJAR Jihane

Rapporteur : Pr LMIMOUNI Badre Eddine

Mots Clés : Moisissures –Allergie – Audit environnemental- Composés organiques volatiles

Contexte de l'étude : Au cours des dernières années, de nombreuses études ont suggéré que l'exposition aux moisissures en milieu intérieur peut provoquer diverses atteintes sur la santé de types toxiques, irritatifs, immuno-allergiques voire infectieux.

Objectifs : L'objectif principal de notre étude, est de pouvoir établir un lien entre l'exposition aux moisissures dans l'environnement des patients et leurs effets sur la santé. Pour cela, nous avons effectué des prélèvements d'air au domicile des patients suivis par un allergologue, suspectant un lien entre les manifestations allergiques et leur environnement domestique, permettant ainsi d'apporter des preuves objectives concernant les allergènes présents au niveau de l'habitat.

Matériel et méthodes : Il s'agit d'une étude prospective descriptive qui s'est déroulée dans le service de Parasitologie Mycologie de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V, incluant des enfants avec des allergies diagnostiquées par le médecin allergologue. L'étude s'est déroulée en plusieurs étapes avec la visite du domicile et les prélèvements d'air dans 3 pièces différentes : chambre à coucher – salle de bain – séjour. L'appareil utilisé pour l'échantillonnage d'air est le Biocollecteur AES avec vide appliquée, en utilisant comme milieu de culture : la gélose à l'extrait de MALT. Les boîtes de Pétri impactées sont incubées à une température de 37°C. L'identification des isolats fongiques est basée sur des critères macroscopiques et microscopiques des souches.

Résultats : 39 prélèvements d'air sont réalisés. 10 genres fongiques sont identifiés au total. Les genres les plus incriminés sont *Aspergillus sp*, *Penicillium sp*, Les mucorales, *Alternaria sp* et *Cladosporium sp*.

Conclusion : L'environnement intérieur est un facteur important dans la gestion du risque des allergies fongiques, et la présence des moisissures semble être un sujet préoccupant pour les professionnels de santé. Cependant, les données de notre étude ne démontrent pas de manière concluante une relation de cause à effet entre l'exposition aux moisissures d'intérieur et les manifestations cliniques observées chez les enfants.

SUMMARY

Title : Fungal airborne contamination and allergy.

Author : Mrs.NEJJAR Jihane.

Rapporteur : Mr.LMIMOUNI Badre Eddine.

Keywords: Mold–Allergy–Airborne contamination–Environmental audit–Volatile organic compounds.

Study Background: In the latest years, many studies have suggested that exposure to molds in indoor environments can cause a range of toxic, irritating, immuno-allergic and even infectious health effects.

Objectives: The main objective of our study is to be able to establish a link between mold exposure in patients' environment and its effects on health. For this purpose, we have collected air samples in patients' homes monitored by an allergologist, suspecting a link between allergic manifestations and their domestic environment, thus providing evidence of the allergens present at home.

Materials and methods: This is a prospective descriptive study that took place in the Parasitology-Mycolology Department of the Military Hospital of Instruction Mohammed V, including children with allergies diagnosed by the allergologist. The study was conducted in several steps with the house visit and air sampling in 3 different rooms: bedroom - bathroom - living room. The device used for air sampling is the AES Biocollector with applied vacuum, using as growth medium: MALT Extract Agar. The impacted Petri plates are incubated at a temperature of 37°C. The identification of fungal isolates is based on macroscopic and microscopic criteria of the strains.

Results: 39 air samples were collected. A total of 10 fungal genera were identified. The most common genera are: *Aspergillus sp*, *Penicillium sp*, the mucorales, *Alternaria sp* and *Cladosporium sp*.

Conclusion: The indoor environment is an important factor in managing the risk of fungal allergies, and the presence of molds seems to be a matter of concern for healthcare professionals. However, the data from our study do not conclusively demonstrate a causal relationship between exposure to indoor molds and the clinical manifestations observed in children.

ملخص

العنوان: تلوث الفطري للهواء والحساسية.

الكاتب: الأنة النجار جهان.

المشرف: الأستاذ لميموني بدر الدين.

الكلمات الأساسية: العفن - الحساسية - التدقيق البيئي - المركبات العضوية المتطايرة.

خلفية الدراسة: خلال السنوات الماضية، اقترحت العديد من الدراسات أن التعرض للعفن في الأماكن المغلقة يمكن أن يسبب آثارًا صحية مختلفة من صنف سام، مهيج، حساسية المناعية، وحتى المعدية.

الأهداف: الهدف الرئيسي من دراستنا هو التمكن من ربط صلة بين التعرض للعفن في بيئة المرضى وتأثيراته على الصحة. لذلك، قمنا بأخذ عينات من الهواء في منازل المرضى الذين يتبعهم أخصائي في أمراض الحساسية، مشتبهًا في وجود صلة بين أعراض الحساسية و بيئة مساكنهم، مما يجعل من الممكن تقديم دليل موضوعي فيما يتعلق بمسببات الحساسية الموجودة في المنزل.

المعدات والأساليب: هذه دراسة وصفية مستقبلية أجريت في قسم علم الفطريات في المستشفى العسكري الدراسي لمحمد الخامس، تضم أطفالا يعانون من حساسية تم تشخيصها من قبل طبيب الحساسية. تمت الدراسة عبر عدة مراحل منها زيارة المنزل و أخذ عينات من الهواء في 3 غرف مختلفة: غرفة النوم - الحمام - غرفة المعيشة. الجهاز المستخدم لأخذ عينات الهواء هو بيوكوليكتوغ AES مع فراغ مطبق، مستخدماً كمستنبت: اغار مستخلص من المالت. يتم تحضين أطباق بتري عند درجة حرارة 37 درجة مئوية. يعتمد التعرف على الفطريات المعزولة طبقاً للمعايير الماكروسكوبية والميكروسكوبية للسلاطات .

النتائج: تم جمع ٣٩ عينة من الهواء. تم التعرف من خلالها على ١٠ أجناس فطرية في المجموع. من بين الأجناس الأكثر شيوعًا نجد: اسبغجيليس سب، بينيسيليوم سب، الميكوغال، التيرناريا سب، كلادوسيوغيوم سب.

الخلاصة: تعد البيئة الداخلية عامل مهم في إدارة مخاطر الحساسية الفطرية، و يشكل وجود العفونات مصدر قلق للمهنيين الصحيين. ومع ذلك، فإن معطيات دراستنا لا تبين بشكل جدي وجود علاقة سببية بين التعرض للعفونات المسكنية و الاعراض الصحية التي لوحظت عند الأطفال.



RÉFÉRENCES

- [1] NAJIH, S., Onychomycoses à moisissures : Etude rétrospective au Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie Médicale de l'Hôpital d'Enfants de Rabat sur la période 1993 - 2007, Thesis, **2008**.
- [2] ISLAM, M.R., TUDRYN, G., BUCINELL, R., et al., Morphology and mechanics of fungal mycelium, *Scientific Reports*, oct **2017** vol. 7, n° 1:12.
- [3] SILAR, P., MALAGNAC, F., *Les champignons redécouverts*, Belin, **2013**.
- [4] FESEL, P.H., ZUCCARO, A., β -glucan: Crucial component of the fungal cell wall and elusive MAMP in plants, *Fungal Genetics and Biology*, mai **2016**, vol. 90, p:53-60.
- [5] TIKOUR, S., Biodiversité fongique de la moule *Mytilus galloprovincialis* (Lamarck, 1819) élevée dans deux fermes conchylicoles de l'Ouest Algérien Kristel et Stidia, **2018**.
- [6] SALIMI, O., Impact sanitaire des moisissures de l'environnement domestique dans la wilaya de Rabat- Salé – Zemmour – Zaër., Thesis, **2011**.
- [7] BRYCE KENDRICK, « All About Fungi », *The Fifth Kingdom*, févr-**2020** <http://www.mycolog.com/>.
- [8] JOUHARI, E., ZOHRA, F., Particularisme des champignons dits « émergents » en pathologie humaine, Thesis, **2008**.
- [9] PORTNOY, J.M., JARA, D., Mold allergy revisited, *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, février **2015** vol. 114, n° 2: 83-89.
- [10] TEDERSOO, L., SÁNCHEZ-RAMÍREZ, S., KÖLJALG, U., et al., High-level classification of the Fungi and a tool for evolutionary ecological analyses, *Fungal Diversity*, mai **2018**, vol. 90, n° 1:135-159.
- [11] COLE, G.T., « Basic Biology of Fungi », In: Baron, S. (éd), *Medical Microbiology*, **1996** 4th éd., Galveston (TX), University of Texas Medical Branch at Galveston.
- [12] BOUTIN-FORZANO, S., KADOUCHE-CHARPIN, C., HAMMOU, Y., et al., Moisissures domestiques, mycotoxines et risques sanitaires, *Environnement, Risques & Santé*, sept **2006**, vol. 5, n° 5: 383-389.
- [13] WALLEN, R.M., PERLIN, M.H., An Overview of the Function and Maintenance of Sexual Reproduction in Dikaryotic Fungi, *Frontiers in Microbiology*, mars **2018**, vol. 9, p. 503
- [14] YAMAMOTO, N., HOSPODSKY, D., DANNEMILLER, K.C., et al., Indoor emissions as a primary source of airborne allergenic fungal particles in classrooms, *Environmental Science & Technology*, avr **2015**, vol. 49, n° 8: 5098-5106.
- [15] MENSAH-ATTIPOE, J., TOYINBO, O., Fungal Growth and Aerosolization from Various Conditions and Materials, IntechOpen, **2019**.

- [16] VALÉRIE, B., MARJORIE, B., CHRISTINE, F., *et al.*, Contaminations fongiques en milieux intérieurs diagnostic effets sur la sante respiratoire conduites a tenir -, La section des milieux de vie du Conseil supérieur d'hygiène publique de France, *CONSEIL SUPERIEUR D'HYGIENE PUBLIQUE DE FRANCE*, sept. 2006.
- [17] HORNER, W.E., HELBLING, A., SALVAGGIO, J.E., *et al.*, Fungal allergens., *Clinical Microbiology Reviews*, avr 1995, vol. 8, n° 2: 161-179.
- [18] PARK, J.-H., Mold exposure and respiratory health in damp indoor environments, *Frontiers in Bioscience*, 2011, vol. E3, n° 2: 757-771.
- [19] HESELTINE, E., ROSEN, J., WORLD HEALTH ORGANIZATION (éd), WHO guidelines for indoor air quality: dampness and mould, Copenhagen, WHO, 2009.
- [20] TISCHER, C., ZOCK, J.-P., VALKONEN, M., *et al.*, Predictors of microbial agents in dust and respiratory health in the Ecrhs, *BMC pulmonary medicine*, mai 2015, vol. 15, p. 48.
- [21] ADAN, O.C.G., SCHOBBER, G., KNIEST, F.M., *et al.*, Modification des conditions d'humidité à l'intérieur de l'habitat: une méthode d'assainissement de l'environnement allergénique, *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*, 1988, vol. 28, n° 2: 147-151.
- [22] ALI, S., FRADI, A., AL-ARAJI, A., Effect of some physical factors on growth of five fungal species, *European Academic Research*, mai 2017, vol. V, p. 1069-1078.
- [23] BOUDIH, S., Identification des moisissures et de leurs métabolites secondaires colonisant des supports papiers: évaluation de la toxicité sur des cellules épithéliales respiratoires in vitro, Université Paris EST, Paris, 2011.
- [24] AA, H.K., S, M.K., Fungal pollution of indoor environments and its management, *Saudi journal of biological sciences*, oct 2012, vol. 19, n° 4.
- [25] LUHUNG, I., WU, Y., XU, S., *et al.*, DNA accumulation on ventilation system filters in university buildings in Singapore, *PloS One*, 2017, vol. 12, n° 10: e0186295.
- [26] KLAMER, M., MORSING, E., HUSEMOEN, T., Fungal growth on different insulation materials exposed to different moisture regimes, *International biodeterioration & biodegradation*, 2004, vol. 54, n° 4: 277-282.
- [27] WARSCHEID, T., « Mold remediation in West-European buildings », Fundamentals of mold growth in indoor environments and strategies for healthy living, Springer, p. 413-433, 2011.
- [28] KEMP, P.C., NEUMEISTER-KEMP, H.G., ESPOSITO, B., *et al.*, Changes in airborne fungi from the outdoors to indoor air; large HVAC systems in nonproblem buildings in two different climates, *AIHA Journal*, 2003, vol. 64, n° 2: 269-275.

- [29] **COMITÉ D'EXPERTS SPÉCIALISÉ**, AVIS et RAPPORT de l'Anses relatif aux moisissures dans le bâti | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail, **avr. 2016**.
- [30] **SANTUCCI, R., MEUNIER, O., OTT, M., et al.**, Contamination fongique des habitations : bilan de 10 années d'analyses, *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*, **oct 2007**, vol. 47, n° 6: 402-408.
- [31] **SUCHORAB, Z., FRĄC, M., GUZ, L., et al.**, A method for early detection and identification of fungal contamination of building materials using e-nose, *PLOS ONE*, **avr 2019**, vol. 14, n° 4: e0215179.
- [32] **LUETHY, P.M., ZELAZNY, A.M.**, Rapid one-step extraction method for the identification of molds using MALDI-TOF MS, *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, **juin 2018**, vol. 91, n° 2: 130-135.
- [33] **CLARK, A.E., KALETA, E.J., ARORA, A., et al.**, Matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry: a fundamental shift in the routine practice of clinical microbiology, *Clinical Microbiology Reviews*, **juill 2013**, vol. 26, n° 3: 547-603.
- [34] **SINGHAL, N., KUMAR, M., KANAUIA, P.K., et al.**, MALDI-TOF mass spectrometry: an emerging technology for microbial identification and diagnosis, *Frontiers in Microbiology*, **août 2015**, vol. 6.
- [35] **CASSAGNE, C., NORMAND, A.-C., L'OLLIVIER, C., et al.**, Performance of MALDI-TOF MS platforms for fungal identification, *Mycoses*, **nov 2016**, vol. 59, n° 11: 678-690.
- [36] **ROBERT, M.G., ROMERO, C., DARD, C., et al.**, Evaluation of ID Fungi Plates Medium for Identification of Molds by MALDI Biotyper, *Journal of Clinical Microbiology*, **avr 2020**, vol. 58, n° 5: e01687-19.
- [37] **EMILIE CARDOT MARTIN**, « Identification des micro-organismes pathogènes par spectrométrie de masse de type MALDI-TOF en microbiologie médicale », *Planet-Vie*, **15-déc-2020** <https://planet-vie.ens.fr/thematiques/manipulations-en-laboratoire/identification-des-micro-organismes-pathogenes-par>.
- [38] **SUAREZ, S., NASSIF, X., FERRONI, A.**, Applications de la technologie MALDI-TOF en microbiologie clinique, *Pathologie Biologie*, **févr 2015**, vol. 63, n° 1: 43-52.
- [39] **ZHAO, D.-T., GAO, Y.-J., ZHANG, W.-J., et al.**, Development a multi-immunoaffinity column LC-MS-MS method for comprehensive investigation of mycotoxins contamination and co-occurrence in traditional Chinese medicinal materials, *Journal of Chromatography B*, **juill 2021**, vol. 1178, p. 12273.

- [40] JADERSON, M., PARK, J.-H., Evaluation of Matrix Effects in Quantifying Microbial Secondary Metabolites in Indoor Dust Using Ultrapformance Liquid Chromatograph–Tandem Mass Spectrometer, *Safety and Health at Work*, **juin 2019**, vol. 10, n° 2: 196-204.
- [41] BESSAIRE, T., MUJAHID, C., MOTTIER, P., *et al.*, Multiple Mycotoxins Determination in Food by LC-MS/MS: An International Collaborative Study, *Toxins*, **nov 2019**, vol. 11, n° 11: 658.
- [42] SCOTTER, J.M., LANGFORD, V.S., WILSON, P.F., *et al.*, Real-time detection of common microbial volatile organic compounds from medically important fungi by Selected Ion Flow Tube-Mass Spectrometry (SIFT-MS), *Journal of Microbiological Methods*, **nov 2005**, vol. 63, n° 2: 127-134.
- [43] DE, C., G, S., M, A., *et al.*, Identification of moulds in the diagnostic laboratory--an algorithm implementing molecular and phenotypic methods, *Diagnostic microbiology and infectious disease*, **sept 2007**, vol. 59, n° 1.
- [44] FEUCHEROLLES, M., POPPERT, S., UTZINGER, J., *et al.*, MALDI-TOF mass spectrometry as a diagnostic tool in human and veterinary helminthology: a systematic review, *Parasites & Vectors*, **mai 2019**, vol. 12, p. 245.
- [45] KRESS, W.J., ERICKSON, D.L., DNA barcodes: methods and protocols, *Methods in Molecular Biology (Clifton, N.J.)*, **2012**, vol. 858, p. 3-8.
- [46] DORMONTT, E.E., VAN DIJK, K., BELL, K.L., *et al.*, Advancing DNA Barcoding and Metabarcoding Applications for Plants Requires Systematic Analysis of Herbarium Collections—An Australian Perspective, *Frontiers in Ecology and Evolution*, **2018**, vol. 6, p. 134.
- [47] OLLINGER, N., LASINGER, V., PROBST, C., *et al.*, DNA barcoding for the identification of mold species in bakery plants and products, *Food Chemistry*, **juill 2020**, vol. 318, p. 126501.
- [48] DAVID CASMOR, « Metabarcoding », *Wikipedia*, 03-déc-2021.
- [49] VALENTIN, V., FRÉDÉRIC, R., ISABELLE, D., *et al.*, Assessing pollution of aquatic environments with diatoms' DNA metabarcoding: experience and developments from France Water Framework Directive networks, *Metabarcoding and Metagenomics*, **nov 2019**, vol. 3, p. e39646.
- [50] LOULIER, J., LEFORT, F., STOCKI, M., *et al.*, Detection of Fungi and Oomycetes by Volatiles Using E-Nose and SPME-GC/MS Platforms, *Molecules (Basel, Switzerland)*, **déc 2020**, vol. 25, n° 23: E5749.
- [51] EGGLESTON, P.A., Complex Interactions of Pollutant and Allergen Exposures and Their Impact on People With Asthma, *Pediatrics*, **mars 2019**, vol. 123, n° 3: S160-S167.

[52] GOPLEN, N., KARIM, M.Z., LIANG, Q., *et al.*, Combined sensitization of mice to extracts of dust mite, ragweed, and Aspergillus species breaks through tolerance and establishes chronic features of asthma, *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **avr 2009**, vol. 123, n° 4: 925-932.e11.

[53] INSTITUTE OF MEDICINE (US) COMMITTEE ON DAMP INDOOR SPACES AND HEALTH, Damp Indoor Spaces and Health, Washington (DC), National Academies Press (US), **2004**.

[54] CURTIS, L., LIEBERMAN, A., STARK, M., *et al.*, Adverse Health Effects of Indoor Molds, *Journal of Nutritional & Environmental Medicine*, **sept 2004**, vol. 14, n° 3: 261-274.

[55] HALEWYN, M.-A. d', LABORATOIRE DE SANTÉ PUBLIQUE DU QUÉBEC, INSTITUT NATIONAL DE SANTÉ PUBLIQUE DU QUÉBEC, *et al.*, Les risques à la santé associés à la présence de moisissures en milieu intérieur: rapport scientifique, Montréal, Institut national de santé publique Québec, **2002**.

[56] « Moisissures dans le bâti : avis et rapport de l'Anses », **19-févr-2017**.

[57] CAMILLI, G., TABOURET, G., QUINTIN, J., The Complexity of Fungal β -Glucan in Health and Disease: Effects on the Mononuclear Phagocyte System, *Frontiers in Immunology*, **2018**, vol. 9, p. 673.

[58] DOUGHERTY, J.M., ALSAYOURI, K., SADOWSKI, A., « Allergy », StatPearls, Treasure Island (FL), *StatPearls Publishing*, **2021**.

[59] MURRISON, L.B., BRANDT, E.B., MYERS, J.B., *et al.*, Environmental exposures and mechanisms in allergy and asthma development, *The Journal of Clinical Investigation*, **avr 2019**, vol. 129, n° 4:1504-1515.

[60] MARTÍN-OROZCO, E., NORTE-MUÑOZ, M., MARTÍNEZ-GARCÍA, J., Regulatory T Cells in Allergy and Asthma, *Frontiers in Pediatrics*, **2017**, vol. 5, p. 117.

[61] NOMPEX, A., Allergie aux antibiotiques chez l'enfant. Étude quantitative au sein de l'unité d'allergologie pédiatrique du CHU de Nîmes, **nov 2020**, p. 109.

[62] PORTELLI, M.A., HODGE, E., SAYERS, I., Genetic risk factors for the development of allergic disease identified by genome-wide association, *Clinical and Experimental Allergy: Journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*, **janv 2015**, vol. 45, n° 1:21-31.

[63] ACHARYA, D., BAJGAIN, B.B., YOO, S.-J., Factors Associated with Atopic Dermatitis and Allergic Rhinitis among Residents of Two Municipal Areas in South Korea, *Medicina*, **mai 2019**, vol. 55, n° 5:131.

- [64] DUTAU, G., Développement de l'allergie chez l'enfant, *Journal de Pédiatrie et de Puériculture*, janv 1995, vol. 8, n° 2:73-82.
- [65] VALENTA, R., KARAULOV, A., NIEDERBERGER, V., *et al.*, « Molecular Aspects of Allergens and Allergy », *Advances in Immunology*, 2018 vol. 138, Elsevier, p. 195-256.
- [66] « Immune Hypersensitivity », *Primer to the Immune Response*, Elsevier, 2014, p. 487-516.
- [67] INFORMATION, N.C. for B., PIKE, U.S.N.L. of M. 8600 R., MD, B., *et al.*, Allergies: Overview, Cologne, Germany, Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG), 2020.
- [68] THANGAM, E.B., JEMIMA, E.A., SINGH, H., *et al.*, The Role of Histamine and Histamine Receptors in Mast Cell-Mediated Allergy and Inflammation: The Hunt for New Therapeutic Targets, *Frontiers in Immunology*, 2018, vol. 9.
- [69] AUSTYN, J.M., Antigen-presenting Cells, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, oct 2000, vol. 162, n° supplement_3: S146-S150.
- [70] KOGAY, R., SCHÖNBACH, C., « Epitope Predictions », In: Ranganathan, S., Gribskov, M., Nakai, K., et al. (éd), *Encyclopedia of Bioinformatics and Computational Biology*, 2019, Oxford, Academic Press, p. 952-971.
- [71] BUBNOFF, D. von, GEIGER, E., BIEBER, T., Antigen-presenting cells in allergy, *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, sept 2001, vol. 108, n° 3:329-339.
- [72] STONE, K.D., PRUSSIN, C., METCALFE, D.D., IgE, Mast Cells, Basophils, and Eosinophils, *The Journal of allergy and clinical immunology*, févr 2010, vol. 125, n° 2 Suppl 2: S73-S80.
- [73] KANURU, S., SAPRA, A., « Eosinophilia », *StatPearls*, Treasure Island (FL), StatPearls Publishing, 2021.
- [74] MINAI-FLEMINGER, Y., LEVI-SCHAFFER, F., Mast cells and eosinophils: the two key effector cells in allergic inflammation, *Inflammation Research: Official Journal of the European Histamine Research Society ... [et Al.]*, oct 2009, vol. 58, n° 10: 631-638.
- [75] MARTIN, L.B., KITA, H., LEIFERMAN, K.M., *et al.*, Eosinophils in allergy: role in disease, degranulation, and cytokines, *International Archives of Allergy and Immunology*, mars 1996, vol. 109, n° 3: 207-215.
- [76] PATEL, D.F., PEIRÓ, T., BRUNO, N., *et al.*, Neutrophils restrain allergic airway inflammation by limiting ILC2 function and monocyte-dendritic cell antigen presentation, *Science Immunology*, nov 2019, vol. 4, n° 41: eaax7006.

- [77] C, R., Neutrophil: A Cell with Many Roles in Inflammation or Several Cell Types?, *Frontiers in physiology*, févr 2018, vol. 9.
- [78] AREBRO, J., EKSTEDT, S., HJALMARSSON, E., *et al.*, A possible role for neutrophils in allergic rhinitis revealed after cellular subclassification, *Scientific Reports*, mars 2017, vol. 7, p. 43568.
- [79] WEBER, F.C., NÉMETH, T., CSEPREGI, J.Z., *et al.*, Neutrophils are required for both the sensitization and elicitation phase of contact hypersensitivity, *The Journal of Experimental Medicine*, janv 2015, vol. 212, n° 1:15-22.
- [80] POLAK, D., HAFNER, C., BRIZA, P., *et al.*, A novel role for neutrophils in IgE-mediated allergy: Evidence for antigen presentation in late-phase reactions, *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, mars 2019, vol. 143, n° 3: 1143-1152.e4.
- [81] FOUNTAIN, J.H., LAPPIN, S.L., « Physiology, Platelet », *StatPearls*, Treasure Island (FL), StatPearls Publishing, 2021.
- [82] PAGE, C., PITCHFORD, S., Platelets and allergic inflammation, *Clinical and Experimental Allergy: Journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*, juill 2014, vol. 44, n° 7: 901-913.
- [83] CHIU, S., BHARAT, A., Role of monocytes and macrophages in regulating immune response following lung transplantation, *Current opinion in organ transplantation*, juin 2016, vol. 21, n° 3: 239-245.
- [84] KUMAR, B.V., CONNORS, T., FARBER, D.L., Human T cell development, localization, and function throughout life, *Immunity*, févr 2018, vol. 48, n° 2: 202-213.
- [85] MONICA FABBRI, T lymphocytes - *PubMed*.
- [86] RIVAS, M.N., CHATILA, T.A., The Regulatory T cells in Allergic Diseases, *journal of allergy and clinical immunology*, sept 2016, vol. 138, n° 3: 639-652.
- [87] WHITE, M.V., The role of histamine in allergic diseases, *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, oct1990 vol. 86, n° 4 Pt 2: 599-605.
- [88] CHURCH, M.K., Allergy, Histamine and Antihistamines, *Handbook of Experimental Pharmacology*, 2017, vol. 241, p. 321-331.
- [89] WHITE, M., Mediators of inflammation and the inflammatory process, *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, mars 1999 vol. 103, n° 3: S378-S381.
- [90] TB, C., JJ, C., SJ, G., TNF alpha is important in human lung allergic reactions, *American journal of respiratory cell and molecular biology*, juill 1996, vol. 15, n° 1.

- [91] **SCHAUBERGER, E., PEINHAUPT, M., CAZARES, T., et al.**, Lipid Mediators of Allergic Disease: Pathways, Treatments, and Emerging Therapeutic Targets, *Current allergy and asthma reports*, **juill 2016**, vol. 16, n° 7: 48.
- [92] **RASKOVIĆ, S., BOGIĆ, M., PERIĆ-POPADIĆ, A., et al.**, [The role of prostaglandins in allergic inflammation], *Srpski Arhiv Za Celokupno Lekarstvo*, **oct 1998**, vol. 126, n° 9-10: 388-393.
- [93] **PEEBLES, R.S.**, Prostaglandins in asthma and allergic diseases, *Pharmacology & Therapeutics*, **janv 2019**, vol. 193, p. 1-19.
- [94] **LEE, K., LEE, S.H., KIM, T.H.**, The Biology of Prostaglandins and Their Role as a Target for Allergic Airway Disease Therapy, *International Journal of Molecular Sciences*, **mars 2020**, vol. 21, n° 5: 1851.
- [95] **PLATZGUMMER, S., BIZZARO, N., BILÒ, M.B., et al.**, Recommendations for the Use of Tryptase in the Diagnosis of Anaphylaxis and Clonal Mastcell Disorders, *European Annals of Allergy and Clinical Immunology*, **mars 2020**, vol. 52, n° 2: 51-61.
- [96] **V, P., PC, K.**, Mast cell tryptase: a review of its physiology and clinical significance, *Anaesthesia*, **juill 2004**, vol. 59, n° 7.
- [97] **CHOI, C., VAFAEI-NODEH, S., PHILLIPS, J., et al.**, Approche de la dermatite de contact allergique causée par les médicaments topiques, *Canadian Family Physician Medecin De Famille Canadien*, **juin 2021**, vol. 67, n° 6: 420-426.
- [98] **FIHMI, N., ELMRAHI, A., DIKHAYE, S., et al.**, Eczéma de contact allergique au gel d'échographie : à propos d'un cas, *The Pan African Medical Journal*, **oct 2014**, vol. 19, n° 129.
- [99] **BIOTECHNOLOGIE, C. national d'information sur la, PIKE, B. nationale de médecine des É.-U. 8600 R., MD, B., et al.**, Drug allergies: Overview, Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG), **2020**.
- [100] **GREENBERGER, P.A.**, Drug allergy, *Allergy and Asthma Proceedings*, **nov 2019**, vol. 40, n° 6: 474-479.
- [101] **CHIRIAC, A.-M., DEMOLY, P.**, Allergie et curares, *La Presse Médicale*, **sept 2016**, vol. 45, n° 9:768-773.
- [102] **MERTES, P.-M., LAXENAIRE, M.C.**, Adverse reactions to neuromuscular blocking agents, *Current Allergy and Asthma Reports*, **janv 2004**, vol. 4, n° 1: 7-16.
- [103] **DEWACHTER, P., MOUTON-FAIVRE, C.**, Allergie immédiate aux produits de contraste iodés, *Annales françaises de médecine d'urgence*, **nov 2014**, vol. 4, n° 6: 371-381.

- [104] WARRINGTON, R., SILVIU-DAN, F., WONG, T., Drug allergy, *Allergy, Asthma, and Clinical Immunology: Official Journal of the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology*, **2018**, vol. 14, n° Suppl 2: 60.
- [105] SAHINER, U.M., DURHAM, S.R., Hymenoptera Venom Allergy: How Does Venom Immunotherapy Prevent Anaphylaxis From Bee and Wasp Stings?, *Frontiers in Immunology*, **2019** vol. 10, p. 1959.
- [106] MB, B., C, T., M, M., *et al.*, Clinical aspects of hymenoptera venom allergy and venom immunotherapy, *European annals of allergy and clinical immunology*, **nov 2019**, vol. 51, n° 6.
- [107] BLANK, S., BAZON, M.L., GROSCH, J., *et al.*, Antigen 5 Allergens of Hymenoptera Venoms and Their Role in Diagnosis and Therapy of Venom Allergy, *Current Allergy and Asthma Reports*, **juill 2020**, vol. 20, n° 10: 58.
- [108] NAKAMURA, T., The roles of lipid mediators in type I hypersensitivity, *Journal of Pharmacological Sciences*, **sept 2021**, vol. 147, n° 1: 126-131.
- [109] BAJWA, S.F., MOHAMMED, R.H.A., « Type II Hypersensitivity Reaction », *StatPearls*, Treasure Island (FL), StatPearls Publishing, **2021**.
- [110] USMAN, N., ANNAMARAJU, P., « Type III Hypersensitivity Reaction », *StatPearls*, Treasure Island (FL), StatPearls Publishing, **2021**.
- [111] MARWA, K., KONDAMUDI, N.P., « Type IV Hypersensitivity Reaction », *StatPearls*, Treasure Island (FL), StatPearls Publishing, **2021**.
- [112] PHILIPP STARKL, MSC, PROF. ERIKA JENSEN-JAROLIM, MD, „Molecular Allergology: Studies on Allergen-Enterocyte Interaction, Sensitization, and Effector Mechanisms“, *Medical University of Vienna*, Vienna, **2020**.
- [113] GUIBAS, G.V., MATHIOUDAKIS, A.G., TSOUMANI, M., *et al.*, Relationship of Allergy with Asthma: There Are More Than the Allergy “Eggs” in the Asthma “Basket”, *Frontiers in Pediatrics*, **2017**, vol. 5, p. 92.
- [114] CHABRA, R., GUPTA, M., Allergic And Environmental Induced Asthma, *StatPearls Publishing*, **2021**.
- [115] QUIRT, J., HILDEBRAND, K.J., MAZZA, J., *et al.*, Asthma, Allergy, Asthma, and Clinical Immunology: *Official Journal of the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology*, **sept 2018**, vol. 14, n° Suppl 2: 50.
- [116] AKHOURI, S., HOUSE, S.A., Allergic Rhinitis, *StatPearls Publishing*, **2021**.
- [117] ROSATI, M.G., PETERS, A.T., Relationships among allergic rhinitis, asthma, and chronic rhinosinusitis, *American Journal of Rhinology & Allergy*, **2016**, vol. 30, n° 1: 44-47.

- [118] KOLB, L., FERRER-BRUKER, S.J., « Atopic Dermatitis », *StatPearls*, Treasure Island (FL), StatPearls Publishing, 2021.
- [119] KAPUR, S., WATSON, W., CARR, S., Atopic dermatitis, Allergy, Asthma, and Clinical Immunology: *Official Journal of the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology*, sept 2018, vol. 14, n° Suppl 2: 52.
- [120] MURPHY, P.B., ATWATER, A.R., MUELLER, M., « Allergic Contact Dermatitis », *StatPearls*, Treasure Island (FL), StatPearls Publishing, 2021.
- [121] OWEN, J.L., VAKHARIA, P.P., SILVERBERG, J.I., The Role and Diagnosis of Allergic Contact Dermatitis in Patients with Atopic Dermatitis, *American journal of clinical dermatology*, juin 2018, vol. 19, n° 3: 293-302.
- [122] KANANI, A., BETSCHEL, S.D., WARRINGTON, R., *Urticaria and angioedema*, *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*, sept 2018, vol. 14, n° 2: 59.
- [123] KAYIRAN, M.A., AKDENIZ, N., Diagnosis and treatment of urticaria in primary care, *Northern Clinics of Istanbul*, févr 2019, vol. 6, n° 1: 93-99.
- [124] NETTIS, E., FOTI, C., AMBRIFI, M., *et al.*, Urticaria: recommendations from the Italian Society of Allergology, Asthma and Clinical Immunology and the Italian Society of Allergological, Occupational and Environmental Dermatology, *Clinical and Molecular Allergy*, déc 2020, vol. 18, n° 1: 1-19.
- [125] MIYAZAKI, D., FUKAGAWA, K., OKAMOTO, S., *et al.*, Epidemiological aspects of allergic conjunctivitis, *Allergology International*, oct 2020, vol. 69, n° 4: 487-495.
- [126] DUPUIS, P., PROKOPICH, C.L., HYNES, A., *et al.*, A contemporary look at allergic conjunctivitis, *Allergy, Asthma, and Clinical Immunology: Official Journal of the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology*, janv 2020, vol. 16, p. 5.
- [127] RATHI, V.M., MURTHY, S.I., Allergic conjunctivitis, *Community Eye Health*, 2017, vol. 30, n° 99: S7-S10.
- [128] LOPEZ, C.M., YARRARAPU, S.N.S., MENDEZ, M.D., « Food Allergies », *StatPearls*, Treasure Island (FL), StatPearls Publishing, 2021.
- [129] NGUYEN, S.M.T., RUPPRECHT, C.P., HAQUE, A., *et al.*, Mechanisms Governing Anaphylaxis: Inflammatory Cells, Mediators, Endothelial Gap Junctions and Beyond, *International Journal of Molecular Sciences*, juill 2021, vol. 22, n° 15: 7785.
- [130] FISCHER, D., VANDER LEEK, T.K., ELLIS, A.K., *et al.*, Anaphylaxis, *Allergy, Asthma, and Clinical Immunology: Official Journal of the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology*, 2018, vol. 14, n° Suppl 2 : 54

- [131] **DEPETRI, F., TEDESCHI, A., CUGNO, M.,** Angioedema and emergency medicine: From pathophysiology to diagnosis and treatment, *European Journal of Internal Medicine*, **janv 2019**, vol. 59, p. 8-13.
- [132] **MEMON, R.J., TIWARI, V.,** « Angioedema », *StatPearls*, Treasure Island (FL), StatPearls Publishing, **2021**.
- [133] **LONG, B.J., KOYFMAN, A., GOTTLIEB, M.,** Evaluation and Management of Angioedema in the Emergency Department, *Western Journal of Emergency Medicine*, **juill 2019**, vol. 20, n° 4: 587-600.
- [134] **STONE, C., BROWN, N.J.,** Angiotensin-converting Enzyme Inhibitor and Other Drug-associated Angioedema, *Immunology and Allergy Clinics of North America*, **août 2017**, vol. 37, n° 3: 483-495.
- [135] **BROWN, T., GONZALEZ, J., MONTELEONE, C.,** Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema: A review of the literature, *Journal of Clinical Hypertension (Greenwich, Conn.)*, **déc 2017**, vol. 19, n° 12: 1377-1382.
- [136] **BOVA, M., DE FEO, G., PARENTE, R., et al.,** Hereditary and Acquired Angioedema: Heterogeneity of Pathogenesis and Clinical Phenotypes, *International Archives of Allergy and Immunology*, **2018**, vol. 175, n° 3: 126-135.
- [137] **AGNIHOTRI, N.T., SALTOUN, C.,** Acute severe asthma (status asthmaticus), *Allergy and Asthma Proceedings*, **nov 2019**, vol. 40, n° 6: 406-409.
- [138] **KOSTAKOU, E., KANIARIS, E., FILIOU, E., et al.,** Acute Severe Asthma in Adolescent and Adult Patients: Current Perspectives on Assessment and Management, *Journal of Clinical Medicine*, **août 2019**, vol. 8, n° 9: 1283.
- [139] **CASAS, M.L., ESTEBAN, Á., GONZÁLEZ-MUÑOZ, M., et al.,** VALIDA project: Validation of allergy in vitro diagnostics assays (Tools and recommendations for the assessment of in vitro tests in the diagnosis of allergy), *Advances in Laboratory Medicine / Avances en Medicina de Laboratorio*, **déc 2020**, vol. 1, n° 4.
- [140] **CHABANE, H., METZ-FAVRE, C., KLINGEBIEL, C., et al.,** Recommandations pour la prescription et l'interprétation des examens biologiques utilisables dans le cadre du diagnostic ou du suivi des allergies, disponibles en France. Partie 2 : allergie respiratoire, *Revue Française d'Allergologie*, **juin 2021**.
- [141] **KULIS, M., WRIGHT, B.L., JONES, S.M., et al.,** Diagnosis, Management, and Investigational Therapies for Food Allergies, *Gastroenterology*, **mai 2015**, vol. 148, n° 6: 1132-1142.

- [142] ANSOTEGUI, I.J., MELIOLI, G., CANONICA, G.W., *et al.*, IgE allergy diagnostics and other relevant tests in allergy, a World Allergy Organization position paper, *The World Allergy Organization Journal*, **févr 2020**, vol. 13, n° 2: 100080.
- [143] INFORMATION, N.C. for B., PIKE, U.S.N.L. of M. 8600 R., MD, B., *et al.*, Allergies: Overview, *Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG)*, **2020**.
- [144] BIRCH, K., PEARSON-SHAVER, A.L., « Allergy Testing », *StatPearls*, Treasure Island (FL), StatPearls Publishing, **2021**.
- [145] WICKMAN, M., LUPINEK, C., ANDERSSON, N., *et al.*, Detection of IgE Reactivity to a Handful of Allergen Molecules in Early Childhood Predicts Respiratory Allergy in Adolescence, *EBioMedicine*, **déc 2017**, vol. 26, p. 91-99.
- [146] MOTHE-S-LUKSCH, N., JORDAKIEVA, G., HINTERHÖLZL, L., *et al.*, Allergy diagnosis from symptoms to molecules, or from molecules to symptoms: a comparative clinical study, *The World Allergy Organization Journal*, **sept 2018**, vol. 11, n° 1: 22.
- [147] SANTOS, A.F., ALPAN, O., HOFFMANN, H.-J., Basophil activation test: Mechanisms and considerations for use in clinical trials and clinical practice, *Allergy*, **2021**, vol. 76, n° 8: 2420-2432.
- [148] TWAROCH, T.E., CURIN, M., VALENTA, R., *et al.*, Mold Allergens in Respiratory Allergy: From Structure to Therapy, *Allergy, Asthma & Immunology Research*, **mai 2015**, vol. 7, n° 3: 205-220.
- [149] HAMILOS, D.L., Allergic fungal rhinitis and rhinosinusitis, *Proceedings of the American Thoracic Society*, **mai 2010**, vol. 7, n° 3: 245-252.
- [150] AT, B., C, C., M, E.G., Mold and Human Health: a Reality Check, *Clinical reviews in allergy & immunology*, **juin 2017**, vol. 52, n° 3.
- [151] ARBES, S.J., GERGEN, P.J., ELLIOTT, L., *et al.*, Prevalences of positive skin test responses to 10 common allergens in the US population: results from the third National Health and Nutrition Examination Survey, *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **août 2005**, vol. 116, n° 2: 377-383.
- [152] GREEN, B.J., TOVEY, E.R., SERCOMBE, J.K., *et al.*, Airborne fungal fragments and allergenicity, *Medical Mycology*, **sept 2006**, vol. 44 Suppl 1, p. S245-255.
- [153] TISCHER, C.G., HOHMANN, C., THIERING, E., *et al.*, Meta-analysis of mould and dampness exposure on asthma and allergy in eight European birth cohorts: an ENRIECO initiative, *Allergy*, **déc 2011**, vol. 66, n° 12: 1570-1579.

- [154] THACHER, J.D., GRUZIEVA, O., PERSHAGEN, G., *et al.*, Mold and dampness exposure and allergic outcomes from birth to adolescence: data from the BAMSE cohort, *Allergy*, **juin 2017**, vol. 72, n° 6: 967-974.
- [155] DOUWES, J., VAN STRIEN, R., DOEKES, G., *et al.*, Does early indoor microbial exposure reduce the risk of asthma? The Prevention and Incidence of Asthma and Mite Allergy birth cohort study, *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **mai 2006**, vol. 117, n° 5: 1067-1073.
- [156] IOSSIFOVA, Y.Y., REPONEN, T., RYAN, P.H., *et al.*, Mold exposure during infancy as a predictor of potential asthma development, *Annals of Allergy, Asthma & Immunology: Official Publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*, **févr 2009**, vol. 102, n° 2: 131-137.
- [157] SCHALLER, A., DELMAS, C., DE BLAY, F., Pathologies allergiques respiratoires liées aux moisissures de l'habitat, *Revue des Maladies Respiratoires*, **sept 2019**, vol. 36, n° 7: 889-901.
- [158] KOŁODZIEJCZYK, K., BOZEK, A., Clinical Distinctness of Allergic Rhinitis in Patients with Allergy to Molds, *BioMed Research International*, **2016**, vol. 2016, p. 3171594.
- [159] CAILLAUD, D., LEYNAERT, B., KEIRSBULCK, M., *et al.*, Indoor mould exposure, asthma and rhinitis: findings from systematic reviews and recent longitudinal studies, *European Respiratory Review*, **juin 2018**, vol. 27, n° 148.
- [160] SISODIA, J., BAJAJ, T., « Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis », *StatPearls*, Treasure Island (FL), StatPearls Publishing, **2021**.
- [161] GAGO, S., DENNING, D.W., BOWYER, P., Pathophysiological aspects of Aspergillus colonization in disease, *Medical Mycology*, **avr 2019**, vol. 57, n° Supplement_2: S219-S227.
- [162] VITTE, J., RANQUE, S., CARSIN, A., *et al.*, Multivariate Analysis As a Support for Diagnostic Flowcharts in Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis: A Proof-of-Concept Study, *Frontiers in Immunology*, **2017**, vol. 8, p. 1019.
- [163] OGUMA, T., TANIGUCHI, M., SHIMODA, T., *et al.*, Allergic bronchopulmonary aspergillosis in Japan: A nationwide survey, *Allergology International: Official Journal of the Japanese Society of Allergology*, **janv 2018**, vol. 67, n° 1: 79-84.
- [164] GREENBERGER, P.A., SMITH, L.J., HSU, C.C., *et al.*, Analysis of bronchoalveolar lavage in allergic bronchopulmonary aspergillosis: divergent responses of antigen-specific antibodies and total IgE, *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **août 1988**, vol. 82, n° 2:164-170.

- [165] KAUFFMAN, H.F., TOMEE, J.F., VAN DER WERF, T.S., *et al.*, Review of fungus-induced asthmatic reactions, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **juin 1995**, vol. 151, n° 6: 2109-2115.
- [166] STEVENS, D.A., MOSS, R.B., KURUP, V.P., *et al.*, Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis--state of the art: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Conference, *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, **oct 2003**, vol. 37 Suppl 3, p. S225-264.
- [167] AGARWAL, R., SEHGAL, I.S., DHOORIA, S., *et al.*, Developments in the diagnosis and treatment of allergic bronchopulmonary aspergillosis, *Expert Review of Respiratory Medicine*, **déc 2016**, vol. 10, n° 12: 1317-1334.
- [168] BUSH, R.K., PORTNOY, J.M., SAXON, A., *et al.*, The medical effects of mold exposure, *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **févr 2006**, vol. 117, n° 2: 326-333.
- [169] TABAR, A.I., PRIETO, L., ALBA, P., *et al.*, Double-blind, randomized, placebo-controlled trial of allergen-specific immunotherapy with the major allergen Alt a 1, *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **juill 2019**, vol. 144, n° 1: 216-223.e3.
- [170] AMAT, F., LABBÉ, A., Immunothérapie allergénique chez l'enfant et l'adolescent, *Revue Française D'Allergologie (2009)*, 2020, vol. 60, n 6: 554-558.
- [171] ZHANG, X., LAN, F., ZHANG, Y., *et al.*, Chinese Herbal Medicine to Treat Allergic Rhinitis: Evidence From a Meta-Analysis, *Allergy, Asthma & Immunology Research*, **janv 2018**, vol. 10, n° 1: 34-42.
- [172] EDWARDS, M.R., WALTON, R.P., JACKSON, D.J., *et al.*, The potential of anti-infectives and immunomodulators as therapies for asthma and asthma exacerbations, *Allergy*, **janv 2018**, vol. 73, n° 1: 50-63.
- [173] JAAKKOLA, M.S., QUANSAH, R., HUGG, T.T., *et al.*, Association of indoor dampness and molds with rhinitis risk: a systematic review and meta-analysis, *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **nov 2013**, vol. 132, n° 5: 1099-1110.e18.
- [174] MAZUR, L.J., KIM, J., COMMITTEE ON ENVIRONMENTAL HEALTH, AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, Spectrum of noninfectious health effects from molds, *Pediatrics*, **déc 2006**, vol. 118, n°6: e1909-1926.
- [175] BARNES, C., PACHECO, F., DHAR, M., *et al.*, Alternaria and Cladosporium Fungal Allergen Epitopes are Denatured by Sodium Hypochlorite, *World Allergy Organization Journal*, **janv 2009**, vol. 2, n° 12: 296-302.
- [176] KRAUSE, M., GEER, W., SWENSON, L., *et al.*, Controlled study of mold growth and cleaning procedure on treated and untreated wet gypsum wallboard in an indoor environment, *Journal of Occupational and Environmental Hygiene*, **août 2006**, vol. 3, n° 8: 435-441.

- [177] ORGANIZATION, W.H., WHO Guidelines for Indoor Air Quality: Dampness and Mould, Geneva, *World Health Organization*, 2009.
- [178] EL MAHDI BOUBKRAOUI, M., BENBRAHIM, F., ASSERMOUH, A., *et al.*, [Epidemiological profile and management of asthma exacerbations in children at the Rabat Children Hospital in Morocco], *The Pan African Medical Journal*, 2015, vol. 20, p. 73.
- [179] HEINRICH, J., Influence of indoor factors in dwellings on the development of childhood asthma, *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, janv 2011, vol. 214, n° 1: 1-25.
- [180] ETZEL, R.A., The special vulnerability of children, *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, juin 2020, vol. 227, p. 113516.
- [181] FUSEINI, H., NEWCOMB, D.C., Mechanisms driving gender differences in asthma, *Current allergy and asthma reports*, mars 2017, vol. 17, n° 3: 19.
- [182] FU, L., FREISHTAT, R.J., GORDISH-DRESSMAN, H., *et al.*, Natural progression of childhood asthma symptoms and strong influence of sex and puberty, *Annals of the American Thoracic Society*, juill 2014, vol. 11, n° 6: 939-944.
- [183] JUSTIZ VAILLANT, A.A., MODI, P., JAN, A., « Atopy », *StatPearls*, Treasure Island (FL), StatPearls Publishing, 2021.
- [184] WU, C.-Y., HUANG, H.-Y., PAN, W.-C., *et al.*, Allergic diseases attributable to atopy in a population sample of Asian children, *Scientific Reports*, août 2021, vol. 11, n° 1: 16052.
- [185] HWANG, B.-F., LIU, I.-P., HUANG, T.-P., Molds, parental atopy and pediatric incident asthma, *Indoor Air*, déc 2011, vol. 21, n° 6: 472-478.
- [186] KESPOHL, S., MARYSKA, S., BÜNGER, J., *et al.*, How to diagnose mould allergy? Comparison of skin prick tests with specific IgE results, *Clinical and Experimental Allergy: Journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*, juill 2016, vol. 46, n° 7: 981-991.
- [187] JAKKA, S., Skin prick testing in children, *Karnataka Pediatric Journal*, janv 2021, vol. 35, n° 2: 67-71.
- [188] BYEON, J.H., RI, S., AMARSAIKHAN, O., *et al.*, Association Between Sensitization to Mold and Impaired Pulmonary Function in Children With Asthma, *Allergy, Asthma & Immunology Research*, 2017, vol. 9, n° 6: 509.
- [189] BOPAKA, R.G., EL KHATTABI, W., EL BIED, B., *et al.*, Corrélations entre contrôle de l'asthme et sensibilisation cutanée aux moisissures, *Revue Française d'Allergologie*, déc 2015, vol. 55, n° 8: 517-520.

- [190] REPONEN, T., LOCKEY, J., BERNSTEIN, D.I., *et al.*, Infant origins of childhood asthma associated with specific molds, *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **sept 2012**, vol. 130, n° 3: 639-644.e5.
- [191] DU, C., LI, B., YU, W., Indoor mould exposure: Characteristics, influences and corresponding associations with built environment—A review, *Journal of Building Engineering*, **mars 2021**, vol. 35, p. 101983.
- [192] H, P.Z., ZA, E., K, K., *et al.*, Dampness And Mold Exposure In Buildings As A Risk Factor For Health Effects, *Malaysian Journal of Public Health Medicine*, **janv 2017**, vol. Special Volume, n° 1: 28-40.
- [193] BAXI, S.N., PORTNOY, J.M., LARENAS-LINNEMANN, D., *et al.*, Exposure and Health Effects of Fungi on Humans, *The journal of allergy and clinical immunology*. **2016**, In practice, vol. 4, n° 3: 396-404.
- [194] CAUSER, S.M., SHORTER, C.L., LEWIS, R.D., *et al.*, Efficiency of Vacuuming for the Removal of Cat Allergen (Fel d 1) from Worn and Unworn Wool Carpets of Different Construction, *Textile Research Journal*, **févr 2008**, vol. 78, n° 2: 105-110.
- [195] ORGANIZATION, W.H., WHO Guidelines for Indoor Air Quality: Dampness and Mould, *WHO Regional Office Europe*, **2009**.
- [196] SHORTER, C.L., Fungi in New Zealand homes: Measurement, aerosolisation & association with children's health, Thesis, University of Otago, **2013**.
- [197] CAI, G.-H., MÄLARSTIG, B., KUMLIN, A., *et al.*, Fungal DNA and pet allergen levels in Swedish day care centers and associations with building characteristics, *Journal of Environmental Monitoring*, **juill 2011**, vol. 13, n° 7: 2018-2024.
- [198] JAAKKOLA, J.J.K., HWANG, B.-F., JAAKKOLA, N., Home dampness and molds, parental atopy, and asthma in childhood: a six-year population-based cohort study, *Environmental Health Perspectives*, **mars 2005**, vol. 113, n° 3: 357-361.
- [199] NICULITA-HIRZEL, H., CG, T., L'exposition aux moisissures des enfants en milieu citadin et rural, n° 17, p. 4, **2012**.
- [200] CHANG, C., GERSHWIN, M.E., The Myth of Mycotoxins and Mold Injury, *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, **déc 2019**, vol. 57, n° 3: 449-455.
- [201] KARVONEN, A.M., HYVÄRINEN, A., KORPPI, M., *et al.*, Moisture Damage and Asthma: A Birth Cohort Study, *Pediatrics*, **mars 2015**, vol. 135, n° 3: e598-e606.
- [202] KERCSMAR, C.M., DEARBORN, D.G., SCHLUCHTER, M., *et al.*, Reduction in Asthma Morbidity in Children as a Result of Home Remediation Aimed at Moisture Sources, *Environmental Health Perspectives*, **oct. 2006**.

- [203] TISCHER, C., CHEN, C.-M., HEINRICH, J., Association between domestic mould and mould components, and asthma and allergy in children: a systematic review, *The European Respiratory Journal*, oct 2011, vol. 38, n° 4: 812-824.
- [204] MOUSAVI, B., HEDAYATI, M.T., HEDAYATI, N., *et al.*, Aspergillus species in indoor environments and their possible occupational and public health hazards, *Current Medical Mycology*, mars 2016, vol. 2, n° 1: 36.
- [205] G. REBOUX1, ,2ORCID ICON, S. ROCCHI1 ,2ORCID ICON, M. VACHEYROU1,, L. MILLON1 ,2, Identifying indoor air Penicillium species: a challenge for allergic patients | Microbiology Society, mai 2019.
- [206] STARK, P.C., BURGE, H.A., RYAN, L.M., *et al.*, Fungal levels in the home and lower respiratory tract illnesses in the first year of life, *juill. 2003*.
- [207] BUSH, R.K., PROCHNAU, J.J., Alternaria-induced asthma, *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, févr 2004, vol. 113, n° 2: 227-234.
- [208] OSBORNE, N.J., THORNTON, C.R., SHARPE, R.A., Indoor Fungal Exposure and Allergic Respiratory Disease, *Current Allergy and Asthma Reports*, déc 2015, vol. 15, n° 12: 71.
- [209] KANCHONGKITTIPHON, W., MENDELL, M.J., GAFFIN, J.M., *et al.*, Indoor environmental exposures and exacerbation of asthma: an update to the 2000 review by the Institute of Medicine, *Environmental Health Perspectives*, janv 2015, vol. 123, n° 1: 6-20.
- [210] R. JONES, Association between indoor mold and asthma among children in Buffalo, New York - Jones - 2011 - Indoor Air - Wiley Online Library, 2010.
- [211] SHARPE, R.A., BEARMAN, N., THORNTON, C.R., *et al.*, Indoor fungal diversity and asthma: a meta-analysis and systematic review of risk factors, *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, janv 2015, vol. 135, n° 1: 110-122.
- [212] KUMAR, P., KAUSAR, Mohd.A., SINGH, A.B., *et al.*, Biological contaminants in the indoor air environment and their impacts on human health, *Air Quality, Atmosphere & Health*, nov 2021, vol. 14, n° 11: 1723-1736.
- [213] NEVALAINEN, A., TÄUBEL, M., HYVÄRINEN, A., Indoor fungi: companions and contaminants, *Indoor Air*, 2015, vol. 25, n° 2: 125-156.
- [214] FRANKEL, M., BEKÖ, G., TIMM, M., *et al.*, Seasonal variations of indoor microbial exposures and their relation to temperature, relative humidity, and air exchange rate, *Applied and Environmental Microbiology*, déc 2012, vol. 78, n° 23: 8289-8297.

[215] TSENG, C.-C., HUANG, N., HSIEH, C.-J., *et al.*, Contribution of Visible Surface Mold to Airborne Fungal Concentration as Assessed by Digital Image Quantification, *Pathogens*, août 2021, vol. 10, n° 8: 1032.

[216] REN, P., JANKUN, T.M., LEADERER, B.P., Comparisons of seasonal fungal prevalence in indoor and outdoor air and in house dusts of dwellings in one Northeast American county, *Journal of Exposure Analysis and Environmental Epidemiology*, déc 1999, vol. 9, n° 6: 560-568.

[217] HYVÄRINEN, A., SEBASTIAN, A., PEKKANEN, J., *et al.*, Characterizing microbial exposure with ergosterol, 3-hydroxy fatty acids, and viable microbes in house dust: determinants and association with childhood asthma, *Archives of Environmental & Occupational Health*, août 2006, vol. 61, n° 4: 149-157.

[218] LEYNAERT, B., LE MOUAL, N., NEUKIRCH, C., *et al.*, Facteurs environnementaux favorisant le développement d'un asthme, *La Presse Médicale*, mars 2019, vol. 48, n° 3, Part 1: 262-273.

[219] PRESTER, L., Indoor Exposure to Mould Allergens, *Arhiv za higijenu rada i toksikologiju*, déc 2011, vol. 62, n° 4: 371-379.

[220] OLUWOLE, O., KIRYCHUK, S.P., LAWSON, J.A., *et al.*, Indoor mold levels and current asthma among school-aged children in Saskatchewan, Canada, *Indoor Air*, mars 2017, vol. 27, n° 2: 311-319.

[221] VESPER, S., WYMER, L., The relationship between environmental relative moldiness index values and asthma, *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, mai 2016, vol. 219, n° 3: 233-238.

[222] REPONEN, T., VESPER, S., LEVIN, L., *et al.*, High environmental relative moldiness index during infancy as a predictor of asthma at 7 years of age, *Annals of Allergy, Asthma & Immunology: Official Publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*, août 2011, vol. 107, n° 2: 120-126.

[223] VESPER, S., WYMER, L., COX, D., *et al.*, The Environmental Relative Moldiness Index reveals changes in mold contamination in United States homes over time, *Journal of Occupational and Environmental Hygiene*, janv 2021, vol. 18, n° 1: 35-41.

[224] NORBÄCK, D., CAI, G.-H., « Microbial Agents in the Indoor Environment: Associations with Health », In: Kishi, R., Norbäck, D., et Araki, A. (éd), *Indoor Environmental Quality and Health Risk toward Healthier Environment for All*, 2020, Singapore, Springer, p. 179-198.

[225] CAILLAUD, D., LEYNAERT, B., KEIRSBULCK, M., *et al.*, Indoor mould exposure, asthma and rhinitis: findings from systematic reviews and recent longitudinal studies, *European*

Respiratory Review: An Official Journal of the European Respiratory Society, **juin 2018**, vol. 27, n° 148: 170137.

[226] GENT, J.F., REN, P., BELANGER, K., *et al.*, Levels of household mold associated with respiratory symptoms in the first year of life in a cohort at risk for asthma, *Environmental Health Perspectives*, **déc 2002**, vol. 110, n° 12: A781-786.

[227] BELANGER, K., BECKETT, W., TRICHE, E., *et al.*, Symptoms of wheeze and persistent cough in the first year of life: associations with indoor allergens, air contaminants, and maternal history of asthma, *American Journal of Epidemiology*, **août 2003**, vol. 158, n° 3:195-202.

[228] AHLROTH PIND, C., GUNNBJÖRNSDOTTÍR, M., BJERG, A., *et al.*, Patient-reported signs of dampness at home may be a risk factor for chronic rhinosinusitis: A cross-sectional study, *Clinical & Experimental Allergy*, **2017**, vol. 47, n° 11:1383-1389.

[229] KIM, J.-L., ELFMAN, L., MI, Y., *et al.*, Indoor molds, bacteria, microbial volatile organic compounds and plasticizers in schools: associations with asthma and respiratory symptoms in pupils, *Indoor Air*, **2007**, vol. 17, n° 2: 153-163.

[230] LEYNAERT, B., LE MOUAL, N., NEUKIRCH, C., *et al.*, Facteurs environnementaux favorisant le développement d'un asthme, *La Presse Médicale*, **mars 2019**, vol. 48, n° 3: 262-273.

[231] JAAKKOLA, M.S., QUANSAH, R., HUGG, T.T., *et al.*, Association of indoor dampness and molds with rhinitis risk: a systematic review and meta-analysis, *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **nov 2013**, vol. 132, n° 5: 1099-1110.e18.

[232] ARAKI, A., KANAZAWA, A., KAWAI, T., *et al.*, The relationship between exposure to microbial volatile organic compound and allergy prevalence in single-family homes, *Science of The Total Environment*, **avr 2012**, vol. 423, p. 18-26.

[233] ARAKI, A., KAWAI, T., EITAKI, Y., *et al.*, Relationship between selected indoor volatile organic compounds, so-called microbial VOC, and the prevalence of mucous membrane symptoms in single family homes, *Science of The Total Environment*, **avr 2010**, vol. 408, n° 10: 2208-2215.

[234] TIESLER, C.M.T., THIERING, E., TISCHER, C., *et al.*, Exposure to visible mould or dampness at home and sleep problems in children: Results from the LISApplus study, *Environmental Research*, **févr 2015**, vol. 137, p. 357-363.

[235] KOINIS-MITCHELL, D., CRAIG, T., ESTEBAN, C.A., *et al.*, Sleep and allergic disease: A summary of the literature and future directions for research, *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **déc 2012**, vol. 130, n° 6: 1275-1281.

- [236] CORREN, J., « Chapter 8 - Allergic Rhinitis and Conjunctivitis », In: O’Hehir, R.E., Holgate, S.T., et Sheikh, A. (éd), *Middleton’s Allergy Essentials*, Elsevier, 2017, p. 205-224.
- [237] WANG, J., JANSON, C., LINDBERG, E., *et al.*, Dampness and mold at home and at work and onset of insomnia symptoms, snoring and excessive daytime sleepiness, *Environment International*, juin 2020, vol. 139, p. 105691.
- [238] Prenatal mold exposure is associated with development of atopic dermatitis in infants through allergic inflammation, *Jornal de Pediatria*, janv 2020, vol. 96, n° 1:125-131.
- [239] HYVÖNEN, S., LOHI, J., TUUMINEN, T., Moist and Mold Exposure is Associated With High Prevalence of Neurological Symptoms and MCS in a Finnish Hospital Workers Cohort, *Safety and Health at Work*, juin 2020, vol. 11, n° 2: 173-177.
- [240] TUUMINEN, T., VAALI, K., VALTONEN, V., « Dampness and Mold Hypersensitivity Syndrome as an Umbrella for Many Chronic Diseases—The Clinician’s Point of View », *Encyclopedia of Environmental Health*, Elsevier, 2019, p. 1-9.
- [241] VESPER, S.J., WYMER, L.J., MEKLIN, T., *et al.*, Comparison of populations of mould species in homes in the UK and USA using mould-specific quantitative PCR, *Letters in Applied Microbiology*, 2005, vol. 41, n° 4: 367-373.



Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

D'honorer ceux qui m'ont instruite dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisée de mes confrères si je manquais à mes engagements.



قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم
أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي

أن أجيل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوماً وفياً لتعاليمهم.

أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأنلا أقصر أبداً في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.

أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.

أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.

لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أفي بالتزاماتي.

والله على ما أقول شهيد.



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



جامعة محمد الخامس بالرباط
Université Mohammed V de Rabat

أطروحة رقم: 15

سنة : 2022

تلوث الفطري للهواء والحساسية

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :/...../.....

من طرف

السيدة النجار جهان
المزداة في 25 نونبر 1997 بتازة

لنيل شهادة

دكتور في الصيدلة

الكلمات الأساسية: العفن - الحساسية - التدقيق البيئي - المركبات العضوية المتطايرة.

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

السيد: يونس الرحالي

مشرف

أستاذ في الصيدلة الكالينيكية

عضو

السيد: بدر الدين لميموني

عضوة

أستاذ في علم الطفيليات

السيد: ياسر بوسليمان

أستاذ في علم السموم

السيدة: مريم إكن

أستاذة في مبرزة في علم الطفيليات