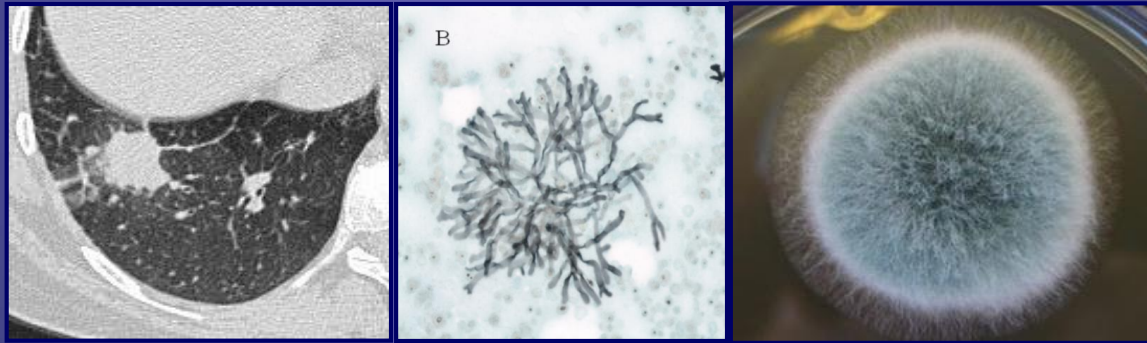


U.E Microbiologie - Pathologies

# Physiopathologie des Infections Fongiques



Pr Florent Morio (PU-PH)

Laboratoire de Parasitologie-Mycologie, CHU Nantes,

UR1155 IICiMed, Nantes Université

Contact: [florent.morio@univ-nantes.fr](mailto:florent.morio@univ-nantes.fr)

Jeudi 4 Avril 2023

# Plan

---

*Relations hôte-pathogène*

*(moyens de défense de l'hôte & facteurs de virulence)*



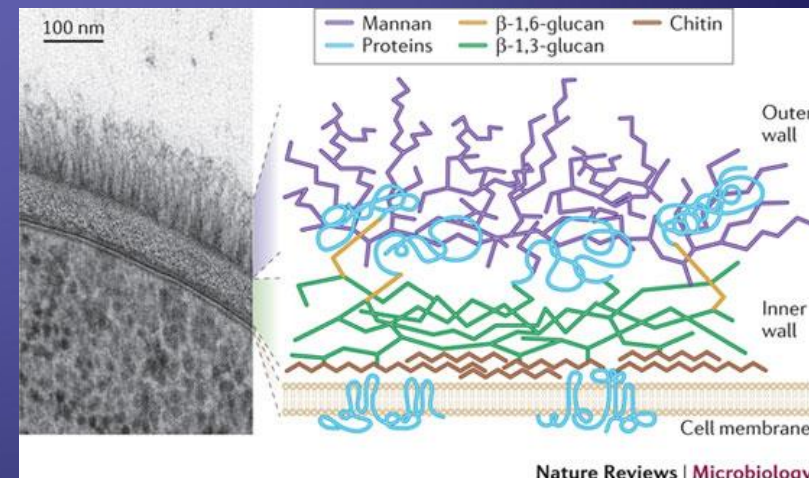
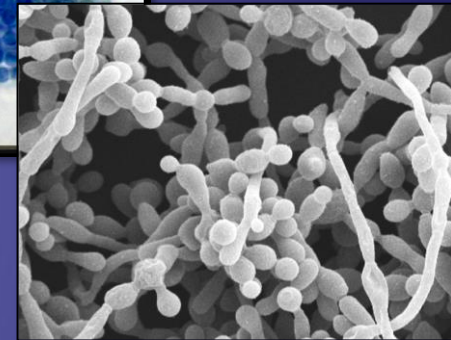
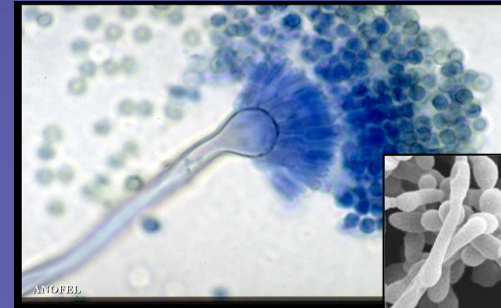
*Notion de terrain et facteurs favorisants*



*Manifestations cliniques*

# Caractéristiques des champignons

- ✓ Forme un règne à part entière
- ✓ Organismes eucaryotes
- ✓ Dépourvus de chlorophylle
- ✓ Immobiles
- ✓ Uni ou pluri-cellulaires
- ✓ Absorption (hétérotrophie vis à vis du carbone)
- ✓ Présence d'une paroi cellulaire composée notamment de chitine

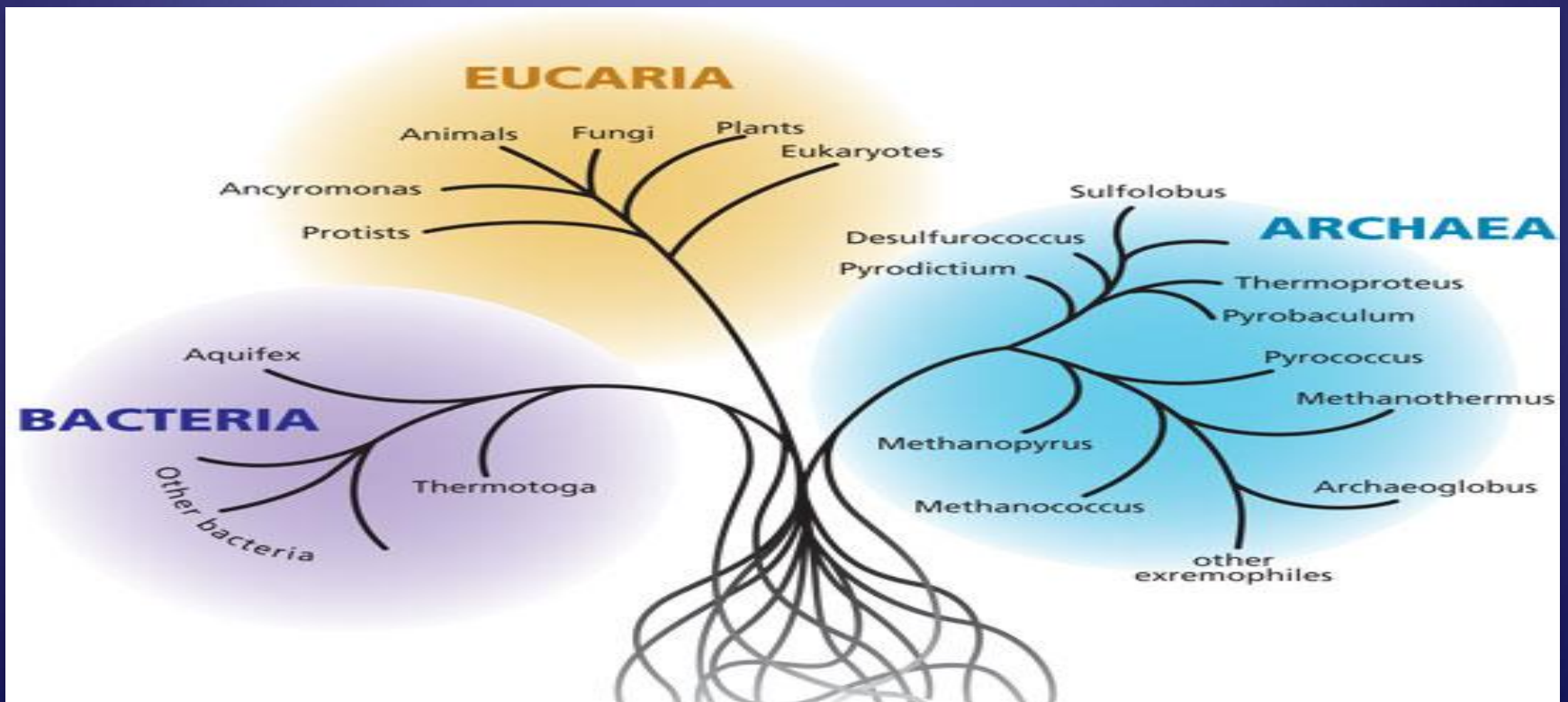


Nature Reviews | Microbiology

Gow *et al.*, Nature Rev Microbiol 2012

# Introduction

Du point de vue de l'évolution, les champignons constituent un règne à part entière !

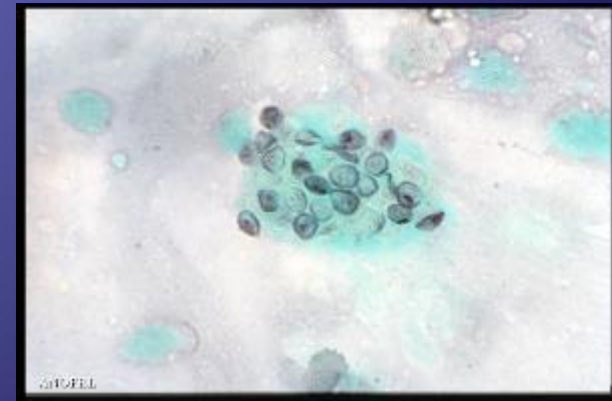
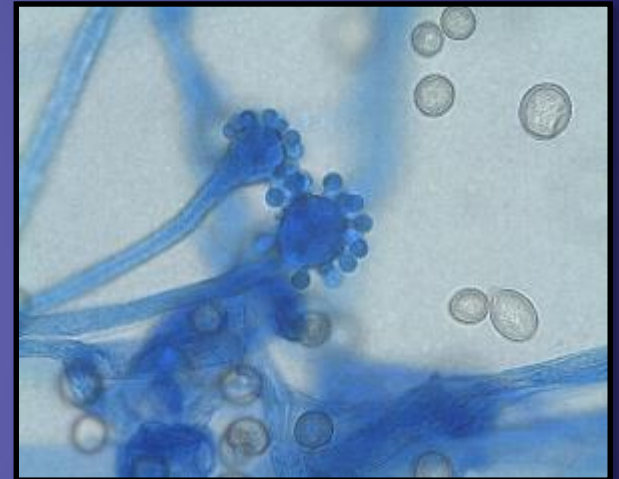




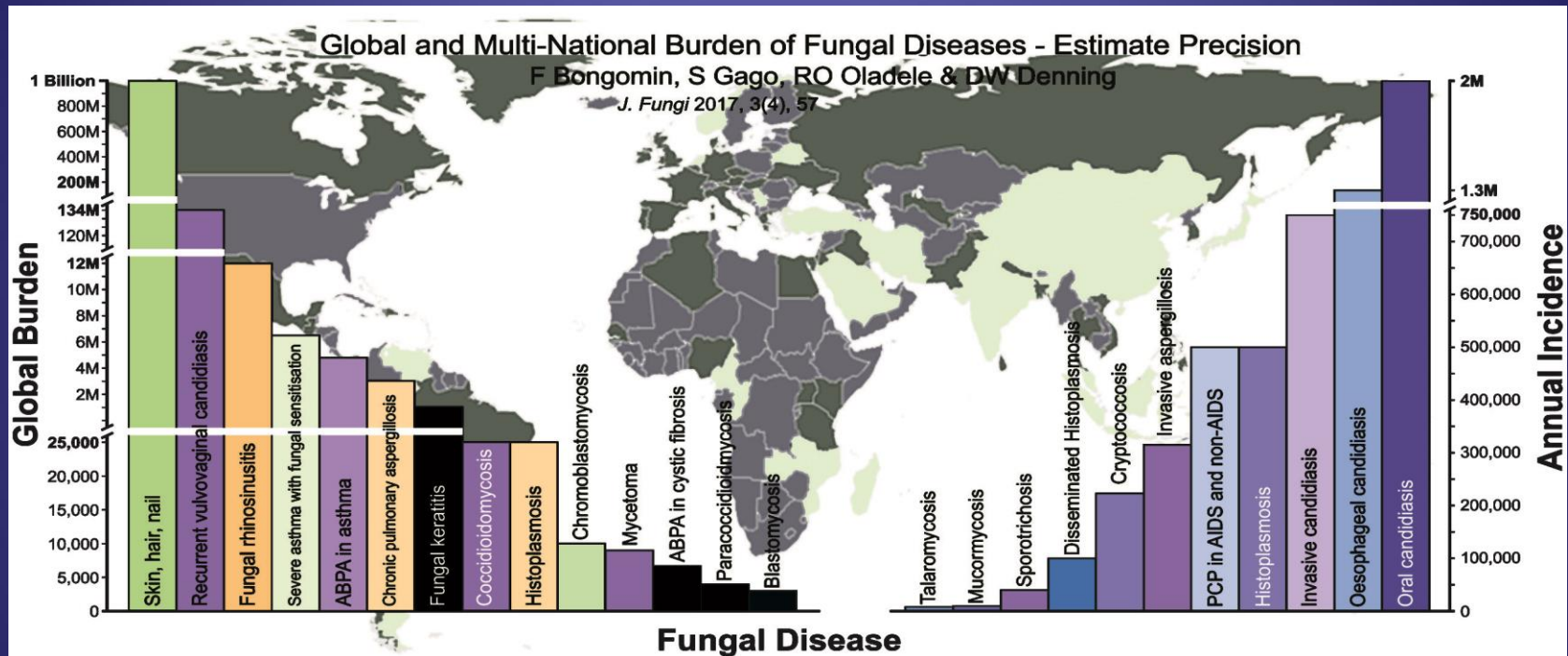
# Règne des fungi...

---

- Environ 100.000 espèces décrites
- > 1.000.000 espèces suspectées
- Plus de 600 espèces déjà reconnues pathogènes pour l'Homme ou l'animal
- Quelques centaines responsables d'infections fongiques invasives (IFIs)
- 5-10 nouvelles espèces décrites chaque année !
  - ✓ *Augmentation de la population à risque*
  - ✓ *Meilleures performances diagnostiques*



# L'impact des mycoses en Médecine est désormais mieux connu...

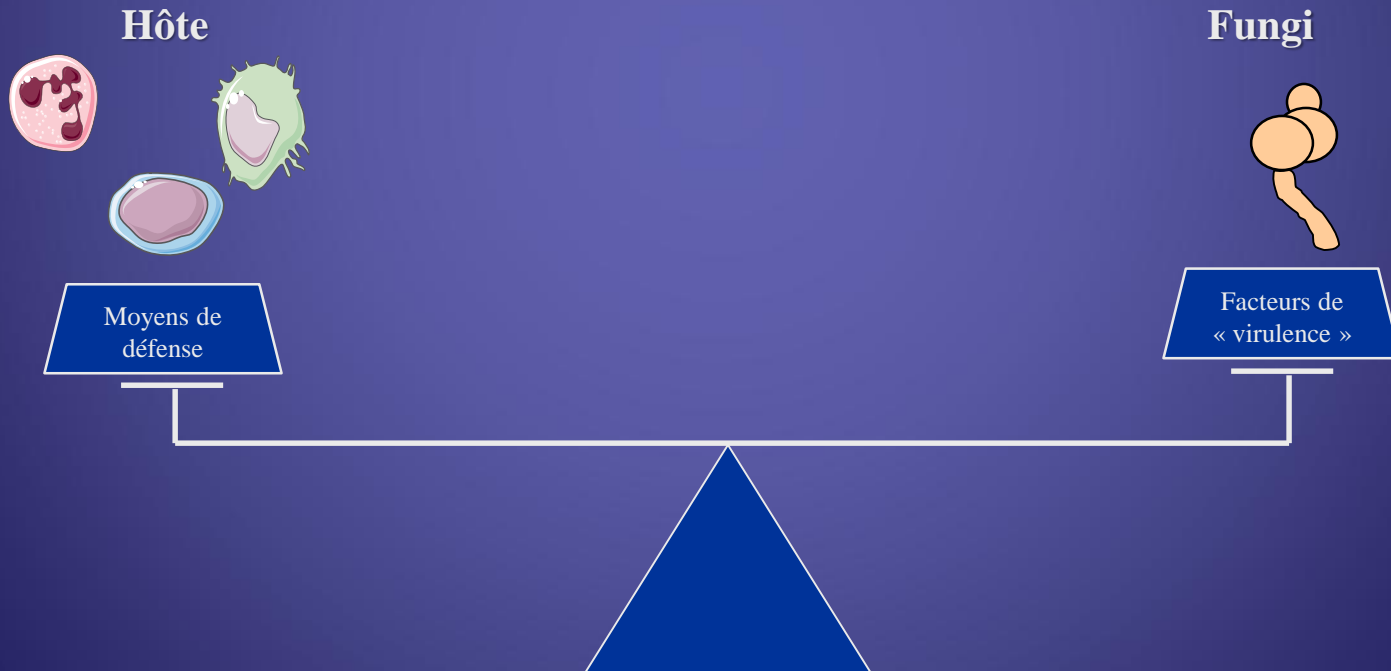


A l'échelle mondiale, il y a plus de décès liés aux infections fongiques qu'au paludisme et à la tuberculose, chaque année. Sans oublier les atteintes superficielles: dermatophytoses, candidoses vaginales récidivantes (75 millions de femmes), malassezioses (140 millions)....

# *Candida* et *Aspergillus*, deux pathogènes opportunistes !

La survenue d'une infection fongique est conditionnée par la présence d'un (ou plusieurs) facteur(s) favorisant(s)

présence d'un (ou plusieurs) facteur(s) favorisant(s)



# *Candida* et Candidoses : De la physiopathologie à la clinique

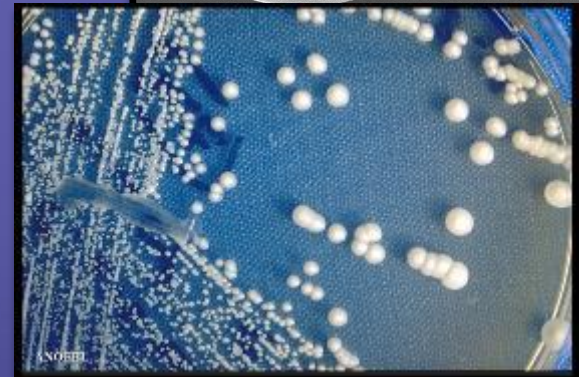
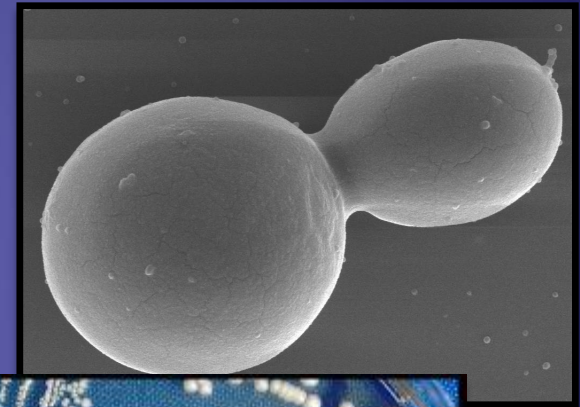
---

- ❖ *Notion de colonisation*
- ❖ *Moyens de défense de l'hôte*
- ❖ *Facteurs de virulence*
- ❖ *Stratégies d'échappement*
- ❖ *Clinique*

# *Candida* spp.

---

- ✓ Levures ubiquitaires, commensales et saprophytes
- ✓ Multiplication par bourgeonnement (plus ou moins capacité de filamentation)
- ✓ Large spectre de manifestations cliniques
  - Infections superficielles (bénignes)
  - Infections profondes (ex: candidémies)
- ✓ Plus de 150 espèces décrites mais groupe polyphylétique (taxonomie en révision)
  - ✓ Espèce la plus fréquente: *C. albicans*
  - ✓ Autres espèces: *C. parapsilosis*, *C. glabrata* (*Nakaseomyces glabrata*), *C. tropicalis*, *C. krusei* (*Pichia kudriavzevii*).





# Notion de « colonisation »

---

- ✓ Définition: présence de levures, en l'absence de symptomatologie clinique
- ✓ En effet, isolement d'un *Candida* d'un prélèvement clinique ne témoigne pas forcément d'une infection. Plusieurs espèces font partie de la flore fongique normale au niveau de la peau/muqueuses
  - *Peau et plis* (axillaire, aine etc..)
  - *Muqueuses gastro-intestinales*
  - *Muqueuses génito-urinaires*
  - *Muqueuses respiratoires...*
- ✓ Notion de « tropisme »
  - *C. parapsilosis*: revêtement cutané
  - *C. albicans* & *C. glabrata* : tube digestif, muqueuse génitale

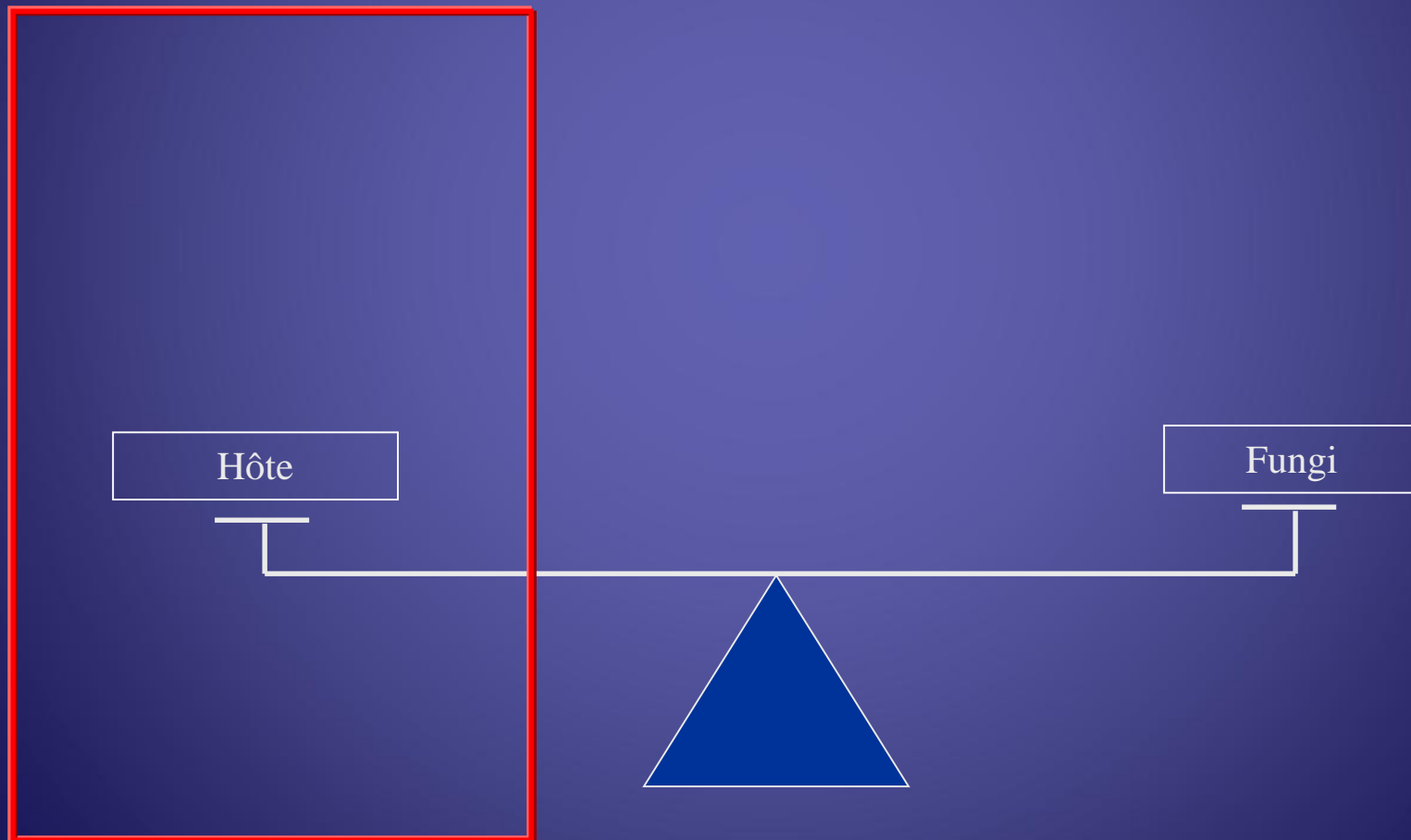
La colonisation est un processus dynamique qui peut conduire à l'infection

peut conduire à l'infection  
processus dynamique qui

# *Candida*, un pathogène opportuniste !

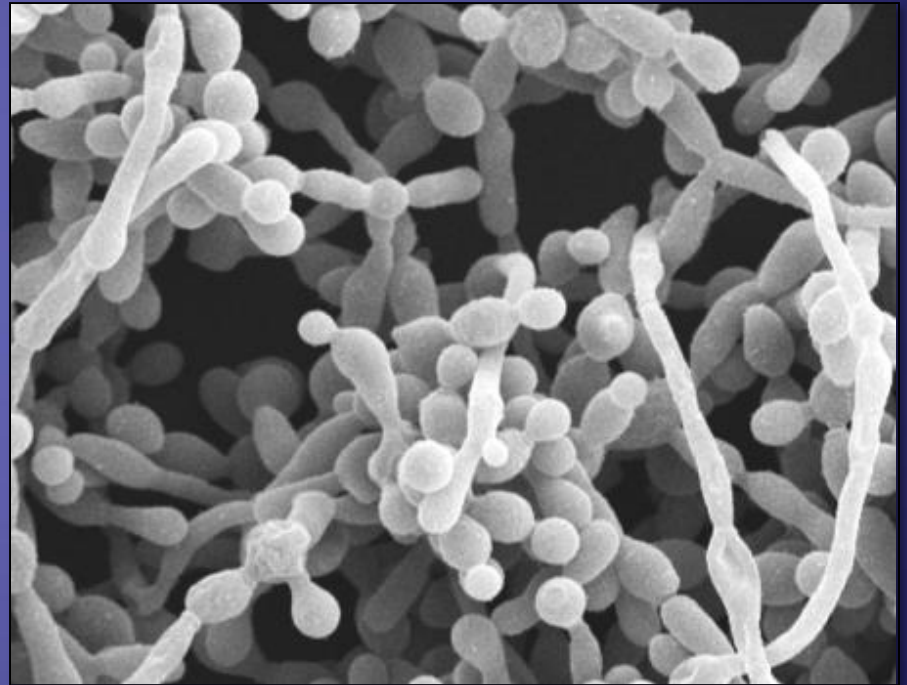
---

---



# Moyens de défense de l'hôte contre *Candida*

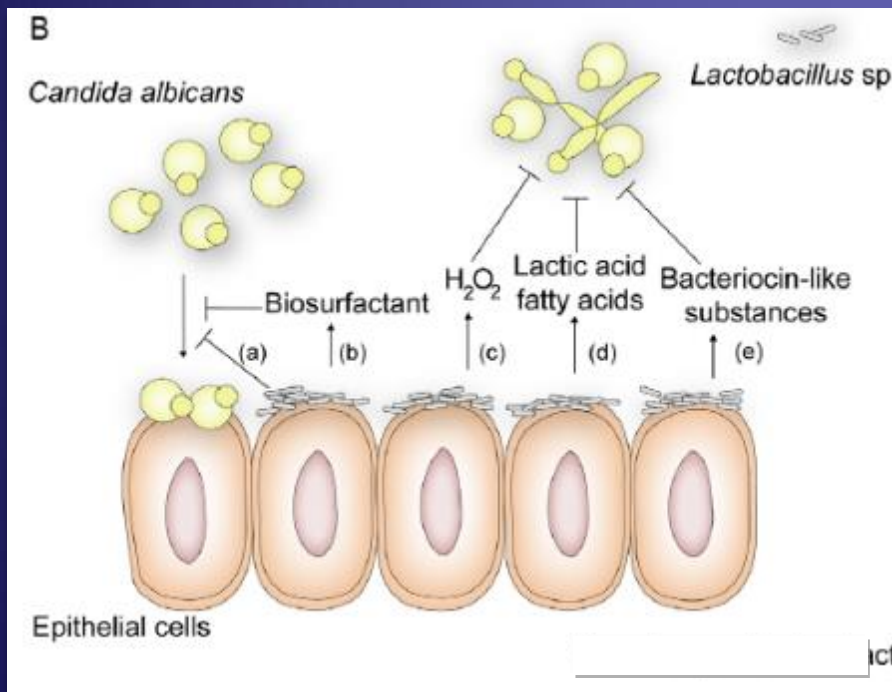
- ✓ Barrière muco-cutanée ++
- ✓ Facteurs locaux
  - Flux
    - ✓ *Salive*
    - ✓ *Sécrétions sudorales...etc*
  - pH
  - Flore bactérienne associée
  - Peptides antimicrobiens
    - ✓ *B-defensine*
    - ✓ *Lysozyme*
    - ✓ *Lactoferrine*
    - ✓ *Calprotectine...*



Les mécanismes de défense de l'hôte sont susceptibles de varier selon la localisation/type de candidose

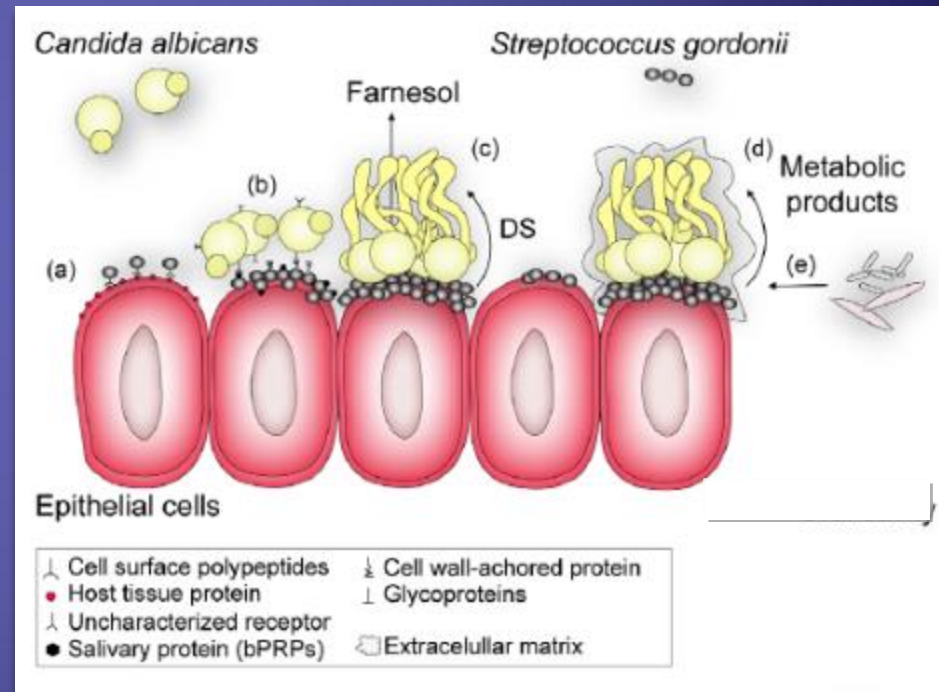
# Rôle complexe de la flore bactérienne....

## Rôle « protecteur »



Muqueuse vaginale

## Rôle « facilitateur »

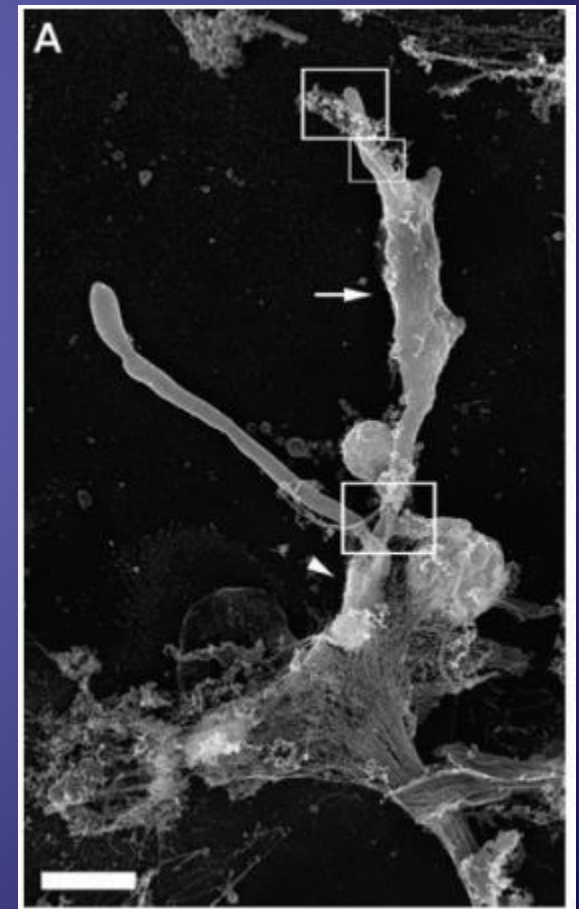


Muqueuse buccale

# Moyens de défense de l'hôte contre *Candida*

## ✓ Réponse immunitaire innée (plusieurs acteurs)

- Monocytes/macrophages
- Polynucléaires neutrophiles
- Lymphocytes, cellules dendritiques...





# Moyens de défense de l'hôte contre *Candida*

---



**Comment s'effectue la reconnaissance  
des *Candida* spp. par notre système  
immunitaire innée ?**

# Reconnaissance des *Candida* par le système immunitaire : PAMPs et PRRs

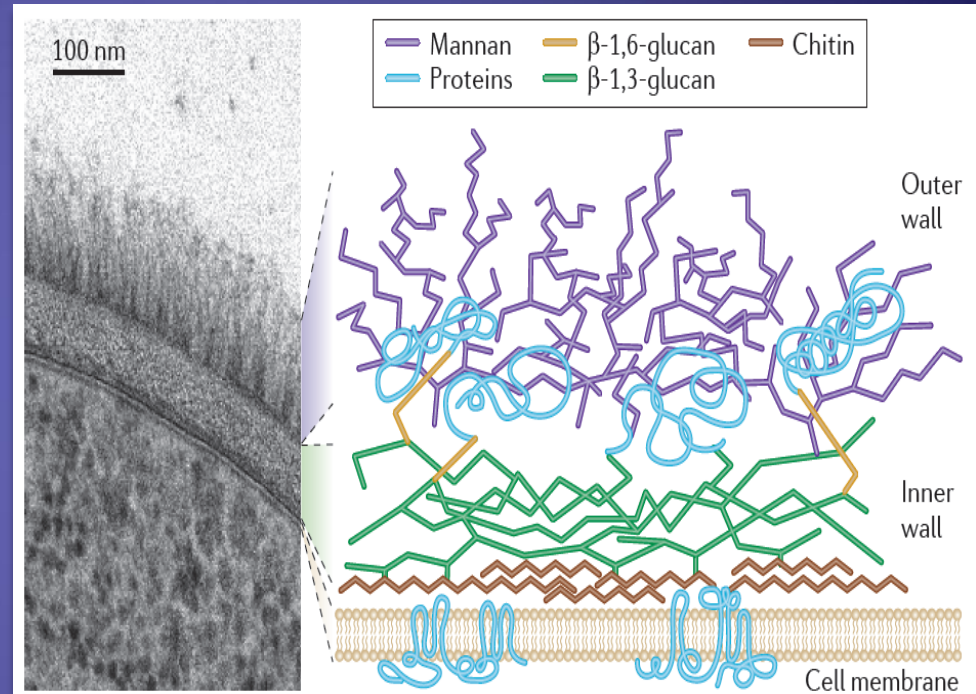
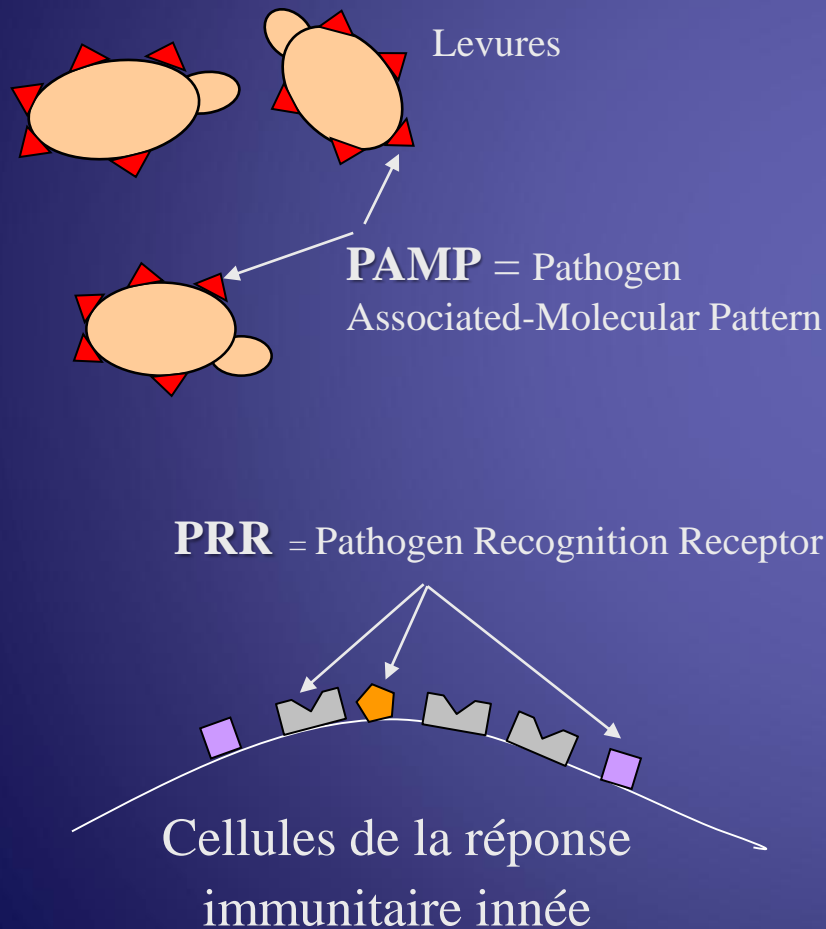
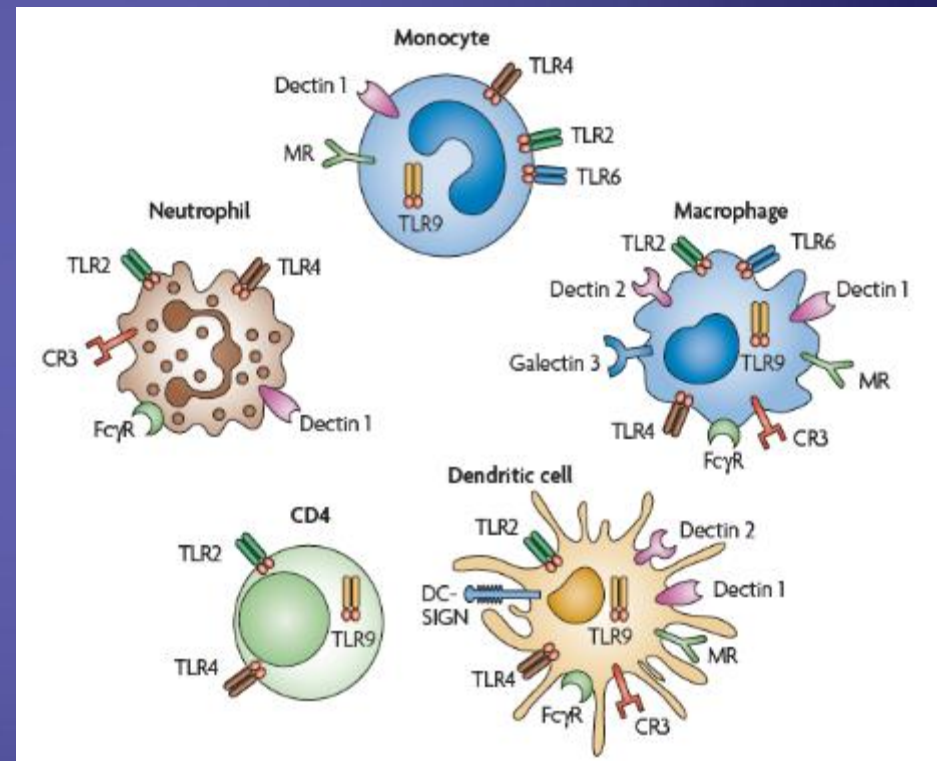


Figure 2 | **Structure of the *Candida albicans* cell wall.** Two layers can be distinguished in the *Candida albicans* cell wall. The outer layer is highly enriched with O- and N-linked mannose polymers (mannans) that are covalently associated with proteins to form glycoproteins, whereas the inner layer contains the skeletal polysaccharides chitin and  $\beta$ -1,3-glucan, which confer strength and cell shape. The outer cell wall proteins are attached to this inner wall framework predominantly by glycosylphosphatidylinositol (GPI) remnants that are linked to the skeleton through a more flexible  $\beta$ -1,6-glucan.

# PAMPs et PRRs : diversité et spécificités

Receptors (PRRs)	<i>Candida</i> PAMP
<b>Toll-like receptors</b>	
TLR2	Phospholipomannan
TLR4	Mannan ←
	O-Linked mannosil residues
TLR9	CpG-oligodeoxynucleotides
<b>C-type lectin receptors</b>	
Mannose receptor	Mannan ←
	N-Linked mannosil residues
Dectin-1	$\beta$ -1,3-Glucan ←
Dectin-2	High-mannose structures (Man <sub>9</sub> GlcNAc <sub>2</sub> )
DC-SIGN	High-mannose structures
Mincle	Unknown
Galectin-3	$\beta$ -1,2-Mannosides
SCARF1/CD36	$\beta$ -1,3-Glucan
<b>NLRs</b>	
NLRP3	Unknown

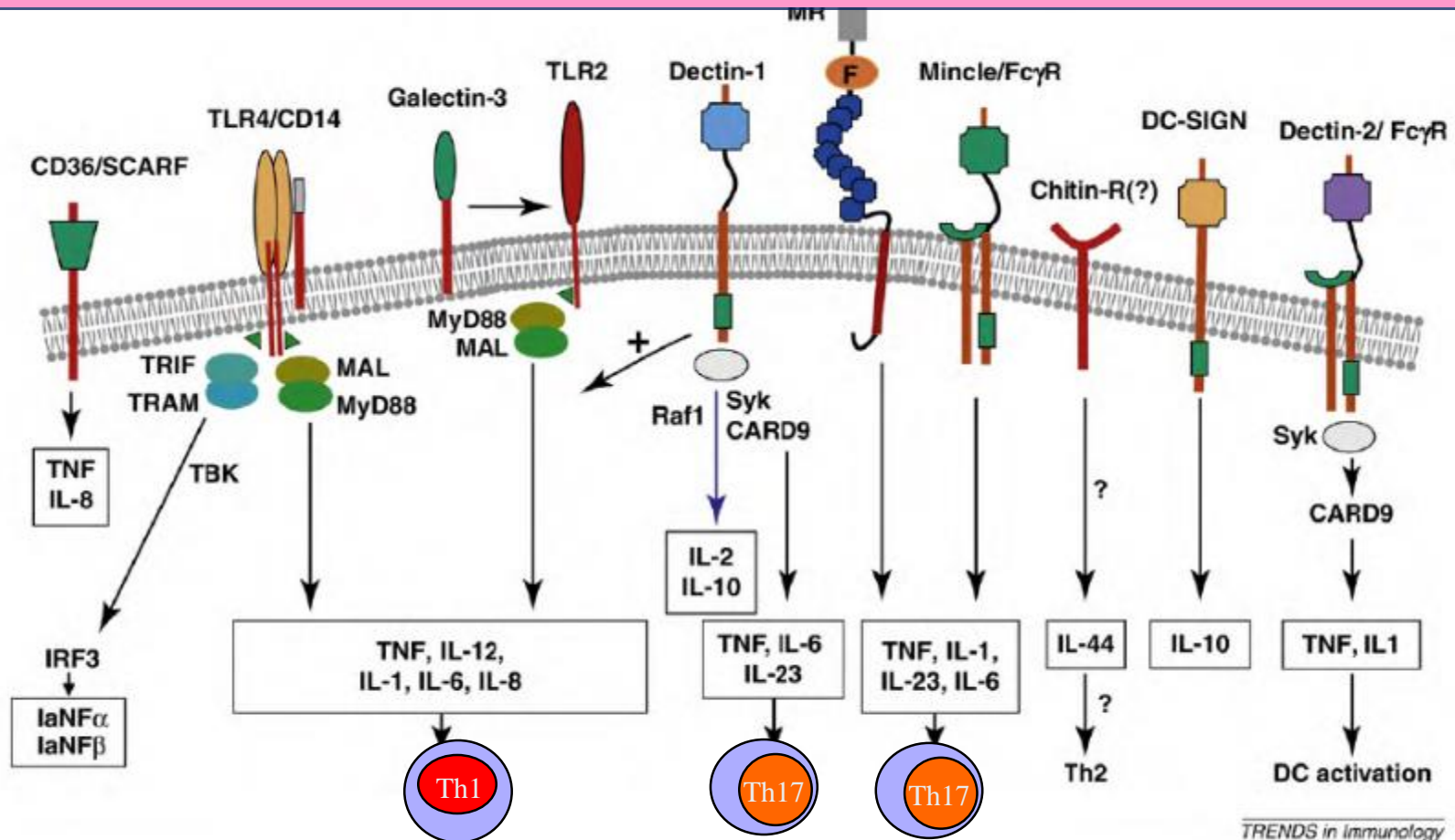


**Relative spécificité** des récepteurs  
pour les différents PAMPs

Un même type cellulaire porte plusieurs PRRs  
assurant la reconnaissance des *Candida*

# Reconnaissance des *Candida* par le système immunitaire : PAMPs et PRRs

La nature du récepteur influe le type de réponse cellulaire



TRENDS in Immunology

# Déficit immunitaire innée et Candidoses



The NEW ENGLAND  
JOURNAL of MEDICINE

## BRIEF REPORT

### Human Dectin-1 Deficiency and Mucocutaneous Fungal Infections

Bart Ferwerda, Ph.D., Gerben Ferwerda, Ph.D., M.D., Theo S. Plantinga, M.Sc.,  
Janet A. Willment, Ph.D., Annemiek B. van Spriel, Ph.D., Hanka Venselaar, M.D.,  
Clara C. Elbers, Ph.D., Melissa D. Johnson, Ph.D., M.D.,  
Alessandra Cambi, Ph.D., Cristal Huysamen, Ph.D., Liesbeth Jacobs, B.S.,  
Trees Jansen, B.S., Karlijn Verheijen, B.S., Laury Masthoff, M.D.,  
Servaas A. Morré, Ph.D., Gert Vriend, Ph.D., David L. Williams, Ph.D., M.D.,  
John R. Perfect, Ph.D., M.D., Leo A.B. Joosten, Ph.D., Cisca Wijmenga, Ph.D.,  
Jos W.M. van der Meer, Ph.D., M.D., Gosse J. Adema, Ph.D.,  
Bart-Jan Kullberg, Ph.D., M.D., Gordon D. Brown, Ph.D.,  
and Mihai G. Netea, Ph.D., M.D.

## Clinical Infectious Diseases

### Early Stop Polymorphism in Human DECTIN-1 Is Associated with Increased *Candida* Colonization in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients

Theo S. Plantinga,<sup>1,5,\*</sup> Walter J. F. M. van der Velden,<sup>2,\*</sup> Bart Ferwerda,<sup>1,5</sup> Annemiek B. van Spriel,<sup>3</sup> Gosse Adema,<sup>3</sup>  
Ton Feuth,<sup>4</sup> J. Peter Donnelly,<sup>2,5</sup> Gordon D. Brown,<sup>6</sup> Bart-Jan Kullberg,<sup>1,5</sup> Nicole M. A. Blijlevens,<sup>2,5</sup>  
and Mihai G. Netea<sup>1,5</sup>

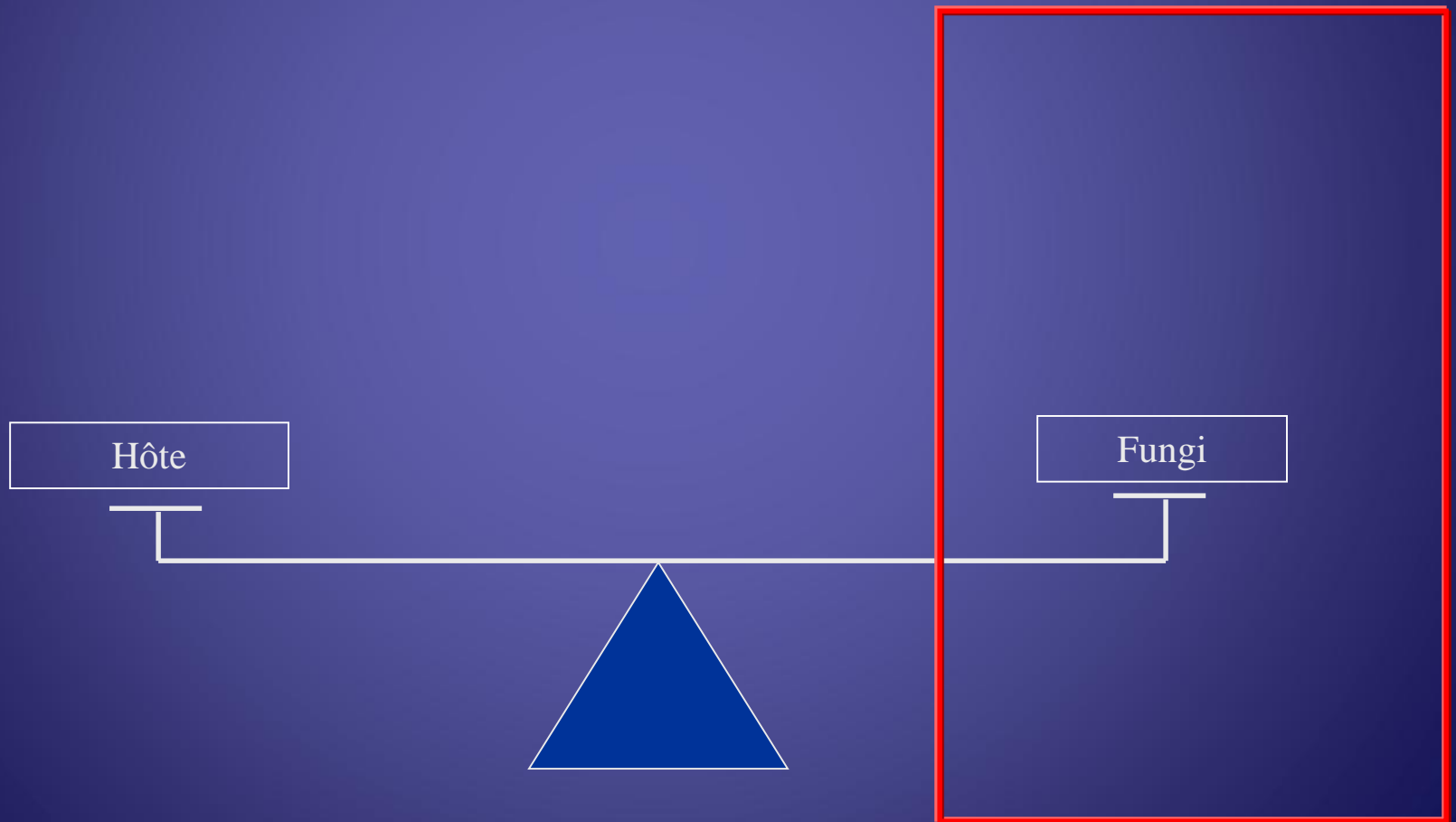
Departments of <sup>1</sup>Medicine, <sup>2</sup>Haematology, <sup>3</sup>Tumor Immunology, <sup>4</sup>Epidemiology, Biostatistics and Health Technology Assessment, and <sup>5</sup>Nijmegen Institute for Infection, Inflammation and Immunity (N4i), Radboud University Nijmegen Medical Centre, Nijmegen, the Netherlands; and <sup>6</sup>Institute of Infectious Disease and Molecular Medicine, University of Cape Town, Cape Town, South Africa



# *Candida*, un pathogène opportuniste !

---

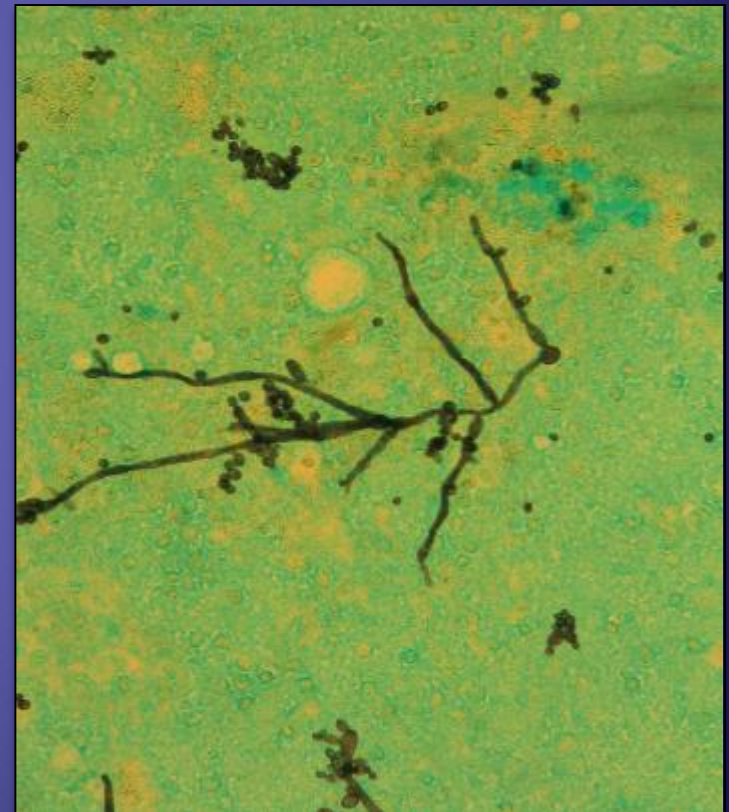
---



# Facteurs de virulence des *Candida* spp.

## ✓ « Dimorphisme »

- Transition forme levure  $\leftrightarrow$  filamenteuse
- Existe chez la plupart des espèces de *Candida* (sauf *C. glabrata*)
- Influencé par les cond. envir. (privation, sérum, GlcNAc, pH, T° C, CO<sub>2</sub>....etc)
  - pH <6: prolifération sous forme levures
  - pH >7 : induction de la forme filamenteuse
- Influencé par la densité cellulaire (« quorum sensing »)
- Rôle dans la pathogénicité
  - Invasion: filaments > levure
  - Dissémination: levure > filaments

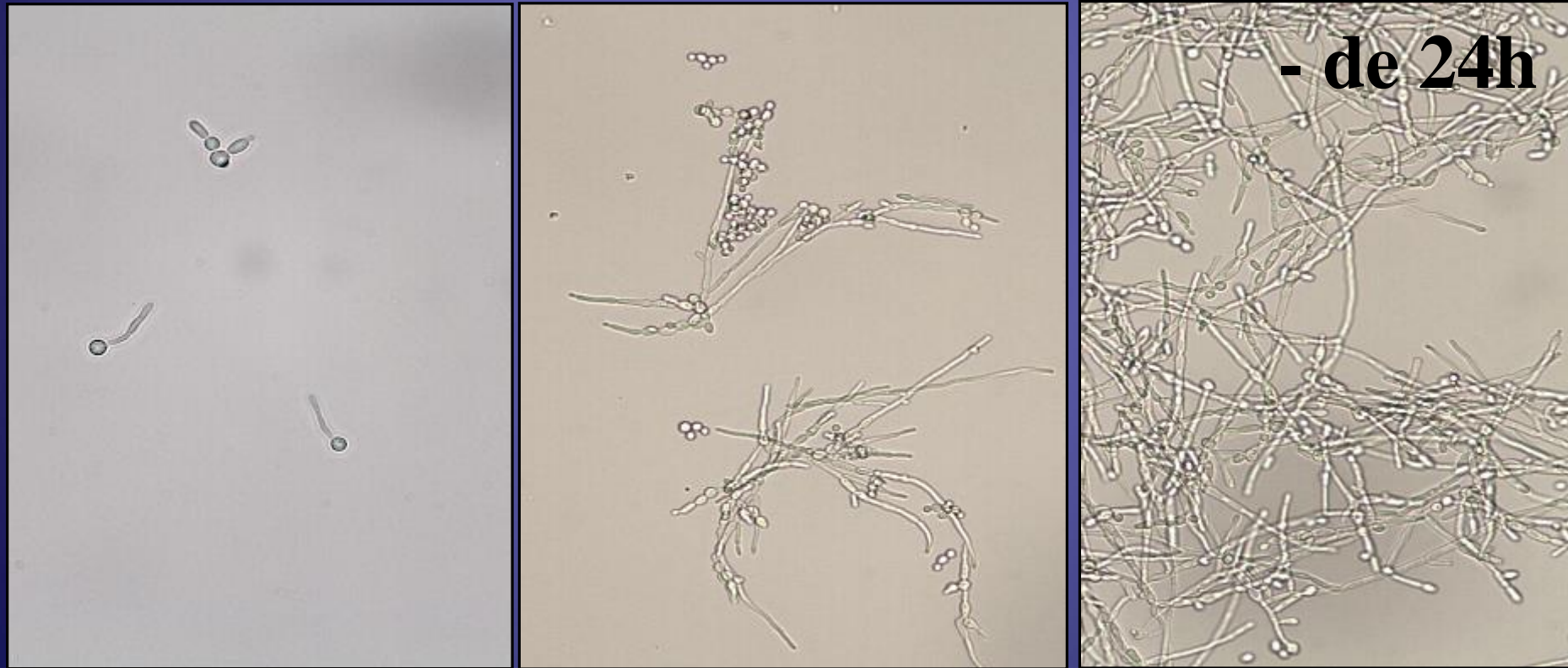


Examen direct d'un prélèvement respiratoire  
(coloration de Gomori-Grocott, collection personnelle).

# La filamentation comme facteur de virulence des *Candida* spp.

---

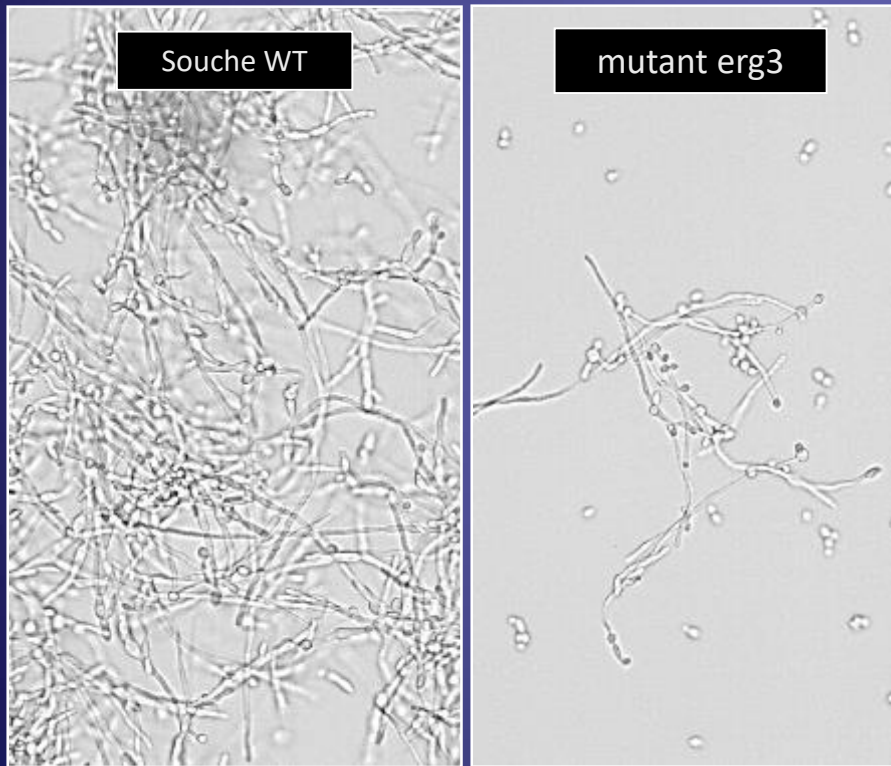
---



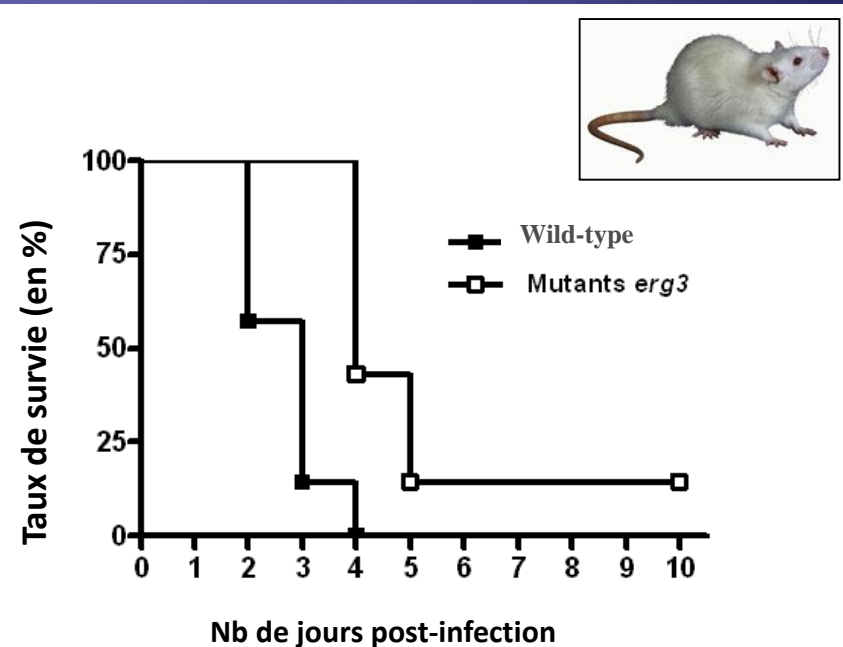
*Candida albicans*: test de filamentation *in vitro* (37° C, Sérum de veau fœtal)

# Lien entre filamentation et virulence : exemple des mutants *erg3*

Capacité de filamentation (RPMI+10% SVF 37° C, 16h)



Virulence en modèle de candidose invasive  
(Souris Swiss ID)



Virulence *in vivo* atténuée du mutant *erg3* vs WT ( $p < 0.05$ )

# Facteurs de virulence des *Candida* spp. (suite)

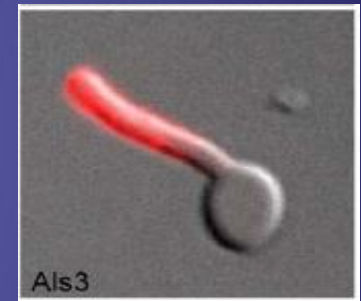
---

## ✓ Capacités d'adhérence

- fixation aux autres microorganismes, surfaces ou cellules de l'hôte
- Famille ALS (Agglutinin-Like Sequence): Als1-7, Als9
- Autres protéines : Hwp1, Int1, Mnt1 etc..
- Hwp1 et Als3 sont associées aux filaments

## ✓ Sécrétion d'enzymes hydrolytiques

- Protéases : Sap (Secreted Aspartyl Protease) 10 chez *C. albicans* dont **Sap1-3**
- Phospholipases: 4 classes chez *C. albicans*
- Lipases: 10 chez *C. albicans*



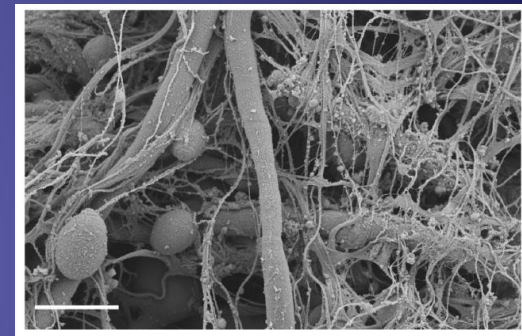
Immunomarquage  
(Ac Anti-Als3)



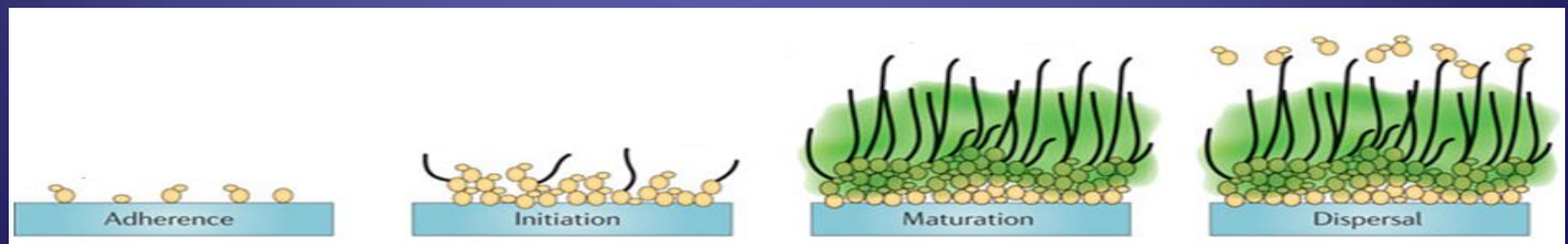
# Facteurs de virulence des *Candida* spp. (suite)

## ✓ Formation de biofilm

- Sur dispositifs médicaux et/ou muqueuses
- Varie selon les espèces/souches (*C. albicans* > *C. parapsilosis*)
- Autres facteurs:
  - ✓ Nature de la surface (latex > PVC > PU > silicone)
  - ✓ Existence d'un flux
  - ✓ Flore microbienne résidente
- Réduit l'efficacité des antifongiques (azolés ++)
  - ✓ Matrice extracellulaire limite la pénétration des ATFs
  - ✓ Surexpression des pompes d'efflux...

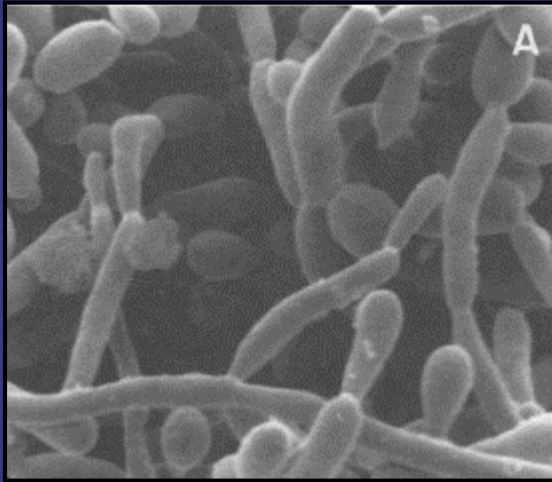


Nett et al., Pathogens 2016

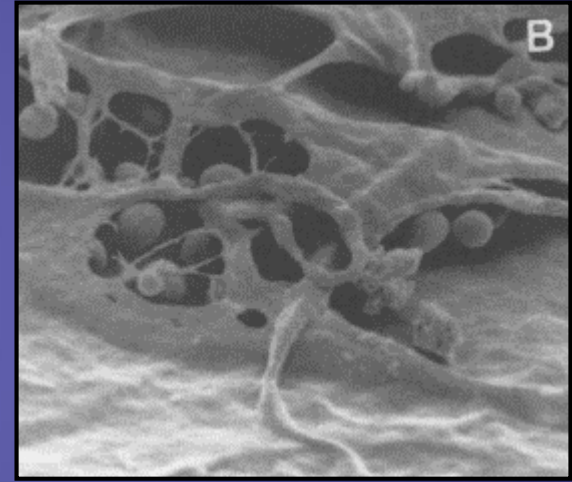


# Le biofilm, une structure complexe

---



Biofilm à *Candida* en statique



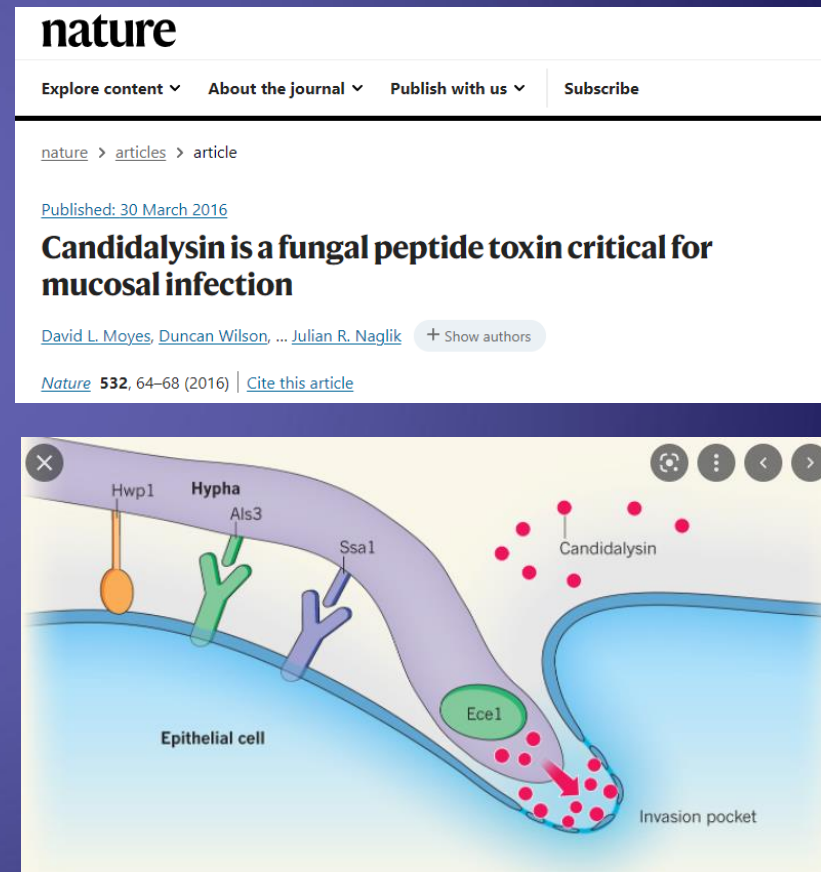
Biofilm à *Candida* sous agitation (10-30 rpm)



La présence d'un **flux** est associée à une **augmentation de la production de matrice extracellulaire**

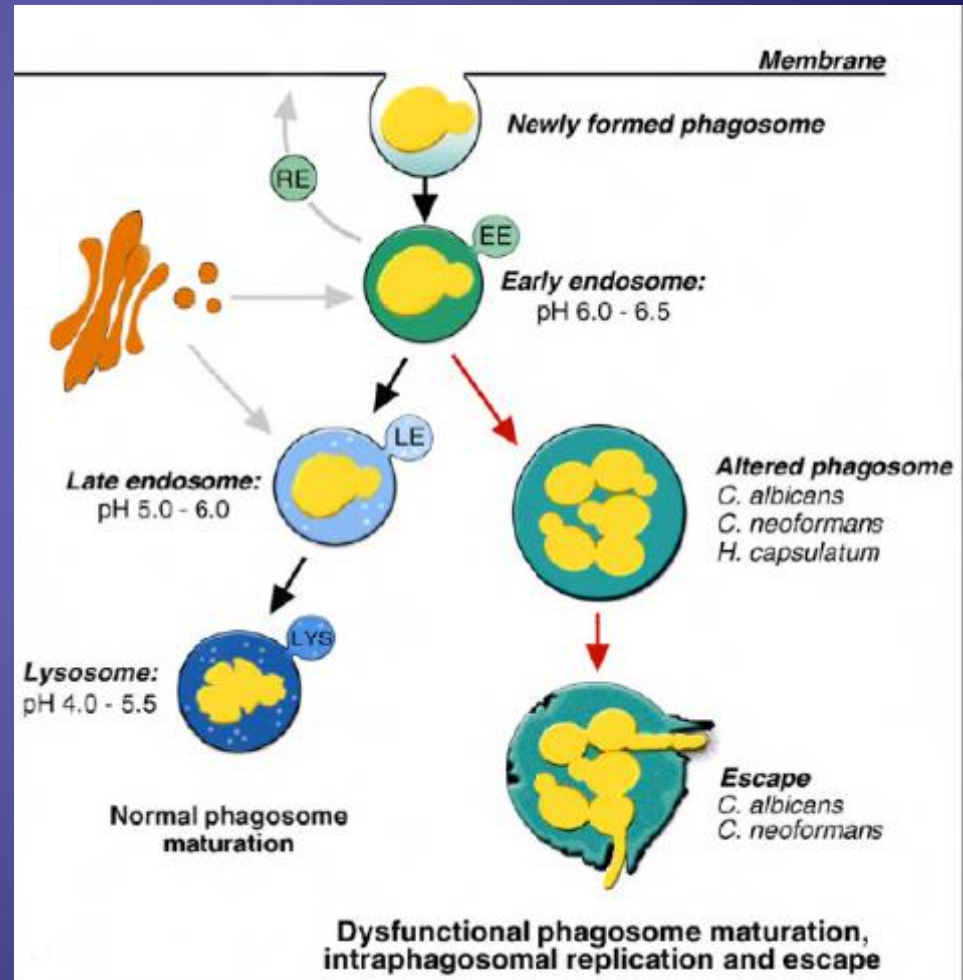
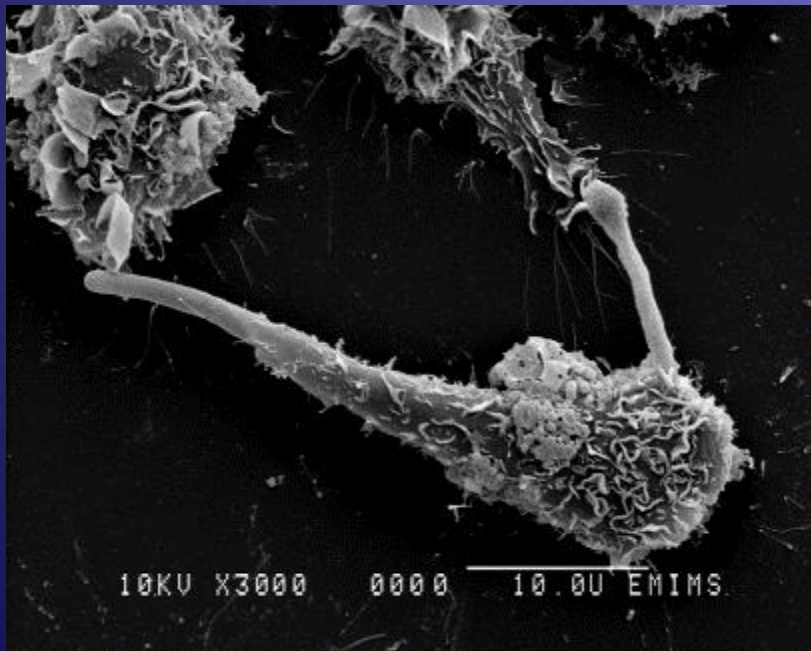
# Candidalysine: un facteur de virulence récemment identifié

- ✓ 1<sup>ère</sup> toxine décrite chez *C. albicans* : rôle crucial pour l'invasion des muqueuses
- ✓ Peptide de 31 aa, amphiphile, à structure hélicoïdale, sécrété dans le milieu extracellulaire (gène *ECE1*) – exotoxine
- ✓ **Activité cytolytique** => formation de pores => fuite LDH et influx de  $\text{Ca}^{++}$
- ✓ Rôle clef dans le dommage cellulaire => activation cellulaire, le recrutement PNN et la réponse Th17
- ✓ Présente aussi chez d'autres espèces de *Candida* (*C. tropicalis*, *C. dubliniensis*..)



# Et des mécanismes d'échappement...

La persistance de *Candida albicans* dans les vésicules phagolysosomales est une stratégie d'échappement au système immunitaire





# Mécanismes d'échappement de *Candida* !!

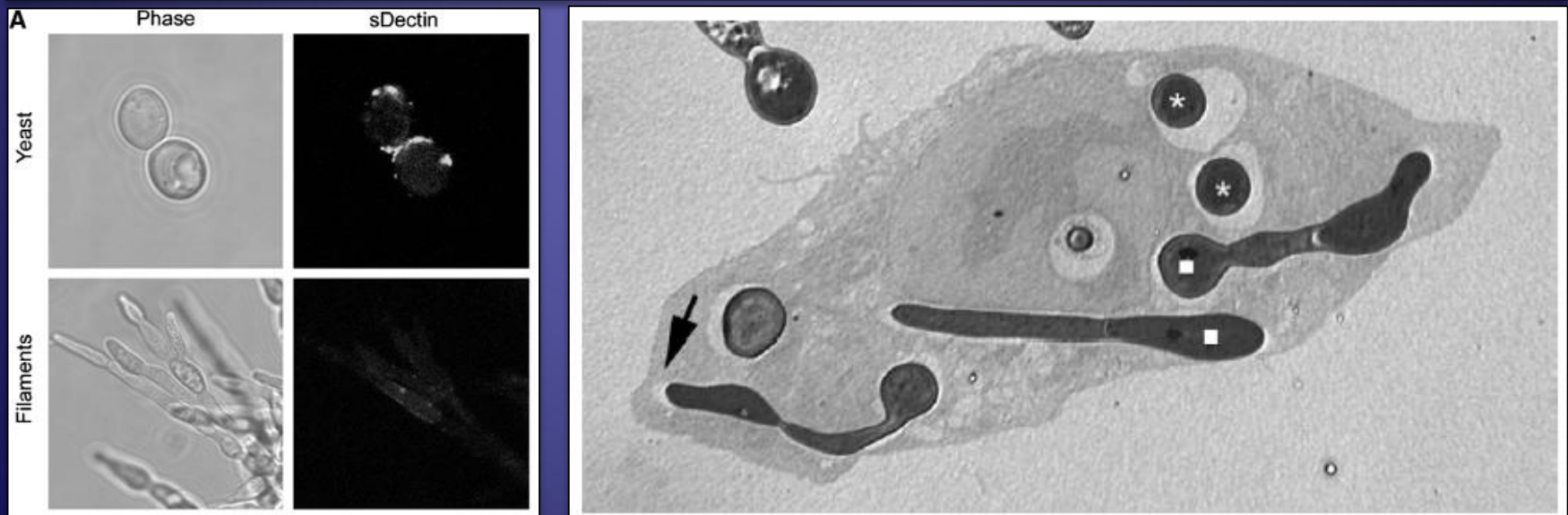
## Dectin-1 escape by fungal dimorphism

Sigrid E.M. Heinsbroek<sup>1</sup>, Gordon D. Brown<sup>2</sup> and Siamon Gordon<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Sir William Dunn School of Pathology, University of Oxford, South Parks Road, Oxford, UK OX1 3RE

<sup>2</sup>Institute of Infectious Disease and Molecular Medicine, University of Cape Town, Rondebosch, 7925, Cape Town, South Africa

**Figure 2.** Electron micrograph of a thioglycollate-elicited peritoneal macrophage, two hours after *C. albicans* yeast phagocytosis. The macrophage nucleus is distinguished by the electron dense matter surrounded by a membrane in the centre of the cell. The yeasts (white asterisks) are able to grow filaments (white squares) inside the phagosome and break out of the macrophage (black arrow). This electron micrograph was produced at the Sir William Dunn School of Pathology (<http://www.path.ox.ac.uk/>) by Michael Hollinshead.

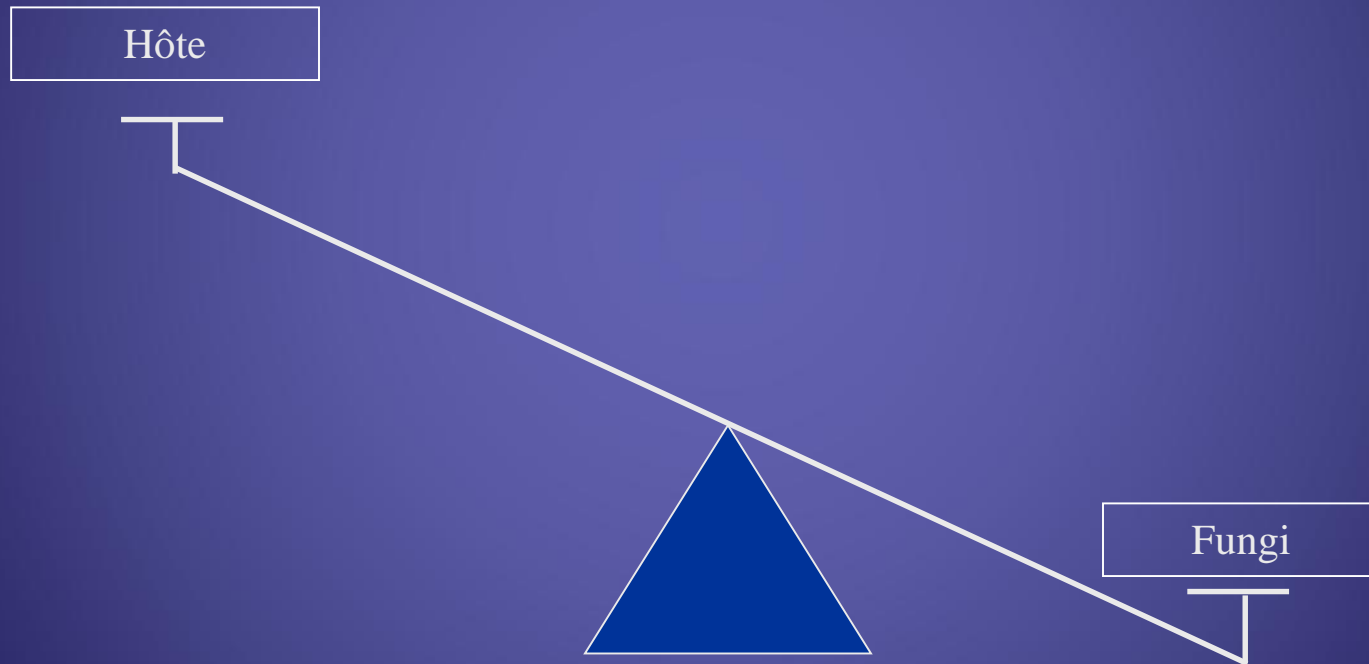




# *Candida*, un pathogène opportuniste !

---

---



Remarque: L'origine du déséquilibre peut parfois être liée à une anomalie génétique du système de reconnaissance innée

# Candidoses : de l'invasion à la clinique !

---

---

## Candidoses « profondes »

Candidoses  
hépatospléniques

Candidémies

Candidoses secondaires  
(endocardites, SNC, ostéoarticulaires etc..)

## Candidoses superficielles

### Cutanées et unguéales

Candidoses unguéales (onyxis)

Candidoses cutanées (intertrigo)

Candidose cutanéomuqueuse chronique

### Muqueuses

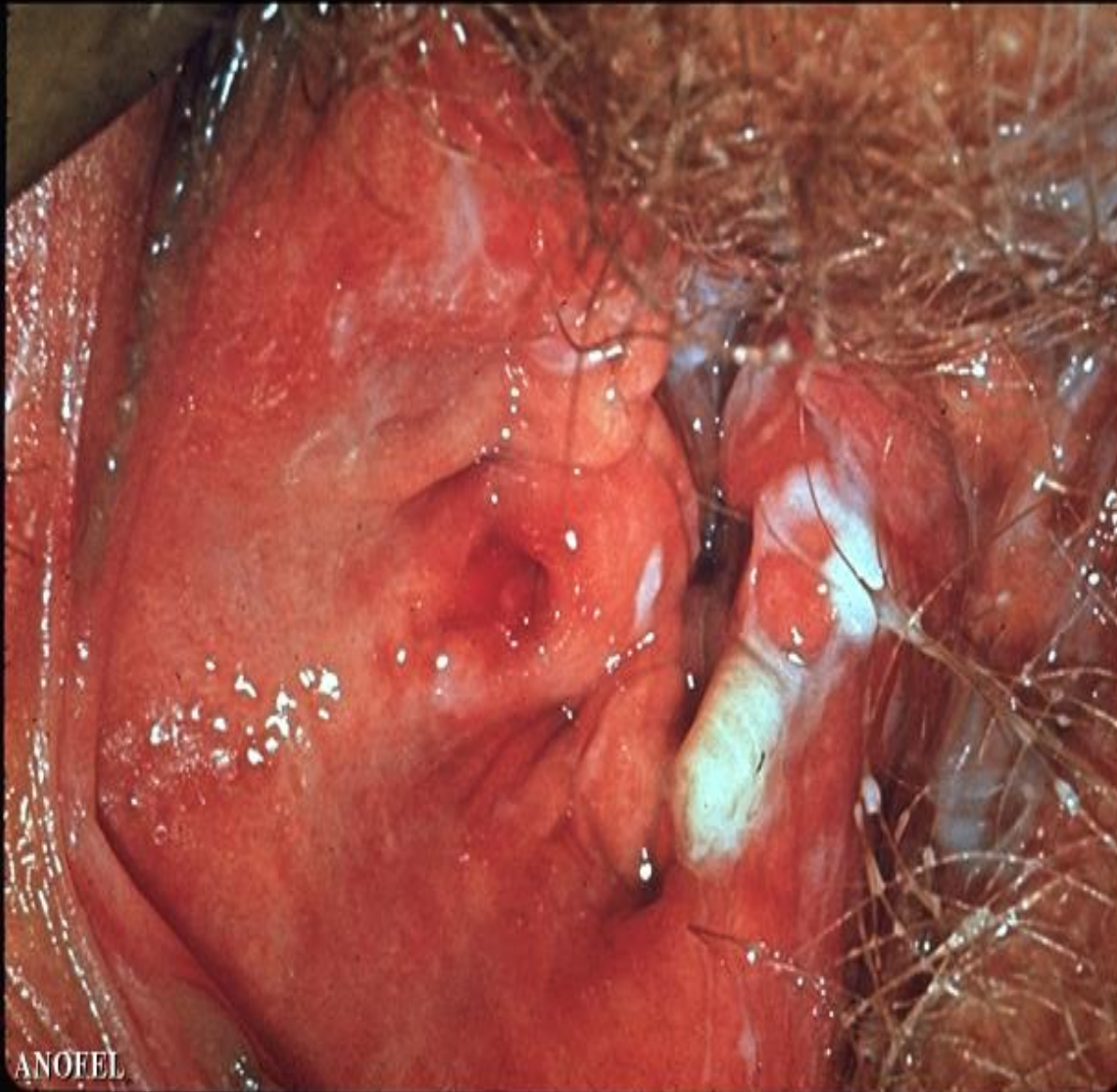
Candidoses oropharyngées

Candidoses oesophagiennes

Candidoses génitales

Candidoses gastro-intestinales

## Atteintes des muqueuses génitales (fréquence ++++)



# Candidoses vulvo-vaginales

---

- ✓ Le plus souvent due à *C. albicans* (80%)
  - ✓ Impact important
    - 75 % des femmes pdt leur vie (20-40 ans ++)
    - 5-10% de formes récidivantes ( $\geq 4$  / an)
  - ✓ Problème des formes récidivantes ++
    - Qualité de vie
    - Traitement antifongiques à répétition
      - Sélection d'espèces naturellement moins sensibles
      - Emergence de résistance aux ATFs
- => Aspect médico-économique



# Candidoses vulvo-vaginales

---

## ✓ Signes cliniques

- Muqueuse érythémateuse, inflammatoire, leucorrhées blanchâtres « caillebotées »
- Prurit vulvaire, sensations de brûlures +/- associées à dysurie, dyspareunies

## ✓ Facteurs favorisants (multifactoriel)

- Oestrogènes (hormonodépendance)
  - ✓ Grossesse
  - ✓ Contraceptifs oraux
- Diabète
- ATB à large spectre
- Contraception mécanique
- Autres : hygiène vestimentaire, hygiène intime, HIV, facteurs génétiques...

**Existence de formes  
idiopathiques...**



## Atteintes des muqueuses



# Atteintes de la peau: l'intertrigo candidosique (fréquence ++++)



Source: [www.eanofel.fr](http://www.eanofel.fr)





# Spectre clinique des Candidoses

---

---

## Candidoses « profondes »

Candidoses  
hépatospléniques

Candidémies

Candidoses secondaires  
(endocardites, SNC, ostéoarticulaires etc..)

## Candidoses superficielles

### Cutanées et unguéales

Candidoses unguéales (onyxis)

Candidoses cutanées (intertrigo)

Candidose cutanéomuqueuse chronique

### Muqueuses

Candidoses oropharyngées

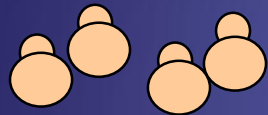
Candidoses oesophagiennes

Candidoses génitales

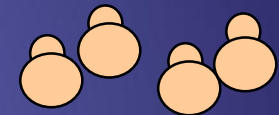
Candidoses gastro-intestinales

# De la colonisation à l'infection...

Origine endogène  
(translocation  
digestive)

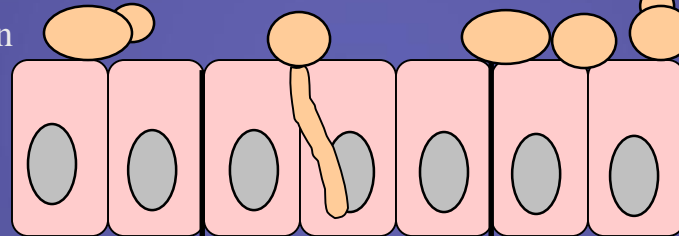


Origine exogène  
(KT)



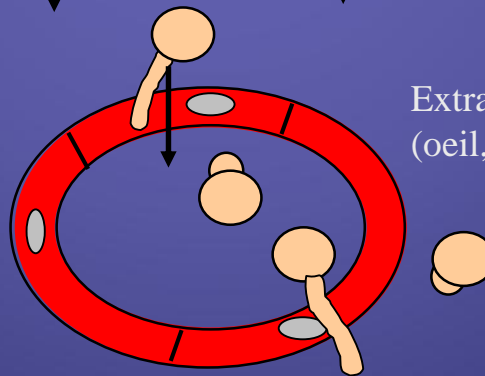
Colonisation

Adhésion



Invasion

Extravasation puis dissémination  
(œil, peau, rein, foie, SNC..)



**Message n° 1:** La contamination est le plus souvent d'origine endogène (=translocation digestive)

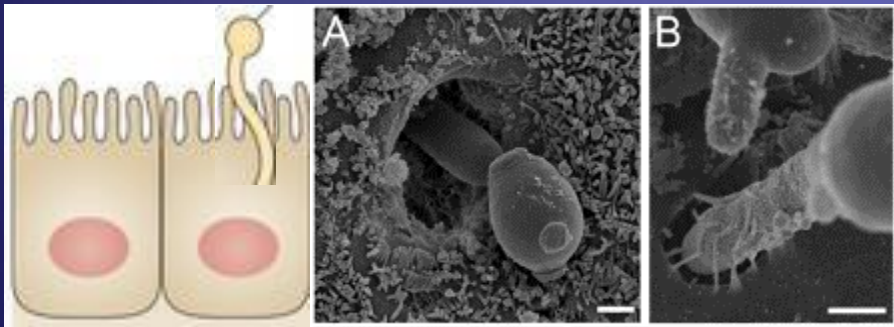
(=translocation digestive)

**Message n° 2:** Rarement le point de départ. Colonisation souvent secondaire et rôle d'entretien de l'infection

l'infection

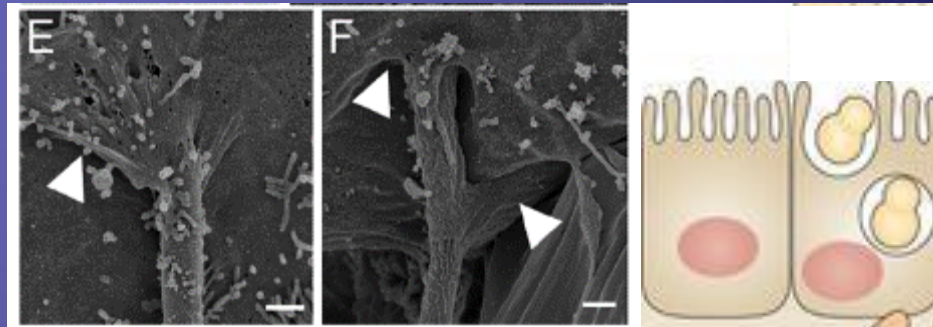
# Le processus d'invasion des *Candida*

## Deux voies distinctes



### Pénétration active

Via la force mécanique des filaments  
et participation des protéases Sap.  
Dans la cellule ou au niveau des  
jonctions cellulaires

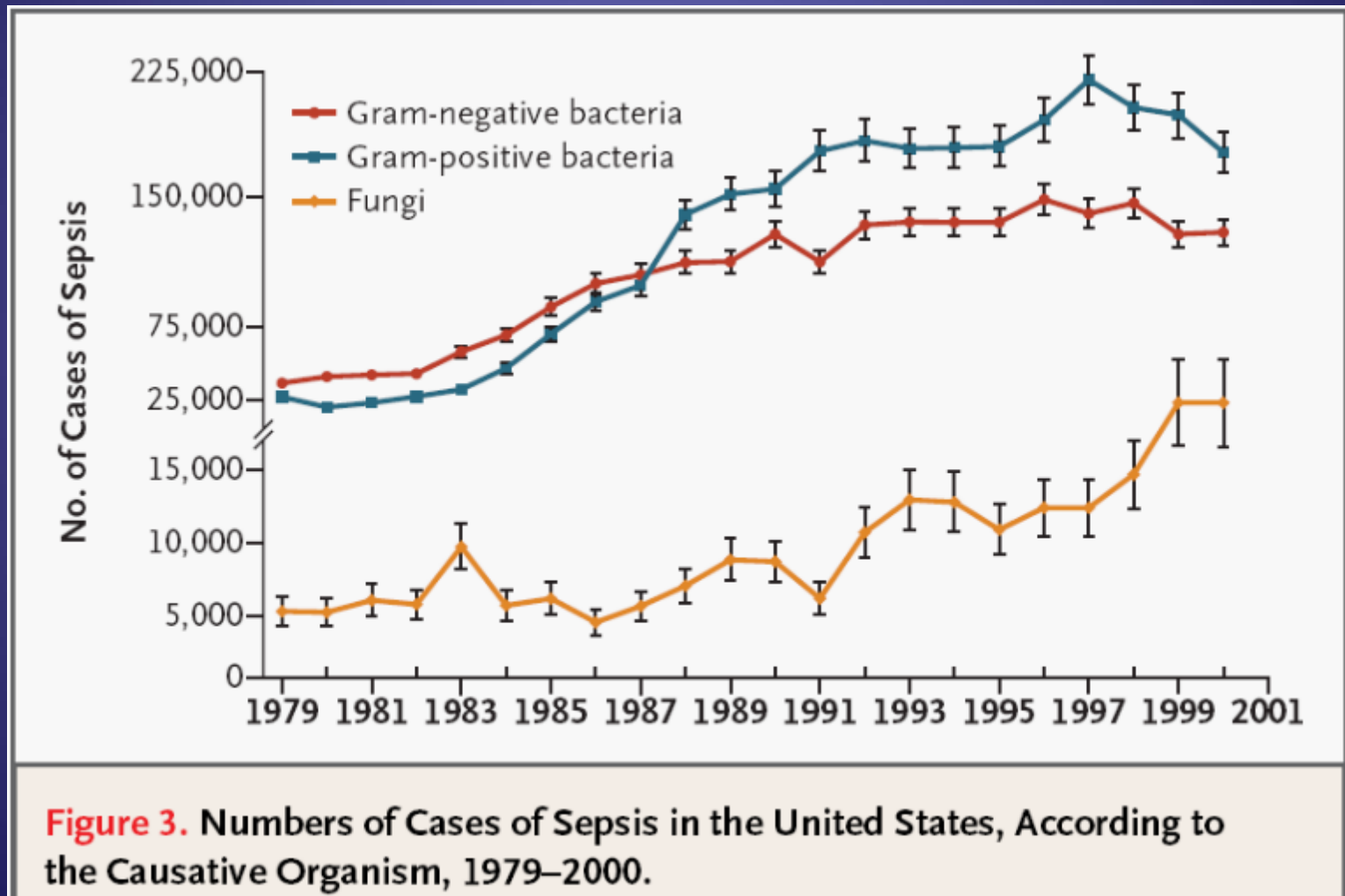


### Endocytose induite

Expression d'adhésine (Als3, Ssa1), ligands pour des  
récepteurs des cellules endothéliales ou épithéliales  
(E- et N-Cadhérines)



# Incidence faible des candidémies vs bactériémies..



# ..mais impact médico-économique majeur !!

## The Epidemiology and Attributable Outcomes of Candidemia in Adults and Children Hospitalized in the United States: A Propensity Analysis

Theoklis E. Zaoutis,<sup>1,2,5</sup> Jesse Argon,<sup>1</sup> Jaclyn Chu,<sup>1,2</sup> Jesse A. Berlin,<sup>4,\*</sup> Thomas J. Walsh,<sup>6</sup> and Chris Feudtner<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Pediatric Generalists Research Group, Division of General Pediatrics, and <sup>2</sup>Division of Infectious Diseases, The Children's Hospital of Philadelphia, <sup>3</sup>Leonard Davis Institute of Health Economics, University of Pennsylvania, <sup>4</sup>Department of Biostatistics and the Center for Clinical Epidemiology and Biostatistics, and <sup>5</sup>Center for Clinical Epidemiology and Biostatistics, University of Pennsylvania School of Medicine, Philadelphia, Pennsylvania; and <sup>6</sup>Immunocompromised Host Section, Pediatric Oncology Branch, National Cancer Institute, Bethesda, Maryland

MAJOR ARTICLE

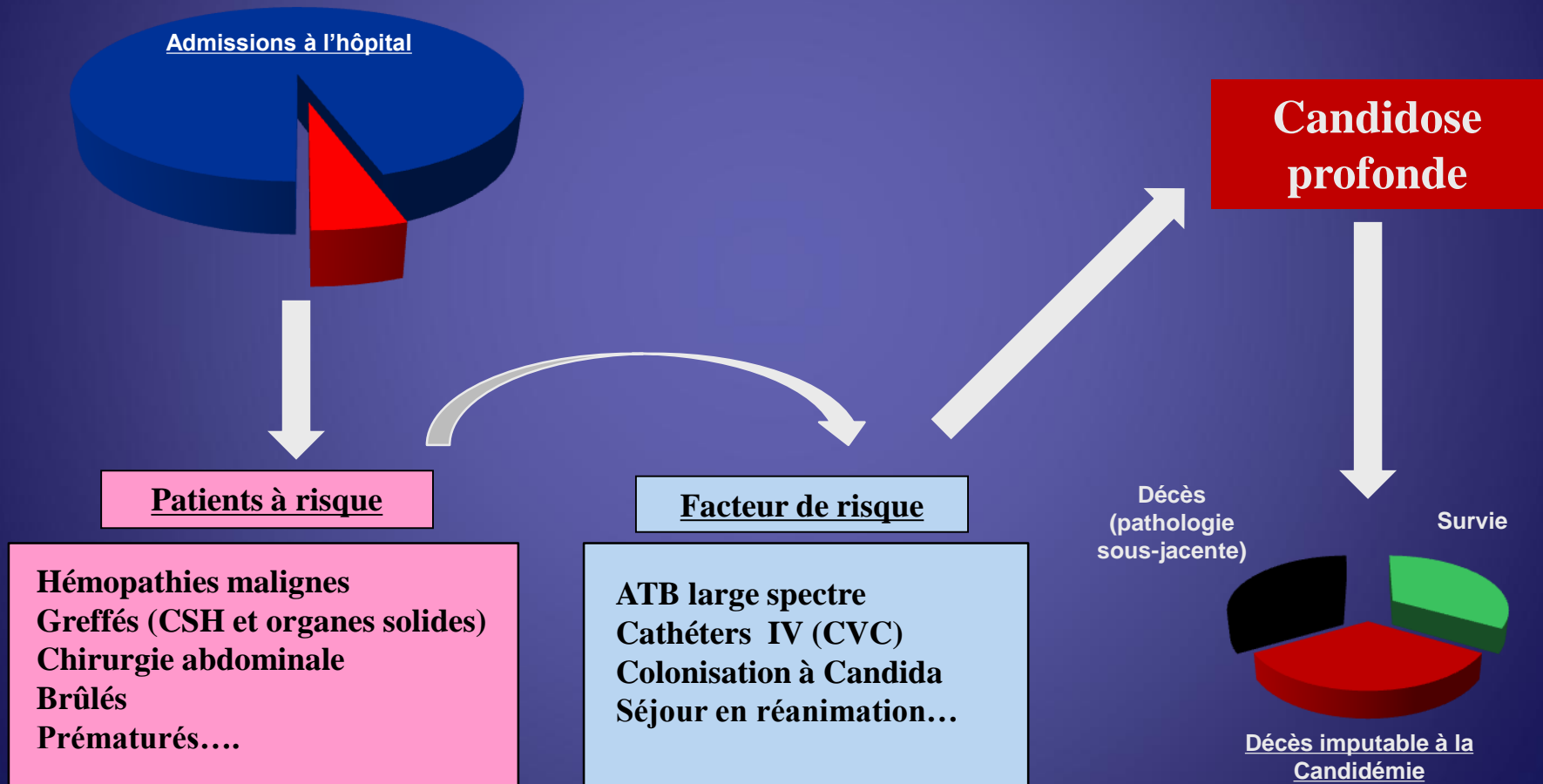
Mortalité globale  
30-40% à M3

**Table 3. Outcomes attributable to candidemia in the United States, 2000.**

Variable	Pediatric patients			Adult patients		
	With candidemia (n = 1118)	Without candidemia (n = 2062)	Attributable increase (95% CI)	With candidemia (n = 8949)	Without candidemia (n = 17,267)	Attributable increase (95% CI)
Mortality, %	15.8	5.9	10.0 (6.2–13.8)	30.6	16.1	14.5 (12.1–16.9)
Length of stay, mean no. of days per patient	44.8	23.7	21.1 (14.4–27.8)	18.6	8.5	10.1 (8.9–11.3)
Total charges, mean US\$ per patient	183,645	91,379	92,266 (65,058–119,474)	66,154	26,823	39,331 (33,60–45,602)

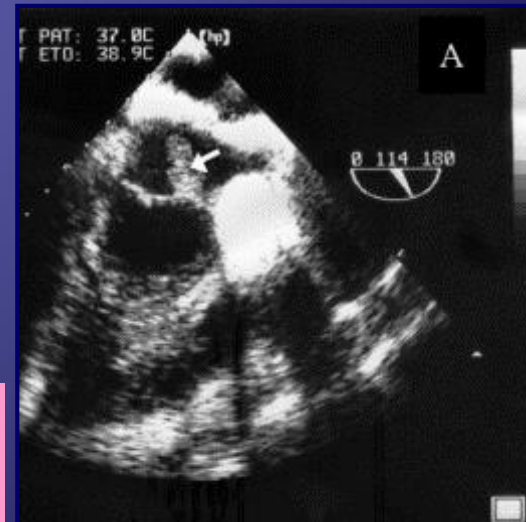
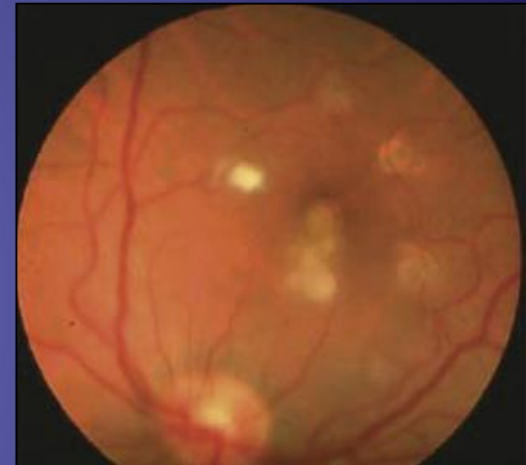
**NOTE.** Patients with candidemia hospitalized in the United States in 2000 are compared with propensity score-matched control patients without candidemia.

# Candidémies: quels patients ?



# Candidémie: la clinique

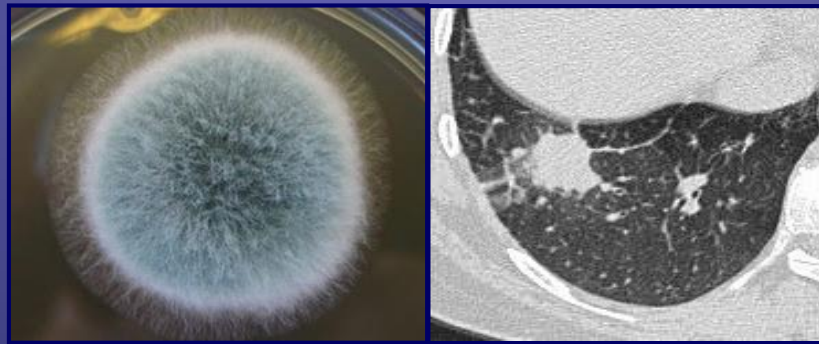
- Infection **graves** (mortalité 30-50%)
- Manifestations cliniques **très peu spécifiques**
  - ✓ Fièvre résistante aux antibiotiques...
- Plus rarement, **localisation secondaire**
  - ✓ *Peau*
  - ✓ *Endophtalmie*
  - ✓ *Endocardite*
  - ✓ *Foie et rate (Candidose hépato-splénique)*
  - ✓ *Arthrites, ostéomyélites, spondylodiscites, SNC, etc...*



**Diagnostic à évoquer chez patient à risque restant  
fébrile malgré une ATB large spectre !**

# *Aspergillus* et Aspergilloses : De la physiopathologie à la clinique

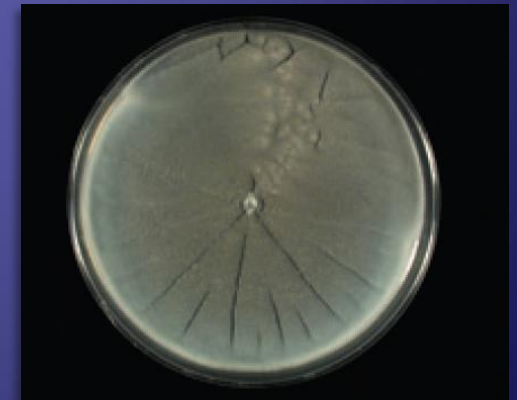
---





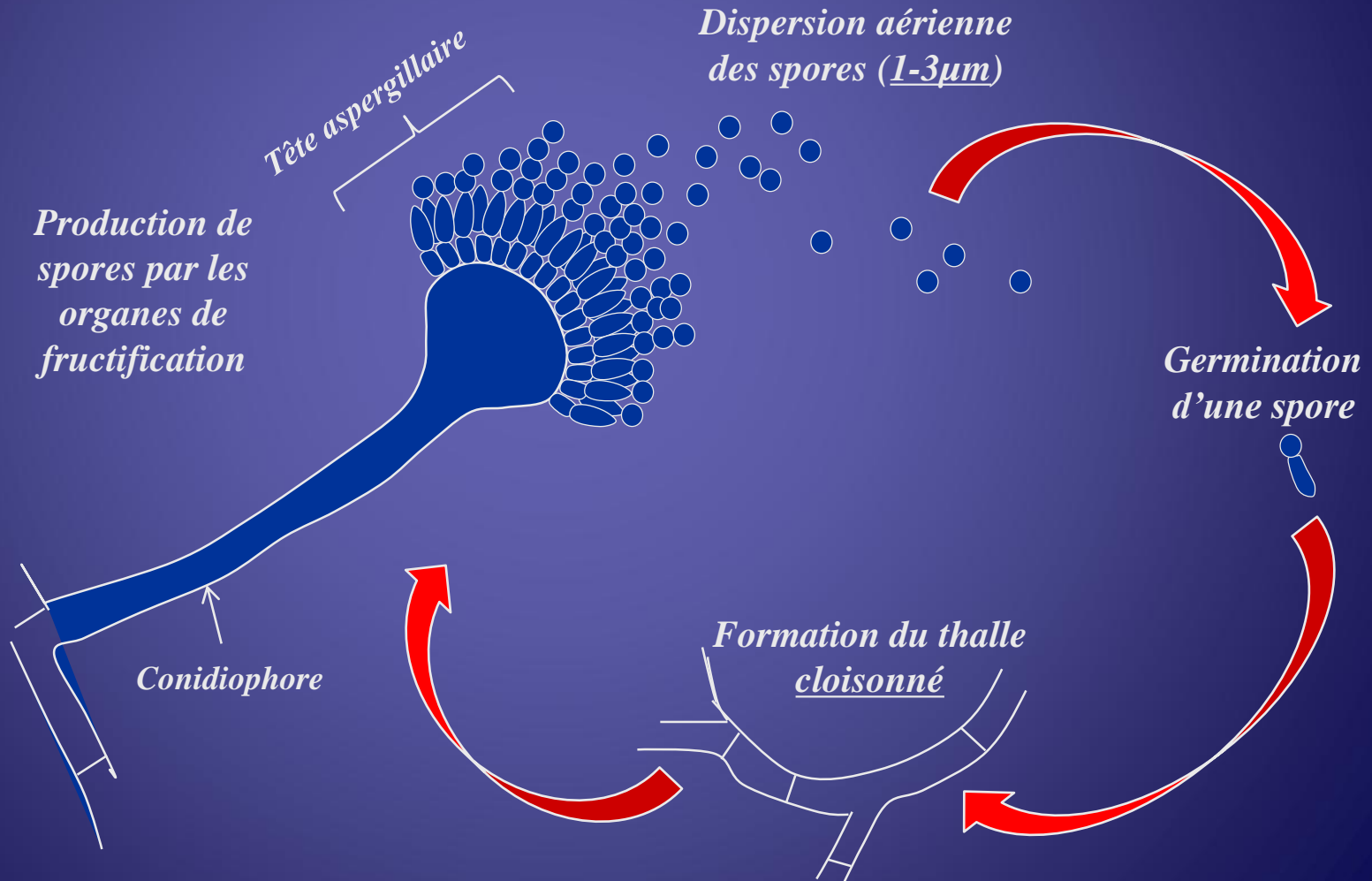
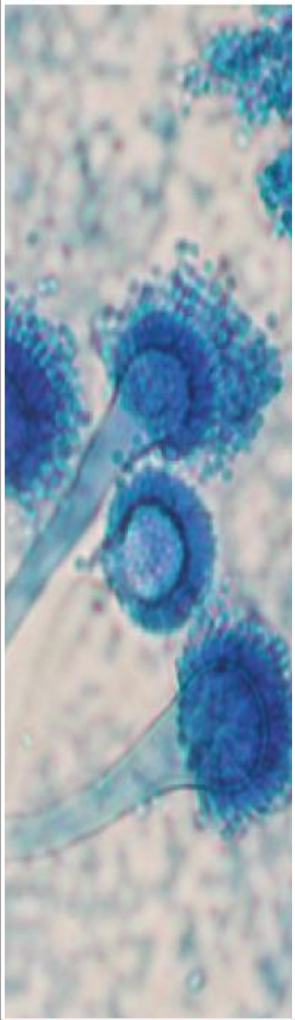
# *Aspergillus* spp. : points clefs

- Plus de 650 espèces décrites
- Cosmopolite, saprophyte largement présents dans l'air/environnement
- 2-3% de la flore fongique atmosphérique
  - 1-100 spores/m<sup>3</sup> d'air
- Large spectre de manifestations cliniques (respiratoires ++)
- Nbx espèces impliquées en pathologie humaine
  - *A. fumigatus* ++++
  - *A. flavus*, *A. terreus*, *A. niger*, *A. nidulans*...



Pathogène opportuniste

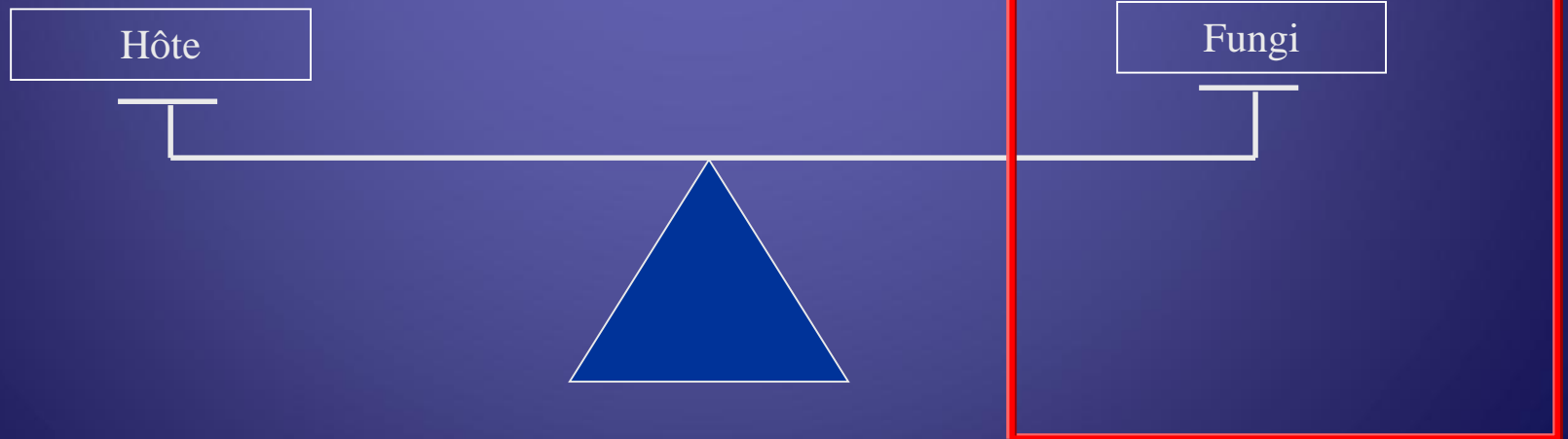
# Du point de vue mycologique



# *Aspergillus*, un pathogène opportuniste !

---

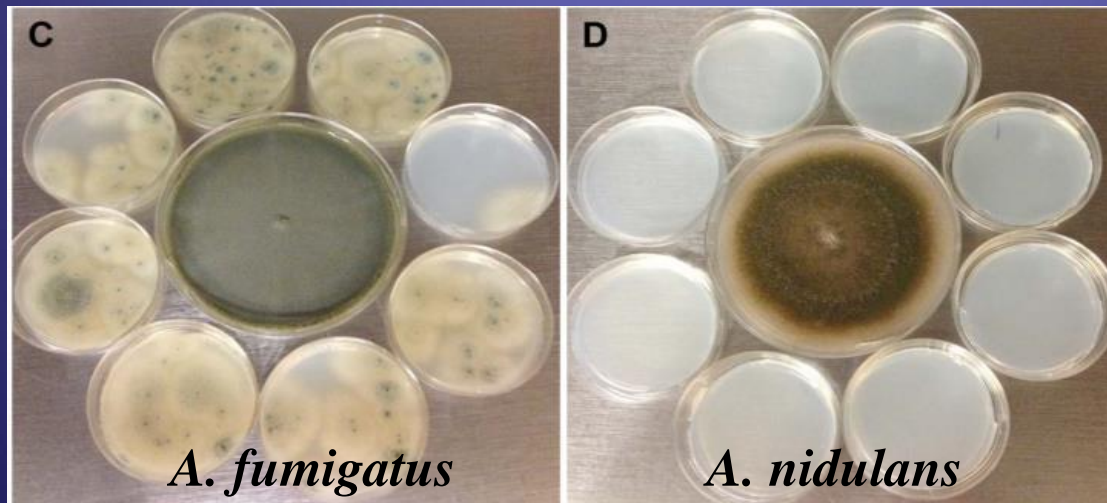
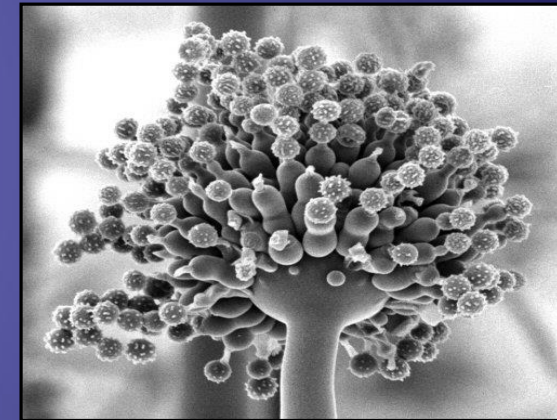
---



# Facteurs de virulence d'*Aspergillus*

- Petite taille des spores (1 à 3  $\mu$ M)
  - Permet d'accéder aux alvéoles pulmonaires (<3-5 $\mu$ m)
- Hydrophobicité: facilite la dispersion
  - Particulièrement avec *A. fumigatus* +++

Chaque jour, nous inhalons  
 $\approx$ 100 conidies d'*A. fumigatus*



Comparaison du potentiel de  
dispersion des spores entre deux  
espèces d'*Aspergillus*



# Facteurs de virulence d'*Aspergillus*

---

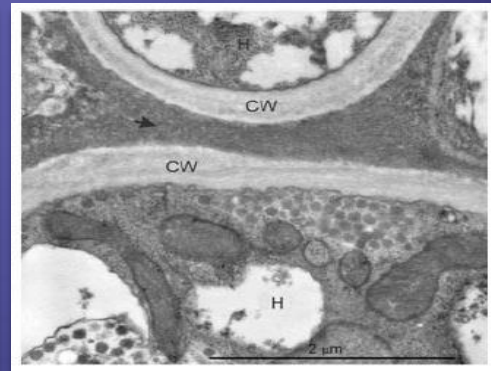
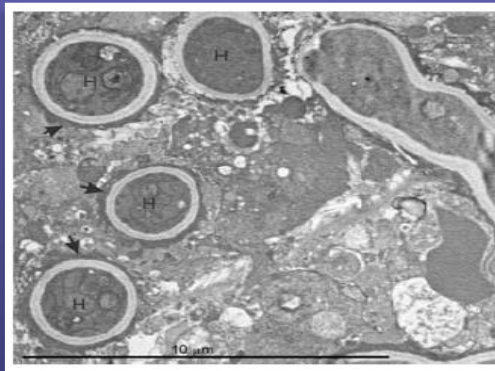
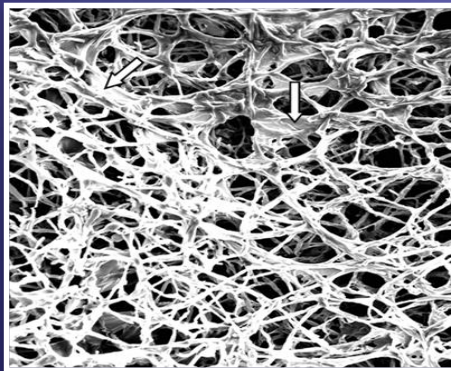
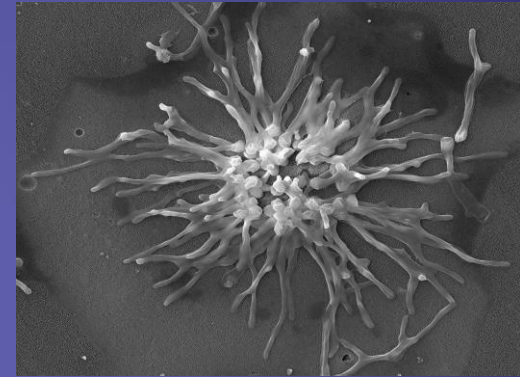
- Thermotolérance
  - ✓ Varie selon les espèces
  - ✓ Pour *A. fumigatus* croissance optimale à 37° C mais peut tolérer 12 à 55° !
- Production de composés toxiques
  - ✓ Ribonucléase
  - ✓ Hémolysine
  - ✓ **Gliotoxine\***, aflatoxines, fumagilline, acide helvolique
- Sécrétion d'enzymes lytiques
  - ✓ Protéases (sérine protéases, aspartyl protéases, métalloprotéases, di-peptyl protéases)
  - ✓ Phospholipases
  - ✓ Catalase
  - ✓ Superoxyde dismutase

**\*Inhibe phagocytose et action pro-apoptotique (Hohl et al., Euk Cell 2007)**



# Facteurs de virulence d'*Aspergillus*

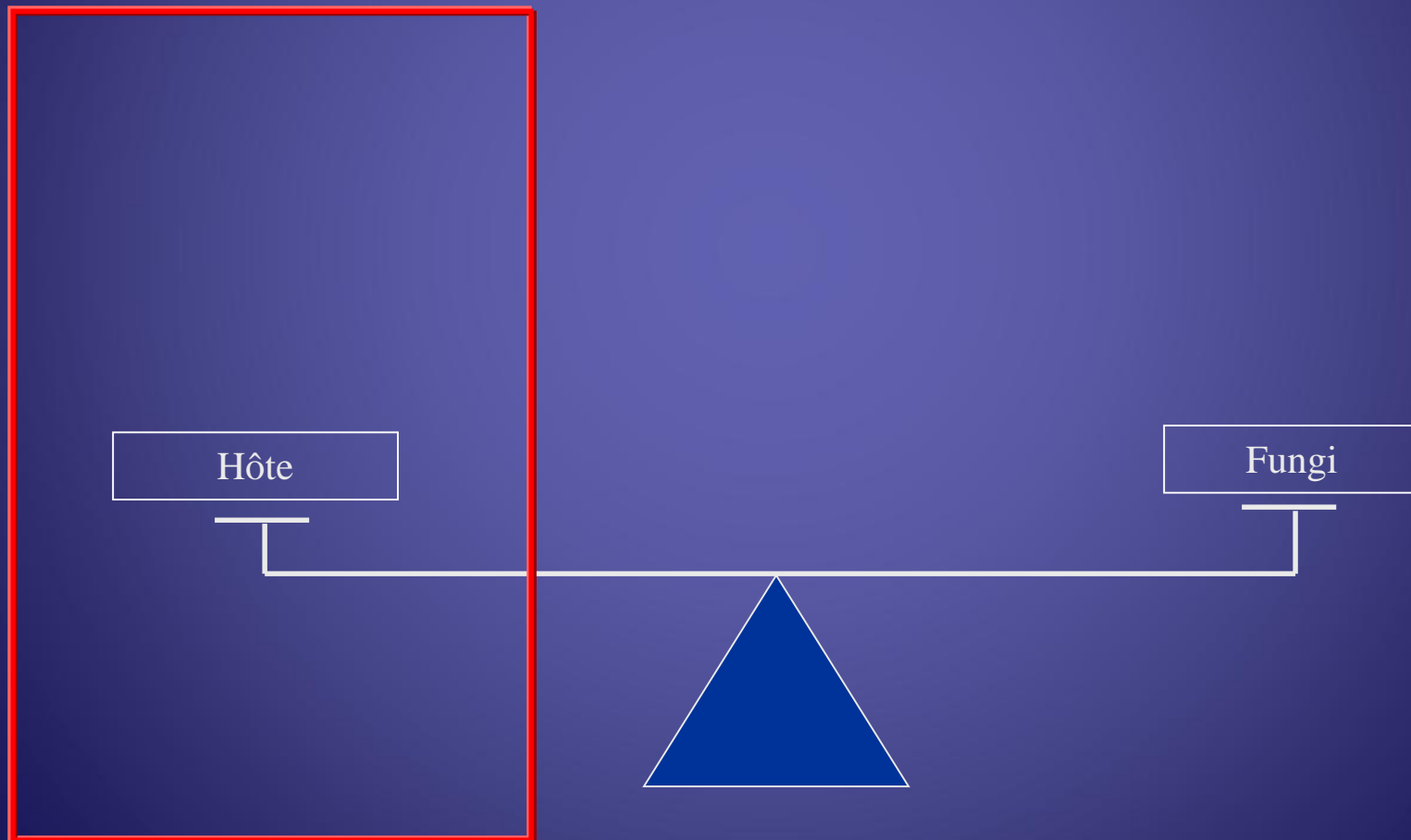
- Capacité de filamentation des spores
  - ✓ Permet d'échapper à la phagocytose
- Production de mélanine
  - ✓ Assure protection contre ROS
  - ✓ Souches non pigmentées sont moins pathogènes
- Production de biofilm



# *Aspergillus*, un pathogène opportuniste !

---

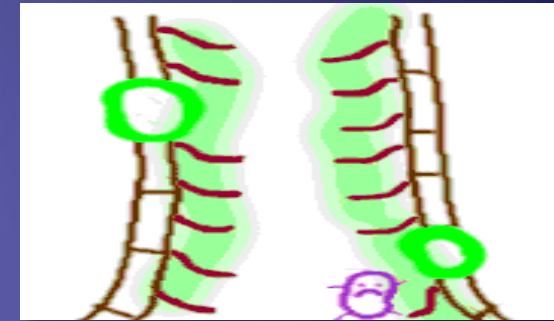
---



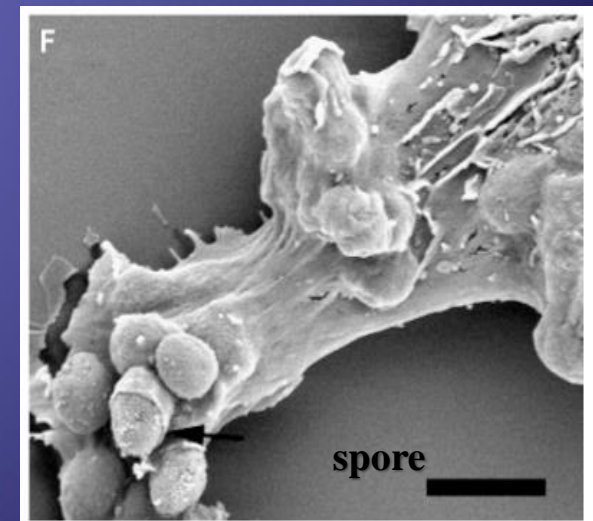
# Moyens de défense de l'hôte contre *Aspergillus*

---

- Epithélium pulmonaire (pas uniquement une barrière mécanique)
  - ✓ Tapis muco-ciliaire (réflexe)
  - ✓ Production de dérivés oxydatifs et lactoferrine, chitinase, PTX3..
- Macrophages alvéolaires : 1<sup>ère</sup> ligne de défense
  - ✓ Reconnaissance et phagocytose des spores
  - ✓ Production de PTX3, cytokines pro-inflammatoires permettant de recruter les PNNs (TNF $\alpha$ , IL1 $\beta$ , IL-6, IL-8)
  - ✓ Pas d'activité sur les filaments
  - ✓ Processus long et capacités limitées

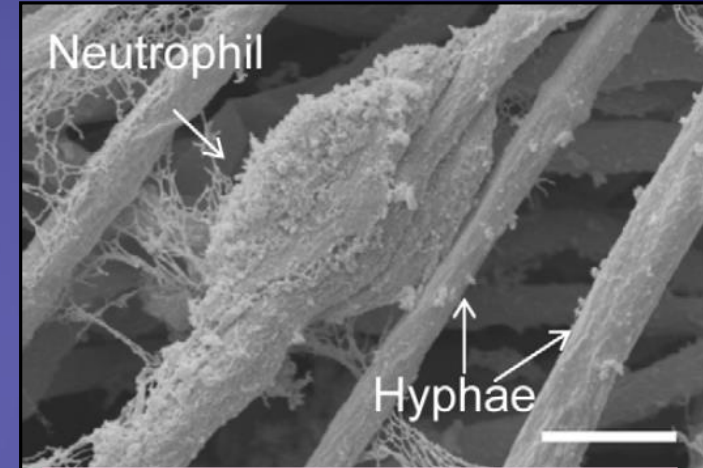
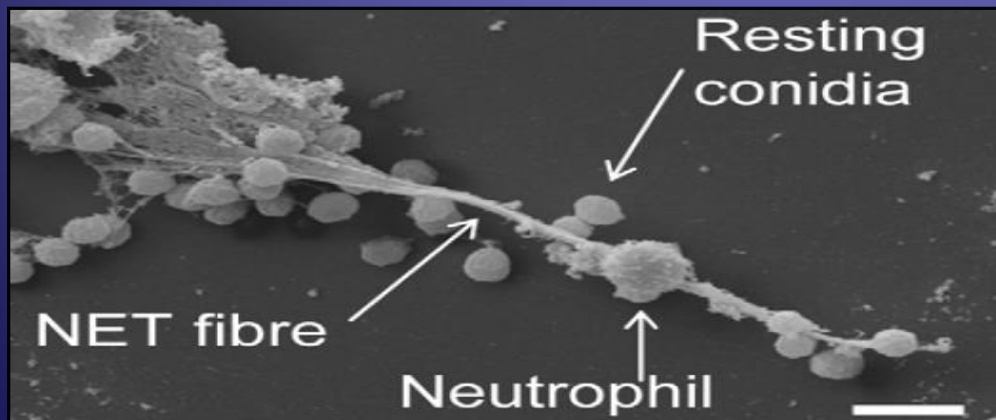


Rôle du tapis muco-ciliaire

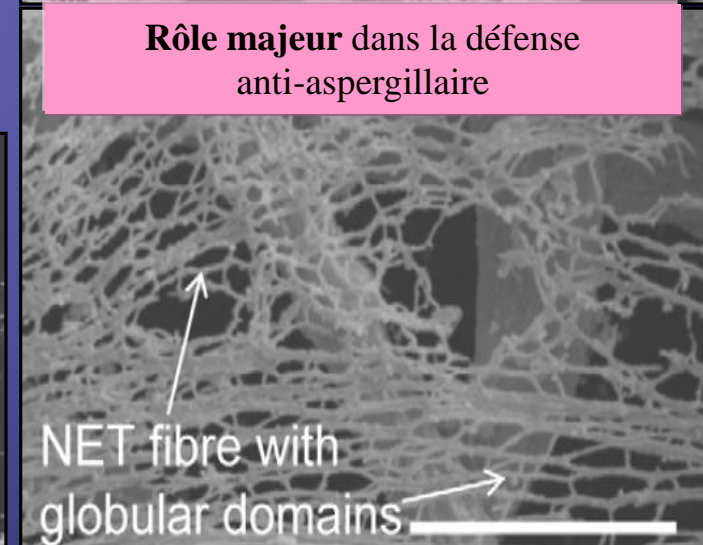


# Moyens de défense de l'hôte contre *Aspergillus*

- PN neutrophiles : 2<sup>ème</sup> ligne de défense
  - ✓ Efficacité importante +++
  - ✓ Actifs surtout sur les hyphes
  - ✓ Moyens multiples
    - Phagocytose
    - Dégranulation (production de ROS, défensines, lysozyme, PTX-3, lactoferrine...),
    - Formation de NET (Neutrophil Extracellular Trap)



**Rôle majeur** dans la défense anti-aspergillaire



# Moyens de défense de l'hôte contre *Aspergillus*

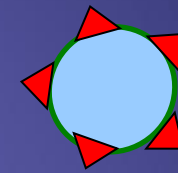
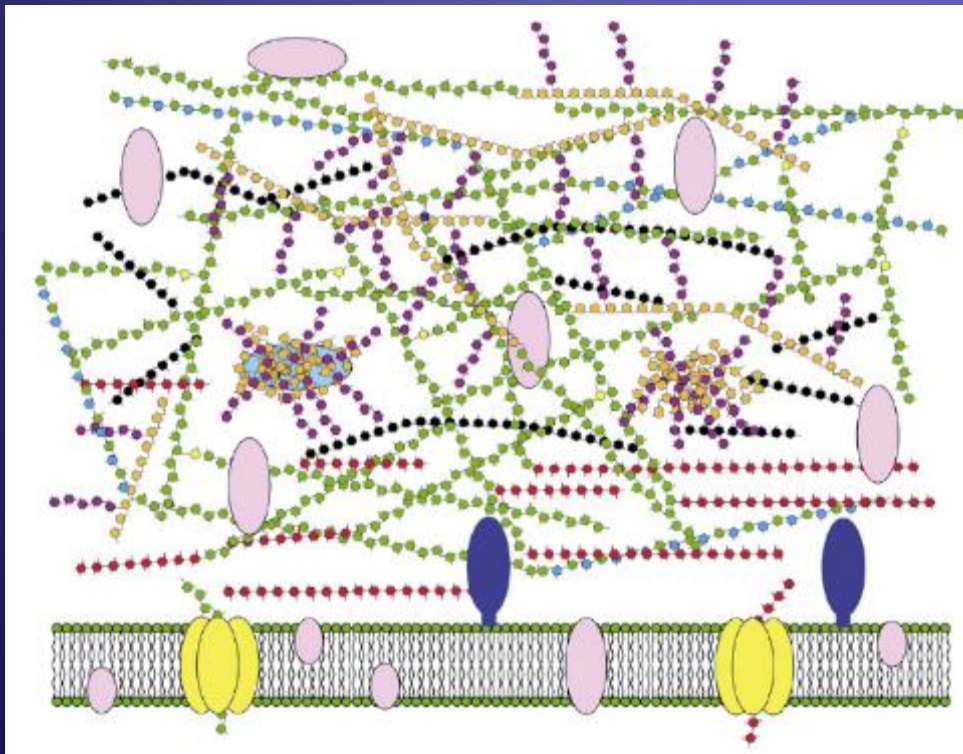
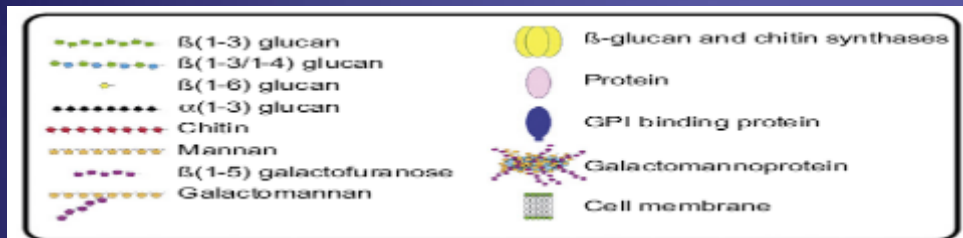
---



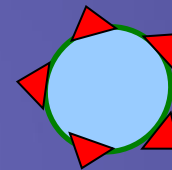
Comment s'effectue la reconnaissance des *Aspergillus* spp. par notre système immunitaire ?



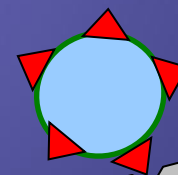
# Reconnaissance des *Aspergillus* par le système immunitaire : PAMPs et PRRs



Spores  
d'*Aspergillus*



**PAMPs** = Pathogen  
Associated-Molecular  
Patterns

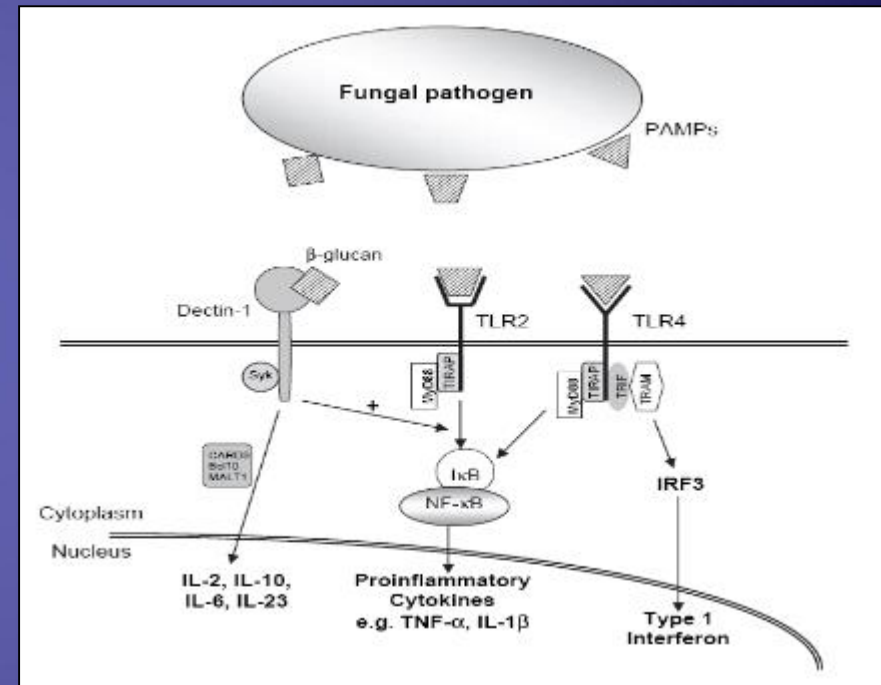


**PRRs** = Pathogen  
Recognition Receptor

Cellules de la réponse  
immunitaire innée

# *Aspergillus* et système immunitaire innée: PAMPs et PRRs

- Au moins deux familles de PRRs impliquées dans la reconnaissance d'*Aspergillus*
  - Toll Like Receptor (TLR)
    - ✓ TLR2
    - ✓ TLR4
  - C-Type lectin Receptor (CLR)
    - ✓ Dectine 1 => B1,3 glucane
    - ✓ Dectine 2
- Et des PRRs solubles tels que:
  - ✓ Pentraxine-3 (PTX3): galactomannane
  - ✓ Mannose Binding Lectine (MBL)

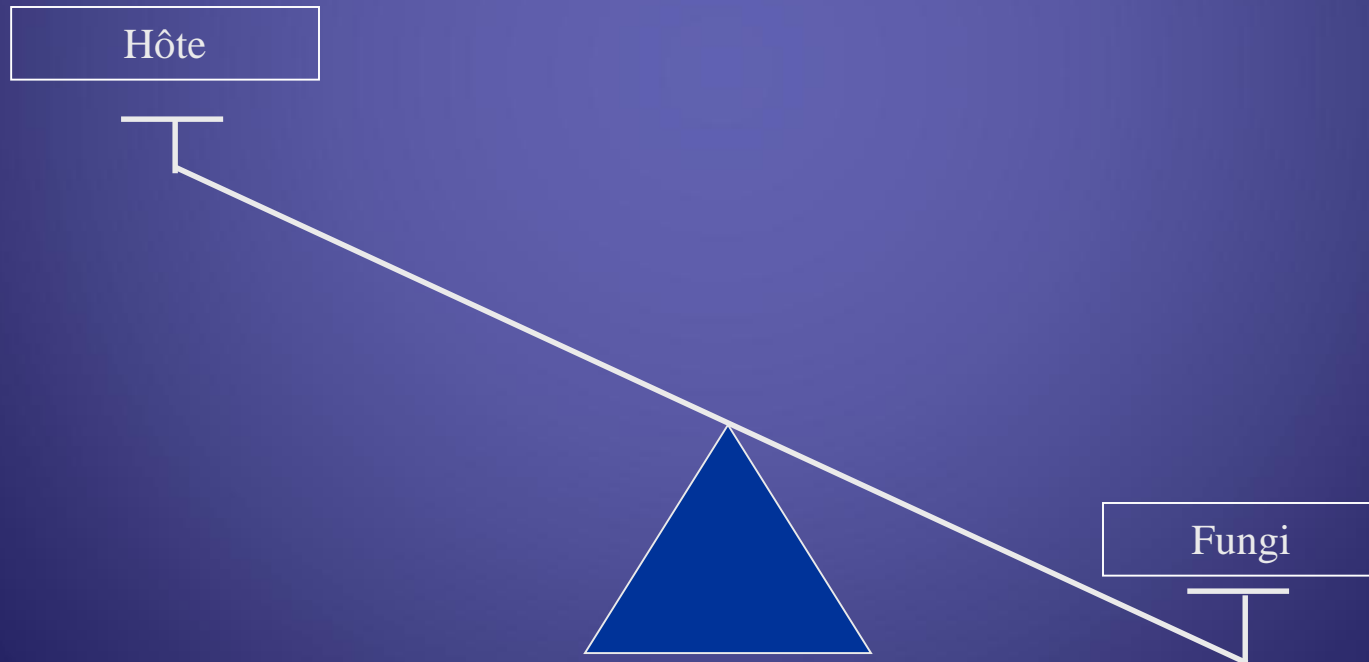


NB: Comme pour les candidoses, des déficits de l'immunité innée peuvent constituer des facteurs de susceptibilité aux aspergilloses

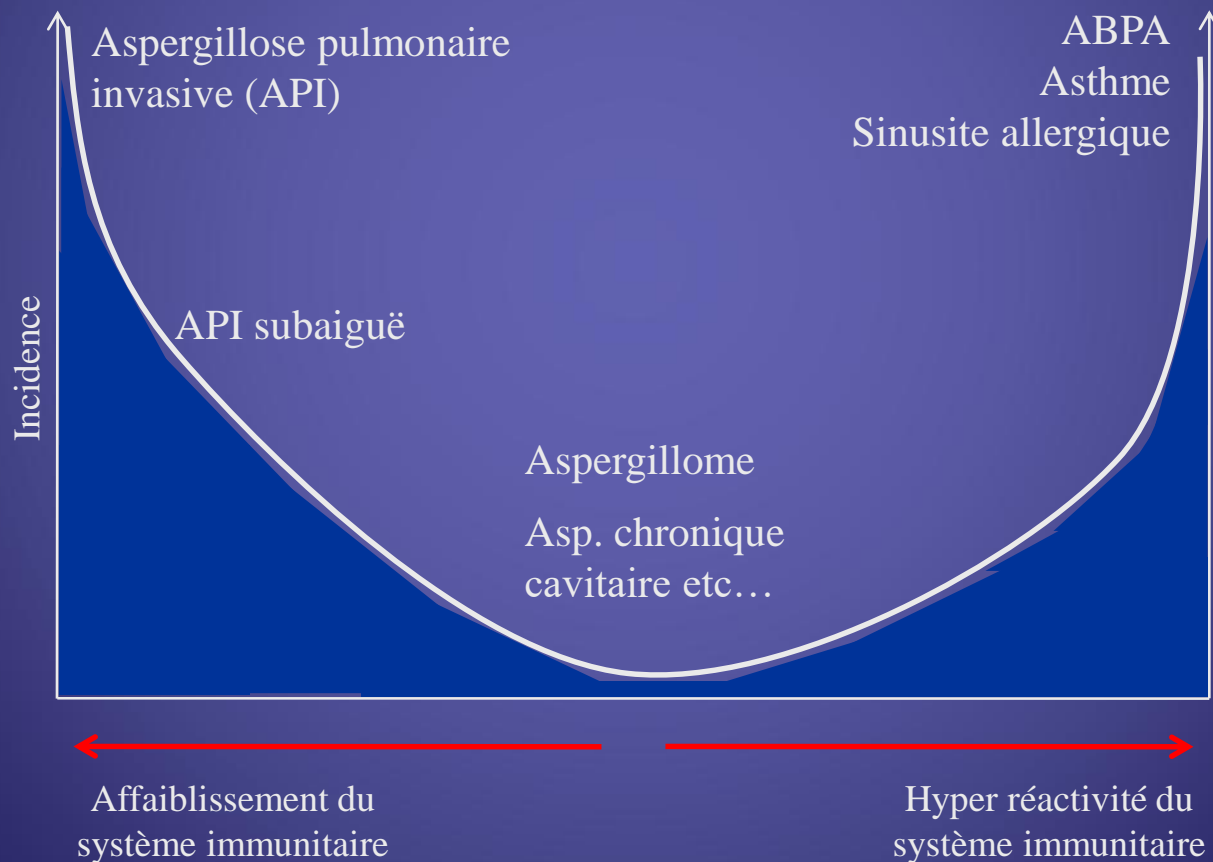
# *Aspergillus*, un pathogène opportuniste !

---

---



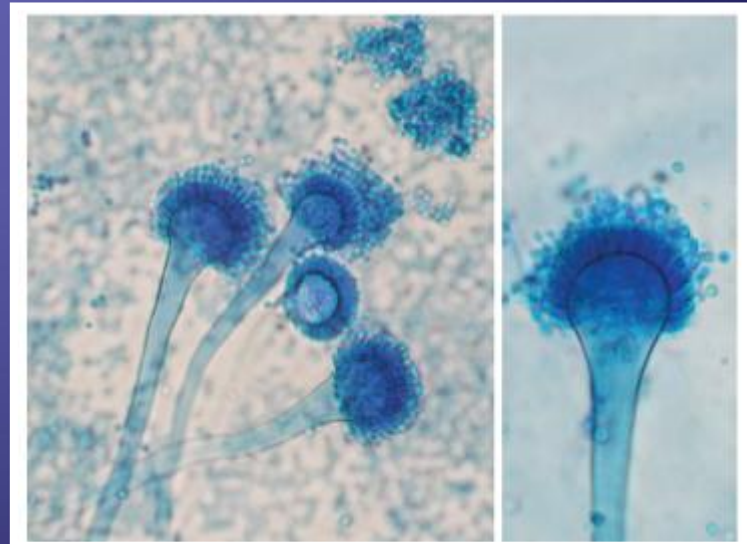
# Facteurs favorisants et Aspergilloses



# Aspergillose pulmonaire invasive (API)

- Infection pulmonaire aiguë avec envahissement bronchique, parenchymateux et vasculaire
- Risque potentiel de dissémination (SNC..)
- **Mortalité élevée (40 à 60%)**
- *A. fumigatus* ++++
- Diagnostic difficile

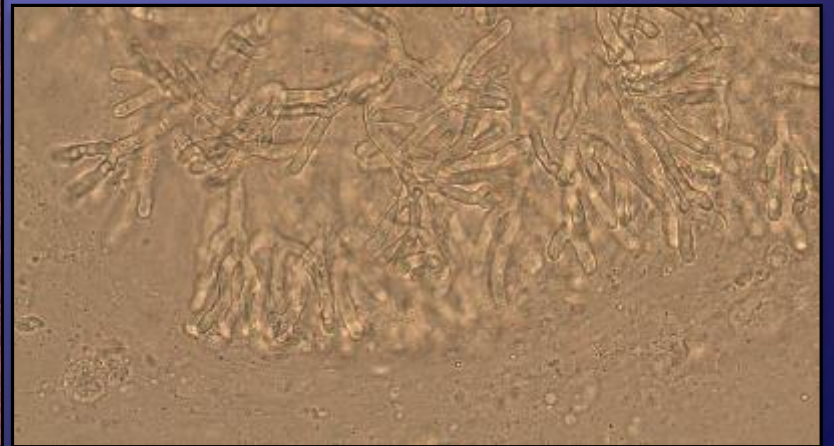
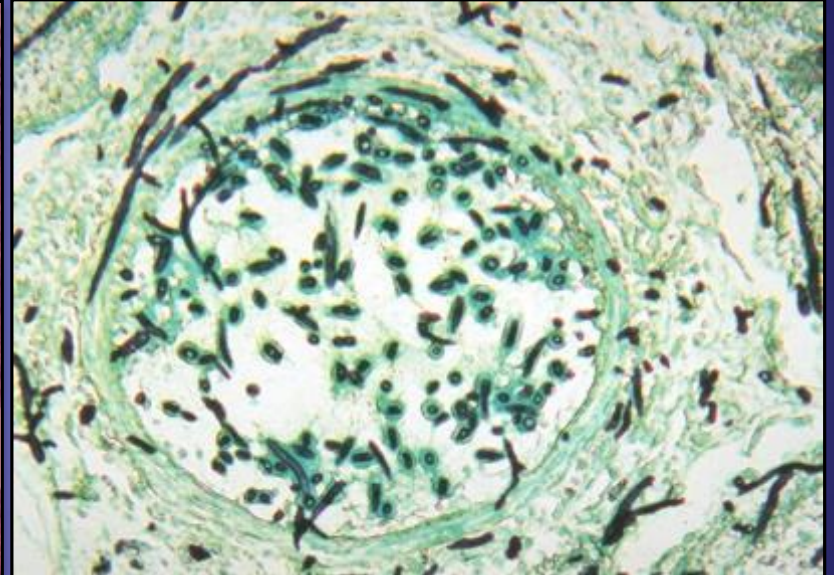
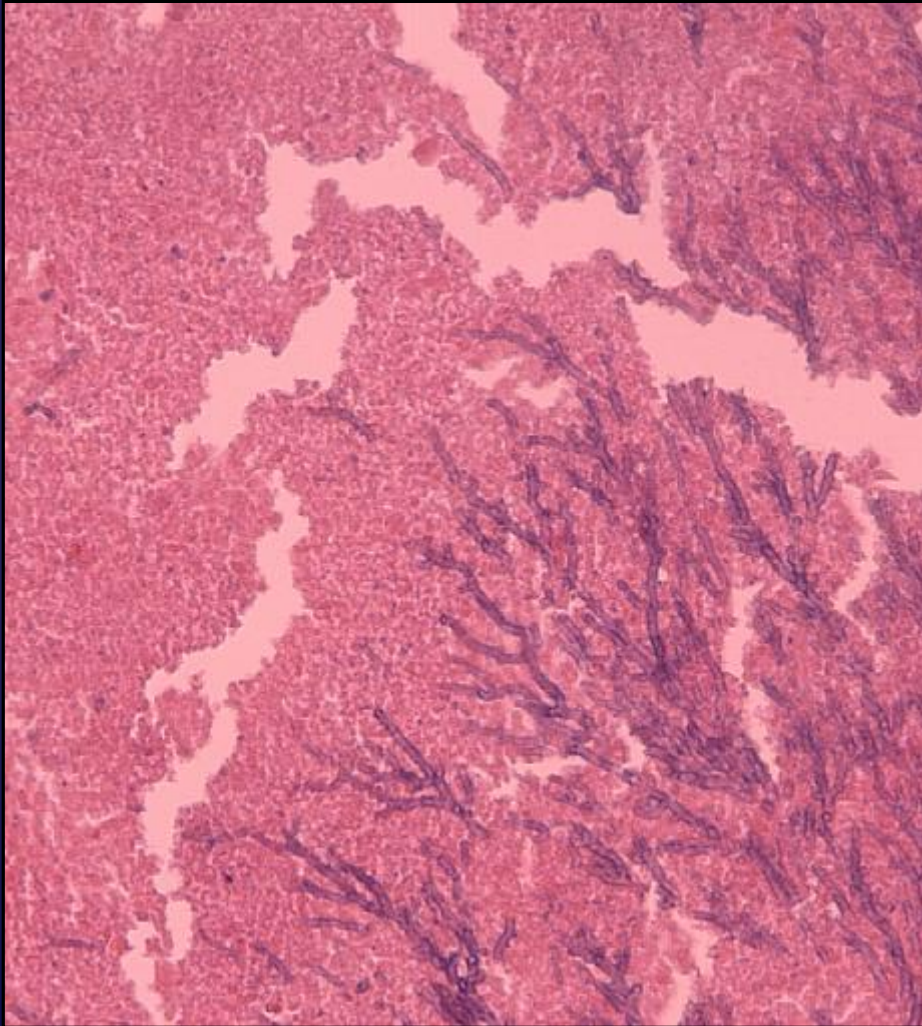
**Importance d'un diagnostic précoce**





# Aspect anatomo-pathologique de l'API

---



# API: apport de l'imagerie thoracique

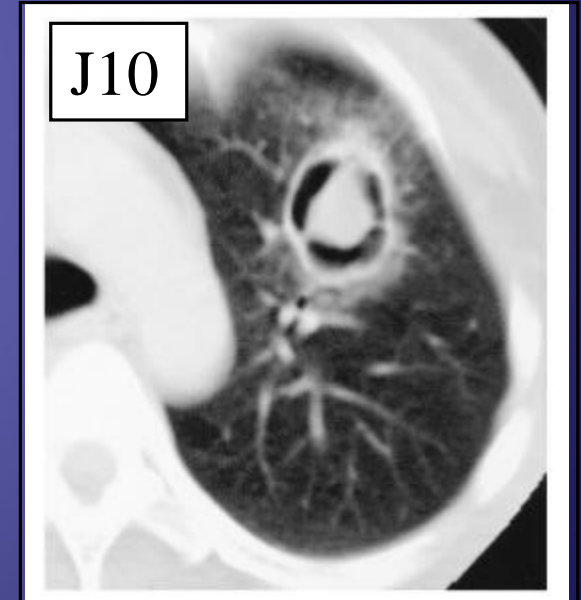
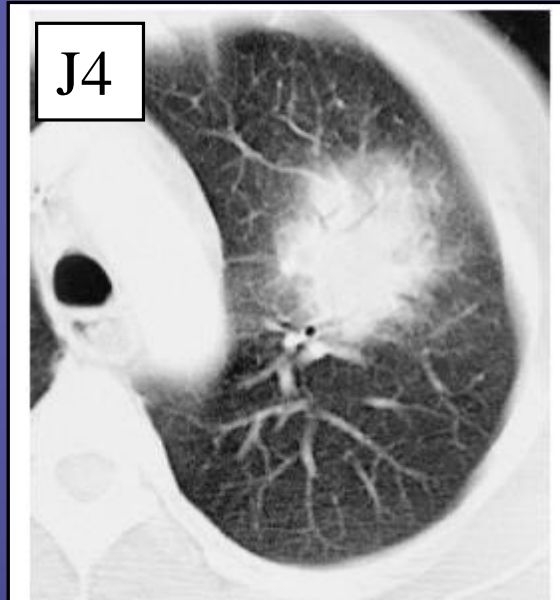
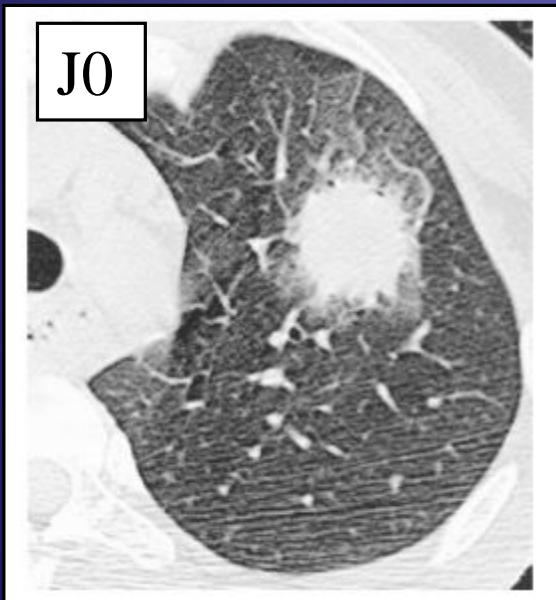
Nodule avec signe  
du « halo »



Image non  
spécifique



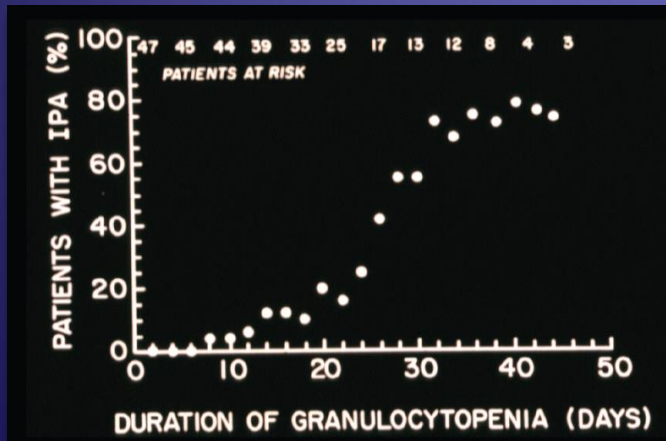
Nodule excavé («signe du  
« croissant gazeux »)



# Facteurs de risque d'API

**La neutropénie profonde (<500) et prolongée (>10j) est le principal facteur de risque d'aspergillose pulmonaire invasive**

- Nombreux et parfois associés:
  - ✓ Hémopathies aiguës, greffes de moelle (allogreffe > autogreffe)
  - ✓ Transplantés d'organe solide (poumon > coeur > foie > reins)
  - ✓ Corticothérapie à fortes doses au long cours
  - ✓ Immunosuppresseurs (ex: biothérapie)
  - ✓ Cancers (chimiothérapie et radiothérapie)
  - ✓ Patients de réanimation (BPCO)





# Un pathogène au cœur de l'actualité...

[Lancet Microbe](#). 2020 Jun; 1(2): e53–e55.

PMCID: PMC7211496

Published online 2020 May 10. doi: [10.1016/S2666-5247\(20\)30027-6](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(20)30027-6)

PMID: [32835328](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32835328/)

## Diagnosing COVID-19-associated pulmonary aspergillosis

[Paul E Verweij](#),<sup>a,d</sup> [Jean-Pierre Gangneux](#),<sup>e</sup> [Matteo Bassetti](#),<sup>f,g</sup> [Roger J M Brüggemann](#),<sup>b,d</sup> [Oliver A Cornely](#),<sup>h,i,j,k,l</sup>  
[Philipp Koehler](#),<sup>h,i,j</sup> [Cornelia Lass-Flörl](#),<sup>m</sup> [Frank L van de Veerdonk](#),<sup>c,d</sup> [Arunaloke Chakrabarti](#),<sup>n</sup> [Martin Hoenigl](#),<sup>o,p</sup>

European Confederation of Medical Mycology, International Society for Human and Animal Mycology, European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases Fungal Infection Study Group, and ESCMID Study Group for Infections in Critically Ill Patients, on behalf of the

Case Reports > [Emerg Infect Dis](#) (IF: [6.259](#); Q1). 2020 Jul;26(7):1636-1637.

doi: [10.3201/eid2607.201603](https://doi.org/10.3201/eid2607.201603). Epub 2020 Jun 21.

## Fatal Invasive Aspergillosis and Coronavirus Disease in an Immunocompetent Patient

[Marion Blaize](#), [Julien Mayaux](#), [Cécile Nabet](#), [Alexandre Lampros](#), [Anne-Geneviève Marcelin](#),  
[Marc Thellier](#), [Renaud Piarroux](#), [Alexandre Demoule](#), [Arnaud Fekkar](#)

PMID: [32343223](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32343223/) PMCID: [PMC7323532](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC7323532/) DOI: [10.3201/eid2607.201603](https://doi.org/10.3201/eid2607.201603)

[Free PMC article](#)

# Pensons un peu plus aux champignons...

nature microbiology

PUBLISHED: 25 JULY 2017 | VOLUME: 2 | ARTICLE NUMBER: 17120

editorial



MINIREVIEW  
Host-Microbe Biology



## Stop neglecting fungi

Fungal pathogens are virtually ignored by the press, the public and funding bodies, despite posing a significant threat to public health, food biosecurity and biodiversity.

Fungal infections will probably not have made major news today, perhaps not even this week or month. Indeed, in comparison to the threat from drug-resistant bacterial infections or viral outbreaks, diseases caused by fungi, fungal drug resistance and the development of new antifungal therapeutics gets little coverage. Yet in this case, no news is certainly not good news, and the disparity relative to other infectious disease agents unjustified. The word fungus usually evokes images of athlete's foot, unseemly looking nails, or scrumptious cheese and

*Candida auris* is a global health threat<sup>a</sup>, and azole-resistant *Aspergillus* has up to 30% prevalence in some European hospitals, which report higher than 90% mortality rates<sup>b</sup>.

Experts agree that fungal pathogens are a serious threat to human health, food biosecurity and ecosystem resilience, yet lack of funding translates into inadequate surveillance systems to monitor fungal disease incidence and antifungal drug resistance, which often rely on not-for-profit initiatives, such as the Global Action Fund

reason is that most people think of fungi as causing infections that are uncomfortable but relatively easy to address, as invasive life-threatening disease impacts few in developed countries. In addition, human-centric view of the world limits the amount of attention devoted to health, even if this directly impacts availability. Bacteria and viruses have historically received more attention, because of the simple (yet not always accurate) narrative to portray them as harmful, whereas fungi and their products can be

## Threats Posed by the Fungal Kingdom to Humans, Wildlife, and Agriculture

Matthew C. Fisher,<sup>a</sup> Sarah J. Stajich,<sup>e</sup> Regine Karch,<sup>c</sup> James W. Kronstad,<sup>m</sup> Donald L. Cowen<sup>i</sup>

SPECIAL SECTION

THE RISE OF RESISTANCE

Science

REVIEW

## Worldwide emergence of resistance to antifungal drugs challenges human health and food security

Matthew C. Fisher,<sup>1\*</sup> Nichola J. Hawkins,<sup>2</sup> Dominique Sanglard,<sup>3</sup> Sarah J. Gurr<sup>4,5\*</sup>

Emergence of pathogenic fungi that are resistant to the limited number of antifungal agents is unprecedented. The azoles, for example, are used widely in human health care and crop protection but also in antifouling applications. The ubiquity and multiple uses of azoles have hastened the emergence of resistance in many environments. One consequence is an increased burden of disease from naturally occurring opportunistic fungal pathogens. To avoid a global health crisis, we must improve our stewardship of extant chemicals, promote new antifungal drugs, and develop emerging technologies for alternative solutions.

## On the Emergence of *Candida auris*: Climate Change, Azoles, Swamps, and Birds

Arturo Casadevall,<sup>a</sup> Dimitrios P. Kontoyiannis,<sup>b</sup> Vincent Robert<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Department of Molecular Microbiology and Immunology, Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, Baltimore, Maryland, USA

<sup>b</sup>Division of Internal Medicine, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas, USA

<sup>c</sup>Westerdijk Fungal Biodiversity Institute, Utrecht, Netherlands

JCI The Journal of Clinical Investigation

Climate change brings the specter of new infectious diseases

Arturo Casadevall

J Clin Invest. 2020;130(2):553-555. <https://doi.org/10.1172/JCI125555>

Stop neglecting fungi. *Nat Microbiol.* 2017 Jul 25;2:17120.

Casadevall A. *J Clin Invest.* 2020 Feb 3;130(2):553-555.

Fisher et al., *mBio.* 2020 May 5;11(3):e00449-20.

Fisher et al., *Science.* 2018 May 18;360(6390):739-742.

Casadevall, *mBio.* 2019 Jul 23;10(4):e01397-19.



# Conclusions

---

- ❑ Pathogènes opportunistes
- ❑ Physiopathologie est complexe et fait intervenir le pathogène et son hôte
- ❑ Nous ne sommes pas tous égaux face aux mycoses:
  - ✓ Facteurs favorisants
  - ✓ Notion de prédisposition (susceptibilité génétique individuelle)

