



HAL
open science

Aspergillus : allergène ou agent infectieux, un choix orienté par l'hôte

E. Frealle

► **To cite this version:**

E. Frealle. Aspergillus : allergène ou agent infectieux, un choix orienté par l'hôte. Revue Française d'Allergologie, 2020, 60, pp.182 - 183. <10.1016/j.reval.2020.02.033>. <hal-03490972>

HAL Id: hal-03490972

<https://hal.science/hal-03490972v1>

Submitted on 22 Aug 2022

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

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



Distributed under a Creative Commons CC BY-NC 4.0 - Attribution - Non-commercial use - International License

***Aspergillus* : Allergène ou agent infectieux, un choix orienté par l'hôte**

Aspergillus: Allergen or infectious agent, a choice driven by host response

**Mots-clés : *Aspergillus*, PRRs, cellules dendritiques, cellules lymphoïdes
innées, réponse Th17**

***Keywords: Aspergillus, PRRs, dendritic cells, innate lymphoid cells, Th17
response***

Emilie FREALLE^{1,2*}

1. CHU Lille, Laboratoire de Parasitologie-Mycologie, F-59000 Lille, France

2. Univ. Lille, CNRS, Inserm, CHU Lille, Institut Pasteur de Lille, U1019 – UMR8204 - CIIL - Center for Infection and Immunity of Lille, F-59000 Lille, France

*Auteur correspondant : Emilie Fréalle, Laboratoire de Parasitologie-Mycologie, CHRU de Lille, Centre de Biologie Pathologie, 1 boulevard du Pr Jules Leclercq, 59037 Lille Cedex. Tel : +33 3 20 44 55 77, Fax : +33 3 20 44 48 95. Email : emilie.frealle2@univ-lille.fr

Les moisissures appartenant au genre *Aspergillus* sont des champignons filamenteux exosaprophytes, ubiquitaires, opportunistes, dont le mode de contamination est aérien. La principale espèce impliquée est *Aspergillus fumigatus*. L'inhalation de spores présentes dans l'air peut aboutir au développement d'infections respiratoires invasives chez des sujets immunodéprimés (ex : hémopathie maligne, transplantation d'organe solide, corticothérapie systémique à haute dose) ou d'affections allergiques, lors d'exposition massive à des allergènes fongiques (ex : pneumopathies d'hypersensibilité) et/ou chez des sujets présentant un terrain prédisposé (ex : aspergillose broncho-pulmonaire allergique, asthme sévère avec sensibilisation fongique).

Ces pathologies, qui sont liées à une réponse immunitaire déficiente (immunodépression) ou excessive (hypersensibilité), sont déterminées par les premières étapes de la réponse immune. La reconnaissance des motifs moléculaires associés aux agents fongiques (ou PAMPs pour « pathogen-associated molecular patterns ») par les récepteurs des cellules de l'immunité innée (ou PRRs pour « Pattern Recognition Receptors ») est en effet une étape clé pour l'initiation d'une réponse immunitaire efficace, de type Th1, qui est cruciale pour l'élimination des spores aspergillaires. A l'inverse, une réponse Th2 favorise la persistance d'*Aspergillus*. Enfin, la réponse Th17 est essentielle pour le recrutement des neutrophiles, mais peut avoir un effet délétère.

1. Reconnaissance des PAMPs aspergillaires par les PRRs

De nombreux PRRs, incluant notamment la dectine-1, les TLRs et DCSIGN, sont impliqués dans la reconnaissance d'*Aspergillus* [1]. Celle-ci est dépendante des changements morphologiques d'*Aspergillus* car les types et quantités de PAMPs exposés à la surface varient en fonction des formes (conidie dormante ou gonflée, tube germinatif, hyphe).

La dectine-1, qui reconnaît les β -glucanes, est impliquée dans :

- 1) la production de cytokines pro-inflammatoires par les macrophages, en particulier pour les conidies germées qui expriment en quantité importante les β -glucanes,

- 2) l'activation de la réponse Th17, qui a été démontrée *in vivo*, aussi bien dans le cadre d'un modèle murin d'aspergillose invasive (production d'IL-17 médiée par la dectine-1 et dépendante de l'IL-23), que dans un modèle d'allergie (pathologie pulmonaire médiée par la dectine-1 via la production d'IL-22),
- 3) l'activation de l'autophagie, dont le rôle dans la défense anti-aspergillaire a été récemment montré.

Le rôle des TLRs (TLR2, TLR4, ou TLR3) est principalement démontré dans le cadre d'infections aspergillaires invasives, avec une susceptibilité accrue chez des souris déficientes pour ces récepteurs. Les molécules reconnues par ces TLRs ne sont pas connues pour *A. fumigatus*.

Enfin, les conidies d'*Aspergillus* sont capables d'interagir avec DC-SIGN, qui est présent à la surface des cellules dendritiques et des macrophages. Pour les cellules dendritiques, cette interaction qui se fait via le galactomannane, aboutit à l'internalisation des conidies et à la maturation des cellules. Au vu des cytokines produites, et des données disponibles pour d'autres pathogènes interagissant avec DC-SIGN, cette interaction pourrait favoriser l'activation d'une réponse lymphocytaire Th2 [2].

2. Rôle des cellules de l'immunité innée dans l'orientation de la réponse anti-aspergillaire

2.1. Macrophages et neutrophiles

Les macrophages et neutrophiles ont un rôle essentiel pour la destruction des éléments fongiques, qui est médiée par des mécanismes oxydatifs et non-oxydatifs. La NADPH-oxydase, qui est un acteur majeur du choc oxydatif, a un rôle direct via l'action des radicaux oxygénés sur les éléments fongiques, et un rôle indirect via l'activation de l'autophagie ou de la formation de « neutrophil extracellular traps » (NETs), qui contribuent à l'élimination des conidies et des hyphes.

La réponse Th17 induit le recrutement et l'activation des neutrophiles, contribuant ainsi à l'élimination des éléments fongiques. Néanmoins, une activation Th17 non contrôlée ou prolongée peut aboutir à la formation d'infiltrats neutrophiliques et un défaut de clairance fongique [3].

2.2. Cellules dendritiques

Les cellules dendritiques ont un rôle crucial dans l'activation et l'orientation de la réponse lymphocytaire. La réponse Th1 protectrice retrouvée sur modèle murin après inoculation de conidies alors que les hyphes étaient associés à un profil Th2/Th17 indique que l'orientation de la réponse lymphocytaire est dépendante des formes aspergillaires inoculées [4]. Cette réponse est également dépendante de la production de TNF- α par les cellules dendritiques. Ainsi, des concentrations élevées de TNF- α ont été retrouvées chez des souris BALB/c, induisant une réponse Th17, et un recrutement des neutrophiles, alors que les souris C57BL/6 présentaient des taux bas de TNF- α , associés à une augmentation des concentrations d'IL-5 et de l'éosinophilie [5]. Des polymorphismes du promoteur de TNF- α associés à des variations des taux de TNF- α ayant été associés à la survenue et à la sévérité de l'asthme, ces résultats pourraient avoir une relevance clinique chez l'homme.

2.3. Cellules lymphoïdes innées

Le rôle dans la défense anti-aspergillaire des cellules lymphoïdes innées (CLI), caractérisées par l'absence de récepteur T à leur surface, a été étudié chez des patients atteints de sinusite chronique. Les auteurs ont observé une prolifération de CLI2 (qui produisent de l'IL-5 et de l'IL-13) et une production accrue d'IL-13 en réponse à l'IL-33 chez les patients présentant une sinusite chronique avec polypes nasaux (SCPN). L'induction de la production d'IL-33 par des cellules épithéliales de patients avec SCPN en réponse à une exposition à l'extrait d'*A. fumigatus* indique que les CLIs pourraient contribuer aux réactions allergiques médiées par *Aspergillus* [6].

3. Conclusion

Lors de l'exposition à *Aspergillus*, les premières étapes de la réponse immune sont déterminantes pour l'orientation vers une réponse adaptative efficace. Celle-ci dépend des PRRs reconnus et des formes aspergillaires. Les cellules dendritiques jouent également un rôle clé dans l'orientation de la réponse

lymphocytaire. Enfin, les CLI pourraient avoir un rôle critique dans l'induction de réactions allergiques par les champignons filamenteux, mais peu de données sont disponibles à ce jour.

Références

1. Becker KL, Ifrim DC, Quintin J, Netea MG, van de Veerdonk FL. Antifungal innate immunity: recognition and inflammatory networks. *Semin Immunopathol* 2015; 37:107–116.
2. Serrano-Gómez D, Domínguez-Soto A, Ancochea J, Jimenez-Heffernan JA, Leal JA, Corbí AL. Dendritic cell-specific intercellular adhesion molecule 3-grabbing nonintegrin mediates binding and internalization of *Aspergillus fumigatus* conidia by dendritic cells and macrophages. *J Immunol* 2004; 173:5635–5643.
3. Dewi IMW, van de Veerdonk FL, Gresnigt MS. The Multifaceted Role of T-Helper Responses in Host Defense against *Aspergillus fumigatus*. *J Fungi* 2017; 3.
4. Bonifazi P, D'Angelo C, Zagarella S, et al. Intranasally delivered siRNA targeting PI3K/Akt/mTOR inflammatory pathways protects from aspergillosis. *Mucosal Immunol* 2010; 3:193–205.
5. Fei M, Bhatia S, Oriss TB, et al. TNF-alpha from inflammatory dendritic cells (DCs) regulates lung IL-17A/IL-5 levels and neutrophilia versus eosinophilia during persistent fungal infection. *Proc Natl Acad Sci* 2011; 108:5360–5365.
6. Shaw JL, Fakhri S, Citardi MJ, et al. IL-33-responsive innate lymphoid cells are an important source of IL-13 in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188:432–439.