

***Aspergillus* : Allergène ou agent infectieux, un choix orienté par la forme  
aspergillaire et par l'hôte**

***Aspergillus: Allergen or infectious agent, a choice driven by fungal  
morphology and host response***

**Mots-clés : *Aspergillus*, PAMPs, PRRs, macrophages, cellules dendritiques**

***Keywords: Aspergillus, PAMPs, PRRs, macrophages, dendritic cells***

**Emilie FREALLE<sup>1,2\*</sup>**

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

2. Univ. Lille, CNRS, Inserm, CHU Lille, Institut Pasteur de Lille, U1019 – UMR9017 - CHIL - 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 en pathologie humaine est *Aspergillus fumigatus*, mais de nombreuses autres espèces peuvent être retrouvées chez l'homme et dans l'environnement. 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). Le développement d'affections allergiques peut survenir 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 à la fois par l'exposition et 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 DC-SIGN, 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, hyphes).

La dectine-1, qui reconnaît les  $\beta$ -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  $\beta$ -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.

Par ailleurs, 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].

Enfin, le rôle d'un autre récepteur lectinique, MelLec, qui reconnaît la mélanine présente à la surface des conidies, a été récemment rapporté. L'utilisation de souris déficientes en MelLec a permis de montrer que ce récepteur est nécessaire pour la protection contre la dissémination lors d'infections systémiques à *A. fumigatus* [3]. A l'inverse, la diminution de l'inflammation et l'effet protecteur observés sur modèle d'allergie chez des souris déficientes en MelLec indiquent que ce récepteur contribue à la pathogénèse d'*A. fumigatus* au cours d'affections allergiques [4].

## **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 réponse inflammatoire macrophagique varie en fonction des espèces d'*Aspergillus* et de la forme aspergillaire inoculée. Ainsi, une réponse inflammatoire plus importante a été retrouvée après exposition *in vitro* de macrophages à *A. fumigatus* vs. *Aspergillus versicolor*. De même, pour *A.*

*fumigatus*, les hyphes induisent une réponse plus importante que les spores [5]. Par ailleurs, un défaut de contrôle de la croissance de conidies d'*A. fumigatus* lié à une polarisation M2 des macrophages induite par la dexaméthasone a récemment été rapporté [6].

## 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 [7]. Cette réponse est également dépendante de la production de TNF- $\alpha$  par les cellules dendritiques. Ainsi, des concentrations élevées de TNF- $\alpha$  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- $\alpha$ , associés à une augmentation des concentrations d'IL-5 et de l'éosinophilie [8]. Des polymorphismes du promoteur de TNF- $\alpha$  associés à des variations des taux de TNF- $\alpha$  ayant été associés à la survenue et à la sévérité de l'asthme, ces résultats pourraient avoir une relevance clinique chez l'homme.

## 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 macrophages et les cellules dendritiques jouent également un rôle clé dans l'efficacité de la réponse anti-*Aspergillus* et l'orientation de la réponse lymphocytaire.

## 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 Baltim Md 1950 **2004**; 173:5635–5643.
3. Stappers MHT, Clark AE, Aimaganianda V, et al. Recognition of DHN-melanin by a C-type lectin receptor is required for immunity to *Aspergillus*. Nature **2018**; 555:382–386.
  4. Tone K, Stappers MHT, Hatinguais R, et al. MelLec Exacerbates the Pathogenesis of *Aspergillus fumigatus*-Induced Allergic Inflammation in Mice. Front Immunol **2021**; 12:675702.
  5. Øya E, Solhaug A, Bølling AK, et al. Pro-inflammatory responses induced by *A. fumigatus* and *A. versicolor* in various human macrophage models. J Toxicol Environ Health A **2019**; 82:483–501.
  6. Luvanda MK, Posch W, Vosper J, et al. Dexamethasone Promotes *Aspergillus fumigatus* Growth in Macrophages by Triggering M2 Repolarization via Targeting PKM2. J Fungi Basel Switz **2021**; 7:70.
  7. 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.
  8. 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 U S A **2011**; 108:5360–5365.