

# Physiopathologie des candidoses invasives

## Pathophysiology of Invasive Candidiasis

J. Poissy

Reçu le 2 janvier 2015 ; accepté le 23 mars 2015  
© SRLF et Lavoisier SAS 2015

**Résumé** La physiopathologie des candidoses invasives fait intervenir une transition des levures du genre *Candida* d'un état de saprophyte commensal vers un état de pathogène virulent. Cette transition est en rapport avec l'expression de programmes de virulence, favorisée par des modifications environnementales et entretenue par le développement d'une réponse immunitaire inappropriée, voire facilitatrice, de l'hôte. La compréhension des mécanismes sous-tendant ce déséquilibre hôte/pathogène passe par l'analyse des deux acteurs de cette relation, ce qui pourrait permettre d'éclairer la compréhension des fonds génétiques et des terrains prédisposant à la candidose invasive.

**Mots clés** Physiopathologie · Candidose invasive · Relation hôte-pathogène · Prédisposition

**Abstract** Pathophysiology of invasive candidiasis relies on the transition of *Candida* yeasts from a saprophytic commensal state to a virulent pathogenic state. This is in link with the expression of a virulence schedule, in response to environmental changes, and is emphasized by an inappropriate immune response from the host, which can even facilitate this transition towards a pathogenic profile. The understanding of the mechanisms leading to the disequilibrium of the relation host/pathogen needs the analysis of the two actors of this relation, which could allow to understand the genetic backgrounds predisposing to invasive candidiasis.

**Keywords** Pathophysiology · Invasive candidiasis · Host-pathogen relationship · Predisposition

---

J. Poissy (✉)

Pôle de réanimation, hôpital Roger Salengro, boulevard du Pr Leclercq, F-59037 Lille cedex, CHRU Lille  
e-mail : julien\_poissy@hotmail.fr

INSERM U995-2. Régulation de l'interface glycanique hôte-candida. Université Lille2, faculté de médecine Henri Warembourg, place de Verdun, F-59037 Lille cedex

## Introduction

Les candidoses invasives (CI) sont une préoccupation constante en milieu hospitalier, particulièrement en réanimation. En effet, elles surviennent chez un patient sur 1000, faisant de *Candida* le 4<sup>e</sup> microorganisme isolé des hémocultures prélevées en contexte nosocomial [1], et leur fréquence a augmenté ces dernières années [2]. Les levures du genre *Candida* sont ainsi responsables de 17 % des infections rencontrées en réanimation [3]. La candidémie est l'une de ses manifestations classiques. L'impact est important, avec une morbidité marquée, une mortalité attribuable atteignant dans certaines études jusqu'à 50 % [4] et une augmentation substantielle des coûts hospitaliers [5-7]. Au sein des services de réanimation, la prévalence des candidémies est de 7/1000 [8]. Elles sont associées à un allongement de la période de ventilation mécanique et à un allongement de la durée d'hospitalisation, aussi bien au sein de l'unité de réanimation qu'au sein de l'hôpital [9]. La mortalité attribuée à ces candidémies est, de plus, supérieure à celle relevée pour les bactériémies [8]. Enfin, la survenue de candidémies nosocomiales est assez tardive dans l'histoire des malades hospitalisés, plus de 21 jours après leur admission [1]. Pour ce qui est des données plus spécifiquement françaises, les candidémies en réanimation représentent 4,8 % des candidémies. La moitié est due à l'espèce *albicans* et l'autre moitié à des espèces non *albicans*. Il est intéressant de noter que la mortalité liée à ces candidémies a augmenté ces dix dernières années, malgré la mise à disposition de nouvelles molécules antifongiques, notamment les candines [10].

Le décryptage des mécanismes physiopathologiques de la candidose invasive peut donner des clés de compréhension de ces données épidémiologiques et permet d'apporter un éclairage sur les outils développés pour favoriser le diagnostic et les stratégies des traitements précoces. Par ailleurs, cette physiopathologie est une illustration de la relation hôte-pathogène et du déséquilibre de la réponse immunitaire pouvant aboutir au déclenchement d'une infection sévère. Nous allons schématiquement décrire les deux versants de

cette relation déséquilibrée aboutissant à l'infection, qui doit bien sûr se concevoir de façon dynamique et intégrée.

## Du côté du pathogène

Les espèces du genre *Candida* sont des levures se reproduisant par bourgeonnement. Elles sont nombreuses et se développent dans des niches écologiques variées, mais seul un nombre limité d'entre elles peut coloniser l'homme et/ou être responsable d'infections. Cette colonisation est nécessaire au métabolisme de *Candida*, qui va se comporter physiologiquement comme un saprophyte commensal. La transition vers un comportement pathogène suit schématiquement quatre étapes, précisées sur modèle animal et in vitro sur modèle cellulaire. Chacune de ces étapes a une traduction histopathologique : colonisation, invasion, dissémination et extravasation. Pour aboutir à ces différentes étapes, la levure du genre *Candida* doit pouvoir adhérer aux cellules épithéliales recouvertes de mucus, puis filer, probablement en réponse à certaines conditions environnementales, en produisant de manière couplée du biofilm, favorisant ainsi l'endocytose par les cellules épithéliales et l'invasion tissulaire, puis le passage intravasculaire et la dissémination septicémique par libération d'enzymes lytiques. La notion que ces étapes se déroulent dans le cadre d'un continuum colonisation-infection est attestée par le fait que les souches isolées dans les hémocultures ont une empreinte génétique identique à celle des souches isolées du tube digestif des patients candidémiques dans plus de 90 % des cas, et ce pour des espèces variées (*C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei* et *C. tropicalis*), témoignant de l'origine endogène de l'infection [11], secondaire à une extravasation sanguine après adhésion des hyphes (les formes filamenteuses) aux cellules endothéliales [12]. Cette physiopathologie est à distinguer de celle des candidémies sur cathéter, d'origine cutanée, impliquant entre autres *C. parapsilosis*, où l'effraction cutanée va jouer un rôle prépondérant.

## Traversée du mucus

La traversée du mucus nécessite une adhésion au mucus, puis une lyse de ce dernier pour libérer l'accès à la surface des cellules épithéliales. La capacité d'adhésion au mucus est variable d'une espèce à l'autre. Elle a été évaluée en cytométrie de flux en utilisant des mucines purifiées d'intestin de lapin marquées par de la fluorescéine. Ces mucines sont capables d'inhiber l'adhésion de *Candida* aux cellules épithéliales buccales humaines. Cependant, *Candida* exprime une enzyme *secretory aspartyl protease* (Sap), dont il existe plusieurs isoformes. Ces Sap clivent le squelette protéique du glycopeptide identifié comme le site de liaison au mucus, restaurant ainsi l'adhésion de *Candida* aux cellu-

les épithéliales. Sans cette phase de lyse, *Candida* resterait piégée dans le maillage du mucus épithélial. Il est intéressant de constater que ces capacités d'adhésion, puis de clivage par les Sap, ne sont pas altérées par les variations de pH, ce qui peut en partie expliquer pourquoi l'habitat naturel des levures *Candida* est aussi varié que les muqueuses buccales, intestinales et vaginales, où le pH peut varier de 5 à 8 [13]. Cette adaptation à des environnements variés implique de nombreux paramètres. En ce qui concerne les Sap, elles peuvent être nombreuses, avoir des conditions optimales d'activités différentes et des sites d'action variés. L'activité protéolytique en rapport avec l'expression des Sap semble plus marquée lorsque les souches sont isolées de patients présentant des infections muqueuses oropharyngées ou vaginales, que chez des patients porteurs asymptomatiques, témoignant de leur rôle dans la physiopathologie de l'atteinte des épithelia muqueux. En dehors de cette dégradation du mucus, les Sap ont aussi un rôle dans le dommage tissulaire, l'invasion et l'échappement aux mécanismes de défense de l'hôte. Le rôle des Sap dans l'adhésion n'est pas encore clair. Deux hypothèses sont possibles : soit les Sap jouent le rôle d'adhésines en tant que telles, soit elles « préparent » la cible cellulaire en modifiant la conformation des molécules de surface et en altérant l'hydrophobicité [14]. Cette étape d'adhésion aux cellules épithéliales est la suite logique de la traversée de la barrière muqueuse.

## Adhésion

De nombreuses adhésines et des ligands multiples chez l'hôte sont ici mis en jeu. Ces ligands se trouvent sur les cellules épithéliales, mais aussi sur les cellules endothéliales, les matrices extracellulaires, les fluides biologiques divers, les matières inertes... L'interaction entre les levures du genre *Candida* et ces surfaces se fait par l'intermédiaire de la paroi de la levure, riche en protéines, mais aussi en sucres variés ou glycanes. Il y a plusieurs façons d'appréhender l'organisation moléculaire de cette paroi. Nous reprenons ici une vision « physiopathologique », qui permet aussi d'introduire les différents antigènes utilisés pour le diagnostic, et qui a déjà été présentée dans un autre article de synthèse publié dans cette revue [15]. Pour mémoire, la paroi est organisée en plusieurs couches [16]. La couche la plus externe comporte des mannoprotéines enzymatiques et structurales et du phosphopeptidomannane, que l'on appellera mannane (Mn), polymère de D-mannose. Les Mn composent 40 % du poids de la paroi. Ils forment un édifice moléculaire complexe, avec des branchements multiples, à l'origine de la conformation d'épitopes très variés. Ils sont pour certains d'entre eux associés à la structure protéique. Sur ces mannoprotéines, on retrouve aussi des acides sialiques et des lipides, d'où le terme de phospholipomannane employé pour définir certains composants de cette couche externe. La couche de Mn forme

ainsi un réseau fibrillaire dense à la surface de la paroi. Dans les parties plus profondes, on retrouve une couche de chitine, polymère linéaire de N-acétyl-D-glucosamine, près de l'espace périplasmique. Cette couche de chitine est associée à une épaisse couche de  $\beta$ -glucanes (BDG). Ces BDG sont un polymère de D-glucose. Ils constituent le squelette fibrillaire de la paroi et représentent 50 à 60 % de son poids. Ces différentes couches sont reliées entre elles, ce qui permet de rigidifier l'ensemble. La composition et l'organisation de la paroi sont à concevoir de manière dynamique, avec une modulation en fonction des conditions environnementales [17] et de l'expression du filament. Les protéines constituant la paroi sont elles-mêmes glycosylées. La majorité sont des mannoprotéines, représentant 30 à 50 % du poids sec de la paroi. Ces composés glycanniques et protéiques vont jouer un rôle dans l'adhésion. Concernant le phosphopeptidomannane, il a été montré *ex vivo* et sur modèle murin que c'est la partie mannosidique qui joue le rôle d'adhésine [18]. Il est possible de déterminer plus précisément les motifs moléculaires impliqués dans cette adhésion [19,20], ce qui permet d'envisager une inhibition de la colonisation intestinale par analogues de synthèse de ces motifs [21]. Au final, la glycosylation des mannoprotéines est une étape majeure dans l'adhésion et la virulence. Elle est assurée par des  $\beta$ -mannosyltransférases (BMT). Ces enzymes de transglycosylation sont nombreuses et le jeu de glycosylations successives est complexe, aboutissant à une construction en cascade. Expérimentalement, leur dysfonctionnement peut aboutir à une diminution de l'adhésion, aussi bien sur des cellules endothéliales d'aorte de porc [22] que sur des cellules épithéliales buccales humaines ou des supports inertes [23]. Il est intéressant de noter que le dysfonctionnement de ces BMT est aussi associé à une diminution de la virulence sur modèle murin *in vivo*, ainsi qu'à une anomalie de la filamentation [22]. Cela témoigne bien des relations entre adhésion et virulence et des liens étroits entre les différentes étapes adhésion/filamentation/invasion tissulaire. Certaines protéines, des agglutinines, sont aussi des adhésines importantes et nombreuses, permettant des phénomènes de compensation en cas de déficit sur des mutants [17]. *Candida* peut aussi adhérer à son environnement en exprimant, non plus des Ag reconnus par les cellules hôtes, mais des récepteurs des antigènes exprimés par l'hôte. Ils peuvent être classés en intégrines, reconnaissant la fibronectine, glycoprotéine de la matrice extracellulaire [24], et la vitronectine [25]. Il est très probable que *Candida* exprime aussi des récepteurs de la famille des lectines, c'est à dire des récepteurs dont les ligands sont des polysaccharides. Ceci a été prouvé chez *C. glabrata*, mais reste putatif chez *C. albicans* [17]. À la surface de la paroi de *Candida* se trouvent aussi de longs appendices glycoprotéiques constituant les fimbriae, jouant elles-mêmes le rôle d'adhésine [17]. Il faut préciser que l'expression de ces adhésines est variable en fonction de la morpho-

logie de *C. albicans*, notamment en fonction de l'expression du tube germinatif [24]. Nous allons voir que d'autres facteurs d'adhésion sont exprimés sur la paroi du mycélium, confirmant le rôle important de la filamentation dans la physiopathologie de la candidose invasive.

### Filamentation

Elle est un élément clé dans la physiopathologie des candidoses invasives, en favorisant l'adhésion et l'invasion tissulaire, comme l'ont montré les études histopathologiques en microscopie électronique effectuées sur un modèle murin d'invasion cutanée [26]. Cette filamentation est contrôlée indépendamment du cycle cellulaire [27] et survient en réponse à certaines conditions environnementales perçues par la levure. Expérimentalement, elle est induite par des conditions de culture à 37°C, sur sérum ou sur milieu de Lee, milieu synthétique permettant de contrôler la transition levure-mycélium en fonction du pH et de la température. Cette perception environnementale est assurée par des sensors. Si on prend l'exemple des acides aminés, la présence de certains d'entre eux induit la synthèse des perméases, protéines membranaires spécialisées dans leur transport et s'accompagne dans le même temps de l'induction de la filamentation [28]. Ces deux événements sont liés à l'activation d'un sensor commun, probablement par l'activation de chaînes de phosphorylations communes (voie de la *Mitogen Activated Proteinase Kinase* et de *Protein Kinase A* dépendante de l'AMPc). Il y a donc bien une adaptation phénotypique aux conditions environnementales, le tout se concevant une fois de plus dans le cadre d'un système intégré, puisque l'activation d'un même sensor provoque des effets aussi variés que la filamentation ou l'expression de transporteurs d'acides aminés. Ce fonctionnement intégré est aussi mis en évidence par le fait que filamentation et virulence sont liées à la présence du gène *INT1*, codant pour une intégrine de surface, les souches de *C. albicans* délétées en *INT1* perdant leur capacité d'adhésion aux cellules épithéliales et de filamentation en conditions expérimentales [29]. Par ailleurs, la filamentation s'accompagne de l'expression co-régulée de protéinases. Les deux phénomènes sont sous la dépendance des mêmes facteurs de transcription, *Tec1* et *Egfl* [28], ce dernier ayant un rôle majeur dans l'activation du programme transcriptionnel mis en place lors de la filamentation [30]. La filamentation de *C. albicans* va aussi s'accompagner de l'expression d'une protéine pariétale spécifique de la phase hyphale, *Hwp1* (*Hyphal wall protein*) [31]. Le gène *HWP1* est également activé par la voie *Protein Kinase A* dépendante de l'AMPc, ceci secondairement aux modifications du cytosquelette qui surviennent pendant la filamentation [32]. Le facteur de transcription régulant l'expression de *HWP1* étant de nouveau *Egfl*, assurant ainsi une régulation commune de l'expression des protéinases, de la filamentation et

de la synthèse de *HWP1* [33]. *HWP1* joue un rôle majeur dans l'adhésion aux cellules de l'hôte par mimétisme moléculaire [34]. En effet, la séquence primaire de *HWP1* contient des domaines riches en proline, configuration décrite dans certaines protéines de mammifères et dans des protéines salivaires [31]. Cela lui permet de se fixer aux cellules épithéliales en détournant une enzyme exprimée par ces cellules, la transglutaminase [35]. Cette interaction *HWP1*/transglutaminase permet aussi l'internalisation de la levure, ce qui fait de la filamentation et de *HWP1* des acteurs majeurs dans la physiopathologie de l'invasion tissulaire, à tel point que, expérimentalement, le poids de *HWP1* comme facteur de virulence favorisant l'invasivité et la mortalité est supérieur à celui de l'immunodépression de l'hôte [36]. On peut par ailleurs noter que ce phénomène de mimétisme moléculaire à l'origine d'une interaction avec la transglutaminase est décrit comme un trigger de la maladie cœliaque [37]. *HWP1* est en outre indispensable à la synthèse du biofilm [38].

### Biofilm

Le biofilm peut être considéré comme un ciment moléculaire composé d'un réseau matriciel polysaccharidique excrété par les microorganismes et dans lequel ces derniers vont vivre en communauté. Ce concept a renouvelé la compréhension de la physiologie des microorganismes, initialement considérés comme des individus uniques indépendants se développant sous forme planctonique. Cette vie en communauté au sein de cette matrice extracellulaire va permettre de résister aux agressions physicochimiques, mais aussi favoriser une coopération métabolique entre les individus, ainsi qu'une régulation communautaire de l'expression des gènes. Cet enclassement au sein du biofilm va aussi favoriser l'échappement aux défenses immunitaires de l'hôte et la résistance aux anti-infectieux. La constitution du biofilm joue un rôle majeur dans les infections sur matériel [39]. Elle suit plusieurs étapes : la levure *Candida* sous forme planctonique va rencontrer un substrat (cathéter, prothèse, sonde, plastique...) et y adhérer. La population fongique va augmenter, et cette colonisation va s'accompagner de la production de la matrice extracellulaire polysaccharidique. Les colonies de *Candida* vont filamento, ce qui va accroître la solidité de l'échafaudage cellules/matrice extracellulaire. Le biofilm va ensuite mûrir et être recouvert d'une couche polymérique. Ce processus est aussi mis en œuvre lors de l'interaction avec l'épithélium digestif. La formation et le rôle du biofilm ont été particulièrement étudiés et caractérisés chez *C. albicans*, mais les espèces *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. krusei* et *C. tropicalis* sont aussi capables de produire des biofilms, avec quelques différences architecturales. La régulation moléculaire de la synthèse du biofilm fait appel à des facteurs de transcription et à des voies d'activation similaires à

ceux impliqués dans l'expression des adhésines, des protéases, de *HWP1* et de glycosidases. On retrouve donc la notion de système intégré et de co-régulation de ces différents facteurs intervenant dans l'adaptation de la levure du genre *Candida* à son environnement (ou dans la virulence si l'on se place sur un plan médical) [40]. On notera par ailleurs que la communauté formée au sein du biofilm va être un espace de communication entre les cellules et de régulation coordonnée de leur comportement. L'un de ces modes de communication est le Quorum-Sensing, faisant intervenir une signalisation moléculaire sous la dépendance de la densité cellulaire. Celui de *Candida* fait appel principalement à deux molécules : le farnésol et le tyrosol. De manière schématique, le farnésol va inhiber la synthèse de biofilm et la transition blastoconidie-hyphes, favorisant ainsi la dispersion de blastoconidies à partir d'un biofilm mature. Le tyrosol va à l'inverse stimuler positivement la synthèse de biofilm et la filamentation [41]. Cette communication par le *Quorum-sensing* fait intervenir d'autres molécules comportant des groupements alcools et peut aussi avoir lieu entre *Candida* et bactéries au sein du microbiote intestinal, avec des effets de compétition, mais aussi sur l'épithélium respiratoire par exemple (interaction *Pseudomonas aeruginosa* et *Candida*). La régulation du biofilm par le *Quorum-sensing* explique pourquoi, après maturation de ce biofilm, des zones matricielles vont secondairement se détacher et permettre la libération de blastoconidies. C'est probablement ainsi que l'on peut expliquer que la colonisation d'un cathéter veineux central va avoir pour conséquence secondaire une candidémie par libération des levures *Candida* à partir du biofilm dans lequel les levures se seront développées à l'abri des anti-infectieux et de la réponse immunitaire de l'hôte. Ce phénomène de régulation coordonnée au sein du biofilm, qui confère une relative protection vis-à-vis de la réponse immunitaire de l'hôte et des antifongiques, joue aussi un rôle important dans la constitution de certains foyers infectieux secondaires (endocardite, foyers rétinien...).

En résumé, les différentes étapes faisant passer *C. albicans* de commensal à pathogène font intervenir adhésion, synthèse d'enzymes protéolytiques, filamentation, synthèse de biofilm et pénétration cellulaire en détournant les transporteurs cellulaires de la cellule hôte par mimétisme moléculaire. Ces différentes étapes font appel à des voies communes d'activation/régulation, amenant à les concevoir dans le cadre d'un système intégré de réponse, dont l'une des conséquences peut être la virulence, selon des programmes transcriptionnels spécifiques activés en réponse à certaines conditions environnementales. Cette activation doit se concevoir de manière dynamique. La régulation coordonnée de ces étapes s'explique par la mise en jeu de deux voies de signalisation impliquant des cascades de phosphorylation catalysées par des kinases : la voie de la MAP kinase et la voie de la cAMP-PKA, toutes deux particulièrement bien

conservées [33]. L'environnement qui va déclencher la mise en place de ce programme facilitant le comportement pathogène est celui de l'hôte. Ce dernier va répondre à la présence des levures du genre *Candida*. Il est donc nécessaire de prendre ce deuxième acteur en compte pour bien comprendre la relation du couple levure/hôte.

## Du côté de l'hôte

Il est possible de considérer la relation hôte-*Candida albicans* comme un modèle de la complexité des relations hôte-pathogène dans le sens où les déséquilibres entre ces deux acteurs peuvent être liés, soit à un défaut dans la capacité à développer une réponse immunitaire, soit au contraire au fait que la réponse immunitaire est inappropriée par son intensité et devient délétère pour l'hôte [42]. À cette notion, s'ajoute le fait qu'une réponse pro-inflammatoire va déclencher une réponse anti-inflammatoire compensatrice, exposant l'hôte à un état d'immunodépression relative secondaire (CARS), en rapport avec des modifications épigénétiques, dont l'impact peut être prolongé. Ces différentes notions d'équilibre/déséquilibre pro-/anti-inflammatoire/CARS correspondent à la compréhension actuelle de la physiopathologie du sepsis et du choc septique [43], considérant que la réponse immunitaire de l'hôte peut permettre la destruction de l'agent pathogène, mais peut aussi être responsable de dommages tissulaires. La qualité de cette réponse immunitaire dépend d'une bonne coordination entre l'immunité innée et l'immunité adaptative, la première éduquant la seconde. Le premier niveau de mise en place de cette réponse va se situer au niveau des barrières cutanéomuqueuses.

### Les barrières cutanéomuqueuses

Elles constituent une zone d'interface et de régulation avec l'environnement microbiologique et ont un rôle de barrière physique, mais aussi biologique et chimique. Leur intégrité est fondamentale dans la défense anti-*Candida*. Au niveau de la muqueuse digestive, la barrière physique peut être schématisée par la présence, de la surface vers la profondeur, de couches successives de défenses. La première couche est constituée du mucus glycoprotéique, d'un gradient d'IgA et de peptides antimicrobiens ; la deuxième couche est constituée des cellules épithéliales ; la troisième couche est constituée par les cellules lymphocytaires intra-épithéliales et les cellules sentinelles M ; la quatrième ligne de défense physique est la lamina propria, tissu conjonctif contenant les cellules nécessaires à la mise en place des processus immunitaires, dont les cellules lymphocytaires regroupées au sein des follicules lymphoïdes et des plaques de Peyer. Les lymphocytes intra-épithéliaux présentent quelques particularités par rapport aux lymphocytes T (LT) clas-

siques : ils expriment un récepteur TCR, mais plus restreint que celui des LT, et sont en permanence pré-activés, ce qui leur permet lors d'une stimulation antigénique de synthétiser immédiatement leurs cytokines sans passer par une phase d'expansion clonale, assurant ainsi le recrutement rapide des cellules impliquées dans l'immunité innée [44]. Les interactions moléculaires et les échanges métaboliques entre les cellules épithéliales et les microorganismes vont favoriser l'implantation de certains d'entre eux, constituant le microbiote, sélectionnés par le fait que l'échange entre les deux parties hôte/pathogène est bénéfique pour les deux. Il existe ainsi un effet de compétition au sein du microbiote, que l'on peut considérer comme physiologique, et des microorganismes dont l'implantation serait délétère pour l'hôte [44]. Le système immunitaire doit être en mesure de distinguer flore commensale de microorganismes pathogènes [45], afin que la réponse inflammatoire soit adaptée et ne devienne pas préjudiciable [46,47]. Cette réponse va être déclenchée par la reconnaissance de motifs moléculaires, dans un premier temps dans le cadre de la réponse immunitaire innée.

### La réponse immunitaire innée

Le système immunitaire inné a pour fonction de répondre rapidement et de manière non spécifique à l'agression, puis d'éduquer le système immunitaire pour préparer une réponse spécifique soutenue, durable, et qui sera plus rapidement mise en œuvre en cas de nouvelle exposition à l'agent infectieux. Globalement, la mise en jeu de cette réponse immunitaire innée nécessite la reconnaissance de motifs moléculaires, *Microbial Associated Molecular Patterns* (MAMPs), ou *Pathogen Associated Molecular Patterns* (PAMPs) lorsqu'on s'intéresse plus spécifiquement aux microorganismes pathogènes, par des récepteurs essentiellement cellulaires, mais aussi circulants, les *Pathogen Recognition Receptors* (PRRs). Les PAMPs sont des motifs conservés exprimés par les pathogènes, mais pas par les eucaryotes supérieurs. La reconnaissance des PAMPs par les PRRs va aboutir à l'activation de voies de signalisation intracellulaire, dont la résultante va être la libération de cytokines et l'apprêtement d'antigènes en vue de leur présentation aux cellules du système immunitaire adaptatif. Les cellules effectrices intervenant dans cette réponse immunitaire anti-*C. albicans* sont les mêmes que celles mises en œuvre dans la réponse dirigée contre les bactéries (cellules dendritiques, monocytes/macrophages, polynucléaires neutrophiles, mais aussi cellules épithéliales et cellules endothéliales). Nous nous attachons donc à présenter les spécificités qui concernent la nature moléculaire des antigènes reconnus et des récepteurs impliqués. Les PAMPs sont situés sur la paroi de *Candida*, dont nous avons vu qu'elle était très riche en polysaccharides. Les PRRs membranaires principalement impliqués sont les *Toll*

*Like-Receptors* (TLRs) et les *C-Lectin-type Receptors* (CLRs). Les NODs (*nucleotide oligomerization domain receptors*), PRRs intracellulaires, sont peu impliqués dans l'immunité anti-*Candida* [48].

Les TLRs jouent un rôle majeur dans l'initiation de la réponse immunitaire innée en reconnaissant les PAMPs [49]. Ils sont aussi capables de reconnaître des antigènes de l'hôte libérés lors de l'agression des cellules, les *Damage Associated Molecular Patterns* (DAMPs). Ils informent donc le système immunitaire de l'hôte, soit qu'un microorganisme est présent, soit que des dommages cellulaires ont eu lieu. Ils sont présents à la surface de la cellule au niveau de la membrane cytoplasmique (TLRs 1, 2, 4, 5, 6, 10) ou en intracellulaire (TLRs 3, 7, 8, 9). Ils recrutent des adaptateurs médiant la signalisation intracellulaire, eux-mêmes régulés par des boucles de contrôle pour éviter une réponse inflammatoire trop marquée [50]. Les récepteurs impliqués dans la reconnaissance des PAMPs de *Candida* sont essentiellement TLR2 reconnaissant le phospholipomannane, TLR4 reconnaissant les résidus O-mannosylés et TLR6 et TLR9 reconnaissant l'ADN fongique. TLR2 peut aussi reconnaître les  $\beta$ -glucanes en collaboration avec dectin-1 et TLR6. Deux voies effectrices sont activées et aboutissent par l'intermédiaire de facteurs de transcription à la régulation positive de la synthèse d'interféron pour l'une (facteur de transcription IRF3), et de cytokines à effet anti-apoptotique pour l'autre (facteur de transcription NF- $\kappa$ B recruté par la voie MYD88). TLR2 va enclencher une réponse plutôt anti-inflammatoire, alors que TLR4 va enclencher une réponse plutôt pro-inflammatoire. L'activité des TLRs est couplée à celle des *Protease-activated-receptors* (PARs) et régulée par ceux-ci. Ces récepteurs sont activés par des protéases, fongiques ou de l'hôte. Les protéases de l'hôte sont activées lors des dommages cellulaires secondaires à la réaction inflammatoire déclenchée par la présence d'un microorganisme et sont à l'origine de la libération des DAMPs, aussi libérés lors de l'apoptose. De la même manière, les DAMPs sont reconnus par le récepteur des produits avancés de glycation RAGE, dont l'activation peut aboutir à une réaction pro-inflammatoire forte (HMGB1) ou, à l'inverse, à une réponse anti-inflammatoire (protéine S100). Un dialogue et une coopération coordonnée entre ces différents récepteurs sont donc nécessaires pour avoir une réponse immunitaire harmonieuse ne se limitant pas à la destruction de l'agent pathogène, mais permettant également un rétablissement de l'homéostasie [48,50-54].

Les CLRs sont des récepteurs protéiques comportant des sites de reconnaissance des sucres. Les CLRs transmembranaires chez l'homme sont : dectin-1, dectin-2, DC-sign, le récepteur au mannose, galectin-3. Dectin-1 est le principal récepteur des  $\beta$ -glucanes. Il induit la production de cytokines pro- et anti-inflammatoires, en fonction du type de cellule activée. Cette production se fait par l'intermédiaire de deux

voies de signalisation intracellulaire, synergiques et aboutissant à la synthèse du facteur de transcription NF- $\kappa$ B. L'une de ces deux voies (SYK-CARD9) a aussi un effet d'activation de l'inflammasome NLRP3, complexe protéolytique permettant la libération des cytokines pro-inflammatoires IL-1 $\beta$  et IL-18. Dectin-2 reconnaît le mannose et stimule aussi la libération de NF- $\kappa$ B. Mincle reconnaît aussi le mannose, mais est plus spécifiquement exprimé par les macrophages et active la même voie. Le récepteur au mannose et DC-SIGN reconnaissent des motifs mannosylés et jouent un rôle dans la phagocytose des cellules de *Candida* non opsonisées, permettant le « processing » des antigènes et leur présentation aux lymphocytes T. Nous le reverrons ensuite, mais nous pouvons d'ores et déjà signaler que ces deux récepteurs induisent une réponse Th17. Le récepteur au mannose n'active pas de voie de signalisation en lui-même et collabore avec Dectin-1 et les TLRs pour la synthèse de cytokines. Ces récepteurs font donc le lien entre immunité innée et immunité acquise. DC-SIGN aboutit à l'activation de NF- $\kappa$ B [48,52-54]. Galectine-3 reconnaît les mannoses [55]. Plusieurs revues générales ont synthétisé ces différentes voies de reconnaissance et d'activation, avec de petites variations de l'une à l'autre [48,52-54,56].

L'expression de ces différents récepteurs va varier en fonction du type de cellule impliquée. Sur les monocytes sont exprimés TLR2, 4, 6 et 9, Dectin-1 et le récepteur au mannose. Sur les macrophages on décrit TLR2, 4, 6, Dectin-1 et 2, Galectin-3 et le récepteur au mannose. Sur les polynucléaires neutrophiles, on retrouve TLR2, TLR4 et Dectin-1. Sur les cellules dendritiques intervenant dans la présentation antigénique aux lymphocytes, on retrouve TLR2, TLR4, Dectin-1, Dectin-2, DC-Sign et le récepteur au mannose [53]. De ce fait, l'équilibre entre les différentes voies effectrices va dépendre de chaque type cellulaire.

Concernant les récepteurs solubles, la principale lectine circulante impliquée dans la réponse immunitaire innée anti-*Candida* est la *Mannose-Binding-Lectin* (MBL), synthétisée au niveau hépatique, et dont le rôle central est lié à l'activation du complément par la voie des lectines [57]. La MBL est capable de se fixer sur *Candida*, aussi bien sous forme blastoconidie que sous forme hyphale [58]. La reconnaissance des résidus mannose par la MBL va provoquer la libération du complexe C4bC2a, ou C3 convertase, en collaboration avec les *MBL-associated serine proteases* (MASPs 1 et 2). Le clivage de C3 va permettre la constitution du complexe C3bC4bC2a, ou C5 convertase. Le C5b ainsi libéré va s'associer aux fractions 6, 7, 8 et 9 pour former le complexe d'attaque membranaire (C5b-9) qui, en s'insérant dans les membranes cellulaires, va créer des pores à l'origine de la lyse de la cellule [59]. Les fractions C3 et C4 vont aussi agir comme opsonines favorisant la phagocytose. La MBL en tant que telle a aussi un rôle dans la facilitation de la phagocytose [57]. Une fois dans le phagosome, elle va

coopérer avec les TLR2 et 6 en modifiant la voie de signalisation, pour aboutir à une amplification de la réponse pro-inflammatoire [60]. D'autres lectines circulantes sont impliquées dans la reconnaissance des pathogènes et l'activation du complément, mais leur rôle spécifique dans la réponse anti-*Candida* est moins étudié ou non établi, en dehors du surfactant, exerçant un effet de piégeage physique au niveau pulmonaire [61]. Il existe donc tout un panel de récepteurs capables de reconnaître les différents antigènes exprimés sur la paroi de *Candida*, notamment polysaccharidiques, et d'initier une réponse immunitaire innée non spécifique. La régulation entre les différentes voies d'activation pour limiter et contrôler cette réponse est complexe. La mécanistique de ces voies commence à être bien décrite, mais il est assez difficile de les appréhender dans un cadre global, notamment si on essaye de prendre en compte les co-infections bactériennes et virales qui complexifient la réponse et la régulation.

### La réponse immunitaire adaptative

Cette réponse immunitaire intervient dans un second temps, mais est préparée par le système immunitaire inné, qui éduque les cellules de la réponse adaptative, ou acquise, à reconnaître des antigènes spécifiques, si bien que sa mise en œuvre en cas de réintroduction de ces antigènes sera plus rapide et plus efficace. On distingue classiquement deux volets dans cette réponse secondaire : une réponse à médiation cellulaire et une réponse à médiation humorale. La réponse à médiation cellulaire fait intervenir des effecteurs cellulaires variés, correspondant à des lymphocytes T de phénotype spécialisé différent. On distingue ainsi les Lymphocytes T helper de type 1 (Th1), de type 2 (Th2), de type 17 (Th17), mais aussi les cellules T régulatrices (Treg) et les lymphocytes T CD8<sup>+</sup> cytotoxiques. Cette spécialisation cellulaire s'effectue à partir de LT CD4<sup>+</sup> indifférenciés (Th0). Elle est liée à la présentation aux lymphocytes T d'antigènes par le complexe majeur d'histocompatibilité de type II des cellules présentatrices d'antigènes professionnelles (CPA), à la mise en place de molécules co-stimulatrices et à l'ambiance cytokinique du milieu biologique [62]. La polarisation Th1 est stimulée par IL-12 et IL-18 [56,62] et est à l'origine de la sécrétion d'IFN $\gamma$ . Cette réponse Th1, pro-inflammatoire, joue un rôle majeur dans la clairance de *Candida*, mais doit, là encore, être contrôlée pour ne pas être délétère. La polarisation Th2 est stimulée par IL-4, IL-10 et IL-13 [54,56,62] et est réputée être délétère dans la défense anti-*Candida*. On peut d'ailleurs noter que, expérimentalement, *Candida* semble capable d'orienter la réponse inflammatoire vers une réponse Th2 lorsqu'il filamente [56]. Il est aussi établi que plus la concentration de blastoconidies va être élevée en co-culture avec des macrophages murins, plus la sécrétion d'IL-10 va être importante [63]. Il y a donc des

arguments pour penser qu'à partir d'une population critique, *Candida* va être capable d'orienter la réponse inflammatoire à son profit, ce qui va favoriser l'expression de phénotypes invasifs et enclencher un cercle vicieux de réponses immunitaires défavorables pour l'hôte. L'orientation différentielle de la polarisation Th en fonction de la morphologie de *Candida* pourrait être en rapport avec une expression différente des polysaccharides de la paroi entre blastoconidie et hyphes [48]. Ces éléments sont analysés expérimentalement de façon isolée et sont à prendre avec prudence pour ce qui concerne leur implication en clinique. La polarisation Th17 est, quant à elle, sous l'influence de IL-23, IL-1 $\beta$ , IL-6 et TGF- $\beta$  [62], mais aussi de la prostaglandine E2 synthétisée après la reconnaissance des mannanes et  $\beta$ -glucanes [64]. Elle aboutit à la sécrétion d'IL17, IL21 et IL22. L'IL-17A est impliquée dans le recrutement des polynucléaires neutrophiles, et la réponse Th17 amplifie la réponse Th1. La réponse Th17 est considérée comme indispensable à la réaction immunitaire dirigée contre *Candida* [56,62]. Cependant, elle doit aussi être contrôlée. En effet, la persistance d'une réponse Th17 est à l'origine de manifestations inflammatoires pouvant devenir délétères dans la lutte contre l'infection. Elles sont aussi incriminées dans la survenue de pathologies auto-immunes et allergiques variées [65], en particulier du fait du déclenchement de la réponse Th17 en réponse à la présence des microorganismes présents dans le tube digestif [66]. Les cellules Treg vont intervenir pour réguler ces différents phénotypes, en produisant de l'IL-4, de l'IL-10 et du TGF- $\beta$ , ce qui va avoir pour effet d'inhiber les réponses Th1 et Th17. Elles ont donc un rôle dans la limitation des processus pro-inflammatoires et peuvent être bénéfiques comme délétères [67], en fonction du moment de l'infection où elles sont déclenchées [62]. On pourra remarquer par ailleurs que *C. albicans* intervient activement dans l'équilibre Th17/Treg, ce qui lui permet d'induire sa propre tolérance, phénomène important pour autoriser sa présence dans le tube digestif de son hôte comme commensal sans entraîner de réaction inflammatoire colique [68]. Au final, une fois de plus, la lecture de ces différentes voies prises expérimentalement de façon isolée, peut les faire concevoir comme étant, soit délétères, soit bénéfiques. Elles s'enchevêtrent en réalité dans un réseau complexe de régulations et c'est leur bonne coordination qui va aboutir à une réponse appropriée, qui devra être secondairement contrôlée. La mauvaise coopération, soit quantitative, soit temporelle, pourra aboutir à un défaut de réponse, à une réponse exacerbée ou à une immunodépression secondaire, chacun de ces phénomènes faisant le lit d'une susceptibilité à l'infection initiale, à une infection secondaire [69] ou à des manifestations auto-immunes. C'est le bon équilibre entre chacune de ces modalités de réponse qui aboutira à la guérison [52]. Les lymphocytes T exprimant le récepteur T  $\delta\gamma$  sont aussi capables, en présence de *C. albicans*, de produire de l'IFN $\gamma$  et de

l'IL-17 [70]. Une fois de plus, ils semblent être aussi bien incriminés dans la protection anti-*Candida* que dans la susceptibilité à l'infection en fonction du type de modèle animal utilisé [62]. Les cellules présentatrices d'antigènes jouent un rôle majeur dans la régulation des relations entre les différents types lymphocytaires, puisque ce sont elles qui vont déterminer la polarisation de la réponse lymphocytaire, en fonction des cytokines qu'elles vont synthétiser. La réponse immunitaire acquise à médiation humorale est, quant à elle, liée à la présentation des antigènes sur le CMH de type I, à des lymphocytes B. L'activation de clones plasmocytaires va libérer des Ac spécifiques. La présence de ces derniers est attestée par l'existence d'anticorps dirigés contre des protéines structurales (épitopes d'*HWP1*) [71] ou enzymatiques (énolase) [72], mais aussi contre des polysaccharides, mannanes, chitine et glucanes [73-76], dont certains seront utilisables comme tests diagnostiques. Certains d'entre eux sont protecteurs, selon différents mécanismes : effet fongicide direct, inhibition de l'adhésion, rôle d'opsonines favorisant la phagocytose, neutralisation des protéases, inhibition de la filamentation [77]. En pratique clinique, l'utilisation d'anticorps antimannane et antiglucane en immunothérapie passive donne des résultats séduisants sur modèle animal [78,79]. Un anticorps dirigé contre Hsp avait donné des résultats prometteurs sur un essai clinique mené chez l'homme, mais le développement commercial de la molécule n'a jamais été autorisé pour des raisons de sécurité [80]. En immunisation active vaccinale, l'induction d'anticorps antiglucanes protecteurs a été testée chez l'animal [79], mais aucun développement chez l'homme n'a été possible pour le moment, pour des raisons une nouvelle fois de sécurité. La même limite est rencontrée avec des stratégies utilisant Hsp ou des extraits protéiques pariétaux. Tout un champ d'investigation porte sur les vaccins dirigés contre les protéines Als.

## Conclusion

La levure du genre *Candida* est un saprophyte commensal faisant partie du microbiote intestinal normal, cohabitant avec les bactéries compétitrices naturelles. À l'occasion d'un déséquilibre au sein du microbiote (antibiotique), d'une altération de la barrière muqueuse (chimiothérapie, neutropénie, alimentation, ischémie...), la population candidosique va croître et exprimer un programme de virulence favorisant la transition saprophyte/pathogène. Il existe cependant une immunité innée élaborée vis-à-vis de *Candida*, reposant essentiellement sur la reconnaissance non spécifique des polysaccharides de la paroi du champignon. Cette première phase de défense non spécifique va aussi servir à éduquer et à orienter la réponse immunitaire secondaire adaptative. De nombreuses voies de coordination/contrôle/régulation des

différents aspects de cette réponse existent, de manière à établir un équilibre strict entre la réponse pro- et la réponse anti-inflammatoires, et à éviter ainsi la survenue d'une immunodépression secondaire. Le but de cette régulation fine est de permettre une cohabitation entre *Candida* et son hôte. Cet équilibre est rompu chez nos malades de réanimation agressés, exprimant déjà souvent un phénotype inflammatoire favorisant la transition de *Candida* vers un phénotype pathogène, transition facilitée par l'expression du programme transcriptionnel de virulence en réponse aux conditions environnementales ayant changé au sein du microbiote et aboutissant ainsi à un véritable cercle vicieux pathogène. Il existe cependant une inégalité face à ce risque de candidose invasive, puisque certains fonds génétiques semblent favoriser l'infection, quand d'autres semblent être plutôt protecteurs. La difficulté est maintenant d'appréhender ce fonds génétique au-delà des données expérimentales isolées et des données monogéniques qui commencent à s'accumuler. Cette approche peut être guidée par le décryptage de la mécanique de la transition saprophyte/pathogène présentée sommairement ici. Ceci ouvre de passionnantes perspectives de recherche, dont l'objet à terme pourrait être de cibler des populations à sur-risque pouvant bénéficier de traitements plus ciblés que ceux de nos approches thérapeutiques actuelles.

**Liens d'intérêt :** L'auteur déclare ne pas avoir de lien d'intérêt.

## Références

1. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, et al (2004) Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis* 39:309-17
2. Martin GS1, Mannino DM, Eaton S, Moss M (2003) The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 348:1546-54
3. Vincent JL, Rello J, Marshall J, et al (2009) International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA* 302:2323-9
4. Gudlaugsson O, Gillespie S, Lee K, et al (2003) Attributable mortality of nosocomial candidemia, revisited. *Clin Infect Dis* 37:1172-7
5. Wey SB, Mori M, Pfaller MA, et al (1988) Hospital-acquired candidemia. The attributable mortality and excess length of stay. *Arch Intern Med* 148:2642-5
6. Pittet D, Li N, Woolson RF, Wenzel RP (1997) Microbiological factors influencing the outcome of nosocomial bloodstream infections: a 6-year validated, population-based model. *Clin Infect Dis* 24:1068-78
7. Rentz AM, Halpern MT, Bowden R (1998) The impact of candidemia on length of hospital stay, outcome, and overall cost of illness. *Clin Infect Dis* 27:781-8
8. Kett DH, Azoulay E, Echeverria PM, et al (2011) *Candida* bloodstream infections in intensive care units: analysis of the

- extended prevalence of infection in intensive care unit study. *Crit Care Med* 39:665–70
9. Blot SI, Vandewoude KH, Hoste EA, Colardyn FA (2002) Effects of nosocomial candidemia on outcomes of critically ill patients. *Am J Med* 113:480–5
  10. Lortholary O, Renaudat C, Sitbon K, et al (2014) Worrisome trends in incidence and mortality of candidemia in intensive care units (Paris area, 2002–2010). *Intensive Care Med* 40:1303–12
  11. Reagan DR, Pfaller MA, Hollis RJ, Wenzel RP (1990) Characterization of the sequence of colonization and nosocomial candidemia using DNA fingerprinting and a DNA probe. *J Clin Microbiol* 28:2733–8
  12. Filler SG, Sheppard DC (2006) Fungal invasion of normally non-phagocytic host cells. *PLoS Pathog* 2:e129
  13. de Repentigny L, Aumont F, Bernard K, Belhumeur P (2000) Characterization of binding of *Candida albicans* to small intestinal mucin and its role in adherence to mucosal epithelial cells. *Infect Immun* 68:3172–9
  14. Naglik JR, Challacombe SJ, Hube B (2003) *Candida albicans* secreted aspartyl proteinases in virulence and pathogenesis. *Microbiol Mol Biol Rev* 67:400–28
  15. Poissy J, Parmentier-Decrucq E, Sendid B., et al (2014) Nouveaux marqueurs pour le diagnostic de la maladie fongique invasive. *Réanimation* 23:298–308
  16. Klis FM, de Groot P, Hellingwerf K (2001) Molecular organization of the cell wall of *Candida albicans*. *Med Mycol* 39(Suppl 1):1–8
  17. Tronchin G, Pihet M, Lopes-Bezerra LM, Bouchara JP (2008) Adherence mechanisms in human pathogenic fungi. *Med Mycol* 46:749–72
  18. Kanbe T, Han Y, Redgrave B, et al (1993) Evidence that mannans of *Candida albicans* are responsible for adherence of yeast forms to spleen and lymph node tissue. *Infect Immun* 61:2578–84
  19. Kanbe T, Cutler JE (1998) Minimum chemical requirements for adhesin activity of the acid-stable part of *Candida albicans* cell wall phosphomannoprotein complex. *Infect Immun* 66:5812–8
  20. Dalle F, Jouault T, Trinel PA, et al (2003) Beta-1,2- and alpha-1,2-linked oligomannosides mediate adherence of *Candida albicans* blastospores to human enterocytes in vitro. *Infect Immun* 71:7061–8
  21. Dromer F, Chevalier R, Sendid B, et al (2002) Synthetic analogues of beta-1,2 oligomannosides prevent intestinal colonization by the pathogenic yeast *Candida albicans*. *Antimicrob Agents Chemother* 46:3869–76
  22. Timpel C, Zink S, Strahl-Bolsinger S, et al (2000) Morphogenesis, adhesive properties, and antifungal resistance depend on the Pmt6 protein mannosyltransferase in the fungal pathogen *Candida albicans*. *J Bacteriol* 182:3063–71
  23. Munro CA, Bates S, Buurman ET, et al (2005) Mnt1p and Mnt2p of *Candida albicans* are partially redundant alpha-1,2-mannosyltransferases that participate in O-linked mannosylation and are required for adhesion and virulence. *J Biol Chem* 280:1051–60
  24. Santoni G, Gismondi A, Liu JH, et al (1994) *Candida albicans* expresses a fibronectin receptor antigenically related to alpha 5 beta 1 integrin. *Microbiology* 140(Pt 11):2971–9
  25. Klotz SA, Pendrak ML, Hein RC (2001) Antibodies to alpha5-beta1 and alpha(v)beta3 integrins react with *Candida albicans* alcohol dehydrogenase. *Microbiology* 147(Pt 11):3159–64
  26. Ray TL, Payne CD (1988) Scanning electron microscopy of epidermal adherence and cavitation in murine candidiasis: a role for *Candida* acid proteinase. *Infect Immun* 56:1942–9
  27. Hazan I, Sepulveda-Becerra M, Liu H (2002) Hyphal elongation is regulated independently of cell cycle in *Candida albicans*. *Mol Biol Cell* 13:134–45
  28. Brega E, Zufferey R, Mamoun CB (2004) *Candida albicans* Csy1p is a nutrient sensor important for activation of amino acid uptake and hyphal morphogenesis. *Eukaryot Cell* 3:135–43
  29. Gale CA, Bendel CM, McClellan M, et al (1998) Linkage of adhesion, filamentous growth, and virulence in *Candida albicans* to a single gene, INT1. *Science* 279:1355–8
  30. Nantel A, Dignard D, Bachewich C, et al (2002) Transcription profiling of *Candida albicans* cells undergoing the yeast-to-hyphal transition. *Mol Biol Cell* 13:3452–65
  31. Staab JF, Ferrer CA, Sundstrom P (1996) Developmental expression of a tandemly repeated, proline- and glutamine-rich amino acid motif on hyphal surfaces on *Candida albicans*. *J Biol Chem* 271:6298–305
  32. Wolyniak MJ, Sundstrom P (2007) Role of actin cytoskeletal dynamics in activation of the cyclic AMP pathway and HWP1 gene expression in *Candida albicans*. *Eukaryot Cell* 6:1824–40
  33. Lengeler KB, Davidson RC, D'souza C, et al (2000) Signal transduction cascades regulating fungal development and virulence. *Microbiol Mol Biol Rev* 64:746–85
  34. Poulain D (2013) *Candida albicans*, plasticity and pathogenesis. *Crit Rev Microbiol* [in press]
  35. Staab JF, Bradway SD, Fidel PL, Sundstrom P (1999) Adhesive and mammalian transglutaminase substrate properties of *Candida albicans* Hwp1. *Science* 283:1535–8
  36. Sundstrom P, Balish E, Allen CM (2002) Essential role of the *Candida albicans* transglutaminase substrate, hyphal wall protein 1, in lethal oroesophageal candidiasis in immunodeficient mice. *J Infect Dis* 185:521–30
  37. Corouge M, Lordiant S, Fradin C et al (2015) Humoral immunity links *Candida albicans* infection and celiac disease. *PLoS One* 10: e0121776
  38. Nobile CJ, Nett JE, Andes DR, Mitchell AP (2006) Function of *Candida albicans* adhesin Hwp1 in biofilm formation. *Eukaryot Cell* 5:1604–10
  39. Donlan RM, Costerton JW (2002) Biofilms: survival mechanisms of clinically relevant microorganisms. *Clin Microbiol Rev* 15:167–93
  40. Ramage G, Mowat E, Jones B, et al (2009) Our current understanding of fungal biofilms. *Crit Rev Microbiol* 35:340–55
  41. Finkel JS, Mitchell AP (2011) Genetic control of *Candida albicans* biofilm development. *Nat Rev Microbiol* 9:109–18
  42. Casadevall A, Pirofski LA (2003) The damage-response framework of microbial pathogenesis. *Nat Rev Microbiol* 1:17–24
  43. Angus DC, van der Poll T (2013) Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 369:2063
  44. Moens E, Veldhoen M (2012) Epithelial barrier biology: good fences make good neighbours. *Immunology* 135:1–8
  45. Pamer EG (2007) Immune responses to commensal and environmental microbes. *Nat Immunol* 8:1173–8
  46. Boirivant M, Amendola A, Butera A (2008) Intestinal microflora and immunoregulation. *Mucosal Immunol* 1(Suppl 1):S47–9
  47. Rakoff-Nahoum S, Medzhitov R (2008) Innate immune recognition of the indigenous microbial flora. *Mucosal Immunol* 1(Suppl 1):S10–4
  48. Gow NA, van de Veerdonk FL, Brown AJ, Netea MG (2012) *Candida albicans* morphogenesis and host defence: discriminating invasion from colonization. *Nat Rev Microbiol* 10:112–22
  49. Akira S, Uematsu S, Takeuchi O (2006) Pathogen recognition and innate immunity. *Cell* 124:783–801
  50. van der Poll T, Opal SM (2008) Host-pathogen interactions in sepsis. *Lancet Infect Dis* 8:32–43
  51. Cunha C, Carvalho A, Esposito A, et al (2012) DAMP signaling in fungal infections and diseases. *Front Immunol* 3:286
  52. Jouault T, Sarazin A, Martinez-Esparza M, et al (2009) Host responses to a versatile commensal: PAMPs and PRRs interplay

- leading to tolerance or infection by *Candida albicans*. *Cell Microbiol* 11:1007–15
53. Netea MG, Brown GD, Kullberg BJ, Gow NA (2008) An integrated model of the recognition of *Candida albicans* by the innate immune system. *Nat Rev Microbiol* 6:67–78
  54. Romani L (2011) Immunity to fungal infections. *Nat Rev Immunol* 11:275–88
  55. Fradin C, Slomianny MC, Mille C, et al (2008) Beta-1,2 oligomannose adhesin epitopes are widely distributed over the different families of *Candida albicans* cell wall mannoproteins and are associated through both N- and O-glycosylation processes. *Infect Immun* 76:4509–17
  56. Romani L (2004) Immunity to fungal infections. *Nat Rev Immunol* 4:1–23
  57. van Asbeck EC, Hoepelman AI, Scharringa J, et al (2008) Mannose binding lectin plays a crucial role in innate immunity against yeast by enhanced complement activation and enhanced uptake of polymorphonuclear cells. *BMC Microbiol* 8:229
  58. Lillegard JB, Sim RB, Thorkildson P, et al (2006) Recognition of *Candida albicans* by mannan-binding lectin in vitro and in vivo. *J Infect Dis* 193:1589–97
  59. Walport MJ (2001) Complement. First of two parts. *N Engl J Med* 344:1058–66
  60. Ip WK, Takahashi K, Ezekowitz RA, Stuart LM (2009) Mannose-binding lectin and innate immunity. *Immunol Rev* 230:9–21
  61. van Roozendaal BA, van Spruiel AB, van De Winkel JG, Haagsman HP (2000) Role of pulmonary surfactant protein D in innate defense against *Candida albicans*. *J Infect Dis* 182:917–22
  62. van de Veerdonk FL, Netea MG (2010) T-cell Subsets and Antifungal Host Defenses. *Curr Fungal Infect Rep* 4:238–43.
  63. Sarazin A, Poulain D, Jouault T (2010) In vitro pro- and anti-inflammatory responses to viable *Candida albicans* yeasts by a murine macrophage cell line. *Med Mycol* 48:912–21
  64. Smeekens SP, van de Veerdonk FL, van der Meer JW, et al (2010) The *Candida* Th17 response is dependent on mannan- and beta-glucan-induced prostaglandin E2. *Int Immunol* 22:889–95
  65. Bedoya SK, Lam B, Lau K, Larkin J 3<sup>rd</sup> (2013) Th17 cells in immunity and autoimmunity. *Clin Dev Immunol* 2013:986789
  66. Yang Y, Torchinsky MB, Gobert M, et al (2014) Focused specificity of intestinal T17 cells towards commensal bacterial antigens. *Nature* 510:152–6
  67. Vignali DA, Collison LW, Workman CJ (2008) How regulatory T cells work. *Nat Rev Immunol* 8:523–32
  68. Bonifazi P, Zelante T, D'Angelo C, et al (2009) Balancing inflammation and tolerance in vivo through dendritic cells by the commensal *Candida albicans*. *Mucosal Immunol* 2:362–74
  69. Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D (2013) Immunosuppression in sepsis: a novel understanding of the disorder and a new therapeutic approach. *Lancet Infect Dis* 13:260–8
  70. Fenoglio D, Poggi A, Catellani S, et al (2009) Vdelta1 T lymphocytes producing IFN-gamma and IL-17 are expanded in HIV-1-infected patients and respond to *Candida albicans*. *Blood* 113:6611–8
  71. Laín A, Elguezal N, Brena S, et al (2007) Diagnosis of invasive candidiasis by enzyme-linked immunosorbent assay using the N-terminal fragment of *Candida albicans* hyphal wall protein 1. *BMC Microbiol* 7:35
  72. Laín A, Moragues MD, Ruiz JC, et al (2007) Evaluation of a novel enzyme-linked immunosorbent assay to detect immunoglobulin G antibody to enolase for serodiagnosis of invasive candidiasis. *Clin Vaccine Immunol* 14:318–9
  73. Chiani P, Bromuro C, Cassone A, Torosantucci A, et al (2009) Anti-beta-glucan antibodies in healthy human subjects. *Vaccine* 27:513–9
  74. Sendid B, Dotan N, Nseir S, et al (2008) Antibodies against glucan, chitin, and *Saccharomyces cerevisiae* mannan as new biomarkers of *Candida albicans* infection that complement tests based on *C. albicans* mannan. *Clin Vaccine Immunol* 15:1868–77
  75. Sendid B, Poirot JL, Tabouret M, et al (2002) Combined detection of mannanaemia and antimannan antibodies as a strategy for the diagnosis of systemic infection caused by pathogenic *Candida* species. *J Med Microbiol* 51:433–42
  76. Sendid B, Tabouret M, Poirot JL, et al (1999) New enzyme immunoassays for sensitive detection of circulating *Candida albicans* mannan and antimannan antibodies: useful combined test for diagnosis of systemic candidiasis. *J Clin Microbiol* 37:1510–7
  77. Casadevall A (1995) Antibody immunity and invasive fungal infections. *Infect Immun* 63:4211–8
  78. Han Y, Riesselman MH, Cutler JE (2000) Protection against candidiasis by an immunoglobulin G3 (IgG3) monoclonal antibody specific for the same mannose as an IgM protective antibody. *Infect Immun* 68:1649–54
  79. Torosantucci A, Bromuro C, Chiani P, et al (2005) A novel glyco-conjugate vaccine against fungal pathogens. *J Exp Med* 202:597–606
  80. Pachel J, Svoboda P, Jacobs F, et al (2006) A randomized, blinded, multicenter trial of lipid-associated amphotericin B alone versus in combination with an antibody-based inhibitor of heat shock protein 90 in patients with invasive candidiasis. *Clin Infect Dis* 42:1404–13