

## Le mycobiome dans tous ses états

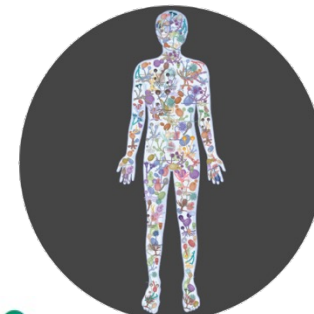
Pr Françoise Botterel & Cécile Angebault

Unité de Mycologie - Parasitologie

Département Prévention, Diagnostic, Traitement des Infections

CHU Henri Mondor

Dynamyc Team, UPEC, EnvA, ANSES



Created in BioRender.com b1b

## Déclaration de liens d'intérêt avec les industries de santé en rapport avec le thème de la présentation (loi du 04/03/2002) :

**Intervenant :** Botterel Françoise

**Titre :** Le mycobiote : un outil diagnostique


 L'orateur ne souhaite pas répondre

 Consultant ou membre d'un conseil scientifique

OUI  NON

 Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents

OUI  NON

 Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations

OUI  NON

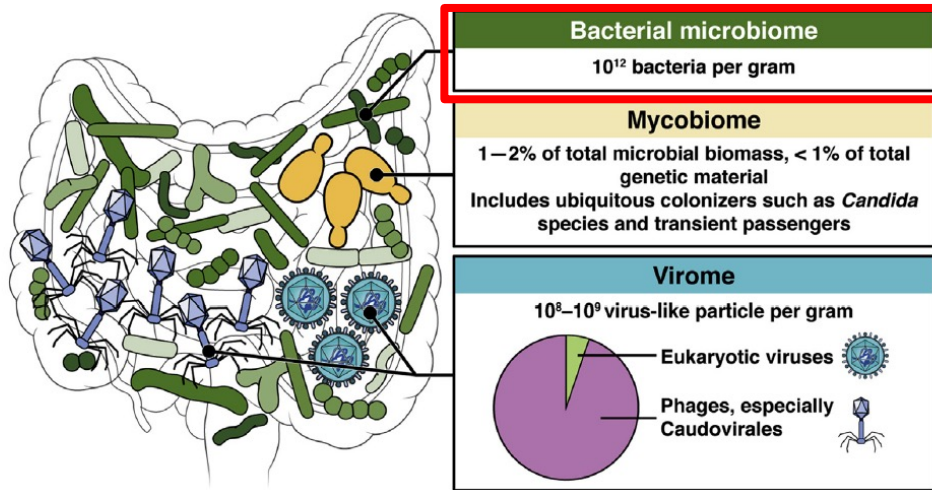
 Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique

OUI  NON

# Le mycobiome au sein du microbiome

Microbiote : ensemble des espèces microbiennes dans un environnement spécifique

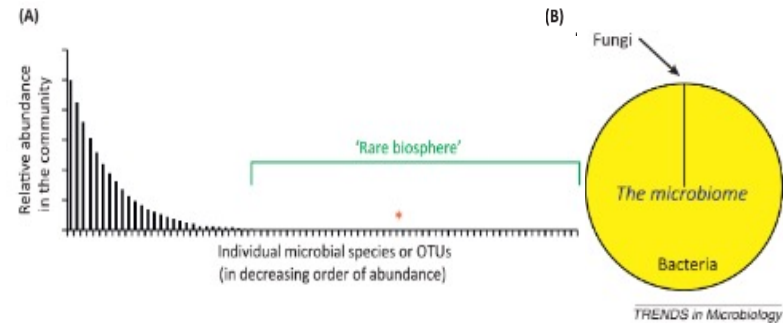
Microbiome : contenu génétique d'un microbiote



Iliev, Cadwell. Gastroent. 2021.



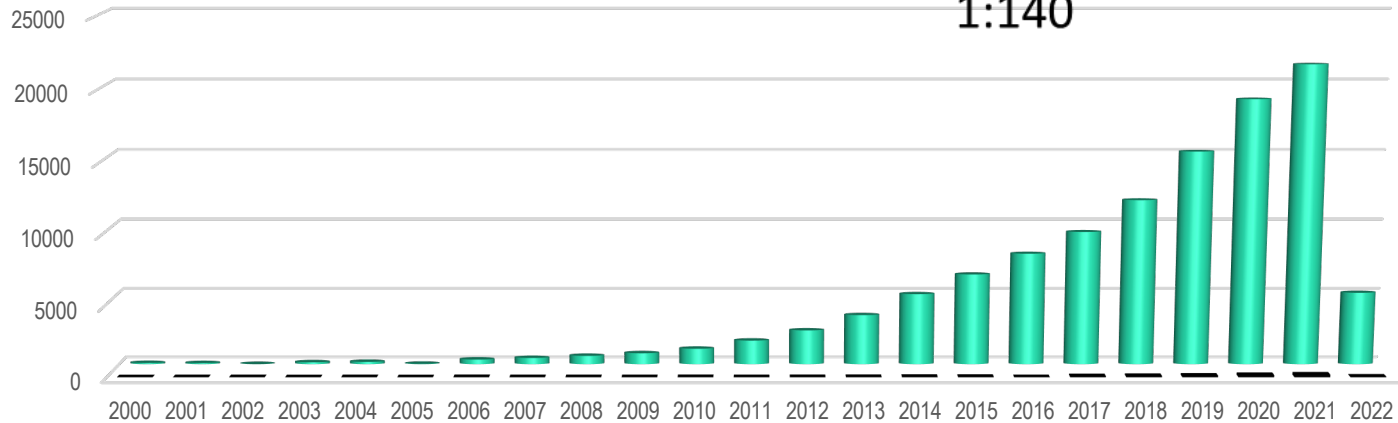
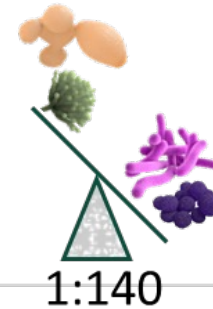
Ratio 1:100



Huffnagle *et al.* Curr Fungal Infect Rep. 2017

# Le mycobiome reste très largement sous-exploré

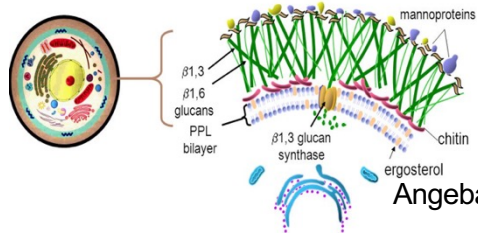
PubMed 2000 - 2022  
Human microbiome : 112871  
Human mycobiome : 782



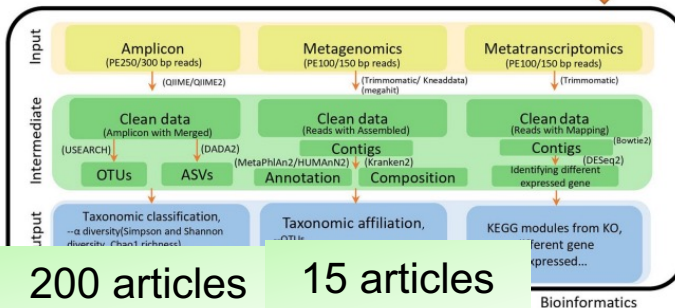
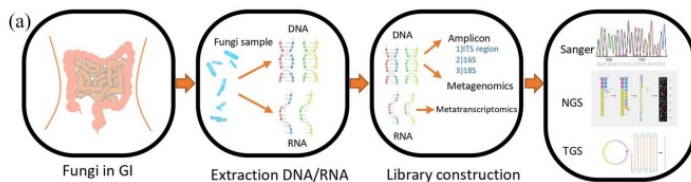
■ Human mycobiome(s)/mycobiota

■ Human microbiome(s)/microbiota

# Analyse du mycobiome : technologies utilisées et difficultés rencontrées



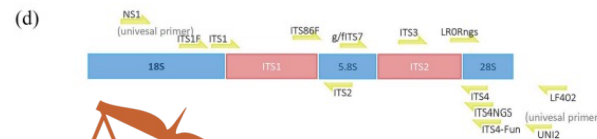
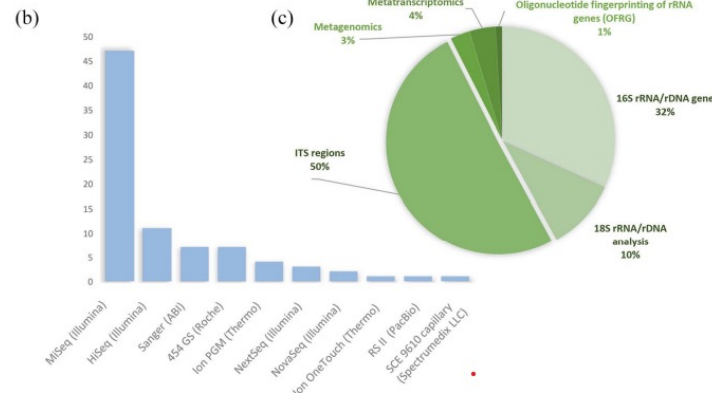
Angebault *et al.* Plos One. 2020



200 articles

15 articles

Bioinformatics



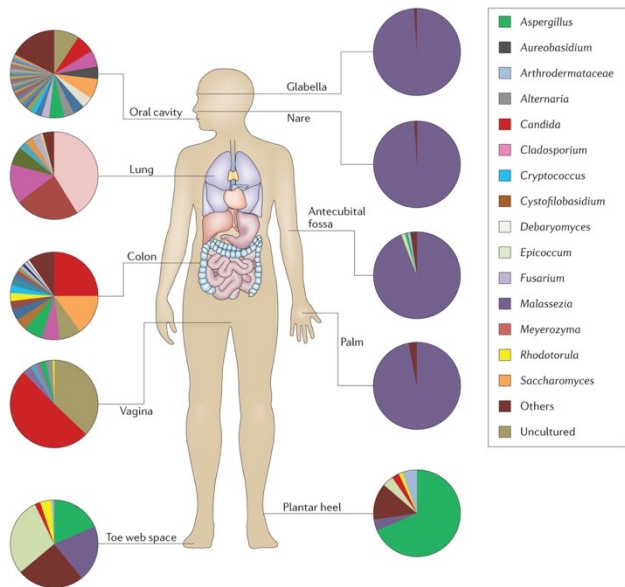
Ascomycetes  
ITS2 et ITS4



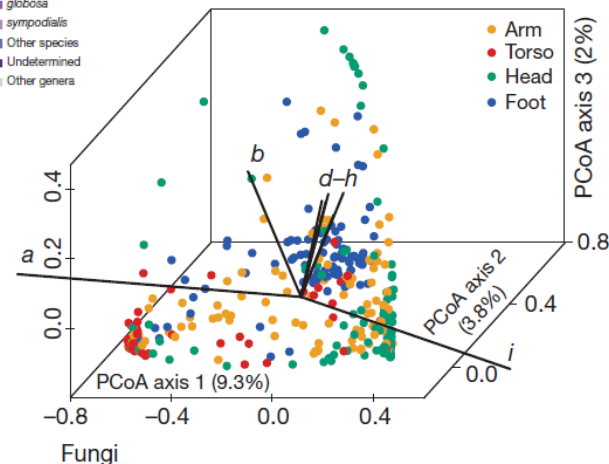
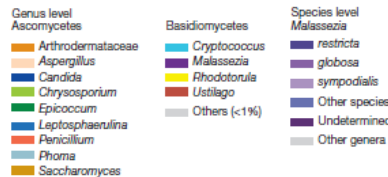
**Fungal Barcoding Consortium  
ITS2 recommandée**

Basidiomycetes  
ITS1 et ITS1-F

# Un profil de mycobiome différent selon les sites



Underhill & Iliev, Nat Rev Immunol. 2014.

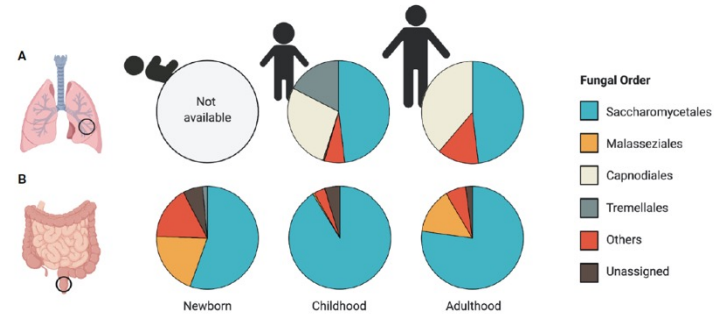
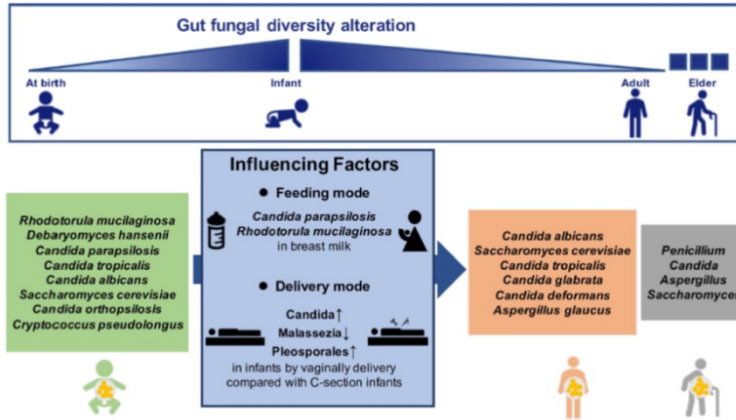


Findley *et al.* Nature. 2013.



Pas de site « fungus-free ». Un profil selon les sites avec distribution en gradients. Mycobiote nasal très différent des sites respiratoires : *Malassezia* +++

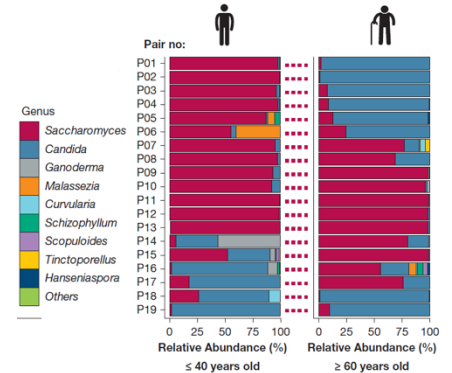
# Mycobiome au travers des âges



van Tilburg Bernardes *et al.* Front Cell Infect Microbiol. 2020

Zhang *et al.* Therap Adv Gastroenterol 2021

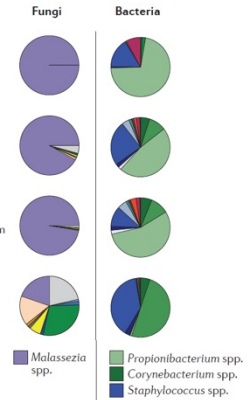
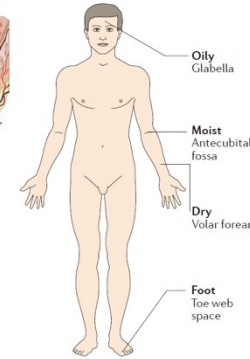
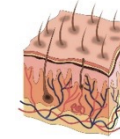
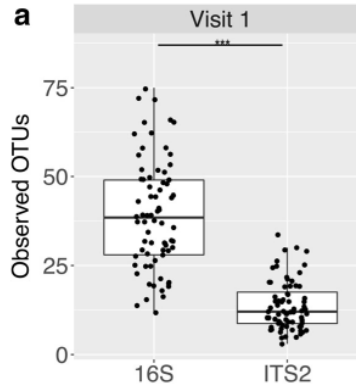
Prédominance des Saccharomycetales dans le mycobiome intestinal et respiratoire  
Avec l'âge, prédominance de Candida au détriment des Saccharomycetales



Ali *et al.* Chest Infection. 2021



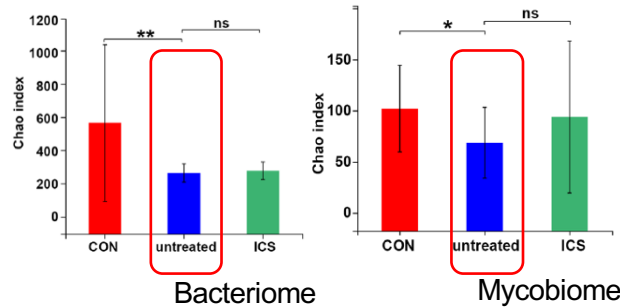
# Faible diversité fongique dans le mycobiome



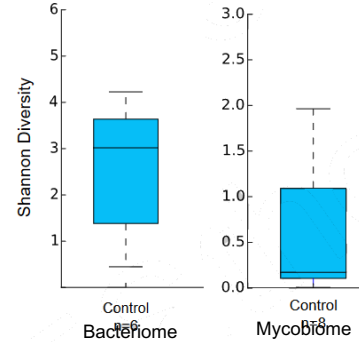
Byrd *et al.*  
Nat Rev Microbiol. 2018



Nash *et al.* Microbiome 2017



Huang *et al.* Clin Transl Allergy. 2020

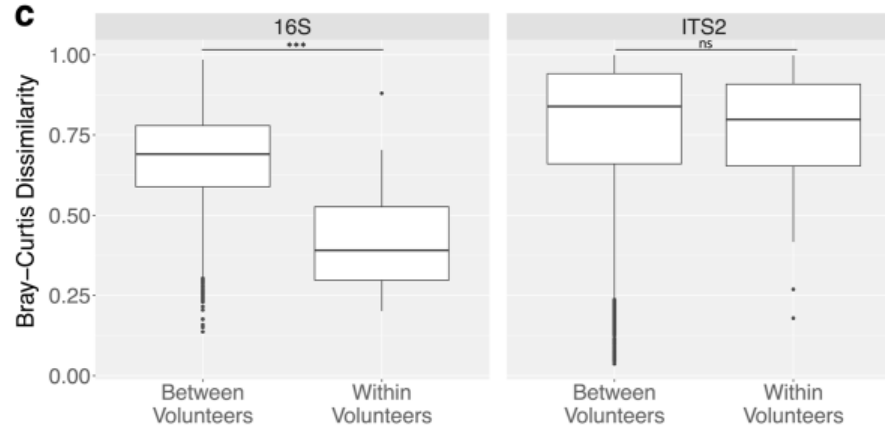


Lal *et al.* ECCMID talk of Cope E. 2019

Charge fongique et diversité toujours plus basse que la charge bactérienne, quel que soit le site



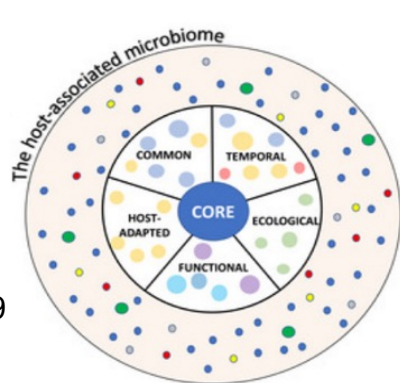
# Grande variabilité dans le mycobiome



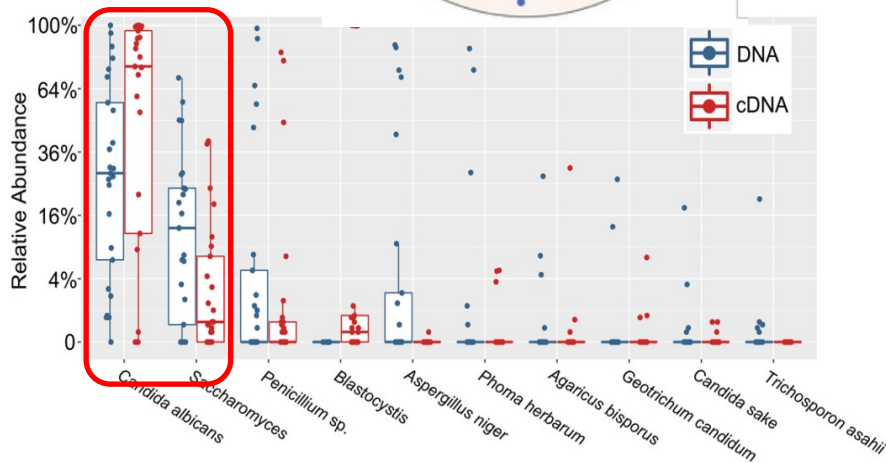
Nash *et al.* Microbiome 2017

Mycobiote: variabilité intra-individuelle ~ inter-individuelle

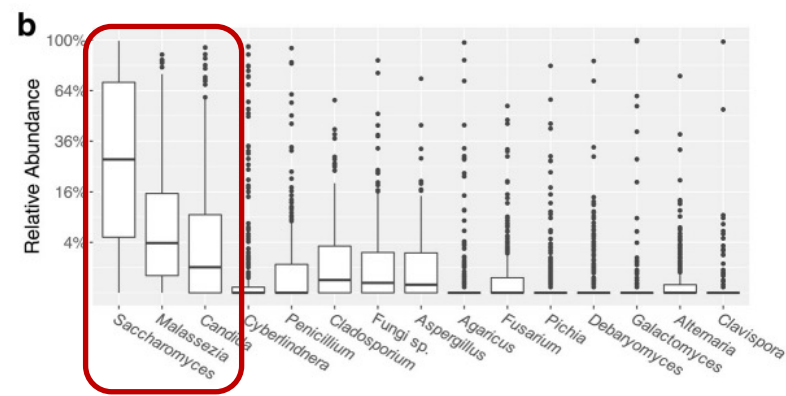
# « Core mycobiome » dans l'intestin sain



Risely *et al.* J Anim Ecol. 2019

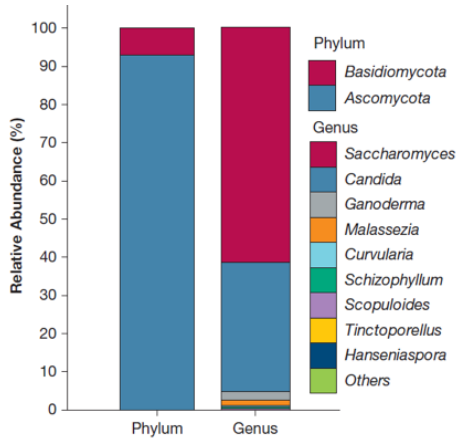
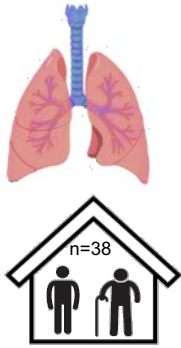


Core mycobiome: taxons fongiques détectés dans >50% de la population étudiée  
Ascomycètes ++



Nash *et al.* Microbiome 2017

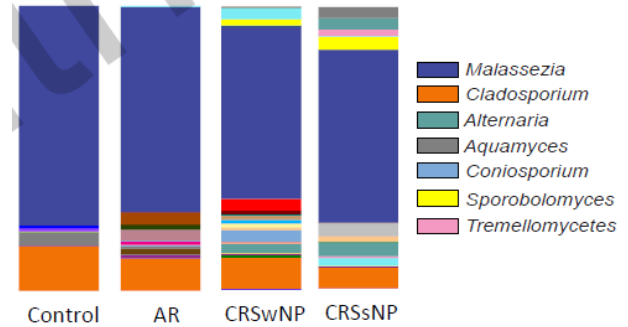
# « Core mycobiome » dans le tractus respiratoire sain



Ali *et al.* Chest Infection. 2021



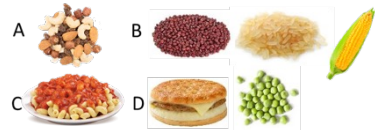
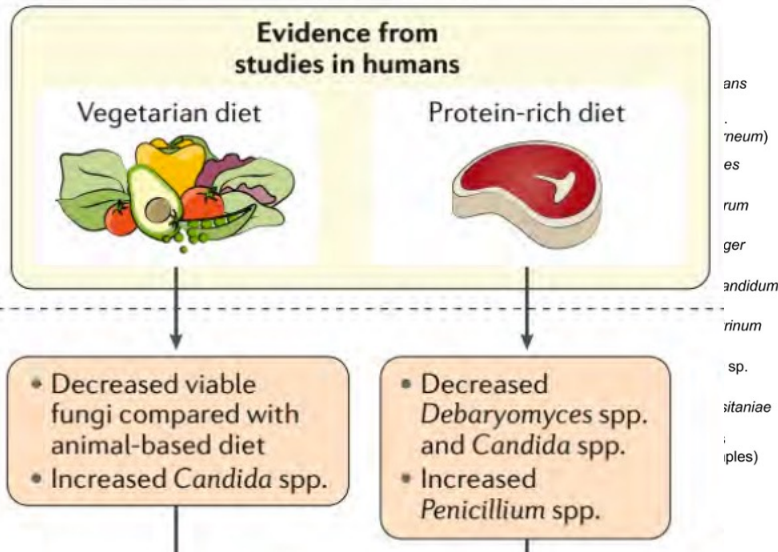
## Fungal Microbiota



Lal *et al.* Cope E. ECCMID talk. 2019

Mycobiote des voies respiratoires inférieures  
Levures oropharyngées (commensales, origine buccale) >>  
moisissures environnementales

# Facteurs influençant la flore du mycobiote digestif

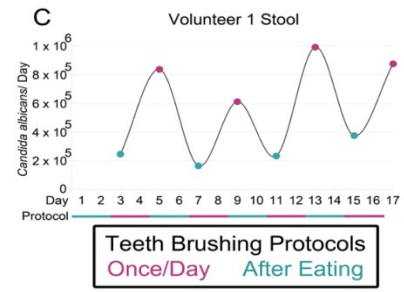


Auchtung *et al.* mSphere. 2018

Richard *et al.* Nat Rev Gastro & Hep. 2019

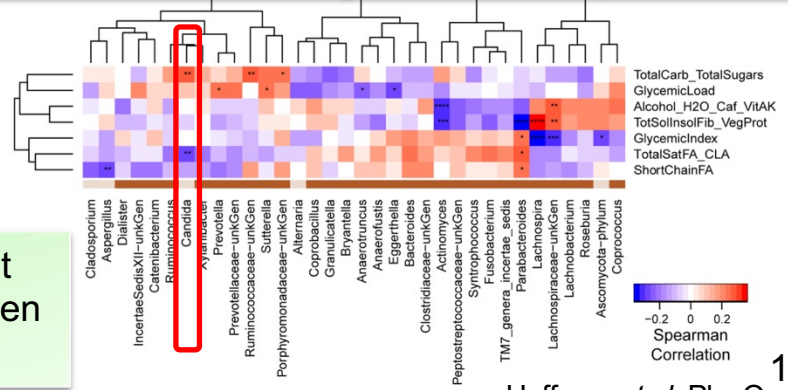
23<sup>es</sup> JNI, Bordeaux du 15 au 17/06/2022

*C. albicans* positivement corrélé à un régime riche en glucides




Auchtung *et al.* mSphere. 2018

Modification du mycobiote intestinal en fonction du régime alimentaire ou des habitudes d'hygiène (flore transitoire d'origine alimentaire)



# Facteurs influençant la flore du mycobiote pulmonaire




 Analyse concomitante du LBA de 45 patients et de 20 échantillons environnementaux (air et poussière). 75% de co-occurrence entre les espèces fongiques du mycobiome et les espèces environnementales détectées à domicile

Rubio-Portillo E *et al.* Microorganisms 2020.

# Mycobiome : implication dans un grand nombre de pathologies

## RESPIRATORY TRACT

1. Cystic Fibrosis
2. Asthma
3. Lung transplant
4. Pulmonary diseases in HIV



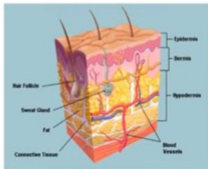
## IMMUNOLOGY/ HEMATOLOGY

1. Bone marrow transplant in multiple myeloma
2. Graft versus host disease
3. Mycobiome in HIV



## SKIN

1. Atopic dermatitis
2. Psoriasis
3. Seborrheic dermatitis
4. Wound healing
5. Tinea versicolor



## ORAL CAVITY

1. Tongue cancer
2. Oral squamous cell carcinoma
3. Dental caries
4. Halitosis
5. Periodontal & Endodontal
6. Oral candidiasis



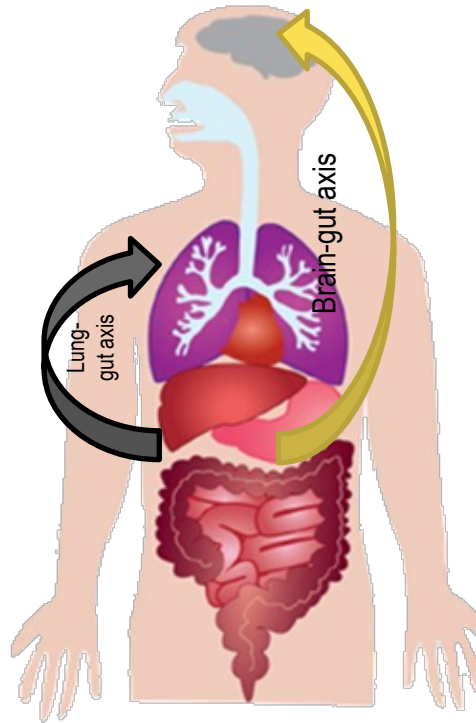
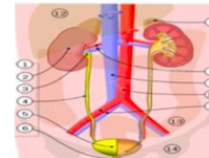
## Gastrointestinal tract

1. Inflammatory bowel disease
2. Pancreatic cancer
3. Alcoholic liver disease
4. Colorectal cancer
5. *C. difficile* infections
6. Irritable bowel syndrome



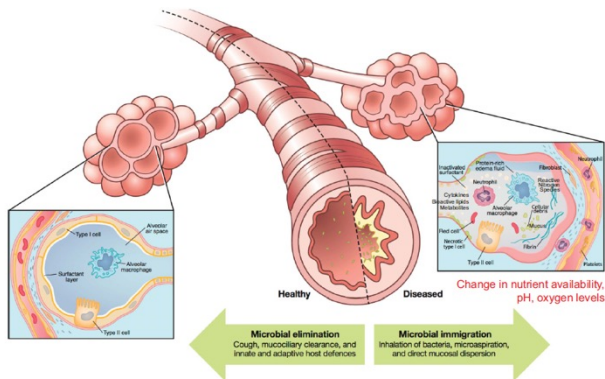
## GENITOURINARY

- Urinary tract candidiasis  
Vulvovaginal candidiasis

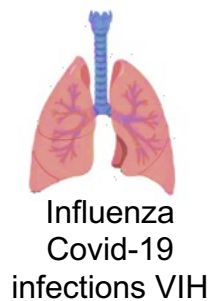




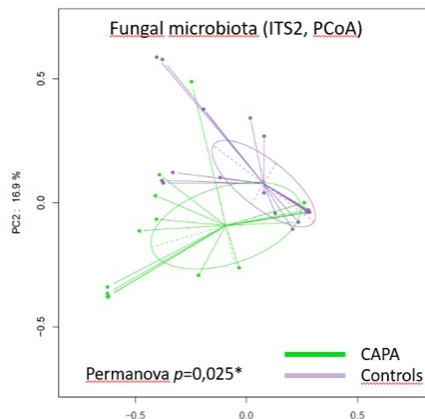
# Dysbiose du mycobiote dans les maladies respiratoires chroniques



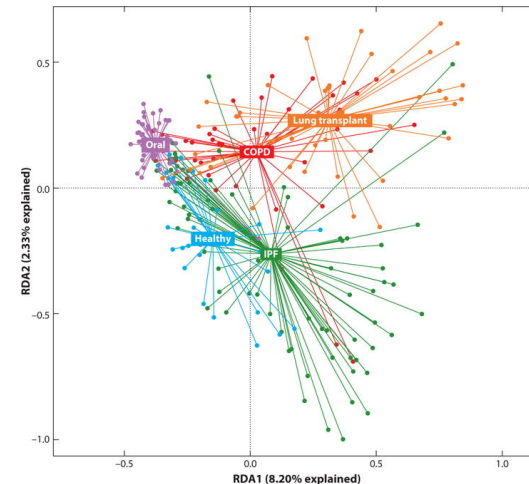
Huffnagle *et al.* Mucosal Immunol. 2017



Modifications du micro-environnement des voies respiratoires (pH, O<sub>2</sub>, nutriments, immunité locale, biofilm, etc.)



Guemas *et al.* ECCMID 2021.

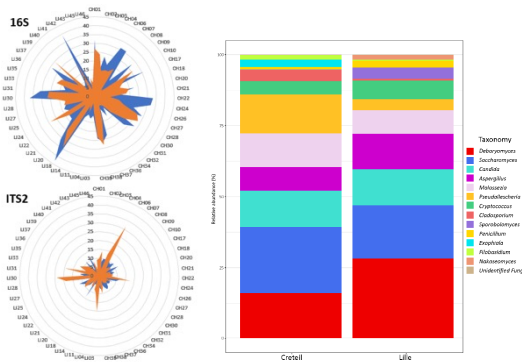


Dickson *et al.* Annu Rev Physiol. 2016.

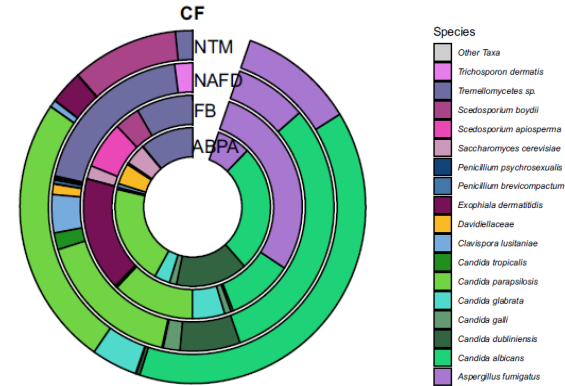
Profils différents de microbiote respiratoire dans les maladies respiratoires chroniques



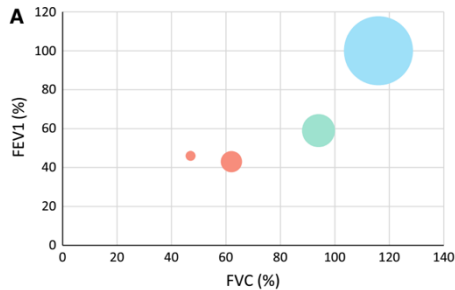
# Dysbiose du mycobiote pulmonaire dans la mucoviscidose



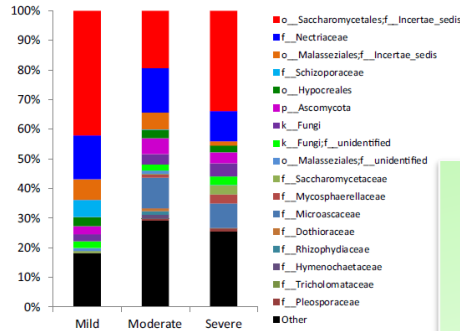
Angebault *et al.* TIMM. 2019.



Cuthbertson *et al.* J Cyst Fib. 2021



Botterel *et al.* Mycopath. 2018

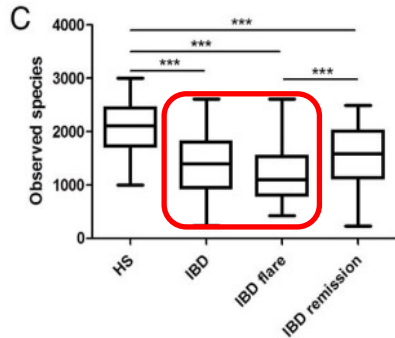


Soret *et al.* Sci. Rep. 2020

Diversité fongique << Diversité bactérienne  
Flore transitoire : champignons filamenteux

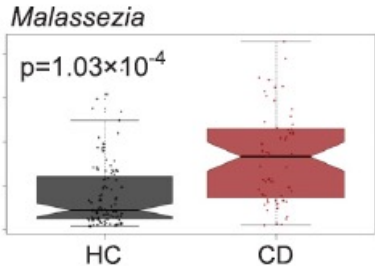
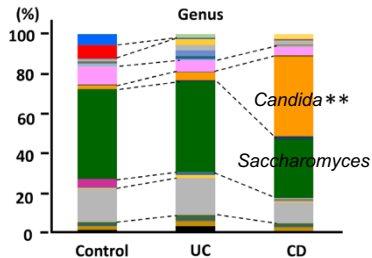
↘ diversité fongique (et bactérienne) corrélée avec âge, sévérité pulmonaire  
↘ *Malassezia* dans les formes modérées et sévères

# Dysbiose du mycobiote intestinal dans les MICI

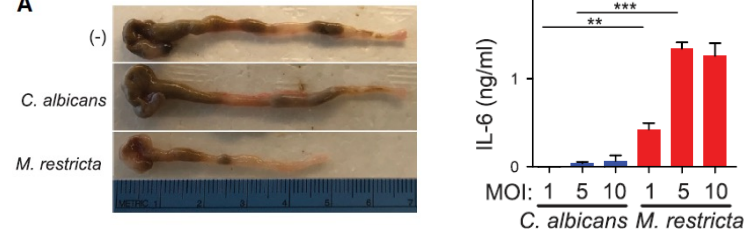


Profils mycobiome (et bactériome) particuliers chez les patients atteints de MICI, pendant poussées inflammatoires; ↓ diversité fongique

Sokol *et al.* Gut. 2016



A



Limon *et al.* Cell Host Microbe. 2019

Imai *et al.* J Gastroenterol. 2018

Limon *et al.* Cell Host Microbe. 2019

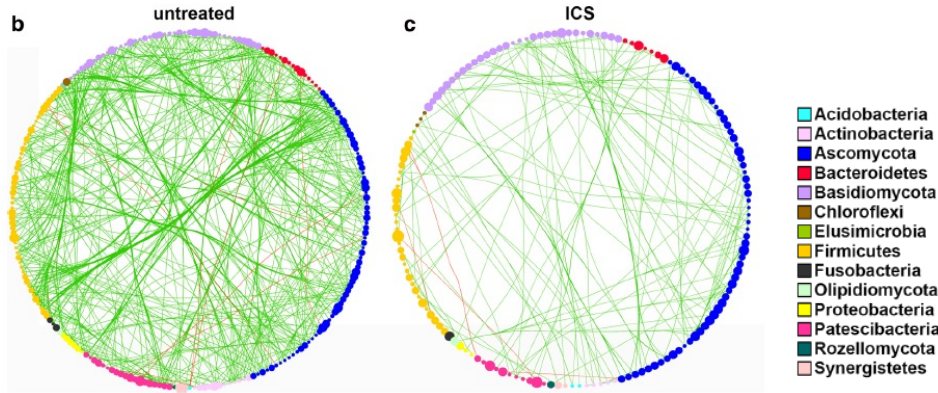
Modification des espèces

↓ of *S. cerevisiae*; ↑ of *C. albicans* and *Malassezia*

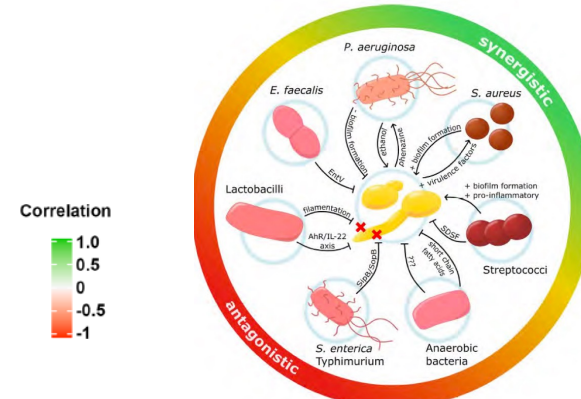
*Malassezia* exacerbe la colite et la réponse inflammatoire dans un modèle



# Nombreuses interactions d'une communauté microbienne dynamique



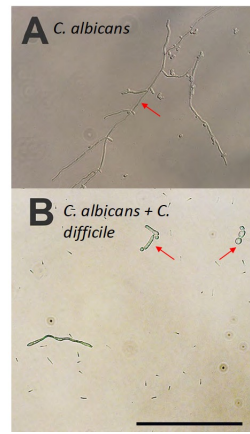
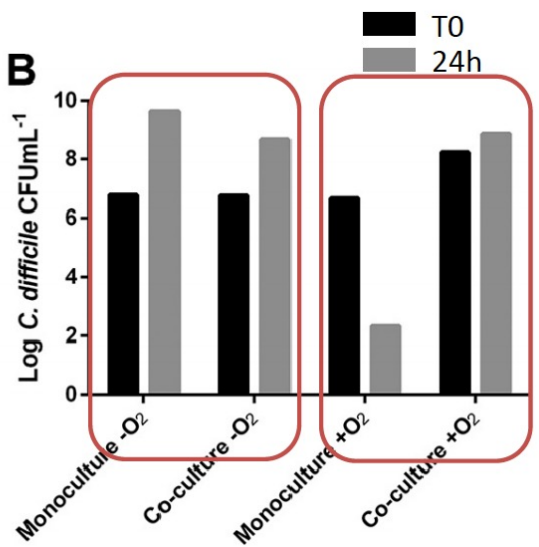
Huang *et al.* Clin Transl Allergy. 2020



D'Enfert *et al.* FEMS Microbiol Rev 2020

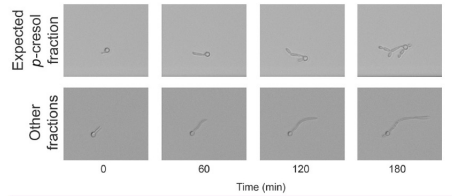
Nombreuses interactions inter-règles dynamiques dans les communautés microbiennes. Co exclusion ou co occurrence ?

# C. albicans favorise t-il l'infection post ATB à Clostridium difficile ?

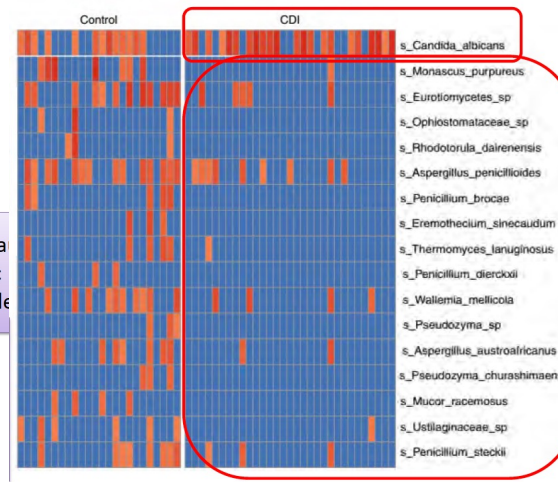


En revanche :

- *C. difficile* favorise la forme levure de *C. albicans* (commensale)
- par production d'une molécule : le p-cresol

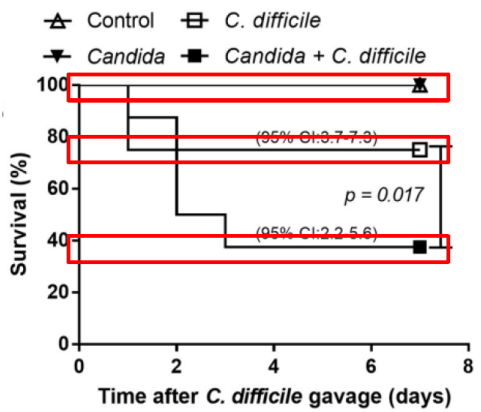


Interaction *C. difficile* - *C. albicans* post-ATB → a bénéfice de la prolifération de *C. difficile* avec maintien de *C. albicans* sous forme commensale



Zuo et al. Nat Com 2018

Aérobiose : *C. albicans* favorise la pousse de *C. difficile*



*C. albicans* favorise la colite à CD

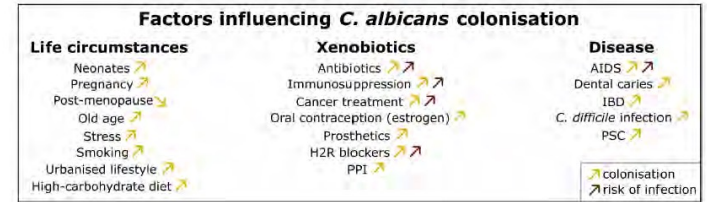
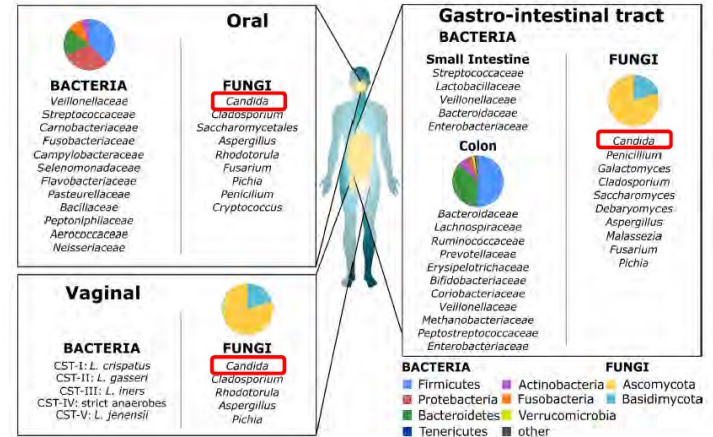
# Take-home message

- **Changement de paradigme : les champignons ne sont pas à oublier !**
  - Faible biomasse et diversité, variabilité intra-individuelle élevée
  - Importance de la flore transitoire et de l'exposome en dehors du core mycobiome
- **Dysbiose du mycobiome dans les maladies inflammatoires chroniques, cancers...**
  - Réduction de la diversité fongique fréquemment observée
- **Nombreuses interactions inter-règnes**

REVIEW ARTICLE

## Forgotten fungi—the gut mycobiome in human health and disease

Chloe E. Huseyin<sup>1,2,3</sup>, Paul W. O'Toole<sup>2,3</sup>, Paul D. Cotter<sup>1,2</sup> and Pauline D. Scanlan<sup>2,\*</sup>



Un monde encore inexploré à découvrir...

# Merci de votre attention