

Commission de santé publique

Cellules dendritiques et parodontopathies

Introduction – Généralités sur les cellules dendritiques

Les cellules dendritiques (CD), cellules présentatrices d'antigènes, jouent un rôle majeur dans le déclenchement et le maintien du phénomène inflammatoire. Du fait de leurs localisations stratégiques dans les tissus de recouvrement tels que la peau ou les muqueuses, les CD sont des "cellules sentinelles" de l'organisme, rapidement en contact avec les éléments pathogènes qui ont pénétré ces tissus. Leurs extensions cellulaires appelées dendrites leur permettent d'explorer le milieu qui les entoure. L'élément pathogène peut être une bactérie à développement intra ou extracellulaire, un virus, un parasite, un antigène tumoral... et l'internalisation de celui-ci peut se faire par pinocytose, endocytose ou phagocytose. Après son internalisation, l'élément pathogène est apprêté, c'est-à-dire lysé par des enzymes protéolytiques, pour être ensuite associé, sous forme de petits peptides, à des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) et exprimé à la surface des CD [3]. Après captation antigénique, les CD vont subir une maturation phénotypique (expression de molécules membranaires différentes) et une maturation fonctionnelle permettant la migration vers un organe lymphoïde secondaire puis la présentation antigénique aux cellules de l'immunité spécifique (populations lymphocytaires).

La mobilité des cellules dépend de leur capacité d'ancrage et à changer de forme, en réponse aux composants de la matrice extracellulaire et aux cellules environnantes. La migration implique des contacts successifs avec différents types cellulaires (cellules épidermiques, cellules endothéliales, cellules lymphoïdes,...) et avec les molécules de la matrice extracellulaire (collagènes, protéoglycannes...). Par ailleurs, les cytokines pro-inflammatoires (TNF- α , IL-1, IL-6...) [30] et les produits bactériens tels que les lipopolysaccharides peuvent stimuler la maturation phénotypique des CD en induisant une réorganisation de leur cytosquelette favorisant leur migration.

Simultanément, la CD modifie ses interactions avec l'environnement tissulaire, via des molécules d'adhérence et certaines enzymes comme les métalloprotéinases. Par exemple, les CD présentes dans les épithéliums (cellules de Langerhans) vont diminuer l'expression de l'E-cadhérine (molécule d'adhérence qui intervient dans la cohésion avec les kératinocytes) pour favoriser en contrepartie l'expression de molécules d'adhérence permettant l'interaction des cellules avec les éléments de la matrice extracellulaire conjonctive. Les CD vont également sécréter des métalloprotéinases (MMP-2 et MMP-9 notamment) capables de lyser les constituants de la

membrane basale. Ainsi les cellules pourront passer de l'épithélium au tissu conjonctif, puis du tissu conjonctif à la lumière des vaisseaux lymphatiques. Outre les modifications phénotypiques, il existe des modifications fonctionnelles avec une fonction présentatrice d'antigène accrue. Ainsi, l'expression des récepteurs d'endocytose diminue progressivement alors que l'on observe une forte augmentation, à la surface des cellules, de l'expression des molécules du CMH de type I et II (HLA-DR, HLA-DQ...) et des molécules de costimulation (CD80, CD86) nécessaires pour la stimulation lymphocytaire. Toutes ces modifications s'effectuent progressivement au fur et à mesure du trajet de la cellule vers l'organe lymphoïde secondaire. Lors de la présentation antigénique aux lymphocytes, la reconnaissance du peptide antigénique associée à l'expression de molécules de co-stimulation provoque l'activation et la prolifération lymphocytaire à l'origine de la formation d'un clone spécifique de l'antigène pathogène reconnu.

Les CD constituent un groupe très hétérogène de cellules qui comprend les CD du sang circulant, les cellules de Langerhans épithéliales, les CD interstitielles, les cellules voilées présentes dans les vaisseaux lymphatiques, les CD interdigitées de la rate et des ganglions lymphatiques. Ainsi, les CD sont présentes dans les tissus lymphoïdes et non lymphoïdes, dans la circulation sanguine et lymphatique, et elles établissent des connexions intertissulaires grâce à leurs propriétés migratrices. Le phénotype de ces cellules dendritiques varie selon leur localisation anatomique et leur degré de maturation.

I – Cellules dendritiques (CD) du tissu gingival sain

Les CD gingivales comprennent les cellules de Langerhans (CL) de l'épithélium et les CD du tissu conjonctif.

1 – Cellules de Langerhans (CL) épithéliales

Les CL (CD immatures) sont présentes dans tous les épithéliums de la cavité buccale et remplissent parfaitement leur rôle de "sentinelle immunologique" puisqu'elles sont les premières cellules du système immunitaire en contact avec les nombreux éléments pathogènes de la cavité buccale. Elles peuvent réagir à différents types d'agressions, qu'elles soient biologiques (bactéries, virus...), physiques ou chimiques. La présence des CL dans l'épithélium gingival humain a été initialement montrée en 1966 par Schröder et Theilade [41] par des études en microscopie électronique à transmission, puis les techniques immuno-histochimiques (utilisant des anticorps anti-HLA-DR ou anti-CD1a spécifique des CL) ont permis de montrer que les épithéliums des muqueuses buccales normales sont riches en CL puisque leur densité moyenne est de l'ordre de 70 à 550 cellules / mm² selon leur degré de kératinisation tissulaire [4,43]. Par ailleurs, il est important de signaler qu'il existe des différences dans la quantification de ces cellules suivant que les biopsies sont congelées ou fixées et selon les techniques immuno-histochimiques utilisées. Elles sont présentes dans les couches basales et suprabasales de l'épithélium des muqueuses buccales et sont associées de façon intime avec les éléments nerveux

intraépithéliaux qui libèrent des molécules impliquées dans la modulation de la fonction de ces cellules. Il semble que le nombre de CL varie en fonction de l'épaisseur de l'épithélium et, plus l'épithélium est kératinisé, moins il y a de CL. Leur plus forte densité se rencontre dans les épithéliums non kératinisés, exception faite des épithéliums sulculaires et jonctionnels où la densité de ces cellules est faible [28, 29] (les premières lignes de défense dans cette zone semblent être assurées surtout par les polynucléaires neutrophiles). Les muqueuses buccales et la peau des individus âgés répondent immunologiquement moins bien à toute une série d'allergènes. Avec l'âge, la distribution générale des CL apparaît inchangée mais l'épithélium est plus fin et la densité des CL semble réduite par rapport aux personnes jeunes.

2 – Cellules dendritiques (CD) du tissu conjonctif

Les CD rencontrées dans le tissu conjonctif ont été très peu étudiées et les connaissances actuelles concernant les CD gingivales sont récentes (à partir de 1999) et très restreintes. Elles sont vraisemblablement de différentes natures : des CL (ou précurseurs) en transit, allant vers l'épithélium ou venant de l'épithélium pour gagner des vaisseaux lymphatiques, et des CD dermiques localisées dans le tissu conjonctif gingival. Ainsi, leurs phénotypes sont variés et dépendants de leur nature et du micro-environnement (cytokines, facteurs de croissance,...). La plupart des études sur les CD du tissu conjonctif gingival ont été réalisées au cours des parodontopathies.

II – Cellules dendritiques (CD) et parodontopathies

L'analyse de la littérature sur l'implication des cellules dendritiques (CD) au cours des parodontopathies chez l'homme révèle que seules les gingivites et parodontites chroniques ont fait l'objet de travaux destinés à mieux comprendre le rôle de ces cellules dans la réponse inflammatoire locale.

Ainsi, de nombreuses études ont montré la participation importante des cellules de Langerhans (CL) au cours des parodontopathies [42] et, bien que les gingivites et les parodontites chroniques soient toutes deux des affections de nature inflammatoire, nous avons choisi, par souci de clarté et parce qu'elles diffèrent par leur degré de sévérité et de réversibilité, de traiter les résultats concernant les CL et les CD selon le type d'affection parodontale.

1 – Implication des cellules de Langerhans (CL) au cours des gingivites chroniques

Il a été montré que les micro-organismes (*Porphyromonas gingivalis* et *Actinobacillus actinomycetemcomitans*) pénètrent au sein de l'épithélium des muqueuses buccales [13, 23, 40] et que, in vitro, les CL fraîchement isolées sont capables d'internaliser, grâce à leurs récepteurs glycaniques, différentes bactéries telles que le *Corynebacteria* ou *Staphylococcus aureus* [39] mais aussi *Porphyromonas gingivalis* [13]. Certains auteurs émettent l'hypothèse que les CL pourraient présenter diffé-

rentes réponses à l'invasion bactérienne en fonction du type de bactérie [2]. Cutler et al. [13] ont mis en évidence des contacts entre *Porphyromonas gingivalis* et les CL présentes dans l'épithélium gingival et suggèrent que l'activation des CL pourrait être réalisée in situ.

L'étude quantitative des CL par marquage immunohistochimique de tissus gingivaux inflammatoires par des anticorps anti-CD1a (spécifiques des CL) montre une forte augmentation du nombre de cellules CD1a+ au cours des phases initiales de la gingivite chronique. Ainsi, pour Di Franco et al. [14], il y aurait cinq fois plus de CL dans le tissu inflammatoire, par rapport au tissu sain et ces cellules présenteraient, par ailleurs, une augmentation du nombre et de la longueur de leurs dendrites, ce qui pourrait évoquer une surveillance immunitaire accrue. Les zones gingivales exposées aux antigènes bactériens montrent une infiltration de lymphocytes T et un nombre de CL augmenté [22] de façon corrélée avec celui des bactéries [31] présentes dans ces zones. Lors des gingivites, l'augmentation du nombre des CL dans l'épithélium gingival proviendrait d'une migration de ces cellules à partir du tissu conjonctif et serait une des premières réponses immunitaires de l'hôte à la pénétration bactérienne [45]. Afin de mieux comprendre le comportement des CL face à l'accumulation de la plaque bactérienne, de nombreux travaux ont été réalisés à partir de gingivites induites expérimentalement sur des animaux initialement *germ-free* en laissant se développer la plaque bactérienne, ou induites chez l'homme par l'arrêt du brossage dentaire et des techniques d'hygiène complémentaires (brossettes interdentaires, bains de bouche, fil de soie,...). Ainsi, Bos et al. [5] furent les premiers à montrer, chez la souris *germfree*, une augmentation du nombre de CL gingivales en réponse à l'accumulation de la plaque bactérienne, puis d'autres études [24, 33, 35] ont permis de confirmer ce résultat et de définir plus précisément le nombre et le phénotype des CL en fonction de la durée (nombre de jours) d'accumulation de plaque. Le travail de Moughal et al. [33] a mis en évidence une augmentation du nombre de CL HLA-DR+, qui atteint un plateau entre le 7^e et le 14^e jour de l'expérimentation, puis revient aux valeurs de départ au jour 21. L'augmentation initiale suivie de la diminution du nombre de CL dans l'épithélium gingival mettent en évidence les phénomènes de migration des CL au cours du développement de l'inflammation gingivale et montrent que les CL constituent une des premières réponses immunitaires gingivales à l'agression de l'organisme par la plaque bactérienne.

Par ailleurs, les travaux de Hitzig et al. [25] à l'aide des anticorps anti-CD1a et anti-HLA-DR et de tissus gingivaux à divers stades inflammatoires, montrent une augmentation du nombre de CL DR+ au cours des phases initiales de l'inflammation gingivale et, pour la première fois, une diminution du nombre de ces cellules (par rapport au tissu normal) lors des stades plus tardifs de l'inflammation. Pour ces auteurs [25], ces résultats confirment le concept selon lequel l'immunité de type cellulaire est prédominante au cours de l'inflammation gingivale modérée, et ils émettent l'hypothèse que l'inflammation gingivale sévère correspondrait à un stade de tolérance dû à l'inhibition partielle du mécanisme de présentation antigénique

aux lymphocytes T par les CL. Cette hypothèse est, par ailleurs, basée sur des études antérieures [46, 47] montrant que l'absence de CL épidermiques est à l'origine d'un état de tolérance. Nos résultats portant sur la quantification du nombre de CL dans le tissu gingival normal et inflammatoire [43] concordent avec ceux de Hitzig et al. [25] et mettent en évidence une corrélation entre la diminution du nombre de CL et la sévérité du phénomène inflammatoire estimée par l'étude quantitative des composantes cellulaires et fibreuses.

2 – Implication des CL au cours des parodontites

Au cours des parodontites, les CL sont essentiellement situées en position suprabasale et dans les couches moyennes de l'épithélium gingival ainsi que dans les papilles du tissu conjonctif. Pour certains auteurs [25, 34] les CL apparaissent volumineuses, irrégulières et présentent une polarisation morphologique avec des dendrites orientées vers la surface. Cependant, ces études ont porté sur les premiers stades du processus inflammatoire ou ont regroupé des prélèvements gingivaux présentant une inflammation modérée ou sévère. Nos résultats [44] ont montré une diminution significative de leur surface, de leur périmètre et de leur diamètre au cours des parodontites chroniques sévères par rapport au tissu sain, et dans la couche basale de l'épithélium par rapport aux couches épithéliales superficielles. Les variations des paramètres morphologiques peuvent s'expliquer de deux façons ; elles pourraient révéler un état de "souffrance cellulaire" des CL au cours des parodontites et résulteraient de lésions cellulaires liées au phénomène inflammatoire ; ces résultats pourraient également s'expliquer par le fait qu'au cours des parodontites, il existerait un *turn over* important des CL au sein de l'épithélium gingival, et les CL nouvellement arrivées repartiraient aussitôt vers le tissu conjonctif. Dans cette dernière hypothèse, les CL n'auraient pas le temps de développer de longues et nombreuses dendrites, ni de se développer en taille. Au vu des variations des paramètres morphologiques des CL au cours des parodontites chroniques sévères de l'adulte, nous sommes tentés de suggérer que ces modifications pourraient perturber leur fonction.

La quantification des CL gingivales au cours des parodontites sévères montre des résultats contradictoires. Pour certains [27], le nombre de CL serait fortement augmenté par rapport au tissu gingival normal ou atteint de gingivite, pour d'autres auteurs [9, 43], il y aurait au contraire une diminution significative du nombre de CL au cours des parodontites. Rappelons que ces pathologies présentent des phases dites de quiescence et d'activité et pour mieux comprendre les différents résultats quantitatifs obtenus il faudrait pouvoir définir les stades initiaux ou tardifs des phases d'activité. Au cours des stades tardifs des parodontites "actives", la diminution en nombre et en taille des CL pourrait être éventuellement un moyen pour l'organisme de limiter la réponse inflammatoire et le processus pathologique destructeur des tissus parodontaux. En culture d'explants gingivaux, il a été montré que le *Fusobacterium gingivalis* ainsi que les lipopolysaccharides (LPS) du *Fusobacterium nucleatum* (FN), qui sont des micro-organismes fortement parodontopathi-

ques, induisent l'expression de HLA-DR et HLA-DQ sur les CL. Le FN et les LPS bactériens permettent, par ailleurs, le maintien de l'expression de HLA-DR pendant les 72 heures de culture [50]. Plusieurs mécanismes peuvent être responsables de l'induction, par les éléments bactériens, de l'expression des antigènes de classe II du CMH par les CL. D'une part, les LPS agissent directement sur les CL, et d'autre part, ils agissent indirectement en stimulant les lymphocytes T à produire de l'IFN γ ; cette cytokine, comme le FN et les LPS, induit l'expression maximale de HLA-DR sur les CL gingivales. Par ailleurs, l'II-1 humaine dérivée de culture d'organe ou l'II-1 humaine recombinante stimulent l'expression du CD1 sur les CL gingivales et sur des suspensions épidermiques totales [49]. Il est à noter que l'activation des CL par le *tumor necrosis factor alpha* (TNF α) ou l'interleukine 1 (II-1) s'accompagne également de modifications phénotypiques telles que la surexpression du CD1a et des molécules de classe II du CMH telles que HLA-DR et HLA-DP [37]. Les cytokines pro-inflammatoires IL-1 β et TNF α induisent la migration et la maturation des CL et stimulent la réponse immunitaire en favorisant l'expansion clonale et la différenciation des lymphocytes T CD4 $^{+}$ activés par l'antigène [12]. Ces cytokines qui proviennent d'origines diverses (kératinocytes, lymphocytes intra-épithéliaux...) agissent directement sur le phénotype et le comportement des CL, ce qui montre à quel point les CL sont soumises à leur environnement épithélial et au réseau de cytokines libérées localement par les différents types cellulaires qui le composent. Au cours des parodontites, la surexpression de HLA-DR par les CL met en évidence leur activation et leur implication importante dans la pathogénie des maladies parodontales [33]. Par ailleurs, les métalloprotéases (MMPs) et leurs inhibiteurs tissulaires (TIMPs) jouent un rôle important dans le remaniement matriciel au cours des parodontopathies, et il semble que les CL expriment la MMP-1, MMP-2, MMP-9, TIMP-1 et TIMP-2 aussi bien dans le tissu gingival sain que dans le tissu inflammatoire.

La présence des CL dans l'épithélium de jonction et dans l'épithélium de poche reste un sujet controversé. D'après Juhl et al. [28, 29] les CL de l'épithélium de jonction se diviseraient en deux groupes, un groupe de cellules rondes CD1a $^{+}$ avec des dendrites courtes et peu nombreuses (28 CL/mm 2), et un groupe de CL présentant des dendrites plus longues et plus nombreuses (94 CL/mm 2) similaires aux CL du sulcus gingivo-dentaire. Au cours de l'accumulation de la plaque bactérienne et de la formation de la poche parodontale, il y aurait également dans cette zone une augmentation du nombre de CL avec une distribution plus homogène. Récemment, Cirrincione et al. [6] ont montré la présence de CL dans la couche basale de l'épithélium de la poche parodontale. Cependant, la répartition de ces cellules diffère selon le site anatomique et selon les auteurs puisque, pour Vinuela et al. [48], les CL seraient présentes en très petit nombre dans l'épithélium sulculaire et dans l'épithélium de la poche parodontale [9, 36] qui est par ailleurs le siège d'une infiltration macrophagique importante. Pour d'autres auteurs [25], les CL auraient été observées dans l'épithélium sulculaire sain ou pathologique mais pas dans l'épithélium de jonction, ni dans l'épithélium de poche.

3 – Cellules dendritiques (CD) du tissu conjonctif gingival inflammatoire

Au cours des parodontopathies, de nombreuses CD sont retrouvées dans le tissu conjonctif gingival inflammatoire et ces cellules sont fortement associées aux amas de cellules inflammatoires présentes localement. La migration des CL vers le tissu conjonctif gingival est fortement induite par $\text{TNF}\alpha$ et $\text{IL-1}\beta$ [10] libérés en quantité importante au cours des parodontopathies [1,21] et la présence de CD $\text{CD83}+$ matures dans le tissu gingival inflammatoire a été mise en évidence au cours des gingivites [17]. Cutler et al. [11] furent les premiers à émettre l'hypothèse selon laquelle les interactions entre les CD gingivales et *Porphyromonas gingivalis* joueraient un rôle au cours de la parodontite chronique. Les lésions parodontales étant plus sévères dans les zones à forte réponse immunitaire, différents auteurs suggèrent que la parodontite serait une pathologie liée au système immunitaire et l'une des thérapies éventuelles consisterait en l'abrogation ou la modulation de la réponse immunitaire à *Porphyromonas gingivalis* [13, 19]. Cutler et al. suggèrent que la physiopathologie des gingivites chroniques et parodontites modérées est similaire à celle d'une réponse d'hypersensibilité de contact (CHS) induite par les éléments bactériens et au cours de laquelle il y a une arrivée massive de LC et de cellules T $\text{CD8}+$ au sein de l'épithélium gingival. Au cours des parodontites, des CD matures sont présentes dans le tissu conjonctif inflammatoire et ces CD matures proviendraient des CL activées par *Porphyromonas gingivalis* présent dans l'épithélium gingival. De plus, ils ont montré in vitro que les CD cultivées sont capables d'internaliser *Porphyromonas gingivalis* et que la co-culture CD – *P. gingivalis* induit la surexpression des molécules de maturation et de co-stimulation CD40 , CD80 , CD83 , CD86 et HLA-DR . Ces CD sensibilisées par *Porphyromonas gingivalis* stimulent la prolifération de cellules T de façon dose-dépendante. Ces résultats confirment les similitudes entre le stade initial de la phase d'activité de la maladie parodontale et la réponse d'hypersensibilité de contact, la persistance de l'infection par *Porphyromonas gingivalis* étant à l'origine de la présence de lymphocytes T spécifiques de cet élément pathogène sur le site de l'infection [20].

In vitro, d'autres auteurs [17, 38] ont montré que les LPS de *Porphyromonas gingivalis* induisent la surexpression des molécules de co-stimulation par les CD et leur production d' IL-6 et de $\text{TNF}\alpha$. Par ailleurs, Jotwani et al. [26, 27] ont publié tout récemment des résultats particulièrement intéressants. Ils ont montré que le nombre de CD matures $\text{CD83}+$ augmente significativement dans le tissu conjonctif gingival inflammatoire et que le nombre de cellules $\text{CD8}+$ augmente de façon significative au sein de l'épithélium. Les CD matures $\text{CD83}+$ sont situées surtout dans les zones à forte concentration de lymphocytes T $\text{CD4}+$ mémoires [17], et ces auteurs suggèrent que lors d'une parodontite chronique, la "réactivation" des lymphocytes T et B $\text{CD4}+$ mémoires pourrait se faire in situ, sans nouveau passage dans les organes lymphoïdes secondaires, par l'interaction entre les CD et les lymphocytes T. Ils proposent en conséquence la possibilité de considérer le terme de

oral lymphoid follicles (OLF), bien que le terme *follicles* implique une prolifération de cellules B et pourrait être de ce fait mal interprété. Ces auteurs suggèrent que les OLF seraient initiés au cours des gingivites lors du recrutement important des LC dans l'épithélium gingival en réponse aux éléments de la plaque bactérienne et aux signaux précoces délivrés par les kératinocytes [32]. L'infiltration importante de lymphocytes et de cellules myéloïdes dans le tissu conjonctif atteint de parodontite a également été mise en évidence par d'autres investigateurs [15, 51] dont certains [15] suggèrent que la prédominance de cellules T CD4⁺ activées/mémoires et de cellules B permet de considérer ces zones comme des "organes lymphoïdes tertiaires". Les cytokines libérées dans le micro-environnement (IL-1 β et PGE₂) seraient responsables de l'activation/maturation in situ des CD exprimant des molécules de co-stimulation CD80, CD86, CD40 et HLA-DR et de l'expansion locale des lymphocytes T. Au cours des parodontites chroniques chez l'homme, une étude de Gemmell et al. [18] suggère que l'expression de molécules de co-stimulation par les cellules présentatrices de l'antigène joue un rôle important dans la résorption de l'os alvéolaire et dans la réponse localisée des lymphocytes T.

Enfin, Cirrincione et al. [6] ont montré une augmentation importante du nombre de CD CMH-II⁺, CD54⁺, CD80⁺ et CD86⁺ au sein du tissu conjonctif sous-jacent à la poche parodontale. Les CD sous l'épithélium de poche sont plus nombreuses qu'au sein du tissu conjonctif sous-jacent au sulcus ou dans l'épithélium gingival, et sont étroitement associées à l'infiltrat lymphocytaire CD4⁺ et CD8⁺ et aux plasmocytes. Ces auteurs suggèrent que les CD pourraient jouer un rôle dans la différenciation des plasmocytes au cours des parodontites puisqu'il a été montré in vitro [16] que les CD sont capables de stimuler la différenciation des cellules B indépendamment des lymphocytes T.

Conclusion – Perspectives

Ces différents travaux mettent en évidence l'implication des CL épithéliales et des CD du tissu conjonctif gingival aux cours des parodontopathies chez l'homme. Ils suggèrent également que le tissu gingival est un site particulier présentant des cellules capables de capturer et de présenter les antigènes localement ou dans les organes lymphoïdes [27]. Cependant, les parodontopathies sévères pourraient être liées à la diminution du nombre de CL [25] et à l'inhibition partielle du mécanisme de présentation antigénique [7,8] et des études fonctionnelles portant sur la présentation antigénique par les CD au cours des parodontites pourraient constituer une aide importante dans la compréhension de ces phénomènes inflammatoires destructeurs. Ces cellules pourraient, de ce fait, devenir des cibles particulièrement intéressantes dans le cadre de nouvelles thérapeutiques et des travaux complémentaires s'avèrent nécessaires pour une meilleure connaissance de leur rôle au sein des muqueuses buccales normales et pathologiques et de leurs interactions avec les autres cellules du système immunitaire.

BIBLIOGRAPHIE

1. Assuma R, Oates T, Cochran DL, Amar S, Graves DT. Il-1 and TNF antagonists inhibit the inflammatory response and bone loss in experimental periodontitis. *J Immunol* 1998, 160 : 403-409.
2. Baelum V, Fejerskov O, Dabelsteen E. Langerhans cells in oral epithelium of chronically inflamed human gingivae. *J Periodont Res* 1989, 24 : 127-136.
3. Banchereau J, Brière F, Caux C, Davoust J, Lebecque S, Liu YJ, Pulendran B, Palucka KA. Immunobiology of dendritic cells. *Annu Rev Immunol* 2000, 18 : 767-811.
4. Barrett AW, Cruchley AT, Williams DM. Oral mucosal Langerhans cells. *Crit Rev Oral Biol Med* 1996, 7 : 36-58.
5. Bos IR, Burkhardt A. Interepithelial cells of the oral mucosa. *J Oral Pathol* 1980, 9 : 65-81.
6. Cirrincione C, Pimpinelli N, Orlando L, Romagnoli P. Lamina propria dendritic cells express activation markers and contact lymphocytes in chronic periodontitis. *J Periodontol* 2002, 73 : 45-52.
7. Cole KL, Seymour GJ, Powell RN. The autologous mixed lymphocyte reaction (AMLR) using periodontal lymphocytes. *Dent Res* 1986, 65 : 473.
8. Cole KL, Seymour GJ, Powell RN. Phenotypic and functional analysis of T cells extracted from chronically inflamed human periodontal tissues. *J Periodontol* 1987, 58 : 569-573.
9. Crawford JM, Krisko JM, Mrris GA, Chambers DA. The distribution of Langerhans cells and CD1a antigen in healthy and diseased human gingiva. *Reg Immunol* 1989, 2 : 91-97.
10. Cumberbatch M, Dearman RJ, Kimber I. Langerhans cells require signals from both tumour necrosis factor α and interleukin 1β for migration. *Immunology* 1997, 92 : 388-395.
11. Cutler CW, Jotwani R, Palucka KA, Davoust J, Bell D, Banchereau J. Evidence and a novel hypothesis for the role of dendritic cells and *Porphyromonas gingivalis* in adult periodontitis. *J Periodont Res* 1999, 34 : 406-412.
12. Cutler CW, Jotwani R, Pulendran B. Dendritic cells : immune saviors or Achilles' heel ? *Infect Immun* 2001, 69 : 703-710.
13. Cutler CW, Kalmar JR, Genco CA. Pathogenic strategies of the oral anaerobe *Porphyromonas gingivalis*. *Trends Microbiol* 1995, 3 : 45-51.
14. Di Franco CF, Toto PD, Rowden G, Gargiulo AW, Keene JJ, Connelly E. Identification of Langerhans cells in human gingival epithelium. *J Periodontol* 1985, 56 : 48-54.
15. Ebersole JL, Taubman MA. The protective nature of host responses in periodontal diseases. *Periodontol* 2000 1994, 5 : 12-121.

16. Fayette J, Durand I, Bridon JM. Dendritic cells enhance the differentiation of naive B cells into plasma cells in vitro. *Scand J Immunol* 1998, 48 : 563-570.
17. Gemmell E, Carter CL, Hart DNJ, Drysdale KE, Seymour GJ. Antigen-presenting cells in human periodontal disease tissues. *Oral Microbiol Immunol* 2003, 18 : 388-393.
18. Gemmell E, Mchugh GB, Grieco DA, Seymour GJ. Co-stimulatory molecules in human periodontal disease tissues. *J Periodont Res* 2001, 36 : 92-100.
19. Gemmell E, Seymour GJ. Modulation of immune responses to periodontal bacteria. *Curr Opin Periodontol* 1994, 8 : 38-45.
20. Gemmell E, Woodford V, Seymour GJ. Characterization of T lymphocyte clones derived from *Porphyromonas gingivalis* infected subjects. *J Periodont Res* 1996, 31 : 47-56.
21. Graves DT. The potential role of chemokines and inflammatory cytokines in periodontal disease progression. *Clin Infect Dis* 1999, 28 : 482-490.
22. Gunhan M, Gunhan O, Celasun B, Azal O, Bostanci H. Gingival Langerhans' cells in type I diabetes mellitus. *J Periodontol* 1996, 67 : 37-40.
23. Han YW, Shi W, Huang GT, et al. Interactions between periodontal bacteria and human oral epithelial cells : *Fusobacterium nucleatum* adheres to and invades epithelial cells. *Infect Immun* 2000, 68 : 3140-3146.
24. Hasseus B, Jontell M, Bergenholtz G, Eklund C, Dahlgren U. Langerhans cells from oral epithelium are more effective in stimulating allogeneic T-cells in vitro than Langerhans cells from skin epithelium. *J Dent Res* 1999, 78 : 751-758.
25. Hitzig C, Monteil RA, Charbit Y, Teboul M. Quantification of T6+ and HLA/DR+ Langerhans cells in normal and inflamed human gingiva. *J Biol Buccale* 1989, 17 : 103-108.
26. Jotwani R, Bell D, Banchereau J, Cutler CW. Mature dermal dendritic cells predominate in the connective tissue of the diseased periodontium. *J Dent Res* 1999, 78 : 554. (Abstract)
27. Jotwani R, Palucka KA, Al-Quotub M, et al. Mature dendritic cells infiltrate the T cell-rich region of oral mucosa in chronic periodontitis : in situ, in vivo, and in vitro studies. *J Immunol* 2001, 167 : 4693-4700.
28. Juhl M, Stoltze K, Reibel J. Distribution of Langerhans cells in clinically healthy human gingival epithelium with special emphasis on junctional epithelium. *Scand J Dent Res* 1988, 96 : 199-208.
29. Juhl M, Stoltze K, Reibel J. Immunohistochemical demonstration of Langerhans cells in junctional epithelium of human gingiva. *Dent Res* 1998, 64 : 697. (Abstract)
30. Kimber I, Cumberbatch M, Dearman RJ, Bhushan M, Griffiths CE. Cytokines and chemokines in the initiation and regulation of epidermal Langerhans cell mobilization. *Br J Dermatol* 2000, 142 : 401-412.
31. Kinane DF, Drummond JR, Chisholm DM. Langerhans cells in human chronic gingivitis and phenytoin-induced gingival hyperplasia. *Arch Oral Biol* 1990, 35 : 561-564.

32. Krisanaprakornkit S, Kimball JR, Weinberg A, Darveau RP, Bainbridge BW, Dale BA. Inducible expression of human β -defensin 2 by *Fusobacterium nucleatum* in oral epithelial cells : multiple signaling pathways and role of commensal bacteria in innate immunity and the epithelial barrier. *Infect Immun* 2003, 68 : 2907-2915.
33. Moughal NA, Adonogianaki E, Kinane DF. Langerhans cell dynamics in human gingiva during experimentally induced inflammation. *J Biol Buccale* 1992, 20 : 163-167.
34. Newcomb GM, Powell RN. Human gingival Langerhans cells in health and disease. *J Periodont Res* 1986, 21 : 640-652.
35. Newcomb GM, Seymour GJ, Powell RN. Association between plaque accumulation and Langerhans cell numbers in the oral epithelium of attached gingiva. *J Clin Periodontol* 1982, 9 : 297-304.
36. Nunes IP, Johannessen AC, Matre R, Kristoffersen T. Epithelial expression of HLA class II antigens and $FC\gamma$ receptors in patients with adult periodontitis. *J Clin Periodontol* 1994, 21 : 526-532.
37. Ozawa H, Nakagawa S, Tagami H, Aiba S. Interleukin-1 β and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor mediate Langerhans cell maturation differently. *J Invest Dermatol* 1996, 106 : 441-445.
38. Pulendran B, Kumar P, Cutler CW, Mohamadzadeh M, Van Dyke T, Banchereau J. Lipopolysaccharides from distinct pathogens induce different classes of immune responses in vivo. *J Immunol* 2001, 167 : 5067-5076.
39. Reis E Sousa C, Stahl PD, Austyn JM. Phagocytosis of antigens by Langerhans cells in vitro. *J Exp Med* 1993, 178 : 509-519.
40. Saglie FR, Pertuiset JH, Smith CT, et al. The presence of bacteria in the oral epithelium in periodontal disease. III. Correlation with Langerhans cells. *J Periodontol* 1987, 58 : 417-422.
41. Schroeder HE, Theilade J. Electron microscopy of normal human gingival epithelium. *J Periodont Res* 1966, 1 : 95-119.
42. Séguier S, Geissmann F, Brousse N. Les cellules de Langerhans au cours des gingivites et des parodontites. *Médecine / Sciences* 1998, 14 : 1222-1227.
43. Séguier S, Godeau G, Brousse N. Immunohistological and morphometric analysis of intraepithelial lymphocytes and Langerhans cells in healthy and diseased human gingival tissues. *Arch Oral Biol* 2000, 45 : 441-452.
44. Séguier S, Godeau G, Leborgne M, Pivert G, Brousse N. Quantitative morphological analysis of Langerhans cells in healthy and diseased human gingiva. *Arch Oral Biol* 2000, 45 : 1073-1081.
45. Seymour GJ, Powell RN, Cole KL, et al. Experimental gingivitis in humans. A histochemical and immunological characterization of the lymphoid cell subpopulations. *J Periodont Res* 1983, 18 : 375-385.
46. Streilein JW, Toews GT, Gilliam JN, Bergstresser PR. Tolerance or hypersensitivity to 2,4-dinitro-1-fluorobenzene : the role of Langerhans cell density within epidermis. *J Invest Dermatol* 1980, 74 : 319-322.

47. Toews GD, Bergstresser PR, Streilein JW. Epidermal Langerhans cell density determines whether contact hypersensitivity or unresponsiveness follows skin painting with DFNB. *J Immunol* 1980, 124 : 445-453.
48. Vinuela J, Gamallo C, Lucas M, Zapata T, Utrilla F. Las celulas dendriticas en la enfermedad periodontal cronica del adulto. *Rev Eur Odontoestomatol* 1990, 2 : 187-190.
49. Walsh LJ, Seymour GJ. Interleukin 1 induces CD1 antigen expression on human gingival epithelial cells. *J Invest Dermatol* 1988, 90 : 13-16.
50. Walsh LJ, Seymour GJ, Bird PS, Powell RN. Modulation of HLA-DR antigens in the gingival epithelium in vitro by heat-killed *Fusobacterium nucleatum* and *E. coli* lipopolysaccharide. *J Oral Pathol* 1985, 14 : 833-843.
51. Yamazaki K, Nakajima T, Ohsawa Y, et al. Selective expansion of T cells in gingival lesions of patients with chronic inflammatory periodontal disease. *Clin Exp Immunol* 2000, 120 : 154-161.

Sylvie Séguier

Discipline : anatomie pathologique

Article reçu en 2005