

## Épithéliums, cellules de Langerhans et infections virales

Yvette Chardonnet  
Jacqueline Viac  
Daniel Schmitt

Les cellules de Langerhans sont des cellules dendritiques de l'épiderme et des épithéliums stratifiés des muqueuses orales et génitales. Placées en sentinelle dans ces tissus et présentant les antigènes aux lymphocytes, elles jouent un rôle fondamental dans l'immunité cutanée et muqueuse et sont aptes à réagir à toutes sortes d'agressions, en particulier virales: virus de l'immunodéficience humaine (VIH), papillomavirus humains (HPV) et virus *Herpes simplex* (HSV). La peau est, chez l'homme, le site préférentiel d'infection par HSV et les types bénins de HPV tandis que les muqueuses orales et génitales sont très sensibles au VIH, à HSV et aux types oncogéniques d'HPV 16 et 18. Les cellules de Langerhans expriment CD4, le récepteur principal du VIH, et leur intervention est essentielle dans l'infection. Elles répliquent le virus puis le transportent, lui ou son génome, jusqu'aux ganglions lymphatiques. Associées aux lymphocytes T CD4<sup>+</sup>, elles se multiplient au début de l'infection, puis leur nombre décroît avec la même dynamique que celle des lymphocytes CD4<sup>+</sup>.

### ADRESSE

Y. Chardonnet: directeur de recherche au Cnrs.  
J. Viac: ingénieur de recherche Université Lyon I.  
D. Schmitt: directeur de recherche Inserm, directeur de l'Unité Inserm 346. Inserm U. 346 Pavillon R, Hôpital Édouard-Herriot, 69347 Lyon Cedex 03, France.

**L**es épithéliums malpighiens (épiderme et muqueuses) représentent des interfaces entre milieux externe et interne et sont la cible de nombreuses infections virales, souvent dès la petite enfance. Les cellules de Langerhans, cellules dendritiques présentes dans ces épithéliums, jouent un rôle essentiel de sentinelles et règlent les réactions immunitaires au niveau local,

notamment contre les infections virales et le développement éventuel de cancers qui peuvent en dériver. Nous nous limiterons au rôle des cellules de Langerhans dans la peau et les muqueuses orales et génitales qui sont les cibles de fréquentes infections par certains virus comme le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), les papillomavirus humains (HPV) et les virus *Herpes simplex*.

## Cellules de Langerhans et tissus sains

### Morphologie et localisation des cellules de Langerhans

Les cellules de Langerhans sont d'origine médullaire et appartiennent à la lignée des cellules dendritiques. Présentes dans les épithéliums stratifiés et les ganglions, elles participent aux interactions entre lymphocytes T et cellules épithéliales en contact avec l'extérieur (figure 1). Parmi les cellules dendritiques, les cellules de Langerhans sont bien caractérisées dans les tissus non lymphoïdes. Elles sont localisées dans la couche basale et les couches intermédiaires de l'épiderme et des muqueuses orales et génitales. Elles se reconnaissent à leur noyau multilobé et les granules de Birbeck dans leur cytoplasme, structures très caractéristiques de doubles membranes. L'hétérogénéité de leur morphologie, surtout dans les muqueuses, correspond à des stades d'activation différents liés au nombre de récepteurs de surface de forte affinité pour des antigènes. Le nombre de cellules de Langerhans (Tableau I) est faible (1-5 %) et leur densité [1-3] varie selon le type d'épithélium (30 à 1 000 cellules de Langerhans/mm<sup>2</sup>) et aussi avec l'âge, en particulier dans la peau et les muqueuses orales [4].

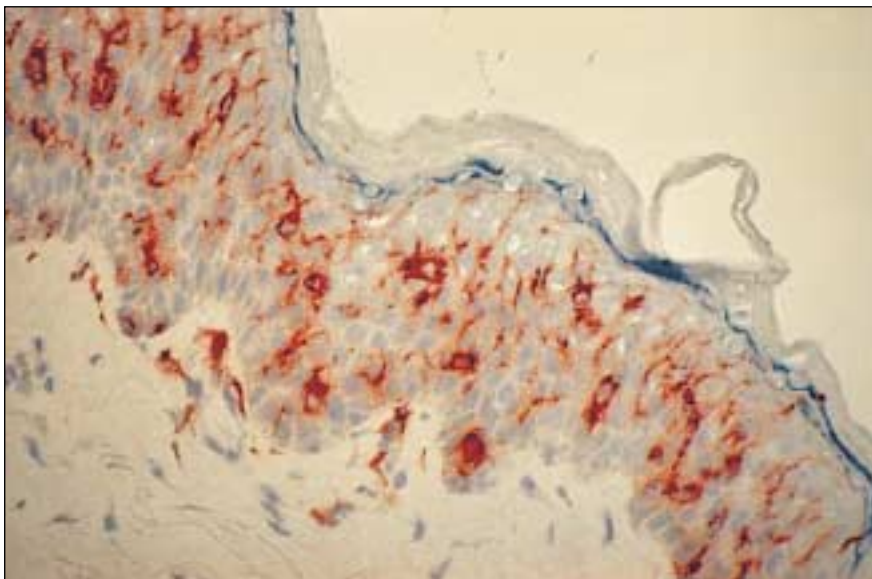


Figure 1. **Distribution des cellules de Langerhans exprimant l'antigène CD1a.** La révélation est faite par immunohistochimie dans un épiderme humain normal. Au sein des kératinocytes, les cellules de Langerhans assurent une fonction sentinelle.

### Phénotype et fonctions des cellules de Langerhans

Les cellules de Langerhans ont un phénotype bien caractérisé grâce aux anticorps monoclonaux spécifiques [5]. Elles expriment les antigènes du complexe majeur d'histocompatibilité HLA classe I et classe II (HLA DR, DP, DQ et CD74) mais aussi de nombreux antigènes définis comme molécules accessoires dans les réactions immunitaires. Ce sont, en particulier, les antigènes leucocytaires CD1a, b, c, CD3, CD4, CD7, CD19, CD20, CD40, CD80, CD83, CD86, les molécules d'adhérence, CD11a, CD11c, CD50, CD54, CD58, le fragment Fc des immunoglobulines G, CD16, CD32, le fragment C3b du complément CD11b. Le marqueur phénotypique le plus couramment utilisé est CD1a. Les cellules de Langerhans synthétisent d'autres protéines antigéniques comme des ATPases, la protéine S100, la E-cadhérine, l'antigène Lag (*Langerhans cell granule associated antigen*), la glycoprotéine de membrane CD44, des intégrines, notamment VLA4. Les cellules de Langerhans jouent un rôle fondamental dans l'immunité cutanée et muqueuse et sont aptes à réagir aux agressions de divers agents qu'ils soient physiques (UV), chimiques (acide rétinoïque, dinitrophenyl-chlorobenzène), biologiques (virus,

bactéries, mycoses) ou immunologiques (transplantation, allergies). Elles sont primordiales pour le recrutement et l'activation des lymphocytes T naïfs au site de l'agression. Elles ont aussi la capacité de phagocyter et d'internaliser les antigènes exogènes; cellules spécifiques présentatrices d'antigènes, elles interviennent dans la réponse immunitaire des lymphocytes T, générale ou locale. Elles sont aussi productrices de cytokines, en particulier d'interleukine-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), de *tumor necrosis factor* (TNF $\alpha$ ), de *transforming growth factor* (TGF $\beta$ ), IL-12, IL-15. Elles sont dotées de motilité, et peuvent migrer dans le stroma et vers les ganglions; en effet, après capture de l'antigène, les cellules de Langerhans quittent l'épiderme et migrent dans le compartiment dermique pour rejoindre les ganglions proximaux par voie lymphatique. Cette migration s'accompagne de modifications de leur phénotype et de leurs fonctions. Apparaissent alors à leur surface des molécules d'adhérence permettant leur déplacement sur la matrice extracellulaire. *In vitro*, le maintien en survie pendant 2 à 3 jours de cellules de Langerhans fraîchement isolées d'épiderme entraîne une maturation de ces cellules comparable à celle observée *in vivo* dans le déplacement entre peau et ganglion. Parmi les facteurs qui régulent la migration des cellules de Langerhans, certaines cytokines (TNF $\alpha$ , IL-1, IL-4) semblent jouer un rôle prépondérant [6-8].

Les études *in vitro* [5, 6] mettent en évidence des modifications du phénotype des cellules de Langerhans. De nombreux facteurs interviennent, en particulier les molécules d'adhérence et la production des cytokines par les cellules épithéliales ou immunitaires. Dans la peau et les muqueuses, elles se sensibilisent les premières au contact de nouveaux antigènes, ce qui conduit à l'élimination de l'antigène exogène ou au développement d'un phénomène pathologique en cas de stimulation chronique.

## Cellules de Langerhans et infections virales

### Cellules de Langerhans et virus de l'immunodéficience humaine

Le VIH provoque une maladie infectieuse chronique évoluant sur de

Tableau I			
CARACTÉRISTIQUES DES CELLULES DE LANGERHANS (CL) CD1a <sup>+</sup> DE LA PEAU ET DES MUQUEUSES BUCCALES ET GÉNITALES NORMALES			
Épithélium	% CL intra-épithéliales	Densité/mm <sup>2</sup>	Dendrites
Peau	2-4 %	400-1 000	nombreuses et longues
Muqueuse orale	5 %	890	rare et courtes
Muqueuse col utérin			
- Exocol	1-3 %	33-68	1-3
- Endocol	< 1 %	33-52	plusieurs
- Zone de transition	< 1 %	14-20	nombreuses, longues et hétérogènes

nombreuses années. Il se réplique dans les cellules du système immunitaire exprimant son principal récepteur spécifique, la molécule CD4: lymphocytes T CD4<sup>+</sup>, monocytes et macrophages, microglie et cellules dendritiques dont les cellules de Langerhans. Après son entrée dans l'organisme, le VIH gagne par voie sanguine ou lymphatique les ganglions où il infecte de nouvelles cellules CD4<sup>+</sup>, avec production intense de particules virales. Après la phase de primo-infection survient une phase asymptomatique au cours de laquelle les lymphocytes T CD4<sup>+</sup> sont détruits, ce qui affaiblit l'efficacité des réactions cytotoxiques. L'intervention des cellules de Langerhans semble primordiale dans l'infection par le VIH, tant au niveau de l'épiderme que des muqueuses orales ou génitales (*m/s n° 5, vol. 12, p. 662*).

Dans l'épiderme normal de sujets séropositifs, on constate une réduction du nombre de cellules de Langerhans [9]. Par microscopie électronique, des particules virales sont décelables au voisinage de leur membrane, au sein de l'épiderme sain. On peut observer des bourgeonnements viraux à la surface des cellules de Langerhans isolées de peau saine et une réduction de la densité d'expression des antigènes CD4 sur leur membrane. Les antigènes du VIH sont détectés dans des biopsies de peau saine de sujets séropositifs par immunohistochimie et l'ADN proviral a été mis en évidence par RT-PCR dans des cellules de Lange-

rhans; il faut noter, cependant, que peu de cellules sont infectées (environ 1 %) et que le nombre de copies du génome viral (100 à 3000 pour 10<sup>5</sup> cellules de Langerhans) est faible [10, 11].

Le VIH ou les protéines virales p17 et/ou p24 sont présents dans les muqueuses; ils ont été détectés dans la muqueuse anale de sujets séropositifs ainsi que dans les sécrétions cervico-vaginales de femmes infectées. Le VIH a également été décelé dans différentes localisations oro-pharyngées (cellules épithéliales de gencives, végétations adénoïdes) [12]. Expérimentalement, chez le singe macaque rhésus inoculé par voie intravaginale avec le virus simien (SIV), les premières cellules infectées sont nombreuses dans la lamina propria, à proximité de l'épithélium. Ces cellules sont présentes dans les épithéliums stratifiés du vagin et de l'exocol ainsi que dans l'épithélium simple de l'endocol [13]. La répllication du VIH dans les cellules dendritiques dépend de l'association de ces cellules avec les lymphocytes T CD4<sup>+</sup>/mémoire [14], situation que l'on rencontre aussi dans le tissu conjonctif dermique (*m/s n° 11, vol. 10, p. 1178*) [15].

D'une manière générale, l'infection des muqueuses par le VIH entraîne, dans les stades précoces de la maladie, une augmentation du nombre de cellules de Langerhans à la fois dans l'épithélium et le stroma puis, souvent, une forte réduction de leur nombre dans les stades avan-

cés, liée à la diminution des lymphocytes CD4.

Des études *in vitro* ont permis de montrer que les cellules de Langerhans épidermiques isolées de sujets sains peuvent fixer les molécules gp120 et gp160 du VIH sur un site membranaire différent du récepteur CD4. Ces cellules peuvent également être infectées par le virus purifié ou par coculture avec des cellules infectées: le virus peut se fixer et pénétrer à l'intérieur des cellules de Langerhans par endocytose [16]. Ces cellules sont sensibles au VIH, indépendamment de l'intégrité de la molécule CD4, et produisent des particules virales mûres et des bourgeonnements sur leur membrane plasmique. Les cellules de Langerhans émigrant spontanément d'explants de peau où l'intégrité de la molécule CD4 est préservée peuvent aussi être infectées par des suspensions virales [17]. *In vitro*, les précurseurs de ces cellules (cellules CD34<sup>+</sup>) sont aussi les cibles du VIH mais la répllication virale n'est possible qu'après induction de la différenciation cellulaire. De plus, ces cellules peuvent réinfecter des cellules myéloïdes. Plusieurs molécules pourraient être impliquées dans la pénétration du VIH dans les cellules de Langerhans. Outre le CD4, on a décrit récemment des co-récepteurs membranaires du VIH, dont les récepteurs de chimiokines CXCR4 et CCR5 (*m/s n° 3, vol. 12, p. 423; n° 10, vol. 12, p. 1185; n° 4, vol. 13, p. 613*) [18-21] mais leur expression par les cellules de Langerhans n'a pas été rapportée.

Les expériences *in vivo* chez l'animal ont permis de suivre le début de l'infection et l'évolution de la maladie. Après inoculation de virus purifié de l'immunodéficience simienne (VIS) à des singes, on détecte des signes d'infection au niveau des cellules de Langerhans et des macrophages de la peau, des muqueuses génitales ou oropharyngées [22]. Chez les souris infectées par le VIH, le nombre de cellules de Langerhans, leur morphologie, l'expression de molécules HLA de classe II et la capacité de présentation de l'antigène sont comparables à ceux des souris non infectées. Si des souris transgéniques expriment le gène *LTR* du VIH, ce gène est préférentiellement retrouvé dans les cellules

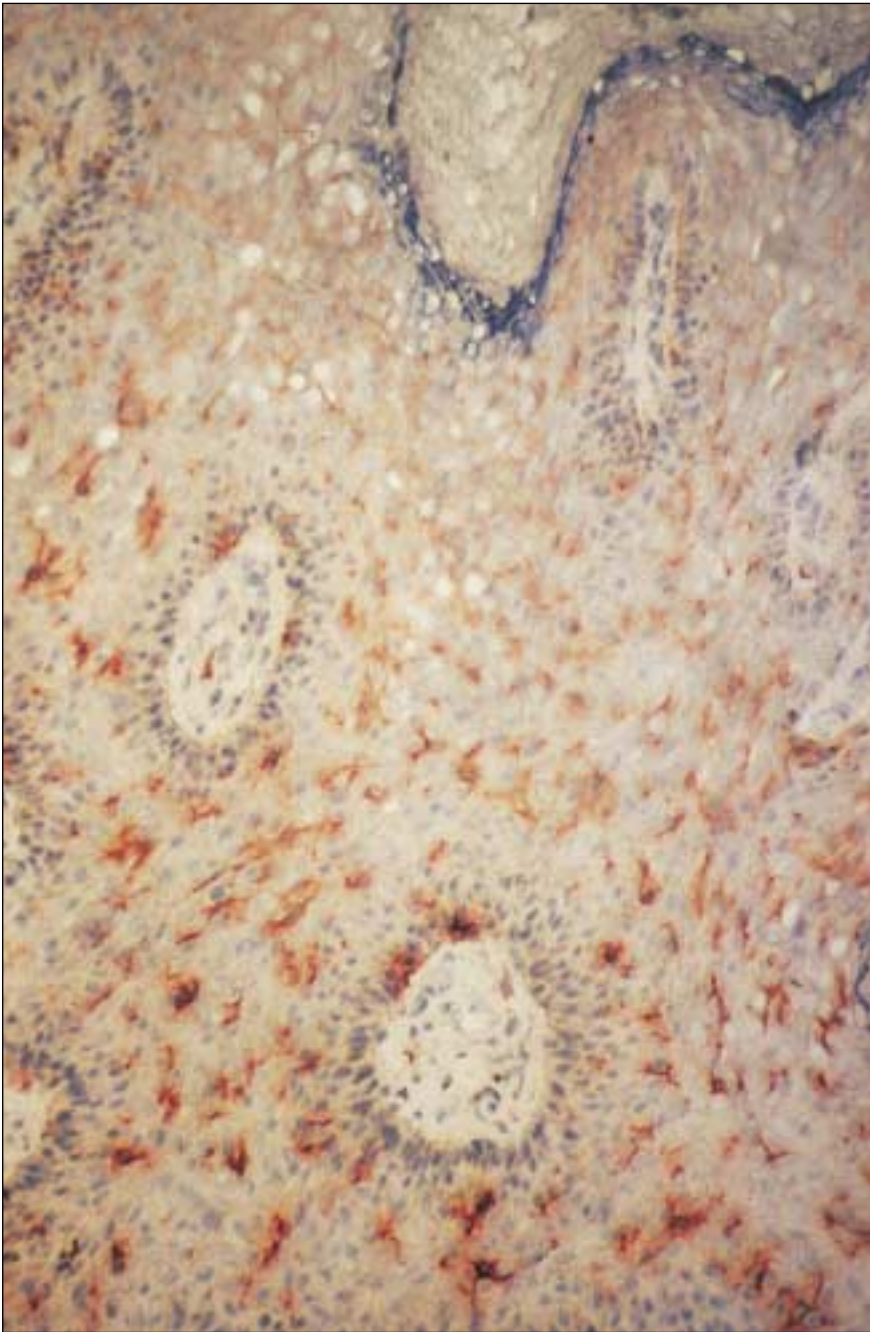


Figure 2. **Lésion génitale à papillomavirus humain.** La répartition et la morphologie des cellules de Langerhans (CD1a<sup>+</sup>) sont modifiées, notamment dans les couches supérieures de l'épithélium, lieu de répllication du virus. Les cellules de Langerhans quittent le compartiment épithélial pour gagner les ganglions lymphatiques proximaux où leur rôle est de présenter aux lymphocytes T les antigènes induits par le virus.

de Langerhans. De plus, ce gène peut être activé par les UV ou l'application topique d'allergènes. Un modèle particulièrement intéressant, proche de ce qui se passe chez l'homme, est celui du chat qui peut être infecté par le virus de l'immuno-

déficience féline (VIF) [23]. L'infection des cellules de Langerhans épidermiques du chat a été obtenue après inoculation de l'animal par le virus VIF ou, *in vitro*, à partir des cellules de Langerhans normales isolées de l'épiderme du chat.

Chez l'homme, plusieurs facteurs pourraient favoriser le développement de l'infection par le VIH et son évolution, en particulier la toxicomanie par voie intraveineuse avec échanges de seringues et réinfections, les maladies vénériennes pré-existantes et l'homosexualité. Les sujets porteurs de VIH sont exposés à des infections opportunistes, notamment mycoses, infections bactériennes et virales. C'est ainsi que les infections par les virus de l'herpès ou les HPV sont fréquentes, provoquant des lésions évoluant souvent vers des cancers.

### Cellules de Langerhans et papillomavirus

Dans les infections à HPV, les proliférations cutanées et muqueuses sont le plus souvent bénignes et peuvent persister longtemps mais, généralement, régressent spontanément avec ou sans traitement. Le virus se multiplie dans les cellules épithéliales (figure 2). Selon l'hypothèse la plus vraisemblable [24], il pénètre dans la couche basale par suite de micro-lésions et commence à s'y répliquer; la maturation des particules virales a lieu dans les couches intermédiaires et leur libération se fait dans les couches supérieures. Certaines lésions peuvent évoluer vers la pré-malignité et la malignité. Les lésions à HPV se caractérisent par la présence d'une réaction d'immunité cellulaire locale plus ou moins intense selon leur localisation, leur ancienneté ou leur degré de malignité, notamment au niveau de la peau, de la bouche ou des muqueuses génitales, et en fonction de l'état immunitaire de l'hôte [25, 26]. Dans ces lésions, les cellules dendritiques et, en particulier, les cellules de Langerhans jouent un rôle prépondérant dans la défense de l'hôte contre l'infection et dans l'évolution des cellules infectées vers la cancérisation. Parmi la centaine de types de HPV reconnus, certains sont bénins, induisant des lésions plus ou moins persistantes sur la peau ou sur les muqueuses; d'autres, surtout les types 16 et 18, sont dits à haut risque car ils peuvent être associés à des cancers et sont présents dans les lignées cellulaires dérivées de ces lésions [24].

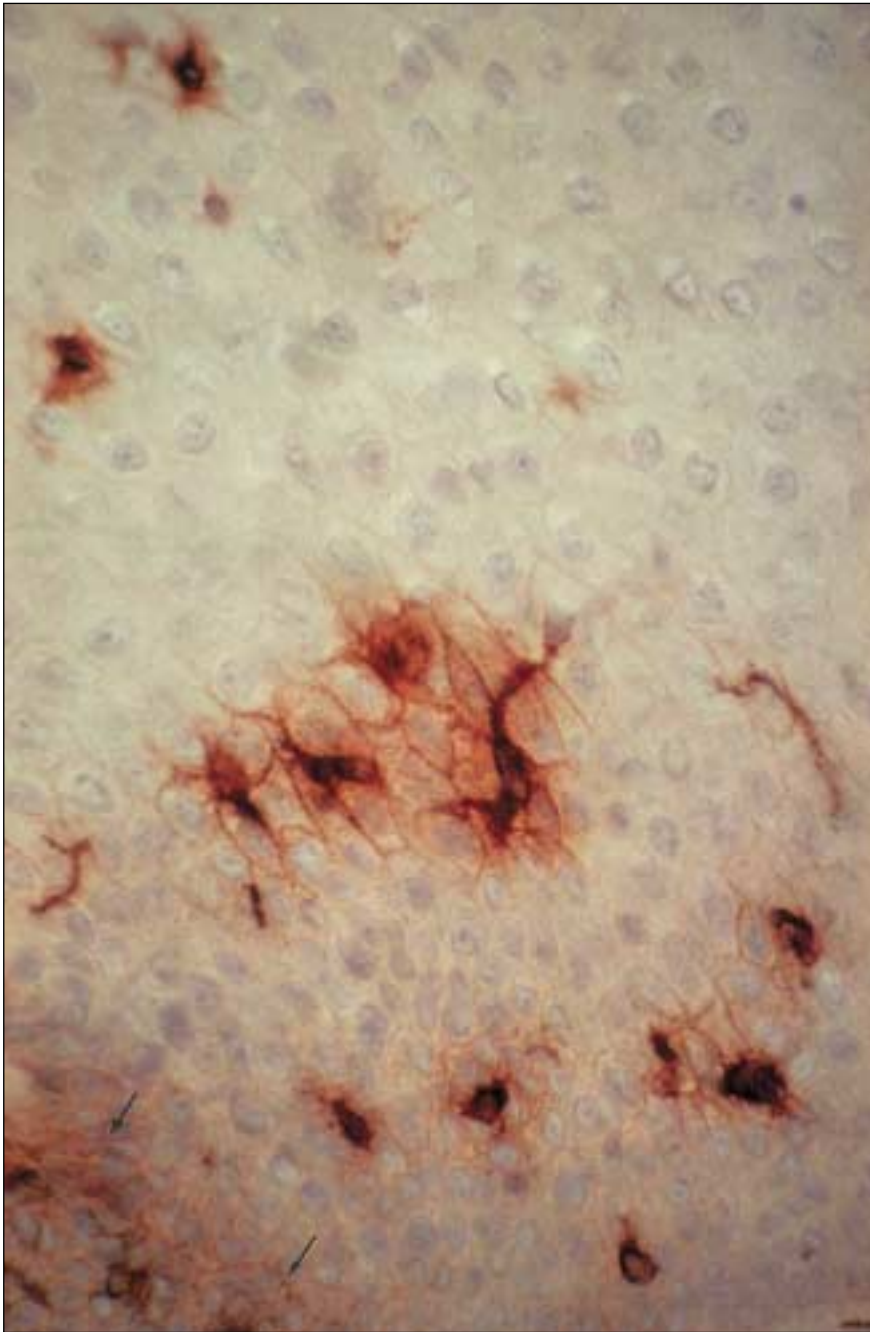


Figure 3. **Expression intense d'antigènes HLA-DR par des cellules de Langerhans dans une lésion à papillomavirus humain.** L'expression des molécules HLA de classe II confère à ces cellules leur fonction de cellule présentatrice de l'antigène aux lymphocytes T CD4<sup>+</sup>. Quelques cellules épithéliales (indiquées par une flèche) peuvent aussi exprimer l'antigène DR, sous l'influence de la réaction inflammatoire locale (production d'interféron  $\gamma$  par des lymphocytes T activés).

Dans les proliférations bénignes cutanées ou muqueuses et persistantes, la réaction inflammatoire est, le plus souvent, faible au niveau cutané, plus intense au niveau des muqueuses [25, 26]. Chez les immunodéprimés,

l'infiltrat cutané est généralement réduit [26, 27]. Toutes les lésions contiennent des lymphocytes T CD4<sup>+</sup> et CD8<sup>+</sup>, de rares cellules de Langerhans et des cellules NK (*natural killer*). Les cellules T CD8<sup>+</sup> prédomi-

nent dans les lésions muqueuses alors qu'il n'y a pas prédominance d'un sous-type lymphocytaire dans les lésions cutanées. Les cellules B et NK [28, 29] sont rares et limitées aux lésions muqueuses. Dans la plupart des cas, le nombre de cellules de Langerhans diminue considérablement et certaines cellules ont une morphologie altérée avec perte de dendrites. Cependant, dans des papillomes oraux, on a rapporté une forte densité de lymphocytes T CD4<sup>+</sup> et de cellules de Langerhans dans l'épithélium tandis que les lymphocytes T CD8<sup>+</sup> s'accumulent dans le stroma [2]. Les cellules de Langerhans sont le plus souvent localisées au niveau de la couche basale, et parfois leurs dendrites traversent la membrane basale; elles sont nombreuses dans le stroma et peuvent surexprimer certains antigènes tels que le CD4 dans les cancers du col utérin, mais ni particule virale, ni antigène viral n'ont été identifiés dans les cellules de Langerhans. Dans les lésions cutanées en voie de régression, l'infiltrat inflammatoire est intense et l'on observe parfois l'apposition des lymphocytes T et des cellules de Langerhans [30].

Dans les tumeurs cutanées à HPV (carcinomes basocellulaires ou carcinomes spinocellulaires), le nombre de cellules de Langerhans dans l'épithélium périlésionnel est très variable; les cellules de Langerhans intratumorales perdent souvent leurs dendrites [26, 31]. Dans les néoplasies cervicales et les tumeurs orales, le nombre de cellules de Langerhans et de cellules T CD8<sup>+</sup> augmente dans l'épithélium et celui des macrophages augmente dans le stroma [2, 25].

Les altérations phénotypiques des cellules de Langerhans des lésions épithéliales bénignes ou cancéreuses à HPV semblent directement liées aux remaniements importants de leur environnement qui peuvent contribuer à leur migration dans le stroma et les ganglions. Sous l'effet de l'infection, les cellules épithéliales subissent des changements d'expression des principaux marqueurs de différenciation (cytokératines, involucrine, profilaggrine-filaggrine) [32], une réduction d'expression des antigènes HLA de classe I et une sur-expression, surtout dans les lésions cancéreuses, de certains oncogènes

cellulaires comme *c-MYC*, *Ha-RAS* et *P53*. Dans les tumeurs, l'accélération de la prolifération cellulaire est due au dérèglement d'enzymes dont des kinases. En se liant aux oncogènes viraux, les produits des gènes supprimeurs de tumeurs *p53* (lié à *E6*) et *Rb* (lié à *E7*) peuvent influencer cycle cellulaire et transcription virale. En outre, la production de cytokines [6] par les cellules épithéliales ( $\text{TNF}\alpha$ ,  $\text{IL-1}$ ) ou inflammatoires (interféron  $\gamma$ ) varie considérablement et peut influencer sur la migration des cellules de Langerhans [7, 8]. Sous l'effet des cytokines pro-inflammatoires (interféron  $\gamma$ ,  $\text{TNF}\alpha$ ), les cellules épithéliales basales peuvent exprimer des antigènes membranaires (*HLA-DR*, *CD54*) mais cela ne leur confère pas la capacité de fonctionner comme cellules présentatrices d'antigènes au cours de l'infection (figure 3).

Dans le processus de cancérisation lié aux HPV, de nombreux co-facteurs peuvent intervenir pour modifier le rôle de sentinelles des cellules de Langerhans. Les déficits immunitaires innés ou acquis chez certains sujets (greffés d'organe, porteurs d'épidermodysplasie verruciforme, infection par le VIH, cancéreux), ou encore des prédispositions génétiques, représentent un risque accru d'infections à HPV et de lésions cancéreuses cutanées ou muqueuses. Au cours de l'infection par le VIH, la réduction du nombre des lymphocytes T  $\text{CD4}$  est nettement associée à la détection d'ADN de HPV. La transcription des oncogènes viraux *E6-E7* est aussi un risque potentiel d'évolution vers un cancer. Les modulations des quantités d' $\text{IL-1}$  et de  $\text{TNF}\alpha$  peuvent contribuer à réduire ou à augmenter la transcription du génome de HPV. Dans les cancers cutanés, les UV ont un rôle mutagène en provoquant des mutations du gène *P53*, et un rôle immunosuppresseur en réduisant le nombre des cellules de Langerhans et en altérant leur fonction de cellules présentatrices d'antigènes. Au niveau des muqueuses orales et du col utérin, la nicotine liée au tabagisme a un effet néfaste sur l'épithélium par la réduction du nombre de cellules T  $\text{CD4}^+$  [33]. Les hormones sexuelles aussi modifient la réponse de l'épithélium ; elles augmentent les risques d'infection et

favorisent la transformation en cellules cancéreuses [33] mais les mécanismes d'action restent à préciser. La déplétion des épithéliums en cellules de Langerhans est directement responsable d'un déficit immunitaire local et accompagne souvent un phénomène de tolérance [34].

### Cellules de Langerhans et virus *Herpes*

Les virus *Herpes simplex*, HSV1 et HSV2 sont responsables d'infections qui surviennent chez l'enfant au niveau de la peau ou des muqueuses orales ou génitales puis réapparaissent chez l'adulte au même endroit que l'infection primaire [35]. La cavité orale est le site le plus fréquent d'infection primaire par HSV1 tandis que les muqueuses génitales sont le siège d'infection par HSV2. Ces virus induisent des vésicules intra-épithéliales contenant beaucoup de virions, des débris cellulaires, des cellules géantes multinucléées et des cellules inflammatoires. La réaction locale constituée de macrophages, de cellules de Langerhans, de cellules NK et de lymphocytes T joue un rôle primordial pour éliminer les cellules infectées ou laisser persister le virus. Au début de l'infection, la densité des cellules de Langerhans augmente dans l'épithélium au site d'agression et elles synthétisent de l' $\text{IL-1}\beta$  et du  $\text{TNF}\alpha$ . Le mécanisme de latence a été bien défini : le virus HSV infecte les cellules épithéliales ; quand la particule virale a perdu son enveloppe, le génome entouré de sa capsid peut remonter le long de l'axone jusqu'au noyau du neurone localisé dans le ganglion sensitif où il reste à l'état latent sans se multiplier. Dans ce cas, les lymphocytes T n'ont pas accès aux antigènes viraux puisqu'ils ne sont pas produits. Lorsque le neurone est activé par certains stimulus (UV, chaleur, stress, traumatisme local, changements hormonaux), protéines et particules virales sont alors produites et ces dernières quittent le neurone par les dendrites jusqu'aux cellules épithéliales qui sont alors réinfectées [36].

Chez l'homme, la réponse immunitaire locale et la production d'interféron  $\gamma$  par les lymphocytes T activés sont importantes après la primo-infection ; elles sont réduites avant la

phase de réactivation des lésions. Chez les sujets ayant des déficits immunitaires, innés ou acquis, le risque de récurrence est beaucoup plus important que chez les sujets immunocompétents [36].

*In vivo*, chez la souris, le virus HSV1 pénètre dans les cellules de Langerhans en se fixant initialement à la surface cellulaire sur des protéoglycannes par l'intermédiaire de glycoprotéines d'enveloppe *gB* et *gD* ; les récepteurs des FGF de forte et faible affinité seraient impliqués dans cette liaison. Puis, la particule virale est phagocytée par les cellules de Langerhans (où des antigènes viraux sont décelables) et transportée rapidement dans les ganglions pour induire les réponses des lymphocytes T [37]. Sous l'effet de l'infection par HSV, les cellules de Langerhans produisent de l' $\text{IL1}\beta$  et du  $\text{TNF}\alpha$  [38]. Si les souris sont irradiées avec une faible dose d'UVB 2 à 7 jours avant l'injection par voie sous-cutanée de virus infectieux, le rappel avec du virus inactivé diminue la réaction d'hypersensibilité retardée [36]. L'emploi d'écran solaire empêche l'immunosuppression locale. Cela peut être démontré *in vitro* où la protection d'explants cutanés par utilisation d'écrans solaires empêche l'effet inhibiteur des UV sur la fonction allostimulante des cellules de Langerhans vis-à-vis des lymphocytes T [39]. Plus généralement, les UV et, en particulier, les UVB ont des effets immunosuppresseurs locaux et systémiques. Ils entraînent la migration des cellules de Langerhans et l'altération de leur capacité fonctionnelle de stimuler les lymphocytes T, et diminuent les réactions d'hypersensibilité de contact. *In vitro*, les cellules de Langerhans conservent la propriété de présenter les antigènes viraux aux cellules T ; elles peuvent aussi être infectées *in vitro* mais la multiplication du virus n'a pas lieu. Au niveau des muqueuses génitales, l'infection des souris par le virus HSV2 se traduit localement par une augmentation du nombre des cellules de Langerhans  $\text{HLA DR}^+$  et des cellules T  $\text{CD8}^+$  dans l'épithélium et par la présence de virions entre 1 et 5 jours après l'inoculation. Dans le stroma, se trouvent des cellules T  $\text{CD8}^+$ , des cellules plasmocytaires, des nodules lymphoïdes et des cellules

de Langerhans avec des dendrites très développés. Les cellules de Langerhans sont souvent accolées à des lymphocytes T.

## Perspectives

On assiste à des avancées prometteuses dans les traitements visant à freiner le développement de l'infection chronique liée au VIH, à empêcher le processus de cancérisation lié aux HPV et HSV, à éviter l'apparition de maladies opportunistes à HPV et HSV chez les sujets ayant un déficit immunitaire inné ou acquis. Des efforts considérables portent sur la recherche de vaccins peptidiques utilisables à titre préventif ou curatif qui permettraient l'acquisition d'anticorps protecteurs, ou encore de vaccins stimulant l'immunité cellulaire grâce auxquels, notamment, les cellules de Langerhans pourraient intervenir comme cellules présentatrices d'antigènes. La stimulation de cellules précurseurs des cellules dendritiques, en particulier par l'introduction du gène *GM-CSF*, pourrait représenter une voie d'approche pour éliminer des cellules infectées ou des cellules cancéreuses [40]. Une réponse immune antitumorale dépend sans doute de l'équilibre subtil de médiateurs solubles aux effets stimulateurs ou inhibiteurs sur d'autres cellules. Ainsi, la production d'IL-10 par les cellules inflammatoires pourrait jouer un rôle dans le développement de certaines tumeurs tandis que, dans certains cas, l'introduction du gène *IL-10* conduit au rejet des cellules tumorales. En ce qui concerne le VIH, il est nécessaire de trouver des modèles tissulaires *in vitro* en utilisant des isolats bien caractérisés [41].

## Conclusions

Les cellules de Langerhans sont les cellules dendritiques des épithéliums (peau et muqueuses); elles jouent un rôle important dans les réactions immunitaires, en particulier après certaines infections virales (VIH, HPV et HSV). Ces cellules, caractérisées essentiellement par l'antigène CD1a, ont une localisation commune. Les muqueuses orales et génitales normales se distinguent de la peau normale par l'absence de couche cornée

protectrice et le fait qu'elles contiennent des lymphocytes T.

Chez l'homme, la peau est le site privilégié d'infection par HSV et les types non oncogènes de HPV, tandis que les muqueuses orales ou génitales sont sensibles au VIH, HSV et HPV, en particulier les types oncogènes 16 et 18. Le mode d'entrée des virus est différent selon les épithéliums infectés: HPV et HSV pénètrent dans l'épiderme vraisemblablement par effraction de la couche cornée alors que les muqueuses ne présentent pas de barrière aux trois infections virales. Les cellules cibles sont les cellules épithéliales pour HSV et HPV, les lymphocytes T et les cellules de Langerhans pour VIH. Les cellules de Langerhans des épithéliums peuvent être infectées par VIH et HSV tandis qu'on n'y a jamais trouvé de HPV. En ce qui concerne VIH et HSV, le transport des particules virales aux ganglions, qu'elles soient entières ou qu'elles aient partiellement perdu certains antigènes viraux, se fait probablement par l'intermédiaire des cellules de Langerhans. Quant aux HPV, on ignore encore quelles en sont les cellules-réservoirs potentiels. L'environnement des cellules de Langerhans joue également un rôle fondamental dans la défense de l'organisme contre l'infection par la présence de molécules membranaires, de récepteurs, d'immunoglobulines, de molécules accessoires et de signaux divers, la production de cytokines par les cellules épithéliales ou inflammatoires. La disparition locale des cellules de Langerhans au cours des infections à VIH, HPV et HSV semble liée aux modifications subies par ces cellules et reste à ce jour inexplicquée ■

### Remerciements

Travail réalisé avec les aides de la Ligue Française de Lutte contre le Cancer, Comité du Rhône.

### RÉFÉRENCES

1. Schmitt D. La cellule de Langerhans: cellule dendritique de l'épiderme et des muqueuses. *Med Sci* 1989; 5: 103-11.
2. Becker J, Behem J, Löning T, Reichart P, Geerlings H. Quantitative analysis of immunocompetent cells in human normal oral

and uterine cervical mucosa, oral papillomas and leukoplakias. *Arch Oral Biol* 1985; 30: 257-64.

3. Van Loon LAJ, Krieg SR, Davidson CL, Bos JD. Quantification and distribution of lymphocyte subsets and Langerhans cells in normal human oral mucosa and skin. *J Oral Pathol Med* 1989; 18: 197-201.
4. Cruschley AT, Williams DM, Farthing PM, Speight PM, Lesch CA, Squier CA. Langerhans cell density in normal human oral mucosa and skin: relationship to age, smoking and alcohol consumption. *J Oral Pathol Med* 1994; 23: 55-9.
5. Caux C, Banchereau J. *In vitro* regulation of dendritic cell development and function. In: Whetton AD, Gordon J, eds. *Blood cell biochemistry: hematopoietic cell growth factors and their receptors*. New York: Plenum Press, 1996; 7: 263-301.
6. Barrett AW, Ross DA, Goodacre JA. Purified human oral mucosal Langerhans cells function as accessory cells *in vitro*. *Clin Exp Immunol* 1993; 92: 158-63.
7. Jonuleit H, Knop J, Enk AH. Cytokines and their effects on maturation, differentiation and migration of dendritic cells. *Arch Dermatol Res* 1996; 289: 1-8.
8. Cumberbatch M, Dearman RJ, Kimber I. Interleukin 1 $\beta$  and the stimulation of Langerhans cell migration: comparisons with tumor necrosis factor  $\alpha$ . *Arch Dermatol Res* 1997; 289: 277-84.
9. Belsito DV, Sanchez MR, Baer RL, Valentine F, Thorbecke GJ. Reduced Langerhans' cell Ia antigen and ATPase activity in patients with AIDS. *N Engl J Med* 1984; 310: 1279-82.
10. Zambruno G, Mori L, Marconi A, Mongiardo N, de Rienzo B, Bertazzoni U, Giannetti A. Detection of HIV-1 in epidermal Langerhans cells of HIV-infected patients using the polymerase chain reaction. *J Invest Dermatol* 1991; 96: 979-82.
11. Embretson JE, Zupancic M, Ribas JL, Burke AP, Racz P, Tenner-Racz K, Haase AT. Massive covert infection of helper T lymphocytes and macrophages by HIV during the incubation period of AIDS. *Nature* 1993; 362: 359-62.
12. Frankel SS, Wenig BM, Burke AP, Mannan P, Thompson LDR, Abbondanzo SL, Nelson AM, Pope M, Steinman RM. Replication of HIV-1 in dendritic cell-derived syncytia at the mucosal surface of the adenoid. *Science* 1996; 272: 115-7.
13. Spira AI, Marx PA, Patterson BK, Mahoney J, Koup RA, Wolinsky SM, Ho DD. Cellular targets of infection and route of viral dissemination after an intravaginal inoculation of simian immunodeficiency virus into Rhesus macaques. *J Exp Med* 1996; 183: 215-25.
14. Pope M, Gezelter S, Gallo N, Hoffman LH, Steinman RM. Low levels of HIV-1 infection in cutaneous dendritic cells promote extensive viral replication upon binding to memory CD4<sup>+</sup> T cells. *J Exp Med* 1995; 182: 158-71.

## RÉFÉRENCES

15. Cameron P, Pope M, Granelli-Piperno A, Steinman RM. Dendritic cells and the replication of HIV-1. *J Leukoc Biol* 1996; 59: 158-71.
16. Dezutter-Dambuyant C, Schmitt DA, Dusserre N, Hanau D, Kolbe HVJ, Kieny MP, Gazzolo L, Macé K, Pasquali JL, Olivier R, Schmitt D. Trypsin-resistant gp 120 receptors are upregulated on short-term cultured human epidermal Langerhans cells. *Res Virol* 1991; 142: 129-38.
17. Dusserre N, Dezutter-Dambuyant C, Mallet F, Delorme P, Philit F, Ebesrold A, Desgranges C, Thivolet J, Schmitt D. *In vitro* HIV-1 entry and replication in Langerhans cells may clarify the HIV-1 genome detection by PCR in epidermis of seropositive patients. *J Invest Dermatol* 1992; 99: 99S-102S.
18. Alkhatib G, Combadiere C, Broder CC, Feng Y, Kennedy PE, Murphy PM, Berger EA. CC-CKR5: a RANTES, MIP-1 $\alpha$ , MIP-1 $\beta$  receptor as a fusion cofactor for macrophage-tropic HIV-1. *Science* 1996; 272: 1955-8.
19. Deng H, Liu R, Ellmeier W, Choe S, Unutmaz D, Burkhart M, Di Marzio P, Marmor S, Sutton RE, Hill CM, Davis CB, Peiper SC, Schall TJ, Littman DR, Landau NR. Identification of a major co-receptor for primary isolates of HIV-1. *Nature* 1996; 381: 661-66.
20. Dragic T, Litwin V, Allaway GP, Martin SR, Huang Y, Nagashima KA, Cayanan C, Maddon PJ, Koup RA, Moore JP, Paxton WA. HIV-1 entry in CD4<sup>+</sup> cells is mediated by the chemokine receptor CC-CKR-5. *Nature* 1996; 381: 667-73.
21. Moore JP, Trkola A, Dragic T. Co-receptors for HIV-1 entry. *Curr Opin Immunol* 1997; 9: 551-62.
22. Miller CJ, Vogel P, Alexander NJ, Sutjipto S, Hendricks AG, Marx PA. Localization of SIV in the genital tract of chronically infected female Rhesus macaques. *Am J Pathol* 1992; 141: 655-60.
23. Moench TR, Whaley KJ, Mandrell TD, Bishop BD, Witt CJ, Cone RA. The cat/feline immunodeficiency virus model for trans mucosal transmission of AIDS: monoxynol-9 contraceptive jelly blocks transmission by an infected cell inoculum. *AIDS* 1993; 7: 797-802.
24. Monsonog J. Papillomavirus et cancer du col de l'utérus. *Med Sci* 1996; 12: 733-44.
25. Viac J, Guérin-Reverchon I, Chardonnet Y, Brémond A. Langerhans cells and epithelial cell modifications in cervical intraepithelial neoplasia: correlation with human papillomavirus infection. *Immunobiology* 1990; 180: 328-38.
26. Viac J, Chardonnet Y, Chignol MC, Schmitt D. Papilloma viruses, warts, carcinoma and Langerhans cells. *In vivo* 1993; 7: 207-12.
27. Viac J, Chardonnet Y, Euvrard S, Chignol MC, Thivolet J. Langerhans cells, inflammation markers and human papillomavirus infections in benign and malignant epithelial tumors from transplant recipients. *J Dermatol* 1992; 19: 67-77.
28. Coleman N, Birley HDL, Renton AM, Hanna NF, Ryait BK, Byrne M, Taylor-Robinson D, Stanley MA. Immunological events in regressing genital warts. *Am J Clin Pathol* 1994; 102: 768-74.
29. Malejczyk J, Malejczyk M, Majewski S, Orth G, Jablonska S. NK-cell activity in patients with HPV 16-associated anogenital tumors: defective recognition of HPV 16-harboring keratinocytes and restricted unresponsiveness to immunostimulatory cytokines. *Int J Cancer* 1993; 54: 917-21.
30. Tagami H, Oguchi M, Ofuji S. Immunological aspects of wart regression with special reference to regression phenomenon of numerous flat warts. An experiment on tumor immunity in man by nature. *J Dermatol* 1983; 10: 1-12.
31. Jackson M, Benton EC, Hunter JAA, Norval M. Local immune responses in cutaneous warts: an immunocytochemical study of Langerhans' cells, T cells and adhesion molecules. *Eur J Dermatol* 1994; 4: 399-404.
32. Serra V, Ramirez A, Marzo MC, Valcuende F, Lara C, Castells, Bonilla-Musoles F. Distribution of epithelial antigens in the human uterine cervix: a review. *Arch Gynecol Obstet* 1989; 246: 61-84.
33. Schneider A. Natural history of genital papillomavirus infections. *Intervirol* 1994; 37: 201-14.
34. Wilsem EJG, van Hoogstraten IMW, Breve J, Scheper RJ, Kraal G. Dendritic cells of the oral mucosa and the induction of oral tolerance. A local affair. *Immunology* 1994; 83: 128-32.
35. Miller CS. *Herpes simplex* virus and human papillomavirus infections of the oral cavity. *Semin Dermatol* 1994; 13: 108-17.
36. Norval M, El-Ghorr A, Garssen J, van Loveren H. The effects of ultraviolet light irradiation on viral infections. *Brit J Dermatol* 1994; 130: 693-700.
37. Sprecher E, Becker Y. Langerhans cell density and activity in mouse skin and lymph nodes affect herpes simplex type 1 (HSV-1) pathogenicity. *Arch Virol* 1989; 107: 191-205.
38. Sprecher E, Becker Y. Detection of IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$  and IL6 gene transcription by the polymerase chain reaction in keratinocytes, Langerhans cells and peritoneal exudate cells during infection with herpes simplex virus-1. *Arch Virol* 1992; 126: 253-69.
39. Davenport V, Morris JF, Chu AC. Immunologic protection afforded by sunscreens *in vitro*. *J Invest Dermatol* 1997; 108: 859-63.
40. Young JW, Inaba K. Dendritic cells as adjuvants for class I major histocompatibility complex-restricted antitumor immunity. *J Exp Med* 1996; 183: 7-11.
41. Soto-Ramirez LE, Renjifo B, McLane MF, Marlink R, O'Hara C, Sutthent R, Wasi C, Vithayasai P, Vithayasai V, Apichartpiakul C, Auwarakul P, Cruz VP, Chui DS, Osaathanondh R, Mayer K, Lee TH, Essex M. HIV-1 Langerhans' cell tropism associated with heterosexual transmission of HIV. *Science* 1996; 271: 1291-3.

## Summary

### Langerhans cells and viral infections

Langerhans cells (LC) are dendritic cells of normal squamous epithelia including skin, oral and genital mucosa. They play a crucial role in immune reactions, especially after viral infections such as human immune deficiency virus (HIV), papillomaviruses (HPV) and herpes simplex viruses (HSV1 and HSV2). LC are usually identified by their expression of CD1a antigen; they are mainly localized within basal and spinous epithelial layers. Normal mucosa differ from skin by the lack of horny layer and the presence of a high number of T lymphocytes in the epithelium. In human, skin is the preferential site of infection by HSV and by benign HPV types whereas oral and genital mucosa are very sensitive to HIV, HSV and oncogenic HPV types 16 and 18. It is now admitted that HSV and HPV penetrate into the skin through microtrauma whereas the virus route of entry is direct in mucosa. Target cells are epithelial cells for HPV and HSV and T cells for HIV. Epithelial LC can be infected by HIV and HSV and they further transport the complete virus or the virus genome to lymph nodes. Viral infections are responsible of drastic modifications of LC phenotype due to the changes in microenvironment and local production of cytokines from epithelial and/or inflammatory cells. For HIV, HSV and HPV, memory T cells are essential in controlling persisting infection in the host. LC contribute to the local immune reactions against the infected cells or tumoral cells derived from the infection. Their depletion and their migration into the stroma are common features to HIV, HPV and HSV infections which may account for a defect of the host immune response to the viruses. Vaccination with LC carrying specific antigens could be an appropriate approach to eliminate infected or tumoral cells derived from these three infections.

## TIRÉS À PART

J. Viac.