

La transmission du virus VIH-1 par les muqueuses orogénitales

L'infection par le VIH, agent du SIDA, se fait très fréquemment par voie muqueuse. Les ulcérations des muqueuses (micro-plaies, infections associées) sont sûrement un facteur de risque très important. Dans certains cas, cependant, la transmission semble pouvoir se faire à travers une muqueuse saine. Les cellules de Langerhans produisant du virus chez les malades atteints de SIDA et infectables *ex vivo*, sont des cibles potentielles du virus qui pourraient être responsables de cette contagion par l'intermédiaire d'une muqueuse normale.

Jean Thivolet
Daniel Schmitt

La transmission sexuelle du virus VIH, par des contacts surtout hétérosexuels dans les pays en voie de développement et surtout homosexuels dans les pays plus riches et plus développés d'Europe et d'Amérique du Nord, est d'ores et déjà la plus fréquente. Le contrôle du sang et de ses dérivés ainsi que les campagnes de prévention contre l'usage de seringues contaminées par les drogués visent à faire régresser peu à peu la transmission directe par le sang. Le SIDA évolue de plus en plus comme une maladie à transmission sexuelle dite aussi vénérienne. Il n'y a pas de doute dans la transmission du VIH lorsque le sang, qui le véhicule, est introduit directement au-delà de la barrière du revêtement épithélial jusque dans le compartiment vasculaire et sanguin, dans l'environnement des lymphocytes circulants. En revanche, on peut s'interroger sur les mécanismes réels de l'infection à travers les muqueuses. Peut-on se contenter de l'idée selon laquelle les VIH pénétreraient grâce à des plaies

des muqueuses ? A l'opposé, les virus peuvent-ils traverser une muqueuse intacte ? Cette mise au point ne cherche pas à réaliser une revue générale exhaustive. Elle exposera le contexte épidémiologique et virologique ainsi que les éléments de biologie cellulaire permettant d'expliquer la transmission muqueuse du VIH grâce à l'infection d'une population cellulaire propre aux épithéliums, les cellules de Langerhans.

Données épidémiologiques

Elles ont permis de préciser les grands modes de transmission : l'importance relative de la transmission directe par injection aux sujets de sang ou de dérivés de sang contaminé pour des raisons thérapeutiques ou accidentelles (seringues souillées, exceptionnellement plaies ou morsures) diminue actuellement en Amérique du Nord et en Europe au profit des transmissions sexuelles, homosexuelle et hétérosexuelle. La transmission hétérosexuelle est prédominante dans certains pays d'Afrique

ADRESSES

J. Thivolet : professeur de vénéréologie. D. Schmitt : directeur de recherche à l'Inserm. Clinique dermatologique et vénéréologique et Inserm U. 346, peau humaine et immunité, pavillon R, hôpital Edouard-Herriot, 69437 Lyon Cedex 03, France.

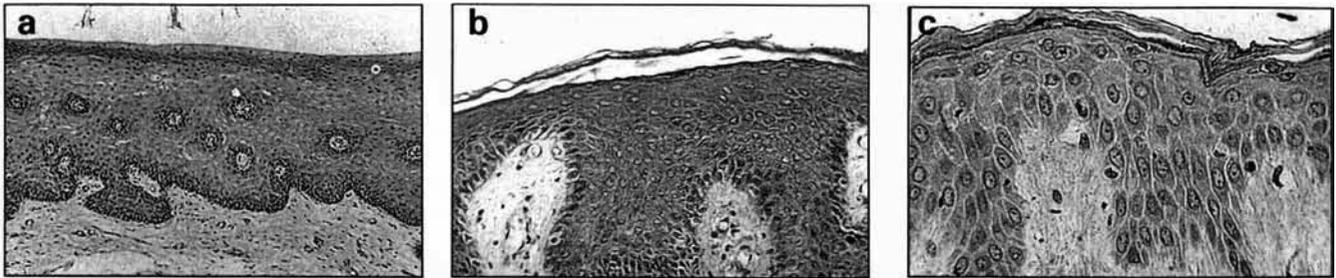


Figure 1. **Aspect histologique comparatif.** (a) Peau normale avec un épiderme comportant des assises de kératinocytes se différenciant peu à peu jusqu'à la couche superficielle dite couche cornée faite de cellules aplaties ayant perdu leurs noyaux ($\times 120$). (b) Épithélium de la verge après circoncision. Structure comparable à celle de l'épiderme, avec une couche cornée moins épaisse ($\times 90$). (c) Épithélium de la muqueuse buccale. Il n'y a pas de couche cornée. Les assises superficielles ont conservé leurs noyaux (phénomène de parakératose) ($\times 65$).

et des Caraïbes et pourrait le devenir partout [1]. La probabilité de transmission au partenaire non contaminé varie selon le type de relation sexuelle : 1 pour 100-500 pour un rapport anal passif, 1 pour 500-1000 pour la femme et 1 pour 1000-1500 pour l'homme dans un rapport vaginal. Il a pu être établi clairement que des rapports buccaux (*insertive or receptive fellatio*) peuvent être à l'origine de la contamination [2]. La même démonstration est très difficile à établir pour le baiser profond avec échange de salive qui n'est qu'exceptionnellement la seule pratique sexuelle. Outre le sang et ses dérivés, le VIH est présent dans le sperme, les sécrétions vaginales, le lait de femme, les exsudats variés. Dans la salive, le virus a pu être mis en évidence avec une faible fréquence et à des taux bas de particules infectieuses. La transmission mère-enfant, qui varie selon les pays, est un facteur important de contamination par voie sanguine à la fin de la grossesse et en période prénatale. L'enfant peut aussi être contaminé par l'allaitement maternel.

Dans une étude a été rapportée la transmission de l'enfant antérieurement contaminé par des transfusions sanguines à la mère. La salive infectée de l'enfant a pu transmettre le virus sur le sein irrité ou éraillé de la mère [3-5]. La transmission sexuelle semble influencée par la concentration du virus VIH chez le sujet contaminant et par l'état des voies génitales. Les pratiques sexuelles

entraînant des petites plaies semblent favoriser la contamination, notamment les rapports anaux.

Il en va de même des lésions des muqueuses liées aux autres maladies à transmission sexuelle dites MST. La fréquence des rapports et des partenaires augmente les risques. Néanmoins, il a été établi avec certitude qu'un seul rapport sexuel vaginal a suffi à contaminer certaines femmes [6]. D'autres co-facteurs ont été mis en avant et contribuent à expliquer les différences épidémiologiques très importantes relevées dans les divers pays du globe pour cette pandémie, mais les comportements sexuels jouent le rôle capital. Enfin, l'usage de préservatifs réduit considérablement le risque de transmission et la circoncision jouerait aussi un rôle protecteur relatif (peut-être par l'épaississement de l'épiderme du gland qu'elle entraîne avec une sensibilité réduite aux infections) (figure 1b).

Mécanisme de la transmission muqueuse

La transmission muqueuse n'est pas contestable à la lumière des données épidémiologiques et sa fréquence va en augmentant. Les mécanismes méritent donc d'être analysés avec précision, ce qui n'a pas été jusqu'ici la préoccupation majeure des spécialistes.

• L'hypothèse la plus simple est celle de la transmission sanguine directe grâce à des plaies des muqueuses,

comme cela se produit lors de la contamination de la mère saine par la tétée du nourrisson contaminé.

L'hypothèse des plaies a été adoptée d'emblée. Elle concorde avec l'importance de l'épidémie dans les « groupes à risques » d'homosexuels pratiquant des contacts sexuels traumatiques (sodomisation ou *fisting*) ou avec certains co-facteurs comme les MST provoquant des lésions génitales (prostituées en Afrique). Cette explication a-t-elle une valeur universelle ? On peut en douter devant l'augmentation régulière rapide des contaminations hétérosexuelles chez des sujets dont l'hygiène est bonne et dont les pratiques sexuelles sont pour l'essentiel ou la totalité les rapports vulvo-vaginaux et les rapports orogénitaux. Les fluides contaminants sont alors le sperme, les sécrétions vaginales et la salive [7]. Ces pratiques sexuelles sont atraumatiques et n'entraînent pas de plaies. La transmission par plaies microscopiques ne peut jamais être complètement exclue, mais elle est peu probable.

• La transmission à travers une muqueuse intacte mérite donc d'être envisagée.

Les muqueuses orogénitales (bouche, verge, vulve, vagin, anus) ne comportent pas en surface la couche cornée qui constitue une enveloppe protectrice, un véritable préservatif naturel à la surface de la peau (figure 1). Elles sont souvent infectées par des agents infectieux, virus et bactéries (dont les tréponèmes) sans porte d'entrée décelable.

RÉFÉRENCES

1. Blattner WA. HIV epidemiology : past, present, and future. *FASEB J* 1991 ; 5 : 2340-8.
2. Rozenbaum W, Gharakhanian S, Cardon B, Duval E, Coulaud JP. HIV transmission by oral sex. *Lancet* 1988 ; i : 1395.
3. Kuznetsova I. Breastfeeding infants infected mothers. *CEI : CDC AIDS Weekly*, 1990 ; 9-10.
4. Cocchi P, Cocchi C. Postnatal transmission of HIV infection. *Lancet* 1988 ; i : 482.
5. Centers for Disease Control. Apparent transmission of human T-lymphotropic virus type III/lymphadenopathy-associated from child to mother providing health care. *MMWR* 1986 ; 35 : 76-9.
6. Johnson AM, Petherick A, Davidson SH, *et al.* Transmission of HIV to heterosexual partners of infected men and woman. *AIDS* 1989 ; 3 : 367-72.
7. Levy JA, Greenspan D. HIV in saliva. *Lancet* 1988 ; ii : 1248.
8. Thivolet J, Schmitt D. *The Langerhans cell*. Paris : Inserm/John Libbey Eurotext, 1988, 500 p.
9. Schmitt D, Dezutter-Dambuyant C, Staquet MJ, Thivolet J. La cellule de Langerhans, cellule dendritique de l'épiderme et des muqueuses. *médecine/sciences* 1989 ; 5 : 103-11.
10. De Fraissinette A, Schmitt D, Thivolet J. Langerhans cells of human mucosa. *J Dermatol* 1989 ; 16 : 255-62.
11. Viac J, Chardonnet Y, Schmitt D. Cellules de Langerhans et col utérin. *Rech Gynéc* 1990 ; 2 : 265-70.
12. Kanitakis J, Escaich S, Trépo C, Thivolet J. Detection of human immunodeficiency virus-DNA and RNA in the skin of HIV-infected patients using the polymerase chain reaction. *J Invest Dermatol* 1991 ; 97 : 91-6.

La discussion actuelle à propos du SIDA a été engagée jadis de manière similaire à propos des syphilis primo-secondaires à porte d'entrée « inapparente » sans qu'il ait été possible de choisir entre le passage du tréponème à travers une muqueuse saine ou grâce à une plaie minuscule.

Dans le cas du VIH, l'hypothèse qui va être développée repose sur la contamination des cellules de Langerhans, cellules dendritiques réceptrices et présentatrices d'antigènes. Cette proposition sera étayée par les données classiques et récentes, ainsi que par des travaux personnels entrepris depuis cinq ans et arrivés, récemment, à des résultats très positifs.

Les cellules de Langerhans sont capables de fixer le VIH apporté par des monocytes infectés et de l'internaliser. Le VIH peut s'y répliquer et la cellule de Langerhans peut produire des virions rejetés à l'extérieur de la cellule.

Cellule de Langerhans et muqueuses

Cellule dendritique d'origine médullaire, cette cellule, décrite par Paul Langerhans en 1868, est présente dans l'épiderme (figures 2 et 3) et dans tous les épithéliums muqueux. Dans tous ces tissus, les cellules de Langerhans représentent un contingent cellulaire dont la densité est variable : de 200 cellules par mm² (plante des pieds) à 900 par mm² (muqueuses orale et génitale). Le rôle de cette cellule, véritable sentinelle de l'organisme, est de capturer les produits étrangers arrivant en contact avec les tissus de revêtement et, après migration jusque vers les ganglions proximaux, d'informer les lymphocytes CD4⁺ et d'induire ainsi une réponse immunitaire cellulaire T. Les cellules de Langerhans expriment sur leur membrane de nombreuses glycoprotéines de surface et, en particulier, les molécules HLA de classe I et de classe II, CD4, CD1a et molécules d'adhérence (figures 3 et 4) [8, 9].

La cellule de Langerhans est présente dans la plupart des épithéliums muqueux de l'organisme (bouche, nez, œsophage, rectum, vagin, col utérin, vessie, poumons) [10]. Les travaux sur la physiologie de ces cellules au niveau des muqueuses sont encore

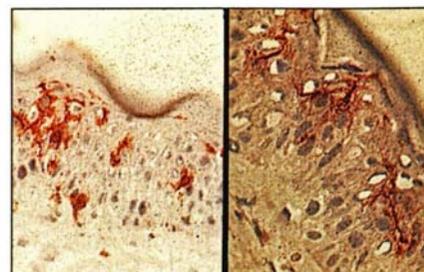


Figure 2. **Aspect des cellules de Langerhans dans la peau humaine, observées en coupe.** Noter l'aspect dendritique de ces cellules et leur présence directement sous la couche cornée. Elles sont identifiées par un anticorps monoclonal anti-CD1a et un conjugué enzymatique ($\times 250$ et $\times 400$).

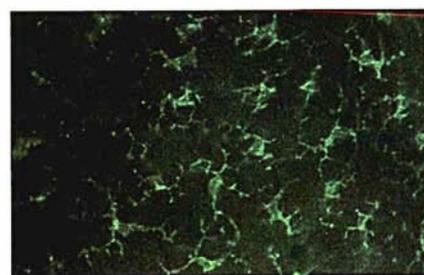


Figure 3. **Aspect des cellules de Langerhans dans la peau humaine normale, observées en plan et identifiées par immunomarquage en fluorescence** ($\times 250$).

le plus souvent descriptifs ; par exemple, la diminution du nombre des cellules de Langerhans dans les néoplasies cervicales est bien connue [11]. Les cellules de Langerhans des muqueuses sont en tout point comparables aux cellules de Langerhans de la peau en termes de structure, ultrastructure et phénotype.

Infection des cellules de Langerhans par VIH-1 in vivo

Détection de VIH-1 dans l'épiderme

Les premiers travaux sur les relations entre infection par le VIH et les cellules de Langerhans ont été publiés en 1984. A cette date a été décrite une disparition progressive des cellules de Langerhans de la peau des patients séropositifs au cours du développement de la maladie.



Figure 4. **Cellule de Langerhans isolée de l'épiderme humain normal.** Les molécules HLA-DR, qui jouent un rôle important dans la présentation antigénique, sont visualisées ici grâce à un immunomarquage au moyen de grains d'or colloïdal. La densité des sites antigéniques HLA-DR est très élevée. G = granules de Birbeck ($\times 19\ 000$).

Le génome de VIH-1 dans l'épiderme de patients séropositifs est détecté dans 40 % des cas grâce à la technique d'amplification génique [12, 13]. Des résultats contradictoires ont été publiés sur ce sujet [14]. La méthode de séparation de l'épiderme (méthode physico-chimique ou méthode physique pure par bulles de succion) peut expliquer les divergences des résultats publiés.

Détection de VIH-1 dans les cellules de Langerhans

A partir de 1987, plusieurs tra-

voux [15, 16] ont décrit, dans les cellules de Langerhans de l'épiderme cliniquement sain de patients séropositifs, des images de bourgeonnements membranaires ainsi que des particules virales libres dans les espaces intercellulaires compatibles avec les aspects de VIH-1. Les mêmes travaux rapportaient, en parallèle, la mise en évidence d'antigènes viraux dans l'épiderme par immunohistochimie et l'existence du génome viral par *Southern blot* à partir d'ADN extrait des prélèvements cutanés.

Cependant, ces résultats d'immunohistochimie n'ont pas été confirmés. A partir de 1988, nous avons confirmé l'existence de ces bourgeonnements viraux sur les cellules de Langerhans épidermiques [17, 18]. De plus, nous avons pu montrer que la densité des sites CD4 exprimés par ces mêmes cellules montrait des variations comparables à celles observées lors de l'infection de monocytes par VIH-1, c'est-à-dire une augmentation des sites dans les cas de pré-SIDA et leur très forte diminution CD4 dans ceux de SIDA en phase terminale.

Un travail récent a permis de montrer sans ambiguïté, par la technique de PCR, la présence du génome du VIH-1 sur des suspensions pratiquement pures de cellules de Langerhans provenant de patients séropositifs [19].

Enfin, chez les primates, le rétrovirus de type D du SIDA du singe rhésus a été mis en évidence dans les cellules épithéliales et les cellules de Langerhans de la muqueuse orale [20].

Infection des cellules de Langerhans par VIH-1 *ex vivo*

Infection des cellules dendritiques
Les cellules de Langerhans représentent une sous-population de cellules dendritiques localisées dans les épithéliums de revêtement et dont la fonction essentielle est la présentation antigénique aux lymphocytes CD4. Il existe d'autres cellules dendritiques que les cellules de Langerhans, notamment circulantes et ganglionnaires.

Dans ce dernier groupe ont pu être réalisées des expériences d'infection par VIH-1 [21, 22]. De plus, les cellules dendritiques folliculaires des ganglions sont infectables d'une façon indépendante de la molécule CD4.

Infection des cellules de Langerhans
Les cellules de Langerhans expriment, comme les lymphocytes T4, les molécules CD4, considérées comme molécules principales dans la fixation du VIH.

• Entre 1989 et 1991, nous avons pu montrer, grâce à l'utilisation de gp120 recombinante, que les cellules de Langerhans sont capables de fixer la protéine d'enveloppe de VIH-1 *ex*

RÉFÉRENCES

13. Dusserre N, Mallet F, Dezutter-Dambuyant C, *et al.* The *in vitro* HIV-1 entry into Langerhans cells may clarify the HIV-1 genome detection by PCR in epidermis of seropositive patients. Third international workshop on Langerhans cells, Dallas, 4-6 décembre 1991. *J Invest Dermatol* 1992 (sous presse).
14. Kalter DC, Greenhouse JJ, Orenstein JM, Schnittman SM, Gendelman HE, Meltzer MS. Epidermal Langerhans cells are not principal reservoirs of virus in HIV disease. *J Immunol* 1991 ; 146 : 3396-404.
15. Tschachler E, Groh V, Popovic M, *et al.* Epidermal Langerhans cells. A target for HTLV-III/LAV infection. *J Invest Dermatol* 1987 ; 88 : 233-7.
16. Rappersberger K, Gartner S, Schenk P, *et al.* Langerhans cells are an actual site of HIV-1 replication. *Intervirology* 1988 ; 29 : 185-94.
17. Gielen V, Schmitt D, Dezutter-Dambuyant C, Thivolet J. Epidermal Langerhans cells are immunophenotypically modified in HIV-infected patients. In : Thivolet J, Schmitt D, eds. *The Langerhans Cell*. Paris : Inserm/John Libbey Eurotext, 1988 : 431-40.
18. Gielen V, Schmitt D, Dezutter-Dambuyant C, Thivolet J. AIDS and Langerhans cells : CD4 antigenic site density modification evidenced by single-cell immunogold labeling. *Regional Immunol* 1989 ; 2 : 7-13.
19. Zambruno G, Mori L, Marconi A, *et al.* Detection of HIV-1 in epidermal Langerhans cells of HIV-infected patients using the polymerase chain reaction. *J Invest Dermatol* 1991 ; 96 : 979-82.
20. Lackner AA, Schiodt M, Armitage GC, *et al.* Mucosal epithelial cells and Langerhans cells are targets for infection by the immunosuppressive type D retrovirus simian AIDS retrovirus serotype 1. *J Med Primatol* 1989 ; 18 : 195-207.

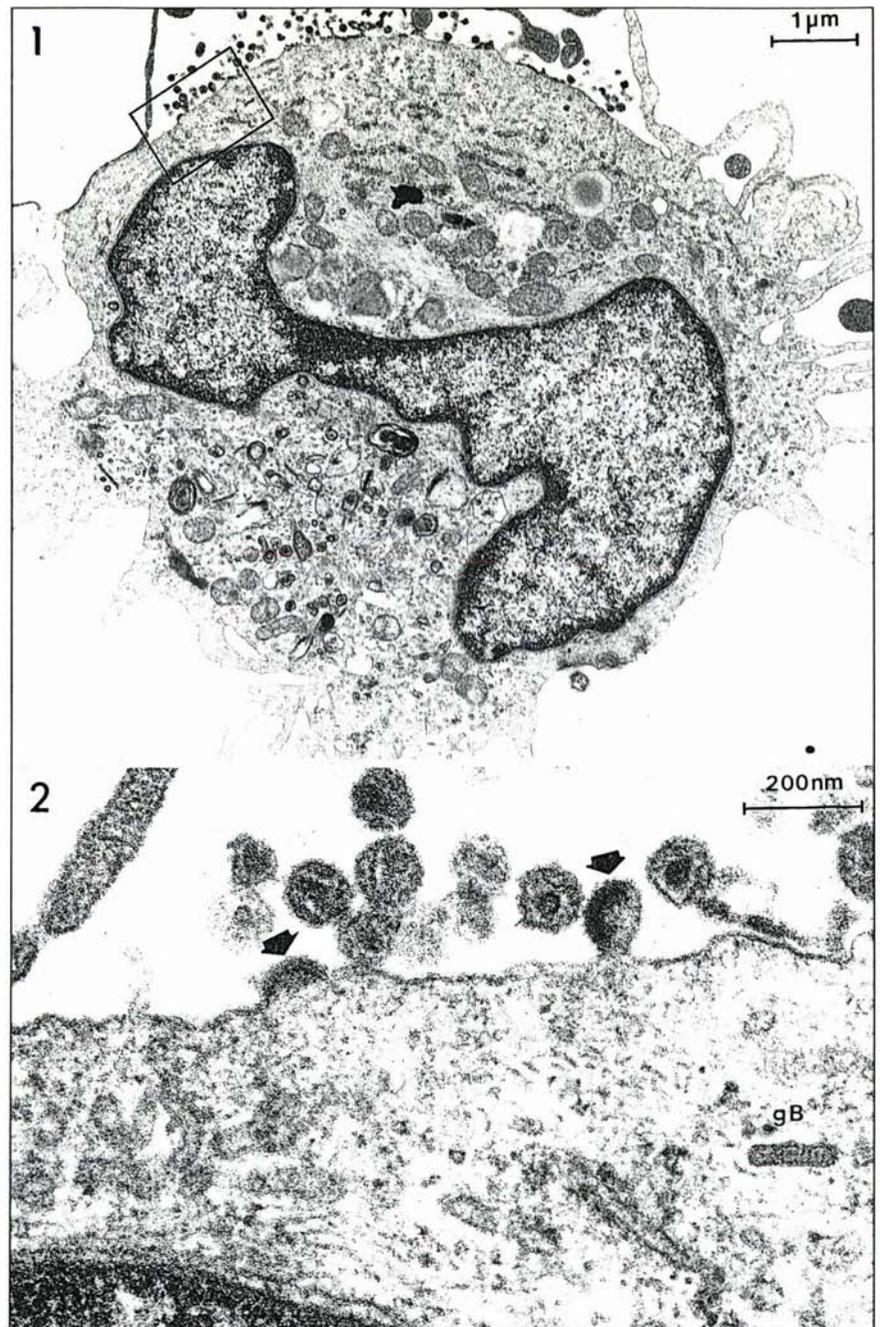


Figure 5. **Bourgeoisement et relargage de particules virales (VIH-1) à partir d'une cellule de Langerhans infectée ex vivo.** Une suspension de cellules épidermiques enrichie en cellules de Langerhans a été co-cultivée pendant un, deux, trois et quatre jours en présence d'une suspension de cellules monocytaires de lignée U937 chroniquement infectées par VIH-1 (isolat HTLVIII-8). La co-culture a été fixée, incluse en résine époxy, puis observée à l'échelle électronique. Au bout de quatre jours de co-culture, sur la membrane des cellules de Langerhans, identifiables par la présence du granule de Birbeck (gB), ont été observés la formation de bourgeoisement (indiqué par la flèche) et le relargage de virions dans l'espace extracellulaire. Ces virions présentent l'aspect typique du VIH (core cylindrique). 1. Cellule de Langerhans infectée par le VIH-1. 2. Image agrandie à partir de l'encart indiqué en 1 (granule de Birbeck = gB).

vivo, et de l'internaliser par un processus de type endocytose dépendante de récepteurs. De plus, ce travail, utilisant des cellules de Langerhans obtenues par trypsination de l'épiderme, montrait que la fixation de la gp120 pouvait se faire sur une autre molécule réceptrice, indépendante de la molécule CD4 puisque cette dernière est clivée par la trypsine [23]. Nous avons également pu montrer que le récepteur intervenant dans cette fixation n'était pas modifié par la trypsine et était surexprimé après 24 heures de culture [24].

• En 1989, Lasse R. Braathen a utilisé des suspensions virales pour infecter des cellules épidermiques obtenues à partir de sujets séronégatifs. Il a pu démontrer, après quatre ou cinq jours de culture, l'expression de certaines protéines virales (p24 et gp120) par les cellules épidermiques au

moyen d'une détection immunocytochimique utilisant une très forte amplification enzymatique et des anticorps de spécificité non contrôlée [25]. Ce travail préliminaire comportait des imprécisions et des incertitudes, mais il incitait à poursuivre dans cette voie. Nous avons finalement pu démontrer l'infection *ex vivo* des cellules de Langerhans humaines normales en utilisant une méthode de coculture avec des cellules monocytaires produisant VIH-1. Après quelques heures de culture, il apparaît que les cellules de Langerhans fixent et internalisent des particules virales par le processus d'endocytose dépendante de récepteurs (et en particulier l'intervention de puits recouverts et de vésicules recouvertes) [26].

Après quatre jours de culture, les cellules de Langerhans, morphologiquement parfaitement viables, montrent

des bourgeonnements et la production de virions de VIH-1 (figure 5). Ce travail démontre clairement, et pour la première fois, que des cellules de Langerhans humaines provenant d'individus sains sont infectables *in vitro* par VIH-1 et sont capables de produire ce même virus [13]. Ce modèle permet de reproduire régulièrement l'infection des cellules de Langerhans et fournira un moyen de tester les molécules susceptibles de bloquer fixation et entrée du VIH. On peut en attendre aussi un développement des études pharmacovirologiques.

Le modèle des souris transgéniques

La possibilité d'intégrer dans le génome de certaines souches de souris certains gènes de VIH-1 a permis d'obtenir un modèle d'une grande utilité pour mieux comprendre la physiopathogénie de cette infection. En 1988, J. Léonard *et al.* montrent que, chez les souris transgéniques contenant l'ADN proviral de VIH-1, le site d'expression de ce virus apparaît essentiellement restreint à la peau, à la rate et aux ganglions [27]. En 1989, le même groupe démontre, dans ce modèle de souris transgéniques, que l'expression du LTR de VIH est préférentiellement réalisée dans les cellules de Langerhans. Ces auteurs signalent également la possibilité de l'expression du gène dans une sous-population de kératinocytes [28]. Ce travail expérimental conforte l'hypothèse des cellules de Langerhans comme site de réplication du virus.

Conclusion

L'infection des cellules de Langerhans peut donc permettre la transmission du VIH à travers les muqueuses orogénitales même intactes. Les résultats déjà acquis peuvent-ils s'appliquer aux situations existant *in vivo* ?

Le modèle que nous avons mis au point utilise comme cellules infectantes des monocytes qui, dans les conditions normales, sont présentes dans tous les liquides de sécrétion et dans le sperme.

Les cellules de Langerhans qui ont pu être infectées étaient en suspen-

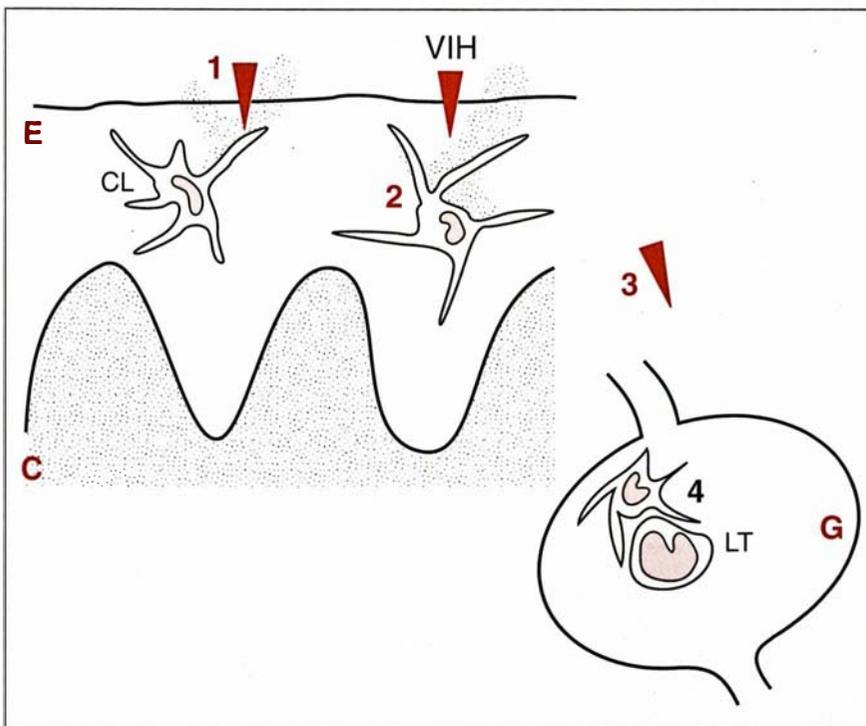


Figure 6. **Cellule de Langerhans et VIH.** Les cellules de Langerhans (CL) sont les cellules dendritiques de la peau et des muqueuses. Elles sont localisées dans la partie la plus superficielle (E, épithélium muqueux ou épiderme) des tissus de revêtement. La fonction principale des CL est de capturer les exoantigènes (chimiques, microbiens) et d'informer le système immunitaire et, en particulier, les lymphocytes T CD4⁺. Cette coopération cellulaire CL-LT (4) s'effectue après migration de la CL depuis l'épithélium de revêtement jusqu'au ganglion proximal par la voie lymphatique (3). La pénétration du VIH (1) et sa fixation sur la CL (2) pourraient représenter les premières étapes de la voie d'entrée du virus par les muqueuses.

RÉFÉRENCES

21. Langhoff E, Terwilliger EF, Bos HJ. Replication of human immunodeficiency virus type 1 in primary dendritic cell cultures. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991 ; 88 : 7998-8002.
22. Stahmer I, Zimmer JP, Ernst M. Isolation of normal human follicular dendritic cells and CD4-independent *in vitro* infection by human immunodeficiency virus (HIV-1). *Eur J Immunol* 1991 ; 21 : 1873-8.
23. Schmitt D, Dezutter-Dambuyant C, Hanau D, *et al.* Les protéines d'enveloppe du VIH sont fixées par les cellules de Langerhans épidermiques humaines sur un site de fixation qui diffère du site porté par la molécule CD4 et s'internalisent par une « endocytose par récepteurs ». *CR Acad Sci Paris* 1989 ; 308 : 269-75.
24. Dezutter-Dambuyant C, Schmitt DA, Dusserre N, *et al.* Trypsin-resistant gp120 receptors are upregulated on short-term cultured human epidermal Langerhans cells. *Res Virol* 1991 ; 142 : 129-38.
25. Braathen LR. The role of Langerhans cells in HIV infection. *AIDS-Forschung (AIFO)* 1989 ; 12 : 658-63.
26. Dusserre N, Delorme P, Dezutter-Dambuyant C, *et al.* *In vitro* transmission of human immunodeficiency virus type-1 from monocytes to epidermal Langerhans cells results in virion entry through receptor-mediated endocytosis. *Eur J Dermatol* 1991 ; 2 : 139-43.
27. Leonard JM, Abramczuk JW, Pezen DS, *et al.* Development of disease and virus recovery in transgenic mice containing HIV proviral DNA. *Science* 1988 ; 242 : 1665-70.
28. Leonard J, Khillan JS, Gendelman HE, *et al.* The human immunodeficiency virus long terminal repeat is preferentially expressed in Langerhans cells in transgenic mice. *AIDS Res Hum Retrovir* 1989 ; 5 : 421-30.

sion. Des travaux sont en cours pour se rapprocher plus encore de la situation *in vivo*. Puisqu'il n'existe pas encore de modèle animal utilisable, un doute persiste cependant sur la réalité de cette infectabilité *in vivo*. La place des cellules de Langerhans infectées ne doit, de toute façon, pas être sous-estimée. Elles produisent des virions et elles font partie du groupe des cellules dendritiques dans l'ensemble des phagocytes mononucléés (monocytes-macrophages) circulant dans tous les tissus. Elles peuvent se comporter en véritable « cheval de Troie » et diffuser l'infection aux lymphocytes et à d'autres cellules (figure 6, p. 357).

Les conséquences pratiques en terme d'infection des individus ne doivent être ni minimisées ni exagérées. Toutes les muqueuses contiennent des cellules de Langerhans qui pourraient permettre la contamination. Mais l'épidémiologie seule peut indiquer les cibles les plus importantes (muqueuse vulvo-vaginale, verge, anus). Les risques du baiser profond avec échange de salive sont faibles car la salive contient peu de virus [7]. Sont-ils nuls ? En toute honnêteté scientifique, le doute persiste. En revanche, le baiser banal, avec dépôt de salive sur la peau protégée par la couche cornée ne présente pas le risque du baiser « sexuel ».

Enfin, la nécessité de la protection des muqueuses par les préservatifs capables de jouer le rôle salutaire de la couche cornée de l'épiderme doit être rappelée inlassablement à tous ceux qui ne souhaitent pas limiter leur activité sexuelle à un partenaire non infecté et fidèle ■

Remerciements

Ce travail a été réalisé grâce au soutien financier de l'Inserm et de l'ANRS (Agence nationale de recherche sur le SIDA). Les travaux de recherche de l'Inserm U. 209/346 mentionnés ici ont été réalisés grâce à la collaboration de M.-P. Kieny (Transgène, Strasbourg), D. Hanau (Inserm U. 311, Strasbourg), C. Desgranges (Inserm U. 271, Lyon), C. Dezutter-Dambuyant, P. Tacnet et N. Dusserre (Inserm U. 209/346, Lyon). Nous remercions Valérie Noly pour la préparation et la mise en forme du manuscrit.

Summary

Transmission of HIV-1 through the oral or genital mucosa

The worldwide pandemic of acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) has the potential to cause catastrophic medical and social effects that will influence world health well into the 21st Century. The major modes of HIV-1 transmission involve circumstances and behavior that promote exchange of blood or body fluids containing HIV virus and/or HIV-infected cells. In the second group, semen, vaginal secretions, exudates and occasionally saliva have all been documented as sources of transmission. If the skin, protected by the horny layer doesn't seem easily infected, the mucous membrane and especially the genital, rectal or oral mucosa are the main sites of HIV entry in absence of lesions. In mucosa, a well identified population of dendritic cells may be considered as the first target of HIV1 : the Langerhans cells. Originated from the bone marrow, the Langerhans cells migrate into the peripheral epithelia (skin, mucous membranes) and play a key-role in the immune surveillance system against foreign antigens. They act as antigen-presenting cells through a specific cooperation with CD4+ lymphocytes after migration to the proximal lymph nodes. As HIV susceptible cells, Langerhans cells in genital or rectal mucosa may be the first infected cell types and may be the vectors of infection for CD4 positive T cells. It is clearly established that LC may be infected in HIV-1 seropositive patients. Recently, experimental *in vitro* infection of Langerhans cells was reproduced using a co-culture with HIV-1 infected cells. In addition recent data obtained with transgenic mice containing HIV1 gene underline the key role of Langerhans cells in the physiopathological process. The oral, anal and vaginal mucous membrane (containing a large population of CD4 positive Langerhans cells and without the horny layer restricted to the skin) must be protected against viral infections and especially against HIV1-transmission.

TIRÉS A PART

J. Thivolet.