

Les cellules de Langerhans au cours des gingivites et des parodontites

Les cellules de Langerhans (CL) jouent un rôle primordial dans le déclenchement et le développement de toute réaction immune à point de départ muqueux ou cutané [1]. De nombreuses études ont montré, dans la cavité buccale, la participation importante de ces cellules au cours des maladies de nature inflammatoire [2, 3]. Après un bref rappel concernant l'ultrastructure et la physiologie des CL, nous précisons l'implication de ces

cellules au cours des gingivites et des parodontites, affections inflammatoires et infectieuses particulièrement fréquentes de la cavité buccale, induites toutes deux essentiellement par la plaque bactérienne et le tartre dentaire et qui représentent la cause majeure des pertes dentaires chez l'adulte.

Les CL sont des cellules dendritiques dérivées de la moelle osseuse, localisées dans les épithéliums de type malpighien, en particulier dans l'épi-

derme, l'épithélium des muqueuses buccales, conjonctivales, œsophagiennes, bronchiques, cervico-vaginales, vésicales et anales. Ces cellules sont caractérisées par leur morphologie dendritique et par leur capacité de déclencher une réponse immunitaire primaire. La présence des CL dans l'épithélium gingival humain (figure 1A) a été initialement montrée en 1966 par Schroeder et Theilade [4] par des études en microscopie

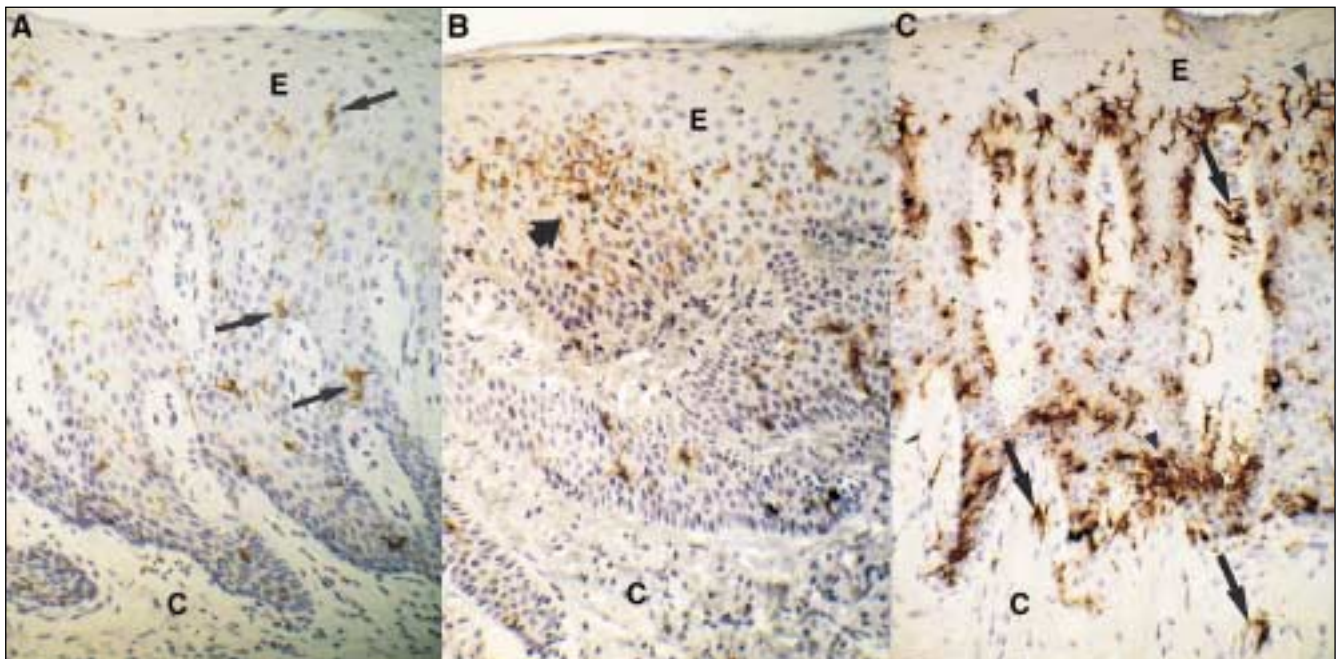


Figure 1. **Détection par immunohistochimie des cellules de Langerhans avec un anticorps anti-CD1a.** A. Tissu gingival normal : les cellules de Langerhans (flèches) sont marquées en brun. B. Prélèvement gingival d'un patient atteint de gingivite : les cellules de Langerhans sont plus nombreuses que sur la figure 1A et, en réponse à la pénétration bactérienne, s'accumulent de façon ponctuelle (flèche). C. Prélèvement gingival d'un patient atteint de parodontite chronique de l'adulte. Les cellules de Langerhans, dont le nombre est fortement augmenté au sein de l'épithélium (têtes de flèches), sont également présentes dans le tissu conjonctif (flèches), ce qui montre leur migration, soit vers l'épithélium, soit vers les ganglions lymphatiques de drainage au sein desquels elles présentent les déterminants antigéniques aux lymphocytes T et déclenchent la réponse immunitaire. E : épithélium, C : tissu conjonctif.

électronique à transmission. Les techniques immunohistochimiques (utilisant des anticorps anti-HLA-DR ou anti-CD1a) ont ensuite permis de montrer que les épithéliums des muqueuses buccales normales sont riches en CL puisque leur densité moyenne est de l'ordre de 160 à 550 CL/mm² selon leur degré de kératinisation. Les CL jouent un rôle primordial dans l'immunité des muqueuses en réagissant à différents types d'agressions, qu'elles soient biologiques (bactéries, virus...), immunologiques, physiques ou chimiques. Cellules «sentinelles», elles sont réparties dans des zones d'échange avec le milieu extérieur. Dans l'épithélium des muqueuses buccales, comme dans l'épiderme, les CL captent, internalisent et appréntent l'antigène, puis elles franchissent la membrane basale épithélio-conjonctive et gagnent, par voie lymphatique, la zone paracorticale T des ganglions lymphatiques de drainage au sein de laquelle ces cellules dénommées alors cellules dendritiques interdigitées présentent les déterminants antigéniques aux lymphocytes T et déclenchent la réponse immunitaire (figure 2) [1]. Les CL interviennent principalement dans la réponse immunitaire à médiation cellulaire par activation des lymphocytes T mais elles sont également impliquées dans la réponse immunitaire à médiation humorale. En microscopie électronique à transmission, les CL présentent une ultrastructure particulière caractérisée par un cytoplasme clair, un appareil de Golgi volumineux, un noyau multilobé, une absence de desmosome, de tonofilament et de mélanosome et surtout par la présence des granules de Birbeck intracytoplasmiques [5] qui semblent être spécifiques de cette cellule. Plus récemment, l'utilisation d'anticorps monoclonaux a permis de réaliser des études phénotypiques des CL et de caractériser de nombreux antigènes membranaires appartenant à des familles moléculaires fonctionnellement différentes. Très succinctement, les CL expriment un grand nombre d'antigènes leucocytaires impliqués dans l'activation lymphocytaire, des molécules du complexe majeur d'histocompatibi-

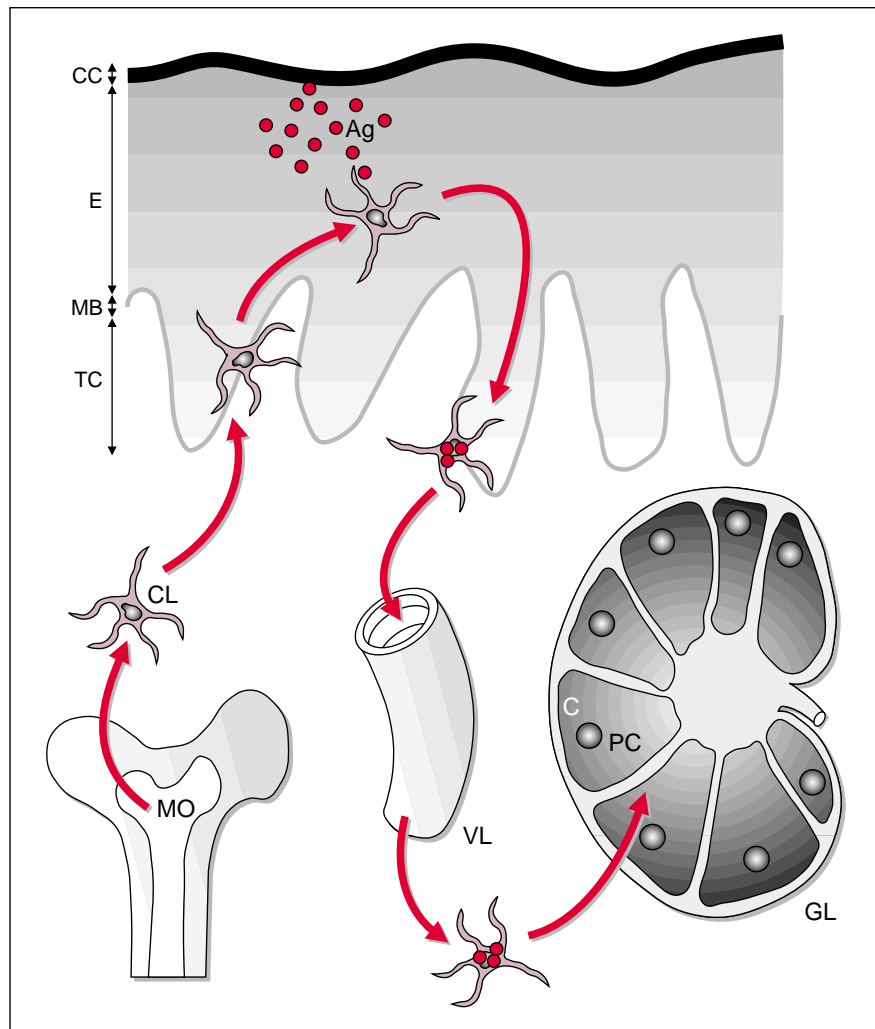


Figure 2. **Trajet des cellules de Langerhans.** Les cellules de Langerhans dérivent de la moelle osseuse et sont localisées dans les épithéliums de type malpighien. Au sein de l'épithélium, les cellules appréntent l'antigène et, activées, elles migrent vers les ganglions lymphatiques de drainage. Dans la zone paracorticale T des ganglions, ces cellules sont alors dénommées cellules dendritiques interdigitées et vont présenter les déterminants antigéniques aux lymphocytes T. CC: couche cornée, E: épithélium gingival, MB: membrane basale épithélio-conjonctive, TC: tissu conjonctif, Ag: antigènes, PCL: précurseur de la cellule de Langerhans, CL: cellule de Langerhans, MO: moelle osseuse, VL: vaisseau lymphatique, GL: ganglion lymphatique, F: follicule, C: cortex, PC: paracortex.

lité (CMH) de classe I et II ainsi que des molécules d'adhérence nécessaires dans leurs interactions avec les kératinocytes adjacents ou avec la matrice extracellulaire au cours de leur migration. Les CL portent également des récepteurs pour différents types d'immunoglobulines, pour des éléments du système du complément et pour de nombreuses cytokines [6].

Parmi ces molécules membranaires, le CD1a (molécule classe I-like) se révèle être, à l'heure actuelle, le marqueur phénotypique de choix nous permettant de réaliser l'immunomarquage des CL au sein du tissu épithélial [6]. Enfin, il faut souligner le rôle majeur des cytokines tout au long de la vie des cellules dendritiques (différen-

ciation, activation, migration, maturation...) [6, 7] et rappeler que les CL sécrètent de nombreuses cytokines telles que l'IL-1 β , l'IL-6, l'IFN γ , le TNF α ... dont la plupart sont fortement impliquées dans les phénomènes de nature inflammatoire.

CL et affections buccales de nature inflammatoire

Depuis la mise en évidence par Stingl *et al.* [1] du rôle majeur des CL dans le déclenchement de la réponse immune et plus particulièrement dans l'activation et la prolifération de lymphocytes T spécifiques de l'antigène, de nombreuses études, réalisées à partir de tissus gingivaux à divers degrés inflammatoires, ont permis de déterminer l'importance de ces cellules au cours des gingivites et des parodontites. L'analyse de la littérature nous a conduits à distinguer différents types de travaux portant, soit sur les aspects morphologiques, quantitatifs et phénotypiques des CL gingivales étudiés à partir de lésions inflammatoires présentes chez certains patients ou de lésions induites expérimentalement, soit sur leurs interactions avec d'autres cellules du système immunitaire telles que les lymphocytes intra-épithéliaux, soit encore sur les approches fonctionnelles des CL gingivales *in vitro*.

Bien que les gingivites et les parodontites soient toutes deux des affections de nature inflammatoire induites généralement par la plaque bactérienne et le tartre dentaire, 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 selon le type d'affection et en respectant, si possible, l'ordre des différentes approches mentionnées ci-dessus.

Des gingivites...

Les gingivites sont des réactions inflammatoires aiguës ou chroniques localisées à la muqueuse gingivale et induites directement par les éléments parodontopathiques présents dans la plaque et le tartre dentaire (bactéries, enzymes, acides orga-

niques...). Ces affections inflammatoires concernent généralement l'ensemble de la muqueuse gingivale mais peuvent également se rencontrer, de façon isolée, dans certaines zones péri-dentaires difficilement accessibles au brossage (espaces interdentaires, malpositions, encombrements dentaires...). Le grand nombre d'études sur les gingivites, réalisées chez l'homme ou chez l'animal, témoigne de leur fréquence particulièrement élevée en pathologie bucco-dentaire. Ces études ont permis de mettre en évidence le rôle important des CL dans le déclenchement des affections inflammatoires des muqueuses buccales car ce sont les seules cellules capables d'induire une réponse immune primaire dans les suspensions de cellules épithéliales. L'étude quantitative des CL après marquage immunohistochimique de tissus gingivaux inflammatoires par des anticorps anti-CD1a (*figure 1B*) montre une forte augmentation du nombre de cellules CD1a⁺ au cours des phases initiales de la gingivite. Ainsi, pour DiFranco *et al.* [8], il y aurait cinq fois plus de CL dans le tissu inflammatoire que dans le tissu sain et ces cellules présenteraient, par ailleurs, une augmentation du nombre et de la longueur de leurs dendrites, ce qui serait le reflet d'une meilleure surveillance immunitaire. Les zones gingivales exposées aux antigènes bactériens montrent une infiltration de lymphocytes T, un nombre de CL augmenté [9] de façon corrélée à celui des bactéries et un nombre de cellules CD1a⁺DR⁺ supérieure à celui des cellules CD1a⁺DQ⁺. Les antigènes de classe II du CMH (HLA-DQ, DP et DR) présents sur les CL sont impliqués dans les interactions entre les CL et les lymphocytes T, et sont nécessaires au déclenchement des réponses immunitaires induites par l'accumulation de la plaque dentaire [10]. 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 réponses immunitaires de l'hôte à la pénétration bactérienne [11]. En effet, il a été montré que les micro-organismes pénètrent au sein de l'épithélium des

muqueuses buccales [12] et récemment, Reis e Sousa *et al.* [13] ont montré, *in vitro*, que les CL fraîchement isolées sont capables d'internaliser, grâce à leurs récepteurs glycaniques, différentes bactéries telles que le *Corynebacteria* dont la longueur dépasse 6 μ m ou le *Staphylococcus aureus*, qui mesure approximativement 1 μ m de diamètre. La capacité d'internaliser des éléments bactériens n'est plus retrouvée chez les CL après 72 h en culture et cela suggère que cette propriété est spécifique des CL localisées dans l'épithélium gingival, premier tissu envahi par les éléments pathogènes. L'étude immunohistochimique de Kinane *et al.* [3] à partir de prélèvements gingivaux réalisés avant et après traitement parodontal montre une réduction du nombre de CL après l'élimination de la plaque bactérienne, ce qui conforte les résultats précédents. Les travaux de Hitzig *et al.* (1989) [2] à l'aide des anticorps anti-CD1a et anti-HLA-DR, et à partir 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 de ces cellules lors des stades plus tardifs de l'inflammation. Pour ces auteurs, ces résultats confirment l'hypothèse que l'immunité de type cellulaire serait prédominante au cours de l'inflammation gingivale modérée, et ils proposent 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, fondée sur des études antérieures [14, 15] montrant que l'absence de CL épidermiques est à l'origine d'un état de tolérance.

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 *germ-free* en laissant se développer la plaque bactérienne et également, chez l'homme, par arrêt du brossage dentaire et des techniques d'hygiène complémentaires (brossettes inter-

dentaires, bains de bouche, fil de soie...). Ainsi, Bos *et al.* [16] 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 des études plus récentes, réalisées chez l'homme [17, 18], 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.* [18] 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 ces cellules dendritiques intra-épithéliales constituent une des premières réponses immunitaires gingivales à l'agression de l'organisme par la plaque bactérienne. Il est intéressant de noter que ces variations quantitatives des CL sont analogues à celles retrouvées lors des réactions d'hypersensibilité de contact, au cours desquelles le rôle des CL est bien établi.

Seymour *et al.* (1983) [11] ont également étudié, chez l'homme, les différentes sous-populations lymphocytaires présentes au cours de gingivites expérimentales induites par l'arrêt du brossage dentaire pendant 0, 4, 8, et 21 jours. Lors de l'apparition du processus inflammatoire gingival, leur travail montre une infiltration de cellules inflammatoires localisées sous l'épithélium de jonction (zone d'attache gingivale à l'organe dentaire) avec prédominance de lymphocytes T HLA-DR⁺ et HLA-DQ⁺; cette étude révèle par ailleurs une augmentation similaire des lymphocytes CD4⁺ et des lymphocytes CD8⁺. Parmi les populations de lymphocytes T (lymphocytes TcR $\alpha\beta$ ⁺ ou TcR $\gamma\delta$ ⁺), les TcR $\gamma\delta$ ⁺ sont situés de façon préférentielle dans les épithéliums et constituent une des premières « lignes de défense » de l'organisme. À l'état normal, les lymphocytes TcR $\gamma\delta$ ⁺ sont essentiellement CD4⁻CD8⁻ et ils

expriment le CD45RA (cellules « naïves ») tandis que dans le tissu gingival inflammatoire les lymphocytes TcR $\gamma\delta$ ⁺ sont majoritairement CD8⁺ et co-expriment l'antigène CD45RO caractéristique des cellules « mémoires » [19]. Ainsi, au cours de l'inflammation gingivale, l'expression du CD8 par les lymphocytes TcR $\gamma\delta$ ⁺, tout comme l'augmentation du nombre de CL, refléterait l'activation du système immunitaire.

... aux parodontites

Les parodontites correspondent à des phénomènes inflammatoires sévères des tissus de soutien (parodonte) de l'organe dentaire. Ces affections, particulièrement fréquentes chez l'adulte, constituent une des causes principales des pertes dentaires et s'accompagnent également d'une très forte augmentation des CL. Ces cellules sont, en effet, à l'origine du phénomène inflammatoire local induit par la plaque bactérienne et/ou le tartre dentaire, qui est directement impliqué dans la formation et le développement de la poche parodontale. Cette dernière correspond à un décollement de

l'épithélium de jonction qui prolifère en direction apicale, entraînant un approfondissement pathologique du sulcus gingivo-dentaire associé à une résorption osseuse sous-jacente. Cet épithélium de jonction gingivo-dentaire prend alors le nom d'épithélium de poche (*figure 3*). La destruction des tissus parodontaux minéralisés ou non minéralisés se traduit cliniquement par une perte d'attache de la (des) dent(s) concernée(s) conduisant à une mobilité dentaire importante entraînant généralement, à terme, l'expulsion de celle(s)-ci. Au cours des parodontites, les CL sont essentiellement situées en position suprabasale et dans les couches moyennes de l'épithélium ainsi que dans les papilles du tissu conjonctif. Elles apparaissent volumineuses, irrégulières et présentent une polarisation morphologique avec des dendrites orientées vers la surface [2]. Lors de ces affections, le nombre de CL augmente dans les épithéliums des muqueuses gingivales (*figure 1C*) et du sulcus. L'abondance des CL dans les zones inflammatoires met en évidence leur rôle actif dans le développement et le maintien de l'inflammation parodon-

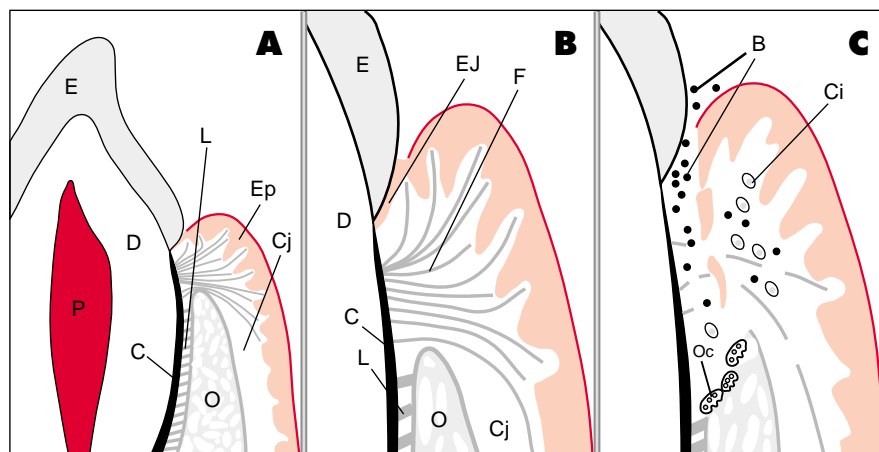


Figure 3. Anatomie de l'organe dentaire et du parodonte normal et pathologique. A. Vue d'ensemble de l'organe dentaire et du parodonte à l'état normal. **B.** Agrandissement de la jonction gingivo-dentaire normale. **C.** Sur une vue équivalente à B, perte de l'attache gingivo-dentaire au cours de la parodontite chronique de l'adulte : formation de la poche parodontale le long de la surface radiculaire, dégradation des fibres gingivo-dentaires, infiltrat de cellules inflammatoires et résorption de l'os alvéolaire sous-jacent. E : émail, D : dentine, P : pulpe, C : cément, L : ligament parodontal (fibres alvéolo-dentaires), O : os alvéolaire, Cj : tissu conjonctif, Ep : épithélium gingival, B : bactéries, Ci : cellules inflammatoires, Oc : ostéoclastes, Ej : épithélium de jonction gingivo-dentaire, F : fibres de collagène.

tales. Dans l'épithélium de jonction, les CL se divisent en deux groupes, un groupe de cellules rondes CD1a⁺ (28 CL/mm²) avec des dendrites courtes et peu nombreuses, et un groupe de CL (94 CL/mm²) présentant des dendrites plus longues et plus nombreuses similaires aux CL du sulcus gingivo-dentaire [20]. Au cours de l'accumulation de la plaque bactérienne et de la formation de la poche parodontale, on observe dans cette zone, une augmentation du nombre des CL dont la distribution devient plus homogène. Cependant, la répartition de ces cellules diffère selon le site anatomique et selon les auteurs puisque pour Vinuela *et al.* [21], les CL seraient très nombreuses dans l'épithélium des muqueuses buccales, qui contient par ailleurs très peu de macrophages, et elles seraient présentes mais en très petit nombre dans l'épithélium sulculaire et dans l'épithélium de la poche parodontale [22] qui est le siège d'une infiltration macrophagique importante. Pour d'autres auteurs, les parodontites s'accompagneraient d'une augmentation de la proportion des CL de type I (CL avec beaucoup de granules de Birbeck), d'une réduction de la proportion des CL de type II (CL contenant peu de granules de Birbeck) et ces cellules auraient été observées dans l'épithélium sulculaire sain ou pathologique mais non dans l'épithélium de jonction, ni dans l'épithélium de poche [2]. Ainsi, la présence des CL dans l'épithélium de jonction et dans l'épithélium de poche reste un sujet controversé; le nombre de CL dans l'épithélium gingival inflammatoire est très augmenté mais reste variable suivant les études. Certains auteurs émettent l'hypothèse que les CL pourraient présenter différentes réponses à l'invasion bactérienne en fonction du type de bactérie rencontré [23]. Dans les zones inflammatoires, le nombre de lymphocytes T CD8⁺ augmente fortement [2, 24] et le rapport des lymphocytes T CD4⁺/CD8⁺ est significativement diminué comparé au groupe sain/gingivite marginale. Par ailleurs, pour Cole *et al.* [24], la parodontite pourrait correspondre à une diminution de la présentation antigénique

et de la stimulation des lymphocytes T et cette hypothèse rejoint celle formulée plus haut par Hitzig *et al.* [2] au cours des stades sévères de la gingivite. 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 [18]. D'autres modifications phénotypiques ont pu être observées telles que l'expression de FcγR et de HLA-DR sur les kératinocytes présents dans l'épithélium gingival et dans l'épithélium de poche [25], alors que dans le tissu normal, seules les CL expriment les molécules de classe II du CMH. La surexpression des antigènes de classe II du CMH par les CL semble être un des changements phénotypiques le plus important au cours des parodontites. En culture d'explants gingivaux, il a été montré que le *Fusobacterium gingivale* ainsi que les lipopolysaccharides (LPS) du *Fusobacterium nucleatum*, qui sont des micro-organismes fortement parodontopathiques, induisent l'expression de HLA-DR et HLA-DQ sur les CL. Le *Fusobacterium nucleatum* et les LPS bactériens permettent, par ailleurs, le maintien de l'expression de HLA-DR pendant les 72 h de culture et les CL traitées par le *Fusobacterium nucleatum* apparaissent plus dendritiques [26]. 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'IFNγ; cette cytokine, comme le *Fusobacterium nucleatum* et les LPS, induit l'expression maximale de HLA-DR sur les CL gingivaux. Une autre étude faite sur du tissu gingival montre que l'interleukine-1 humaine dérivée de culture d'organe ou l'IL-1 humaine recombinante stimulent l'expression du CD1 sur les CL et sur des suspensions épidermiques totales et que cette induction n'est pas observée quand un inhibiteur de l'interleukine-1 (IL-1) est placé dans le milieu [27]. Il est à noter que l'activation des CL par le *tumor necrosis factor alpha* (TNFα) ou l'IL-1 s'accompagne également de modifications phénoty-

piques telles que la surexpression du CD1a et des molécules HLA-DR et HLA-DP [28, 29]. 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.

Les CL, qui déclenchent la réponse immunitaire à la plaque bactérienne et au tartre dentaire, sont donc fortement impliquées dans les processus inflammatoires du parodonte. Ces cellules pourraient, de ce fait, devenir des cibles particulièrement intéressantes dans le cadre de nouvelles thérapeutiques et des travaux complémentaires concernant cette cellule s'avèrent nécessaires pour une meilleure compréhension de son rôle au sein des muqueuses buccales normales et pathologiques et dans ses interactions avec les autres cellules du système immunitaire. Ainsi, des études fonctionnelles confirmant la diminution de la présentation antigénique par les CL au cours des gingivites sévères et des parodontites pourraient constituer une aide importante au diagnostic et au pronostic et contribuer à définir une population à risque nécessitant des mesures de prévention et des traitements spécifiques. Enfin, ces études nous permettraient également de différencier les lésions inflammatoires initiales à l'origine de gingivites modérées, de celles qui vont évoluer en gingivites sévères et en parodontites destructrices responsables de la perte des organes dentaires ■

RÉFÉRENCES

1. Stingl GL. New aspects of Langerhans cells functions. *Int J Dermatol* 1980; 19: 186-213.
2. 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: 103-8.

RÉFÉRENCES

3. Kinane DF, Drummond JR, Chisholm DM. Langerhans cells in human chronic gingivitis and phenytoin-induced gingival hyperplasia. *Arch Oral Biol* 1990; 35: 561-4.
4. Schroeder HE, Theilade J. Electron microscopy of normal human gingival epithelium. *J Periodont Res* 1966; 1: 95-119.
5. Birbeck MS, Breathnach AS, Everall JD. An electron microscope study of basal melanocytes and high-level clear cells (Langerhans cells) in vitiligo. *J Invest Dermatol* 1961; 37: 51-63.
6. Haegel-Kronenberger H, Bohbot A, Galon J, De la Salle H, Hanau D. Cytokines et cellules dendritiques. *Med Sci* 1998; 14: 429-36.
7. Geissmann F, Prost C, Monnet JP, Dy M, Brousse N, Hermine O. Transforming growth factor β 1, in the presence of granulocyte/macrophage colony-stimulating factor and interleukin 4, induces differentiation of human peripheral blood monocytes into dendritic Langerhans cells. *J Exp Med* 1998; 187: 1-6.
8. DiFranco 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.
9. Gunhan M, Gunhan O, Celasun B, Azal O, Bostanci H. Gingival Langerhans' cells in type I diabetes mellitus. *J Periodontol* 1996; 67: 37-40.
10. Walsh LJ, Seymour GL, Powell RN. Human gingival Langerhans cells stimulate allogeneic lymphocytes: requirement for MHC class II antigens. *J Periodontol* 1990; 61: 328-33.
11. Seymour GJ, Powell RN, Cole KL, Aitken JF, Brooks D, Beckman I, Zola H, Bradley J, Burns GF. Experimental gingivitis in humans. A histochemical and immunological characterization of the lymphoid cell subpopulations. *J Periodont Res* 1983; 18: 375-85.
12. Saglie FR, Pertuiset JH, Smith MT, Nestor MG, Carranza FA, Newman MG, Rezende MT, Nisengard R. The presence of bacteria in the oral epithelium in periodontal disease. III. Correlation with Langerhans cells. *J Periodontol* 1987; 58: 517-22.
13. Reis e Sousa C, Stahl PD, Austyn JM. Phagocytosis of antigens by Langerhans cells *in vitro*. *J Exp Med* 1993; 178: 509-19.
14. 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: 445-53.
15. Streilein JW, Bergstresser PR. Langerhans cells function dictates induction of contact hypersensitivity or unresponsiveness to DFNB in syrian hamsters. *J Invest Dermatol* 1981; 77: 272-7.
16. Bos IR, Burkhardt A. Interepithelial cells of the oral mucosa. *J Oral Pathol* 1980; 9: 65-81.
17. 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.
18. Moughal NA, Adonogianaki E, Kinane DF. Langerhans cell dynamics in human gingiva during experimentally induced inflammation. *J Biol Buccale* 1992; 20: 163-7.
19. Lundqvist C, Hammarström ML. T-cell receptor $\gamma\delta$ -expressing intraepithelial lymphocytes are present in normal and chronically inflamed human gingiva. *Immunology* 1993; 79: 38-45.
20. 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.
21. Vinuela J, Gamallo C, Lucas M, Zapata T, Utrilla F. Las celulas dendriticas en la enfermedad periodontal cronica del adulto. *Rev Eur Odontostomatol* 1990; 2: 187-90.
22. Nunes IP, Johannessen AC, Matre R, Kristoffersen T. Epithelial expression of HLA class II antigens and Fc γ receptors in patients with adult periodontitis. *J Clin Periodontol* 1994; 21: 526-32.
23. Baelum V, Fejerskov O, Dabelsteen E. Langerhans cells in oral epithelium of chronically inflamed human gingivae. *J Periodont Res* 1989; 24: 127-36.
24. Cole KL, Seymour GJ, Powell RN. Phenotypic and functional analysis of T cells extracted from chronically inflamed human periodontal tissues. *J Periodontol* 1987; 58: 569-73.
25. Sohoel DC, Johannessen AC, Kristoffersen T, Nilsen R. Expression of HLA class II antigens in marginal periodontitis of patients with Down's syndrome. *Eur J Oral Sci* 1995; 103: 207-13.
26. 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: 833-43.
27. Walsh LJ, Seymour GJ, Powell RN. Interleukin-1 and an interleukin-1 inhibitor modulate CD1 antigen expression on a putative intraepithelial Langerhans cell precursor population. In: Thivolet J, Schmitt D, eds. *The Langerhans cell*. Paris: Inserm/John Libbey Eurotext, 1988: 231-9.
28. Ozawa H, Nakagawa S, Tagami H, Aiba S. Interleukin-1 beta and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor mediate Langerhans cell maturation differently. *J Invest Dermatol* 1996; 106: 441-5.
29. Emile JF, Fraitag S, Leborgne M, de Prost Y, Brousse N. Langerhans' cell histiocytosis cells are activated Langerhans' cells. *J Pathol* 1994; 174: 71-6.

Sylvie Séguier

Assistant hospitalo-universitaire, Faculté de chirurgie dentaire de Paris V, Discipline anatomie pathologique, 1, rue Maurice-Arnoux, 92120 Montrouge, France.

Frédéric Geissmann

Poste d'accueil Inserm, Service d'anatomie et de cytologie pathologiques, Ura Cnrs 1461, CHU Necker-Enfants Malades, 149, rue de Sèvres, 75743 Paris Cedex 15, France.

Nicole Brousse

Professeur des universités, Praticien hospitalier, Service d'anatomie et de cytologie pathologiques, CHU Necker-Enfants Malades, 149, rue de Sèvres, 75743 Paris Cedex 15, France.

TIRÉS À PART

S. Séguier.



BIODOCS
L'Association des Etudiants-Chercheurs en Biologie

**Vous voulez faire un DEA, une thèse ?
Vous cherchez un laboratoire
de recherche ?**

**Vous êtes inquiet pour votre statut
et votre avenir dans la recherche ?**

**Vous êtes inquiet sur les débouchés
dans la recherche ?
BioDocs vous invite**

à consulter le serveur web (Internet)
<http://157.136.20.60>

Contactez-nous également par e-mail
(analenn@pasteur.fr)