

UNIVERSITÉ DE NANTES

UNITÉ DE FORMATION ET DE RECHERCHE D'ODONTOLOGIE

Année 2019

N° 3588

ATTEINTES PARODONTALES DANS LA PRIMO-INFECTIION AU VIH : MÉCANISMES BIOLOGIQUES ET IMMUNITAIRES

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE
DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

présentée
et soutenue publiquement par

ANTOINE Juliette

née le 27 février 1991

le 17/12/2019 devant le jury ci-dessous

Président : Monsieur le Professeur Assem SOUEIDAN
Assesseur : Monsieur le Docteur Gilles AMADOR DEL VALLE
Assesseur : Madame le Docteur Alexandra CLOITRE

Directrice de thèse : Madame le Docteur Emmanuelle RENARD

UNIVERSITE DE NANTES	
Président Pr LABOUX Olivier	
	
FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE	
Doyen Pr GIUMELLI Bernard	
Assesseurs Dr RENAUDIN Stéphane Pr SOUEIDAN Assem Pr WEISS Pierre	
	
PROFESSEURS DES UNIVERSITES PRATICIENS HOSPITALIERS DES C.S.E.R.D.	
Mme ALLIOT-LICHT Brigitte	M. LESCLOUS Philippe
M. AMOURIQ Yves	Mme PEREZ Fabienne
M. BADRAN Zahi	M. SOUEIDAN Assem
M. GIUMELLI Bernard	M. WEISS Pierre
M. LE GUEHENNEC Laurent	
PROFESSEURS DES UNIVERSITES	
M. BOULER Jean-Michel	
MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES	
Mme VINATIER Claire	
PROFESSEURS EMERITES	
M. BOHNE Wolf	M. JEAN Alain
ENSEIGNANTS ASSOCIES	
M. GUIHARD Pierre (Professeur Associé)	Mme LOLAH Aoula (Assistant Associé)
MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES PRATICIENS HOSPITALIERS DES C.S.E.R.D.	ASSISTANTS HOSPITALIERS UNIVERSITAIRES DES C.S.E.R.D.
M. AMADOR DEL VALLE Gilles	M. ALLIOT Charles
Mme ARMENGOL Valérie	M. AUBEUX Davy
Mme BLERY Pauline	Mme BARON Charlotte
M. BODIC François	Mme BEURAIN-ASQUIER Mathilde
Mme CLOITRE Alexandra	M. BOUCHET Xavier
Mme DAJEAN-TRUDAUD Sylvie	Mme BRAY Estelle
M. DENIS Frédéric	M. FREUCHET Erwan
Mme ENKEL Bénédicte	M. GUIAS Charles
M. GAUDIN Alexis	M. HIBON Charles
M. HOORNAERT Alain	M. HUGUET Grégoire
Mme HOUCHMAND-CUNY Madline	M. KERIBIN Pierre
Mme JORDANA Fabienne	Mme LEMOINE Sarah
M. KIMAKHE Saïd	M. NEMIROVSKY Hervé
M. LE BARS Pierre	M. OUVRARD Pierre
Mme LOPEZ-CAZAUX Serena	M. RETHORE Gildas
M. NIVET Marc-Henri	M. SARKISSIAN Louis-Emmanuel
M. PRUD'HOMME Tony	Mme WOJTIUK Fabienne
Mme RENARD Emmanuelle	
M. RENAUDIN Stéphane	
Mme ROY Elisabeth	
M. STRUILLOU Xavier	
M. VERNER Christian	
PRATICIENS HOSPITALIERS	
Mme DUPAS Cécile (Praticien Hospitalier)	Mme QUINSAT Victoire (Praticien Hospitalier Attaché)
Mme LEROUXEL Emmanuelle (Praticien Hospitalier)	Mme RICHARD Catherine (Praticien Hospitalier Attaché)
	Mme HYON Isabelle (Praticien Hospitalier Contractuel)

Par délibération, en date du 6 décembre 1972, le Conseil de la Faculté de Chirurgie Dentaire a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'il n'entend leur donner aucune approbation, ni improbation.

REMERCIEMENTS

À Monsieur le Professeur Assem SOUEIDAN,

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier des Centres de Soins d'Enseignement et de Recherche Dentaires
Docteur de l'Université de Nantes
Habilité à Diriger les Recherches, PEDR
Chef du Département de Parodontologie
Réfèrent de l'Unité d'Investigation Clinique Odontologie

NANTES

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse,

Pour la qualité de vos enseignements et vos conseils, reçus tout au long de mon cursus universitaire,

Pour votre bienveillance et votre accueil chaleureux au sein du département de parodontologie,

Veillez trouver ici le témoignage de ma sincère gratitude et de mon profond respect.

À Madame le Docteur Emmanuelle RENARD

Docteur en Chirurgie Dentaire
Maître de Conférence des Universités – Praticien Hospitalier des Centres de Soins
d'Enseignement et de Recherche Dentaires
Docteur de l'Université de Nantes
Habilité à Diriger les Recherches
Ancien Interne des Hôpitaux de Nantes
Département de Sciences Biologiques

NANTES

Pour m'avoir fait l'honneur de diriger cette thèse,

Pour votre précieuse aide et votre grande disponibilité tout au long de la réalisation de ce travail,

Pour vos enseignements de qualité et vos conseils avisés dont j'ai pu bénéficier en clinique,

Veillez trouver ici l'expression de mon entière gratitude, de mon profond respect et de mes remerciements les plus sincères.

À Monsieur le Docteur Gilles AMADOR DEL VALLE

Maître de Conférence des Universités – Praticien Hospitalier des Centres de Soins
d'Enseignement et de Recherche Dentaires
Docteur de l'Université de Nantes
Habilité à Diriger les Recherches
Chef du Département de Prévention – Épidémiologie – Économie de la Santé
Odontologie Légale

NANTES

Pour m'avoir fait l'honneur de siéger au sein de ce jury de thèse,

Pour la qualité de vos enseignements durant mes études,

Veillez trouver ici l'expression de ma sincère gratitude et de mon profond respect.

À Madame le Docteur Alexandra CLOITRE

Maître de Conférence des Universités – Praticien Hospitalier des Centres de Soins
d'Enseignement et de Recherche Dentaires
Docteur de l'Université de Nantes
Département de Chirurgie Orale

NANTES

Pour m'avoir fait l'honneur de siéger au sein de ce jury de thèse,

*Pour votre sympathie, votre enseignement et vos précieux conseils tout au long de mes années
d'études,*

Veillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

Table des matières :

REMERCIEMENTS.....	5
Table des abréviations :	12
Introduction.....	13
1 Les manifestations parodontales dans la primo-infection par le VIH-1	15
1.1 Rappels sur le parodonte et les maladies parodontales	15
1.1.1 Rappels sur le parodonte sain	15
1.1.2 Les maladies parodontales	17
1.1.2.1 Définition et étiologies.....	17
1.1.2.2 Gingivite	18
1.1.2.3 Parodontite	19
1.2 Aspects cliniques et microbiologiques des manifestations parodontales dans la primo-infection	19
1.2.1 Maladies parodontales nécrosantes.....	19
1.2.1.1 Gingivite ulcéro-nécrotique aiguë.....	20
1.2.1.2 Parodontite ulcéro-nécrotique aiguë.....	20
1.2.2 Érythème gingival linéaire	21
1.2.3 Candidose orale au niveau du parodonte	21
1.2.3.1 Forme érythémateuse.....	21
1.2.3.2 Forme pseudo-membraneuse.....	22
1.2.3.3 Aspect microbiologique	22
2 Rappels sur le Virus de l'Immunodéficience Humaine	23
2.1 Le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) : généralités	23
2.1.1 Classification.....	23
2.1.2 Organisation génomique et structurale du VIH-1.....	23
2.1.2.1 Génome viral	23
2.1.2.2 Structure du VIH (Figure 5)	24
2.1.2.3 Enzymes virales	24
2.2 Phases d'évolution de l'infection par le VIH-1	24
2.2.1 La primo-infection	25
2.2.2 La phase de latence chronique.....	26
2.2.3 Le stade SIDA (Syndrome d'ImmunoDéficience Acquisé).....	26
2.3 Mécanismes de contamination cellulaire du VIH.....	26
2.3.1 Contamination via les cellules dendritiques.....	26
2.3.2 Les synapses infectieuses	27
2.3.3 Récepteurs et co-récepteurs	28
2.3.3.1 Récepteur principal : CD4	28
2.3.3.2 Les corécepteurs : CCR5 et CXCR4	28
2.3.4 Étapes de la réplication	29
2.3.5 Virémie et clairance virale	31
3 Relations entre l'infection par le VIH-1 et les maladies parodontales dans la primo-infection	32
3.1 Altérations de l'épithélium de la muqueuse orale par le VIH-1.....	32
3.2 VIH-1 et microbiote oral	34
3.3 VIH-1 et modifications des cellules immunitaires du parodonte.....	34
3.3.1 Lymphocytes T CD4+	34
3.3.2 Macrophages	37

3.3.3	Cellules dendritiques (DC) et cellules de Langerhans (LC).....	38
3.3.4	Cellules lymphoïdes innées	38
3.3.5	Neutrophiles.....	39
3.4	VIH-1 et atteinte du tissu osseux	40
3.5	La gencive comme possible réservoir du VIH-1.....	41
Conclusion		42
Bibliographie :		43
Table des figures :.....		50
Table des tableaux :.....		51

Table des abréviations :

Ac	Anticorps
ADN	Acide désoxyribonucléique
Ag	Antigène
ARN	Acide ribonucléique
CMH-II	Complexe majeur d'histocompatibilité
CPA	Cellule présentatrice d'antigène
DC	Dendritic cell (cellule dendritique)
GUNA	Gingivite ulcéro-nécrotique aiguë
Ig	Immunoglobuline
ILC	Innate lymphoid cell (cellule lymphoïde innée)
LC	Langerhans cell (cellule de Langerhans)
LGE	Linear gingival erythema (érythème gingival linéaire)
LT	Lymphocyte T
MPN	Maladie parodontale nécrosante
OB	Ostéoblaste
OC	Ostéoclaste
PUNA	Parodontite ulcéro-nécrotique aiguë
RT	Reverse transcriptase (transcriptase inverse)
SIDA	Syndrome d'immunodéficience acquise
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine

Introduction

En 2008, le prix Nobel de médecine était attribué à 2 chercheurs français, Françoise Barré-Sinoussi et Luc Montagnier, pour la découverte du Virus de l'Immunodéficience Humaine (1). En 1983, ils ont isolé un rétrovirus à tropisme lymphocytaire responsable du syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA) : le VIH (2). En 2019, soit 36 ans après l'identification du virus, cette maladie fait toujours autant parler d'elle et pose toujours un problème majeur de santé publique au niveau mondial.

En 2017, il y avait 37 millions de personnes dans le monde vivant avec le virus de l'immunodéficience humaine, avec 1,7 millions de nouveaux cas déclarés et 970 000 décès liés à la maladie (3).

Le VIH infecte des cellules-clefs de l'immunité exprimant la glycoprotéine (cluster de différenciation) CD4, donc plus particulièrement les lymphocytes T CD4+ (LT CD4+). Cela entraîne une diminution progressive des défenses immunitaires et une augmentation du risque de développer des maladies infectieuses ou tumorales, menant au décès du patient en l'absence de traitement. Il existe 3 phases dans l'infection au VIH, qui se caractérisent principalement en fonction du nombre de LT CD4+ sanguins et des manifestations cliniques caractéristiques. La primo-infection, qui fait suite à l'entrée du virus dans l'organisme, est une phase de réplication virale intense avec une augmentation rapide de la charge virale et une chute importante mais transitoire du nombre de LT CD4+. Elle est suivie de la phase asymptomatique et enfin du stade SIDA (4).

Aujourd'hui, il existe des traitements dont le but est de supprimer la réplication virale pour rendre la charge virale plasmatique indétectable et de rétablir un taux de lymphocytes T supérieur à 500 cellules par mm³ de sang. Les traitements, qui sont à prendre à vie, empêchent la progression de la maladie vers le stade SIDA et permettent une survie à long terme des patients atteints de VIH. Ils peuvent également être utilisés de façon préventive pour éviter la contamination par le VIH d'une personne non infectée à risque (prophylaxie pré-exposition PrEP) ou en traitement post-exposition (TPE) pour les professionnels de santé suite à un accident professionnel d'exposition au sang dans les 48h suivant celui-ci(4,5).

Lors de la primo-infection, première phase de l'infection par le VIH, il existe des manifestations parodontales possibles. Les plus décrites sont : les maladies parodontales nécrosantes (gingivite ulcéro-nécrotique aiguë, parodontite ulcéro-nécrotique aiguë), ainsi que l'érythème linéaire gingival et la candidose orale. L'apparition de ces symptômes dans la cavité orale semble principalement liée à la diminution de la réponse immunitaire, suite à la mort cellulaire induite (apoptose) des lymphocytes T (6).

Les lymphocytes T ne sont pas les seules cellules du parodonte sur lesquelles le VIH a un impact. Il a également une action sur d'autres cellules immunitaires (ex : cellules dendritiques, macrophages, cellules lymphoïdes innées) mais aussi sur des cellules stromales, telles que les cellules épithéliales.

La sphère orale dispose de moyens de défenses immunitaires, comprenant les barrières physiques représentées par la muqueuse orale, le flux salivaire, le fluide gingival et un réseau de cellules immunitaires associées à leurs médiateurs solubles. Ces moyens de défenses de la sphère buccale ont pour but de protéger l'organisme contre les micro-organismes pathogènes, tout en maintenant une tolérance immunitaire vis-à-vis des micro-organismes commensaux et des antigènes inertes provenant de la nourriture ou de l'air (7,8). Un déséquilibre immunitaire ou bactérien, peut induire l'apparition d'une maladie parodontale affectant les tissus de soutien de la dent. Lorsque seuls les tissus superficiels sont affectés, on parlera de gingivite. Mais lorsque l'atteinte se propage au parodonte profond : ligament parodontal, ligament alvéolo-dentaire, ainsi que le procès alvéolaire (tissu osseux entourant les racines des dents), on parle alors de parodontite. Ces maladies parodontales peuvent conduire à la perte totale des dents. Ces maladies concernent de 28 à 95 % de la population selon les

études (9). Elles ont une étiologie multifactorielle : elles dépendent de la présence de bactéries, de l'état du système immunitaire, des habitudes d'hygiène buccodentaire du patient, de la consommation de tabac, de la présence de certaines maladies systémiques.

Malheureusement, peu de publications existent sur les mécanismes biologiques et immunitaires induits par le VIH dans l'apparition ou l'aggravation de maladies parodontales durant la primo-infection.

Cette revue de la littérature a pour but de comprendre le rôle que pourrait jouer la présence d'une virémie élevée, liée à la primo-infection par le VIH, sur les tissus parodontaux.

1 Les manifestations parodontales dans la primo-infection par le VIH-1

La primo-infection est donc la première phase de l'infection par le VIH, qui se caractérise notamment par un pic de virémie corrélé à une diminution importante du taux de lymphocytes T CD4+.

Dans la littérature, on retrouve 4 manifestations parodontales possibles lors de cette phase : l'érythème gingival linéaire, la candidose orale et les maladies parodontales nécrosantes que sont la gingivite ulcéro-nécrotique et la parodontite ulcéro-nécrotique.

Ces signes sont inconstants chez les patients lors de cette phase et ne sont pas uniquement associés à une infection par le VIH, mais ils peuvent être des signaux d'alerte pour le chirurgien-dentiste quant à une possible primo-infection.

Afin de mieux comprendre les mécanismes qui entrent en jeu, nous allons également nous intéresser aux spécificités structurales du parodonte et au développement des maladies parodontales chez le sujet non infecté par le VIH.

1.1 Rappels sur le parodonte et les maladies parodontales

1.1.1 Rappels sur le parodonte sain

Le parodonte est l'appareil d'ancrage de la dent dans l'os. Il est composé de la gencive, du cément radiculaire, du ligament alvéolo-dentaire et de l'os alvéolaire (10).

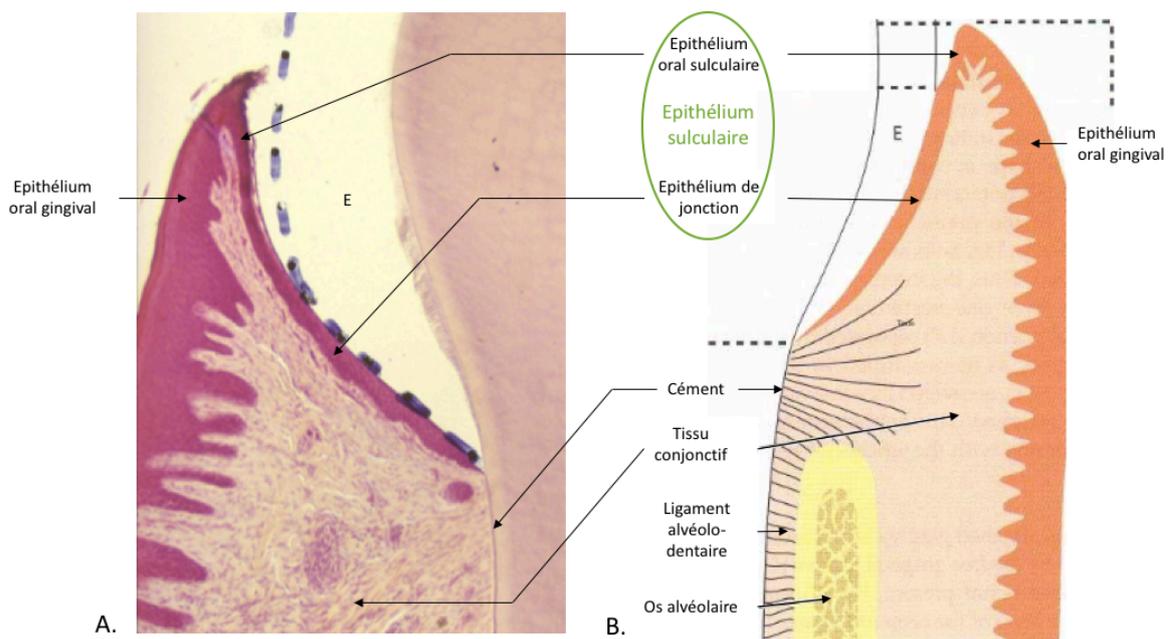


Figure 1 - A.) Coupe histologique décalcifiée et colorée montrant le sillón gingivo-dentaire, espace entre la face interne de la gencive et la surface de l'émail. E : émail, symbolisé par des pointillés car non visible sur coupe décalcifiée. Crédit photo : laboratoire Inserm - CHU Nantes. B.) Schéma du parodonte sain. E : émail. D'après Lindhe (11).

La muqueuse gingivale est tapissée d'un épithélium pavimenteux stratifié kératinisé au niveau de l'épithélium oral gingival. Au niveau de l'épithélium oral sulculaire et de l'épithélium de jonction, qui constituent tous deux l'épithélium sulculaire, elle est recouverte par un épithélium pavimenteux stratifié non kératinisé (Figure 1) (12).

Ces épithélia sont composés majoritairement de cellules épithéliales : les kératinocytes, mais aussi de cellules immunitaires comme les cellules de Langerhans.

Les kératinocytes assurent la continuité de la barrière par des jonctions intercellulaires entre cellules adjacentes, notamment par des jonctions serrées (tight junctions) et des jonctions adhérentes (adherens junctions) (Figure 2) (13,14).

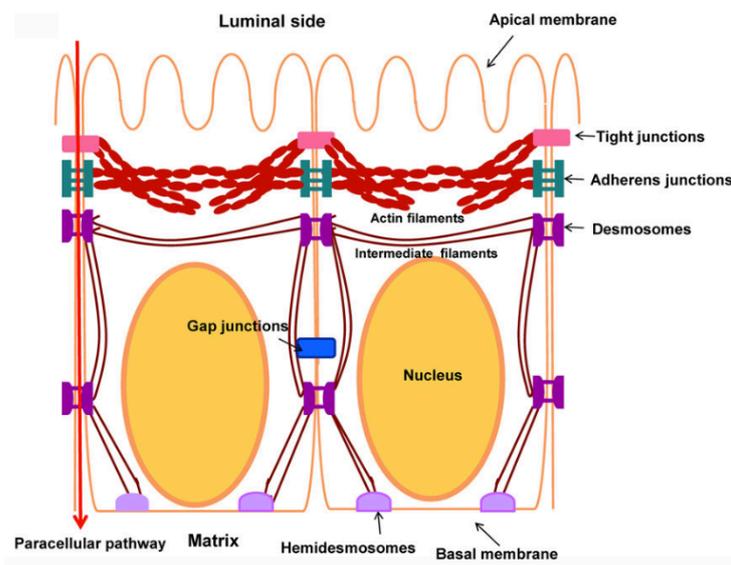


Figure 2 - Les différents types de jonctions cellulaires au niveau de l'épithélium oral : jonctions serrées (tight junctions), jonctions adhérentes (adherens junctions), jonctions Gap (Gap junctions), desmosomes et héli-desmosomes. D'après Groeger et Meyle (13)

Sous ces épithélia, se trouve la membrane basale qui les sépare du tissu conjonctif. Celui-ci contient des fibres de collagène et des fibres élastiques, des vaisseaux sanguins, des vaisseaux lymphatiques, des nerfs et des cellules de type fibroblastes, cellules endothéliales, cellules nerveuses, cellules souches, cellules immunitaires (13). C'est principalement dans le tissu conjonctif que se trouvent les cellules cibles du VIH.

L'épithélium oral sulculaire et l'épithélium de jonction sont très fins, non kératinisés et possèdent des espaces intercellulaires plus larges qu'au niveau de l'épithélium oral gingival. C'est donc une zone présentant une certaine fragilité vis-à-vis des infections, notamment au cours de la maladie parodontale. A l'état sain, le fluide gingival contenant des agents antimicrobiens et la présence de polynucléaires neutrophiles dans l'épithélium assurent la défense des tissus contre les micro-organismes de la plaque bactérienne (15).

Cette réponse à la présence des bactéries commensales se traduit également, histologiquement, par un infiltrat de cellules inflammatoires qui s'étendra avec le stade d'évolution de la lésion parodontale. Les cellules majoritaires sont les polynucléaires neutrophiles, mais on observe aussi un afflux de macrophages, de lymphocytes T et B, de cellules dendritiques et de cellules de Langerhans (16). La présence de cellules immunitaires assure une tolérance immunitaire envers les bactéries commensales et le déclenchement en cas de besoin d'une réponse immunitaire envers les pathogènes (8).

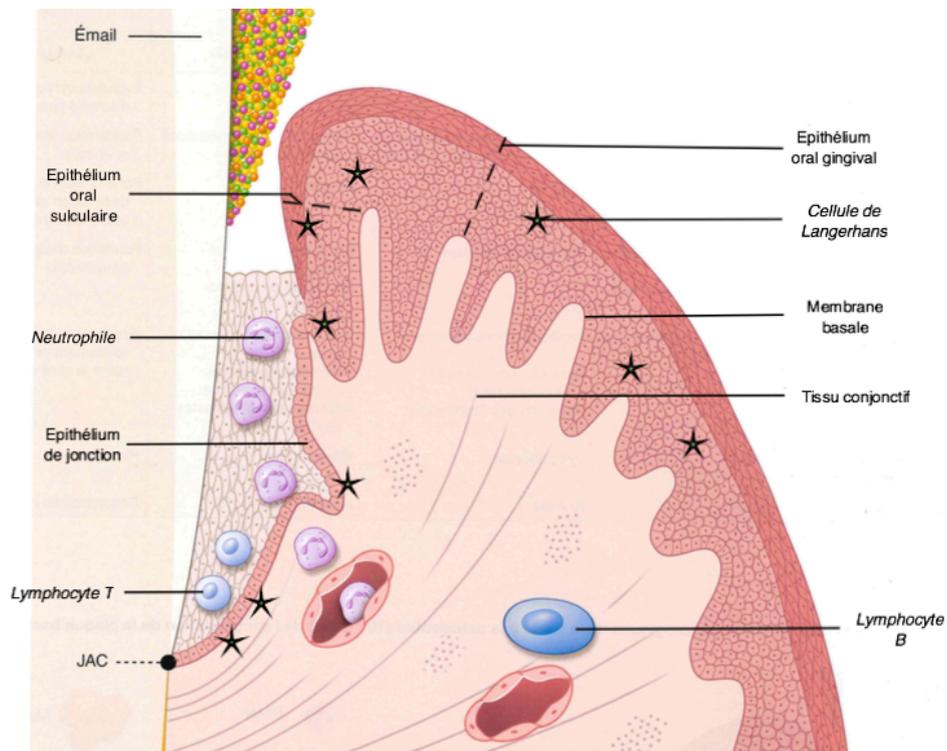


Figure 3 - Anatomie du parodonte sain avec l'infiltrat inflammatoire. Les cellules immunitaires sont notées en italique. JAC : jonction amélo-cémentaire. D'après Bouchard et al (10)

En cas de surcharge microbienne par défaut de brossage ou déséquilibre immunitaire, la maladie parodontale peut apparaître. Par son tropisme pour les cellules immunitaires, mais aussi par son action sur les cellules épithéliales, le VIH pourrait potentiellement jouer un rôle dans l'apparition ou l'aggravation d'une maladie parodontale.

1.1.2 Les maladies parodontales

Les maladies parodontales sont un déséquilibre entre immunité et micro-organismes pathogènes. Les cellules impliquées dans les mécanismes de défense du parodonte évoluent avec la progression de la maladie parodontale.

1.1.2.1 *Définition et étiologies*

Les maladies parodontales sont des maladies inflammatoires d'origine bactérienne, qui affectent le parodonte. Le type de manifestation et sa sévérité dépend de la réponse immunitaire face aux micro-organismes de la plaque dentaire (17).

Si seul le parodonte superficiel est touché, à savoir la gencive, on parlera de gingivite. Si le parodonte profond est atteint (ligament, os et cément), on parlera alors de parodontite (10). Elles sont considérées comme étant 2 stades de la maladie parodontale, cependant toutes les gingivites n'évoluent pas vers une parodontite (17).

Les réponses immunitaires innée et acquise face aux bactéries orales pathogènes peuvent être modifiées par des facteurs locaux ou généraux.

Les principaux facteurs de risques locaux des maladies parodontales sont les anomalies anatomiques de la dent, les malpositions dentaires, les restaurations iatrogènes, la présence de tartre supra et sous-gingival. Ils vont retenir les bactéries de la plaque dentaire. Une mauvaise hygiène bucco-dentaire sera également un facteur de risque. Au niveau général, les facteurs de risques généraux principaux sont le tabac, le stress, les modifications hormonales chez la femme, le diabète, le syndrome métabolique et les immunodéficiences innées ou acquises, auxquelles appartient le VIH (17).

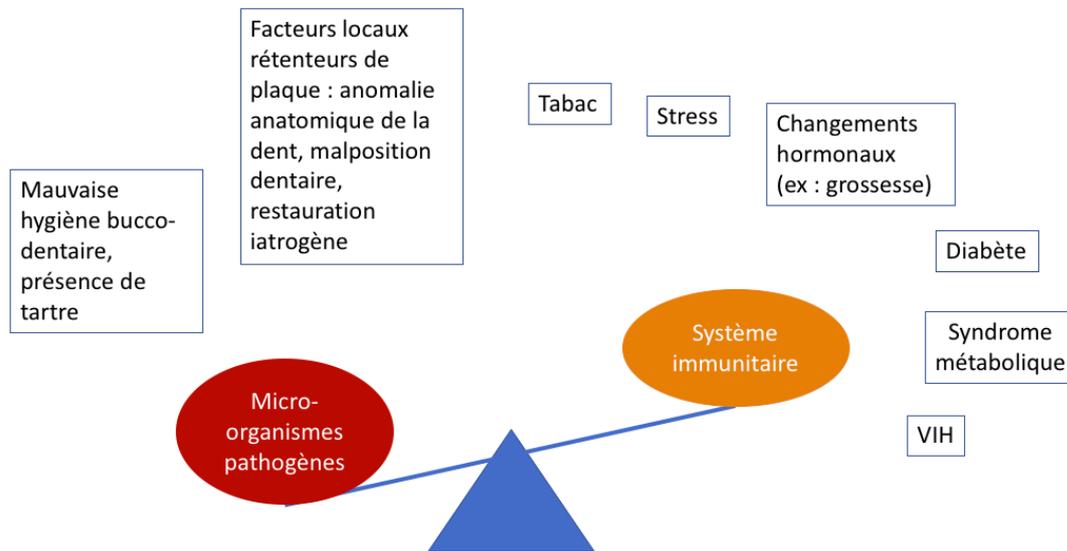


Figure 4 - Principaux facteurs de risques des maladies parodontales d'après Knight (17)

Les maladies parodontales nécrosantes (MPN) sont un type de maladies parodontales rares qui sont caractérisées par une nécrose tissulaire et qui sont fortement associées à une baisse importante de l'immunité (18).

Une étude sur 68 personnes dont on connaît le statut sérologique VIH, a mis en évidence des facteurs de risques spécifiques chez les sujets atteints et non atteints par le VIH. Chez les personnes non atteintes par le VIH, l'étude conclut que les facteurs prédisposants sont une mauvaise hygiène bucco-dentaire, une période de stress particulièrement intense, un manque de sommeil, un sujet plutôt jeune et ayant récemment été malade. Une maladie parodontale préexistante, telle qu'une gingivite chronique, est également un facteur de risque (18,19) Chez les patients séropositifs au VIH, cette même étude met en avant des facteurs de risques légèrement différents : ils sont en moyenne plus âgés, ont une hygiène orale et un sommeil de meilleure qualité (18).

Ces données suggèrent donc que le VIH a un impact majeur sur l'immunité orale, puisqu'avec une charge bactérienne moins importante (meilleur brossage), les sujets atteints par le VIH vont être en mesure de développer une maladie parodontale nécrosante. Cependant, il n'est pas précisé si les sujets de l'étude étaient déjà porteurs d'une parodontite avant la survenue de la maladie parodontale nécrosante ou si elle s'est développée sur un parodonte sain, ce qui aurait été intéressant. On peut cependant très fortement supposer qu'une maladie parodontale préexistante puisse être un facteur de risque non négligeable menant au développement d'une MPN chez un sujet VIH+.

1.1.2.2 Gingivite

La gingivite correspond à une inflammation de la muqueuse gingivale sans perte d'attache associée, c'est-à-dire sans atteinte du parodonte profond, en lien avec la présence d'agents pathogènes (10) . C'est un état réversible qui se résout sans dégradation tissulaire après élimination de l'agent causal. Cliniquement, elle se manifeste par la présence d'une gencive rouge pouvant saigner spontanément ou au brossage.

Histologiquement, dans l'infiltrat inflammatoire, on retrouve les cellules immunitaires suivantes : neutrophiles, macrophages, un dense infiltrat de lymphocytes B et T, cellules dendritiques et de Langerhans (20).

1.1.2.3 *Parodontite*

Lorsqu'il y a une perte d'attache, il y a atteinte de la gencive, du ligament alvéolo-dentaire et des procès alvéolaires et on parle alors de parodontite (10). La destruction tissulaire du parodonte profond est irréversible et la guérison est suivie d'une cicatrisation.

La perte d'attache se mesure cliniquement au moyen d'une sonde graduée. Elle correspond à la somme de hauteur de la récession gingivale et de profondeur de la poche parodontale.

Dans la parodontite chronique, on a une perte de l'intégrité de l'épithélium sulculaire. Les bactéries parodontopathogènes induisent une destruction tissulaire et déclenchent une réponse inflammatoire, qui en excès sera aussi délétère pour le parodonte. Le processus fait intervenir une altération des cellules épithéliales, puis une dégradation des fibres du tissu conjonctif sous-jacent et enfin une résorption osseuse liée à l'exacerbation du système RANK - RANK-L en faveur de l'activation des ostéoclastes.

En effet, *Porphyromonas gingivalis*, par exemple, est capable de modifier les jonctions intercellulaires entre les kératinocytes. Certaines souches produisent des enzymes protéolytiques (comme la gingipaïne) capables de lyser les protéines des jonctions. D'autres sont capables d'envahir les cellules épithéliales via l'expression de fimbriae, excroissances de la membrane plasmique.

De même, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* est capable d'agir sur les jonctions gap, une autre sorte de jonction intercellulaire, en réduisant sa fonction dans la communication intercellulaire (13).

A l'état de parodontite, on a une augmentation significative du nombre de cellules immunitaires. Les lymphocytes T CD4+ et CD8 restent les plus nombreux, tandis que les proportions de neutrophiles et les lymphocytes B augmentent fortement (16). Les cellules dendritiques, cellules de Langerhans et macrophages sont également présents.

1.2 Aspects cliniques et microbiologiques des manifestations parodontales dans la primo-infection

1.2.1 Maladies parodontales nécrosantes

Les maladies parodontales nécrosantes (MPN) regroupent la gingivite ulcéro-nécrotique aiguë (GUNA), la parodontite ulcéro-nécrotique (PUNA) et les gingivo-stomatites nécrotiques. Peu d'études ont été menées sur les pathogènes responsables de ces maladies chez le sujet VIH+ (21–23). Une étude à partir d'ADN de micro-organismes de la plaque sous-gingivale d'une PUNA a mis en évidence des espèces tels que les bactéries *Bulleidia extracta*, des membres des espèces *Dialister*, *Fusobacterium*, *Selenomonas*, *Peptostreptococcus*, *Veillonella* et du phylum TM7 (21). Une autre étude par analyse en microscopie électronique de la plaque à la surface des papilles nécrosées montre un nombre important de spirochètes, de levures et de particules virales indéterminées (22). Une troisième étude s'est intéressée à la plaque supragingivale, révélant par analyse ADN la présence de *Treponema denticola*, *Eikenella corrodens*, *Dialister pneumosintes*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus intermedius*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* et *Campylobacter rectus* (23). Certains pathogènes présents sont des bactéries connues pour leur pouvoir parodontopathogène telles que A.

actinomycetemcomitans et *T. denticola*, mais il y en a d'autres dont la présence est inhabituelle dans le cas de parodontopathies, telles que *Enterococcus faecalis* et *Dialister pneumosintes* (24).

Chez le sujet non infecté par le VIH, les bactéries classiquement retrouvées dans les maladies parodontales nécrosantes sont principalement des spirochètes et des bactéries fusiformes. Les espèces *P. intermedia*, *Treponema*, *Selenomonas* et *Fusobacterium* sont considérées comme étant la « flore constante » des maladies parodontales nécrosantes. Les bactéries retrouvées dans les MPN chez le sujet VIH+ semblent assez similaires à celles retrouvées chez le patient VIH- atteint de parodontite, avec néanmoins quelques espèces inhabituelles, comme *E. faecalis* et *D. pneumosintes*, citées plus haut (25).

1.2.1.1 Gingivite ulcéro-nécrotique aiguë

La gingivite ulcéro-nécrotique aiguë (GUNA) est une inflammation destructrice de la gencive, sans perte d'attache, qui se caractérise par une atteinte ulcéreuse et nécrotique des papilles pouvant s'étendre jusqu'à la gencive marginale.

Les zones nécrotiques se traduisent cliniquement par un enduit pseudo-membraneux blanc-jaunâtre et une décapitation des papilles inter-dentaires qui survient en quelques jours. Elles sont entourées d'un érythème linaire qui les sépare de la partie saine de la gencive.

La quantité de plaque dentaire visible peut être importante car le brossage devient très douloureux.

Dans le cas du VIH, il peut y avoir une inadéquation entre la quantité de plaque et la sévérité de la maladie, ce qui est révélateur de la forte immunodépression en cours.

Les symptômes retrouvés chez les patients sont des douleurs gingivales, une halitose fréquente et des saignements. La présence de fièvre et d'adénopathies peut être observée.

Contrairement à la gingivite classique, il peut y avoir des séquelles après traitement telles que la perte des papilles et l'apparition de récessions gingivales au niveau des zones s'étant nécrosées (10,11).

1.2.1.2 Parodontite ulcéro-nécrotique aiguë



Figure 5 - PUNA après traitement initial chez une patiente VIH+. Les ulcérations ne sont plus visibles. On peut observer ici les séquelles au niveau des papilles nécrosées, à savoir une décapitation de celles-ci et la formation au niveau des incisives mandibulaires d'un cratère inter-proximal. Crédit photo : Service de Parodontologie – CHU Nantes.

La parodontite ulcéro-nécrotique aiguë (PUNA) est une évolution de la GUNA. Elle se différencie de la GUNA par l'extension de la nécrose au tissu osseux sous-jacent, qui entraîne une perte d'attache, l'apparition de cratères interproximaux au niveau des papilles et parfois la formation de séquestres osseux au niveau des zones où l'os nécrotique est à nu (10). Elle peut également se développer sur un terrain de parodontite déjà existante (26).

Les douleurs intenses qui accompagnent la PUNA peuvent conduire à une absence presque totale de brossage voir même des difficultés à s'alimenter.

Il peut y avoir la présence d'adénopathies cervico-faciales et de fièvre suivant la sévérité de la PUNA.

Dans le cas de patients atteints d'immunodépression sévère, tels que le VIH ou la malnutrition, cette pathologie peut évoluer vers une gingivo-stomatite nécrotique. Cela veut dire que les lésions ulcéro-nécrotiques de la gencive et de l'os alvéolaire s'étendent au-delà de la ligne muco-gingivale, notamment au niveau du palais (10,11).

1.2.2 Érythème gingival linéaire

L'érythème gingival linéaire (linear gingival erythema (LGE)) se caractérise par une ligne rouge d'au moins 2 mm de large au niveau de la gencive marginale touchant une ou plusieurs dents et qui ressemble fortement à une gingivite. Il touche les dents antérieures dans la majorité des cas. Il peut y avoir un saignement au contact et le brossage est généralement douloureux. Cette manifestation du VIH s'appuie essentiellement sur des observations cliniques, car l'étiologie et les mécanismes pathogènes sont encore incertains (10).

Il semblerait que l'étiologie soit fongique. Des études ont montré la présence d'espèces de *Candida* au niveau de la gencive marginale, tels que *C.albicans*, *C.tropicalis*, *C.dublinsiensis*. De plus, les traitements conventionnels antibactériens (brossage efficace, détartrage) ne sont pas efficaces pour le traiter. En revanche les traitements antifongiques le sont (tels que fluconazole, kétoconazole), ce qui renforce l'hypothèse d'une origine fongique (27,28).

Étant donné l'origine fongique probable du LGE, les interactions entre *Candida albicans* et l'organisme dans le cas d'une infection seront détaillées dans la sous-partie suivante traitant de la candidose orale.

1.2.3 Candidose orale au niveau du parodonte

Les candidoses dues au VIH se manifestent le plus souvent selon 2 formes cliniques : lésions érythémateuses ou lésions blanches. Elles se retrouvent dans toute la cavité orale (langue, joues, lèvres, palais, voile du palais) et peuvent également toucher les gencives.



Figure 6 - Candidose pseudo-membraneuse et érythème gingival linéaire sur la mandibule d'un patient atteint de VIH. D'après Souza (24)

1.2.3.1 *Forme érythémateuse*

La forme érythémateuse est souvent précédée d'une sensation de goût métallique ou de brûlure. Cliniquement, elle a l'aspect de macules (tâches colorées sans relief) rouges qui apparaissent sur le palais, la face dorsale de la langue et la face interne des joues, ayant tendance à converger. Il peut également y avoir une atrophie des papilles linguales.

1.2.3.2 *Forme pseudo-membraneuse*

La candidose évolue ensuite vers une forme pseudo-membraneuse, avec l'apparition d'un enduit blanchâtre à partir du centre des macules, qui s'étend par la suite en nappes irrégulières convergentes. Cet enduit part facilement au grattage et c'est un des signes cliniques classiques de cette forme de candidose. Chez les patients symptomatiques, elle peut donner une sensation de brûlure, une altération du goût ou un mauvais goût en bouche, bien que cela soit la plupart du temps asymptomatique (10,29).

1.2.3.3 *Aspect microbiologique*

La principale espèce responsable des candidoses orales est *Candida albicans*. D'autres espèces semblent également être impliquées dans cette pathologie, telles que *C. dubliniensis*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. kefyr*, *C. parapsilosis*, *C. stellatoidea* et *C. tropicalis* (29).

Les *Candida* appartiennent au règne fongique. Ce sont des levures saprophytes qui sont présentes dans la flore normale d'un individu sain. Elles sont dimorphiques, pouvant exister sous 2 formes différentes : forme cellulaire et forme de filaments, en fonction de l'environnement.

La transition de ces levures commensales en agents pathogènes n'est pas liée à la virulence de l'espèce, mais essentiellement à des facteurs locaux (tels que prise de corticoïdes oraux, xérostomie, port d'une prothèse dentaire). Elle peut être aussi liée à des facteurs systémiques tels que le VIH, la malnutrition, les leucémies, les maladies endocriniennes, une chimio ou une radiothérapie, ou bien encore certains médicaments comme les antibiotiques à large spectre, les corticoïdes par voie générale et les immunomodulateurs (10,29).

L'espèce majeure impliquée dans les candidoses orales est le *C. albicans*, cette espèce est présente habituellement sous forme de levure unicellulaire. Elle est capable d'adhérer aux cellules épithéliales de la muqueuse orale et de s'y développer sous forme de filaments superficiels. Sous cette forme, elle acquiert également la capacité d'envahir l'épithélium oral. L'adhésion se fait grâce à une interaction entre les protéines de surface de *C. albicans* et des récepteurs sur les cellules épithéliales. Le passage sous forme de filament entraîne l'expression de protéines spécifiques qui ont des rôles importants dans l'adhésion (Hwp1 et Als3), l'invasion (Als3 et Ssa1), les dommages tissulaires et l'activation immunitaire (Candidalysine) (30). La candidalysine est une toxine cytolytique capable de perméabiliser la membrane des kératinocytes et qui entraîne également le recrutement de neutrophiles, macrophages et de LT Th17 (31).

Les lymphocytes T helpers Th17 sont une sous-population de lymphocytes T CD4+ qui sécrètent principalement les cytokines IL-17 et IL-22. Ils jouent un rôle-clé dans la réponse immunitaire fongique et dans le maintien de l'intégrité de la muqueuse. Ils sont très susceptibles à l'infection par une souche R5 du VIH. Selon une étude in vivo, l'infection altérerait la sécrétion de l'IL-17 et de l'IL-22, entraînant une diminution dès la primo-infection de l'immunité contre *C. albicans*. (32). On a également une diminution de la proportion de Th17 dans les tissus lors de la primo-infection, qui se poursuit avec la progression de la maladie si aucun traitement anti-VIH n'est mis en place (33).

Une fois le patient sous traitements anti-rétroviraux et ayant reçu les soins locaux adaptés, ces pathologies disparaissent.

Nous venons de décrire les manifestations parodontales pouvant apparaître ou s'aggraver lors d'une primo-infection par le VIH. La littérature évoque essentiellement la déplétion en lymphocytes CD4+ pour justifier l'apparition de ces pathologies. Néanmoins, des avancées récentes en recherche sur la pathogénicité du VIH montrent que le VIH peut atteindre d'autres types de cellules immunitaires et des cellules stromales dans le but de se propager. Nous allons maintenant rappeler des mécanismes

de virulence du VIH, puis nous mettrons en lien ces mécanismes avec les mécanismes de défense du parodonte.

2 Rappels sur le Virus de l'Immunodéficience Humaine

2.1 Le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) : généralités

2.1.1 Classification

Le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) appartient à la famille des rétrovirus et au genre des lentivirus (5,34). Les lentivirus regroupent les rétrovirus responsables de maladies à évolution lente. Les Rétrovirus sont définis essentiellement par 2 caractéristiques de leur mode de réplication : ils possèdent un génome constitué de 2 copies d'ARN simple brin et une transcriptase inverse, enzyme permettant de rétrotranscrire l'ARN en ADN (35).

Chez l'humain, 2 types de VIH génétiquement différents ont été identifiés : VIH-1, qui est le plus répandu à l'échelle mondiale, et VIH-2, essentiellement présent en Afrique de l'Ouest. Mais comme le virus possède une grande variabilité génomique, il existe également de nombreux virus VIH génétiquement très proches au sein de ces 2 types.

Nous allons nous intéresser plus particulièrement au cours de cette thèse au VIH-1 qui est de loin le plus étudié, car le plus répandu.

Le VIH-1 est classé en 3 groupes (M, N et O). Le groupe M, largement prédominant, regroupe lui-même 9 sous-types VIH1 (A-D, F-H, J et K) (35).

2.1.2 Organisation génomique et structurale du VIH-1.

Le VIH possède une enveloppe externe, une matrice et une capsid qui contiennent tous les éléments nécessaires à son cycle de réplication (35).

2.1.2.1 *Génome viral*

Les rétrovirus ont tous trois gènes codants : *gag*, *pol* et *env*, qui codent respectivement pour les polyprotéines de structure (MA, CA, NC), les enzymes (PR, RT, IN) et les protéines d'enveloppe (gp120 (SU), gp41 (TM)).

Le génome viral du VIH est composé de 2 copies d'ARN monocaténaire de polarité positive et de haut poids moléculaire. Chaque brin contient les 3 gènes codants énoncés plus haut. Il existe également d'autres gènes qui codent notamment pour des protéines de régulation de l'expression du génome viral.

2.1.2.2 Structure du VIH (Figure 5)

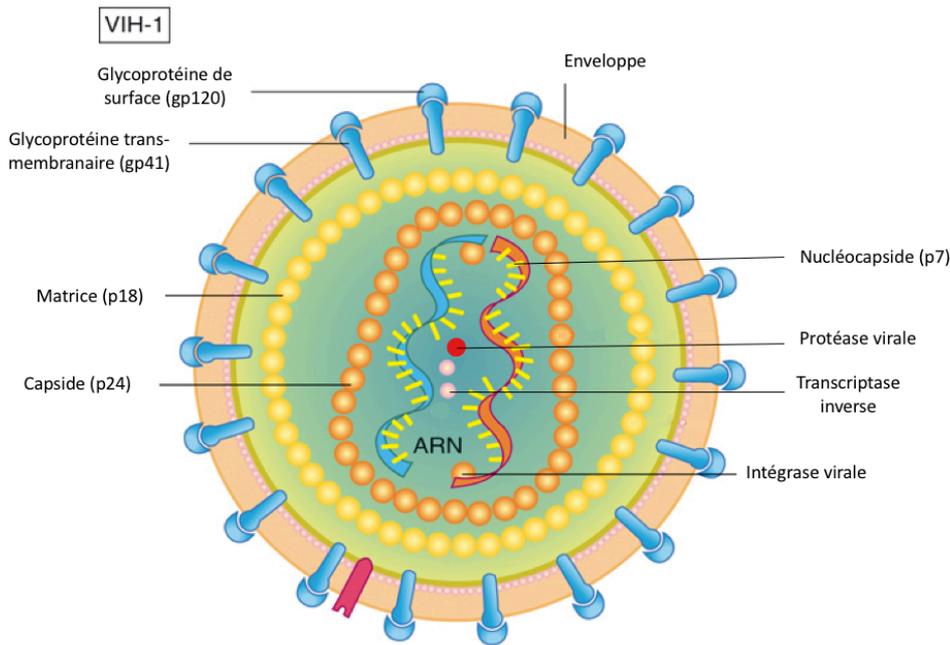


Figure 7 - Structure du VIH Modifié d'après Charpentier (36)

L'enveloppe externe est composée d'une bicouche lipidique d'origine cellulaire, dans laquelle sont insérées les protéines d'enveloppe virales gp120 (SU) et gp41 (TM), codées par le gène *env*.

En se liant à la glycoprotéine de surface CD4, la glycoprotéine de surface gp 120 et la glycoprotéine transmembranaire gp41 vont avoir un rôle clé dans l'entrée du virus dans la cellule.

L'intérieur de l'enveloppe est tapissé d'une matrice formée par la protéine p18 (MA).

La capside contient le génome viral, la nucléocapside et les enzymes pour la réplication du virus. Elle est constituée de la protéine p24 (CA). Sa forme en cône tronqué est caractéristique.

La nucléocapside (NC) est formée par les protéines p7. Elle est très liée à l'ARN viral et est impliquée dans l'encapsidation du génome viral dans la capside (37).

2.1.2.3 Enzymes virales

Les protéines virales à activité enzymatique interviennent au cours du cycle de réplication.

La transcriptase inverse (RT) permet la synthèse d'ADN bicaténaire à partir de l'ARN viral.

L'intégrase virale (IN) est impliquée dans l'intégration de l'ADN proviral dans le génome de la cellule-hôte.

La protéase virale (PR) participe à la maturation des protéines virales en assurant le clivage d'une partie d'entre elles (35).

Les protéines de régulation Tat et Rev, et les protéines auxiliaires Vif, Vpr, Vpu et Nef, spécifiques des lentivirus, sont également nécessaires à la réplication optimale (38).

2.2 Phases d'évolution de l'infection par le VIH-1

En l'absence de traitement, l'infection par le VIH-1 se découpe en 3 phases : la phase aiguë ou primo-infection, la phase chronique asymptomatique et la phase finale symptomatique (5).

Ces phases sont définies par la charge virale plasmatique et la concentration de LT CD4+ circulants.

2.2.1 La primo-infection

La primo-infection regroupe l'ensemble des signes cliniques et biologiques qui se manifestent 2 à 6 semaines après la contamination par le VIH. Le virus a une réplication très active durant cette phase. Le tableau clinique est souvent polymorphe et n'est pas exprimé de la même façon selon les sujets (5). Il ressemble le plus souvent à un syndrome pseudo-grippal.

Les symptômes les plus fréquents lors de cette phase sont fièvre, dysphagie, céphalées, myalgies, asthénie et amaigrissement. D'autres signes cliniques viennent fréquemment s'y ajouter tels que des signes cutanéomuqueux, ganglionnaires, digestifs et neurologiques.

Au niveau oral, on pourra retrouver des manifestations telles que des ulcérations buccales, une candidose orale et des atteintes gingivales que nous avons décrites plus haut, comme l'érythème gingival linéaire et les maladies parodontales nécrosantes (5).

Les signes biologiques de la primo-infection sont aspécifiques, mais ceux qui sont retrouvés le plus fréquemment concernent des anomalies hématologiques et hépatiques.

Au niveau hépatique, on a dans 50% des cas une hépatite aiguë cytolytique, généralement asymptomatique avec une élévation modérée et transitoire des transaminases.

Au niveau hématologique, on peut retrouver une thrombopénie (diminution du nombre de plaquettes dans le sang), une leucopénie (baisse des leucocytes, qui comprennent les lymphocytes et les polynucléaires neutrophiles) et parfois une neutropénie (baisse des polynucléaires neutrophiles en particulier) (5).

Cette phase de la maladie se caractérise par une chute rapide et transitoire des lymphocytes CD4+ circulants, avec généralement un taux de LT CD4 qui remontent à une valeur presque normale à la fin de la primo-infection. Cette diminution des lymphocytes peut aller jusqu'à la limite inférieure de la normale, à savoir 500 cellules par mm^3 .

Le taux de LT CD4+ dans le sang est l'un des moyens de suivi de la progression de l'infection par le VIH. Les valeurs normales pour les CD4+ sont comprises entre 500 et 1200 cellules par mm^3 (4,35).

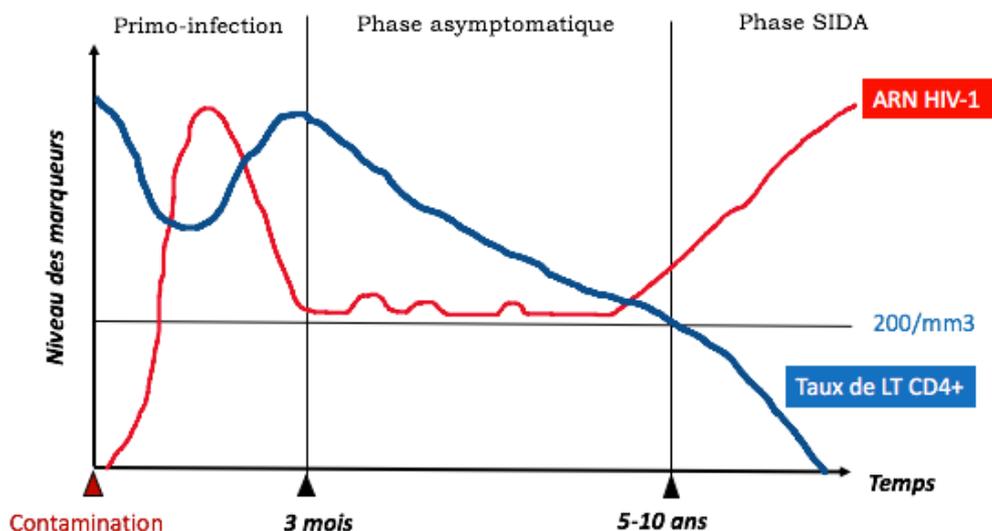


Figure 8 - Évolution du taux de lymphocytes CD4+ et de la virémie en fonction des stades de l'infection par le VIH. D'après Fleury (39)

2.2.2 La phase de latence chronique

C'est une phase le plus souvent asymptomatique, qui peut durer plusieurs années et ce, même en l'absence de traitement. La réplication du virus est plus faible que lors de la phase de primo-infection, mais elle est toujours continue et se déroule principalement dans les organes lymphatiques (5,36).

Le taux sérologique de virus est stabilisé par le système immunitaire.

L'infection s'accompagne d'une inflammation chronique et d'une activation immunitaire intense (40).

Le nombre de lymphocytes CD4+ diminue lentement, de l'ordre de 60 à 100 cellules par mm³ de sang et par an. Ce taux finit par atteindre une valeur en dessous de la normale. A partir d'un taux inférieur à 350 cellules par mm³, le risque de complications infectieuses liées à la maladie commence à devenir important (4,35).

2.2.3 Le stade SIDA (Syndrome d'ImmunoDéficience Acquise)

Ce stade est défini par l'ensemble des pathologies opportunistes majeures qui se déclarent à cause de l'immunodépression induite par le VIH. Ces maladies opportunistes peuvent être infectieuses ou tumorales. On retrouve parmi elles des candidoses de l'œsophage, des infections à mycobactéries, des pneumopathies bactériennes récurrentes, ou des pathologies cancéreuses comme le syndrome de Kaposi, le lymphome de Burkitt ou encore le cancer invasif du col de l'utérus.

A partir du moment où une de ces pathologies se manifeste, le patient passe en stade SIDA et cela signe une altération définitive des fonctions immunitaires des cellules CD4+. On a une augmentation de la fréquence de ces pathologies quand le taux de LT CD4+ est en dessous de 200 cellules/mm³ de sang (stade SIDA : seuil critique d'immunodépression)(5). En l'absence de traitement, les patients décèdent des suites d'une infection opportuniste dans la plupart des cas.

2.3 Mécanismes de contamination cellulaire du VIH

La primo-infection correspond à une invasion de l'organisme par le virus du VIH, qui conduit à l'infection des cellules cibles du système immunitaire, à savoir en majorité les cellules porteuses du récepteur CD4.

Il existe trois principales voies de transmission du VIH, qui sont la voie sexuelle, la voie sanguine ainsi que par produits dérivés du sang, et enfin la transmission de la mère à l'enfant. Le VIH pénètre donc soit au niveau d'une muqueuse (rectale, vaginale ou orale), soit directement dans le sang (transfusion, toxicomanie, risque professionnel, risque nosocomial).

2.3.1 Contamination via les cellules dendritiques

Les cellules dendritiques (DC) sont des cellules présentatrices d'antigène (CPA). Elles captent les antigènes qu'elles rencontrent et vont les présenter aux lymphocytes T pour initier la réponse immunitaire adaptative (10). Au niveau d'une muqueuse, le virus peut être capturé par les cellules dendritiques, la plupart du temps sans les infecter, et est ensuite transporté vers les organes lymphoïdes les plus proches du lieu d'infection. C'est à cet endroit qu'il entre en contact avec ses cellules cibles principales, les lymphocytes T CD4+, et les infecte (41). Le virus est également capable d'infecter les macrophages (42).

Les cellules dendritiques semblent avoir un rôle important dans la transmission du VIH aux LT CD4+. Il semblerait que les cellules dendritiques soient capables de le transmettre principalement de 2 manières :

- par *cis-infection* : elles sont dans ce cas infectées par le VIH via leur récepteur CD4+ et la réplication du virus est alors active à l'intérieur de la cellule. Il y a dans ce cas production et relargage de virions

dans le milieu extracellulaire, qui peuvent infecter d'autres cellules (43). Ce mode de transmission par particules virales libres, bien que tout à fait capable d'infecter des cellules, est moins efficace que le mode de transmission que nous allons voir ensuite, car plus aléatoire (42).

- par *trans-infection*, qui est le mode de transmission majeur, indépendant du récepteur CD4 : les cellules dendritiques capturent des virions par liaison des glycoprotéines membranaires du virus à un récepteur aspécifique, le mannose specific C-type lectin receptor (DC-SIGN). Ce dernier possède une grande affinité pour la gp120. Les virions sont stockés dans des invaginations de la membrane plasmatique, sans infecter les cellules dendritiques et seront transmis aux lymphocytes T par un processus de synapse dite virologique ou infectieuse (41,43,44).

La transmission intercellulaire par synapse infectieuse serait 100 à 1000 fois plus efficace que l'infection par particules libres et permettrait également d'échapper en partie au système immunitaire (46,47).

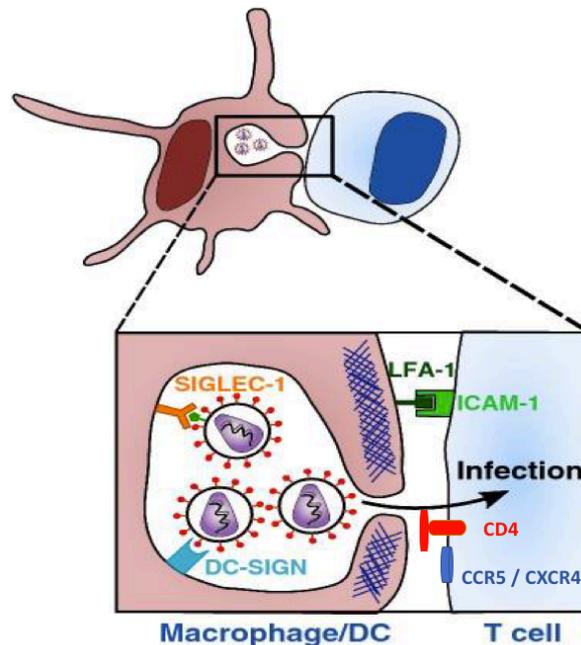


Figure 9 - Schéma d'une synapse virologique (VS) entre une cellule dendritique (DC) / macrophage et un lymphocyte T (T cell). Les particules virales ont été capturées par les récepteurs DC-SIGN ou SIGLEC-1 d'une cellule non infectée. Elles sont retenues au niveau d'un repli membranaire et la formation d'une VS conduira à l'infection du lymphocyte T cible. D'après Bayliss et Dufloo (48,49)

2.3.2 Les synapses infectieuses

La synapse infectieuse entre une cellule dendritique et un LT CD4+ ressemblerait à une synapse immunologique, avec l'implication de molécules telles que DC-SIGN, le récepteur TCR et le complexe Complexe Majeur d'Histocompatibilité de classe II (CMH-II)-antigène, les protéines d'adhésion ICAM-1 et LFA-1, le récepteur CD4 et les corécepteurs CCR5/CXCR4 (44,50). Les synapses virologiques ont été décrites entre une DC et un LT, entre un LT infecté et un autre LT, ou bien entre un macrophage infecté et un LT (47).

Elle ne semble pas être provoquée par le virus, mais serait plutôt le résultat d'un détournement par le VIH d'une synapse immunologique, utilisée pour infecter ses cellules-cibles principales (48)(44). On retrouve une forte concentration membranaire de virions au niveau de cette synapse, ce qui peut expliquer l'efficacité de ce mode de transmission (45). L'entrée du VIH dans la cellule nécessite ensuite une interaction entre le récepteur CD4 du lymphocyte T CD4+ et la protéine GP120, ainsi que des corécepteurs CXCR4 ou CCR5.

Cette intégration du VIH dans les cellules cibles commence chronologiquement à partir de la 2^{ème} semaine après exposition et elle est maximum au bout de 4-6 semaines (41).

Les cellules-cibles du VIH se trouvent dans de nombreux tissus de l'organisme (comme le sang périphérique, tissus lymphoïdes et ganglions, rein, système nerveux central, tractus génital, parodontite...) et constituent elles-mêmes ainsi que le tissu, des réservoirs du VIH. En effet, lors d'un traitement antirétroviral efficace, la réplication est inhibée, mais certaines cellules infectées ne sont pas éliminées. Elles agissent donc comme des réservoirs du VIH, ce qui entraîne une réactivation de la réplication en cas de diminution ou de suppression de la pression thérapeutique exercée par les antirétroviraux (41). Nous aborderons la gencive en tant que réservoir du VIH dans la 3^{ème} partie.

2.3.3 Récepteurs et co-récepteurs

Que le mode de transmission soit par particule libre ou par synapse virologique, le VIH nécessite la présence d'un récepteur, le CD4 et d'un co-récepteur, CXCR4 ou CCR5, pour entrer dans une cellule.

2.3.3.1 *Récepteur principal : CD4*

Le CD4 est un récepteur qui appartient à la superfamille des Immunoglobulines (Ig).

Son expression à la surface des différentes cellules cibles et sa fonction varient en fonction du type de cellule. On a une densité de récepteurs CD4 très importante à la surface des LT, tandis qu'elle est beaucoup plus faible à la surface des monocytes et macrophages.

Chez les lymphocytes T CD4+, le CD4 est un co-récepteur trans-membranaire associé au TCR (T-cell Receptor). Ces deux récepteurs sont impliqués dans l'activation antigénique qui dépend de l'interaction entre le TCR et des molécules du CMH II des CPA transportant un Ag (51,52). Il a également un rôle essentiel dans le bon développement des cellules T dans le thymus (53).

Au niveau des macrophages, il est impliqué dans la différenciation, la migration cellulaire et l'expression de cytokines (54).

2.3.3.2 *Les corécepteurs : CCR5 et CXCR4*

Les corécepteurs CCR5 et CXCR4 sont indispensables à l'entrée du VIH dans une cellule.

La capacité de la glycoprotéine d'enveloppe du virus gp41 à reconnaître respectivement CXCR4, CCR5 ou les deux corécepteurs, a permis de définir différents types de virus : X4, R5 ou R5X4 (55). Les souches du VIH-1 X4 et R5 ont un tropisme lymphocytaire (T-Tropic). Elles sont capables d'infecter des cellules qui présentent une forte densité de récepteur CD4. Il existe également une souche à tropisme macrophagique (M-Tropic) qui est rare et qui infecte les cellules exprimant une faible densité de CD4. Au cours de la progression de l'infection, l'utilisation des corécepteurs par les souches virales évolue. En effet, en début d'infection, les CCR5 sont les corécepteurs les plus utilisés car R5 est la souche majoritaire. A un stade plus avancé, c'est X4 qui devient la souche principale et donc le tropisme du virus change pour les CXCR4. Ce mécanisme pourrait être dû à la pression immunologique de l'hôte et la nécessité d'infecter d'autres types de cellules cibles (4,52,56).

Il existe une mutation peu fréquente du corécepteur CCR5, nommée Delta32 qui correspond à une délétion de 32 nucléotides du gène codant pour cette protéine. Les individus homozygotes pour cette mutation sont protégés d'une infection par une souche R5, tandis que les sujets hétérozygotes peuvent être infectés mais semblent avoir une évolution plus lente de la maladie (57,58).

Les corécepteurs CXCR4 et CCR5 appartiennent tous les 2 à la famille des récepteurs de chimiokines. CCR5 (*CC-chemokine receptor type 5*) est un récepteur pour les chimiokines de la famille CC RANTES, les protéines inflammatoires des macrophages (MIP)-1 α , (MIP)-1 β et la protéine chimioattractante des monocytes-2 (MCP-2). On le retrouve principalement à la surface des macrophages, cellules dendritiques, cellules de la microglie cérébrale, les lymphocytes T mémoire et les Thf (59).

Le corécepteur CXCR4 (*chemiokine receptor type 4*) est un récepteur qui lie le stromal cell-derived factor (SDF-1) de la famille des chimiokine CXC. Il est exprimé majoritairement à la surface des lymphocytes

T naïfs, des monocytes, des macrophages matures, ainsi que les cellules épithéliales, endothéliales et neuronales (59,60).

2.3.4 Étapes de la réplication

Un fois à l'intérieur d'une cellule, le VIH peut soit mettre en place une réplication active, que nous allons détailler ci-dessous, soit être en phase latente. Cela dépend du type de cellule infectée et de son état d'activation cellulaire. Le cycle de réplication du VIH suit 2 phases : la phase précoce et la phase tardive.

Les lymphocytes T CD4+ étant les cibles principales du VIH, la réplication virale a majoritairement lieu dans les organes lymphoïdes.

- Phase précoce (Figure 10)

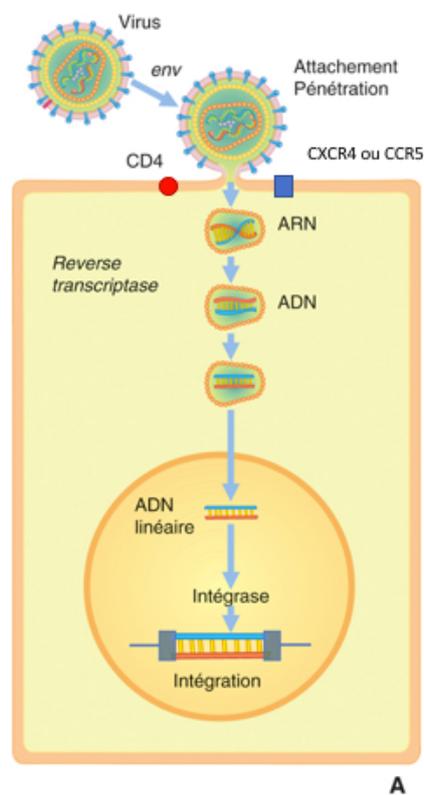


Figure 10 - Phase précoce du cycle de réplication du VIH dans les cellules cibles principales : de la fusion membranaire entre le VIH et la cellule à l'intégration du génome viral dans le noyau. D'après Charpentier (38)

Cette étape nécessite la fusion de la membrane virale avec la membrane cellulaire. Il y a tout d'abord une reconnaissance spécifique de la gp120, protéine d'enveloppe virale, par le récepteur CD4 de la cellule-hôte (5). Le domaine V1 du CD4 a une forte affinité pour la partie C terminale de la gp120 (35). Ceci entraîne un changement conformationnel de la gp120 et sa fixation au corécepteur membranaire CXCR4 ou CCR5. La fusion des deux membranes se produit suite à un réarrangement de la protéine d'enveloppe virale gp41 et cette fusion permet au virus de transférer son contenu à l'intérieur de la cellule (décapsidation) (5).

L'ARN monocaténaire viral est transcrit en ADN bicaténaire proviral grâce à la transcriptase inverse (RT). La grande diversité génétique du VIH est en partie due aux erreurs de rétrotranscription, très fréquentes, qui se produisent à ce niveau.

L'intégration de l'ADN proviral au sein du génome de la cellule hôte est orchestrée par l'intégrase virale.

- Phase tardive (Figure 11)

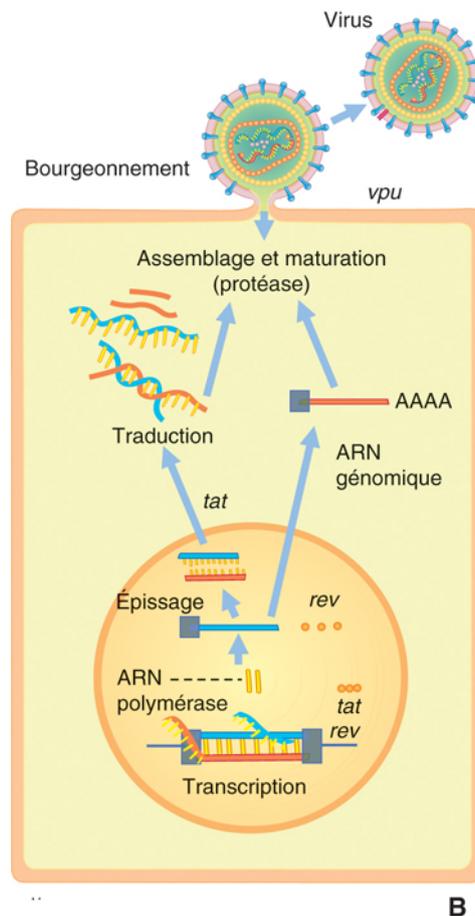


Figure 11 - Phase tardive du cycle de réplication du VIH dans les cellules cibles principales : de la transcription du génome proviral à la libération de nouveaux virions matures. D'après Charpentier (38)

Elle commence dans le noyau de la cellule infectée, par la transcription de l'ADN proviral en ARN messager viral (ARNm) par l'ARN polymérase II de l'hôte. L'expression de gènes viraux est sous le contrôle de 2 protéines de régulation virale, Tat et Rev (61).

Après migration dans le cytoplasme cellulaire, les ARNm sont traduits en protéines virales. Elles sont ensuite clivées puis assemblées par la protéase virale pour permettre l'encapsulation de l'ARN viral. Ainsi, de nouvelles particules virales sont formées puis libérées par bourgeonnement dans le compartiment extracellulaire et sont prêtes à infecter d'autres cellules.

Le mécanisme de la réplication finit par provoquer la mort de la cellule hôte infectée (5,35).

- Effets sur les LT et mort cellulaire

Les LT CD4+ sont les cellules cibles qui meurent le plus rapidement lors la primo-infection. On a une déplétion majeure des LT CD4+, qui semble due à 2 phénomènes dépendant de l'état d'activation des LT. Les LT peuvent être à l'état quiescent (LT naïfs ou LT mémoire à l'état quiescent) ou dans un état activé (LT mémoires activés, LT effecteurs, LT régulateurs). Les cellules quiescentes expriment des facteurs qui répriment leur cycle cellulaire et la transcription de leurs gènes.

Les LT activés meurent d'apoptose suite à leur infection par le VIH. Elle est causée par la réplication virale intense dans ces cellules. Lors de la transcription reverse, à partir d'un certain nombre de paires de bases assemblées par la RT pour former de l'ADN avec l'ARN du VIH, il y a induction d'un signal de mort cellulaire.

Le VIH est également capable d'induire la mort de LT quiescents. Dans ce cas, la mort cellulaire va être induite sans qu'il y ait de réplication active du virus dans la cellule. Les LT quiescents ne sont pas permissifs au VIH, mais ils peuvent être infectés par le virus via une synapse virologique avec des cellules infectées. L'état quiescent rend les cellules incapables de transcrire complètement l'ARN viral en ADN et donc incapables également de mettre en place une réplication active. Il est donc produit des copies incomplètes d'ADN viral, qui sont détectées par la cellule et qui entraîne une activation des mécanismes de pyroptose, une forme d'apoptose hautement inflammatoire. Ce mécanisme serait comme un mécanisme de défense de l'organisme face à l'infection d'une cellule par un ADN exogène. Dans la primo-infection au VIH, ce mécanisme pourrait être à l'origine de la déplétion majeure de LT CD4+ dans les nœuds lymphatiques, car le contenu hautement pro-inflammatoire des cellules ayant subi une pyroptose serait relargué dans le milieu extracellulaire et serait capable d'induire la pyroptose des cellules environnantes.

Il semblerait également qu'au cours de l'infection, le VIH soit capable de modifier l'état d'activation des LT et donc de les rendre plus permissifs, modifiant le mécanisme de mort cellulaire de pyroptose à apoptose (40).

2.3.5 Virémie et clairance virale

Chez une personne infectée par le VIH et non traitée, il est produit 1 à 10 milliards de virions chaque jour (5). L'intensité de la réplication est estimée par la virémie, qui correspond à la quantification de l'ADN du VIH dans les cellules du sang périphérique.

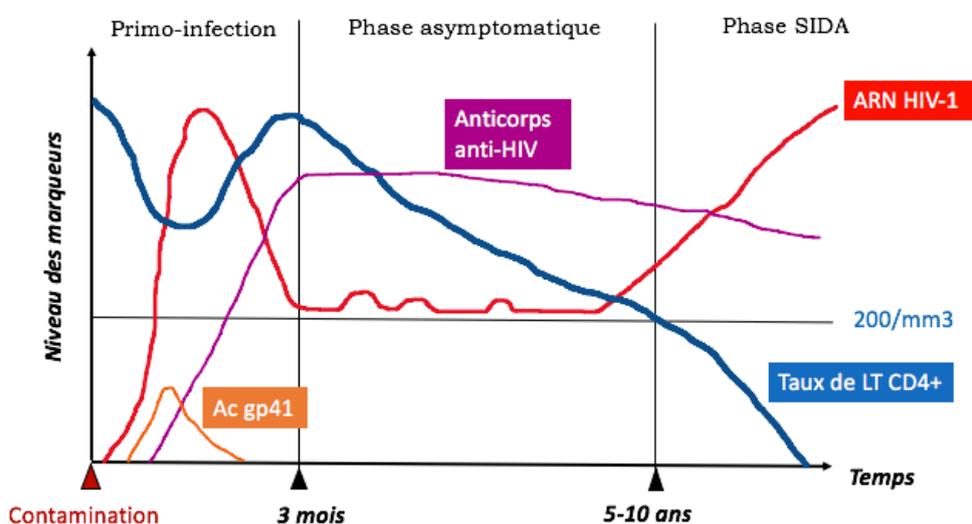


Figure 12 - Évolution de la réponse humorale en fonction de la virémie et du taux de LT CD4+. D'après Fleury (39)

Lors de la primo-infection, on observe un pic de virémie entre le 15^{ème} et le 21^{ème} jour qui est ensuite suivi d'une phase décroissante correspondant à la clairance virale induite par les réponses immunitaires innée puis spécifique (41).

Les anticorps (Ac) dirigés contre les protéines du VIH commencent à être détectables en moyenne 13 jours après que la charge virale soit détectable. Les premiers Ac sont des immunoglobulines M (IgM) dirigées contre la protéine d'enveloppe gp41, peu spécifiques. On a ensuite une commutation de classe

des IgM vers des IgA et IgG anti-gp41, ce qui permet d'activer d'autres fonctions immunitaires, tout en gardant l'affinité pour le même antigène (Ag). D'autres IgG sont produites dans les premières semaines de l'infection notamment dirigées contre gp120 et Gag. A ce stade, les Ac produits ne sont pas capables de neutraliser le VIH, mais ils permettent d'induire des fonctions immunitaires comme dans le recrutement des cellules Natural Killer (NK), conduisant à une lyse des cellules infectées (62,63).

La clairance virale observée dans les premières semaines semblerait résulter de plusieurs mécanismes qui dépendent de l'interaction du fragment Fc des Ig avec les différentes cellules effectrices : lymphocytes B, cellules NK, cellules dendritiques, neutrophiles, monocytes et macrophages.

Les Ac produits peuvent donc contribuer à l'immunité anti-virale en neutralisant les particules virales libres par liaison directe et en provoquant leur opsonisation, en activant le système du complément, en déclenchant la phagocytose par les macrophages lorsque la surface du virus est recouverte d'Ac et en facilitant l'Antibody-Dependant Cellular Cytotoxicity (ADCC) induite par les cellules NK après reconnaissance de l'Ag lié à l'Ac à la surface des cellules infectées (63,64).

Ces Ac initiaux ne sont pas suffisamment efficaces pour obtenir une clairance complète des virions, et pourraient également être impliqués dans la propagation de l'infection via l'acheminement des complexes immuns Ac-virions dans les ganglions lymphatiques où se trouvent les cellules cibles principales (64). Les Ac neutralisant le virus commencent à apparaître au bout de 12 semaines post-infection.

Nous avons vu en première partie les atteintes du parodonte pouvant apparaître au cours de la primo-infection par le VIH. Dans la seconde partie, nous avons décrit les mécanismes de contamination cellulaire par le virus. Nous allons maintenant tenter de mettre en lumière le rôle que pourrait jouer le VIH dans l'apparition ou l'évolution d'une maladie parodontale lors de la primo-infection.

3 Relations entre l'infection par le VIH-1 et les maladies parodontales dans la primo-infection

3.1 Altérations de l'épithélium de la muqueuse orale par le VIH-1

La muqueuse orale est une des structures de défense de la cavité orale, par sa fonction de barrière physique entre l'environnement et les tissus sous-jacents, grâce aux kératinocytes qui assurent la continuité et l'étanchéité de la barrière épithéliale par la présence de jonctions intercellulaires entre cellules adjacentes, notamment des jonctions serrées (tight junctions) et des jonctions adhérentes (adherens junctions) (13,14).

Le VIH a la capacité de perturber ces jonctions. En effet, le virus peut être amené in-situ par des LT CD4+, LC, DC ou macrophages infectés migrant dans l'épithélium et relarguant des virions. Les protéines gp120 et tat du VIH vont alors se lier à des récepteurs exprimés par les kératinocytes et entraîner des modifications intracellulaires. Gp120 peut se lier à des récepteurs tels que GalCer, CCR5 et/ou CXCR4, ce qui déclenche l'activation de voies de signalisation telles que MAPK, PI3K, TLR et NF- κ B. Ces cascades de signaux vont induire la production de cytokines pro-inflammatoires tels que TNF- α , IFN- γ , IL-1, IL-1b, IL-2, IL-6, IL-8, et IL-13, de métallo-protéases matricielles (MMP-2 et -9) et de caspases (caspase-3 et -6). Cela conduit à une diminution de l'expression des protéines des jonctions

serrées ou adhérentes, leur internalisation aberrante voire leur dégradation, donc une rupture d'intégrité de la barrière épithéliale (13,14).

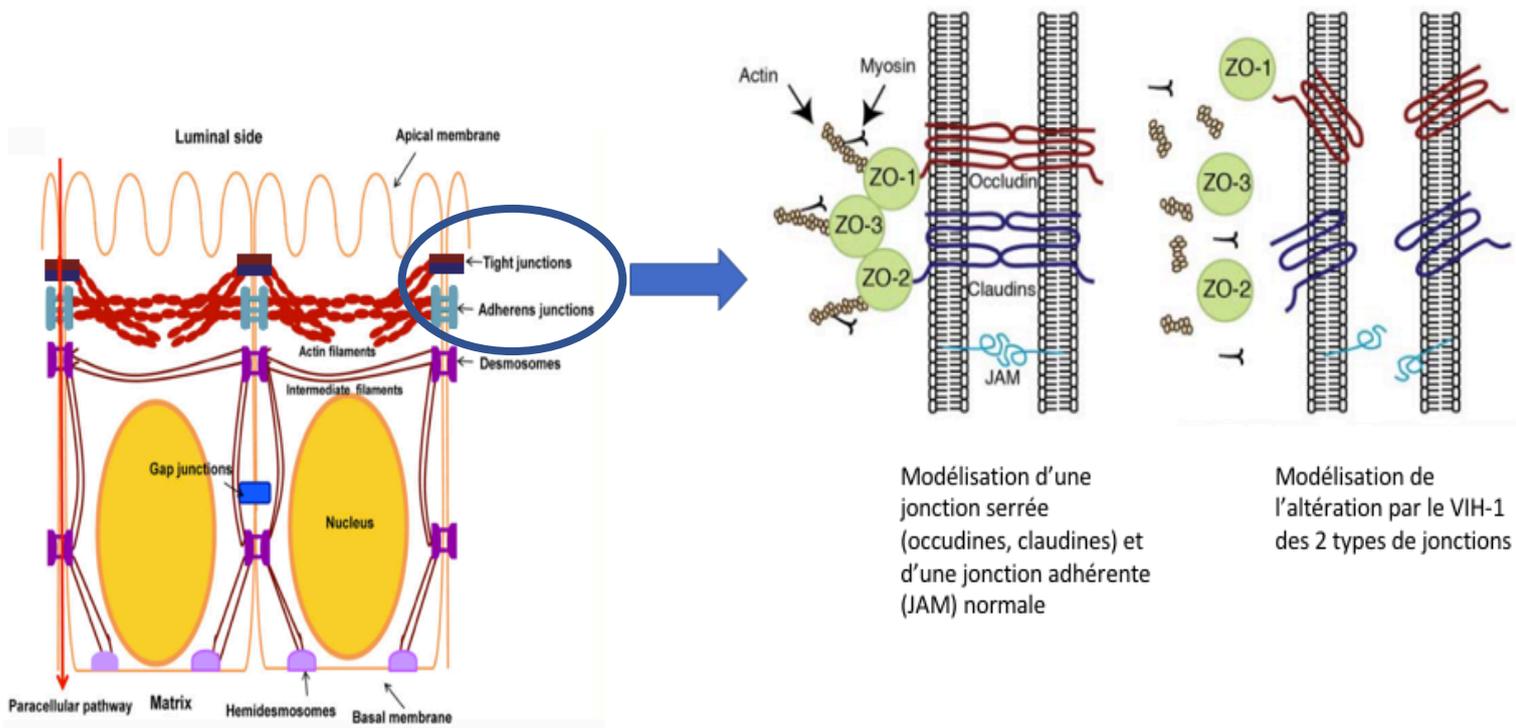


Figure 13 - Les protéines des jonctions serrées (occludine et claudine) sont en relation avec des protéines cytoplasmiques que sont les ZO-1, 2 et 3. Ces protéines relient les occludines et claudines au cytosquelette. La protéine JAM appartient aux jonctions adhérentes, elle est également reliée au cytosquelette (schéma de gauche). Le VIH, par la protéine gp120, provoque entre autres un mauvais adressage et la dégradation des ZO-1, 2 et 3 par le protéasome. La jonction serrée devient donc non fonctionnelle. La jonction adhérente est altérée par un mécanisme dépendant de $TNF-\alpha$, produit par les cellules épithéliales en réponse à la présence du VIH, qui entraîne l'internalisation des protéines JAM (14). Schémas modifiés d'après Groeger et d'après Tugizov (13,14).

Cette altération pourra donc faciliter la progression de pathogènes (bactéries, virus ou champignons) entre les cellules, vers les couches basales de l'épithélium et donc le développement d'infections du parodonte (13,14). Ce phénomène s'appelle la translocation microbienne. Elle sera d'autant plus facilitée que le nombre de LT CD4+ se trouve déjà diminué par le virus (65). De plus des études *in vitro* ont montré que la présence de *P gingivalis* intégré à des cultures de kératinocytes pouvait induire une augmentation d'expression de CCR5. Ces découvertes laissent donc à penser que l'infection par le VIH accentuera les phénomènes inflammatoires déjà présents chez les patients infectés par *P gingivalis* (66).

Au niveau intestinal, il a été montré que la perte de l'intégrité épithéliale va permettre le passage de micro-organismes ou de peptides bactériens depuis la lumière de l'intestin vers les nœuds lymphatiques. Les produits microbiens, comme les lipopolysaccharides (LPS) bactériens activent les cellules de l'immunité innée, en particulier via la voie des Toll-like Receptors, conduisant à la production de facteurs pro-inflammatoires (65).

La muqueuse orale partageant un certain nombre de similarités structurelles et immunitaires avec la muqueuse intestinale, nous pouvons donc imaginer qu'un phénomène similaire se produit au niveau de la gencive, conduisant à la persistance d'une hyperactivation immunitaire à ce niveau également (65). L'inflammation persistante se traduit par une activation polyclonale des lymphocytes B (67), l'expression de marqueurs d'activation et un turn-over important chez les lymphocytes T (68), et enfin un taux élevé de cytokines pro-inflammatoires, se traduisant cliniquement par des inflammations gingivales et des destructions parodontales (69).

3.2 VIH-1 et microbiote oral

Il a également été remarqué, lors de la primo-infection au VIH, une modification du microbiote intestinal avec une augmentation de la population de bactéries que l'on pourrait qualifier de « pro-inflammatoires » et de pathogènes opportunistes (*Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans*) au détriment de bactéries « anti-inflammatoires protectrices » comme les bifidobactéries et les lactobacilles (70,71).

Au niveau oral, un certain nombre d'études se sont intéressées à la flore bactérienne de patients atteints de VIH et les résultats obtenus sont très divers. Elles portent surtout sur les parodontites chroniques et peu sur les MPN. La majorité des études sur le microbiote oral de patients VIH+ a montré que la prévalence des bactéries pathogènes était très proche de celle rencontrée chez des patients VIH- (72–76). D'autres études ont mis en avant la présence de bactéries opportunistes inhabituelles qui seraient également impliquées dans les maladies parodontales liées au VIH (77–79). Une étude a également montré que la mise en place d'un traitement antirétroviral entraîne une modification du microbiote oral après 24 semaines et que le microbiote est très divers d'une personne à une autre (80). La présence de *Candida albicans* est par ailleurs fortement augmentée dans la muqueuse chez le sujet VIH+ (81), tout comme les Herpes virus 6, 7 et 8 (82).

Ces déséquilibres du microbiote pourront être à l'origine des manifestations muqueuses et parodontales observables chez certains patients au moment de la primo-infection au VIH.

3.3 VIH-1 et modifications des cellules immunitaires du parodonte

Nous avons abordé dans la première partie quelles étaient les cellules immunitaires en présence dans le parodonte.

Le VIH-1 infecte principalement les cellules possédant le récepteur membranaire CD4, à savoir lymphocytes T CD4+, monocytes et macrophages, cellules dendritiques (DC), cellules de Langerhans (LC) ainsi que les cellules de la microglie cérébrale (5). Lors de la primo-infection, une réplication très intense du VIH a lieu dans de nombreux tissus dans l'organisme. Particulièrement ceux où les cellules cibles sont nombreuses, comme les ganglions lymphatiques, l'intestin, le thymus, le cerveau, le sang et le parodonte.

Nous allons nous intéresser à l'effet du VIH sur les différentes cellules responsables de l'immunité du parodonte pour tenter de comprendre comment la réponse immunitaire est altérée face aux pathogènes et comment l'état de santé initial du parodonte peut influencer sur l'apparition de maladies parodontales lors de la primo-infection.

3.3.1 Lymphocytes T CD4+

Les lymphocytes T CD4+ sont observables dans le tissu conjonctif parodontal (83). Une étude par cytométrie de flux a montré que dans la gencive saine, des sous-populations de TCD4+ se déclinent en LT mémoires (80%), LT régulateurs (10-15%) et 2 sous-populations peu nombreuses que sont les LT naïfs et les LT helpers activés. Les LT helpers activés ici sont capables de produire du TNF- α , ce sont donc vraisemblablement des Th1. Les cytokines produites par Th2 et Th17 n'ont pas été détectées dans la gencive à l'état sain (16).

Dans le cas d'une gingivite et d'une parodontite, on observe une augmentation importante du nombre de LT CD4+ (83).

Dans la parodontite, la proportion de cellules T naïves diminue au profit des LT helpers activés qui deviennent très majoritaires. Le taux de Th17 sécrétant l'IL-17 devient significativement plus important parmi les LT CD4+, tandis que les Th1 restent toujours présents dans les mêmes proportions (16). Pour résoudre le déséquilibre créé par les micro-organismes de la plaque dentaire, on a donc une augmentation des lymphocytes T CD4+ dans le parodonte inflammatoire et une modification du profil des lymphocytes T CD4+.

Les lymphocytes T CD4+ sont responsables de l'initiation de la réponse T auxiliaire et de l'amplification des diverses fonctions du système immunitaire. Ils expriment une forte quantité de récepteurs CD4. Ce sont les cellules les plus infectées par le VIH en proportion (35).

Le VIH-1 n'affecte pas toutes les sous-populations de lymphocytes T CD4+ de la même manière. Pour rappel, lors de la primo-infection c'est la souche R5 du VIH-1, utilisant les co-récepteurs CCR5, qui est la plus fréquente.

- Lymphocytes T CD4+ mémoire :

Ce sont les cellules les plus infectées lors de la primo-infection, ils semblent être la cible privilégiée du VIH-1 parmi les LT CD4+. Ces lymphocytes expriment CCR5 et CXCR4 et sont donc susceptibles d'être infectés par les souches R5 et X4 du VIH-1 (56).

Elles sont issues de la différenciation d'un LT CD4+ naïf en LT effecteur, suite au contact avec un antigène (Ag). Après résolution de l'infection, quelques cellules T effectrices survivent et deviennent des LT mémoire. Ils permettent d'augmenter la rapidité et l'efficacité de la réponse T auxiliaire lors d'un contact ultérieur avec ce même Ag. Sans stimulation par leur Ag spécifique, les LT mémoire sont quiescents et ont une durée de vie très longue. Ils sont présents dans les organes lymphoïdes, les tissus périphériques et dans la circulation sanguine (51).

Il a été montré au niveau de la muqueuse intestinale, que lors de la primo-infection, on a une infection massive et une déplétion majeure des LT mémoire activés. Les Th17 sont également rapidement perdus, tandis que le nombre de Treg décroît plus lentement au cours de l'infection (84). Les muqueuses intestinale et orale présentant beaucoup de similarités, on peut supposer qu'un phénomène semblable a lieu au niveau du parodonte. Cela aura pour conséquence d'empêcher la réponse immunitaire rapide des lymphocytes T contre les bactéries parodontales pathogènes et donc d'être profitable à une prolifération bactérienne et à l'aggravation d'une pathologie parodontale déjà existante.

- Les principales sous-populations effectrices de LT CD4+ : LT helpers Th1, Th2, Th9 et Th17.

La prolifération et la différenciation des LT naïfs en LT helpers permet l'acquisition de fonctions, comme la production de cytokines spécifiques, qui vont agir sur l'élimination du pathogène possédant l'Ag, une bactérie parodontopathogène par exemple (53).

On distingue notamment 4 sous-populations de LT CD4+ helpers dans le parodonte, qui se différencient selon leur action et les cytokines qu'elles produisent.

	Th1 (51)	Th2 (51)(10)	Th9 (85)(86)	Th17 (51)
Induction	En cas d'infection par des microbes intracellulaires (déjà phagocytés).	En cas d'infection due à des micro-organismes parasitaires (vers)	Pas encore très bien définie	En cas d'infection bactérienne extracellulaire et fongique
Cytokines induisant la différenciation des LT naïfs en cette sous-population	IL-12 produites par les macrophages et les cellules dendritiques activés Interféron (INF- γ) produites par les cellules NK.	IL-4 principalement produite par les mastocytes	Costimulation de TGF- β et IL-4	IL-1, IL-6 et IL-23 produites par les cellules dendritiques TGF- β
Fonctions principales	- Stimulation de la lyse des pathogènes phagocytés : activation classique des macrophages (M1)	- Inhibition de l'activation classique des macrophages et stimule la voie alternative (M2) - Induit la prolifération et l'activation des lymphocytes B	- Rôle dans l'immunité anti-parasitaire - Rôle dans la mise en place de maladies inflammatoires allergiques (comme asthme, dermatite atopique...) par recrutement des éosinophiles, activation des mastocytes et des cellules lymphoïdes innées du groupe 2 (ILC2). - Rôle dans l'immunité anti-tumorale par activation des mastocytes et recrutement des DC et lymphocytes au niveau de la tumeur. - Rôle probable dans des pathologies auto-immunes	- Induction de réactions inflammatoires entraînant la destruction des pathogènes extracellulaires, par recrutement de neutrophiles et de monocytes. - Action sur les cellules épithéliales notamment de l'intestin entraînant le maintien de la fonction de barrière - Induction de la production de défensines au niveau local
Cytokines produites	Interféron γ (INF- γ)	IL-4, IL-5, IL-13.	IL-9	IL-17, IL-22
Autres substances produites	CD40L, ligand des récepteurs CD40 des macrophages			

Tableau 1 – Les principales catégories de T helpers : induction, fonctions et cytokines produites.

Il semblerait que les sous-populations Th1 et Th17 soient les LT CD4+ effecteurs les plus susceptibles à la souche R5 du VIH. L'expression de CCR5 est d'ailleurs très élevée chez Th1 et légèrement moins chez Th17, tandis qu'il est très peu exprimé chez Th9 et Th2. Malgré cela, Th1 peut également être infecté de manière équivalente à R5 par X4 (87).

Nous avons vu dans la première partie que les Th17 étaient rapidement perdus au cours de la primo-infection et qu'ils sont fortement impliqués dans l'immunité contre *C. albicans* et dans les parodontites. Cet état rend favorable les infections à *C. albicans* chez les patients infectés par le VIH.

- Lymphocytes T auxiliaires naïfs et lymphocytes T régulateurs (Treg) :

Les LT CD4+ naïfs sont des LT qui n'ont pas encore été stimulés par la rencontre avec un Ag de haute affinité pour leur récepteur TCR. En cas de stimulation, ils prolifèrent et se différencient (51). Ceux présents dans la gencive expriment en majorité le co-récepteur CXCR4 et très peu le CCR5. Malgré cela, ils ne sont pas beaucoup infectés lors de la primo-infection (56).

Les Treg sont une sous-population formée dans le thymus, comme les LT naïfs, mais ils y subissent un processus de sélection différent. Ils ont un rôle central dans la tolérance immunitaire et sont capables d'atténuer ou d'inhiber la réponse immunitaire des autres lymphocytes (51).

Les LT Reg expriment les co-récepteurs CCR5 et CXCR4. Ils sont plus susceptibles à la souche R5 qu'à X4. Il semblerait qu'ils soient moins infectés que les LT mémoire et les T effecteurs (88).

Par ailleurs, au niveau fonctionnel, les LT CD4+ infectés par le VIH semblent avoir une mobilité réduite au sein des nœuds et vaisseaux lymphatiques, ce qui faciliterait la transmission du virus entre lymphocytes T par synapse infectieuse à ce niveau et entretiendrait le phénomène de pyroptose (89).

On a donc une perte massive des lymphocytes T mémoire et des Th17 lors de la primo-infection, car ce sont les populations les plus infectées. On peut donc imaginer qu'au niveau gingival, en cas d'infection microbienne, la réponse immunitaire sera plus lente à être mise en place car les antigènes ne seront pas reconnus par les LT mémoire et elle sera atténuée car le recrutement de cellules immunitaires par les Th1 et Th17 sera moindre. La balance microbienne/réponse immunitaire se trouverait ainsi déséquilibrée en faveur des agents infectieux.

3.3.2 Macrophages

Dans un parodonte sain, des macrophages peuvent être observés dans le tissu conjonctif (90). Le passage à l'état de gingivite fait augmenter leur nombre (91). A l'état de parodontite, les observations divergent : soit la proportion de macrophages est identique à celle du parodonte sain (16), soit leur nombre augmente par rapport à la gingivite (83) ou bien diminue (91).

Les macrophages proviennent de précurseurs circulants appelés monocytes. Ils proviennent de la moelle osseuse et sont capables de reconnaître et phagocyter des microbes dans le sang. Ils se différencient en macrophages après recrutement sur le site d'une infection et passage à travers l'endothélium vasculaire.

Les macrophages ont pour rôles principaux la mise en place et la régulation de l'inflammation via la production de cytokines, la phagocytose et l'élimination d'agents pathogènes ou tumoraux, l'élimination des cellules mortes et l'induction de la réparation tissulaire.

Ils peuvent être activés par 2 voies distinctes : la voie classique et la voie alternative.

La voie classique (M1) conduit à la destruction des microbes et à la mise en place de l'inflammation.

La voie alternative (M2) mène à la réparation des tissus et à la diminution de l'inflammation (51).

Les macrophages expriment le récepteur CD4, environ 20 fois moins que les lymphocytes T CD4+, et le corécepteur CCR5. Ils sont cependant peu infectés par la souche R5. En revanche il existe une souche rare de VIH à tropisme macrophagique (dite M-Tropic), qui infecte plus facilement les macrophages que les cellules T, malgré la densité réduite de récepteurs CD4 à la surface des macrophages. Cette souche est retrouvée dans la majorité des cas dans le liquide céphalo-rachidien (LCR), mais peut infecter des macrophages et des monocytes si elle se retrouve en dehors du LCR.

La plupart du temps, les macrophages vont plutôt participer à la dissémination du VIH vers les LT CD4+ par trans-infection, tout comme les DC (52,56).

Lorsqu'ils sont infectés par le VIH, certaines fonctions des macrophages se trouvent altérées, notamment la phagocytose et la dégradation intracellulaire, la mobilité et la production de cytokines (89,92,93). Ils ont une durée de vie très longue et peuvent donc produire activement des virions pendant plusieurs semaines après infection. Ils constituent donc un réservoir viral important (40,42).

Sachant que leur présence dans le parodonte à l'état sain et inflammatoire a été montrée, l'altération de leur fonction par le VIH peut favoriser la progression de la maladie parodontale par diminution de leur activité antimicrobienne. La muqueuse gingivale d'un patient atteint de gingivite ou de parodontite constitue aussi par la présence de nombreux macrophages, un réservoir viral important, même après traitement par anti-rétroviraux.

3.3.3 Cellules dendritiques (DC) et cellules de Langerhans (LC)

Les cellules dendritiques et les cellules de Langerhans sont des cellules présentatrices d'antigène (CPA), qui captent les antigènes qu'elles rencontrent et vont les présenter aux lymphocytes T naïfs dans les organes lymphoïdes périphériques. Elles sont issues de la moelle osseuse et présentent des prolongements cytoplasmiques. Leur rencontre avec un Ag permet leur maturation (51).

Les cellules de Langerhans sont une sous-population de cellules dendritiques immatures présentes surtout dans l'épiderme, mais aussi dans la muqueuse orale (94). Elles ont une fonction identique à celle des DC, à savoir piégeage des Ag et migration vers les organes lymphoïdes périphériques (51).

Au niveau du parodonte, les DC se trouvent dans le tissu conjonctif (83), tandis que les LC sont dans l'épithélium (90).

Le nombre de DC et de LC augmente lors du passage à un état de gingivite (95) (96). Toutefois, les LC dans l'épithélium oral semblent diminuer au bout de 21 jours même sans résolution de la gingivite, tandis que le nombre de ceux situés dans l'épithélium de jonction reste constant (96).

Dans le cas de la parodontite, les DC sont aussi nombreuses qu'au stade de la gingivite (90,95). Les LC, quant à eux, diminuent par rapport à la gingivite dans l'épithélium oral (90,95) mais restent en nombre équivalent au niveau de l'épithélium de jonction (96).

Les DC expriment les co-récepteurs CCR5 et le CXCR4 à un niveau élevé, mais ont une expression réduite du récepteur CD4 (50). Il est cependant rare que les DC soient infectées directement par le VIH. Elles semblent plutôt avoir un rôle important dans la dissémination de l'infection via leur récepteur DC-SIGN vers les LT CD4+, via les synapses virologiques (56).

Lors de la primo-infection, on a une accumulation de DC dans les organes lymphoïdes.

Le VIH semble avoir surtout des effets sur les DC via sa protéine d'enveloppe gp120, qui affecte la maturation (induit un défaut de maturation complète des DC), la production de cytokines et chimiokines (notamment l'induction de la sécrétion d'INF- α et d'autres cytokines pro-inflammatoires), la stimulation des LT (par altération de la fonction de présentation de l'antigène), ainsi que la migration des cellules dendritiques (50,97).

Ces effets vont donc avoir un impact sur la fonction-clé des DC, à savoir la détection de l'antigène et l'activation de la réponse immunitaire adaptative. D'un point de vue clinique, cette altération sera favorable au développement ou à l'aggravation de la maladie parodontale.

3.3.4 Cellules lymphoïdes innées

Bien qu'elles n'expriment a priori pas le récepteur CD4, les cellules lymphoïdes innées (innate lymphoid cells (ILC)) sont également touchées lors de la primo-infection au VIH.

Ce sont des cellules qui se caractérisent par une morphologie lymphoïde et une absence de réarrangement du récepteur spécifique à l'antigène. Elles semblent avoir un rôle important dans le déclenchement de la réponse immunitaire innée, dans la réparation tissulaire, dans la tolérance immunitaire aux germes commensaux ainsi que dans le maintien de l'intégrité tissulaire des muqueuses (98).

Il existe 3 groupes, classés selon le phénotype cellulaire et les cytokines produites, production qui montre des similarités avec celle des LT helpers décrits plus haut :

- le groupe des ILC-1 regroupe toutes les ILC sécrétant de l'INF- γ , comme les Th1. Dans la littérature, les cellules Natural Killer (NK) sont parfois associées à ce groupe ;
- les ILC du groupe 2 produisent des interleukines IL-5 et IL-13, comme les Th2 ;
- les ILC du groupe 3 produisent de l'IL-17 et/ou de l'IL-22, comme les Th17 (98,99).

Les ILC sont retrouvées un peu partout dans l'organisme, avec une distribution différente selon le groupe et une densité plus importante au niveau des organes lymphoïdes secondaires et des muqueuses (99). Au niveau de la muqueuse orale saine, les ILC retrouvées semblent appartenir très majoritairement au groupe 1. Elles représentent 10 à 15% des cellules d'origine hématopoïétique (16).

Il a été montré que les 3 groupes d'ILC sont affectés par la primo-infection au VIH en l'absence de traitement. Comme les LT CD4+, les ILC circulantes subissent une déplétion rapide qui coïncide temporellement avec le pic de virémie (7 à 14 jours après infection). En revanche, contrairement au LT CD4+, le nombre d'ILC ne revient pas à sa valeur normale après résolution du pic de virémie.

Il semblerait que les ILC meurent par apoptose, en relation avec l'activation immunitaire due à la charge virale très élevée. Celles qui survivent à la primo-infection présentent un état activé (100).

Bien que le rôle des ILC ne soit pas encore complètement élucidé, on peut imaginer que leur perte rapide au moment de la primo-infection a un impact important sur la capacité du parodonte à assurer une réponse immunitaire adéquate et à induire une réparation tissulaire, ce qui le rendrait beaucoup plus fragile face aux micro-organismes pathogènes. Les mécanismes du VIH conduisant à la déplétion des ILC restent encore à élucider.

3.3.5 Neutrophiles

Les neutrophiles sont des cellules produites dans la moelle osseuse et impliquées dans la défense de l'organisme contre les infections bactérienne et fongique. Ils utilisent la phagocytose et d'autres mécanismes incluant la libération de granules contenant de grandes quantités d'espèces réactives à l'oxygène et de facteurs et enzymes antimicrobiens pour détruire les pathogènes (53).

Le nombre de neutrophiles décroît lentement au cours de la progression de l'infection par le VIH-1, pouvant passer par des phases de neutropénies transitoires et conduit assez fréquemment à une neutropénie au stade SIDA (101). En revanche, les cas de neutropénie sévère sont rares durant la phase de primo-infection et ils sont corrélés à une diminution très importante des LT CD4+ et une charge virale élevée (102). Elles seraient dues notamment à l'altération de la fonction des cellules souches/protégéniteurs hématopoïétiques (HSPC) via une action toxique directe du VIH-1 sur les cellules précurseurs hématopoïétiques primitives ou par effet indirect en modifiant l'environnement de ces cellules dans la moelle osseuse.

Chez les patients atteints de VIH-1, ils présentent également une altération de leurs fonctions, telles que le chimiotactisme et la phagocytose, la production de molécules d'adhésion cellulaire de surface, la dégranulation et la production d'espèces réactives à l'oxygène. Ils sont donc moins nombreux et moins efficaces, conduisant à une augmentation importante du risque de développer des maladies opportunistes (101).

Au niveau du parodonte, les neutrophiles ont un rôle à 2 visages. Le premier va être évidemment d'assurer le maintien d'un parodonte sain vis-à-vis des bactéries commensales et des pathogènes.

Nous avons vu dans la partie 1 que les neutrophiles sont présents dans le parodonte sain au niveau de l'épithélium de jonction.

Lorsque la gencive devient inflammatoire, ils sont recrutés en nombre très important au niveau de l'épithélium de jonction, du tissu conjonctif et dans la poche parodontale. Une modification de leur nombre ou de leur fonction, ce qui est le cas de l'infection par le VIH, conduit à une rupture de l'équilibre entre défenses de l'hôte et pathogènes et mène donc au développement de maladies parodontales (103).

Les neutrophiles peuvent être également à l'origine d'une destruction du parodonte via la libération de leurs granules contenant des enzymes et des substances cytotoxiques. En temps normal, à la résolution de l'infection, les neutrophiles meurent. Dans le cas d'une inflammation chronique de la gencive, ils ne peuvent pas être éliminés car ils sont en permanence activés par les bactéries et leurs produits (103). Ils pourraient également avoir un rôle dans l'induction de signaux menant à l'activation des ostéoclastes et à une résorption osseuse sur un parodonte inflammatoire, via l'expression de RANK-L à la surface de leur membrane (104).

Il a été montré chez des patients atteints de parodontite chronique et infecté par le VIH, que la présence dans le fluide gingival de β -Glucuronidase et d'élastase, 2 enzymes produites par les neutrophiles, est fortement associée à la présence de poches parodontales chez les patients HIV+. La β -Glucuronidase est capable de dégrader les composants du tissu conjonctif, tandis que l'élastase dégrade des protéines telles que l'élastine, le collagène, le fibrinogène, les composants du tissu conjonctif et les protéoglycanes (105). Elles sont toutes les 2 capables de causer des dommages importants sur le parodonte.

A travers cette revue des différentes cellules immunitaires altérées par le VIH-1, il devient évident que l'impact du VIH sur la réponse immunitaire est très important. Le virus parvient, par l'infection et l'utilisation des cellules de l'immunité pour son cycle viral, à échapper à son élimination par le système immunitaire. De plus, il rend l'organisme incapable de se défendre contre d'autres pathogènes et cela conduit, au niveau du parodonte, à une situation propice au développement de maladies parodontales.

3.4 VIH-1 et atteinte du tissu osseux

Il a été montré dans une étude que les ostéoclastes, cellules responsables de la dégradation du tissu osseux, pouvaient être activement infectés par le VIH *in vivo* sur modèle humanisé de souris et *ex vivo* sur modèle humain. Le modèle humain *ex vivo* utilisé ici est une biopsie d'articulation à l'état frais et le modèle animal une souris ayant reçu une greffe de morceaux de foie et de thymus fœtal humain. L'infection des ostéoclastes par le virus semble augmenter leur activation et mène à une réduction de la densité osseuse, qui est une complication fréquente de l'infection par le VIH.

L'os est un tissu minéralisé en constant remaniement, au sein duquel il y a un équilibre entre les ostéoblastes (OB) qui vont assurer la formation osseuse et les ostéoclastes (OC) assurant sa dégradation. Les OC sont des cellules multinucléées se formant à partir de précurseurs, dont des monocytes circulants et des précurseurs osseux, sous le contrôle du Macrophage Colony-stimulating Factor (M-CSF) et du Receptor Activator of NF- κ B Ligand (RANKL). Les monocytes sont une cible du VIH car ils possèdent le récepteur CD4+, mais il ne semble pas, *in vitro*, que l'infection des OC ait lieu via leurs monocytes précurseurs. Elle aurait vraisemblablement lieu lors des étapes de différenciation, différenciation au cours de laquelle les OC acquièrent une susceptibilité au VIH. Cette étude a également montré que leur durée de vie ne semble pas affectée par l'infection.

La perte osseuse associée au VIH semble provenir d'une augmentation des signaux activant les OC plutôt que d'une baisse de ceux activant les OB. L'impact du VIH pourrait venir soit de la modification de production de cytokines régulatrices de l'ostéolyse par le système immunitaire altéré, soit d'une

augmentation des cytokines pro-inflammatoires ou bien d'une infection directe des OC entraînant la hausse de leur activité (106).

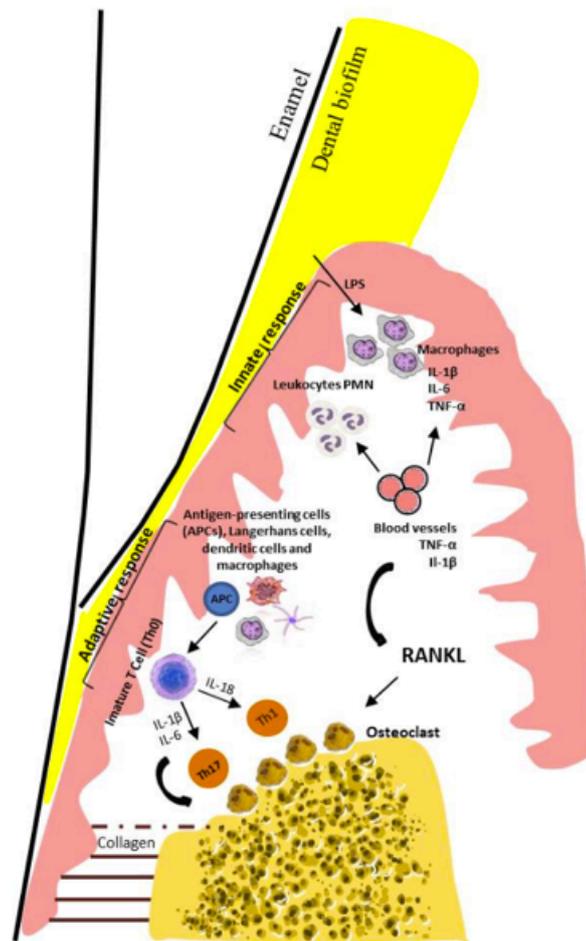


Figure 14 - Cytokines impliquées dans l'activation de la résorption osseuse lors d'une parodontite. Schéma d'après Polvora (107)

Les procès alvéolaires sont impactés par la présence d'OC activés au cours de la parodontite. On ne sait pas à ce jour si le VIH peut augmenter l'activité des OC au cours de la parodontite, mais la présence d'un grand nombre d'OC dans le processus de destruction parodontale rend cette hypothèse fortement probable. Par contre, on ne sait pas si le VIH peut être capable de déclencher la maladie au cours de la primo-infection chez un patient indemne de parodontite.

3.5 La gencive comme possible réservoir du VIH-1

Un réservoir est défini comme un compartiment tissulaire contenant des cellules infectées par le VIH et dans lesquelles il persiste et continue de se répliquer (108). L'éradication de ces réservoirs est un enjeu majeur pour espérer parvenir à un traitement curatif du VIH. Dans ces tissus, il est possible de détecter le VIH chez des patients HIV+ traités, même si la charge virale plasmatique est indétectable. Une étude a mis en évidence que le taux d'ADN viral était environ 4 fois plus important dans la muqueuse digestive que dans le sang chez des patients sous traitement anti-rétroviral efficace (109). Les réservoirs s'établissent dès la primo-infection et les organes lymphoïdes sont les principaux réservoirs (110).

Au niveau de la cavité buccale, le VIH a été mis en évidence dans des kératinocytes par hybridation in situ et immunohistochimie, et par RT PCR et examen en microscopie électronique sur des biopsies

(111,112). L'étude de Rodriguez-Inigo a montré qu'il n'y avait pas de différence entre le taux de cellules infectées chez un sujet VIH+ traité et non traité, ce qui conforte l'hypothèse que l'épithélium oral pourrait agir comme un réservoir viral (111).

Il a été émise l'hypothèse qu'un parodonte inflammatoire pourrait agir comme un réservoir, à cause de la présence et du recrutement continuel de cellules immunitaires potentiellement infectées par le VIH-1 telles que les lymphocytes T, les macrophages et les cellules dendritiques (107). Les cellules immunitaires de parodonte sain pourraient également être un réservoir, bien que les cellules immunitaires présentes soient moins nombreuses, comme nous l'avons vu dans la sous-partie précédente.

Certaines bactéries peuvent conduire à une réactivation du VIH-1 dans les réservoirs, telle que *Mycobacterium tuberculosis* qui est capable de réactiver les macrophages, conduisant à une augmentation de la charge virale. Il en est de même pour *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria gonorrhoea* and *Chlamydia trachomatis*. Le mécanisme de réactivation implique très probablement les Toll-like receptors (TLR) et la cascade de signalisation qui en découle, conduisant à l'activation cellulaire (113).

Il pourrait en être de même avec les bactéries responsables des parodontites. Il semblerait que *P. gingivalis*, via un de ces métabolites bactériens, l'acide butyrique, pourrait induire la réactivation du VIH-1 par modification de la chromatine. Les résultats de cette étude *in vitro* suggèrent que les maladies parodontales pourraient agir comme facteur de risque de réactivation du VIH-1 chez les personnes infectées et contribuer à la propagation systémique du virus.

Conclusion

La primo-infection au VIH-1 est une période de réplication virale intense, accompagnée d'une immunodépression, pouvant être plus ou moins symptomatique selon les individus. L'immunodépression est également variable. Les taux de lymphocytes CD4+ sanguins et de neutrophiles vont avoir un impact sur les symptômes lors de cette phase.

Les 4 grandes manifestations parodontales de la primo-infection que sont les maladies parodontales nécrosantes (PNUA et GUNA), l'érythème linaire gingival et la candidose orale sont non spécifiques du VIH, inconstants, mais sont des signes qui peuvent nous amener, nous chirurgien-dentistes, à orienter le patient vers son médecin pour des examens complémentaires.

Le VIH a une action sur de nombreuses cellules dans le parodonte, surtout les cellules immunitaires, mais il serait aussi capable d'infecter les cellules épithéliales et les ostéoclastes. Il affecte des cellules clés de l'immunité, conduisant à une diminution de leur nombre et/ou à une altération de leurs fonctions. Cette diminution des défenses du parodonte serait possiblement accompagnée d'une modification du microbiote oral, qui pourrait avoir une incidence sur la pathogénicité de la flore parodontale.

Sous traitement antirétroviral, la gencive pourrait être considérée comme un réservoir du VIH et la présence d'une parodontite pourrait conduire à une réactivation du virus dans les cellules gingivales.

Il n'y a pas de littérature documentant le passage d'un parodonte inflammatoire ou une maladie parodontale stabilisée à une maladie parodontale nécrosante lors de la primo-infection. Cependant, étant considéré comme un facteur de risques chez le sujet non infecté par le VIH, c'est une hypothèse très probable et notre exposé nous fait fortement aller dans ce sens.

Bibliographie :

1. The Nobel Prize. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2008 [Internet]. 2008 [cité 21 juin 2019]. Disponible sur: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2008/summary/>
2. Barré-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, Nugeyre MT, Chamaret S, Gruest J, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science*. mai 1983;220(4599):868-71.
3. Programme Commun des Nations Unies pour le VIH/SIDA (ONUSIDA). Fiche d'information — Dernières statistiques sur l'état de l'épidémie de sida [Internet]. 2017 [cité 21 juin 2019]. Disponible sur: <https://www.unaids.org/fr/resources/fact-sheet>
4. Deeks SG, Overbaugh J, Phillips A, Buchbinder S. HIV infection. *Nat Rev Dis Primer* [Internet]. 1 oct 2015 [cité 17 mai 2019];1(15035). Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/nrdp201535>
5. Bleibtreu A, Yazdanpanah Y. CMIT. Infection à VIH et SIDA. In: E PILLY / Maladies infectieuses et tropicales. 26e éd. Paris : Édition Alinéa Plus; 2017 : 451-66.
6. Ratnam M, Nayyar AS, Reddy DS, Ruparani B, Chalapathi KV, Azmi SM. CD4 cell counts and oral manifestations in HIV infected and AIDS patients. *J Oral Maxillofac Pathol*. août 2018;22(2):282.
7. Feller L, Altini M, Khammissa RAG, Chandran R, Bouckaert M, Lemmer J. Oral mucosal immunity. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* [Internet]. nov 2013 [cité 21 sept 2018];116(5):576-83. Disponible sur: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2212440313003969>
8. Sultan AS, Kong EF, Rizk AM, Jabra-Rizk MA. The oral microbiome: A Lesson in coexistence. *PLOS Pathog* [Internet]. 25 janv 2018 [cité 30 mai 2019];14(1):e1006719. Disponible sur: <https://journals.plos.org/plospathogens/article?id=10.1371/journal.ppat.1006719>
9. Slots J. Periodontitis: facts, fallacies and the future. *Periodontol 2000* [Internet]. 2017 [cité 13 sept 2019];75(1):7-23. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/prd.12221>
10. Bouchard P. Parodontologie et dentisterie implantaire, Volume 1 : Médecine parodontale. Paris : Lavoisier Médecine Sciences; 2015.
11. Lindhe J. *Clinical periodontology and implant dentistry*. 4th éd. Oxford : Blackwell Munksgaard; 2003.
12. Moutsopoulos NM, Konkel JE. Tissue-specific immunity at the oral mucosal barrier. *Trends Immunol* [Internet]. avr 2018 [cité 21 sept 2018];39(4):276-87. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1471490617301692>
13. Groeger SE, Meyle J. Epithelial barrier and oral bacterial infection. *Periodontol 2000*. oct 2015;69(1):46-67.
14. Tugizov S. Human immunodeficiency virus-associated disruption of mucosal barriers and its role in HIV transmission and pathogenesis of HIV/AIDS disease. *Tissue Barriers* [Internet]. 3 mars 2016 [cité 26 juin 2019];4(3). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4993574/>
15. Schroeder HE, Listgarten MA. The gingival tissues: the architecture of periodontal protection. *Periodontol 2000* [Internet]. 1997 [cité 18 juill 2019];13(1):91-120. Disponible sur: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1600-0757.1997.tb00097.x>
16. Dutzan N, Konkel JE, Greenwell-Wild T, Moutsopoulos NM. Characterization of the human immune cell network at the gingival barrier. *Mucosal Immunol* [Internet]. sept 2016 [cité 28 juin 2019];9(5):1163-72. Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/mi2015136>
17. Knight ET, Liu J, Seymour GJ, Faggion CM, Cullinan MP. Risk factors that may modify the innate and adaptive immune responses in periodontal diseases. *Periodontol 2000* [Internet]. 1 juin 2016 [cité 13 sept 2019];71(1):22-51. Disponible sur: <https://onlinelibrary-wiley->

com.budistant.univ-nantes.fr/doi/10.1111/prd.12110

18. Horning GM, Cohen ME. Necrotizing ulcerative gingivitis, periodontitis, and stomatitis: clinical staging and predisposing factors. *J Periodontol*. nov 1995;66(11):990-8.
19. Pindborg JJ. Influence of service in armed forces on incidence of gingivitis. *J Am Dent Assoc*. mai 1951;42(5):517-22.
20. Hajishengallis G, Korostoff JM. Revisiting the Page & Schroeder model: the good, the bad and the unknowns in the periodontal host response 40 years later. *Periodontol 2000* [Internet]. 2017 [cité 19 juill 2019];75(1):116-51. Disponible sur: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/prd.12181>
21. Paster BJ, Russell MK, Alpagot T, Lee AM, Boches SK, Galvin JL, et al. Bacterial diversity in necrotizing ulcerative periodontitis in HIV-positive subjects. *Ann Periodontol*. déc 2002;7(1):8-16.
22. Cobb CM, Ferguson BL, Keselyak NT, Holt LA, MacNeill SR, Rapley JW. A TEM/SEM study of the microbial plaque overlying the necrotic gingival papillae of HIV-seropositive, necrotizing ulcerative periodontitis. *J Periodont Res*. avr 2003;38(2):147-55.
23. Ramos MP de A, Ferreira SMS, Silva-Boghossian CM, Souto R, Colombo AP, Noce CW, et al. Necrotizing periodontal diseases in HIV-infected Brazilian patients: a clinical and microbiologic descriptive study. *Quintessence Int*. janv 2012;43(1):71-82.
24. Gonçalves LS, Gonçalves BML, Fontes TV. Periodontal disease in HIV-infected adults in the HAART era: Clinical, immunological, and microbiological aspects. *Arch Oral Biol* [Internet]. oct 2013 [cité 21 sept 2018];58(10):1385-96. Disponible sur: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0003996913001696>
25. Herrera D, Retamal-Valdes B, Alonso B, Feres M. Acute periodontal lesions (periodontal abscesses and necrotizing periodontal diseases) and endo-periodontal lesions. *J Periodontol* [Internet]. 21 juin 2018 [cité 9 oct 2019];89:S85-102. Disponible sur: <https://aap-onlinelibrary-wiley-com.budistant.univ-nantes.fr/doi/10.1002/JPER.16-0642>
26. Herrera D, Alonso B, Arriba L de, Cruz IS, Serrano C, Sanz M. Acute periodontal lesions. *Periodontol 2000* [Internet]. 2014 [cité 14 juin 2019];65(1):149-77. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/prd.12022>
27. Portela MB, Souza IPR, Abreu CM, Bertolini M, Holandino C, Alviano CS, et al. Effect of serine-type protease of *Candida* spp. isolated from linear gingival erythema of HIV-positive children: critical factors in the colonization. *J Oral Pathol Med*. nov 2010;39(10):753-60.
28. Velegraki A, Nicolatou O, Theodoridou M, Mostrou G, Legakis NJ. Paediatric AIDS - related linear gingival erythema: a form of erythematous candidiasis? *J Oral Pathol Med* [Internet]. 1999 [cité 11 juin 2019];28(4):178-82. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1600-0714.1999.tb02020.x>
29. Millsop JW, Fazel N. Oral candidiasis. *Clin Dermatol* [Internet]. 1 juill 2016 [cité 12 juin 2019];34(4):487-94. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0738081X16300542>
30. Naglik JR, König A, Hube B, Gaffen SL. *Candida albicans*-epithelial interactions and induction of mucosal innate immunity. *Curr Opin Microbiol* [Internet]. déc 2017 [cité 30 sept 2019];40:104-12. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5733685/>
31. Moyes DL, Wilson D, Richardson JP, Mogavero S, Tang SX, Wernecke J, et al. Candidalysin is a fungal peptide toxin critical for mucosal infection. *Nature*. avr 2016;532(7597):64-8.
32. Liu F, Fan X, Auclair S, Ferguson M, Sun J, Soong L, et al. Sequential dysfunction and progressive depletion of *Candida albicans*-specific CD4 T cell response in HIV-1 infection. *PLoS Pathog* [Internet]. 9 juin 2016 [cité 1 oct 2019];12(6). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4900544/>
33. Schuetz A, Deleage C, Sereti I, Rerknimitr R, Phanuphak N, Phuang-Ngern Y, et al. Initiation of ART during early acute HIV infection preserves mucosal Th17 function and reverses HIV-related immune activation. *PLoS Pathog* [Internet]. déc 2014 [cité 1 oct

- 2019];10(12). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4263756/>
34. Pasquier C, Bertagnoli S, Dunia D, Izopet J. *Virologie humaine et zoonoses*. Paris : Dunod; 2013.
 35. Girard P-M, Katlama C, Pialoux G. *VIH*. 7e éd. Rueil-Malmaison : Doin; 2007.
 36. Charpentier C, Damond F, Brun-Vézinet F, Descamps D. *Virus de l'immunodéficience humaine*. In: *EMC Maladies infectieuses*. Paris : Elsevier Masson; 2011.
 37. Thomas JA, Gorelick RJ. Nucleocapsid protein function in early infection processes. *Virus Res* [Internet]. juin 2008 [cité 3 sept 2019];134(1-2):39-63. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2789563/>
 38. Charpentier C, Visseaux B, Damond F, Descamps D. *Virus de l'immunodéficience humaine : aspects virologiques pour la pratique clinique*. *Encycl Med Chir (Paris), Maladies infectieuses*, 81992, 2018. Disponible sur: <https://www-em-premium-com.budistant.univ-nantes.fr/article/1258797>
 39. Fleury HJA. *Virologie humaine*. Collection Abrégés : connaissances et pratique. 4e éd. Paris : Masson; 2002.
 40. Doitsh G, Greene WC. Dissecting How CD4 T Cells Are Lost During HIV Infection. *Cell Host Microbe* [Internet]. mars 2016 [cité 4 mai 2019];19(3):280-91. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4835240/>
 41. Palich R, Katlama C, Ghosn J. *Prise en charge de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine*. *Encycl Med Chir (Paris), Maladies infectieuses*, 82022,2018.
 42. Fackler OT, Murooka TT, Imle A, Mempel TR. Adding new dimensions: Towards an integrative understanding of HIV-1 spread. *Nat Rev Microbiol* [Internet]. août 2014 [cité 11 juill 2019];12(8):563-74. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5687059/>
 43. Reyes-Rodriguez AL, Reuter MA, McDonald D. Dendritic cells enhance HIV infection of memory CD4(+) T cells in human lymphoid tissues. *AIDS Res Hum Retroviruses*. févr 2016;32(2):203-10.
 44. Bracq L, Xie M, Benichou S, Bouchet J. Mechanisms for cell-to-cell transmission of HIV-1. *Front Immunol*. 2018;9:260.
 45. Arrighi J-F, Pion M, Garcia E, Escola J-M, van Kooyk Y, Geijtenbeek TB, et al. DC-SIGN-mediated infectious synapse formation enhances X4 HIV-1 transmission from dendritic cells to T cells. *J Exp Med*. nov 2004;200(10):1279-88.
 46. Phillips DM. The role of cell-to-cell transmission in HIV infection. *AIDS (London)*. juin 1994;8(6):719-31.
 47. Agosto LM, Uchil PD, Mothes W. HIV cell-to-cell transmission: effects on pathogenesis and antiretroviral therapy. *Trends Microbiol*. mai 2015;23(5):289-95.
 48. Dufloo J, Bruel T, Schwartz O. HIV-1 cell-to-cell transmission and broadly neutralizing antibodies. *Retrovirology* [Internet]. 28 juill 2018 [cité 31 mai 2019];15. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6064125/>
 49. Bayliss RJ, Piguet V. Masters of manipulation: Viral modulation of the immunological synapse. *Cell Microbiol*. 2018;20(10):e12944.
 50. Wacleche V, Tremblay C, Routy J-P, Ancuta P. The biology of monocytes and dendritic cells: contribution to HIV pathogenesis. *Viruses* [Internet]. févr 2018 [cité 21 sept 2018];10(2):65. Disponible sur: <https://www.mdpi.com/1999-4915/10/2/65/htm>
 51. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. *Les bases de l'immunologie fondamentale et clinique, traduction de la 5ème édition anglaise*. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson; 2016.
 52. Joseph SB, Swanstrom R. The evolution of HIV-1 entry phenotypes as a guide to changing target cells. *J Leukoc Biol*. 2018;103(3):421-31.
 53. Paul WE. *Fundamental Immunology*. 7th éd. Philadelphia : Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2013.
 54. Glatzová D, Cebecauer M. Dual Role of CD4 in Peripheral T Lymphocytes. *Front Immunol* [Internet]. 2019 [cité 4 mai 2019];10. Disponible sur:

<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2019.00618/full#h14>

55. Berger EA, Doms RW, Fenyö E-M, Korber BTM, Littman DR, Moore JP, et al. A new classification for HIV-1. *Nature* [Internet]. janv 1998 [cité 7 sept 2019];391(6664):240-240. Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/34571.pdf>
56. Council OD, Joseph SB. Evolution of host target cell specificity during HIV-1 Infection. *Curr HIV Res.* 2018;16(1):13-20.
57. Huang Y, Paxton WA, Wolinsky SM, Neumann AU, Zhang L, He T, et al. The role of a mutant CCR5 allele in HIV-1 transmission and disease progression. *Nat Med.* nov 1996;2(11):1240-3.
58. Meyer L, Magierowska M, Hubert J-B, Rouzioux C, Deveau C, Sanson F, et al. Early protective effect of CCR-5 Δ 32 heterozygosity on HIV-1 disease progression: relationship with viral load. *Aids* [Internet]. sept 1997 [cité 30 sept 2019];11(11). Disponible sur: insights.ovid.com
59. Dejuq N. HIV-1 replication in CD4+ T cell lines: the effects of adaptation on co-receptor use, tropism, and accessory gene function. *J Leukoc Biol.* sept 2000;68(3):331-7.
60. Desjardins SF, Berchiche YA, Haddad E, Heveker N. CXCR4, un récepteur de chimiokine aux multiples talents. *Med Sci (Paris)* 2007;23(11):980-4.
61. Karn J, Stoltzfus CM. Transcriptional and posttranscriptional regulation of HIV-1 gene expression. *Cold Spring Harb Perspect Med* [Internet]. 2 janv 2012 [cité 3 juin 2019];2(2):a006916. Disponible sur: <http://perspectivesinmedicine.cshlp.org/content/2/2/a006916.full>
62. Butler AL, Fischinger S, Alter G. The antibodyome—mapping the humoral immune response to HIV. *Curr HIV/AIDS Rep* [Internet]. 2019 [cité 17 mai 2019];16(2):169-79. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6441398/>
63. Tomaras GD, Haynes BF. HIV-1-specific antibody responses during acute and chronic HIV-1 infection. *Curr Opin HIV AIDS* [Internet]. sept 2009 [cité 17 mai 2019];4(5):373-9. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3133462/>
64. Liu P, Overman RG, Yates NL, Alam SM, Vandergrift N, Chen Y, et al. Dynamic antibody specificities and virion concentrations in circulating immune complexes in acute to chronic HIV-1 infection. *J Virol.* nov 2011;85(21):11196-207.
65. Marchetti G, Tincati C, Silvestri G. Microbial translocation in the pathogenesis of HIV infection and AIDS. *Clin Microbiol Rev.* janv 2013;26(1):2-18.
66. Giacaman RA, Nobbs AH, Ross KF, Herzberg MC. *Porphyromonas gingivalis* selectively up-regulates the HIV-1 coreceptor CCR5 in oral keratinocytes. *J Immunol* [Internet]. 15 août 2007 [cité 17 oct 2019];179(4):2542-50. Disponible sur: <https://www.jimmunol.org/content/179/4/2542>
67. Lane HC, Masur H, Edgar LC, Whalen G, Rook AH, Fauci AS. Abnormalities of B-cell activation and immunoregulation in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med.* août 1983;309(8):453-8.
68. Hellerstein M, Hanley MB, Cesar D, Siler S, Papageorgopoulos C, Wieder E, et al. Directly measured kinetics of circulating T lymphocytes in normal and HIV-1-infected humans. *Nat Med.* févr 1999 ;5(1):83-89.
69. Valdez H, Lederman MM. Cytokines and cytokine therapies in HIV infection. *AIDS Clin Rev.* 1998 1997;187-228.
70. Gori A, Tincati C, Rizzardini G, Torti C, Quirino T, Haarman M, et al. Early impairment of gut function and gut flora supporting a role for alteration of gastrointestinal mucosa in human immunodeficiency virus pathogenesis. *J Clin Microbiol* [Internet]. févr 2008 [cité 9 oct 2019];46(2):757-8. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2238068/>
71. Rocafort M, Noguera-Julian M, Rivera J, Pastor L, Guillén Y, Langhorst J, et al. Evolution of the gut microbiome following acute HIV-1 infection. *Microbiome* [Internet]. 11 mai 2019 [cité 9 oct 2019];7. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6511141/>

72. Gonçalves L de S, Ferreira SM, Silva A, Villoria GE, Costinha LH, Souto R, et al. Association of T CD4 lymphocyte levels and subgingival microbiota of chronic periodontitis in HIV-infected Brazilians under HAART. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* févr 2004;97(2):196-203.
73. Gornitsky M, Clark DC, Siboo R, Amsel R, Iugovaz I, Wooley C, et al. Clinical documentation and occurrence of putative periodontopathic bacteria in human immunodeficiency virus-associated periodontal disease. *J Periodontol.* sept 1991;62(9):576-85.
74. Patel M, Coogan M, Galpin JS. Periodontal pathogens in subgingival plaque of HIV-positive subjects with chronic periodontitis. *Oral Microbiol Immunol.* juin 2003;18(3):199-201.
75. Tsang CS, Samaranayake LP. Predominant cultivable subgingival microbiota of healthy and HIV-infected ethnic Chinese. *APMIS Acta Pathol Microbiol Immunol Scand.* févr 2001;109(2):117-26.
76. Piluso S, Ficarra G, Orsi A, Gaglioti D, Pierotti P, Orlando S. Clinical aspects and microbiology of HIV-associated periodontal lesions. *Minerva Stomatol.* juin 1993;42(6):301-9.
77. Aas JA, Barbuto SM, Alpagot T, Olsen I, Dewhirst FE, Paster BJ. Subgingival plaque microbiota in HIV positive patients. *J Clin Periodontol.* mars 2007;34(3):189-95.
78. Gonçalves L de S, Soares Ferreira SM, Souza CO, Souto R, Colombo AP. Clinical and microbiological profiles of human immunodeficiency virus (HIV)-seropositive Brazilians undergoing highly active antiretroviral therapy and HIV-seronegative Brazilians with chronic periodontitis. *J Periodontol.* janv 2007;78(1):87-96.
79. Botero JE, Arce RM, Escudero M, Betancourth M, Jaramillo A, Contreras A. Frequency of detection of periodontopathic and superinfecting bacteria in HIV-positive patients with periodontitis. *J Int Acad Periodontol.* janv 2007;9(1):13-8.
80. Presti RM, Handley SA, Droit L, Ghannoum M, Jacobson M, Shiboski CH, et al. Alterations in the oral microbiome in HIV-infected participants after antiretroviral therapy administration are influenced by immune status. *AIDS (London).* juin 2018;32(10):1279-87.
81. Back-Brito GN, Mota AJ, Vasconcellos TC, Querido SMR, Jorge AOC, Reis ASM, et al. Frequency of *Candida* spp. in the oral cavity of Brazilian HIV-positive patients and correlation with CD4 cell counts and viral load. *Mycopathologia.* févr 2009;167(2):81-7.
82. Mardirossian A, Contreras A, Navazesh M, Nowzari H, Slots J. Herpesviruses 6, 7 and 8 in HIV- and non-HIV-associated periodontitis. *J Periodont Res.* oct 2000;35(5):278-84.
83. Thorbert-Mros S, Larsson L, Berglundh T. Cellular composition of long-standing gingivitis and periodontitis lesions. *J Periodontal Res [Internet].* 2015 [cité 25 juin 2019];50(4):535-43. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jre.12236>
84. Xu H, Wang X, Veazey RS. Mucosal immunology of HIV infection. *Immunol Rev [Internet].* juill 2013 [cité 21 juill 2019];254(1):10-33. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3693769/>
85. Kaplan MH. Th9 cells: differentiation and disease. *Immunol Rev [Internet].* mars 2013 [cité 23 mai 2019];252(1):104-15. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3982928/>
86. Li J, Chen S, Xiao X, Zhao Y, Ding W, Li XC. IL-9 and Th9 cells in health and diseases—from tolerance to immunopathology. *Cytokine Growth Factor Rev [Internet].* oct 2017 [cité 23 mai 2019];37:47-55. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5632571/>
87. Orlova-Fink N, Chowdhury FZ, Sun X, Harrington S, Rosenberg ES, Yu XG, et al. Preferential susceptibility of Th9 and Th2 CD4+ T cells to X4-tropic HIV-1 infection. *AIDS (London).* 23 2017;31(16):2211-5.
88. Chevalier MF, Weiss L. The split personality of regulatory T cells in HIV infection. *Blood [Internet].* 3 janv 2013 [cité 9 juill 2019];121(1):29-37. Disponible sur: <http://www.bloodjournal.org/content/121/1/29>
89. Vérollet C, Le Cabec V, Maridonneau-Parini I. HIV-1 Infection of T Lymphocytes and Macrophages Affects Their Migration via Nef. *Front Immunol.* 2015;6:514.

90. Jotwani R, Muthukuru M, Cutler CW. Increase in HIV receptors/co-receptors/ α -defensins in inflamed human gingiva. *J Dent Res* [Internet]. 1 mai 2004 [cité 24 juin 2019];83(5):371-7. Disponible sur: <https://doi.org/10.1177/154405910408300504>
91. Garaicoa-Pazmino C, Fretwurst T, Squarize CH, Berglundh T, Giannobile WV, Larsson L, et al. Characterization of macrophage polarization in periodontal disease. *J Clin Periodontol*. juin 2019;0(0):1-10.
92. Kedzierska K, Ellery P, Mak J, Lewin SR, Crowe SM, Jaworowski A. HIV-1 down-modulates γ signaling chain of Fc γ R in human macrophages: a possible mechanism for inhibition of phagocytosis. *J Immunol* [Internet]. 15 mars 2002 [cité 11 juill 2019];168(6):2895-903. Disponible sur: <https://www.jimmunol.org/content/168/6/2895>
93. Vérollet C, Souriant S, Bonnaud E, Jolicoeur P, Raynaud-Messina B, Kinnaer C, et al. HIV-1 reprograms the migration of macrophages. *Blood* [Internet]. 5 mars 2015 [cité 5 juill 2019];125(10):1611-22. Disponible sur: <http://www.bloodjournal.org/content/125/10/1611>
94. Kosten IJ, van de Ven R, Thon M, Gibbs S, de Gruijl TD. Comparative phenotypic and functional analysis of migratory dendritic cell subsets from human oral mucosa and skin. *PloS One*. 2017;12(7):e0180333.
95. Cury PR, Furuse C, Rodrigues AEA, Barbutto JA, Araújo C de, Araújo NS de. Interstitial and Langerhans' dendritic cells in chronic periodontitis and gingivitis. *Braz Oral Res* [Internet]. sept 2008 [cité 28 juin 2019];22(3):258-63. Disponible sur: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-83242008000300012&lng=en&nrm=iso&tlng=en
96. Gemmell E, L Carter C, N J Hart D, E Drysdale K, Seymour G. Antigen-presenting cells in human periodontal disease tissues. *Oral Microbiol Immunol*. janv 2003;17:388-93.
97. Chougnet C, Gessani S. Role of gp120 in dendritic cell dysfunction in HIV infection. *J Leukoc Biol*. nov 2006;80(5):994-1000.
98. Hazenberg MD, Spits H. Human innate lymphoid cells. *Blood* [Internet]. 31 juill 2014 [cité 20 août 2019];124(5):700-9. Disponible sur: <http://www.bloodjournal.org/content/124/5/700>
99. Shah SV, Manickam C, Ram DR, Reeves RK. Innate lymphoid cells in HIV/SIV infections. *Front Immunol*. 2017;8:1818.
100. Kløverpris HN, Kazer SW, Mjösberg J, Mabuka JM, Wellmann A, Ndhlovu Z, et al. Innate lymphoid cells are depleted irreversibly during acute HIV-1 infection in the absence of viral suppression. *Immunity* [Internet]. 16 févr 2016 [cité 21 août 2019];44(2):391-405. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1074761316000303>
101. Shi X, Sims MD, Hanna MM, Xie M, Gulick PG, Zheng Y-H, et al. Neutropenia during HIV infection: adverse consequences and remedies. *Int Rev Immunol* [Internet]. 2014 [cité 9 oct 2019];33(6):511-36. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4873957/>
102. Colson P, Foucault C, Mokhtari M, Tamalet C. Severe transient neutropenia associated with acute human immunodeficiency virus type 1 infection. *Eur J Intern Med* [Internet]. 1 avr 2005 [cité 9 oct 2019];16(2):120-2. Disponible sur: [https://www.ejinme.com/article/S0953-6205\(05\)00054-3/pdf](https://www.ejinme.com/article/S0953-6205(05)00054-3/pdf)
103. Nussbaum G, Shapira L. How has neutrophil research improved our understanding of periodontal pathogenesis? *J Clin Periodontol* [Internet]. 2011 [cité 10 oct 2019];38(s11):49-59. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1600-051X.2010.01678.x>
104. Moonen CGJ, de Vries TJ, Rijkschroeff P, Poubelle PE, Nicu EA, Loos BG. The possible role of neutrophils in the induction of osteoclastogenesis. *J Immunol Res* [Internet]. 15 sept 2019 [cité 10 oct 2019];2019:1-14. Disponible sur: <https://www.hindawi.com/journals/jir/2019/8672604/>
105. Alpagot T, Duzgunes N, Wolff LF, Lee A. Risk factors for periodontitis in HIV+ patients. *J Periodont Res* [Internet]. 1 juin 2004 [cité 6 oct 2019];39(3):149-57. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1600-0765.2004.00718.x>

106. Raynaud-Messina B, Bracq L, Dupont M, Souriant S, Usmani SM, Proag A, et al. Bone degradation machinery of osteoclasts: an HIV-1 target that contributes to bone loss. *Proc Natl Acad Sci* [Internet]. 13 mars 2018 [cité 5 juill 2019];115(11):E2556-65. Disponible sur: <http://www.pnas.org/lookup/doi/10.1073/pnas.1713370115>
107. Pólvara TLS, Nobre ÁVV, Tirapelli C, Taba M, Macedo LD de, Santana RC, et al. Relationship between human immunodeficiency virus (HIV-1) infection and chronic periodontitis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2018;14(4):315-27.
108. Vergnon-Miszczycha D, Lucht F, Roblin X, Pozzetto B, Paul S, Bourlet T. Infection par le virus de l'immunodéficience humaine: Rôle majeur du tissu lymphoïde de la muqueuse digestive (GALT). *médecine/sciences* [Internet]. déc 2015 [cité 8 oct 2019];31(12):1092-101. Disponible sur: <https://www.medecinesciences.org/fr/articles/medsci/pdf/2015/13/medsci20153112p1092.pdf>
109. Yukl SA, Gianella S, Sinclair E, Epling L, Li Q, Duan L, et al. Differences in HIV burden and immune activation within the gut of HIV-positive patients receiving suppressive antiretroviral therapy. *J Infect Dis* [Internet]. 15 nov 2010 [cité 8 oct 2019];202(10):1553-61. Disponible sur: <https://academic.oup.com/jid/article/202/10/1553/824631>
110. Rose R, Nolan DJ, Maidji E, Stoddart CA, Singer EJ, Lamers SL, et al. Eradication of HIV from tissue reservoirs: challenges for the cure. *AIDS Res Hum Retroviruses* [Internet]. 1 janv 2018 [cité 6 oct 2019];34(1):3-8. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5771544/>
111. Rodríguez-Iñigo E, Jiménez E, Bartolomé J, Ortiz-Movilla N, Bartolomé Villar B, José Arrieta J, et al. Detection of human immunodeficiency virus type 1 RNA by in situ hybridization in oral mucosa epithelial cells from anti-HIV-1 positive patients. *J Med Virol*. sept 2005;77(1):17-22.
112. Qureshi MN, Barr CE, Hewlitt I, Boorstein R, Kong F, Bagasra O, et al. Detection of HIV in oral mucosal cells. *Oral Dis*. mai 1997;3 (Suppl 1):S73-78.
113. González O, Ebersole J, Huang C. Oral infectious diseases: a potential risk factor for HIV virus recrudescence? *Oral Dis* [Internet]. juill 2009 [cité 8 oct 2019];15(5):313-27. Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1601-0825.2009.01533.x>

Table des figures :

Figure 1 - A.) Coupe histologique décalcifiée et colorée montrant le sillon gingivo-dentaire, espace entre la face interne de la gencive et la surface de l'émail. E : émail, symbolisé par des pointillés car non visible sur coupe décalcifiée. Crédit photo : laboratoire Inserm - CHU Nantes. B.) Schéma du parodonte sain. E : émail. D'après Lindhe (11).....	15
Figure 2 - Les différents types de jonctions cellulaires au niveau de l'épithélium oral : jonctions serrées (tight junctions), jonctions adhérentes (adherens junctions), jonctions Gap (Gap junctions), desmosomes et hémidesmosomes. D'après Groeger et Meyle (13)	16
Figure 3 - Anatomie du parodonte sain avec l'infiltrat inflammatoire. Les cellules immunitaires sont notées en italique. JAC : jonction amélo-cémentaire. D'après Bouchard et al (10)	17
Figure 4 - Principaux facteurs de risques des maladies parodontales d'après Knight (17).....	18
Figure 5 - PUNA après traitement initial chez une patiente VIH+. Les ulcérations ne sont plus visibles. On peut observer ici les séquelles au niveau des papilles nécrosées, à savoir une décapitation de celles-ci et la formation au niveau des incisives mandibulaires d'un cratère inter-proximal. Crédit photo : Service de Parodontologie – CHU Nantes.	20
Figure 6 - Candidose pseudo-membraneuse et érythème gingival linéaire sur la mandibule d'un patient atteint de VIH. D'après Souza (24).....	21
Figure 7 - Structure du VIH Modifié d'après Charpentier (36).....	24
Figure 8 - Évolution du taux de lymphocytes CD4+ et de la virémie en fonction des stades de l'infection par le VIH. D'après Fleury (39)	25
Figure 9 - Schéma d'une synapse virologique (VS) entre une cellule dendritique (DC)/ macrophage et un lymphocyte T (T cell). Les particules virales ont été capturées par les récepteurs DC-SIGN ou SIGLEC-1 d'une cellule non infectée. Elles sont retenues au niveau d'un repli membranaire et la formation d'une VS conduira à l'infection du lymphocyte T cible. D'après Bayliss et Dufloo (48,49).....	27
Figure 10 - Phase précoce du cycle de réplication du VIH dans les cellules cibles principales : de la fusion membranaire entre le VIH et la cellule à l'intégration du génome viral dans le noyau. D'après Charpentier (38).....	29
Figure 11 - Phase tardive du cycle de réplication du VIH dans les cellules cibles principales : de la transcription du génome proviral à la libération de nouveaux virions matures. D'après Charpentier (38).....	30
Figure 12 - Évolution de la réponse humorale en fonction de la virémie et du taux de LT CD4+. D'après Fleury (39)	31
Figure 13 - Les protéines des jonctions serrées (occludine et claudine) sont en relation avec des protéines cytoplasmiques que sont les ZO-1, 2 et 3. Ces protéines relient les occludines et claudines au cytosquelette. La protéine JAM appartient aux jonctions adhérentes, elle est également reliée au cytosquelette (schéma de gauche). Le VIH, par la protéine gp120, provoque entre autres un mauvais adressage et la dégradation des ZO-1, 2 et 3 par le protéasome. La jonction serrée devient donc non fonctionnelle. La jonction adhérente est altérée par un mécanisme dépendant de TNF- α , produit par les cellules épithéliales en réponse à la présence du VIH, qui entraîne l'internalisation des protéines JAM (14). Schémas modifiés d'après Groeger et d'après Tugizov (13,14).	33
Figure 14 - Cytokines impliquées dans l'activation de la résorption osseuse lors d'une parodontite. Schéma d'après Polvora (107).....	41

Table des tableaux :

Tableau 1 – Les principales catégories de T helpers : induction, fonctions et cytokines produites. 36

ANTOINE (Juliette). – Atteintes parodontales dans la primo-infection au VIH : mécanismes biologiques et immunitaires. - 53 f , 14 ill , 1 tabl , 113 ref ; 30cm (Thèse : Chir. Dent. ; Nantes ; 2019)

RÉSUMÉ

Le VIH infecte des cellules-clefs de l'immunité. En l'absence de traitement, il entraîne une diminution progressive des défenses immunitaires, conduisant à l'apparition du syndrome de l'immunodéficience acquise (SIDA) puis au décès du patient par infection opportuniste. Au cours de la primo-infection, une immunosuppression transitoire se produit. Les patients peuvent présenter des manifestations parodontales, comme la gingivite ulcéro-nécrotique aiguë, la parodontite ulcéro-nécrotique aiguë, l'érythème linéaire gingival ou la candidose orale.

Ce travail de revue bibliographique a pour but d'expliquer ces manifestations parodontales du point de vue des mécanismes biologiques et immunitaires. Le VIH affecte en effet majoritairement les cellules T porteuses du cluster de différenciation CD4, mais son action peut se porter aussi sur les cellules épithéliales de la muqueuse gingivale. Il peut, en outre, induire des modifications du microbiote oral, affecter d'autres cellules de la réponse immunitaire telles que les macrophages, les polynucléaires neutrophiles et les ostéoclastes de manière directe ou indirecte. Enfin, le VIH pourrait persister dans la muqueuse gingivale et les maladies parodontales pourraient constituer un facteur de risque de réactivation du virus en cas de défaillance des traitements anti-rétroviraux.

RUBRIQUE DE CLASSEMENT : Parodontologie

MOTS CLÉS MESH

VIH (Virus de l'Immunodéficience Humaine) – HIV
Immunité muqueuse – Immunity, mucosal
Gingivite ulcéro-nécrotique – Gingivitis, necrotizing ulcerative
Parodontite - Periodontitis
Microbiologie - Microbiology

JURY

Président : Professeur SOUEIDAN A.
Directeur : Docteur RENARD E.
Assesseur : Docteur AMADOR DEL VALLE G.
Assesseur : Docteur CLOITRE A.

ADRESSE DE L'AUTEUR

7 rue Lebreton – 44400 REZE
julietteantoine02@wanadoo.fr