Le microbiote colonisateur de l'intestin du nouveau-né : son rôle crucial dans la transition immunitaire adéquate ante- et postnatale.

LANGHENDRIES J-P, MD, Pharmed, CHC-site St-Vincent, B-4000 Liège-Rocourt, Belgique.
jean-paul.langhendries@chc.be

Introduction

Des progrès substantiels ont été réalisés ces dernières années dans la compréhension des mécanismes qui régissent l'homéostasie immunitaire du chorion sous-muqueux intestinal. L'amélioration des connaissances s'est faite au travers d'une accumulation impressionnante de résultats concordants issus de recherches expérimentales. Ceux-ci permettent de certifier que l'acquisition de cette homéostasie intestinale dès les premiers jours de vie est un gage de contrôle ultérieur de l'immunité sur d'autres sites épithéliaux. Ce contrôle est obtenu grâce à une balance progressivement induite, au niveau du chorion sous-muqueux, entre réponses immunitaires effectrice et régulatrice. Le rôle crucial que joue le microbiote colonisateur de l'intestin néonatal dans l'établissement de cet équilibre progressif est maintenant une certitude (1-7). Si une extrapolation pure et simple à l'humain de l'ensemble de ces découvertes n'est actuellement pas pertinente, il ressort depuis peu que beaucoup de voies de stabilisation ou de déstabilisation de l'orientation immunitaire sont en partie transposables (6,7). Cela concerne la découverte chez l'humain de mécanismes physiopathologiques identiques à ceux décrits dans ces modèles expérimentaux, notamment en ce qui concerne l'acquisition de la tolérance à l'antigène alimentaire. Ces mécanismes physiopathologiques, quand ils s'installent suite à des réactions épigénétiques inadéquates en cascade, sont aussi à l'origine d'un déséquilibre plus persistant de cette balance immunitaire dans des maladies chroniques à caractères allergique ou auto-immunitaire (6-10). Le déséquilibre immunitaire de beaucoup de maladies humaines retrouvées plus tardivement trouverait donc son origine très précocement, en grande partie en rapport avec une modification à la baisse de la pression microbienne dès la naissance et dans le jeune âge, ce qui a fait notamment recentrer autour de la période périnatale l'hypothèse hygiénique bien connue (6,7). A ce titre, l'augmentation des naissances par césarienne et l'excès d'une antibiothérapie répétée à large spectre au cours des premières années sont régulièrement pointés du doigt (11,12). L'intérêt de la recherche d'une prévention adaptée de ces maladies immunitaires déviantes en perpétuelle augmentation chez les jeunes est donc relancé, en ces périodes de changement profond des habitudes et soins médicaux qui régissent le mode de naissance, la nutrition et les traitements médicamenteux apportés au cours des premières années de vie. Tous les facteurs environnementaux précoces interagissant potentiellement de façon négative durant cette période dite de « *fenêtre immunitaire optimale de développement* » doivent être mieux cernés. Le pédiatre a une place de premier ordre parce qu'il agit à l'aube de la vie. Il doit en être vraiment conscient.

Les périodes anténatale et périnatale, et les deux premières années de vie: transition immunitaire de premier ordre et impact sur l'immunité plus tardive.

La période périnatale et les deux premières années de la vie sont en effet capitales au niveau de la consolidation d'une immunité dont la construction a largement débuté chez le fœtus. Chez celui-ci, la reconnaissance du soi est l'étape fondamentale de cette construction en

même temps que sa propre tolérance par l'immunité de la mère est assurée au travers de l'influence spécifique de signaux immuno-modulateurs en provenance de l'unité foeto-placentaire. On sait maintenant que la mère (13), mais aussi indirectement le père au travers d'une reconnaissance suivie d'une tolérance préalable de son patrimoine génétique par celle-ci (14,15), prend une part importante dans l'acquisition de la reconnaissance du soi chez le fœtus (13-17). L'initiation de l'immunité postnatale de ce fœtus qui devient nouveau-né passe ensuite par un développement adéquat de l'immunité des muqueuses intestinales et du chorion sous-muqueux, au travers de l'envahissement microbien précoce (1-6,18). Ce développement adéquat de l'immunité intestinale va permettre l'installation de mécanismes de défense vis à vis des bactéries colonisatrices mais aussi de tolérance vis-à-vis de la flore commensale progressivement sélectionnée. Cette tolérance du microbiote commensal autorisera conjointement la tolérance de l'antigène environnemental, alimentaire en particulier, et la mémorisation de cette tolérance. Parmi les facteurs influençant précocement, en bien ou en mal, la qualité du microbiome intestinal colonisateur, sans lequel la tolérance à l'antigène alimentaire est impossible, on retrouve essentiellement les éléments suivants : le microbiome recto-vaginal maternel, le mode de naissance (voie vaginale ou césarienne), l'écologie bactérienne du lieu où se déroule l'accouchement, la qualité de la nutrition (allaitement maternel exclusif prolongé au début, et mixte au cours de la diversification alimentaire commencée entre 4 et 6 mois de vie). La naissance par césarienne et l'abus de certaines médications en bas âge, notamment les antibiotiques et les inhibiteurs non spécifiques des cyclooxygénases (COX's), peuvent interférer négativement de façon crypto génique avec cette immunité en construction (11,12,19-27). Chacun de ces facteurs, pris séparément ou en partie associés, influence en effet la qualité de la réponse immunitaire du chorion sous-muqueux intestinal de l'enfant au cours des deux premières années de la vie. Il s'agira donc de mettre tout en place pour que cette balance puisse s'acquérir au mieux entre réponse de défense et réponse de tolérance, laquelle balance sera stabilisée après la deuxième année de vie.

Immunités de défense et de tolérance : mécanismes complexes balancés et fortement imbriqués sous la houlette de la cellule dendritique.

La mise en place de l'interface entre l'hôte et ses bactéries envahissantes, en même temps que s'installent la sélection progressive de la flore commensale et la tolérance à l'antigène alimentaire, sont autant d'étapes déterminantes de ces premières années. Elles se feront au travers d'une multitude de cellules à vocation immunitaire sous le leadership de la triade « *cellule épithéliale (cellule M et cellule muqueuse (Globet cell) - cellule dendritique ou dite aussi présentatrice d'antigène (CPA) – lymphocyte CD4$^+$ naïf (CD pour Cluster of Differentiation)* » (1,2,4,5,28-36). Une foule de récepteurs cellulaires et de protéines intra-cytoplasmiques est concernée, permettant par l'intermédiaire de facteurs de transcription spécifiques au niveau nucléaire, soit une orientation dans le sens pro–inflammatoire, soit, au contraire, une orientation dans le sens anti-inflammatoire (Fig). C'est la CPA, cellule hautement spécialisée du chorion sous-muqueux intestinal, diversifiée dans ses origines typées macrophagiques, et particulièrement pluripotente dans sa fonction inductrice locale, qui sera à l'origine de la direction donnée au lymphocyte CD4$^+$ naïf en fonction de l'intensité de l'activation initiale dirigée sur ses co-récepteurs (CD28 ou CTLA-4 (pour: *CytotoxicT-Lymphocyte Antigen-4*) (28). Cela se mettra en place suite à une stimulation initiale variable

des récepteurs de la CPA, laquelle stimulation est liée tout à la fois, à la nature des antigènes rencontrés, à la modulation du contact intercellulaire avec les cellules épithéliales et à l'activation des protéines de leur cytosquelette respectif. Une fois l'information reçue par ces cellules CPA au travers de leurs récepteurs, et en fonction de l'activation en conséquence de certaines de leurs protéines cytoplasmiques (certaines protéines notablement pro et/ou anti-inflammatoires: NOD½ pour *Nucleotide-binding Oligomerazition Domain* ; IDO pour *Indoleamine,2,3 dioxygenase* ; A20 pour *de-ubiquitinating, E3 ligase and ubiquitin binding functions proteins*), elles orienteront ces lymphocytes $CD4^+$ par une stimulation variable, mais spécifiquement dirigée, de leurs co-récepteurs respectifs. La résultante de ces réactions locales, construites en fonction de la stimulation immunitaire initiale adéquate de la CPA, et grâce à l'influence immunitaire paracrine de chaque cytokine respective produite par ces cellules en conséquence, permettra d'abord l'acquisition d'une défense vis-à-vis des agents pathogènes mais aussi, dans le même temps, et cela peut paraître paradoxal, celle d'une homéostasie immunitaire régulatrice de tolérance. Le mécanisme déclencheur de cette tolérance, contrecarrant de la sorte un excès de la réponse pro-inflammatoire, et qui va conduire à cette homéostasie immunitaire, sera en partie dicté par la saturation bactérienne exercée sur les récepteurs des cellules immunitaires du chorion sous-muqueux intestinal, notamment la CPA. Cette saturation bactérienne des récepteurs cellulaires, signalée par une multitude de ces cytokines et autres protéines solubles paracrines « exocytées » en conséquence, saturation récurrente au fur et à mesure de l'avancée dans le tractus gastro-intestinal, est hautement spécifique de cette immunité intestinale.

Cette harmonisation de la balance immunitaire implique donc, au sein du lymphocyte $CD4^+$ naïf, l'activation de ces facteurs de transcription respectifs énoncés (ci-après en indice du type de lymphocyte incriminé), activation sous l'influence de ces cytokines spécifiques déterminantes. En effet, à partir du lymphocyte $CD4^+$ naïf, co-stimulé par la CPA, l'harmonisation immunitaire balancée dont il est question, entre réponse effectrice défensive ($Th1_{T\text{-}bet}$, $Th2_{Gata3}$, $Th17_{ROR\text{-}\gamma\tau}$), d'une part, et réponse régulatrice de tolérance locale (iTregs:$Th3_{Foxp3\text{-}}$, $Tr1_{Foxp3\text{-}}$, $CD4^+CD25^+{}_{Foxp3+}$), d'autre part, sera capitale pour la reconnaissance de la flore commensale mais aussi la reconnaissance de l'antigène environnemental. Pour ce dernier, c'est surtout de l'antigène alimentaire dont il s'agit, lui qui suit un processus de reconnaissance et d'activation parallèle à celui qui prévaut pour les antigènes bactériens (24,33-37). La mémorisation au long cours, au sein de tout l'organisme, de cette tolérance vis-à-vis de la flore commensale et de celle de l'antigène environnemental, en est l'étape ultime. Cette homéostasie progressive de tolérance sera en effet d'abord locale, puis générale, au travers de la maturation immunitaire progressivement acquise des cellules régulatrices lors de leur passage au sein des nodules lymphoïdes mésentériques (NLM's) et de ceux des autres épithélia.

L'optimisation des moyens immunitaires permettant cette reconnaissance d'un antigène environnemental est en outre grandement dépendante de la façon dont celui-ci est introduit par voie orale. Le lait maternel nous montre la voie à suivre puisqu'on sait maintenant, sur la base de modèles expérimentaux, qu'il distille très précocement et de façon répétitive les épitopes antigèniques environnementaux de la mère (38). Par ailleurs, l'allaitement maternel prolongé sera certainement la meilleure façon d'initier un microbiote colonisateur le plus adéquat afin de permettre d'optimiser ultérieurement tous ces mécanismes immunitaires de tolérance alimentaire. Il sera conseillé d'introduire la diversification alimentaire si possible

entre 4 et 6 mois, mais pas avant, idéalement en maintenant un allaitement maternel mixte afin d'optimiser l'apport des facteurs immuno-modulateurs que le lait humain contient (31). L'exposition orale de l'antigène alimentaire à la muqueuse intestinale, par des doses faibles mais répétées, en concentration progressivement augmentée, sera aussi le meilleur moyen d'optimiser sa tolérance par le système immunitaire adaptatif du chorion sous-muqueux. La reconnaissance correcte de l'antigène alimentaire au travers d'une immunité active et la mémorisation définitive de sa tolérance sont en effet favorisées de la sorte, alors que la charge antigénique élevée mais non répétée favorise une tolérance impliquant plutôt l'immunité innée de suppression ($CD8^+\gamma\delta$), laquelle se situe au niveau intra-épithélial (lymphocytes intraépithéliaux) et au niveau du chorion sous-muqueux intestinal (32-35). Ce mode moins favorable de présentation de l'antigène environnemental, lorsque sa première charge est élevée et non répétée par la suite, favorise plutôt, au niveau des cellules immunitaires innées, une tolérance induite par anergie et apoptose cellulaire. Cette notion est connue de longue date sur base de modèles expérimentaux bien construits (35).

Immaturité immunitaire du chorion sous-muqueux intestinal et interférences épigénétiques précoces inadéquates: risques de déviances immunitaires plus tardives.

La diminution de la pression bactérienne et de sa diversité dans la petite enfance pourrait être associée à une persistance de la méthylation du gène de l'interféron gamma (INF-γ) du lymphocyte $CD4^+$ T naïf entraînant une diminution de la capacité de sécrétion de cette cytokine Th1, avec un risque d'augmentation de la réponse allergique car cette étape est indispensable à la mise en place du contrôle de l'hypersensibilité retardée, aux travers de la participation des lymphocytes $CD8^+$ $\alpha\beta$ adaptatifs (9). Les récepteurs dendritiques $CD103^+CX3CR^-$ sont encore immatures dans le jeune âge (36,37). Ces récepteurs appartenant à la classe des $\alpha E\beta 7$ intégrines sont plus aptes à favoriser la réponse de tolérance de certaines de ces CPA. Leur immaturité ne favorise pas d'emblée la tolérance vis-à-vis des antigènes environnementaux, alimentaires en particulier. Ces CPA marqués $CD103^+CX3CR^-$ sont très spécialisées et présentes en grand nombre au sein des NLM's ainsi que du chorion sous-muqueux. Elles sont donc plus aptes à orienter le lymphocyte $CD4^+$ naïf dans sa transformation en cellule iTreg $CD4^+CD25^+$ (29,36, 37). La transformation du lymphocyte $CD4^+$ naïf en une cellule régulatrice induite iTreg$CD4^+CD25^+$, via la co-stimulation de son récepteur CTLA-4 par le récepteur B7/2 de ces CPA, se fait en présence de concentration élevée de TGF-bêta, Il-10 et d'acide rétinoïque, un dérivé de la vitamine A dont les concentrations paracrines sont également parfois trop faibles dans le jeune âge (1,8,4,29).

Cette cellule iTreg$CD4^+CD25^+$, si importante dans le contrôle de l'excès de la réponse effectrice, exprime le facteur de transcription FoxP3, indice clé de la tolérance (8,9). La méthylation excessive de certaines parties du locus génique FoxP3, sous l'influence d'autres mécanismes épigénétiques complexes, peut altérer le verrouillage de la fonction régulatrice du lymphocyte régulateur induit iTreg et entraîner secondairement le basculement de celle-ci vers la fonction effectrice Th17, favorisant ainsi certaines maladies auto-immunitaires (7-9). A cette relative insuffisance déjà mentionnée de la concentration paracrine des cytokines TGF-bêta, de l'acide rétinoïque et de la cytokine Il-10, leur concentration respective dans le chorion-sous muqueux semblant capitales pour l'acquisition de la tolérance, il faut ajouter le

risque lié à une diminution locale de la sécrétion physiologique des prostaglandines PGE2s. La sécrétion physiologique des PGE2s dans ce contexte immunitaire local signifie une sécrétion en faible concentration. Celles-ci sont synthétisées par les cyclooxygénases de type-2 (COX2's) fixées sur les membranes pariétales des iTregs $CD4^{+}CD25^{+}$, au départ de concentration physiologique également basse de leur précurseur, l'acide arachidonique, Le rôle de ces PGE2s sécrétée à faible concentration à ce niveau est pourtant capital dans le verrouillage de la fonction régulatrice des iTregs (24-26). La perte de sécrétion physiologique des PGE2's pourrait expliquer des pertes de l'homéostasie immunitaire locale entre lymphocytes effecteurs et lymphocytes régulateurs, voire le maintien ultérieur d'une réaction pro-inflammatoire moins contrôlée (24-27). Une pharmacovigilance plus ciblée doit donc être assurée dans le futur vis-à-vis de l'abus de certaines médications en bas âge dont on sait maintenant de façon claire qu'elles interfèrent avec la synthèse physiologique périphérique des prostaglandines PGE2's *via* une inhibition non spécifiques des COX2's périphériques (Ibuprofène et Paracétamol) (19-26).

Conclusions

L'amélioration de la connaissance de plus en plus approfondie de tous ces mécanismes complexes précoces, devant déboucher sur une balance immunitaire stable, à vie, entre défense et tolérance, est en bonne voie. Si l'extrapolation pure et simple à l'humain de la découverte de ces mécanismes immunitaires issus de modèles expérimentaux n'est pas pertinente à ce stade, il ressort clairement depuis peu que la majorité de ces données sont fort semblables et se basent sur les mêmes principes physiologiques fondamentaux. En tant que cliniciens de la petite enfance, période clé dans la mise en place de l'immunité postnatale, les pédiatres doivent prendre conscience du rôle fondamental qu'ils peuvent jouer dès à présent en termes de prévention des déviances immunitaires de toute nature, lesquelles sont en permanente augmentation. Ces mesures de prévention touchent plus spécifiquement les points suivants : l'amélioration de la qualité des modalités de naissance (excès actuel de la naissance par césarienne), la diminution de l'excès de prescription de certaines médications qui peuvent interférer grandement avec la mise en place de cette immunité du chorion sous-muqueux (antibiothérapie excessive, usage abusif et répété des anti-COX's non spécifiques), l'optimisation de l'alimentation au cours de la première année. Pour ce dernier point, il convient de rappeler les éléments suivants : l'allaitement maternel prolongé est à privilégier, exclusif au début, en association avec la diversification alimentaire par la suite, la diversification alimentaire ne doit plus être reportée au-delà de 4 à 6 mois en postnatal. Cependant, l'introduction lente, progressive, et surtout répétée, des différents nouveaux antigènes alimentaires dont la dose est augmentée de jour en jour est probablement le plus souhaitable pour acquérir leur tolérance mémorisée respective.

Références

1. Renz H, Brandtzaeg P, Hornef M. The impact of perinatal immune development on mucosal homeostasis and chronic inflammation. *Nature Rev Immunol* 2012; 12:9-23.

2. Sudo N, Sawamura S, Tanaka K, et al. The requirement of intestinal bacterial flora for the development of an IgE production system fully susceptible to oral tolerance induction. *J Immunol* 1997; 159:1739-1745.

3. Hooper LV, Midvedt T Gordon JI. How host-microbial interactions shape the nutrient environment of the mammalian intestine. *Annu Rev Nutr* 2002; 22: 283-307.

4. Rakoff-Nahoum S, Paglino J, Eslami-Varzaneh F, et al. Recognition of commensal microflora by Toll-like receptors is required for intestinal homeostasis. *Cell* 2004; 118:229-241.

5. Langhendries JP, Maton P, François A et al. Etablissement du microbiote intestinal en bas âge et qualité de l'immunité ultérieure. *Arch Pediatr* 2010; 17:S110-118.

6. Putignani L, Del Chierico F, Petrucca A et al. The human gut microbiota: a dynamic interplay with the host from birth to senescence settled during childhood. *Pediatr Res* 2014; 76: 9-10.

7. Goldszmid RS, Trinchieri G. The price of immunity. *Nat Immunol* 2012; 13: 932-938.

8. Weaver CT, Hatton RD. Interplay between the Th17 and Treg cell lineages: a (co-) evolutionary perspective. *Nat Rev Immunol* 2009; 9: 883-889.

9. Huehn J, Polansky JK, Hamann A. Epigenetic control of FoxP3 expression: the key to a stable regulatory T-cell lineage. *Nat Rev Immunol* 2009; 9: 83-59.

10. Vuillermin PJ, Ponsonby AL, Saffery R et al. Microbial exposure, interferon gamma gene demethylation in naïve T-cells, and the risk of allergic disease. *Allergy* 2009; 64:348-353.

11. Sevelsted A, Stokholm J, Bonnelykke K, et al. Cesarean section and chronic immune disorders. *Pediatrics* 2015; 135: e92-98.

12. Marra F, Marra C, Richardson K et al. Antibiotic use in children is associated with increased risk of asthma. *Pediatrics* 2009; 123: 1003-1010.

13. Mold JE, Michaëlsson J, Burt TD, et al. Maternal alloantigens promote the development of tolerogenic fetal regulatory T cells in utero. *Science* 2008; 322:1562-5.

14. Samstein RM, Josefowicz SZ, Arvey A, et al. Extrathymic generation of regulatory T cells in placental mammals mitigates maternal-fetal conflict. *Cell* 2012; 150:29-38.

15. La Rocca C, Carbone F, Longobardi S et al. The immunology of pregnancy: Regulatory T cells control maternal immune tolerance towards the foetus. *Immunol Lett* 2014; 162: 41-48.

16. Burlingham WJ. A lesson of tolerance – Maternal instruction to fetal cells. *N Engl J Med* 2009; 360:1355-1357.

17. Williams Zev. Inducing tolerance to pregnancy. *N Engl J Med* 2012; 367:1159-1161.

18. Sommer F, Bäckhed F. The gut microbiota- masters of host development and physiology. *Nat Rev Microbiol* 2013; 11:227-238.

19. Muc M, Padez, C, Pinto AM. Exposure to paracetamol and antibiotics in early life and elevated risk of asthma in childhood. *Adv Exp Med Biol* 2013; 788:393-400.

20. Wang J-Y, Li-Fan L, Chen C-Y et al. Acetaminophen and/or antibiotic use in early life and the development of childhood allergic diseases. *Intern J Epidemiol* 2013; 42:1087-1099

21. Shaheen SO, Newson RB, Smith GD et al. Prenatal paracetamol exposure and asthma: further evidence against confounding. *Intern J Epidemiol* 2010; 39: 790-794

22. Beasley R, Clayton T, Crane J et al. Association between paracetamol use in infancy and childhood, and risk of asthma, rhinoconjunctivitis, and eczema in children aged 6–7 years: analysis from Phase Three of the ISAAC programme. *Lancet* 2008; 372:1039-1048.

23. Langhendries JP, Allegaert K, vanden Anker JN, et al. Possible effects of repeated exposure to ibuprofen and acetaminophen on the intestinal immune response in young infants. *Med Hypoth* 2016; 87: 90-96.

24. Broere F, du Pré MF, van Berkel LA et al. Cyclooxygenase-2 in mucosal DC mediates induction of regulatory T cells in the intestine through suppression of Il-4. *Mucosal Immunol* 2009; 2:254-264.

25. Baratelli F, Lin Y, Zhu L et al. Prostaglandin E2 induces FOXP3 gene expression and T regulatory cell function in human $CD4^+$ T cells. *J Immunol* 2005; 175:1483-1490.

26. Mahic, M, Yaqub S, Johansson CC et al. $FOXP3^+$ $CD4^+CD25^+$ adaptive regulatory T cells express cyclooxygenase-2 and suppress effector T cells by a prostaglandin E2-dependent mechanism. *J Immunol* 2006; 177:246-254.

27. Saurer L, Mueller C. T-cell mediated immunoregulation in the gastro-intestinal tract. *Allergy* 2009: 64:505-519.

28. Zigmond E, Jung S. Intestinal macrophages: well educated exceptions from the rule. *Trends Immunol* 2013; 34: 162-168.

29. Murai M, Krause P, Cheroutre H, et al. Regulatory T-cell stability and plasticity in mucosal and systemic immune systems. *Mucosal Immunol* 2010; 3:443-449.

30. Miller MJ, Knoop KA, Newberry RD. Mind the GAPS: insights into intestinal barrier maintenance and luminal antigen delivery. *Mucosal Immunol* 2014; 7: 452-454.

31. Newburg D, Walker A. Protection of the neonate by the innate immune system of developing gut and the human milk. *Pediatr Res* 2007; 61:2-8.

32. Strobel S, Mowat A McI. Immune responses to dietary antigens: oral tolerance. *Immunol Today* 1998; 19:173-181.

33. Brandtzaeg P. History of oral tolerance and mucosal immunity. *Ann N Y Acad Sc* 1996; 778:1-27.

34. Pabst O, Mowat AM. Oral tolerance to food protein. *Mucosal Immunol* 2012; 5:232-239.

35. Friedman A, Weiner HL. Induction of anergy or active suppression following oral tolerance is determined by antigen dosage. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1994; 91:6688-6692.

36. Scott CL, Aumeunier AM, Mowat AMcI. Intestinal $CD103^+$ dendritic cells: master regulators of tolerance? *Trends Immunol* 2011; 32:412-419.

37. Ruane DT, Lavelle EdC. The role of CD103⁺ dendritic cells in the intestinal mucosal immune system. *Front Immunol* 2011; 2:1-6.

38. Verhasselt V. Neonatal tolerance under breast-feeding influence: the presence of allergen and transforming growth factor-β in breast milk protects the progeny from allergic asthma. *J Pediatr* 2010; 156:S16-S20.
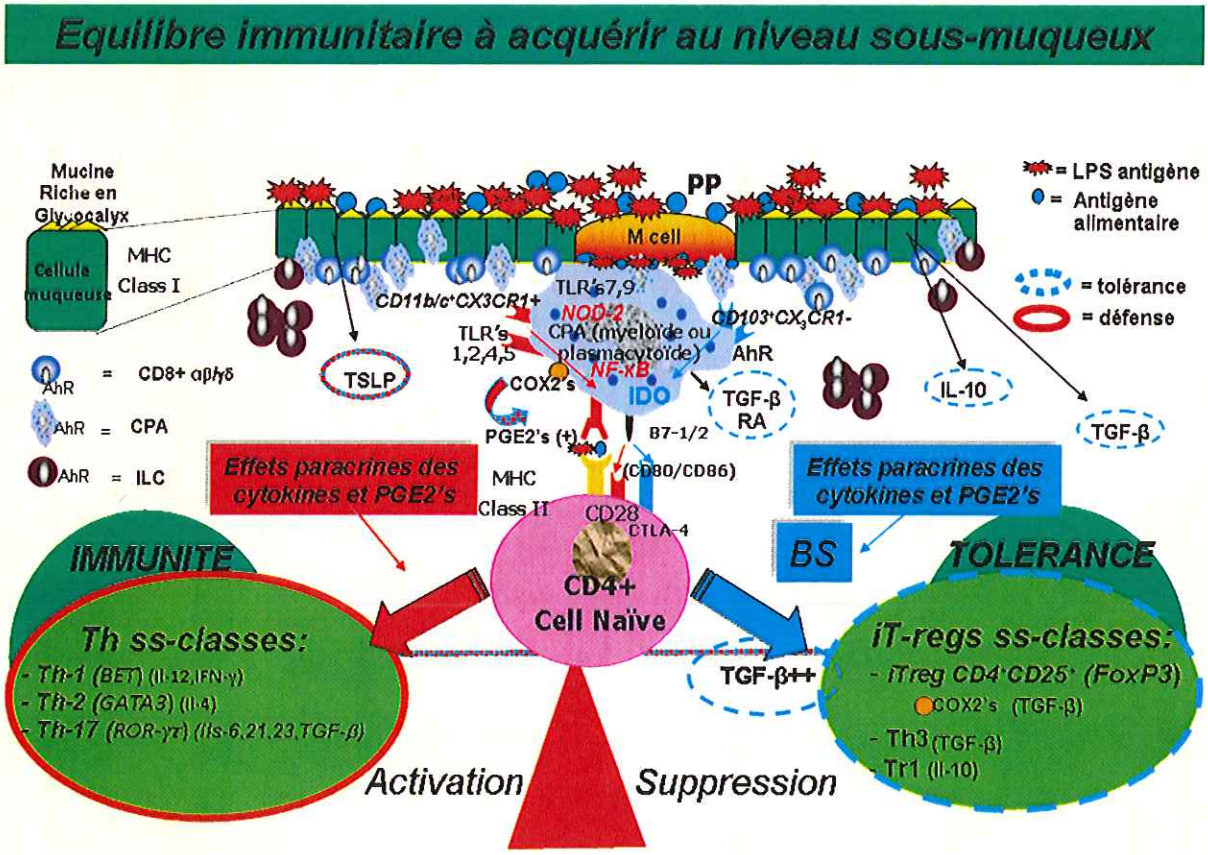
FIG Légende : PP : Plaque de Peyer ; CPA : Cellule Présentatrice d'Antigène ou cellule dendritique (CD) ; AhR: *Aryl hydrocarbon* receptor; TLR's : *Toll Like Receptors* ; IL : Interleukine ; INF : interferon ; MHC : *Major Histocompatibility Complex* ; iTregs : cellule T regulatrice induite ; LPS : Lipopolysacharrides ; CD : *Cluster of Differentiation* ; TGF : *Transforming Growth Factor* ; RA : retinoïc acid ; PGE2's : Prostaglandines E2 : COX-2's : Cyclo-oxygenase type-2 ; IDO : *Indoleamine,2,3 dioxygenase* ; NOD-2 : *Nucleotide-binding Oligomerazition Domain* ; miRNA's : ARN's non codants ; ILC : cellulaire lymphocytaire innée ; BS : *Bystander Suppression* ; TSLP : *Thymic Stroma Lymphopoietin ;* CTLA-4 : *CytotoxicT-Lymphocyte Antigen-4* ;T-bet : T-box Th1 transcription factor ; GATA3 : GATA-binding protein 3 Th2 transcription factor; FOXP3 : *forkhead box P3* iTreg transcription factor ; ROR gamma : *Retinoic acid receptor-related orphan receptor gamma* Th17 transcription factor.