



HAL
open science

Microbiote intestinal : de la stérilité chez les nouveau-nés à la complexité des interactions chez l'adulte

Sophie Comtet-Marre, Oshma Chakoory, Emmanuelle Rochette, Denis Gallot, Etienne Merlin, Maguelonne Pons, Pierre Peyret

► To cite this version:

Sophie Comtet-Marre, Oshma Chakoory, Emmanuelle Rochette, Denis Gallot, Etienne Merlin, et al.. Microbiote intestinal : de la stérilité chez les nouveau-nés à la complexité des interactions chez l'adulte. Cahiers de Nutrition et de Diététique, 2024, 59 (3), pp.172-183. 10.1016/j.cnd.2024.04.006 . hal-04662761

HAL Id: hal-04662761

<https://hal.inrae.fr/hal-04662761>

Submitted on 26 Jul 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

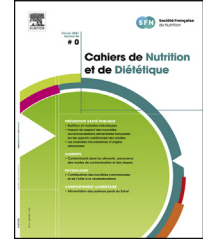


Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



MÉDECINE ET NUTRITION

Microbiote intestinal : de la stérilité chez les nouveau-nés à la complexité des interactions chez l'adulte



Gut microbiota: From sterility in newborns to complex interactions in adults

Sophie Comtet-Marre^a, Oshma Chakoory^a,
Emmanuelle Rochette^b, Denis Gallot^c,
Etienne Merlin^b, Maguelonne Pons^b,
Pierre Peyret^{a,*}

^a MEDiS, université Clermont-Auvergne, INRAE, Clermont-Ferrand, France

^b Department of Pediatrics, CRECHE Unit, CHU de Clermont-Ferrand, Inserm CIC 1405, 63000 Clermont-Ferrand, France

^c Department of Obstetrics, CHU de Clermont-Ferrand, 63000 Clermont-Ferrand, France

Received 6 November 2023; accepted 24 April 2024

Available online 10 mai 2024

MOTS CLÉS

Microbiote intestinal;
Immunité;
Xénobiotiques;
Alimentation;
Santé;
Intelligence
Artificielle

Résumé Les microbiotes des différentes parties du corps humain vont se mettre en place progressivement à partir de la naissance avec une forte dynamique durant la période des 1000 premiers jours après la naissance (Xiao et Zhao, 2023). Plusieurs périodes « d'opportunités » d'acquisition des microbiotes et d'apprentissage du système immunitaire vont conditionner le bien-être et la santé tout au long de la vie. Les microbiotes de la mère pourront tout particulièrement influencer ces acquisitions (Tian et al., 2023). Ainsi, une bonne santé maternelle conditionne une bonne santé du fœtus et du nouveau-né. Cependant, de nombreux autres facteurs peuvent influencer ces divers apprentissages (facteurs génétiques, âge, état de santé général, mode de vie, médications, mode de naissance, naissance à terme ou prématurée, alimentation, facteurs environnementaux). La complexité des microbiotes et de leurs interactions rend souvent difficile l'établissement de liens directs de cause à effet de l'apparition de différentes pathologies. Une naissance à terme, par voie basse, suivie d'une

* Auteur correspondant.

E-mail addresses: sophie.marre@uca.fr (S. Comtet-Marre), pierre.peyret@uca.fr (P. Peyret).

alimentation au lait maternel sont les règles d'or d'un développement optimal du microbiote intestinal du nouveau-né. Nous présenterons les travaux de compréhension de mise en place et de dynamique du microbiote digestif chez le nouveau-né.

© 2024 The Author(s). Published by Elsevier Masson SAS on behalf of Société française de nutrition. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

KEYWORDS

Gut microbiota;
Immunity;
Xenobiotics;
Diet;
Health;
Artificial Intelligence

Summary The establishment of the human microbiota begins gradually from birth and undergoes significant changes during the first 1000 days of life (Xiao and Zhao, 2023). This critical period provides windows of "opportunity" for the acquisition of the microbiota and education of the immune system, which ultimately condition well-being and long-term health. The maternal microbiota plays an influential role in shaping these acquisitions (Tian et al., 2023). Therefore, it is natural to say that good maternal health directly contributes to the health of both the fetus and the newborn. However, numerous factors can influence these processes (genetic factors, age, general health, lifestyle, medications, mode of delivery, diet, environmental factors). The complexity of the microbiota often makes it challenging to establish direct links between dysbiosis or disruptions in the mother-child and child-environment dialogues and the appearance of various pathologies. Optimal development of the newborn's gut microbiota can be achieved through a full-term birth, vaginal delivery and breastfeeding which are considered the golden rules. In this regard we will present recent research findings that aim to enhance our understanding of the establishment and dynamics of the gut microbiota in newborns, particularly in relation to immune system education. Disturbances of these interactions within the context of different pathologies will also be highlighted.

© 2024 The Author(s). Published by Elsevier Masson SAS on behalf of Société française de nutrition. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Variabilité des microbiotes maternels et influences périnatales

Naturellement, une attention particulière est portée aux microbiotes maternels pouvant être en partie des sources de micro-organismes pour le nouveau-né. Environ 11 % des bactéries héritées de la mère (principalement des *Bifidobacterium* et des Bacteroidota [précédemment Bacteroidetes]) persisteront durant la première année de vie [1–3]. Les métabolites maternels pouvant être issus directement ou indirectement des microbiotes vont aussi contribuer au dialogue mère-enfant. À titre d'exemple, le troisième trimestre de grossesse est une période critique pour le développement du cerveau et l'acquisition de capacités cognitives. Les acides gras à chaînes courtes (acétate, propionate, butyrate) produits par le microbiote digestif de la femme enceinte vont contribuer à cette maturation [4]. Ces métabolites microbiens jouent le rôle de molécules signal en activant les récepteurs GPR41 et GPR43. D'autres métabolites microbiens comme l'oxyde de triméthylamine (TMAO : triméthylamine-N-oxide) et le propionate d'imidazole (IP : imidazole propionate) augmentent le nombre de neurones et favorisent l'axonogenèse thalamocorticale en modèle souris [5]. À l'inverse, la production de la cytokine IL17a pro-inflammatoire, pouvant aussi être induite par le microbiote digestif, en contact avec le fœtus par la circulation sanguine peut retarder le développement cérébral mimant en modèle souris des troubles autistiques [6].

Stérilité du fœtus ou microbiote fœtal ?

La mise en place de l'immunité du fœtus prépare le nouveau-né à la vie dans un monde microbien. À la naissance, l'enfant né à terme possède une immunité lui permettant d'affronter de nombreux stimuli (exposome) qu'ils soient microbiens, alimentaires, médicamenteux ou environnementaux (contaminants). L'environnement intra-utérin (fœtus, liquide amniotique et placenta) est considéré comme dépourvu de micro-organismes c'est-à-dire stérile. De rares études [7,8] ont suggéré l'existence d'un microbiote très peu abondant (moins de 100 bactéries) dans l'environnement fœtal, décrivant un microbiote viable chez le fœtus (présence de *Staphylococcus*, *Lactobacillus*, *Pseudomonas*, *Flavobacterium*, *Afipia*, *Bradyrhizobium* et *Brevundimonas*) qui contribuerait à la mise en place d'une immunité précoce [8]. Cependant, ces résultats ont été remis en cause, et seraient dus à des contaminations microbiennes tout au long du schéma expérimental, depuis le prélèvement des échantillons jusqu'aux analyses des données de séquences [9–12]. Par ailleurs, l'absence de micro-organismes au niveau du méconium collecté chez des enfants sains au moment de l'accouchement par césarienne corrobore l'absence de microbiote chez le fœtus [12]. L'obtention d'animaux axéniques par césarienne conforte aussi cette situation.

Il est important de mentionner que l'existence d'une communauté microbienne viable se développant au niveau des tissus fœtaux n'est pas compatible avec les théories

actuelles de l'immunologie, de la microbiologie clinique et des fonctions des microbiotes [10]. Ainsi, l'initiation et la maturation de l'immunité fœtale (migration de cellules dendritiques fœtales vers des modules mésentériques lymphatiques, hyper-mutation somatique de lymphocytes B du fœtus, expansion de la diversité du répertoire des récepteurs des lymphocytes T) sont probablement dirigés par des constituants immunitaires maternels (complexes antigènes-IgG) et par des fragments microbiens, des vésicules extracellulaires dérivées du microbiote maternel, mais aussi des métabolites microbiens provenant du microbiote intestinal maternel pouvant traverser le placenta [13,14]. Ainsi, de nombreux mécanismes de protection existent permettant de protéger le fœtus stérile [15]. Les dialogues du microbiote digestif des mères et du fœtus sont donc essentiels comme nous le verrons et contribuent au bon développement du fœtus et sa préparation aux expositions à de multiples stimuli lors de la naissance.

Diversité et stabilité du microbiote digestif maternel

Des différences importantes de microbiotes peuvent être observées en fonction des individus et de leur origine géographique. Durant la grossesse, des évolutions dynamiques du microbiote digestif ont été observées, combinées à des adaptations hormonales, métaboliques et immunologiques [16–18]. D'autres études semblent démontrer que le microbiote digestif de la femme enceinte est relativement stable durant la gestation mais aussi pendant la lactation et reste proche de celui de la femme non gestante [19,20]. Cependant, d'autres facteurs, dont l'alimentation, vont contribuer à la variabilité des microbiotes digestifs maternels et influencer la mise en place des microbiotes chez le nouveau-né [21]. Ainsi, la consommation par les femmes enceintes de boissons contenant des édulcorants sucrés artificiels est aussi associée à une augmentation du risque d'obésité chez l'enfant [22]. Un régime riche en graisse pendant la grossesse va conduire à une plus faible proportion des *Bacteroides* dans le microbiote digestif de l'enfant [23]. Les *Bacteroides* sont des bactéries ayant les capacités métaboliques à dégrader les polysaccharides complexes dont les oligosaccharides contenus dans le lait maternel (HMO : *Human Milk Oligosaccharides*) contribuant ainsi au bon développement du nouveau-né [24]. De plus, les produits de dégradation de ces sucres ont une action positive sur l'immunité intestinale en stimulant l'expansion des lymphocytes CD4+ et la production de cytokines anti-inflammatoires comme l'IL-10 [25]. Des résultats contradictoires, du fait de facteurs confondants comme le mode de naissance et l'alimentation, peuvent être observés lors de l'établissement d'un lien entre l'obésité et des variations d'abondances d'espèces de *Bacteroides* dont *Bacteroides fragilis* chez l'enfant et à l'âge adulte [26–28]. Des différences de structure des microbiotes digestifs de femmes enceintes en surpoids ou obèses ont aussi été observées avec là encore des résultats qui peuvent apparaître contradictoires [29]. Durant la grossesse des complications de santé peuvent survenir mettant en lumière des contributions potentielles du microbiote digestif dans certaines pathologies.

Variabilité du microbiote digestif associé aux complications de la grossesse

La dyslipidémie est l'un des désordres métaboliques les plus fréquents, caractérisé par des niveaux lipidiques anormalement élevés [30]. Dans une grossesse normale, une augmentation de 30 à 50 % des taux plasmatiques de cholestérol et de triglycérides est observée avec une augmentation d'un facteur 2 à 4 lors du 3^e trimestre gestationnel. La dyslipidémie peut aussi être associée à un diabète gestationnel sucré, une naissance prématurée et des problèmes cardiovasculaires. Le microbiote de ces femmes apparaît alors moins diversifié [31]. De plus, une corrélation entre la présence de certaines bactéries (*Bacteroides*, *Paraprevotella*, *Alistipes*, *Christensenellaceae* R7 group, *Clostridia* UCG-014 et UCG-002) et la dyslipidémie a été observée. Les analyses des données de métagénomique du microbiote digestif laissent supposer la présence de voies d'activation de l'inflammation gastro-intestinale en lien avec la présence de bactéries des genres *Alistipes* et *Bacteroides*. Des méthodes d'apprentissage informatique, utilisant ces données en association avec les analyses biochimiques sanguines, confirment ces associations microbiote-dyslipidémie et pourraient permettre de prédire les risques pathologiques dès le milieu de la grossesse [31].

Le diabète gestationnel sucré est une intolérance au glucose qui se développe chez environ 10 % des femmes au cours du deuxième ou du troisième trimestre de grossesse [32]. Une modification du microbiote intestinal de ces femmes a été observée au troisième trimestre de grossesse et persiste huit mois après l'accouchement [33]. Les abondances des bactéries des genres *Collinsella*, *Rothia* et *Desulfovibrio* ont augmenté et des ressemblances avec des microbiotes digestifs de patients atteints de diabète de type 2 sont notées. Une étude plus récente démontre que les microbiotes intestinaux de ces femmes sont altérés plus précocement pendant la grossesse avec une diminution de la production des acides gras à chaînes courtes [34]. Dans le même temps, ce microbiote induirait une augmentation des cytokines sériques pro-inflammatoires (notamment l'interleukine-6) contribuant ainsi au processus inflammatoire et à l'insulino-résistance. Là encore, l'application de méthodes d'apprentissage sur les microbiotes digestifs des femmes de cette étude, permet dès le premier trimestre un diagnostic avant même l'apparition du diabète gestationnel et de ce fait une meilleure prise en charge.

La cholestase intra-hépatique de grossesse est la pathologie hépatique la plus fréquente chez les femmes enceintes avec une apparition au deuxième ou troisième trimestre de grossesse. Cette maladie comme démontré récemment met également en jeu un déséquilibre du microbiote intestinal avec notamment un enrichissement en *B. fragilis* [35]. Cette bactérie va inhiber la voie de signalisation des récepteurs FXR des cellules hépatiques entraînant une augmentation de la synthèse des acides biliaires et une inhibition de leur sécrétion. C'est une hydrolase des acides biliaires de cette bactérie qui serait à l'origine des perturbations de ces mécanismes de régulation.

La pré-éclampsie pourrait également avoir comme possible origine une dysbiose du microbiote digestif [36]. Cette pathologie qui peut apparaître après la 20^e semaine de gestation est à l'origine de nombreuses complications lors de

la grossesse (perte fœtale, naissance prématurée, retard de croissance du fœtus, mise en danger de la vie de la mère) [37]. Chez les patientes développant cette pathologie, une dysbiose du microbiote intestinal est observée, lors de l'apparition des symptômes, avec une diminution de sa diversité. Des pathogènes opportunistes sont plus particulièrement enrichis avec notamment des *Fusobacterium* et des *Veillonella* alors que les bactéries bénéfiques des genres *Faecalibacterium* et *Akkermansia* sont diminuées. Des profils microbiens similaires ont aussi été observés chez des patientes hypertendues en dehors de la grossesse [38]. La barrière intestinale est perturbée et la balance immunitaire Tregs/Th-17 est modifiée dans l'intestin grêle et la rate. Au niveau du placenta, les *Fusobacterium* sont détectés tout comme une augmentation des cytokines pro-inflammatoires. Il existerait donc un axe « intestin-placenta » qui contribuerait à mieux comprendre l'étiologie de cette pathologie. Ainsi, la translocation de bactéries pathogènes de l'intestin vers le placenta conduirait à une réponse immunitaire anormale. De façon générale, l'état de santé de la femme enceinte influence la santé du fœtus et du nouveau-né avec une contribution directe ou indirecte du microbiote digestif comme nous venons de le voir. Les traitements médicamenteux peuvent aussi avoir de nombreuses répercussions.

Il est important de noter que les études descriptives ne permettent pas forcément de faire un lien direct de causalité entre microbiote et pathologies.

Influence des traitements antibiotiques sur le microbiote digestif

Des variations importantes de composition des microbiotes peuvent se produire suite à des traitements médicamenteux dont les antibiotiques [39,40]. Les traitements antibiotiques entraînent fréquemment une diminution de la stabilité et de la diversité du microbiote intestinal [41]. Chez des femmes enceintes, les traitements antibiotiques administrés pour éviter la transmission de pathogènes à l'enfant conduisent à l'instauration de microbiotes digestifs chez le nouveau-né ressemblant à ceux faisant suite à une naissance par césarienne [42]. Il est important de noter que les traitements antibiotiques administrés à la mère au cours de la naissance par césarienne ne semblent pas entraîner plus de modification du microbiote digestif du nouveau-né. Ainsi, les microbiotes digestifs des nouveau-nés après un accouchement par césarienne avec ou sans traitement antibiotique maternel sont très ressemblants [43]. C'est donc la naissance par césarienne qui conduit à un microbiote digestif du nouveau-né très différent de celui des enfants nés par voie basse. Si cette différence est majeure pendant les premiers mois de vie, elle disparaît lorsque le microbiote se rapproche du microbiote adulte vers l'âge de 3–5 ans [44,45]. Une méta-analyse montre aussi que l'administration intrapartum d'antibiotiques augmente le risque de surpoids durant l'adolescence ce qui suggère qu'une perturbation du microbiote digestif entraîne des conséquences à long terme chez l'enfant [46]. L'alimentation au lait maternel est bénéfique pour le microbiote digestif du nouveau-né favorisant aussi une protection contre le surpoids mais une administration d'antibiotiques même de courte durée peut supprimer

cet avantage [47]. De même, les nouveau-nés recevant des antibiotiques peuvent montrer des désagréments intestinaux plusieurs mois après l'administration montrant une restauration lente du microbiote digestif suite à sa perturbation par les antibiotiques [42]. La problématique de dissémination de résistances aux antibiotiques (résistome) est également critique dans ce contexte de mise en place du microbiote intestinal et de transferts mère-enfant [48]. Des essais de restauration d'un microbiote bénéfique chez le nouveau-né ont été réalisés en utilisant des prébiotiques, des probiotiques, des transferts de microbiote vaginal ou des transferts de microbiote fécal [49]. Cette dernière stratégie apparaît prometteuse mais une meilleure connaissance des facteurs influençant la mise en place du microbiote digestif permettra de trouver les stratégies les plus adaptées de prévention de dysbiose et/ou de restauration d'un microbiote assurant bien-être et santé tout au long de la vie. Enfin, rappelons que les traitements antibiotiques sont essentiels dans la gestion des risques d'infections chez le nouveau-né, notamment en prévention chez la mère porteuse de streptocoques de type B [50]. Devant l'évolutivité rapide et péjorative des infections néonatales, toute suspicion d'infection justifie la prescription d'antibiotiques. Toutefois, l'identification de nouveaux biomarqueurs spécifiques aux situations à risque réel pourrait permettre de formuler de nouvelles recommandations en faveur d'une utilisation plus raisonnée des antibiotiques [51].

Microbiote, lait maternel et immunité

Des micro-organismes favorisés au cours de l'allaitement vont contribuer plus particulièrement dans les trois premiers mois de vie au développement du système immunitaire de l'enfant. L'acide indole lactique, produit par des *Bifidobacterium* grâce à leur lactate déhydrogénase aromatique, induit des réponses immunitaires de lymphocytes T CD4+ et de monocytes grâce à l'activation des récepteurs *Aryl hydrocarbon Receptors* (AhR) et à l'acide hydroxycarboxylique [52]. De même, les *Bifidobacterium* utilisant les oligosaccharides du lait maternel réduisent les réponses inflammatoires en diminuant le nombre de lymphocytes pro-inflammatoires Th2 et en stimulant l'expansion des lymphocytes T régulateurs anti-inflammatoires [53]. Il est aussi important de noter que les plasmocytes produisant les IgA sécrétoires au niveau mammaire sont recrutés à partir des plaques de Peyer suite à l'éducation du système immunitaire digestif maternel par le microbiote intestinal [54]. Ainsi, les IgA sécrétoires permettront de neutraliser les bactéries pathogènes au niveau du système digestif de l'enfant. Ces IgA vont aussi favoriser l'attachement de bactéries bénéfiques telles *B. fragilis* au niveau de l'épithélium intestinal favorisant ainsi leur multiplication [55]. Le recouvrement de bactéries par ces IgA sécrétoires va aussi contribuer à atténuer l'inflammation intestinale chez les nouveau-nés [56]. Ces complexes IgA-bactéries peuvent être transloqués au niveau des glandes mammaires et ainsi participer à l'éducation du système immunitaire intestinal chez le nouveau-né suite à l'allaitement. Les *Lachnospiraceae* recouverts d'IgA peuvent aussi participer aux réponses de l'immunité adaptative [57]. Les interactions mère-enfant sont donc essentielles pour la bonne mise en place du micro-

biote digestif et pour l'éducation du système immunitaire du nouveau-né.

Nous poursuivrons en décrivant la colonisation microbienne du nouveau-né permettant de mieux appréhender la complexité de ces dialogues multipartites dans un contexte d'établissement dynamique des microbiotes et des réponses immunitaires.

Le microbiote intestinal du nouveau-né

Colonisation microbienne du système digestif du nouveau-né

À la naissance, une communauté microbienne intestinale relativement simple se développe pour devenir progressivement, durant la période critique des 1000 premiers jours après la naissance, un écosystème microbien complexe particulièrement diversifié ressemblant à celui de l'adulte [58]. La mise en place du microbiote intestinal est donc un mécanisme dynamique complexe conduisant à des variations inter-individuelles importantes. L'origine des micro-organismes colonisant le système digestif est un point essentiel permettant de mieux comprendre cette diversification. Ainsi, la colonisation débute à la naissance et est influencée par de nombreux facteurs (mode de naissance, âge gestationnel, alimentation, environnement). Les premières études décrivant les structures des microbiotes par le séquençage montrent que les microbiotes du nouveau-né, à la naissance, aux différents sites du corps (intestin, peau, muqueuses) se ressemblent [59]. Cependant, des différences notables sont décrites en fonction du mode de naissance. Ainsi, les enfants nés par voie basse portent des micro-organismes tels que les lactobacilles présents au niveau du microbiote vaginal de la mère. La transmission verticale apparaît donc particulièrement importante pour la colonisation du nouveau-né avec l'acquisition de micro-organismes pionniers supports d'une succession microbienne conduisant à une diversification bénéfique pour le bien-être et la santé. À l'inverse, les enfants nés par césarienne portent des micro-organismes provenant plus particulièrement de la peau avec par exemple *Staphylococcus*. La naissance par voie basse permet en réalité le contact avec les microbiotes vaginaux mais aussi fécaux de la mère. Pour découvrir l'origine des micro-organismes il est nécessaire de pouvoir les caractériser au niveau de la souche ce qui constitue la plus grande précision d'identification au-delà de l'espèce mais présente des difficultés techniques considérables. Les progrès liés au séquençage et aux approches bioinformatiques permettent maintenant de relever ces défis. Ainsi, une étude récente utilisant près de 10 000 métagénomomes fécaux et oraux et révélant 800 000 souches microbiennes différentes, démontre que la transmission maternelle est considérable et stable avec près de 50 % des souches microbiennes partagées entre la mère et l'enfant [60].

Adaptations écologiques et diversification microbienne

Les micro-organismes intestinaux dominants transmis verticalement de la mère vers le nouveau-né sont adaptés

à l'environnement digestif de ce dernier et seront principalement des souches de *Bifidobacterium* et *Bacteroides* [61,62]. Ces bactéries ont une faible probabilité d'être transmises horizontalement de l'environnement du fait de leur sensibilité vis-à-vis du dioxygène et de l'absence de capacité à former des endospores, formes de résistance, leur permettant de résister dans d'autres environnements et d'être facilement transmissibles. Cependant, leur tolérance au dioxygène n'exclut pas des transferts horizontaux depuis d'autres sources. Ces micro-organismes ont de plus un avantage, car ils possèdent l'arsenal enzymatique capable d'utiliser les oligosaccharides du lait maternel humain (HMO), présents abondamment (> 10 g/L) et qui ne sont pas digestibles par les enzymes des cellules humaines [63]. L'environnement digestif et les sources nutritionnelles à disposition seront donc favorables à la multiplication de ces bactéries. Il existe une grande diversité de ces oligosaccharides mais le 2'fucosyllactose (2'FL) et le trifucosyllacto-N-hexaose (TFLNH) apparaissent comme étant les plus abondants (2–3 g/L). La composition en HMO va varier non seulement en fonction de chaque femme mais aussi au cours de la lactation et en fonction de l'alimentation. Ainsi, les produits de fermentation microbienne de ces oligosaccharides constitués d'acides gras à chaînes courtes sont des sources d'énergie importantes pour l'enfant. Les *Bacteroides* auront aussi la capacité à utiliser les mucines protectrices de l'épithélium digestif tout comme *Akkermansia muciniphila* (appartenant au phylum des Verrucomicrobiota) considéré comme l'un des probiotiques de nouvelle génération particulièrement prometteur en fonction de la souche considérée [64]. Les enzymes de l'hôte participant à la modification des polysaccharides et oligosaccharides digestifs auront donc aussi une influence sur la composition du microbiote de l'enfant [65]. Ces bactéries seront naturellement peu abondantes chez les enfants nés par césarienne car la transmission verticale n'aura pas été possible. De ce fait, si la mise en place de ces bactéries est perturbée, elles mettront du temps à coloniser l'environnement digestif de l'enfant. L'absence de ces bactéries dominantes favorables pour la bonne dynamique du microbiote digestif peut favoriser l'implantation d'autres bactéries d'autres environnements dont l'environnement hospitalier pouvant dans certains cas s'avérer être des agents pathogènes [66,67]. Le lait maternel comprend également des immunoglobulines et des substances antimicrobiennes favorisant l'implantation d'un microbiote digestif favorable au développement de l'enfant. Cet aliment optimal pour le nouveau-né contient aussi un microbiote avec une dominance de staphylocoques et de streptocoques [68]. L'origine de ce microbiote n'est pas clairement définie (microbiote de la peau maternelle, microbiote intestinal maternel, microbiote oral de l'enfant) conduisant à diverses hypothèses (transfert du flux rétrograde : des micro-organismes de la peau de la mère, de la bouche de l'enfant et de l'environnement colonisent les glandes mammaires ; transfert entéromammaire : des complexes IgA-bactéries pourraient transiter depuis l'intestin de la femme enceinte via les plaques de Peyer jusqu'aux tissus mammaires) [2,69]. Une étude montre qu'entre 5 à 9 mois, environ 30 % des bactéries retrouvées dans le microbiote digestif de l'enfant allaité (principalement les genres *Streptococcus*, *Veillonella*, *Bifidobacterium*) proviendrait

du microbiote du lait maternel [70]. Ainsi, la diversité des microbiotes maternels influencée par de nombreux facteurs (géographiques, génétiques, pathologiques, alimentaires, environnementaux, médicamenteux) ainsi que le mode de vie (sportif, sédentaire, consommations d'alcool, de tabac, de drogues) associée à la diversité des autres microbiotes (environnement clinique, paternel, fratrie, animaux de compagnie, environnement familial, lieu de vie urbain ou rural, alimentation) et des facteurs de perturbations (pathologies, traitements médicamenteux dont les traitements antibiotiques, xénobiotiques alimentaires et environnementaux) constituent autant de sources de colonisation microbiennes et de perturbations conduisant à une diversité de microbiote chez le nouveau-né, l'enfant, l'adulte et la personnes âgée. Il est aussi important de noter qu'une large proportion de bactéries formant des endospores (formes de résistance) a été identifiée au niveau du microbiote intestinal [71]. Cette situation favorise les transferts horizontaux de ces micro-organismes de différentes sources (interactions familiales, interactions sociales au sens large). Outre les microbiotes maternels, les enfants sont en contact avec de nombreux autres microbiotes sources de micro-organismes participant à la complexification du microbiote digestif [60].

Perturbations des colonisations microbiennes et pathologies

De nombreuses études démontrent que les enfants nés par césarienne, ou présentant une faible abondance de *Bifidobacterium* ou une dominance de *Pseudomonadota* (précédemment *Proteobacteria*) à la naissance présentent plus de risques de développer des allergies ou d'être en surpoids [72,73]. De même, un effet cumulatif de risques de surpoids et d'obésité serait observé pour les enfants nés par césarienne et de mères obèses [74]. Les essais de restauration des microbiotes digestifs, des enfants nés à terme par césarienne, à l'aide de transplantation du microbiote fécal (TMF) maternel semblent prometteurs [75] et démontrent une meilleure efficacité que la transplantation à base de microbiotes vaginaux ou de prise de probiotiques [49]. Ces résultats sont donc en accord avec les principes d'écologie microbienne. Toutefois, d'autres études sur davantage d'enfants seront nécessaires pour confirmer l'intérêt de la TMF. Par ailleurs, la transplantation de microbiote est une intervention complexe qui nécessite une logistique et des contrôles rigoureux pour assurer sa sécurité. Ces contraintes rendent sa généralisation difficile.

Les enfants prématurés sont quant à eux sujets à un risque élevé d'être colonisés par des micro-organismes pathogènes du fait de l'imaturité du système digestif ne permettant pas la mise en place d'un microbiote protecteur [76]. L'alimentation du nouveau-né par du lait maternel a été démontrée depuis longtemps comme réduisant l'incidence de l'entérocolite ulcéro-nécrosante [77]. Les efficacités d'administration systématique de probiotiques, pour limiter l'apparition de cette pathologie, voire d'une septicémie tardive ou d'une intolérance alimentaire ou pour limiter la durée d'hospitalisation ou réduire toutes causes de mortalité ne semblent pas démontrées malgré des résultats d'études très différents [78]. Chez les prématurés,

l'entérocolite ulcéro-nécrosante reste la principale cause de morbidité et de mortalité [79]. Cette pathologie digestive sévère est caractérisée par une ischémie nécrosante de l'intestin grêle et du gros intestin avec translocation de micro-organismes entériques dans la circulation sanguine conduisant souvent à une septicémie fatale pour les formes graves [80]. L'étiologie de la maladie est multifactorielle et reste mal comprise. La naissance est un challenge particulier à fort risque pour les prématurés du fait d'une immaturité de leur système digestif et de l'initiation de la colonisation microbienne digestive. Des études montrent une activation de la voie de signalisation *toll-like receptor 4* (TLR4) des cellules épithéliales digestives en réponse à une dysbiose intestinale probable conduisant à une activation immunitaire pro-inflammatoire et la destruction des cellules épithéliales par apoptose, autophagie et nécroptose conduisant à la rupture de la barrière intestinale [81]. Plusieurs stratégies essaient de limiter l'apparition de cette pathologie (antibiothérapie, allaitement maternel, administration de probiotiques et/ou prébiotiques) mais une meilleure connaissance de la physiopathologie est encore nécessaire afin d'améliorer le diagnostic, la prévention et les traitements [79,82]. Nos études portent actuellement sur l'utilisation de l'intelligence artificielle pour prédire, sur la base de l'apprentissage des structures des microbiotes fécaux des enfants nés prématurément, l'apparition de l'entérocolite ulcéro-nécrosante.

Dialogues précoces microbiote intestinal et Immunité

Éducation du système immunitaire inné

L'épithélium intestinal est protégé par une couche de mucus composée de mucines (glycoprotéines), sécrétées par les cellules Goblet qui sont stimulées en partie par des signaux du microbiote intestinal. Cette protection est complétée par les défenses immunitaires. Les produits terminaux de la fermentation microbienne intestinale tels que les acides gras à chaîne courte vont participer au renforcement de la barrière intestinale mais aussi au dialogue avec le système immunitaire [83]. Notons que le butyrate est la principale source énergétique des colonocytes participant ainsi au développement intestinal. Le dialogue entre le microbiote intestinal et le système immunitaire de l'hôte a permis d'établir des mécanismes complexes de tolérance (micro-organismes commensaux, antigènes alimentaires) et de défense (pathogènes, xénobiotiques). Ainsi, le développement et la maturation du système immunitaire commence *in utero* et se poursuit durant la période néonatale avec la rencontre avec de nouveaux antigènes étrangers. Il existe donc une période d'opportunité précoce dans l'apprentissage du système immunitaire en lien avec la colonisation microbienne du système digestif [84]. L'immunité innée constitue une réponse de l'hôte en reconnaissant au niveau intestinal des constituants microbiens par l'intermédiaire de récepteurs (PRR : *Pattern Recognition Receptors*) des cellules épithéliales et des cellules immunitaires [85]. Des motifs moléculaires particuliers associés aux pathogènes (PAMP : *Pathogen-Associated Molecular Patterns*) tels les lipopolysaccharides, la flagelline, les peptidoglycanes et

des peptides sont reconnus par ces récepteurs assurant le déclenchement des réponses immunitaires avec production de médiateurs inflammatoires [86]. Ces réponses, avec la production de cytokines telles que les interférons de type 1 (IFN-1), des chimiokines et des protéines immunitaires limitent ainsi la propagation des agents infectieux. Des modifications du microbiote intestinal et de l'intégrité de la barrière intestinale peuvent aussi conduire à des activations du système immunitaire en lien avec diverses pathologies dont les allergies, les pathologies inflammatoires mais aussi les cancers tout en influençant aussi les efficacités de traitements comme nous l'évoquerons plus tard [87].

Réponses de l'immunité adaptative

Des réponses de l'immunité adaptative peuvent aussi être activées par des signaux microbiens conduisant en une différenciation spécifique des lymphocytes T et des lymphocytes B [88]. Certains antigènes microbiens induisent la sécrétion de peptides antimicrobiens par les cellules épithéliales et les cellules de Paneth. Ces signaux microbiens peuvent être captés par les macrophages et les cellules dendritiques au niveau de la lamina propria sous l'épithélium, conduisant ainsi à la stimulation de lymphocytes T (T *helpers* : Th et T *regulators* : Tregs) [89]. Ainsi les Th17 produisent des interleukines (IL-17A, IL-17F et IL-22) qui sont des molécules pro-inflammatoires et assurent aussi le recrutement de polynucléaires neutrophiles sanguins alors que les Tregs stimulés aussi par des métabolites microbiens, tels que les produits terminaux de la fermentation, produisent l'IL-10 et le TGF- β qui à l'inverse sont des molécules anti-inflammatoires modulant ainsi les réponses d'autres cellules immunitaires. Les lymphocytes B, quant à eux, peuvent être directement activés en plasmocytes par des antigènes microbiens ou par l'intermédiaire des cellules dendritiques précédemment activées (directement grâce aux dendrites pouvant s'insinuer entre les cellules épithéliales jusqu'aux antigènes microbiens luminaux ou indirectement par endocytose de tout ou partie des microorganismes ayant transité par transcytose au niveau des cellules M de l'épithélium intestinal) conduisant ainsi à la production d'anticorps sécrétoires protecteurs IgA [90]. Ces anticorps au niveau du mucus et de la lumière intestinale participent à la protection du système digestif contre les agents infectieux. Ces IgA sécrétoires reconnaissent en effet les bactéries commensales et leurs antigènes solubles évitant ainsi leurs interactions avec les cellules épithéliales et leur passage de la lumière intestinale vers les organes lymphoïdes associés à l'intestin (lamina propria et plaques de Peyer). Ce n'est qu'après environ 1 mois après la naissance que les nouveau-nés peuvent produire leurs propres IgA sécrétoires expliquant ainsi tous les bénéfices de l'apport de ces anticorps par le lait maternel [91]. Notons que les lymphocytes T et B naïfs présents au niveau des plaques de Peyer du système digestif peuvent être activés par des cellules immunitaires présentatrices d'antigènes préalablement stimulées grâce à leurs récepteurs reconnaissant des motifs (PRR) ayant détecté des motifs moléculaires associés à des pathogènes (PAMP) comme évoqué précédemment. Une immunité systémique peut aussi être activée grâce aux métabolites microbiens de la lumière intestinale (acides gras à chaînes courtes, acides biliaires modifiés) pouvant

passer dans la circulation sanguine et au niveau de la circulation lymphatique jusqu'aux ganglions. À l'inverse, une activité immunosuppressive peut être observée. En modèle animal, il a été démontré que l'arrêt de la maturation du microbiote intestinal avait de fortes répercussions sur le développement du système immunitaire et sur la résistance aux infections bactériennes [92].

Interférences microbiote, sels biliaires et immunomodulation

Les sels biliaires vont aussi avoir une action importante sur la structuration du microbiote intestinal [93]. En régulant le pool d'acides biliaires, le microbiote intestinal agit sur la physiologie de la barrière intestinale mais aussi sur les réponses immunitaires [94]. Une étude montre que dans les six premiers mois de vie, les enfants avec une dominance intestinale de *Bifidobacterium* ont un niveau plus élevé de sels biliaires primaires déconjugués (présence d'activités hydrolase des sels biliaires) alors que les enfants ayant une dominance en *Enterobacteriaceae* auront un niveau plus élevé de sels biliaires primaires conjugués [95].

Une étude récente démontre qu'une antibiothérapie peut favoriser *Enterocloster clostridioformis* (précédemment *Clostridium clostridioforme*) conduisant à une augmentation de sels biliaires tels que l'acide lithocholique (LCA : *LithoCholic Acid*) et l'acide ursodeoxycholique (UDCA : *UrsoDeoxyCholic Acid*) ce qui a pour effet de réduire l'expression du gène *madcam1* codant la protéine MAdCAM-1 (*mucosal addressin cell adhesion molecule-1*) au niveau iléal (plaques de Peyer et des nodules lymphatiques mésentériques) [96]. Cette protéine MAdCAM-1 interagit avec des intégrines présentes au niveau de la membrane cytoplasmique de certaines sous-populations immunosuppressives de lymphocyte Treg17 présents au niveau intestinal permettant ainsi de les maintenir localement. La baisse de production de MAdCAM-1 libère les lymphocytes T immunosuppresseurs qui peuvent atteindre des tumeurs distantes et rendre ainsi inefficace les stratégies thérapeutiques d'immunothérapie utilisant par exemple des anticorps anti-PD1. La dysbiose perturbe ainsi l'immunosurveillance pouvant conduire à une immunosuppression systémique. Le microbiote influence ainsi de nouvelles voies d'immunomodulation découvertes récemment [97,98].

Contaminants chimiques, microbiote, immunité

Tout au long de notre vie, nous serons également exposés à de nombreux stress dont l'exposition aux contaminants chimiques qui pourront perturber l'ensemble des signaux vus précédemment. L'exposition à de nombreux composés toxiques a été mise en évidence chez les femmes enceintes en France avec les études nationales EDEN : « Étude sur les déterminants pré- et post-natals précoces du développement psychomoteur et de la santé de l'enfant » et ELFE : « Étude longitudinale française depuis l'enfance » en lien avec la deuxième étude de l'alimentation totale française EAT2 [99]. Durant la petite enfance, dès la naissance, des expositions sont ainsi possibles au cours de l'allaitement ou lors de l'ingestion de préparations

infantiles [100]. Des études récentes montrent des modifications possibles du microbiote intestinal de l'enfant en lien avec la présence de contaminants chimiques lors de l'allaitement pour des femmes ayant été exposées à ces contaminants [101,102]. Des études d'associations génomiques ont permis d'identifier près de 200 loci pouvant montrer une susceptibilité dans les maladies inflammatoires digestives. Cependant, l'augmentation de la prévalence de ces pathologies dans les pays industrialisés mais aussi pour les personnes migrant dans ces régions laissent supposer une contribution de facteurs environnementaux dans l'apparition et la sévérité de ces pathologies. Des herbicides ont été montrés comme pouvant potentiellement contribuer à ces pathologies [103]. Le propizamide a ainsi été montré en modèle murin comme augmentant l'inflammation intestinale. Le mode d'action est décrit comme activant la voie AHR-NFκB-C/EBPβ des lymphocytes T et des cellules dendritiques. Notons également que les émulsifiants (comme le polysorbate 80 ou la carboxyméthylcellulose), largement utilisés dans la préparation des aliments transformés pour améliorer la texture et augmenter les durées de conservation, perturbent aussi le microbiote intestinal [104]. Une inflammation chronique intestinale conduisant à la progression de colite chronique et à l'apparition de syndromes métaboliques a ainsi été observée en modèle animal. De façon générale, un grand nombre d'additifs alimentaires pourraient perturber l'homéostasie intestinale et avoir des effets délétères sur le microbiote intestinal [105]. La 2,3,7,8-tétrachlorodibenzo-para-dioxine (TCDD) ou dioxine de Seveso persiste quant à elle plusieurs années dans le corps au niveau des graisses, du fait de son affinité avec les lipides et de la lente métabolisation nécessaire à son excrétion. Elle induit une altération de la circulation entéro-hépatique et du métabolisme des acides biliaires de l'hôte et du microbiote intestinal. L'accumulation des acides biliaires ainsi provoquée contribue à l'hépatotoxicité que ce polluant induit directement par l'activation du récepteur AhR [106]. Nous avons montré que des contaminants chimiques (hydrocarbures aromatiques polycycliques, polychlorobiphényles, dioxines, retardateurs de flammes bromés, pesticides, amines hétérocycliques) modifiaient les fonctions du microbiote digestif et conduiraient ainsi à l'installation d'un état pro-inflammatoire pouvant contribuer au développement de diverses pathologies [107–109]. Pour plus de détails sur l'impact des contaminants chimiques sur le microbiote digestif, vous pouvez vous référer à la revue traitant de ce sujet [110].

De plus en plus de travaux, indiquent que le microbiote intestinal, qui joue un rôle majeur dans l'immunité et le métabolisme de l'hôte, interagit avec les xénobiotiques dont les contaminants chimiques environnementaux, les additifs alimentaires et les contaminants néoformés dans les aliments. Ces interactions peuvent avoir des conséquences toxicologiques importantes via la modification des fonctions du microbiote intestinal mais également via la métabolisation des xénobiotiques, entraînant une potentielle altération de l'homéostasie de l'hôte. L'implication des perturbations du microbiote dans le développement de pathologies chroniques est aujourd'hui de plus en plus mise en avant. L'influence de l'environnement sur notre santé passe donc également par la considération des perturbations induites par ces polluants au niveau de notre microbiote intestinal.

Conclusion

La période périnatale jusqu'à l'âge de trois ans constitue une fenêtre de sensibilité particulièrement critique pour la mise en place des microbiotes dont le microbiote intestinal. Ainsi, la colonisation microbienne du système digestif (stérile à la naissance) du nouveau-né est particulièrement dynamique et doit conduire en trois ans à l'établissement d'une communauté microbienne complexe qui restera relativement stable tout au long de la vie. Chez l'adulte, le microbiote intestinal pèse moins de 500 g et renferme environ 100 000 milliards de bactéries soit un nombre équivalent de cellules bactériennes et de cellules du corps humain [111,112]. Il est nécessaire d'être vigilant sur les évaluations quantitatives des microbiomes qui peuvent fortement différer en fonctions des études mais aussi du fait de la forte variabilité inter-individuelle. Nous donnons quelques chiffres pour montrer la complexité des microbiotes mais à l'heure actuelle il est difficile de conclure précisément. Le génome humain porte près de 23 000 gènes alors que l'ensemble des microbiomes intestinaux évalués dépassent les 10 millions de gènes [113]. Par individu, cela pourrait représenter de 400 000 à 600 000 gènes microbiens de la fraction dominante détectée par séquençage. Les Phyla bactériens dominants sont les Bacillota (précédemment Firmicutes) comprenant les genres *Clostridium*, *Ruminococcus* et *Lactobacillus*, les Bacteroidota (précédemment Bacteroidetes) comprenant les genres *Bacteroides* et *Prevotella* (dont les espèces ont été reclassés en 7 genres dont 4 nouveaux genres), les Pseudomonadota (précédemment Proteobacteria) comprenant par exemple l'espèce *Escherichia coli* et enfin les Actinomycetota (précédemment Actinobacteria) comprenant le genre *Bifidobacterium* [113]. Au total, plus de 30 Phyla bactériens caractérisent le microbiote intestinal avec des Phyla moins abondants comme les Verrucomicrobiota comprenant par exemple l'espèce *Akkermansia muciniphila* [114]. Les Bacillota et les Bacteroidota restent les Phyla majoritaires représentant plus de 90 % du microbiote colique adulte selon les études utilisant le séquençage comme méthode d'exploration [115]. L'exploration de la diversité microbienne de nombreux échantillons de fèces a permis d'identifier près de 40 000 espèces bactériennes [116]. Chaque personne hébergerait de 500 à 1000 espèces bactériennes avec une grande variabilité inter-individuelle tant en termes de diversité que d'abondance d'espèces. Là encore les estimations peuvent être surévaluées par les analyses de séquençage ou bien alors sous-évaluées si l'on considère la notion de souches. D'autres études estimaient à environ 200 le nombre d'espèces microbiennes par individu [117,118]. Nous devons encore accumuler des données pour apporter une précision de description des microbiomes. Il est clair que chaque individu possède donc son propre microbiote intestinal [119].

Des perturbations durant des périodes de sensibilités critiques du fœtus et du nouveau-né pourront ainsi contribuer à l'établissement et ou la progression de diverses pathologies jusqu'à l'âge adulte. Le microbiote digestif, tout au long de la vie joue donc des rôles centraux dans le bien-être et la santé. Un déséquilibre (dysbiose) du microbiote intestinal peut conduire directement ou indirectement à des pathologies digestives mais aussi à des pathologies extra-

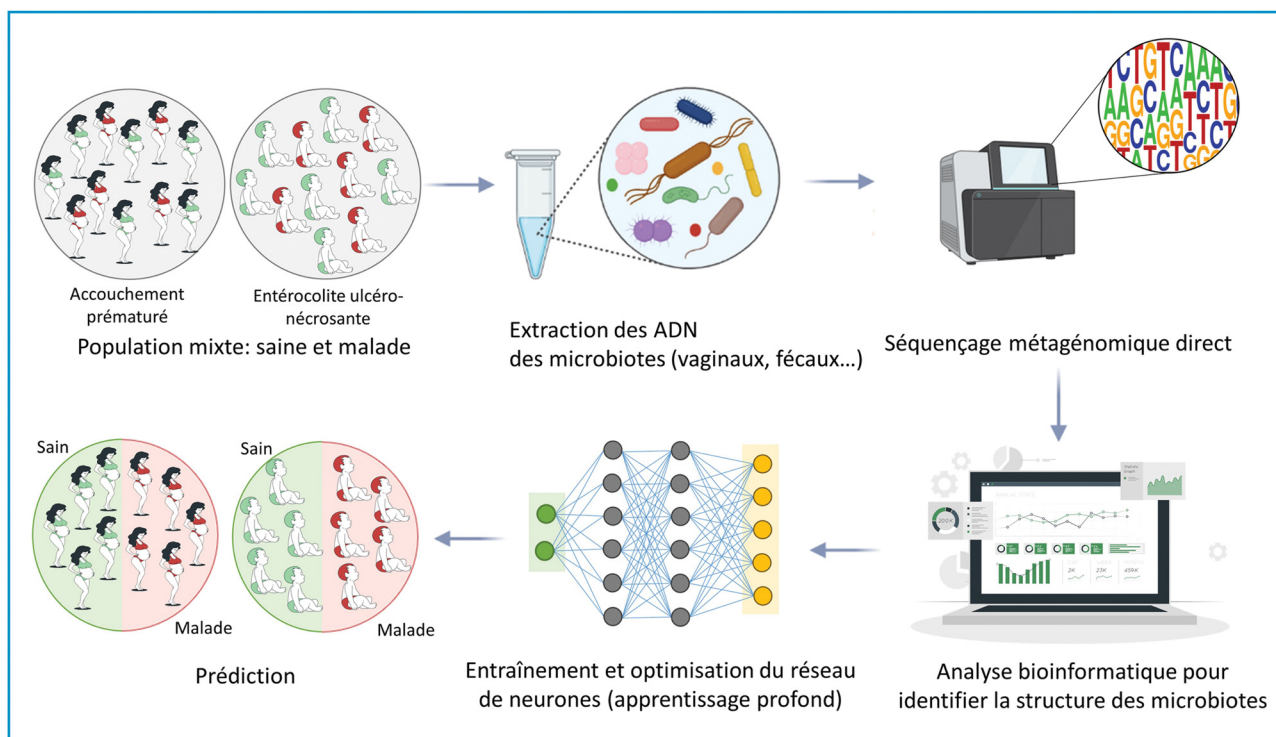


Figure 1. Exemple d'une stratégie d'intelligence artificielle basée sur l'apprentissage de réseaux de neurones profonds utilisant les données de microbiotes pour une prédiction individualisée de pathologies.

intestinales. Ainsi, le rôle de ce microbote est actuellement exploré dans tous types de pathologies [120]. Des études récentes montrent de plus qu'à travers un axe de communication intestin-cerveau, le microbiote pourrait jouer un rôle dans l'apparition de certaines pathologies du système nerveux central (autisme, dépression, maladie de Parkinson, maladie d'Alzheimer) ou être à l'origine de troubles du comportement [121,122].

La médecine de précision ou médecine personnalisée, doit ainsi considérer cette communauté d'organismes originale pour chaque individu [123]. Ce microbiote intestinal constitue une cible privilégiée pour lutter contre le développement de nombreuses pathologies mais c'est aussi une source de nouveaux traitements [124]. Comme nous commençons de l'appréhender au travers de nos recherches, l'intelligence artificielle utilisant les données des microbiotes (Fig. 1), sans nul doute, contribuera aussi à l'avènement de nouveaux diagnostics prédictifs mais aussi à la découverte de nouvelles stratégies thérapeutiques [125].

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

References

- [1] Xiao L, Zhao F. Microbial transmission, colonisation and succession: from pregnancy to infancy. *Gut* 2023;72(4):772–86.
- [2] Tian M, Li Q, Zheng T, Yang S, Chen F, Guan W, et al. Maternal microbe-specific modulation of the offspring microbiome and development during pregnancy and lactation. *Gut Microbes* 2023;15(1):2206505.
- [3] Lou YC, Olm MR, Diamond S, Crits-Christoph A, Firek BA, Baker R, et al. Infant gut strain persistence is associated with maternal origin, phylogeny, and traits including surface adhesion and iron acquisition. *Cell Rep Med* 2021;2(9):100393.
- [4] Liu X, Li X, Xia B, Jin X, Zou Q, Zeng Z, et al. High-fiber diet mitigates maternal obesity-induced cognitive and social dysfunction in the offspring via gut-brain axis. *Cell Metab* 2021;33(5) [923–938.e926].
- [5] Vuong HE, Pronovost GN, Williams DW, Coley EJJ, Siegler EL, Qiu A, et al. The maternal microbiome modulates fetal neurodevelopment in mice. *Nature* 2020;586(7828):281–6.
- [6] Choi GB, Yim YS, Wong H, Kim S, Kim H, Kim SV, et al. The maternal interleukin-17a pathway in mice promotes autism-like phenotypes in offspring. *Science* 2016;351(6276):933–9.
- [7] Rackaityte E, Halkias J, Fukui EM, Mendoza VF, Hayzelden C, Crawford ED, et al. Viable bacterial colonization is highly limited in the human intestine in utero. *Nat Med* 2020;26(4):599–607.
- [8] Mishra A, Lai GC, Yao LJ, Aung TT, Shental N, Rotter-Maskowitz A, et al. Microbial exposure during early human development primes fetal immune cells. *Cell* 2021;184(13) [3394–3409.e3320].
- [9] de Goffau MC, Charnock-Jones DS, Smith GCS, Parkhill J. Batch effects account for the main findings of an in utero human intestinal bacterial colonization study. *Microbiome* 2021;9(1):6.
- [10] Kennedy KM, de Goffau MC, Perez-Munoz ME, Arrieta MC, Backhed F, Bork P, et al. Questioning the fetal microbiome illustrates pitfalls of low-biomass microbial studies. *Nature* 2023;613(7945):639–49.
- [11] Li Y, Toothaker JM, Ben-Simon S, Ozeri L, Schweitzer R, McCourt BT, et al. In utero human intestine harbors unique metabolome, including bacterial metabolites. *JCI Insight* 2020;5(21):e138751.

- [12] Kennedy KM, Gerlach MJ, Adam T, Heimesaat MM, Rossi L, Surette MG, et al. Fetal meconium does not have a detectable microbiota before birth. *Nat Microbiol* 2021;6(7):865–73.
- [13] Ganal-Vonarburg SC, Hornef MW, Macpherson AJ. Microbial-host molecular exchange and its functional consequences in early mammalian life. *Science* 2020;368(6491):604–7.
- [14] Kaisanlahti A, Turunen J, Byts N, Samoilenko A, Bart G, Virtanen N, et al. Maternal microbiota communicates with the fetus through microbiota-derived extracellular vesicles. *Microbiome* 2023;11(1):249.
- [15] Megli CJ, Coyne CB. Infections at the maternal-fetal interface: an overview of pathogenesis and defence. *Nat Rev Microbiol* 2022;20(2):67–82.
- [16] Singh P, Elhaj DAI, Ibrahim I, Abdullahi H, Al Khodor S. Maternal microbiota and gestational diabetes: impact on infant health. *J Transl Med* 2023;21(1):364.
- [17] Chen X, Wu R, Li L, Zeng Y, Chen J, Wei M, et al. Pregnancy-induced changes to the gut microbiota drive macrophage pyroptosis and exacerbate septic inflammation. *Immunity* 2023;56(2) [336–352.e339].
- [18] Koren O, Goodrich JK, Cullender TC, Spor A, Laitinen K, Backhed HK, et al. Host remodeling of the gut microbiome and metabolic changes during pregnancy. *Cell* 2012;150(3):470–80.
- [19] Yang H, Guo R, Li S, Liang F, Tian C, Zhao X, et al. Systematic analysis of gut microbiota in pregnant women and its correlations with individual heterogeneity. *NPJ Biofilms Microbiomes* 2020;6(1):32.
- [20] Jost T, Lacroix C, Braegger C, Chassard C. Stability of the maternal gut microbiota during late pregnancy and early lactation. *Curr Microbiol* 2014;68(4):419–27.
- [21] Garcia-Mantrana I, Selma-Royo M, Gonzalez S, Parra-Llorca A, Martinez-Costa C, Collado MC. Distinct maternal microbiota clusters are associated with diet during pregnancy: impact on neonatal microbiota and infant growth during the first 18 months of life. *Gut Microbes* 2020;11(4):962–78.
- [22] Laforest-Lapointe I, Becker AB, Mandhane PJ, Turvey SE, Moraes TJ, Sears MR, et al. Maternal consumption of artificially sweetened beverages during pregnancy is associated with infant gut microbiota and metabolic modifications and increased infant body mass index. *Gut Microbes* 2021;13(1):1–15.
- [23] Chu DM, Antony KM, Ma J, Prince AL, Showalter L, Moller M, et al. The early infant gut microbiome varies in association with a maternal high-fat diet. *Genome Med* 2016;8(1):77.
- [24] Marcobal A, Barboza M, Sonnenburg ED, Pudlo N, Martens EC, Desai P, et al. Bacteroides in the infant gut consume milk oligosaccharides via mucus-utilization pathways. *Cell Host Microbe* 2011;10(5):507–14.
- [25] Mazmanian SK, Round JL, Kasper DL. A microbial symbiosis factor prevents intestinal inflammatory disease. *Nature* 2008;453(7195):620–5.
- [26] Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature* 2006;444(7122):1022–3.
- [27] Schwartz A, Taras D, Schafer K, Beijer S, Bos NA, Donus C, et al. Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects. *Obesity (Silver Spring)* 2010;18(1):190–5.
- [28] Vael C, Verhulst SL, Nelen V, Goossens H, Desager KN. Intestinal microflora and body mass index during the first three years of life: an observational study. *Gut Pathog* 2011;3(1):8.
- [29] Sinha T, Brushett S, Prins J, Zhernakova A. The maternal gut microbiome during pregnancy and its role in maternal and infant health. *Curr Opin Microbiol* 2023;74:102309.
- [30] Hunter PM, Hegele RA. Functional foods and dietary supplements for the management of dyslipidaemia. *Nat Rev Endocrinol* 2017;13(5):278–88.
- [31] Yang X, Zhang M, Zhang Y, Wei H, Guan Q, Dong C, et al. Ecological change of the gut microbiota during pregnancy and progression to dyslipidemia. *NPJ Biofilms Microbiomes* 2023;9(1):14.
- [32] Baz B, Riveline JP, Gautier JF. Endocrinology of pregnancy: gestational diabetes mellitus: definition, aetiological and clinical aspects. *Eur J Endocrinol* 2016;174(2):R43–51.
- [33] Crusell MKW, Hansen TH, Nielsen T, Allin KH, Ruhlemann MC, Damm P, et al. Gestational diabetes is associated with change in the gut microbiota composition in third trimester of pregnancy and postpartum. *Microbiome* 2018;6(1):89.
- [34] Pinto Y, Frishman S, Turjeman S, Eshel A, Nuriel-Ohayon M, Shrossel O, et al. Gestational diabetes is driven by microbiota-induced inflammation months before diagnosis. *Gut* 2023;72(5):918–28.
- [35] Tang B, Tang L, Li S, Liu S, He J, Li P, et al. Gut microbiota alters host bile acid metabolism to contribute to intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Nat Commun* 2023;14(1):1305.
- [36] Chen X, Li P, Liu M, Zheng H, He Y, Chen MX, et al. Gut dysbiosis induces the development of pre-eclampsia through bacterial translocation. *Gut* 2020;69(3):513–22.
- [37] Mol BWJ, Roberts CT, Thangaratnam S, Magee LA, de Groot CJM, Hofmeyr GJ. Pre-eclampsia. *Lancet* 2016;387(10022):999–1011.
- [38] Li J, Zhao F, Wang Y, Chen J, Tao J, Tian G, et al. Gut microbiota dysbiosis contributes to the development of hypertension. *Microbiome* 2017;5(1):14.
- [39] Weersma RK, Zhernakova A, Fu J. Interaction between drugs and the gut microbiome. *Gut* 2020;69(8):1510–9.
- [40] Ianiro G, Tilg H, Gasbarrini A. Antibiotics as deep modulators of gut microbiota: between good and evil. *Gut* 2016;65(11):1906–15.
- [41] Maurice CF, Haiser HJ, Turnbaugh PJ. Xenobiotics shape the physiology and gene expression of the active human gut microbiome. *Cell* 2013;152(1–2):39–50.
- [42] Jokela R, Korpela K, Jian C, Dikareva E, Nikkonen A, Saisto T, et al. Quantitative insights into effects of intrapartum antibiotics and birth mode on infant gut microbiota in relation to well-being during the first year of life. *Gut Microbes* 2022;14(1):2095775.
- [43] Dierikx T, Berkhout D, Eck A, Tims S, van Limbergen J, Visser D, et al. Influence of timing of maternal antibiotic administration during caesarean section on infant microbial colonisation: a randomised controlled trial. *Gut* 2022;71(9):1803–11.
- [44] Roswall J, Olsson LM, Kovatcheva-Datchary P, Nilsson S, Tremaroli V, Simon MC, et al. Developmental trajectory of the healthy human gut microbiota during the first 5 years of life. *Cell Host Microbe* 2021;29(5) [765–776.e763].
- [45] Stewart CJ, Ajami NJ, O'Brien JL, Hutchinson DS, Smith DP, Wong MC, et al. Temporal development of the gut microbiome in early childhood from the TEDDY study. *Nature* 2018;562(7728):583–8.
- [46] Baron R, Taye M, der Vaart IB, Ujcic-Voortman J, Szajewska H, Seidell JC, et al. The relationship of prenatal antibiotic exposure and infant antibiotic administration with childhood allergies: a systematic review. *BMC Pediatr* 2020;20(1):312.
- [47] Korpela K, Salonen A, Virta LJ, Kekkonen RA, de Vos WM. Association of early-life antibiotic use and protective effects of breastfeeding: role of the intestinal microbiota. *JAMA Pediatr* 2016;170(8):750–7.
- [48] Samarra A, Esteban-Torres M, Cabrera-Rubio R, Bernabeu M, Arbolea S, Gueimonde M, et al. Maternal-infant antibiotic resistance genes transference: what do we know? *Gut Microbes* 2023;15(1):2194797.
- [49] Korpela K, de Vos WM. Infant gut microbiota restoration: state of the art. *Gut Microbes* 2022;14(1):2118811.

- [50] Coggins SA, Puopolo KM. Neonatal group B streptococcus disease. *Pediatr Rev* 2024;45(2):63–73.
- [51] Nusman CM, Snoek L, van Leeuwen LM, Dierikx TH, van der Weijden BM, Achten NB, et al. Group B streptococcus early-onset disease: new preventive and diagnostic tools to decrease the burden of antibiotic use. *Antibiotics (Basel)* 2023;12(3):489.
- [52] Laursen MF, Sakanaka M, von Burg N, Morbe U, Andersen D, Moll JM, et al. Bifidobacterium species associated with breastfeeding produce aromatic lactic acids in the infant gut. *Nat Microbiol* 2021;6(11):1367–82.
- [53] Henrick BM, Rodriguez L, Lakshmikanth T, Pou C, Henckel E, Arzoomand A, et al. Bifidobacteria-mediated immune system imprinting early in life. *Cell* 2021;184(15) [3884–3898.e3811].
- [54] Usami K, Niimi K, Matsuo A, Suyama Y, Sakai Y, Sato S, et al. The gut microbiota induces Peyer’s-patch-dependent secretion of maternal IgA into milk. *Cell Rep* 2021;36(10):109655.
- [55] Donaldson GP, Ladinsky MS, Yu KB, Sanders JG, Yoo BB, Chou WC, et al. Gut microbiota utilize immunoglobulin A for mucosal colonization. *Science* 2018;360(6390):795–800.
- [56] Peterson DA, McNulty NP, Guruge JL, Gordon JI. IgA response to symbiotic bacteria as a mediator of gut homeostasis. *Cell Host Microbe* 2007;2(5):328–39.
- [57] Wu W, Liu HP, Chen F, Liu H, Cao AT, Yao S, et al. Commensal A4 bacteria inhibit intestinal Th2-cell responses through induction of dendritic cell TGF-beta production. *Eur J Immunol* 2016;46(5):1162–7.
- [58] Roager HM, Stanton C, Hall LJ. Microbial metabolites as modulators of the infant gut microbiome and host-microbial interactions in early life. *Gut Microbes* 2023;15(1): 2192151.
- [59] Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, Magris M, Hidalgo G, Fierer N, et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107(26):11971–5.
- [60] Valles-Colomer M, Blanco-Miguez A, Manghi P, Asnicar F, Dubois L, Golzato D, et al. The person-to-person transmission landscape of the gut and oral microbiomes. *Nature* 2023;614(7946):125–35.
- [61] Ferretti P, Pasolli E, Tett A, Asnicar F, Gorfer V, Fedi S, et al. Mother-to-infant microbial transmission from different body sites shapes the developing infant gut microbiome. *Cell Host Microbe* 2018;24(1) [133–145.e135].
- [62] Korpela K, Costea P, Coelho LP, Kandels-Lewis S, Willemssen G, Boomsma DI, et al. Selective maternal seeding and environment shape the human gut microbiome. *Genome Res* 2018;28(4):561–8.
- [63] Marcobal A, Sonnenburg JL. Human milk oligosaccharide consumption by intestinal microbiota. *Clin Microbiol Infect* 2012;18 Suppl. 4(04):12–5.
- [64] Luo Y, Lan C, Li H, Ouyang Q, Kong F, Wu A, et al. Rational consideration of Akkermansia muciniphila targeting intestinal health: advantages and challenges. *NPJ Biofilms Microbiomes* 2022;8(1):81.
- [65] Korpela K, Salonen A, Hickman B, Kunz C, Sprenger N, Kukkonen K, et al. Fucosylated oligosaccharides in mother’s milk alleviate the effects of caesarean birth on infant gut microbiota. *Sci Rep* 2018;8(1):13757.
- [66] Brooks B, Olm MR, Firek BA, Baker R, Thomas BC, Morowitz MJ, et al. Strain-resolved analysis of hospital rooms and infants reveals overlap between the human and room microbiome. *Nat Commun* 2017;8(1):1814.
- [67] Shao Y, Forster SC, Tsaliki E, Vervier K, Strang A, Simpson N, et al. Stunted microbiota and opportunistic pathogen colonization in caesarean-section birth. *Nature* 2019;574(7776):117–21.
- [68] Sakwinska O, Bosco N. Host microbe interactions in the lactating mammary gland. *Front Microbiol* 2019;10:1863.
- [69] McGuire MK, McGuire MA. Got bacteria? The astounding, yet not-so-surprising, microbiome of human milk. *Curr Opin Biotechnol* 2017;44:63–8.
- [70] Laursen MF, Pekmez CT, Larsson MW, Lind MV, Yonemitsu C, Larnkjaer A, et al. Maternal milk microbiota and oligosaccharides contribute to the infant gut microbiota assembly. *ISME Commun* 2021;1(1):21.
- [71] Browne HP, Forster SC, Anonye BO, Kumar N, Neville BA, Stares MD, et al. Culturing of “unculturable” human microbiota reveals novel taxa and extensive sporulation. *Nature* 2016;533(7604):543–6.
- [72] Korpela K, Zijlmans MA, Kuitunen M, Kukkonen K, Savilahti E, Salonen A, et al. Childhood BMI in relation to microbiota in infancy and lifetime antibiotic use. *Microbiome* 2017;5(1):26.
- [73] Low JSY, Soh SE, Lee YK, Kwek KYC, Holbrook JD, Van der Beek EM, et al. Ratio of klebsiella/bifidobacterium in early life correlates with later development of paediatric allergy. *Benef Microbes* 2017;8(5):681–95.
- [74] Tun HM, Bridgman SL, Chari R, Field CJ, Guttman DS, Becker AB, et al. Roles of birth mode and infant gut microbiota in intergenerational transmission of overweight and obesity from mother to offspring. *JAMA Pediatr* 2018;172(4):368–77.
- [75] Korpela K, Helve O, Kolho KL, Saisto T, Skogberg K, Dikareva E, et al. Maternal fecal microbiota transplantation in cesarean-born infants rapidly restores normal gut microbial development: a proof-of-concept study. *Cell* 2020;183(2) [324–334.e325].
- [76] Korpela K, Blakstad EW, Moltu SJ, Strommen K, Nakstad B, Ronnestad AE, et al. Intestinal microbiota development and gestational age in preterm neonates. *Sci Rep* 2018;8(1):2453.
- [77] Lucas A, Cole TJ. Breast milk and neonatal necrotizing enterocolitis. *Lancet* 1990;336(8730):1519–23.
- [78] DeVeaux A, Ryou J, Dantas G, Warner BB, Tarr PI. Microbiome-targeting therapies in the neonatal intensive care unit: safety and efficacy. *Gut Microbes* 2023;15(1):2221758.
- [79] Duesse JW, Sampah ME, Lopez CM, Tsuboi K, Scheese DJ, Sodhi CP, et al. Necrotizing enterocolitis, gut microbes, and sepsis. *Gut Microbes* 2023;15(1):2221470.
- [80] Nino DF, Sodhi CP, Hackam DJ. Necrotizing enterocolitis: new insights into pathogenesis and mechanisms. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2016;13(10):590–600.
- [81] Afrazi A, Branca MF, Sodhi CP, Good M, Yamaguchi Y, Egan CE, et al. Toll-like receptor 4-mediated endoplasmic reticulum stress in intestinal crypts induces necrotizing enterocolitis. *J Biol Chem* 2014;289(14):9584–99.
- [82] Chen X, Shi Y. Determinants of microbial colonization in the premature gut. *Mol Med* 2023;29(1):90.
- [83] Donohoe DR, Garge N, Zhang X, Sun W, O’Connell TM, Bunger MK, et al. The microbiome and butyrate regulate energy metabolism and autophagy in the mammalian colon. *Cell Metab* 2011;13(5):517–26.
- [84] Torow N, Hornef MW. The neonatal window of opportunity: setting the stage for life-long host-microbial interaction and immune homeostasis. *J Immunol* 2017;198(2):557–63.
- [85] Fukata M, Arditi M. The role of pattern recognition receptors in intestinal inflammation. *Mucosal Immunol* 2013;6(3):451–63.
- [86] Takeuchi O, Akira S. Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell* 2010;140(6):805–20.
- [87] Li X, Zhang S, Guo G, Han J, Yu J. Gut microbiome in modulating immune checkpoint inhibitors. *EBioMedicine* 2022;82:104163.
- [88] Dalod M, Chelbi R, Malissen B, Lawrence T. Dendritic cell maturation: functional specialization through signaling specificity and transcriptional programming. *EMBO J* 2014;33(10):1104–16.

- [89] Littman DR, Rudensky AY. Th17 and regulatory T cells in mediating and restraining inflammation. *Cell* 2010;140(6):845–58.
- [90] Pabst O, Cerovic V, Hornef M. Secretory IgA in the coordination of establishment and maintenance of the microbiota. *Trends Immunol* 2016;37(5):287–96.
- [91] Guo J, Ren C, Han X, Huang W, You Y, Zhan J. Role of IgA in the early-life establishment of the gut microbiota and immunity: implications for constructing a healthy start. *Gut Microbes* 2021;13(1):1–21.
- [92] Lubin JB, Green J, Maddux S, Denu L, Duranova T, Lanza M, et al. Arresting microbiome development limits immune system maturation and resistance to infection in mice. *Cell Host Microbe* 2023;31(4) [554–570.e557].
- [93] Larabi AB, Masson HLP, Baumler AJ. Bile acids as modulators of gut microbiota composition and function. *Gut Microbes* 2023;15(1):2172671.
- [94] Levy M, Blacher E, Elinav E. Microbiome, metabolites and host immunity. *Curr Opin Microbiol* 2017;35:8–15.
- [95] Tanaka M, Sanefuji M, Morokuma S, Yoden M, Momoda R, Sonomoto K, et al. The association between gut microbiota development and maturation of intestinal bile acid metabolism in the first 3 y of healthy Japanese infants. *Gut Microbes* 2020;11(2):205–16.
- [96] Fidelle M, Rauber C, Alves Costa Silva C, Tian AL, Lahmar I, de La Varenne AM, et al. A microbiota-modulated checkpoint directs immunosuppressive intestinal T cells into cancers. *Science* 2023;380(6649):eabo2296.
- [97] Park JS, Gazzaniga FS, Wu M, Luthens AK, Gillis J, Zheng W, et al. Targeting PD-L2-RGMB overcomes microbiome-related immunotherapy resistance. *Nature* 2023;617(7960):377–85.
- [98] Fidelle M, Tian AL, Zitvogel L, Kroemer G. Bile acids regulate MAdCAM-1 expression to link the gut microbiota to cancer immunosurveillance. *Oncoimmunology* 2023;12(1):2224672.
- [99] Traore T, Forhan A, Sirot V, Kadawathagedara M, Heude B, Hulin M, et al. To which mixtures are French pregnant women mainly exposed? A combination of the second French total diet study with the EDEN and ELFE cohort studies. *Food Chem Toxicol* 2018;111:310–28.
- [100] Lehmann GM, LaKind JS, Davis MH, Hines EP, Marchitti SA, Alcalá C, et al. Environmental chemicals in breast milk and formula: exposure and risk assessment implications. *Environ Health Perspect* 2018;126(9):9600.
- [101] Iszatt N, Janssen S, Lenters V, Dahl C, Stigum H, Knight R, et al. Environmental toxicants in breast milk of Norwegian mothers and gut bacteria composition and metabolites in their infants at 1 month. *Microbiome* 2019;7(1):34.
- [102] Tang M, Xu C, Chen K, Yan Q, Mao W, Liu W, et al. Hexachlorocyclohexane exposure alters the microbiome of colostrum in Chinese breastfeeding mothers. *Environ Pollut* 2019;254(Pt A):112900.
- [103] Sanmarco LM, Chao CC, Wang YC, Kenison JE, Li Z, Rone JM, et al. Identification of environmental factors that promote intestinal inflammation. *Nature* 2022;611(7937):801–9.
- [104] Chassaing B, Koren O, Goodrich JK, Poole AC, Srinivasan S, Ley RE, et al. Dietary emulsifiers impact the mouse gut microbiota promoting colitis and metabolic syndrome. *Nature* 2015;519(7541):92–6.
- [105] Laudisi F, Stolfi C, Monteleone G. Impact of food additives on gut homeostasis. *Nutrients* 2019;11(10):2334.
- [106] Fader KA, Nault R, Zhang C, Kumagai K, Harkema JR, Zacharewski TR. 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD)-elicited effects on bile acid homeostasis: alterations in biosynthesis, enterohepatic circulation, and microbial metabolism. *Sci Rep* 2017;7(1):5921.
- [107] Defois C, Ratel J, Denis S, Batut B, Beugnot R, Peyretailade E, et al. Environmental pollutant benzo[a]pyrene impacts the volatile metabolome and transcriptome of the human gut microbiota. *Front Microbiol* 2017;8:1562.
- [108] Defois C, Ratel J, Garrait G, Denis S, Le Goff O, Talvas J, et al. Food chemicals disrupt human gut microbiota activity and impact intestinal homeostasis as revealed by in vitro systems. *Sci Rep* 2018;8(1):11006.
- [109] Ribiere C, Peyret P, Parisot N, Darcha C, Dechelotte PJ, Barnich N, et al. Oral exposure to environmental pollutant benzo[a]pyrene impacts the intestinal epithelium and induces gut microbial shifts in murine model. *Sci Rep* 2016;6:31027.
- [110] Comtet-Marre S, Mosoni P, Peyret P. Effets des polluants environnementaux et alimentaires sur le microbiote intestinal. *Cah Nutr Diet* 2020;55(5):255–62.
- [111] Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body. *PLoS Biol* 2016;14(8):e1002533.
- [112] Walker AW, Hoyles L. Human microbiome myths and misconceptions. *Nat Microbiol* 2023;8(8):1392–6.
- [113] Li J, Jia H, Cai X, Zhong H, Feng Q, Sunagawa S, et al. An integrated catalog of reference genes in the human gut microbiome. *Nat Biotechnol* 2014;32(8):834–41.
- [114] Sankar SA, Lagier JC, Pontarotti P, Raoult D, Fournier PE. The human gut microbiome, a taxonomic conundrum. *Syst Appl Microbiol* 2015;38(4):276–86.
- [115] Falony G, Joossens M, Vieira-Silva S, Wang J, Darzi Y, Faust K, et al. Population-level analysis of gut microbiome variation. *Science* 2016;352(6285):560–4.
- [116] Frank DN, Pace NR. Gastrointestinal microbiology enters the metagenomics era. *Curr Opin Gastroenterol* 2008;24(1):4–10.
- [117] Faith JJ, Guruge JL, Charbonneau M, Subramanian S, Seedorf H, Goodman AL, et al. The long-term stability of the human gut microbiota. *Science* 2013;341(6141):1237439.
- [118] Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 2010;464(7285):59–65.
- [119] He Y, Wu W, Zheng HM, Li P, McDonald D, Sheng HF, et al. Regional variation limits applications of healthy gut microbiome reference ranges and disease models. *Nat Med* 2018;24(10):1532–5.
- [120] Amirian ES, Petrosino JF, Ajami NJ, Liu Y, Mims MP, Scheurer ME. Potential role of gastrointestinal microbiota composition in prostate cancer risk. *Infect Agent Cancer* 2013;8(1):42.
- [121] Zhu B, Wang X, Li L. Human gut microbiome: the second genome of human body. *Protein Cell* 2010;1(8):718–25.
- [122] Zhu S, Jiang Y, Xu K, Cui M, Ye W, Zhao G, et al. The progress of gut microbiome research related to brain disorders. *J Neuroinflammation* 2020;17(1):25.
- [123] Doestzada M, Vila AV, Zhernakova A, Koonen DPY, Weersma RK, Touw DJ, et al. Pharmacomicrobiomics: a novel route towards personalized medicine? *Protein Cell* 2018;9(5):432–45.
- [124] Altamura F, Maurice CF, Castagner B. Drugging the gut microbiota: toward rational modulation of bacterial composition in the gut. *Curr Opin Chem Biol* 2019;56:10–5.
- [125] Chakoory O, Barra V, Rochette E, Blanchon L, Sapin V, Merlin E, et al. DeepMPTB: a vaginal microbiome-based deep neural network as artificial intelligence strategy for efficient preterm birth prediction. *Biomark Res* 2024;12(1):25.