

MARC- ANDRÉ SELOSSE



« La notion d'organisme véhicule une vision du monde qui dissimule les interactions avec les microbes »

Nous sommes parfois surpris de découvrir ce que nous devons à notre microbiote : nutrition, santé, métabolisme, développement, système nerveux, comportement... rien ne semble lui échapper. Comment expliquer cette dépendance ?

Marc-André Selosse : La notion de phénotype (du grec *pheno*, « apparence ») étendu peut nous aider. Cette idée selon laquelle les organismes ne sont pas seulement construits par leur génome est née de l'opposition au tout-génétique qui a accompagné l'émergence de la biologie du développement dans les années 1960. Par exemple, en 1982,

BIO EXPRESS

Marc-André Selosse est professeur au Muséum national d'histoire naturelle, à Paris, et aux universités de Gdansk, en Pologne, et de Kunming, en Chine.

l'évolutionniste anglais Richard Dawkins a consacré un ouvrage à ce phénotype étendu. Le phénotype, c'est la forme et le fonctionnement de l'organisme. Certes, une partie résulte des gènes, comme les caractéristiques de la main, des yeux, du cœur... mais une autre est constituée d'éléments collectés dans le milieu, par exemple un maquillage de la paupière. Bien sûr, la capacité à recruter ces objets extérieurs est génétique. Cependant, ce que nous mobilisons a été construit autrement, indépendamment de notre génome.

Le phénotype étendu implique des choses inertes, comme la coquille récupérée par un bernard-l'ermite ou l'argile du nid d'une guêpe maçon. D'autres sont vivantes, c'est le cas du poisson-clown de l'anémone de mer.

Le microbiote fait-il partie du phénotype étendu ?

Marc-André Selosse : Oui, c'est en quelque sorte un phénotype étendu en dedans. Tous les macroorganismes, animaux et plantes, ont un microbiote diversifié et impliqué dans diverses fonctions. Constatant cette universalité, la microbiologiste américaine spécialiste de la symbiose Lynn Margulis a utilisé dans les années 1990 le mot «holobionte» pour définir l'ensemble composé par le macroorganisme, animal ou végétal, et les microbes qu'il héberge. L'idée est toutefois plus ancienne. Le biologiste et philosophe allemand Adolf Meyer-Abich avait publié dès 1943 une «théorie de l'holobiose», selon laquelle «tous les organismes [...] se sont développés par des holobioses entre des formes d'organismes plus simples [...]. En d'autres termes, cela signifie que les organes et les unions d'organes se sont développés à partir d'organismes à l'origine indépendants». Il appelait *Holobionten* les macroorganismes résultant d'holobiose ! Oubliée, en partie à cause des accointances nationales-socialistes de Meyer-Abich, cette vision est convergente jusque dans les mots employés avec celle de Margulis, qui semble ne pas l'avoir connue.

L'idée reste néanmoins tardive en histoire des sciences. Trois facteurs au moins ont retardé la prise de conscience que des interactions biologiques avec les microbiotes construisent les fonctions des macroorganismes. D'abord, il s'agit d'un phénotype étendu largement internalisé, donc peu visible, d'autant moins que les protagonistes sont microbiens. C'est une grande leçon : nous sommes souvent prisonniers d'une vision macroscopique. Nous sommes trop gros pour voir le monde biologique, dominé par des êtres unicellulaires de 1 à 100 micromètres de diamètre.

Un second problème est notre vision compétitive et prédatrice de la vie : par exemple, dans la théorie de l'évolution proposée par Darwin, c'est la compétition et la pression des prédateurs qui induit la sélection naturelle. Des courants de pensée biologiques, philosophiques ou politiques, souvent francophones, ont suggéré dès le XIX^e siècle qu'il puisse exister des relations mutualistes, c'est-à-dire à bénéfices réciproques, mais notre vision de la biologie les a peu prises en compte. Peut-être parce que compétition et prédation (ou parasitisme) engendrent des accidents bien repérables, qui mettent sur la voie des interactions incriminées. Les interactions

qui sous-tendent l'holobionte posent moins directement question : elles permettent juste... un fonctionnement normal, qui semble aller de soi. Elles sont l'équivalent des trains qui arrivent à l'heure : ils sont les plus nombreux, mais on préfère parler des autres.

La pratique de la science échappe-t-elle à ce biais ?

Marc-André Selosse : Probablement pas, ou bien est-ce lié à la façon dont la société veut et finance une recherche directement «utile», au sens où elle résout des problèmes identifiés ? De fait, des recherches sur les microbes utiles avaient eu lieu dès la fin du XIX^e siècle, par exemple sur les bactéries fixatrices d'azote qui aident les légumineuses à se nourrir, mais elles restaient des exceptions, éloignées d'une vision globale du vivant. Il est significatif que l'émergence du concept d'holobionte ait,

L'émergence du concept d'holobionte a coïncidé avec la découverte par la médecine qu'un microbiote défaillant contribue à diverses maladies

chez l'humain, coïncidé avec la découverte par la médecine qu'un microbiote défaillant contribue à des maladies du métabolisme (diabète, obésité), du système immunitaire (asthme, allergies, maladies auto-immunes) ou du comportement (autisme). Le dysfonctionnement attire l'attention, comme les trains en retard.

Pour en revenir à notre difficulté à prendre conscience des interactions entre microbiotes et macroorganismes, quel est le troisième problème que vous vouliez souligner ?

Marc-André Selosse : Rien moins que notre vision du monde vivant ! Sans doute en lien avec notre vision de la société, elle est basée sur les «individus» vus comme unités élémentaires du vivant, «indivisibles» par étymologie. Penser en termes d'atomes du vivant pour les macroorganismes n'engage pas à y chercher des microbiotes ! Notre biologie classique traite des «organismes», eux aussi vus comme des entités



> élémentaires, aux frontières définies et dans lesquelles les conditions sont régulées par l'homéostasie. Cherchez «biologie des organismes» avec un moteur de recherche et vous verrez que cette vision didactique reste très actuelle, et distincte de l'écologie: cela ne prépare pas à l'idée que des microbes contribuent aux régulations dans l'organisme, qui fonctionne comme un écosystème avec des relations reliant les microbes entre eux et avec le macroorganisme...

Pourtant, même notre homéostasie est sous l'influence du microbiote, qui peut contribuer à la dérégler, par exemple dans l'obésité ou le diabète! Nous sommes mal préparés à concevoir que tous les organismes sont en interdépendance, et que l'autonomie et l'indépendance sont des non-sens biologiques. Une illustration amusante de cela est le refus fréquent d'accorder aux virus le statut d'être vivant, sous prétexte qu'ils dépendent d'autres cellules pour la fabrication de leurs matériaux: et pourtant, les acides aminés essentiels et les vitamines, ces molécules que nous devons trouver dans l'alimentation, n'est-ce pas, de façon certes plus limitée, la preuve que nous-mêmes dépendons d'autres cellules?

Comment expliquer une telle importance du microbiote du point de vue de l'évolution?

Marc-André Selosse: L'ampleur de l'intrusion du phénotype étendu dans notre organisme et de son implication dans toute une gamme de fonctions, dont les plus essentielles, peut choquer. Si le fonctionnement du système immunitaire, de la mise en réserve d'énergie ou du système nerveux est vital, pourquoi les confier en partie au microbiote? Après tout, notre génome pourrait s'en charger avec quelques gènes comme il le fait, pourrait-on le penser, pour le développement embryonnaire, qui se déroule dans un milieu stérile! En réalité, même là, le microbiote est déjà un peu présent. L'équipe de Sonia Garel, de l'École normale supérieure, à Paris, a montré que chez la souris, le microbiote intestinal maternel influe dans l'embryon sur l'expression des gènes dans la microglie, c'est-à-dire les macrophages du système nerveux central qui défendent les neurones et interviennent aussi dans leur fonctionnement.

Alors, pourquoi sommes-nous ligotés dans des régulations impliquant le microbiote? Avec Alain Bessis, de l'École normale supérieure, à Paris, et Maria Pozo, du Conseil national espagnol de la recherche, à Grenade, nous avons proposé une logique évolutive à cela, liée à une coexistence ancienne. L'évolution est pavée



d'acquisitions de nouvelles fonctions et de changements dans la réalisation de fonctions existantes, par exemple au gré des mutations. Mais l'opportunité d'une nouvelle fonction peut venir de l'«extérieur» et être offerte par un microbe toujours présent: il est alors possible de recruter des molécules qu'il produit, par exemple comme signaux de régulation de notre développement ou de notre physiologie.

Mais il y a plus. Quand une fonction dans un organisme est également assurée par un autre qui le côtoie systématiquement, quelle que soit leur relation par ailleurs, cette redondance est instable: la fonction peut être perdue par l'un des deux protagonistes, voire réalisée à terme en synergie entre eux deux seulement (voir la figure ci-dessus). Chaque fois qu'une fonction issue par procuration du phénotype étendu devient indispensable, un lien de dépendance se crée! Et la coexistence accumule des dépendances sans retour en arrière: quand une fonction devient exclusivement accomplie par le partenaire ou en interaction, aucune sélection ne favorisera un retour à l'autonomie si cela s'organise bien ainsi.

Jusqu'où s'étend cette construction avec les microbes?

Marc-André Selosse: Cette logique concerne jusqu'à notre évolution culturelle, car des pratiques de nos civilisations se sont bâties sur le recrutement de microbes. La préparation des aliments, la pratique de la cuisson ou de la congélation sont des méthodes



Des dépendances peuvent apparaître entre espèces (symbolisée ici par l'auteur, à droite, et Alain Bessis, de l'École normale supérieure, à gauche), qui coexistent régulièrement. Leur port dressé est d'abord autonome, lorsque ces espèces n'interagissent pas (a). Si, dans leur évolution et pour une quelconque raison, ces espèces sont toujours en interaction (b, flèche rouge), leur port dressé reste autonome au départ. Mais une mutation, par exemple de l'espèce rose, peut abolir son autonomie quant au port dressé (c): l'espèce grise compense cette perte d'autonomie (avec ou sans mutation compensatoire de son côté). Le processus peut aussi se produire dans l'espèce grise (d): le port dressé devient alors une propriété commune, scellant une dépendance réciproque.



autonomes, que nous mettons en place seuls. Par contre, d'autres méthodes se sont développées en interdépendance avec des microbes de ce que l'on pourrait appeler le «microbiote de nos sociétés», une sorte de phénotype étendu collectif. Dès le temps de la chasse, nous avons recruté des microbes pour faisander les viandes, c'est-à-dire rendre plus digestes les chairs des animaux sauvages, musclés et raidis par l'hallali. Par la suite, nous avons domestiqué des microbes pour préparer les aliments d'origine agricole, pain, vin, bière, fromage, manioc, choucroute, saucissons et, c'est moins connu, beurre, café et chocolat.

On retrouve dans ces utilisations culturelles des fonctions du microbiote intestinal! D'abord, ces fermentations assurent la présence de vitamines des cellules microbiennes, alors que celles de l'aliment d'origine s'oxydent durant le stockage. Ensuite, la fermentation rend comestibles certains aliments, car les microbes consomment ou inactivent certains composés nocifs. Dans leur fermentation, les choucroutes éliminaient les glucosinolates toxiques des premiers choux domestiqués. La panification au levain détruisait les phytates des premières céréales, des molécules entraînant une déminéralisation de l'organisme. Enfin, les fermentations introduisent une flore compétitive qui limite l'installation des pathogènes, par concurrence directe ou bien grâce aux effets antibiotiques de l'acidité et de l'alcool produits.

Notre évolution culturelle a opéré une forme de mimétisme inconscient avec

notre évolution biologique. Toutes deux impliquent l'émergence d'une dépendance aux microbes et d'une intrication accrue au sein du phénotype étendu. Certes, des évolutions alimentaires occidentales récentes nous ont libéré des aliments fermentés, qu'on garde plus par hédonisme que par nécessité. Néanmoins, ces fermentations ont été nécessaires à l'émergence de notre alimentation agricole par le passé.

Et du point de vue des microbes?

Marc-André Selosse : Le monde végétal nous enseigne que les microbes créent des liens entre les macroorganismes auxquels ils s'associent. Les plantes sont mises en réseau par des champignons du sol, par des clones de bactéries qui passent d'une racine à l'autre, portés par l'eau ou des insectes, mais aussi par des insectes pollinisateurs ou des parasites qu'elles partagent: deux plantes voisines s'interinfluent par ces relations communes.

On peut croire que les plantes, immobiles, sont un cas particulier, mais en fait les animaux peuvent eux aussi partager des clones de levures ou de bactéries. C'est d'ailleurs par échange avec des individus qui nous entourent, nos parents en particulier, que nous construisons notre microbiote. Aujourd'hui d'ailleurs, c'est parce que nos pratiques d'hygiène ré-

Dans les sociétés latines, la toxoplasmose aurait contribué à l'instauration de formes de machisme et de domination masculine!

duisent ces échanges que nous commençons à avoir recours à des probiotiques.

Se pose alors la question de savoir si certains microbes partagés n'affectent pas les relations interindividuelles. Par exemple, il leur serait bénéfique, évolutivement parlant, de favoriser des entraides entre les macroorganismes dont ils sont les hôtes, renforçant par là ce qui est leur gîte et leur couvert. La question n'est guère posée pour l'homme, dont le libre arbitre semble inaccessible à des microbes et pourtant...

D'abord, les microbes interfèrent avec nos comportements (*voir l'entretien* >

> page 86): ainsi, les psychobiotiques modifient notre humeur. L'agent de la toxoplasmose *Toxoplasma gondii* opère une manipulation inattendue de nos comportements. Cet unicellulaire affecte normalement les rongeurs et les félins, ces derniers se contaminant en mangeant les premiers. Chez les souris, l'infection provoque une baisse de réactivité et un attrait pour les odeurs d'urine de chats, ce qui les rend beaucoup plus vulnérables à ces prédateurs.

On a longtemps cru que la toxoplasmose n'entraînait pas de symptômes chez l'homme, hormis des malformations fœtales ou des avortements. Mais, coïncé dans notre système nerveux, le parasite y distille des modifications certaines quoique inutiles, car nous ne serons jamais la proie d'un chat. Il abaisse la vigilance: les accidentés de la route comptent une plus forte proportion d'individus infectés! Il réduit la répulsion pour les odeurs d'urine féline, ce qui rappelle son effet chez les rongeurs! Enfin, il augmente (légèrement) les risques de dépression et de schizophrénie et ralentit le développement moteur de l'enfant...

Quant aux comportements relationnels, des tests psychologiques suggèrent que le parasite rend les hommes plus dominants, sans doute en augmentant la synthèse de testostérone, et rend les femmes plus confiantes et attentionnées. Certains ont même suggéré que dans les sociétés latines où la prévalence de la toxoplasmose est élevée à cause de la consommation de viandes moins cuites, cette maladie aurait contribué à l'instauration de formes de machisme et de domination masculine.

Et chez d'autres animaux ?

Marc-André Selosse: Là aussi, le partage de microbes interfère bel et bien dans les relations entre individus. L'équipe d'Eugene Rosenberg, de l'université de Tel Aviv, a montré une influence sur le choix du partenaire sexuel, après avoir partagé une population de mouches *Drosophila melanogaster* en deux lots, élevés respectivement sur mélasse ou sur amidon. Lorsqu'on mélange des drosophiles des deux lots, les accouplements sont bien plus fréquents entre individus ayant reçu la même nourriture. Or, après traitement antibiotique, cette préférence disparaît... Réensemencés avec des excréments, les insectes retrouvent un comportement correspondant à celui des animaux dont proviennent les déjections. En un mot, le microbiote choisit le partenaire! Le tube digestif des animaux élevés sur amidon est riche en un lactobacille. Administrée à des individus traités par antibiothérapie, cette bactérie fait

Des expériences ont montré que le microbiote choisit le partenaire sexuel de son hôte... au moins chez la mouche drosophile

réapparaître la préférence. Ces lactobacilles favorisés par l'amidon modifieraient les phéromones sexuelles qui attirent le partenaire lors de l'accouplement.

L'holobionte signe-t-il la fin de la recherche d'entités autonomes ? Ou bien va-t-il simplement décaler les limites de ces entités, en y incluant le microbiote, sans modifier notre façon de voir le monde ?

Marc-André Selosse: Nous sommes encore loin d'avoir une image précise des effets des réseaux induits par les partages de microbes entre animaux. Mais l'idée d'holobionte masque de tels réseaux, en tentant de sauver des entités séparées. L'holobionte est une approximation de premier ordre des réseaux d'interaction entre espèces, limitée aux microbiotes et éliminant les ordres suivant. Or nous sommes pris dans des réseaux plus complexes: réseaux microbiens partagés, réseaux trophiques avec les écosystèmes qui nous nourrissent... Nous devons comprendre ces liens et cerner leur intensité.

En deux siècles, la notion d'organisme a apporté beaucoup en termes de compréhension et de connaissance. Elle n'est pas inutile: nous parlons d'organismes depuis le début! Mais elle véhicule une vision du monde qui apparaît de plus en plus comme un artefact du monde macroscopique, dissimulant les interactions et les dépendances avec les microbes. Il faut aller au-delà de l'organisme et même de l'holobionte en ce qu'il impose des frontières, et faire place, à présent, aux interactions, une autre vision du monde dont l'exploration commence juste. Demain, une biologie des interactions offrira de nouveaux horizons pour la gestion des milieux, la production alimentaire et la santé. Transcender la vision d'une nature juxtaposant des organismes peut nous aider à mieux gérer les crises environnementales et sanitaires.

PROPOS RECUEILLIS PAR LOÏC MANGIN

BIBLIOGRAPHIE

E. ROSENBERG ET AL.,
Diet-induced mating preference in *Drosophila*, *PNAS*, vol. 115(10), E2153, 2018.

M. THION ET S. GAREL,
On place and time: microglia in embryonic and perinatal brain development, *Curr. Opin. Neurobiol.*, vol. 47, pp. 121-130, 2017.

M. A. SELOSSE ET AL.,
Microbial priming of plant and animal immunity: symbionts as developmental signals, *Trends in Microbiology*, vol. 22, pp. 607-613, 2014.