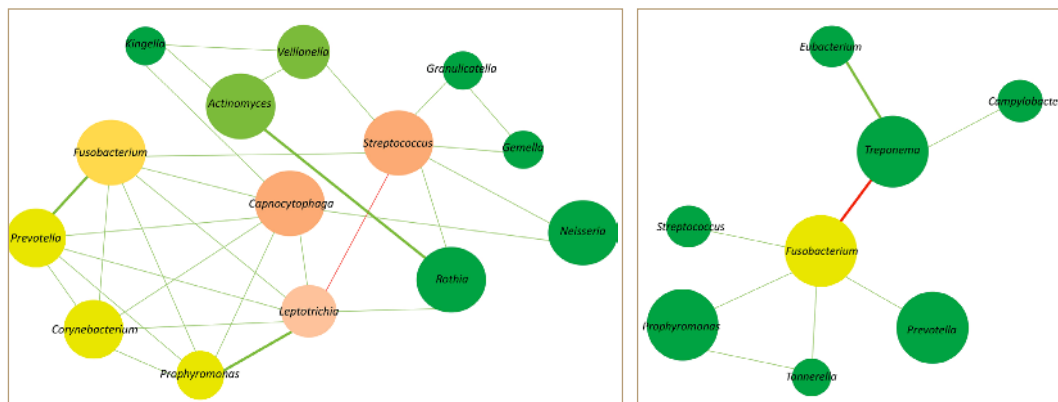




Le microbiote buccal d'un individu sain (à gauche) se distingue de celui d'un patient atteint d'une parodontite chronique (à droite) par l'abondance relative (la taille des cercles) de plusieurs genres bactériens (seuls les plus abondants sont représentés). Certains, comme *Tannerella* et *Treponema*, sont même caractéristiques de la maladie. Les traits indiquent les corrélations significatives entre les abondances bactériennes (positives en vert et négatives en rouge).

oxygène, et le biofilm s'enrichit en bactéries à Gram négatif et anaérobies qui s'organisent, là encore, selon une architecture bien précise. Les compétitions, coopérations et antagonismes bactériens, finement régulés par différents gènes contrôlant les facteurs de virulence, ainsi que le «quorum sensing» (la perception, par les bactéries, de leur densité de population), entraînent la formation d'un biofilm à l'origine de la poche parodontale marquant le début de la maladie parodontale. À ce stade, l'hôte réagit et met en place une réponse immunitaire. Néanmoins, si la dysbiose s'installe, elle reste insuffisante: la maladie parodontale s'installe et devient chronique.

Plusieurs espèces pathogènes parodontales sont connues depuis longtemps. Citons *Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella intermedia*, *Eubacterium nodatum*, *Campylobacter rectus* ou encore *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola*, *Tannerella forsythia*. D'autres ont été identifiées plus récemment: 17 nouvelles espèces seraient aujourd'hui associées aux parodontites, dont celles du phylum TM7 découvertes il y a peu. Aussi nommées «saccharibactéries», ces minuscules bactéries sphériques vivent à la surface d'autres espèces plus grandes (on parle d'«épi-biontes»), comme *Actinomyces odontolyticus*. Ces microorganismes ont été mis au jour à la fin des années 2000 par des analyses génomiques.

Cependant, qu'un microorganisme soit plus susceptible d'être présent du fait d'un environnement qui lui est favorable lors d'une parodontite ne fait pas obligatoirement de lui un «paropathogène». Ce débat autour de la causalité est en plein essor, mais n'a pas encore été tranché.

Les facteurs environnementaux et les facteurs de susceptibilité de l'hôte, de nature génétique, jouent un rôle important dans ces maladies, surtout dans leur évolution, sans que l'on sache encore dans quelle mesure chacun intervient. Une hypothèse suggère que dans la parodontite, certaines bactéries seraient des «agents pathogènes clé de voûte» avec des capacités d'évitement et de dérégulation de la réponse immunitaire de l'hôte facilitant la dysbiose. Le pathogène de ce type le mieux caractérisé à ce jour est *Porphyromonas gingivalis*. Même en très faible nombre, il peut

perturber la réponse immunitaire et favoriser la virulence de la communauté tout entière. Cependant, *P. gingivalis* n'est pas systématiquement retrouvé dans les prélèvements réalisés chez des patients atteints de parodontites.

Nous avons comparé les microbiotes de sujets sains à celui de patients atteints de parodontite (voir la figure ci-dessus). Certains genres sont communs, comme *Fusobacterium* et *Streptococcus*, d'autres sont spécifiques aux parodontites, par exemple *Tannerella*. À partir des abondances relatives de certains genres, nous avons défini un paramètre utile pour distinguer les deux populations. On peut alors espérer détecter les parodontites naissantes par la seule analyse du microbiote.

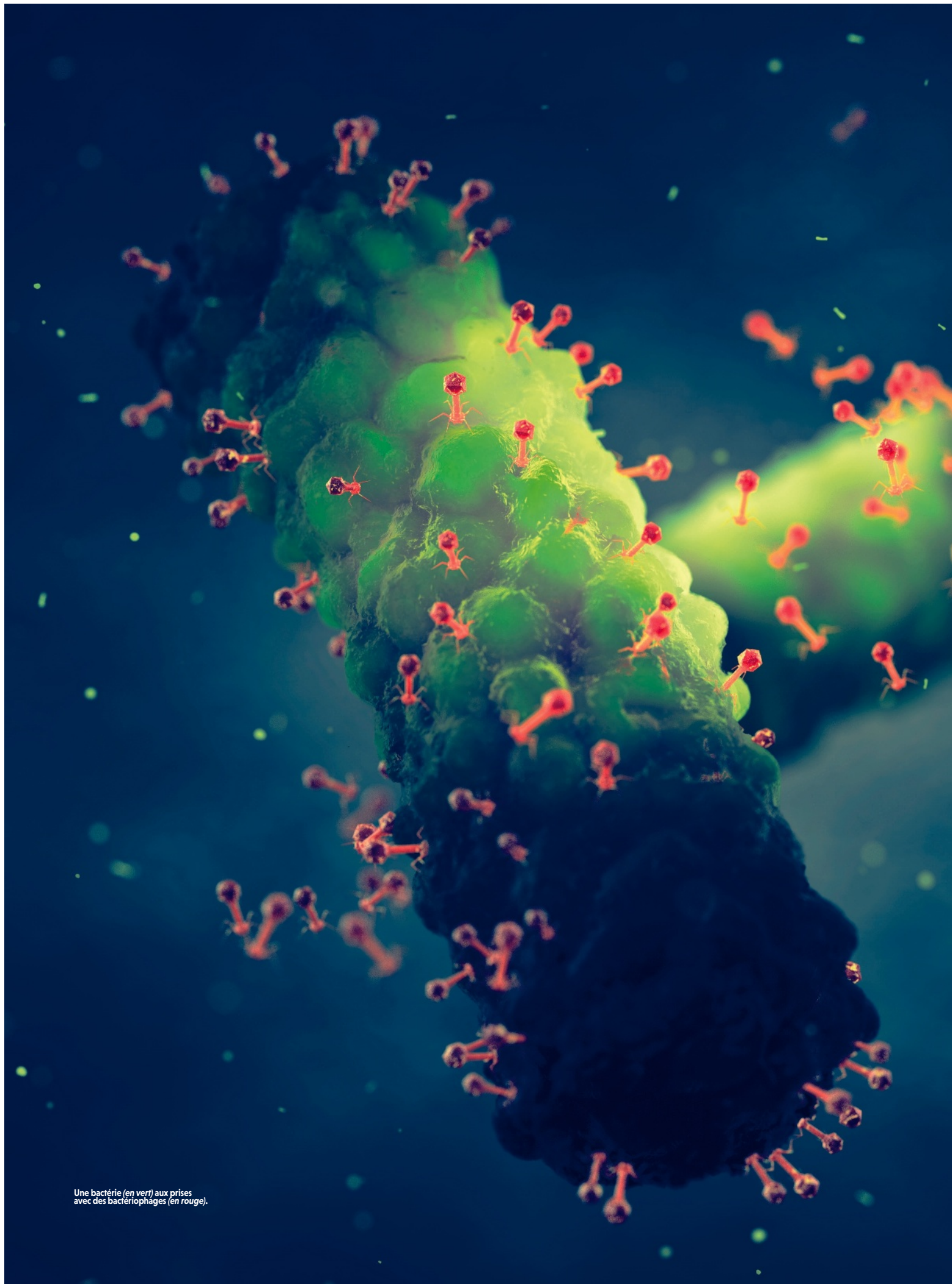
AU-DELÀ DE LA BOUCHE

Si les bactéries buccales sont la principale cause de maladies infectieuses locales (carie et maladie parodontale), elles sont également citées dans d'autres contextes pathologiques, dont plusieurs maladies systémiques, comme le diabète, la polyarthrite rhumatoïde, le lupus érythémateux... Explorées depuis plusieurs années, les associations entre les bactéries de la cavité buccale et les autres maladies font encore débat. *A priori*, le concept de cavité buccale dysbiotique en tant que source d'infection à distance semble néanmoins aujourd'hui admis. Les maladies parodontales, avec leur charge bactérienne importante associée à une défaillance du système immunitaire, sont des facteurs de comorbidité de différentes pathologies notamment cardiovasculaires, pulmonaires, rénales, hépatiques ou intestinales. La masse bactérienne parodontale, ses métabolites et ses facteurs de virulence, entraînent une inflammation; la chronicité de l'inflammation aboutit à une réponse immunitaire laquelle exacerbe le dysfonctionnement d'organe et en retour la maladie parodontale. Inflammation, réponse immunitaire et dysbiose fonctionnent alors dans un cercle vicieux.

C'est donc tout le fonctionnement de notre organisme qui dépend de l'harmonie du microbiote buccal. D'où l'importance d'une bonne hygiène buccodentaire! ■

BIBLIOGRAPHIE

- M. MASON ET AL., Characterizing oral microbial communities across dentition states and colonization niches, *Microbiome*, vol. 6(1), p. 67, 2018.
- J. WILLIS ET AL., Citizen science charts two major «stomatotypes» in the oral microbiome of adolescents and reveals links with habits and drinking water composition, *Microbiome*, vol. 6(1), p. 218, 2018.
- J. ESPINOZA ET AL., Supragingival plaque microbiome ecology and functional potential in the context of health and disease, *mBio.*, vol. 9 (6), 2018.
- V. MEURIC ET AL., Signature of microbial dysbiosis in periodontitis, *Appl. Environ. Microbiol.*, vol. 83(14), 2017.
- J. MARK WELCH ET AL., Biogeography of a human oral microbiome at the micron scale, *PNAS*, vol. 113(6), pp. E791-800, 2016.
- P. PÉREZ-CHAPARRO ET AL., Newly identified pathogens associated with periodontitis: a systematic review, *J. Dent. Res.*, vol. 93(9), pp. 846-58, 2014.



Une bactérie (en vert) aux prises
avec des bactériophages (en rouge).



DES COMPAGNONS DE LONGUE DATE

Pionniers de la vie sur Terre, les microbes ont accompagné l'émergence des formes de vie plus complexes jusqu'à l'apparition du genre *Homo*, dont nous sommes les derniers représentants, tissant avec chaque espèce un réseau touffu d'interactions. Pourtant, la théorie de l'évolution par la sélection naturelle, en se concentrant sur la notion d'individu, a longtemps négligé ces liens constitutifs qui unissent les êtres vivants. Prendre en compte ces interactions inscrites dans la durée offre une toute nouvelle vision du monde, de l'histoire de la vie et, au final, de la nôtre.

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.

Vous en avez connu le pire,
découvrez-en le meilleur



« Si on veut donner le goût des sciences,
il faut d'abord leur donner du goût. »

Étienne Klein

humenSciences

humensciences.com



L'ESSENTIEL

- La théorie de l'évolution porte aujourd'hui essentiellement sur les individus d'une population.
- Elle pourrait être étendue pour prendre en compte les communautés microbiennes où des microorganismes interagissent entre eux et avec leur hôte.
- De nouvelles entités multispécifiques en prise avec la sélection naturelle sont alors à identifier et à étudier.
- Certaines concernent les humains et leurs microbiotes, l'ensemble formant un nouveau type d'«être» complexe.

L'AUTEUR



ÉRIC BAPTESTE
est directeur de recherche du CNRS,
à l'institut de biologie Paris-Seine.
Il codirige avec Philippe Lopez l'équipe
Adaptation, intégration, réticulation et
évolution, à Sorbonne Université, à Paris.

Il est un autre, pluriel

**Il est temps que la théorie
de l'évolution... évolue pour
prendre en compte les microbes
avec lesquels les organismes
complexes, comme nous
les humains, interagissons
au quotidien.**



«R

ien en biologie n'a de sens, si ce n'est à la lumière de l'évolution.» Ainsi le biologiste d'origine russe Theodosius Dobzhansky posait-il le cadre de toute étude du vivant en 1973. De fait, depuis 1859 et la publication de *L'Origine des espèces*, de Charles Darwin, la théorie de l'évolution offre une perspective précieuse pour penser l'histoire du monde vivant en éclairant la manière dont les espèces, la nôtre incluse, évoluent.

Cette théorie, à large portée scientifique, mais aussi philosophique et sociétale, n'est pas figée. En un peu plus de cent cinquante ans, nos connaissances au sujet de l'évolution n'ont cessé de se

trans-
former.

Un des derniers avatars en date concerne les microbiotes et leurs gènes (le microbiome). Comment évoluent-ils? Et, plus encore, quelle est leur place dans l'évolution, en particulier celle de leurs hôtes avec qui ils interagissent?

Les évolutionnistes semblent encore sous-estimer fortement la diversité et la complexité des organisations biologiques susceptibles d'évoluer par sélection naturelle. L'humanité est concernée au premier chef, car elle se trouve confrontée à un défi inédit: comment évoluer avec ses microbes? Toutes ces questions pourraient transformer

Loin d'être isolé en tant qu'individu, l'être humain est au cœur d'un réseau d'interactions avec notamment les microbes qu'il héberge: il est une entité composite.

- > en profondeur nos idées sur l'évolution des espèces, et même avoir des répercussions sur notre avenir.

UNE THÉORIE, BEAUCOUP DE QUESTIONS

Traditionnellement, l'évolution par sélection naturelle opère au sein de populations, c'est-à-dire d'ensembles d'individus apparentés, lorsque trois conditions sont réunies. D'abord, il faut que les membres d'une population ne soient pas tous semblables. Ensuite, il faut que les différences qui apparaissent influent sur les capacités de survie ou de reproduction. Enfin, il faut que ces traits plus ou moins avantageux soient héréditaires, pour que des adaptations soient transmises de parents à descendants. Dans ce cas, à mesure des générations, les spécimens les mieux adaptés voient leur fréquence au sein du groupe augmenter, et modifient les populations.

L'évolution se déroulerait ici principalement par une compétition sans fin, au sein d'une lignée, où chaque membre, confronté à ses semblables, est soumis à l'épreuve de la sélection naturelle. Selon cette logique, la valeur sélective se mesure souvent par le succès reproductif, c'est-à-dire par le nombre de descendants.

Néanmoins, l'évolution peut aussi *a contrario* façonner l'histoire de la vie en «altérant» les capacités de survie et de reproduction isolées de certains. Les transitions évolutives, rares mais essentielles, rendent compte de ce contre-pied, et complètent la théorie standard de l'évolution. Durant ces événements, de nouvelles espèces émergent d'interactions durables entre des entités biologiques qui, pour l'occasion, perdent leur capacité à se reproduire ou à survivre seules au profit d'un collectif.

Ainsi, depuis près de deux milliards d'années, les mitochondries, descendantes captives des cellules bactériennes ayant contribué à la naissance des cellules eucaryotes, ne peuvent plus se reproduire ni survivre en dehors de ces «nouvelles» cellules. De même, la transition vers la multicellularité, à l'origine par exemple des animaux, a fait suite à la division du travail reproductif entre cellules en interaction qui ont depuis perdu leur capacité à survivre seules. À l'issue d'une transition évolutive, des individus d'un nouveau type constituent donc des nouvelles populations (eucaryotes, organismes multicellulaires, etc.) sur lesquelles la sélection naturelle va désormais agir.

Dans le cadre de ces théories, les évolutionnistes débattent pour déterminer quels éléments (gènes? génomes? organismes?) et quelles populations (mono- ou multispécifiques?) subissent la sélection naturelle ou émergent de transitions évolutives. Depuis une dizaine d'années, les analyses de la dynamique des communautés microbiennes sont venues enrichir considérablement ces débats. Car les travaux sur les microbiomes

laissent entrevoir la possibilité que les théories classiques de l'évolution par sélection naturelle ne modéliseraient qu'imparfaitement l'évolution des cellules microbiennes. Plus précisément, ces théories pourraient sous-estimer le statut évolutif de nombreuses associations microbiennes, en ne les reconnaissant pas comme des groupes capables d'évoluer en tant que tels.

D'HOMO SAPIENS À CHOSMO SAPIENS

Les débats sur l'holobionte (voir l'entretien avec M. A. Selosse, page 48) illustrent ces questions nouvelles. Sommes-nous des assemblages coconstruits par des informations génétiques de microbes et d'humains, des *Chosmo sapiens* (un collectif «métahumain» intégrant les microorganismes qui nous accompagnent), plutôt que des *Homo sapiens* dont certains traits caractéristiques seraient uniquement codés dans les gènes de notre espèce? Et si les biologistes se trompaient sur les frontières réelles de notre être? Autrement

L'UNIVERS DES MICROBES EST PEUT-ÊTRE EN RÉALITÉ UN MONDE FONDAMENTALEMENT MULTICELLULAIRE ET STRUCTURÉ

dit, existons-nous vraiment, aux yeux de la sélection naturelle, sans nos microbes?

Plus généralement, c'est la question de notre capacité à identifier les entités filtrées par la sélection naturelle qui est posée par les analyses portant sur les associations microbiennes. Certaines d'entre elles méritent-elles d'être pensées comme des individus évolutifs de plein droit, et lesquelles? Un biofilm composé d'espèces diverses, poussant aux abords d'un étang, a-t-il un avenir évolutif? Une communauté de microbes, capable de fixer l'azote par des passages de relais fonctionnels entre membres de différentes espèces (quand des espèces distinctes enchaînent des réactions métaboliques successives), a-t-elle un futur en raison de la sélection naturelle? Si oui, l'enjeu est de taille: les microbiomes pourraient héberger un nombre considérable d'organisations multicellulaires issues de transitions évolutives masquées.

La question se pose désormais: l'évolution microbienne se joue-t-elle principalement au niveau des cellules isolées ou au niveau d'organisations multicellulaires plus intégrées? Certains microbes ne sacrifieraient-ils pas en partie leur potentiel reproductif au profit de la persistance ou de la reproduction d'un collectif

auquel ils appartiennent, à l'instar de certaines cyanobactéries filamenteuses composées de cellules capables de produire de l'énergie et d'autres de se reproduire.

Combien de formes sélectionnables, et non pas combien de cellules bactériennes, les microbiomes abritent-ils? Cette interrogation, inspirée notamment des travaux du philosophe de la biologie Frédéric Bouchard, n'est pas qu'un exercice de métaphysique. L'univers des microbes, qu'on imagine volontiers peuplé de créatures unicellulaires, à l'image de l'emblématique d'*Escherichia coli*, est peut-être en réalité un monde fondamentalement multicellulaire, structuré en d'innombrables collectifs émergents et en sociétés microbiennes, dont l'évolution est par définition mal modélisée par toute théorie qui postule que la sélection naturelle agit au niveau des seules cellules.

DES MICROBES PLURICELLULAIRES?

La question des individus évolutifs cachés (biofilms solidaires, consortiums multispécifiques réunis autour d'un cycle métabolique, communautés unies par la division du travail...) dans les microbiomes est bel et bien du ressort de la science. Elle est ouverte et testable, par exemple en analysant la robustesse et la résilience des interactions microbiennes dans la nature. Certaines associations microbiennes résistent-elles bien au changement? D'autres se répètent-elles malgré les perturbations environnementales? Et du fait de cette robustesse et de cette résilience, d'autres encore augmentent-elles en fréquence dans les microbiomes, comme si elles étaient sélectionnées?

Cette capacité à persister et à se recréer, à former des liens de plus en plus fréquents, fournit de nouvelles mesures pratiques de la valeur sélective. Ici l'attention est portée sur la survie des plus aptes: persister mieux, et pas seulement se reproduire plus, signifie être adapté. Pour débusquer ces curieux êtres, comme des associations microbiennes pérennes et des microbes pluricellulaires, l'analyse des réseaux d'interactions entre microbes apparaît depuis peu comme un outil de choix.

Ainsi, les réseaux de cooccurrence où les microbes retrouvés ensemble dans divers environnements sont directement connectés forment des objets mathématiques encore sous-exploités. Dans ces réseaux, il est possible d'identifier les associations qui tirent leurs épingles du jeu, les liens robustes et les liens résilients entre microbes d'espèces différentes. Ils permettraient par exemple de savoir, dans nos intestins ou dans les océans, quels groupements d'espèces bactériennes se renforcent au cours du temps.

Initialement centrées sur l'étude de l'origine et de l'évolution des espèces, pratiquement

concentrées sur la mesure des capacités de reproduction des membres d'une population, la théorie de l'évolution et ses méthodes classiques pourraient alors fortement évoluer pour intégrer de plein droit les études de l'origine et de l'évolution des symbioses, et la mesure des capacités de persistance de communautés. Dans ce contexte, les études du microbiome ont un rôle majeur à jouer en révélant non seulement de nouveaux acteurs de l'évolution: des microbes et des virus de l'environnement jamais cultivés en laboratoire, mais aussi de nouveaux individus et de nouvelles relations, par exemple des symbioses cachées, des sociétés microbiennes et des transitions évolutives masquées.

ET L'HUMAIN DANS TOUT ÇA?

Ces réflexions sur le devenir évolutif des interactions microbiennes pourraient bien concerner jusqu'à notre espèce! Les études des microbiomes révèlent que nous sommes tous pris dans les mailles d'un réseau d'interactions, connectés notamment à de très nombreux microbes et virus, ainsi qu'à notre environnement. Selon l'évolutionniste Ford Doolittle, nous nous trouvons par conséquent dans une position unique: conscients d'appartenir à un réseau d'interactions qui conditionne l'avenir de notre espèce.

Comme l'atteste la pandémie de Covid-19, nos interactions avec les virus, par exemple, ne sont manifestement pas nécessairement stables ni confortables pour la survie de notre espèce. Là où certains politiques soulignent l'importance d'apprendre à vivre au quotidien dans un monde où frappent et frapperont les pandémies, Ford Doolittle, lui, souligne que sur le long terme, il pourrait être encore plus pertinent d'apprendre à évoluer avec les microbes.

Il est également essentiel de comprendre quelles propriétés architecturales des réseaux qui nous englobent favorisent leur évolution et leur stabilité. Les travaux sur les microbiomes contiennent en la matière des informations indispensables pour penser notre avenir commun, pas seulement sous forme antagoniste. En étudiant les microbiomes, on trouvera peut-être des pistes pour développer des interactions robustes ou résilientes avec certains microbes, de façon à développer des symbioses hommes-microbes adaptées. On pourrait même, comme nous y invite Ford Doolittle, chercher à réaliser une nouvelle transition évolutive, quitte à sacrifier certains de nos intérêts égoïstement humains à la stabilité et à l'évolution d'un collectif biologique et environnemental plus large, plutôt que d'essayer de régner seuls dans une nature surpeuplée de microbes et de virus parfois hostiles.

L'avenir d'*Homo sapiens* passerait alors par son inscription comme composant d'un être multispécifique complexe, largement microbien, conscient d'évoluer et soucieux de sa persistance. ■

BIBLIOGRAPHIE

W. DOOLITTLE, *Could this pandemic usher in evolution's next major transition?*, *Current Biology*, vol. 30, pp. R841-R870, 2020.

Le feu sacré de la vie

La domestication du feu a eu notamment pour conséquence un inattendu allongement de la longévité. Au cœur de cette surprise de l'évolution : le microbiote !

L'ESSENTIEL

- L'homme se distingue des autres animaux notamment par la cuisson de ses aliments.
- Ce procédé entraîne la fabrication de composés plus ou moins toxiques dont beaucoup sont identiques à ceux produits pendant le vieillissement.
- Cette coïncidence a créé une pression de sélection pour nettoyer le corps humain de ces substances nocives.
- Le microbiote est un acteur majeur de cet assainissement en profondeur qui, par accident, a prolongé notre durée de vie.

L'AUTEUR



ANTOINE DANCHIN est chercheur aux Kodikos Labs, à l'institut Cochin, à Paris, et fondateur de la société Stellate Therapeutics.

C'

est dimanche et l'heure du déjeuner approche. Des odeurs de cuisine vous mettent en appétit : le poulet rôti, le pain chaud... Ces effluves résultent de la réaction de Maillard, par laquelle, sous l'effet de la chaleur, se transforment plusieurs composés des aliments. Ces molécules font partie de notre quotidien depuis la domestication du feu par nos ancêtres il y a quelque 1,5 million d'années. Cependant, cette réaction chimique n'a pas que des avantages, car elle