

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 jusqu'à 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.