Sonia Harzallah Debbabi

La relation symbiotique

HARZALLAH DEBBABI Sonia. *La relation symbiotique*, sous la direction de Thierry Hoquet. - Lyon : Université Jean Moulin (Lyon 3), 2018.
Disponible sur : http://www.theses.fr/2018LYSE3020

Document diffusé sous le contrat Creative Commons « Paternité – pas d'utilisation commerciale - pas de modification » : vous êtes libre de le reproduire, de le distribuer et de le communiquer au public à condition d'en mentionner le nom de l'auteur et de ne pas le modifier, le transformer, l'adapter ni l'utiliser à des fins commerciales.

N°d'ordre NNT : 2018LYSE3020

THESE de DOCTORAT DE L'UNIVERSITE DE LYON
opérée au sein de
l'université Jean Moulin Lyon 3

Ecole Doctorale N° ED 487
Philosophie : histoire, création, représentation

Discipline de doctorat :
Philosophie – Etude des systèmes

Soutenue publiquement le 15/06/2018, par :
Sonia HARZALLAH DEBBABI

La relation symbiotique

Devant le jury composé de :

Bapteste, Eric, Directeur de recherche, CNRS
Bouchard, Frédéric, Professeur des universités, Université de Montréal
Heddi, Abdelaziz, Professeur des universités, INSA de Lyon
Hoquet, Thierry, Professeur des universités, Université Paris Nanterre, Directeur de thèse
Lemoine, Maël, Professeur des universités, Université de Bordeaux, Rapporteur
Perru, Olivier, Professeur des universités, Université de Lyon, Rapporteur, Président du jury

A la semaine du 15 au 22 janvier 2011,

Une fenêtre sur des aptitudes pour le mieux

Remerciements

Ce travail de recherche est le résultat d'un tournant pris il y a dix ans, lorsque j'ai décidé de prendre des cours de philosophie sur la plateforme d'enseignement à distance de l'université Paris Nanterre. La découverte de la philosophie du vivant, au cours la première année de licence, m'a permis d'entrevoir la possibilité de la conciliation entre mon expérience médicale et mon apprentissage philosophique. Le cheminement fut long et la recherche délicate. Je ne serais pas arrivée au bout sans le soutien des personnes qui m'entourent.

Je tiens, tout d'abord, à remercier Thierry HOQUET, mon directeur de thèse, qui a manifesté son intérêt pour la singularité de mon parcours dès nos premiers échanges. Notre discussion, lors d'un oral d'examen à propos du microbe, a été le point de départ de mon intérêt pour la symbiose. Il m'a, par la suite, accordé sa confiance pour diriger mes recherches dès le master. Son soutien indéfectible, toutes ces années de doctorat, m'a permis de continuer à avancer malgré les difficultés. Ses précieux conseils m'ont permis d'équilibrer les rapports entre philosophie et science dans mon travail et d'acquérir plus de rigueur et de clarté dans ma réflexion.

Je remercie sincèrement Eric BAPTESTE, Fréderic BOUCHARD, Abdelaziz HEDDI, Maël LEMOINE et Olivier PERRU pour avoir gentiment accepté de faire partie de mon jury de thèse.

Je remercie tous mes amis, proches et collègues pour leur confiance et leurs encouragements qui ont éclairé bien des moments de doute. Je remercie particulièrement toutes les personnes dévouées aux causes justes, que j'ai connues depuis janvier 2011 et qui, par leur soutien spontané, ont transformé ce travail en une manifestation de résistance.

Merci à maman, papa et Wejdi de comprendre mes choix et de toujours croire en moi.

Merci à Bilel de m'avoir soutenue, malgré sa jeunesse, à un moment très difficile.

Merci à Chekib sans qui cette route n'aurait pas existé.

Liste des abréviations

AGCC : acide gras à chaîne courte

CMH : complexe majeur d'histocompatibilité

GALT : gut-associated lymphoid tissue – tissu lymphoïde associé à la muqueuse digestive

IgA : immunoglobuline A

LB : lymphocyte B

LT : lymphocyte T

LTh : lymphocte T helper (ou auxiliaire)

LTrég : lymphocyte T régulateur

LPS : Lipopolysaccharide : composant de la membrane externe des bactéries Gram négatif

MAMP : microbe-associated molecular pattern : motif moléculaire associé aux microbes

NOX/DUOX : enzymes de la famille de NADPH oxydases

PRR : Pattern recognition receptor : récepteur de motif de reconnaissance

RONS : ROS et RNS

RNS : Reactive Nitrogen Species : dérivés réactifs d'azote

ROS : Reactive Oxygen Species : dérivés réactifs d'oxygène

TLR : Toll-like Receptor : récepteur Toll-like

Sommaire

Introduction générale 11

PARTIE I - DÉFINIR LA SYMBIOSE 35

CHAPITRE 1 - LOCALISER LA SYMBIOSE 37

CHAPITRE 2 - MODÉLISER LA RELATION SYMBIOTIQUE 65

CHAPITRE 3 - CARACTÉRISER LA RELATION SYMBIOTIQUE : SYMBIOSE NUTRITIONNELLE 93

PARTIE II - SYMBIOSE OBLIGATOIRE 115

CHAPITRE 1 - LE MICROBIOTE EST-IL UN ORGANE ? 117

CHAPITRE 2 - MICROBIOTE ORGANE D'HOMÉOSTASIE 141

CHAPITRE 3 - EVOLUTION DU SYSTÈME SYMBIOTIQUE 171

PARTIE III - STRUCTURATION RÉCIPROQUE 207

CHAPITRE 1 - IMMUNITÉ SYMBIOTIQUE 209

CHAPITRE 2 - MICROBIOTE ET COGNITION 257

CHAPITRE 3 - INFORMATION SYMBIOTIQUE 299

Conclusion générale 339

Annexe 347

Bibliographie 357

Index des tableaux 395

Table des matières 397

Introduction générale

A proximité des sources hydrothermales, la larve de l'annélide *Riftia pachyptilla* est précocement infectée par une bactérie chimio-autotrophe des fonds marins, le *Candidatus Endoriftia persephone*[1]. Progressivement, tandis que les bactéries prolifèrent au niveau du trophosome[2], une apoptose touche le tube digestif et le fait disparaître en entier au stade de ver adulte. Totalement dépendant de la production glucidique des bactéries du trophosome, le *Riftia* adulte fournit à ses symbiontes les éléments nécessaires à leur chimiosynthèse[3].

Dans la nature, la symbiose définie par « les phénomènes de vie en commun d'organismes différents » par De Bary[4], est loin d'être un phénomène exceptionnel. Le remplacement de l'intestin larvaire par les bactéries symbiotiques chez le *Riftia* peut sembler extrême, mais dans d'autres associations, les bactéries symbiotiques, sans former d'organe spécifique, sont, toutefois, impliquées dans le développement, le fonctionnement et l'évolution de l'organisme hôte.

L'ubiquité de la symbiose bactérienne, et sa présence à tous les niveaux de l'organisation biologique, bouleverse toute la science du vivant. Les nouvelles données biologiques ont pour conséquence une perturbation de nombreuses conceptions philosophiques du vivant, imposant de nouvelles approches et de nouvelles adaptations tenant compte des dimensions plurielles de l'organisme.

1- La symbiose comme problème

Dès les premières descriptions d'associations d'organismes différents, les chercheurs n'ont eu de cesse de proposer de nouvelles interprétations ou au minimum des nuances et des restrictions sur la relation symbiotique et son effet. L'évolution des techniques d'investigation et les avancées scientifiques n'ont pu amener de consensus et la symbiose est soumise à un remodelage conceptuel perpétuel.

[1] Stahl D.A. *et al*. (2013). Structure and function of microbial communities. In *The Prokaryotes.*
[2] *Ibid.* Le trophosome est un organe multilobulaire, richement vascularisé, qui héberge les bactéries symbiotiques dans des cellules spécialisées de l'hôte : les bactériocytes. Lors du passage au stade adulte et sous l'induction des bactéries symbiotiques, le ver perd son tube digestif qui est remplacé par le trophosome.
[3] *Ibid.*
[4] De Bary A. (1878). De la symbiose.

1- 1- Bouleversement conceptuel de la philosophie du vivant

La présence de la relation symbiotique à tous les niveaux de l'organisation du vivant et son implication dans des champs aussi divers et variés que le métabolisme, la communication, l'homéostasie[1], la croissance, le développement, l'hérédité, et l'évolution, conduisent à une reconsidération de nombreux concepts de la philosophie de la biologie.

L'étude de la relation symbiotique a mis en évidence les difficultés techniques et épistémiques rencontrées lors de l'analyse d'une relation entre des partenaires ayant chacun sa propre évolution et son propre développement[2]. Les tentatives pour établir un modèle représentatif sur lequel établir les règles gérant les relations entre partenaires, ont vite été confrontées aux problèmes de couverture de toute l'étendue développementale d'une relation complexe et évolutive. Les nouveaux modèles proposés sont confrontés à la fois à des problèmes de standardisation et des problèmes de généralisation et d'extrapolation[3].

Alors que la coopération métabolique prend une dimension évolutionnaire et rivalise d'importance avec la génétique[4], certaines explications continuent à buter contre une contingence, une causalité circulaire et une émergence incompatible avec le réductionnisme[5]. L'implication de la fermentation bactérienne des fibres non digestibles dans le métabolisme de l'hôte remet en question les notions théoriques classiques de la fonction et de l'intégration fonctionnelle avec une proposition de nouvelles approches de la fonction dépassant l'organisation anatomique structurelle[6], remettant en question la notion même d'organe et étendant l'organisme à ses associations et à son environnement[7].

---

[1] L'homéostasie est utilisée dans son sens biologique, en rapport avec la capacité physiologique des organismes vivants à maintenir leur stabilité interne.

[2] Bolker J.A. (2014). Model species in evo- devo: a philosophical perspective.

[3] McFall Ngai M.J. (1998). Pioneering the squid-vibrio model. ; Ruby E.G. (2008). Symbiotic conversations are revealed under genetic interrogation. ; McFall Ngai M.J. et Gordon J.I. (2006). Experimental models of symbiotic host-microbial relationships: understanding the underpinnings of beneficence and the origins of pathogenesis. ; Leonelli S. et Ankeny R.A. (2013). What makes a model organism? ; Bolker J.A. (2014). *Op. cit.*

[4] Lorenzo V. (2014). From the selfish gene to selfish metabolism: revisiting the central dogma.; Lorenzo V. (2015). It's the metabolism, stupid!; Torday J.S. (2015). Homeostasis as the Mechanism of Evolution.

[5] Dupré J. (2010). It is not possible to reduce biological explanations to explanations in chemistry and/or physics. ; Keller E.F. (2007). Rethinking the meaning of biological information. ; Keller E.F. (2010). It Is Possible to Reduce Biological Explanations to Explanations in Chemistry and/or Physics. ; Bouchard F. (2007). Moving beyond the influence of molecular genetics on the debate about reductionism in philosophy of biology. ; Bortz W.M. (2015). Metabolic Field (Schrodinger); an explanatory platform for biology: Based on lecture at Trinity College, Dublin, Ireland, July 18, 2012.

[6] Johansson I. *et al*. (2005). Functional anatomy: A taxonomic proposal. ; Diaz-Herrera P. (2006). What is a Biological Function? ; Mossio M. *et al*. (2010). Fonctions normativité, téléologie et organisations in *Les fonctions: des organismes aux artefacts*.

[7] Turner J.S. (2000). *The extended organism: the physiology of animal-built structures*.; Turner J.S. (2004). Extended phenotypes and extended organisms. ;Turner J.S. (2007). *The Tinkerer's accomplice: how design*

La coopération métabolique est également impliquée dans le fonctionnement des cellules immunitaires et de nombreux métabolites bactériens régulent les cellules immunitaires[1]. Cet immuno-métabolisme brouille d'avantage les interactions immunitaires avec les communautés bactériennes. Les notions de défense et de tolérance sont remises en question, en même temps que les notions de danger et de pathogénicité[2]. Les concepts d'intégration, de soi et d'identité sont révisés sans réel accord[3]. Les notions d'organisme et d'individu sont remises en question. De nouvelles propositions de l'individualité tentent d'intégrer ces associations d'organismes multiples et polygénomiques. Des propositions d'individualité physiologique, immunologique ou évolutionnaire sont opposées[4]. La remise en question de l'individualité et l'implication de la relation symbiotique dans les différents niveaux hiérarchiques d'un même organisme amènent une perspective nouvelle sur les conséquences développementales et évolutionnaires et discutent les notions d'unité de sélection et d'unité d'évolution. Suivant les différentes considérations, le système symbiotique est tour à tour unifié ou désuni[5].

Les interactions et la coévolution des bactéries symbiotiques avec l'hôte impactent l'adaptation et l'évolution développementale de l'hôte et remettent, par conséquent, en question les notions de structuration développementale, de transmission transgénérationnelle, de reproduction hybride et d'hérédité étendue[6].

---

emerges from life itself. ; Jablonka E. (2004). From replicators to heritably varying phenotypic traits: the extended phenotype revisited. ; Keller E.F. (2007). *Op. cit.* ; Keller E.F. (2010). *Op. cit.*

[1] O'Neill L.A. *et al.* (2016). A guide to immunometabolism for immunologists. ; Cerliani J.P. *et al.* (2017). Translating the 'Sugar Code'into Immune and Vascular Signaling Programs. ; Postler T.S. et Ghosh S. (2017). Understanding the Holobiont: How Microbial Metabolites Affect Human Health and Shape the Immune System.

[2] Pradeu T. (2009). Les limites du soi. Immunologie et identité biologique. ; Matzinger P. et Kamala T. (2011). Tissue-based class control: the other side of tolerance. ; Matzinger P. (2012). The evolution of the danger theory. ; Cohn M. (2015). Analysis of Paris meeting redefining the "Self" of the immune system. ; Pradeu T. et Vivier E. (2016). The discontinuity theory of immunity. ; Tauber A.I. (2017). *Immunity: the evolution of an idea.*

[3] Burnet F.M. (1953). *Natural history of infectious disease.* ; Burnet F.M. (1960). Theories of immunity. ; Cohn M. (2010). The evolutionary context for a self–nonself discrimination. ; Tauber A.I. (2015). Reconceiving autoimmunity: an overview. , Pradeu T. (2009) *Op. cit.*; Pradeu T. et Vivier E. (2016). *Op. cit.*

[4] Pradeu T. (2016 a). Organisms or biological individuals? Combining physiological and evolutionary individuality. ; Godfrey-Smith P. (2013). Darwinian individuals in : *From groups to individuals: evolution and emerging individuality.* ; Bouchard F. (2013). What is a symbiotic superindividual and how do you measure its fitness in : *From groups to individuals: evolution and emerging individuality.*

[5] Zilber-Rosenberg I. et Rosenberg E. (2008). Role of microorganisms in the evolution of animals and plants: the hologenome theory of evolution. ; Guerrero R. *et al.* (2013). Symbiogenesis: the holobiont as a unit of evolution. ; Skillings D. (2016). Holobionts and the ecology of organisms: Multi-species communities or integrated individuals?.

[6] Griesemer J.R. (2014). Reproduction and scaffolded developmental processes: an integrated evolutionary perspective. , Chiu L. et Gilbert S.F. (2015). The birth of the holobiont: Multi-species birthing through mutual scaffolding and niche construction. ; Minelli A. (2016). Scaffolded biology. ; Pontarotti G. (2016). Extended inheritance as reconstruction of extended organization: the paradigmatic case of symbiosis. ; Gilbert S.F. *et al* (2015). Eco-Evo-Devo: developmental symbiosis and developmental plasticity as evolutionary agents.

La relation symbiotique modifie le comportement et la cognition de l'hôte[1] : elle influence la relation de l'hôte avec son environnement et interfère avec la construction de niche cognitive[2]. Désormais, l'information biologique dépasse le noyau cellulaire et son code génétique et s'étend à l'environnement et au flux énergétique. Elle englobe de nouvelles structures biologiques et ouvre de nouvelles perspectives sur la communication des organismes avec leur environnement[3]. La symbiose remet en question les notions de cognition biologique[4] et la nature et la communication de l'information[5]. Ces thèmes, de plus en plus discutés ces dernières années[6], amènent au final une reconsidération globale du vivant et de son organisation.

1- 2- Symbiose : un terme problématique

Toutes les rectifications conceptuelles sont, certes, le résultat de l'évolution de la connaissance scientifique concernant la relation symbiotique, mais elles sont d'abord en rapport avec un flou terminologique, présent dès les premières définitions.

Le terme « symbiontismus » a été proposé par Frank[7] en 1877, mais c'est De Bary[8] qui, en 1878, a utilisé « la symbiose » pour décrire des phénomènes de vie en commun de deux organismes différents[9]. La neutralité du vivre ensemble permet d'inclure différentes associations sur un continuum allant du parasitisme au mutualisme. Les catégories mutualisme, commensalisme et parasitisme ont été proposées par Van Beneden[10] pour décrire

[1] Stilling R.M. *et al.* (2014 a). Friends with social benefits: host-microbe interactions as a driver of brain evolution and development? ; Stilling R.M. *et al.* (2016). The brain's Geppetto—microbes as puppeteers of neural function and behaviour?

[2] Stotz K. (2010). Human nature and cognitive–developmental niche construction.; Whiten A. et Erdal D. (2012). The human socio-cognitive niche and its evolutionary origins.

[3] Godfrey-Smith P et Sterelny K. (2016). "Biological Information"; Barbieri M. (2016). What is information? ; Keller E.F. (2009). Rethinking the meaning of biological information. ; Jablonka E. (2002). Information: its interpretation, its inheritance, and its sharing. ; Gabius H.J. et Roth J. (2017). An introduction to the sugar code.

[4] Lyon P. (2015). The cognitive cell: bacterial behavior reconsidered. ; Dodig-Crnkovic G. (2016). Information, computation, cognition. agency-based hierarchies of levels.

[5] Ball P. (2016). The problems of biological information. ; Miller W.B. (2016). Cognition, information fields and hologenomic entanglement: evolution in light and shadow. ; Miller W.B. (2017). Biological information systems: Evolution as cognition-based information management.

[6] Miller W.B. (2016). *Op. cit.* ; Baluska F. et Levin M. (2016). On having no head: cognition throughout biological systems. ; Jedlicka P. (2017). Revisiting the Quantum Brain Hypothesis: Toward Quantum (Neuro) biology?.

[7] Frank A.B. *in* Sapp J. (1994). *Evolution by association. A history of symbiosis.*

[8] De Bary A. (1878). *Op. cit.*

[9] Même s'il n'y a pas de référence claire, il est probable que les deux auteurs aient échangé sur le sujet et se soient mutuellement influencés. (Perru, O. (2006). Aux origines des recherches sur la symbiose vers 1868-1883. ; Perru O. (2010). *De la société à la symbiose, une histoire des découvertes sur les associations dans le monde vivant.* volume 1 : 1860-1930, page 115. (2nde édition)

[10] Van Beneden P.J. (1876). *Animal Parasites and Messmates.*

les relations entre animaux, en 1876. Le texte, imprégné de téléologie et de volonté divine, fonde la classification sur des analogies avec des relations humaines où règnent les notions de morale, d'économie, de domination et de contrôle.

S'élevant contre « l'anthropocentrisme » de Van Beneden, Caullery[1] précise que les termes « commensalisme, parasitisme, symbiose sont des catégories de notre esprit, qui ne sont séparées dans la nature par aucune discontinuité et qui offrent des aspects divers des mêmes lois générales». La relation varie d'« un rapport de dépendance directe et étroite »[2], avec un des partenaires qui vit aux dépens de l'autre, en cas de parasitisme, jusqu'à une association étroite où prédominent la réciprocité et les avantages pour chacun des partenaires en cas de mutualisme[3]. Caullery conçoit l'association symbiotique comme une relation instable dont le mutualisme est une sorte d'équilibre temporaire, ouvrant la voie à une coévolution à la fois morphologique et fonctionnelle des deux partenaires : « Dans cette association, les deux organismes réagissent l'un sur l'autre ; il y a évolution dans la symbiose, évolution à la fois morphologique et fonctionnelle, aboutissant, par la suite, à des nécessités nouvelles ou à des fonctions absolument nouvelles »[4].

Dans une étude historique de l'usage du terme de symbiose depuis son origine, Martin et Schwab[5] rapportent une « confusion » et un « chaos » avec, comme conséquence, des controverses qui ne sont toujours pas finies, impliquant de redéfinir le sens du terme à chaque fois. Bien que l'origine étymologique désigne le fait de vivre ensemble et donc une définition large de la relation, l'usage qui en est fait retient ou rejette des critères en fonctions des préférences des chercheurs. Les contradictions touchent le degré d'intimité des relations, leur permanence, leur durée, l'interdépendance, la réciprocité de l'influence, l'inclusion ou pas du parasitisme et la restriction au mutualisme. Aujourd'hui encore, bien que l'usage restrictif de la symbiose au mutualisme ait pratiquement disparu, des différences de l'usage du terme existent entre la biologie et l'écologie. Si certains manuels font référence à la définition de De Bary, d'autres évitent, tout simplement, d'utiliser le terme[6].

---

[1] Caullery M. (1922). *Le parasitisme et la symbiose.* page 9.
[2] *Ibid*. page 8.
[3] *Ibid*. page 14.
[4] Nous notons, cependant, que bien que la notion de continuité entre le parasitisme et le mutualisme soit claire, il semble que Caullery confonde la symbiose avec le mutualisme en la citant à côté du parasitisme et du commensalisme (page 8), et surtout en rapportant la définition par De Bary comme étant « l'association intime et constante de deux organismes dans des conditions qui peuvent être considérées comme leur assurant des bénéfices réciproques » (page 281). Caullery M. (1922). *Op. cit.*
[5] Martin B.D. et Schwab E. (2012). Symbiosis:"Living together" in chaos. ; Martin et Schwab (2013) Current usage of symbiosis and associated terminology.
[6] *Ibid*.

Au cours de notre travail, bien que les relations symbiotiques analysées concernent, le plus souvent, des interactions réciproques et des bénéfices mutuels, le terme « symbiose » est utilisé dans son sens large puisque ces relations, et nous le rappellerons à chaque fois que nécessaire, représentent un état d'équilibre qui peut basculer vers le parasitisme et la pathogénie.

1- 3- La théorie symbiotique : entre reconnaissance et déni

Une trentaine d'années après les premières descriptions de cette vie en commun, se pose le problème de son influence évolutionnaire. L'enthousiasme de certains chercheurs, proposant la symbiose comme étant à l'origine de l'évolution des organismes vivants, est contrebalancé par les positions radicales de leurs opposants reniant toute la symbiose en bloc.

La symbiogenèse, comme la combinaison ou l'association de deux, ou plusieurs, vivants qui entrent en symbiose, est proposée par Merezhkowsky[1], en 1909, comme une nouvelle doctrine expliquant l'origine des organismes. Ses travaux, basés sur l'étude des lichens, portent sur l'origine symbiotique du chloroplaste et du noyau cellulaire. Ses arguments en faveur de l'origine symbiotique du chloroplaste reposent sur la reproduction indépendante des chloroplastes, leurs similarités physiologiques et morphologiques avec les cyanobactéries, leur analogie fonctionnelle avec des exemples de symbioses d'algues chez des animaux, et l'origine de la vie polyphylétique. Merezhkowsky n'est pas le premier à proposer l'association de structures vivantes mais il est le premier à développer l'idée et à spéculer sur les propriétés physiologiques des organismes impliqués : il propose l'association de deux protoplasmes : mycoplasme (auquel correspondent les bactéries, les grains de chromatine du noyau et les chloroplastes) et amœboplasme (auquel correspond le cytoplasme de la cellule nucléée)[2].

En partant de la physiologie comparée qui montre l'intervention des micro-organismes dans la nutrition des insectes, Portier[3] essaie d'unifier les résultats des recherches antérieures en apportant une explication valable pouvant atteindre les vertébrés et les mammifères : « Tous les êtres vivants, tous les animaux depuis l'amibe jusqu'à l'Homme, toutes les plantes depuis les Cryptogames jusqu'aux Dicotylédones, sont constitués par l'association,

[1] Sapp J. *et al*. (2002). Symbiogenesis: the hidden face of Constantin Merezhkowsky ; Carrapiço F. (2015). Can We Understand Evolution Without Symbiogenesis? In *Reticulate Evolution.*
[2] Sapp J. *et al*. (2002). *Op. cit.*; Perru O. (2010). *Op. cit.* page 221
[3] Portier P. (1918). *Les symbiotes.*

l'« emboîtement » de deux êtres différents »[1]. En 1918, il propose sa théorie d'une symbiose universelle. Il décrit les organites cellulaires comme étant originaires des bactéries et les nomme « symbiotes ». Pour lui, tous les organismes, en dehors des bactéries, sont des êtres doubles, formés par l'association de deux créatures différentes. Cette dualité touche en premier les cellules qui sont toutes porteuses de symbiotes : les mitochondries. Le problème de Portier est d'avoir voulu résoudre toutes les énigmes posées par la biologie de l'époque, allant de l'origine des organites cellulaires à l'explication de la parthénogenèse, du vieillissement et de l'avitaminose. Portier est probablement allé trop vite, trop loin. En essayant d'appliquer la même explication, assez spéculative, sur tous les phénomènes complexes de la biologie, il a probablement perdu une part de sa crédibilité. Ses assertions concernant l'origine de la mitochondrie n'ont pu être vérifiées avant l'avènement, beaucoup plus tard, de la biologie moléculaire. La théorie a été vivement critiquée par les scientifiques de l'époque.

« Le mythe des symbiotes » écrit par Lumière[2], un an plus tard, vise à démontrer l'absence de fondement à la théorie de Portier. Il pointe les failles méthodologiques et profite des erreurs de Portier concernant l'avitaminose et certaines imprécisions concernant les symbiotes et les mitochondries, pour renier en bloc toute la théorie. Lumière ne retient de la relation entre microorganisme et cellule qu'une relation saprophyte et refuse non seulement l'idée d'une symbiose intracellulaire mais également l'idée de symbiose en général[3] : « Les symbiotes de M. Portier sont des saprophytes, égarés dans les tissus, qui ne présentent pas les propriétés particulières que cet auteur leur attribue ». « Les exemples de symbiose que l'on rencontre dans la nature correspondent toujours à une lutte entre le parasite et la cellule et non à un état d'équilibre vital entre ces deux éléments ». « La théorie des symbiotes ne saurait être acceptée, aucun argument présenté par M. Portier en faveur de cette hypothèse n'ayant résisté aux expériences de contrôle que nous avons réalisées ».

Caullery, quant à lui, considère que « la plupart des bactéries, pathogènes ou non, sont des parasites. Leurs rapports avec leurs hôtes contiennent avant tout le problème capital de l'immunité naturelle ou acquise »[4]. Concernant la théorie des symbiotes, après avoir mis en doute les résultats expérimentaux de Portier, il déclare que « la thèse de la symbiose intracellulaire normale et primordiale, telle que la pose Portier, ne repose donc pas sur des

[1] *Ibid*. page vii.
[2] Lumière A. (1919). *Le mythe des symbiotes.*
[3] *Ibid*. pages 155-156.
[4] Caullery M. (1922). *Op. cit*. page 10

faits authentiques établis expérimentalement et la théorie cellulaire classique subsiste actuellement tout entière. Cela n'écarte pas toute possibilité de réalité pour les idées de dualisme cellulaire et l'existence d'organismes intracellulaires autonomes (…) La symbiose reste donc, pour le moment, dans les organismes pluricellulaires, ou dans la cellule considérée isolément, un phénomène exceptionnel (…) En l'état actuel de nos connaissances, elle ne représente aucunement la forme fondamentale de la vie »[1].

Quelques années plus tard, Wallin[2] décrit la « microsymbiose » comme étant un type universel de symbiose dans lequel le symbionte est un microorganisme. En partant de la nature bactérienne symbiotique de la mitochondrie, il propose un « principe révolutionnaire »[3] qui permet de définir l'origine et l'évolution des espèces : « La présence universelle de microorganismes dans les cellules de toutes les plantes et animaux, indique, clairement, l'achèvement d'un processus biologique ou d'un principe d'une signification aussi fondamentale que celle de la reproduction. Ce principe a été nommé « symbionticisme » »[4]. La théorie de Wallin propose des explications concernant le rôle des bactéries en général, et des mitochondries en particulier, dans l'apparition des cellules nucléées, le développement des organismes supérieurs, l'hérédité et l'évolution des espèces. Wallin a dû faire face à des critiques en rapport avec le statut péjoratif des bactéries à l'époque, souvent synonymes de source de maladie et de mort, mais, également, au refus de ses pairs de confirmer les similitudes entre mitochondries et bactéries. La symbiose comme source majeure d'innovation évolutionnaire n'a pas été retenue[5].

1- 4- Bouleversement scientifique

L'évolution ultérieure de la connaissance de la relation symbiotique est marquée par deux étapes essentielles. La première concerne la confirmation de l'origine endosymbiotique de certains organites cellulaires et la seconde concerne la confirmation de l'ubiquité du mutualisme à tous les niveaux de l'organisation du vivant.

Au départ, il était admis que les cas rapportés de bactéries coexistant chez les végétaux et certaines espèces animales ne concernaient que des organismes d'ordre inférieur et étaient

[1] *Ibid*. pages 353-354.
[2] Wallin. I.E. (1927). *Symbionticism and the origin of species*.
[3] *Ibid*. page viii.
[4] *Ibid*. page 58.
[5] Sapp J. (1994). *Op. cit.*

plus jugés comme des exceptions, tolérées par les bactériologistes, que véritablement acceptées. Le commensalisme bactérien n'a été reconnu qu'après la seconde guerre mondiale.

Les premières études des écologies microbiennes débutent à la fin des années cinquante. L'écosystème microbien correspond au complexe microbien dans les environnements spécifique et général avec lequel les organismes sont associés[1]. Les premières études des communautés bactériennes, dans le tube digestif des animaux et des humains, doivent faire face aux difficultés techniques de prélèvement et de culture des bactéries anaérobies. Il est désormais prouvé que les bactéries sont acquises dès la naissance et colonisent toute la longueur du tube digestif. Les difficultés des chercheurs concernent la distinction des différentes bactéries: autochtone/allochtone et normale/pathogène[2]. En dépit des ambiguïtés et confusions de certains termes entre chercheurs, il y a, cependant, un accord général sur le fait que le mutualisme ne soit pas la règle. Les bactéries indigènes peuvent juste affecter de manière favorable, ou non, l'état nutritionnel et la résistance à l'infection de leur hôte[3].

Il a fallu attendre les années soixante et les travaux de Margulis[4] pour que l'origine symbiotique des organites cellulaires, comme la mitochondrie et le chloroplaste, soit confirmée. Margulis reprend la théorie endosymbiotique pour déterminer l'origine de la cellule eucaryote par « l'ingestion » d'une bactérie aérobie par un autre procaryote anaérobie pour donner un organisme amiboïde amitotique[5] contenant une mitochondrie. L'origine du noyau serait une symbiose entre une bactérie, probablement un *spirochete*-like, et une archée thermoplasmique, qui aurait évolué vers un genre de protiste caryomastigonte, comportant des organites en rapport avec la première intégration génomique de ces bactéries, qui aurait donné, par la suite, le noyau et la division mitotique[6]. Les gènes du symbionte flagellé auraient donné les structures formant les centromères et centrioles chromosomiques[7]. D'autres endosymbioses auraient progressivement été à l'origine des champignons, des

[1] Savage D.C. (1977). Microbial ecology of the gastrointestinal tract.
[2] Dubos R. *et al*. (1965) Indigenous, normal, and autochthonous flora of the gastrointestinal.
[3] *Ibid.* ; Savage D.C. (1977). *Op. cit.*
[4] Sagan L. (1967). On the origin of mitosing cells ; Margulis L. (1991). Symbiogenesis and symbionticism. *Symbiosis as a source of evolutionary innovation*.; Margulis L (2004). Serial endosymbiotic theory (SET) and composite individuality.
[5] Dans sa première présentation de l'endosymbiose en 1967. Dans son article de 2004, Margulis situe l'origine de la mitochondrie après celle du noyau. (*Ibid*.)
[6] *Ibid.*
[7] Margulis, en dépit de toutes les controverses, a défendu jusqu'au bout l'hypothèse d'un procaryote *spirochete*-like à l'origine de l'appareil mitotique et du flagelle des eucaryotes. (Voir le mot à la mémoire de Lynn Margulis en introduction à l'article de Chapman et Alliegro : Chapman M. et Alliegro .C. (2012). The karyomastigont as an evolutionary seme.)

algues, des plantes, des protozoaires et des animaux multicellulaires à partir des amibo-flagellés primitifs[1].

Margulis propose des critères généraux pour identifier les organites acquis par symbiose[2]. Ce type d'organite possède un ADN et une machinerie pour la synthèse protéique spécifique, son génome est transmis aux cellules filles de l'hôte, aucun organisme ne doit contenir des états intermédiaires de l'organite et les capacités métaboliques que le symbionte fournit à l'hôte sont acquises en bloc ou unité indivisible, la perte du symbionte implique la perte de ses caractéristiques métaboliques, une corrélation entre les traits génétiques conférés à l'hôte et la présence morphologique du symbionte peut être réalisée, et enfin, il est possible de trouver des contreparties libres de l'organite parmi les organismes existants.

La théorie endosymbiotique et son rôle dans l'évolution cellulaire ont également été traités, de manière parallèle, par Taylor[3] qui a proposé l'hypothèse de l'endosymbiose en série expliquant que les cellules eucaryotes naissent de l'incorporation permanente de procaryotes endosymbiotiques dans un hôte proto-eucaryote non-photosynthétique, phagotrophe, anaérobie ou aérobie.

Au total, plus de vingt versions de la théorie endosymbiotique ont été proposées[4]. Aujourd'hui, l'origine symbiotique de la cellule eucaryote et des organites tels que la mitochondrie et le chloroplaste ne fait plus de doute. Mais le scénario de l'eucaryogenèse est encore débattu avec, en particulier, des hypothèses non concordantes sur le nombre et la nature des partenaires procaryotes, le type de l'interaction métabolique[5] et la nature du mécanisme d'incorporation de l'endosymbionte[6].

Jusqu'au début des années quatre-vingts, l'hypothèse autogène qui stipule que les génomes du noyau et des organites cellulaires (mitochondrie ou plasmide) ont dérivé du génome d'une seule et unique lignée cellulaire et ont évolué par compartimentation cellulaire et spécialisation fonctionnelle, s'est opposée à l'hypothèse exogène endosymbiotique qui stipule que les mitochondries et plasmides sont originaires de lignées cellulaires différentes et

[1] Sagan L. (1967). *Op. cit.*
[2] *Ibid*.
[3] Taylor F.J.R. (1979). Symbionticism revisited: a discussion of the evolutionary impact of intracellular symbioses. Taylor a probablement été influencé par les travaux de Margulis qu'il cite dans ses travaux. (Perru O. (2007). *De la société à la symbiose, une histoire des découvertes sur les associations dans le monde vivant.* volume 2 : 1920-1970).
[4] Martin W.F. *et al*. (2015). Endosymbiotic theories for eukaryote origin.
[5] La discussion sur l'interaction métabolique sera reprise dans le chapitre I-3.1.1.
[6] *Ibid*. ; Lopez-Garcia P. *et al*. (2017). *Op. cit.*

que leur cohabitation récente est le résultat d'une endosymbiose[1]. Il a fallu attendre l'usage de l'ARN ribosomal, par Woese et son équipe[2], pour prouver que les gènes cytoplasmiques et les gènes nucléaires dérivent de lignées génomiques phylogénétiquement distinctes, avant la formation de la cellule eucaryote, pour prouver l'origine symbiotique des organites[3].

Aujourd'hui encore, plusieurs modèles de l'origine de la mitochondrie symbiogénique s'opposent et leur désaccord concerne essentiellement la transition du premier ancêtre commun des eucaryotes jusqu'au dernier ancêtre commun ou LECA[4]. Aucune des hypothèses proposées ne permet de résoudre les problèmes concernant la chronologie de l'apparition des organites cellulaires[5]. Un des modèles les plus connus est le modèle d'une origine précoce. Il propose un hôte archée anaérobie dépendant de l'hydrogène associé à une α-protéobactérie symbiotique qui respire et produit de l'hydrogène, l'association est basée sur une syntrophie métabolique et la mitochondrie et l'eucaryote sont contemporains[6]. Ce modèle s'oppose au modèle d'origine tardive selon lequel la mitochondrie a été acquise par une cellule eucaryote par un mécanisme de phagotrophie par endocytose[7].

La symbiose est, cependant, considérée comme une, voire *la*, source de l'innovation évolutionnaire et *le* mode de vie eucaryote : l'origine des organismes n'est pas unique et les symbiontes doivent être « honorés »[8] : les associations symbiotiques forment de nouvelles organisations de vie. La spéciation symbiotique est un mécanisme évolutif clé pour l'acquisition de nouvelles capacités et diriger l'évolution de nouvelles formes de vie[9]. La théorie symbiogénique de l'évolution repose sur les principes darwiniens auxquels sont associés cinq nouveaux principes[10] qui sont : le concept de symbiose, la symbiogenèse comme mécanisme évolutif, la théorie endosymbiotique en série, le transfert horizontal de gènes et autres recombinaisons génétiques, et les changements épigénétiques.

[1] Gray M.W. et Doolittle W.F. (1982). Has the endosymbiont hypothesis been proven?
[2] Yang D. *et al*. (1985). Mitochondrial origins.
[3] Sapp J. (1994). *Op. cit.* ; Archibald J. (2014). *One plus one equals one: symbiosis and the evolution of complex life*.
[4] Gray M. W. (2017). Lynn Margulis and the endosymbiont hypothesis: 50 years later.
[5] Aanen D.K. et Eggleton P. (2017). Symbiogenesis: Beyond the endosymbiosis theory?; Lopez-Garcia P. *et al*. (2017). Symbiosis in eukaryotic evolution ; Zachar I. et Szathmary E. (2017). Breath-giving cooperation: critical review of origin of mitochondria hypotheses.
[6] Martin W. et Müller M. (1998). The hydrogen hypothesis for the first eukaryote. ; Gray M. W. (2017). *Op. cit.*
[7] Cavalier- Smith, T. (1987). The simultaneous symbiotic origin of mitochondria, chloroplasts, and microbodies. ; Gray M. W. (2017). *Op. cit.*
[8] Xu J. et Gordon J.I. (2003). Honor thy symbionts.
[9] Gilbert S. F. (2014 a). Symbiosis as the way of eukaryotic life: the dependent co-origination of the body ; Aanen D.K. et Eggleton P. (2017). *Op. cit.*
[10] Carrapiço F. (2015). *Op. cit.*

Nous assistons depuis deux décennies à une explosion de données nouvelles grâce à l'évolution de la biologie moléculaire et le développement des techniques « omiques ». La combinaison de la biologie moléculaire à la biochimie a permis le développement de nouveaux champs disciplinaires tels que la métabolomique, la protéomique, la glycomique. Les interactions symbiotiques sont étudiées par de nombreuses disciplines biologiques comme la microbiologie cellulaire, la bactériologie moléculaire, l'écologie microbienne, la biologie des systèmes, la biologie évolutionnaire, la biologie développementale, la biologie comparative, l'anthropologie, la nutrition humaine. Les études sur des animaux modèles associées à la gnotobiologie [1], permettent une meilleure connaissance des réactions élémentaires entre l'hôte et ses symbiontes. Les interactions symbiotiques sont également étudiées par, et servent même de modèles pour, des disciplines non biologiques comme l'ingénierie des systèmes, l'ingénierie environnementale, les mathématiques, l'écologie, l'économie, et même le management des affaires[2].

La relation symbiotique mutualiste des bactéries avec leur hôte est confirmée. L'ubiquité des interactions et dépendances des organismes microbiologiques avec les organismes macrobiologiques est établie. La plupart des plantes et animaux reposent sur leurs alliances avec leurs microbes. Les interactions symbiotiques jouent un rôle central, non seulement dans l'évolution des organismes vivants, mais également dans le modelage de leur environnement[3].

Chez l'humain, les avancées de la biologie moléculaire et le développement du séquençage génétique [4] ont permis de s'affranchir progressivement des limites et des difficultés techniques de la culture anaérobie qui étaient un frein à l'établissement de la composition des communautés bactériennes intestinales. Mais rapidement, la métagénomique, présentée comme la solution permettant de réaliser des inventaires fonctionnels des bactéries résidant dans le colon, a été dépassée par son propre succès. Le catalogue extensif des gènes bactériens associés à l'intestin humain contient souvent des données fragmentaires : de nombreux gènes ou séquences génétiques ne sont pas identifiés et restent non attribués à des genres ou espèces bactériennes. Un renouveau des techniques de culture, et en particulier le développement de techniques mimant les milieux naturels bactériens et multipliant les

[1] Gnotobiologie : étude des relations entre symbiontes et hôte dans un univers à environnement microbiologique contrôlé.
[2] Xu J. et Gordon J.I. (2003). *Op. Cit.*
[3] McFall Ngai M.J. (2015). Giving microbes their due – animal life in a microbially dominant world.
[4] Weissenbach J. et Sghir A. (2016). Microbiotes et métagénomique.

conditions de culture, a donné la culturomique[1] microbienne qui, en complément avec la métagénomique, permet de nouvelles descriptions bactériennes grâce à la taxogénomique[2].

Les bactéries présentent un rôle bénéfique sur l'homéostasie de l'organisme hôte en influençant sa physiologie et son développement. Elles soutiennent, métaboliquement, les organismes supérieurs et leur permettent d'accéder à de nouvelles niches environnementales. Les bactéries assistent les organismes hôtes, participent au contrôle des dépenses énergétiques, aident à l'accessibilité nutritionnelle et apportent une adaptabilité plus rapide aux fluctuations environnementales. Les bactéries symbiotiques convertissent les substrats, diététiques ou dérivés de l'hôte, en métabolites qui fournissent énergie et nutriments. Les métabolites microbiens sont incorporés au métabolome[3] de l'hôte. Ils interfèrent avec le métabolisme de l'hôte, influencent des fonctions homéostatiques, trophiques, immunitaires et même neurologiques. Les bactéries symbiotiques participent au modelage morphologique et à l'organogenèse de l'hôte. Elles contrôlent la régénération et la vascularisation tissulaires, la trophicité, la perméabilité et la motricité intestinales. Les bactéries symbiotiques participent à la maturité immunitaire en contrôlant la différenciation des cellules immunitaires, leur activation et leur métabolisme et en régulant la production des médiateurs immunitaires. Les bactéries miment certaines molécules de l'hôte et interfèrent dans la synthèse de certains métabolites, hormones et neurotransmetteurs de l'hôte. Elles influencent la connectivité synaptique, le développement de certaines régions cérébrales, de certaines perceptions, et le comportement de l'organisme hôte. Les bactéries et leurs métabolites modulent également l'expression génique de l'hôte. Leurs capacités d'ingénierie génétique leur permettent de faire partie intégrante de la boîte à outils épigénétiques de l'hôte et d'influencer à court et à long terme son histoire évolutionnaire[4].

Aujourd'hui, cent quarante ans après la première définition de la symbiose, les bactéries sont considérées comme partenaire essentiel à l'évolution, mais également à la santé de l'humain, à tel point que la prescription médicale de bactéries vivantes est devenue une pratique courante pour le traitement et même la prévention de certaines affections. L'utilisation des probiotiques, ces micro-organismes vivants spécifiques qui exercent des

[1] Lagier J.C. et Raoult D. (2016). Culturomics: a method to study human gut microbiota.
[2] *Ibid*.
[3] Ensemble des métabolites primaires et secondaires participant au métabolisme général de l'organisme.
[4] Xu J. et Gordon J.I. (2003). *Op. Cit.*; McFall Ngai M.J. (2008).; Are biologists in 'future shock'? Symbiosis integrates biology across domains. ; Gilbert S.F. *et al*. (2012). A symbiotic view of life: we have never been individuals. ; Sommer F. et Bäckhed F. (2013). The gut microbiota—masters of host development and physiology. ; Kohl K.D. et Carey H.V. (2016). A place for host–microbe symbiosis in the comparative physiologist's toolbox.

effets positifs sur la santé, est réglementée par l'organisation mondiale de la santé et l'organisation des nations unies pour l'alimentation et l'agriculture[1]

2- La révolution du microbiote en médecine

Nous présentons ici, l'évolution du point de vue médical sur la symbiose bactérienne chez l'humain et sa transformation progressive en véritable enjeu de santé publique.

La considération médicale du rôle potentiellement bénéfique des bactéries a dû s'affranchir de deux assertions particulièrement tenaces : La théorie des germes de Pasteur[2] qualifiant les germes d'organismes vivants capables de transmettre des maladies et causer la mort ; et le postulat dogmatique « un germe, une maladie » de Koch, selon lequel chaque maladie infectieuse est causée par une espèce bactérienne distincte et stable[3].

Les bactéries ont, pendant longtemps, gardé cette connotation négative d'ennemi de l'humanité[4]. La bactériologie est restée malgré tout subordonnée, pendant longtemps, à un seul but : sauver des vies et réduire la souffrance humaine[5]. Le dogme de l'asepsie du tissu animal normal a, longtemps, expliqué les germes qui apparaissent dans les liquides biologiques par des erreurs de manipulation lors du prélèvement.

Aujourd'hui, aux dernières estimations, le corps humain, toutes localisations confondues, contient environ 3,8. 10^{13} bactéries[6]. La population microbienne hébergée par l'intestin humain, autrefois appelée flore intestinale, porte, actuellement, le nom de microbiote intestinal[7]. Elle est essentiellement composée de bactéries. Le microbiote intestinal comprend également des virus, des archées et des eucaryotes. Parmi les eucaryotes, on observe des protistes, animaux et végétaux, et des champignons. La composition des

[1] Rapport de la consultation mixte d'experts FAO/OMS sur l'évaluation des propriétés sanitaires et nutritionnelles des probiotiques dans les aliments, y compris le lait en poudre contenant des bactéries lactiques vivantes. Argentine 2001. http://www.fao.org/3/a-y6398f.pdf

[2] Raichvarg D. (1987). Vers la compréhension des êtres infiniment petits - histoire du concept de microbe- in Giordan A. *Histoire de la biologie*.

[3] Strick J.(1999). Evolution of microbiology as seen in the textbooks of Edwin O. Jordan and William H. Park : Bien qu'il ait permis l'éradication de nombreuses épidémies infectieuses, le postulat de Koch a été responsable d'un retard considérable pour la recherche bactérienne et la bactériologie en rapport avec un déni de la variabilité des bactéries et la possibilité des porteurs sains. Il a fallu attendre le décès de Koch en 1910, pour que des bactériologistes commencent à publier leurs observations sur la variabilité bactérienne ; et il a fallu attendre encore 1927 pour que le phénomène soit enfin reconnu par la communauté scientifique.

[4] Nicolle C. (1939). *Destin des maladies infectieuses*. Leçons du Collège de France.

[5] *Ibid* : Les microbes sont définis par les symptômes et les maladies qu'ils occasionnent. Ce sont des « ennemis qui rodent autour de nous ; sans cesse, ils nous menacent et nous attaquent ». Pour Nicolle, les bactéries sont « des forces mauvaises », « un ennemi commun », « une troupe microbienne » contre lesquels les humains doivent s'unifier fraternellement. Les bactéries ne sont pas étudiées pour elles mêmes, leur connaissance est juste nécessaire pour mieux les contrer comme on se renseignerait sur un ennemi avant de lui faire la guerre.

[6] Sender R. *et al*. (2016). Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body.

[7] Le microbiote bactérien intestinal sera exposé avec plus de détails dans le chapitre I-1 Localiser la symbiose.

populations eucaryotes est étudiée de manière relativement récente[1]. Les recherches portant sur le rôle et l'effet du microbiote intestinal concernent en général les populations bactériennes.

L'intérêt pour le microbiote en matière de santé et de maladie est récent. Cela est dû, essentiellement, à la résolution, assez récente, de certaines difficultés techniques d'étude et de recherche. Cette prise de conscience est en rapport avec les avancées de la connaissance des relations cellulaires et moléculaires entre l'hôte et son microbiote mais, également et surtout, en rapport avec la découverte de l'association des modifications de la composition bactérienne intestinale avec des troubles pathologiques. La composition des communautés bactériennes du microbiote semble présenter un équilibre qui dépend à la fois des conditions de l'hôte, de l'environnement et des espèces mêmes qui composent le microbiote. L'interaction symbiotique optimale entre un hôte et son microbiote est déterminée par un état d'eubiose qui détermine un équilibre symbiotique et des relations harmonieuses. La perturbation de cet équilibre détermine une dysbiose. Il s'agit d'un désordre écologique d'une ou plusieurs communautés bactériennes correspondant à une mauvaise adaptation à l'hôte. La dysbiose peut être en rapport avec la compétition au sein de la population microbienne ou en rapport avec les conditions particulières de l'hôte. Elle détermine une perturbation de l'interaction symbiotique et une apparition de troubles locaux et systémiques.

Les limites entre les états d'équilibre et de déséquilibre sont floues[2]. La composition optimale varie d'un individu à l'autre. De nombreuses espèces bactériennes peuvent avoir une action bénéfique ou agressive en fonction des conditions locales. Il n'est pas clair si la perte d'équilibre est cause ou conséquence et, souvent, la dysbiose est considérée comme étant les deux à la fois : la cause et la conséquence des perturbations locales et systémiques de l'organisme hôte[3].

La dysbiose est impliquée dans de nombreuses pathologies aussi bien locales, digestives, que systémiques, touchant des organes à distance. Elle est impliquée dans des mécanismes immunitaires, inflammatoires ou métaboliques[4]. Le déséquilibre symbiotique est impliqué dans le syndrome de l'intestin irritable, mais également dans la pathologie infectieuse comme la diarrhée aiguë d'origine bactérienne. Dans certaines circonstances une translocation bactérienne à travers l'épithélium intestinal peut occasionner une septicémie et

[1] Lagier J.C. *et al.* (2012). Human gut microbiota: repertoire and variations.; Gouba N. *et al.* (2013). Plant and fungal diversity in gut microbiota as revealed by molecular and culture investigations.
[2] Dodet B. (2016). Les enjeux médicaux et sociétaux du microbiote.
[3] Lamas B. *et al.* (2016). CARD9 et colite: un pont entre dysbiose et immunité.
[4] Muszer M. *et al.* (2015). Human microbiome: when a friend becomes an enemy.

une défaillance multiviscérale[1]. Les troubles métaboliques et dysimmunitaires sont impliqués dans l'obésité[2], la pathologie diabétique[3] et certaines pathologies cardiovasculaires[4]. La perturbation de l'immunité est impliquée dans l'intolérance au gluten[5] et dans certaines pathologies auto-immunes hépatiques[6] comme la cirrhose biliaire primitive, la cholangite sclérosante et l'hépatite auto-immune. Les phénomènes d'atopie et d'allergies sont également liés au déséquilibre[7] symbiotique occasionnant un trouble de la maturité du système immunitaire. La pathologie inflammatoire liée à la dysbiose[8] concerne les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin[9], des lésions hépatiques et la pathologie tumorale[10] (par l'initiation de la production de certains métabolites cancérigènes, cocarcinogènes ou pro-carcinogènes). Les pathologies neuropsychiatriques sont liées à des troubles à la fois métaboliques, inflammatoires et immunitaires: la dysbiose est associée à une altération de la réponse au stress, des troubles de l'humeur et du comportement, la dépression, des troubles du spectre autistique, et des pathologies dégénératives neurologiques comme la maladie de Parkinson et la maladie d'Alzheimer[11].

Les avancées de la gnotobiologie, associées aux connaissances des interactions moléculaires entre bactéries et organisme hôte, ont permis de lier certaines pathologies ou dysfonctionnement au déséquilibre symbiotique. En plus de la métagénomique quantitative qui permet la caractérisation de la structuration du microbiote et de sa perturbation dans les pathologies, la métagénomique fonctionnelle, grâce à son identification des fonctions du microbiote, permet une approche ciblée pour l'explication des pathologies et la proposition de nouvelles pistes thérapeutiques. Le microbiote devient un outil de diagnostic, de traitement et même de pronostic : l'analyse du métagénome permet la surveillance de certaines maladies et de leur évolution : le suivi longitudinal du microbiote permet de déterminer des prédicteurs

[1] Guarner F. et Malagelda J.R. (2003). Gut flora in health and disease.
[2] Sanz Y. *et al*. (2008). Insights into the roles of gut microbes in obesity.
[3] Vaarla O. *et al*. (2008). The "perfect storm" for type 1 diabetes: the complex interplay between intestinal microbiota, gut permeability, and mucosal immunity.
[4] Muszer M. *et al*. (2015). *Op. cit.*
[5] Visser J. *et al*. (2009). Tight junctions, intestinal permeability, and autoimmunity.
[6] Son G. *et al*. (2010). Contribution of gut bacteria to liver pathobiology.
[7] Wexler H.M. (2007). Bacteroides: the good, the bad, and the nitty-gritty.; Muszer M. *et al*. (2015). *Op. cit.*
[8] Guarner F. et Malagelda J.R. (2003). *Op. cit.*
[9] Peterson D.A. *et al*. (2008). Metagenomic approaches for defining the pathogenesis of inflammatory bowel diseases.
[10] Mager D.L. (2006). Bacteria and cancer: cause, coincidence or cure? A review.
[11] Muszer M. *et al*. (2015). *Op. cit*.; Dinan T.G. et Cryan J.F. (2017 a). Gut instincts: microbiota as a key regulator of brain development, ageing and neurodegeneration. ; Main B.S. et Minter M.R. (2017). Microbial Immuno-Communication in Neurodegenerative Diseases.

d'apparition ou d'aggravation de maladies chroniques et permet également une stratification des patients répondeurs ou non répondeurs aux traitements[1].

L'homme microbiotique[2] introduit de nouvelles approches de la santé et de la maladie. Le microbiote ne comporte pas de risque pathogène, bien au contraire. Une écologie microbienne équilibrée permet un état de santé et les composants du microbiote traitent et restaurent nombre de conditions pathologiques.

Aujourd'hui, le microbiote digestif humain est devenu un nouveau paradigme de santé publique. Le microbiote présente de nouveaux enjeux contemporains de santé ayant des retombées biomédicales mais également sociales et économiques. Le microbiote est devenu la cible d'une modulation fonctionnelle. La nutrition a un nouveau rôle : celui du contrôle écologique du microbiote à visée préventive et curative.

Dans le but d'instaurer et maintenir l'eubiose, des régimes alimentaires personnalisés voient le jour. Des prébiotiques, sous forme de fibres, servent de substrat pour les bactéries intestinales. Des compléments alimentaires, des aliments fonctionnels, des aliments santé ou des alicaments sont proposés dans le cadre d'une politique nutritionnelle de santé publique visant à moduler le microbiote. Le citoyen consommateur est impliqué dans un investissement personnel et collectif visant à protéger le microbiote. Les enjeux sont économiques, sociaux et éthiques[3].

Ces dernières années, l'usage thérapeutique de certaines lignées de bactéries symbiotiques ou probiotiques ne vise plus la restauration de l'écologie bactérienne en soi mais cherche à cibler les mécanismes moléculaires spécifiques défectueux pour restaurer l'homéostasie immunitaire et métabolique de l'organisme[4]. Les possibilités thérapeutiques, par les probiotiques, sont étendues à la prévention de certaines pathologies et à des politiques alimentaires soulevant de nouvelles réflexions concernant l'autonomie, la liberté, l'équité et l'auto-détermination[5]. Le microbiote est désormais une source de médicaments et d'adjuvants thérapeutiques. La métagénomique fonctionnelle permet de définir de nouvelles cibles de nouvelles molécules. Le microbiote est également une source de produits biothérapeutiques

[1] Blottière H.M. et Doré J. (2016). Impact des nouveaux outils de métagénomique sur notre connaissance du microbiote intestinal et de son rôle en santé humaine-Enjeux diagnostiques et thérapeutiques. ; Doré J. *et al.* (2017). Microbiote intestinal: qu'en attendre au plan physiologique et thérapeutique?
[2] Dodet B. (2016). *Op. cit.*
[3] *Ibid.*
[4] Amar J. *et al*. (2011). Intestinal mucosal adherence and translocation of commensal bacteria at the early onset of type 2 diabetes: molecular mechanisms and probiotic treatment. ; Guarner F. et Malagelda J.R. (2003). *Op. cit.*
[5] Baty V. *et al*. (2014). Gut health in the era of the human gut microbiota: from metaphor to biovalue.

vivants allant des probiotiques (première génération, souches pures, cocktails) dont la réglementation et le statut entre aliment et médicament restent assez flous, jusqu'au transfert et greffe de microbiote[1]. La considération du microbiote comme organe transplantable pose, à elle seule, nombre de problèmes juridiques, éthiques, sociaux et psychologiques[2]. Elle nécessite un encadrement juridique du transplant et sa caractérisation comme tissu, médicament ou substrat. Elle implique des modifications dans le code de santé publique, et des règles de standardisation, d'unification et de sécurisation de la transplantation. Le don de microbiote impose une instauration de règles en matière de propriétés, de confidentialité et d'utilisation des données à partir des banques de stockage.

Les politiques de prévention prônent des campagnes d'information, de sensibilisation et d'éducation visant à promouvoir l'importance des populations bactériennes digestives, le besoin de les protéger par une alimentation adéquate, voire à l'importance de réserver des échantillons personnels dans des banques spécifiquement dédiées pour les utiliser en cas de besoin (de transplantation)[3].

La manipulation du microbiote amène de nouvelles représentations du corps et une imposition de l'image du « corps digestif » avec « une réhabilitation des intestins et du pouvoir du ventre »[4]. Le microbiote prend un caractère personnifié avec un rôle et des fonctions, auquel il faut faire du bien par l'alimentation. Les conséquences sont l'émergence de nouvelles représentations du corps avec un redéploiement symbolique de l'intériorité et de la continuité soi/non-soi, ainsi qu'une perturbation de l'approche anthropologique face aux excréments[5].

Une plateforme appelée « Microbiote Intestinal pour la santé » a été lancée en 2012 par la section Microbiote Intestinal et Santé de la Société Européenne de Neurogastroentérologie et de Motilité[6]. Son objectif est de « diffuser les connaissances et encourager le débat sur le microbiote intestinal ». Le « but principal est de faire prendre conscience et de susciter l'intérêt pour la communauté bactérienne et son importance pour

[1] Doré J. *et al*. (2017). *Op. cit.*
[2] Baty V. *et al*. (2014). *Op. cit.*; Dodet B. (2016). *Op. cit.* ; Lagier J.C. et Raoult D. (2016). *Op. cit.* ; Doré J. *et al*. (2017). *Op. cit.*
[3] Baty V. *et al*. (2014). *Op. cit.*
[4] Durif-Bruckert C. (2016). Microbiote intestinal et émergence de nouvelles représentations du corps- Une approche psychosociale.
[5] *Ibid*.
[6] http://www.gutmicrobiotaforhealth.com/fr/accueil/

notre santé et qualité de vie, aussi bien parmi les communautés scientifiques et médicales qu'au sein de la société en général »[1].

Notre travail, porte essentiellement sur le microbiote intestinal humain et concerne la discussion de concepts philosophiques généraux de la biologie, à travers l'analyse philosophique de la relation symbiotique entre le microbiote et l'organisme hôte.

Bien que notre recherche ne porte pas sur les aspects de politique de santé et en particulier de santé digestive, qui soulèvent surtout des questions d'anthropologie nutritionnelle, d'éthique alimentaire et d'identité du genre humain[2], notre analyse permet, cependant d'éclairer d'un jour nouveau la relation symbiotique, ce qui ne manquera pas d'avoir un impact sur les perspectives biologiques et médicales du microbiote.

3- Notre proposition

3- 1- Problématique

Pratiquement tous les domaines de la philosophie de la biologie sont touchés par la relation symbiotique. La symbiose est le plus souvent traitée comme un exemple pour appuyer ou infirmer une conception particulière. Mais, il semblerait que la plupart des approches prennent la symbiose pour un fait établi. Les questions tournent autour de qu'est ce que la symbiose? Qu'est ce que le symbionte ? Comment considérer le symbionte par rapport à l'organisme hôte ? Comment considérer le système symbiotique ? Les discussions s'enferment dans un même cercle dominé par l'unité symbiotique, sa complexité et son homogénéité; touchant essentiellement les concepts d'organismalité, d'individualité, d'intégration et d'identité. Les débats restent, souvent, partiellement résolus et les discussions sont rarement abouties. Par conséquent, de nouvelles classifications et de nouveaux concepts sont sans cesse proposés pour couvrir toute l'étendue et la diversité amenées par la relation symbiotique. Les nouveautés proposées sont le plus souvent des nuances ou des exceptions des anciens concepts qui ont déjà montré leur insuffisance explicative.

La relation symbiotique semble être l'élément qui remet en question les conceptions passées et qui impose la recherche de nouvelles approches et explications permettant d'intégrer la symbiose dans une conception complexe à plusieurs dimensions. Mais, il n'y a pas eu d'approche de la relation symbiotique en tant que telle, de son établissement et son évolution. Il n'y a pas eu d'approche philosophique analysant comment et pourquoi des

[1] *Ibid*.
[2] Benezra A. *et al*. (2012). Anthropology of microbes. ; Baty V. *et al.* (2014). *Op. cit.*

organismes indépendants sont devenus, à un moment, tolérants les uns envers les autres, se sont associés et sont devenus plus ou moins dépendants les uns des autres.

Ce type d'approche doit tenir compte de la dynamique de la relation et de sa temporalité. C'est un processus multidimensionnel qui touche plusieurs niveaux d'organisation et qui évolue dans le temps des espèces et des individus. C'est une approche qui doit donc tenir compte de l'aspect évolutionnaire de la relation et également des processus cellulaires et moléculaires sous-jacents pour pouvoir répondre aux questions du comment et du pourquoi.

Cette approche doit résoudre deux types de difficultés méthodologiques :

La première difficulté est liée au fait que la pléthore d'informations nouvelles, plus précises et plus détaillées, amenées par le développement des techniques d'investigation microbienne, concernant le rôle de la symbiose dans le fonctionnement et le développement des organismes, manque de synthèse. Cette connaissance reste souvent dispersée et surtout confinée à des cercles scientifiques ultra-spécialisés : à chaque niveau, à chaque organisation, et à chaque domaine de la vie, correspondent plusieurs disciplines scientifiques, chacune travaillant avec ses propres pratiques et ses propres théories et, le plus souvent, de manière isolée et indépendante. Par ailleurs, certaines équipes de recherche travaillent, préférentiellement, sur des symbioses spécifiques, mais généralement, ces dernières, ne servent de modèle que pour une relation particulière rendant la possibilité de généralisation souvent délicate.

La seconde difficulté réside dans l'absence de concordance entre les explications biologiques des phénomènes évolutionnaires et développementaux, déterminées par les apports de la connaissance à un niveau moléculaire et cellulaire, et la connaissance des niveaux organismiques et populationnel. Un chaînon manque à la conception du vivant pour relier les niveaux moléculaires et organismiques. Un maillon qui permet d'expliquer les phénomènes d'émergence et de contingence observés et qui limitent la validité des concepts et des processus explicatifs.

3- 2- Notre travail

L'originalité de notre étude tient dans le fait de partir des traitements scientifiques récents de la relation symbiotique pour en proposer une analyse philosophique en y apportant un point de vue différent basé sur l'histoire évolutionnaire. Nous réalisons une synthèse critique des différentes études de la symbiose dans différentes disciplines, à la recherche d'un dénominateur commun capable d'unifier toute cette connaissance et raccorder par la relation

symbiotique les différents niveaux hiérarchiques et les domaines du vivant. En prouvant que la bactérie symbiotique est l'élément qui manque aux différentes approches, nous apportons une nouvelle conception du vivant.

Pour analyser la relation symbiotique, nous montrons que l'ubiquité de la symbiose et la difficulté de la modélisation d'une relation dynamique et évolutive, nous imposent de choisir un angle particulier qui nous permet d'aborder la relation dans tous ses rapports et ses dimensions les plus complexes. Nous choisissons de considérer un caractère particulier, commun à la majorité des symbioses depuis les débuts de la vie sur Terre : nous optons pour le métabolisme syntrophique comme base de notre analyse ; et la symbiose nutritionnelle, et en particulier la symbiose intestinale bactérienne chez l'humain, comme fil conducteur du travail. Parmi les différents éléments du microbiote intestinal, le microbiote bactérien est le plus documenté et le plus étudié : alors que l'étude de la relation symbiotique avec les autres éléments viraux, archées et eucaryotes est encore à ses débuts[1], les effets intestinaux et systémiques de nombreuses populations bactériennes composant le microbiote sont déterminés depuis plusieurs décennies. La symbiose bactérienne a, en outre, l'avantage de considérer tous les niveaux hiérarchiques de l'organisation du vivant. Par ailleurs, la symbiose intestinale est l'une des plus complexes, avec le plus d'effets sur l'organisme hôte et sur l'environnement : l'intestin est un organe qui connecte le corps au monde extérieur et au microbiote, et accumule les fonctions digestive, métabolique, immunitaire, endocrine et neurologique. Il s'agit d'un organe central dans l'interaction nutritionnelle, métabolique, immunitaire et cognitive des partenaires. Cette symbiose permet d'aborder la relation à tous les niveaux organisationnels, des niveaux moléculaires aux niveaux organismiques et écologiques. Le choix de l'organisme humain est motivé par l'abondance de la documentation, le foisonnement de la recherche biomédicale sur le sujet, et la connaissance particulièrement poussée des fonctions physiologiques, métaboliques, immunitaires et neurologiques, ainsi que leurs interactions avec le microbiote, dans l'histoire développementale et évolutionnaire de l'humain.

Par la synthèse des mécanismes moléculaires et cellulaires avec l'histoire évolutionnaire, nous établissons l'interaction codéveloppementale et coévolutionnaire des partenaires, et déterminons une structuration réciproque qui débute par le métabolisme syntrophique et évolue avec le développement organisationnel vers une structuration

[1] Lagier J.C. *et al*. (2012). *Op.cit.* ; Gouba N. *et al.* (2013). *Op. cit.;* Pradeu T. (2016 b). Mutualistic viruses and the heteronomy of life.; Demonfort Nkamga V. *et al*. (2017). Archaea: essential inhabitants of the human digestive microbiota.

cognitive chez les organismes supérieurs, nous permettant de conclure à un échange symbiotique informationnel.

Notre travail se présente en trois parties. Dans la première partie nous montrons l'ubiquité de la symbiose et les problèmes de sa modélisation, et proposons de recourir à l'étude de la symbiose nutritionnelle. Dans la seconde partie, nous montrons que le microbiote intestinal est un organe d'homéostasie responsable d'une structuration métabolique qui conditionne le développement évolutionnaire de l'organisme hôte. Dans la troisième partie, nous montrons l'étendue de la structuration aux systèmes immunitaire et neurologique et démontrons l'intrication du métabolisme avec l'information pour proposer une perspective informationnelle de la symbiose et une approche informationnelle du vivant.

Partie I - Définir la symbiose

Chapitre 1 - Localiser la symbiose

Introduction

La symbiose, phénomène de vie en commun de deux organismes différents, est une forme de collaboration[1] sur un continuum allant de la coopération au conflit. Or, toute collaboration n'est pas symbiotique. Dupré et O'Malley[2] étendent la collaboration à toutes les entités biologiques[3], même celles qui ne correspondent pas aux critères classiques du vivant, comme les prions[4], les plasmides[5] et les virus[6]. Dans leur interprétation collaborative de la vie, ils n'utilisent le terme « symbiose » qu'à partir du niveau de l'organisme unicellulaire. Les auteurs montrent que les entités biologiques évoluent sur un axe continu de complexité et d'indépendance et qu'il n'est pas évident de mettre une limite claire à ce qui peut être considéré comme organisme. Le problème se pose, en particulier, pour certaines symbioses anciennes où des symbiontes initialement libres et autonomes ont évolué par perte génomique vers une certaine réduction de leurs capacités métaboliques jusqu'à devenir des organites comme c'est le cas pour la mitochondrie et le chloroplaste. La symbiose bactérienne existe chez les organismes unicellulaires et multicellulaires eucaryotes, qu'ils soient du règne animal ou végétal. Elle existe également chez les procaryotes.

Au cours de ce chapitre nous établissons l'ubiquité de la symbiose bactérienne[7] en présentant des exemples chez tous les règnes et à tous les niveaux d'organisation. Nous

[1] Le terme de collaboration est utilisé par Dupré et O'Malley pour traduire le continuum entre coopération et conflit dans les interactions métaboliques, mais il est également utilisé par Eberl pour traduire le continuum entre coopération et conflit dans les interactions immunitaires. Nous décidons d'utiliser le terme pour parler de la relation symbiotique en général pour toujours rappeler que le mutualisme n'en est qu'une facette dépendant du contexte. (Dupré J. et O'Malley M.A. (2009).Varieties of living things: life at the intersection of lineage and metabolism. ; Eberl G. (2010). Eberl G. (2010). A new vision of immunity: homeostasis of the superorganism.)

[2] Dupré J. et O'Malley M.A. (2009). *Op. cit.* ;

[3] Toutes les entités biologiques 'connues' : une grande partie du monde microbien est constituée d'une «matière noire » dont l'exploration pourrait conduire à la découverte de nouvelles entités et de nouvelles formes de collaboration. (Bernard G. (2018). *et al.* Microbial dark matter investigations: how microbial studies transform biological knowledge and empirically sketch a logic of scientific discovery.)

[4] Les prions sont des protéines de repliement anormal, capables de se répliquer en imposant leur conformation à des protéines par ailleurs normales.

[5] Les plasmides sont des molécules d'ADN distinctes de l'ADN chromosomique, capables de réplication autonome et non essentielles à la survie de la cellule.

[6] Le mutualisme de certains virus avec l'organisme qui les héberge n'est pas considéré comme symbiotique en raison de leur absence d'autonomie.

[7] Nous avons décidé de présenter toutes les collaborations bactériennes pour bien insister sur l'omniprésence de la bactérie et de son rôle à tous les niveaux de l'organisation biologique, mais nous ne considérons la

détaillons particulièrement les caractéristiques de la symbiose bactérienne intestinale chez l'humain. Nous terminons le chapitre par la conséquence essentielle de l'ubiquité et de la diversité de la symbiose : la multiplicité conceptuelle du système symbiotique.

1. 1. Les bactéries collaborent avec toutes les entités biologiques

1. 1. 1. Les prions

Les prions apportent une adaptabilité plus importante à leur hôte grâce à l'augmentation de la variation protéique. Ils permettent de promouvoir certaines capacités infectieuses bactériennes : l'équipe de Watarai[1] a montré que l'interaction de *Brucella abortus virB* avec la protéine du prion cellulaire permet l'internalisation et la réplication de la bactérie dans les vacuoles du macrophage. L'interaction entre le prion et la bactérie induit un signal de transduction qui contribue à l'infection par la *Brucella*.

1. 1. 2. Les plasmides

Les plasmides sont des molécules d'ADN libres qui, en dépit d'un certain coût en matière de fitness, confèrent aux bactéries des avantages adaptatifs à leur environnement[2]. Il s'agit le plus souvent d'une résistance aux antibiotiques et aux métaux lourds, et d'une influence de la fertilité sexuelle des bactéries. Une étude récente[3] a développé un modèle explorant la stabilité de la relation entre plasmide et bactérie a montré qu'une évolution compensatoire par des mutations, essentiellement au niveau du plasmide, permet une association plus pérenne à long terme. Cette évolution est marquée par l'amélioration du coût inhérent à la présence du plasmide dans la bactérie aux dépens de la transmission infectieuse. Elle permet la prévention de l'évolution vers des plasmides hautement conjugatifs[4].

---

collaboration comme symbiotique que chez les organismes 'conventionnels' pour rester en adéquation avec la définition de De Bary.

[1] Watarai M. *et al*. (2003). Cellular prion protein promotes Brucella infection into macrophages.

[2] Ces avantages sont le plus souvent liés à un environnement particulier. En général, les bactéries porteuses de plasmides sont souvent désavantagées par rapport aux bactéries sans plasmides ce qui conduit à l'extinction des plasmides de la population bactérienne concernée. Hall J.P. *et al*. (2017). The evolution of plasmid stability: Are infectious transmission and compensatory evolution competing evolutionary trajectories?

[3] *Ibid.*

[4] Plasmide conjugatif : contient des gènes de transfert qui le rendent apte à passer d'une cellule bactérienne à l'autre par conjugaison.

1. 1. 3. Les virus

Aujourd'hui, on parle du vibrobiote et du virome comme parties importantes du microbiote et du microbiome, même si leur importance en ce qui concerne leur poids ou leur proportion n'est pas encore déterminée[1]. Les virus mutualistes sont des virus qui peuvent avoir un effet sur le développement de l'hôte (ou de l'espèce[2]), ou un effet sur sa protection, ou sur sa capacité de résistance ou d'invasion[3]. C'est le cas des bactériophages lysogéniques : la lysogénie[4] est une stratégie des phages pour maintenir leur infection dans la bactérie. Cette stratégie a, par la suite, évolué conférant à la bactérie certains avantages encodés par les phages comme la virulence et la résistance à la prédation[5]. Dans certaines symbioses multiples, l'avantage fourni par le phage à sa bactérie permet à cette dernière de se maintenir en tant que symbionte dans son propre organisme hôte et participer à sa protection contre d'éventuels pathogènes. C'est le cas du bactériophage associé à *Wolbachia* et qui protège la symbiose de *Wolbachia* avec la punaise contre des parasites communs[6]. Dans d'autres cas, la coopération avec les phages permet aux bactéries d'établir et maintenir leur domination sur certaines niches par rapport à d'autres lignées bactériennes de fonctions métaboliques similaires[7].

La coopération entre bactéries et entités biologiques non cellulaires permet de fournir à ces entités le milieu nécessaire à la multiplication et à la synthèse par une 'exploitation' des moyens métaboliques bactériens ; et permet de fournir aux bactéries une adaptabilité importante grâce à la variation protéique ou à l'apport génétique des éléments.

[1] Pradeu T. (2016 b). Op. cit.
[2] Les espèces sont influencées par des associations anciennes : c'est le cas de la placentation des mammifères
[3] Le génome des guêpes parasitoïdes comprend des éléments de génome viral (le plus souvent bracovirus ou ichnovirus) ce qui permet aux œufs de se développer en contrant le système immunitaire de la larve parasitée. Roossinck M.J. (2011). The good viruses: viral mutualistic symbioses.
[4] Lysogénie : le virus incorpore son matériel génétique dans le génome de la bactérie infectée, sans la tuer. Il profite de la machinerie cellulaire pour exprimer ses propres gènes. Il peut être transmis à la descendance de la bactérie par simple duplication du génome bactérien (avec le sien). On parle de virus lysogène par opposition au virus lytique. Tous les virus lysogènes ne sont pas mutualistes.
[5] Brüssow H. (2007). Bacteria between protists and phages: from antipredation strategies to the evolution of pathogenicity.
[6] Oliver K.M. *et al*. (2009). Bacteriophages encode factors required for protection in a symbiotic mutualism.
[7] Duerkop B.A. *et al*. (2012). A composite bacteriophage alters colonization by an intestinal commensal bacterium.

1. 1. 4. Les procaryotes

Certaines symbioses, anciennes, entre procaryotes[1], ont abouti à la fusion des deux partenaires et à l'émergence d'une cellule nouvelle[2]. La symbiogenèse est l'apparition de nouvelles caractéristiques, de nouveaux tissus, de nouveaux organes ou de nouvelles physiologies résultant d'associations symbiotiques prolongées [3] . La théorie de « l'endosymbiose en série », (Serial Endosymbiotic Theory)[4], proposée par Margulis, stipule que la cellule eucaryote serait apparue suite à une série de symbioses procaryotes[5].

Toutes les collaborations bactériennes ne sont pas symbiotiques. Les biofilms sont une association pluricellulaire reliée par une matrice externe, dans laquelle la communauté bactérienne partage les fonctions et le travail. Le plus souvent ce sont des communautés d'un même type bactérien avec des sous-populations de phénotypes différents. Il s'agit de l'émergence de bactéries spécialisées avec des différences d'expressions géniques sans différence de composition génétique[6]. Dans d'autres cas, ce sont des communautés différentes avec des espèces et des lignées diverses. Des conflits initiaux peuvent se résoudre par une diminution de la diversité bactérienne. Cependant, même dans une population génétiquement identique, des conflits violents peuvent survenir suite à une mutation spontanée [7] . Les différents spécialistes en biofilms utilisent les termes de coopération, division de travail, compétition, socialité[8]. Pour Clarke[9], un biofilm est une communauté dont les membres présentent autant de singularité que les arbres d'une forêt ou les habitants d'une cité. Chaque cellule développe son propre phénotype en fonction des conditions dans lesquelles elle se trouve. La collaboration bactérienne dans les biofilms n'est pas considérée comme symbiotique et les biofilms sont plus considérés comme des organismes multicellulaires

[1] Nous avons choisi de traiter les collaborations des bactéries avec les archées et avec d'autres bactéries dans le même paragraphe en les considérant comme collaboration entre procaryotes. La stricte division des procaryotes en archées et bactéries n'est pas simple en raison des similitudes génétiques entre les deux groupes. Les similitudes entre archées et eucaryotes brouillent également les limites. (Bapteste E. (2009). Prokaryotic evolution and the tree of life are two different things. ; Woese, C. R. (2000). Interpreting the universal phylogenetic tree. ; Cavalier-Smith, T. (2006). Rooting the tree of life by transition analyses.)

[2] Les différentes hypothèses, concernant l'origine des eucaryotes, s'accordent sur l'association de procaryotes mais pas sur les modalités exactes de l'association et, en particulier, il n'y a pas d'accord sur la nature de l'hôte et le mode de l'internalisation (voir Introduction et chapitre I-3 Caractériser la relation symbiotique).

[3] Margulis L. (2004). *Op. cit*.

[4] *Ibid.* ; Chapman M. et Alliegro .C. (2012). *Op.cit.*

[5] Voir la discussion dans l'Introduction.

[6] Lopez D. *et al*. (2010). Biofilms.

[7] Nadell C.D. *et al*. (2009). The sociobiology of biofilms.

[8] *Ibid.* ; Lopez D. *et al*. (2010). *Op. cit.* ; Claessen D. *et al*. (2014). Bacterial solutions to multicellularity: a tale of biofilms, filaments and fruiting bodies.

[9] Clarke E. (2016 a). Levels of selection in biofilms: multispecies biofilms are not evolutionary individuals.

bactériens, voire un « métaorganisme »[1], avec une division du travail, un échange génétique, une communication, un contrôle du comportement et de la croissance des différentes communautés[2]. Mais les biofilms peuvent avoir des relations symbiotiques avec d'autres organismes : c'est le cas des microbiotes intestinaux chez les vertébrés.

1. 1. 5. Les eucaryotes

La symbiose bactérienne chez les eucaryotes est présente dans tous les règnes : les champignons, les plantes et les animaux. Elle est également présente à tous les niveaux d'organisation, aussi bien chez les unicellulaires que chez les organismes pluricellulaires les plus complexes. La complexité même des symbioses varie et on peut aussi bien trouver un seul partenaire symbiotique bactérien qu'un consortium de plusieurs communautés bactériennes diverses. Nous en présentons quelques exemples pour mettre l'accent sur la diversité des relations et la constance de l'interaction métabolique entre les partenaires.

1. 1. 5. 1. Les protistes[3]

Ces organismes unicellulaires peuvent être phototrophes, hétérotrophes (phagotrophes ou osmotrophes) ou mixotrophes combinant les 2 stratégies.

Les protistes hétérotrophes phagotrophes sont des prédateurs qui ingèrent leur nourriture par phagocytose. Cette pratique les expose au risque d'infection bactérienne qui survient lorsque les bactéries ingérées résistent à la digestion, évitent les phagosomes et persistent dans les cellules. Chez les ciliés, comme la paramécie, les bactéries symbiotiques appartiennent le plus souvent aux *Proteobacteria*. Elles forment le plus souvent des endocytobiontes[4] dans le cytoplasme ou le noyau, et s'adaptent en réduisant la taille de leur génome. Dans certains cas, ce sont des ectocytobiontes qui sont associés aux ciliés. L'avantage sélectif essentiel que ces symbioses semblent conférer à la paramécie est un phénotype tueur[5].

Les rhizopodes sont également des protistes phagotrophes qui peuvent avoir des associations symbiotiques bactériennes. C'est le cas de l'amibe du genre *Acanthamœba*

[1] Voir I-1.3. Conséquences : multiplicité dénominative et conceptuelle, en fin de ce chapitre.
[2] Dupré J. (2007). *The constituents of life.*
[3] Raven PH *et al.* (2017). *Biologie*. D'après la classification suivie par Raven et ses co-auteurs, les eucaryotes sont répartis sur six supergroupes incluant tous des protistes.
[4] L'endocytobionte est un symbionte endocellulaire, par opposition à l'ectocytobionte qui est une bactérie externe, intimement liée à la cellule. Voir 1-1.3. : Conséquences : multiplication dénominative et conceptuelle.
[5] Görtz H.D. (2006). Symbiotic associations between ciliates and prokaryotes. In *The prokaryotes.*

responsable chez l'humain d'une inflammation de la cornée. Cette amibe peut héberger des endosymbiontes bactériens tels que *Legionella, Chlamydia,* mais aussi *Pseudomonas* et *Mycobacteria,* les deux derniers semblant augmenter plus significativement la pathogénicité de l'amibe que les deux premiers. L'amibe peut être colonisée de manière concomitante par des bactéries diverses grâce à la capacité de chaque bactérie à exploiter une niche différente : *Legionella* survit dans le cytoplasme tandis que *Chlamydia* est isolée dans une vacuole[1].

Chez les diatomées, des algues unicellulaires, les cyanobactéries forment des endosymbioses. Chez *Rhopalodia gibba*, les cyanobactéries, sous formes de corps sphéroïdes intracellulaires sont responsables de la fixation de l'azote. Les bactéries semblent, cependant, ne pas ou ne plus avoir d'activité photosynthétique et donc doivent se procurer l'énergie nécessaire à la fixation de l'azote de molécules énergétiques fournies par l'hôte[2]. Les symbioses à cyanobactéries couvrent un panel étendu et ne se limitent pas aux cellules végétales. Elles peuvent infecter les thalles, les souches et les feuilles[3]. Elles n'induisent pas de formation spécialisée mais résident dans des structures de la plante appelées cavités symbiotiques qui existent également en dehors de la symbiose[4]. L'adaptation à la vie symbiotique se manifeste chez la plante par des modifications morphologiques et physiologiques avec une augmentation des hétérocystes[5] et des taux plus importants de fixation d'azote. Par ailleurs, la photosynthèse chez les cyanobactéries symbiotiques est réduite ce qui amoindrit la compétition avec l'hôte pour le dioxyde de carbone et la lumière[6].

1. 1. 5. 2. Les champignons

Nous commençons par l'exemple du lichen qui est une collaboration réussie entre un champignon, un mycobionte, et un photobionte extracellulaire qui peut être une cyanobactérie[7] ou une algue photosynthétique donnant lieu à une symbiose bipartite ; ou les deux, algue et bactérie, donnant lieu à une symbiose tripartite. Le bénéfice pour le

[1] Iovieno A. *et al.* (2010). Detection of bacterial endosymbionts in clinical Acanthamoeba isolates.
[2] Prechtl J. *et al*. (2004). Intracellular spheroid bodies of Rhopalodia gibba have nitrogen-fixing apparatus of cyanobacterial origin.
[3] Adams D.G. *et al*. (2006). *Op.cit*.
[4] Green S.J. *et al*. (2006). Succession of bacterial communities during early plant development: transition from seed to root and effect of compost amendment.
[5] Hétérocyste : cellule fixatrice d'azote qui se forme dans les filaments des cyanobactéries. La paroi épaisse limite la diffusion d'oxygène car la nitrogénase y est sensible
[6] Kneip C. *et al*. (2007). *Op. cit.*
[7] La cyanobactérie est un photo-autotrophe (utilise la lumière comme source d'énergie et le dioxyde de carbone (CO_2) comme source de carbone) et un hétérotrophe facultatif. Elle fixe l'azote et fournit l'azote et le carbone aux hôtes non photosynthétiques (Adams D.G. *et al*. (2006). Cyanobacterial-plant symbioses. In *The prokaryotes.*)

photobionte est la provision en eau et en minéraux, et la protection des prédateurs et des ultraviolets. Pour le champignon, le bénéfice est la provision de métabolites carbonés dérivant de la photosynthèse du photobionte. La cyanobactérie pourvoit également l'hôte en azote, et l'importance de la fixation moléculaire de l'azote chez ce dernier se traduit par une adaptation morphologique et physiologique. Dans les symbioses tripartites, les bactéries sont concentrées dans des zones spéciales, les *cephalodia* où elles fixent l'azote en étant protégées des hautes concentrations d'oxygène [1]. Le carbone nécessaire à la synthèse est fourni par la photosynthèse de l'algue.

Le second exemple concerne la *Gigaspora margarita* qui est une endomycorhize arbusculaire (une symbiose entre le champignon et le système racinaire de plantes qui fournit le carbone issu de la photosynthèse en échange d'eau et de nutriments), qui héberge une bactérie du genre *Burkholderia* qui lui fournit de l'azote fixé[2].

1. 1. 5. 3. Les plantes

Les végétaux ont besoin d'azote pour synthétiser leurs acides aminés, mais ils ne peuvent l'utiliser tel quel car ils ne peuvent pas le transformer en ammonium. Pour cela ils interagissent avec certaines bactéries capables de produire l'ammonium à partir de l'azote de l'air. On peut observer des symbioses différentes aussi bien physiologiquement que morphologiquement allant de communautés extracellulaires jusqu'à des interfaces adaptés dans des organes ou compartiments spécialisés.

Les *Proteobacteria* du genre *Rhizobium* et les *Actinobacteria* du genre *Frankia* forment des nodules symbiotiques spécialisés aux racines des plantes. Les *Rhizobia* sont des bactéries telluriques qui forment une symbiose avec la famille des légumineuses. Le nodule, sur la racine, est colonisé par les *Rhizobia* endosymbiotiques[3]. Le nodule est une structure complexe optimisée pour les besoins des deux partenaires. Les bactéries résident dans des vésicules, dans les cellules du parenchyme nodulaire. Chaque bactérie est entourée d'une membrane formée par la plante et qui sert d'interface d'échange entre la bactérie et le

[1] Kneip C. *et al*. (2007). Nitrogen fixation in eukaryotes–new models for symbiosis.
[2] Minerdi D. *et al*. (2001). Nitrogen fixation genes in an endosymbiotic Burkholderia.
[3] La formation du nodule est codirigée et contrôlée par les deux partenaires. La plante sécrète des flavonoïdes qui induisent la reconnaissance bactérienne et l'organogenèse nodulaire. Les *Rhizobia* libres entrent par l'épiderme racinaire des plantes et induisent la formation du nodule par la reprogrammation des cellules racinaires corticales.

cytoplasme[1]. Les bactéries puisent dans le nodule des composés énergétiques riches en carbone et fournissent, en retour, l'azote moléculaire. La séparation spatiale des bactéries dans le nodule permet d'isoler l'activité de la nitrogénase de celle de la leghémoglobine (hémoglobine des légumineuses synthétisée dans les nodules) qui fournit également l'oxygène aux bactéries sans atteinte du processus de la fixation de l'azote[2]. Seules les *Rhizobia* symbiotiques expriment la nitrogénase et sont capables de fixer l'azote.

Les *Frankia* s'associent aux angiospermes et y forment des nodules de fixation de l'azote. Ces bactéries ont une forme unique comportant trois structures dont seule la structure vésiculaire est le siège de fixation de l'azote. Contrairement aux *Rhizobia,* toutes les *Frankia* libres et symbiotiques peuvent fixer l'azote[3].

1. 1. 5. 4. Le règne animal

Les bactéries symbiotiques sont un élément fondamental de l'écologie de l'hôte. Elles participent de manière essentielle à son développement et à sa physiologie. Les bactéries peuvent, dans certains cas, servir de source alimentaire en tant que proie et, dans d'autres cas, produire des molécules nécessaires au métabolisme de l'hôte. Le potentiel métabolique de l'hôte s'étend, ainsi, grâce à une meilleure adaptabilité et une meilleure réponse aux changements environnementaux. Les bactéries intracellulaires amènent souvent des capacités métaboliques inexistantes chez l'hôte, comme la synthèse d'acides aminés essentiels, la photosynthèse ou la chimiosynthèse. La relation actuelle des animaux avec les bactéries aurait des origines très anciennes et remonterait aux premières interactions avec les protistes. Ces interactions seraient à l'origine de l'acquisition de certaines caractéristiques animales telles que la prédation et la formation des colonies[4].

1. 1. 5. 4. 1. Les invertébrés marins

Les bactéries chimio-synthétiques appartiennent essentiellement au groupe des γ-protéobactéries. Elles sont chimio-autotrophes ou méthanotrophes. Dans les deux cas, l'hôte fournit aux symbiontes l'accès au substrat et profite de la portion de carbone fixée par les

[1] Kneip C. *et al*. (2007). *Op. cit.* ; Remigi P. *et al*. (2016). Symbiosis within symbiosis: evolving nitrogen-fixing legume symbionts.
[2] Dimijian G.G. (2000). Evolving together: the biology of symbiosis, part 1 ; Kneip C. *et al*. (2007). *Op. cit.*
[3] *Ibid.*
[4] McFall-Ngai M.J. *et al*. (2013). Animals in a bacterial world, a new imperative for the life sciences.

symbiontes pour l'utiliser directement ou indirectement pour sa propre production énergétique et biosynthèse[1].

Parmi les plus anciens métazoaires, les éponges hébergent une communauté microbienne abondante et très diverse comprenant des bactéries, des archées, des micro-algues et des champignons[2]. La communauté bactérienne joue un rôle métabolique important en procurant du carbone et de l'azote moléculaire à l'hôte. La symbiose avec les bactéries est très ancienne[3]. C'est une symbiose spécifique grâce au système immunitaire qui permet à l'éponge de trier les bactéries pour n'en digérer que certaines. D'ailleurs, la fonction des macrophages actuels aurait pour origine les amœbocytes patrouilleurs de l'éponge.

Le système immunitaire plus complexe chez les cnidaires semble d'avantage contrôler les bactéries bénéfiques que se défendre contre les pathogènes invasifs[4]. L'étude de deux types de polypes, l'*Hydra vulgaris* et l'*Hydra oligactis,* montre un microbiote bactérien assez diversifié chez la première, tandis qu'un nombre limité de bactéries est observé chez la seconde, certaines bactéries sont endosymbiotiques. La spécificité des communautés bactériennes indique une pression sélective imposée sur et dans l'épithélium de l'hydre et suggère que l'épithélium sélectionne et forme sa propre communauté[5]. Les symbiontes de l'hydre, outre la protection contre certaines infections mycosiques, sont un partenaire important du développement en produisant des signaux morphogénétiques qui induisent des métamorphoses larvaires[6].

Dans certains cas, les bactéries symbiotiques forment un organe obligatoire chez l'hôte. C'est *le cas de* l'annélide *Riftia pachyptila* des cheminées hydrothermales. Ce ver géant se développe à partir d'une larve libre qui se fixe sur la roche et perd son tube digestif après avoir acquis des bactéries symbiotiques. Le tube digestif primitif se transforme en trophosome contenant les bactéries chimio-autotrophes qui se chargent de fournir, au ver, les sucres nécessaires à partir des molécules soufrées, du gaz carbonique et de l'oxygène, qu'il aura captés[7].

[1] Cavanaugh C.M. *et al*. (2006). Marine chemosynthetic symbioses. In *The prokaryotes.*
[2] Brüssow H. (2007). *Op. cit.* ; Taylor M.W. *et al*. (2007). Sponge-associated microorganisms: evolution, ecology, and biotechnological potential.
[3] Voir chapitre I-3 Caractériser la relation symbiotique.
[4] Bosch T.C. (2013). Cnidarian-microbe interactions and the origin of innate immunity in metazoans.
[5] Fraune S et Bosch T.C. (2007). Long-term maintenance of species-specific bacterial microbiota in the basal metazoan Hydra.
[6] Bosch T.C. (2013). *Op. cit.*
[7] Stahl D.A. *et al*. (2013). *Op. cit.*

Chez les mollusques, nous prenons en premier exemple une bivalve protobranche : *Solemya velum* qui héberge un symbionte, un *γ-Proteobactetrium* sulfuro-oxydatif chimio-autotrophe. En pompant et filtrant l'eau, *S.velum* pourvoit ses symbiontes en oxygène, sulfite et thiosulfate, les deux derniers provenant de l'eau anoxique du terrier et du métabolisme du mollusque. Grâce à l'oxydation des composés sulfuriques, les bactéries fixent le carbone et permettent de fournir du carbone organique à l'hôte[1].

Le second exemple concerne la sépiole *Euprymna scolopes* qui forme avec le *Vibrio fischeri,* un *γ-Proteobactetrium* bioluminescent, une symbiose monospécifique localisée au niveau de l'organe lumineux du céphalopode. La sépiole, animal nocturne, doit se camoufler de ses prédateurs pour chasser. Il module l'intensité de la lumière émise par les bactéries luminescentes, en fonction de l'intensité du reflet de la lune et de la lumière des étoiles, pour effacer son ombre sur le fond de mer. La bioluminescence est la base fonctionnelle de la symbiose, tandis que les glycanes[2] de l'hôte assurent la nutrition des bactéries[3].

1. 1. 5. 4. 2. Les invertébrés terrestres

Les bactéries symbiotiques endocellulaires chez certains arthropodes comme le puceron et la mouche tsétsé, entre autres, sont localisées dans une cellule particulière appelée bactériocyte. En général, ces cellules, avec leurs symbiontes, sont transmises par voie maternelle par l'intermédiaire de l'œuf ou directement à l'embryon. Souvent, les insectes hébergeant ce type de symbiontes, possèdent une diététique pauvre ou carencée en certains nutriments. C'est le cas du puceron qui se nourrit de la sève des plantes pauvre en azote, et de la mouche tsétsé qui se nourrit du sang des mammifères carencé en vitamines. Grâce à l'assistance métabolique des bactéries, ces insectes ont pu coloniser des niches écologiques autrement inaccessibles. *Buchnera aphidicola* fournit des acides aminés essentiels au puceron. *Wigglesworthia glossinidia* procure des vitamines B pour la mouche tsétsé. Il est par ailleurs notable que ces bactéries symbiotiques perdent ou réduisent certaines de leurs activités métaboliques présentes chez l'hôte : les bactéries obtiennent de ce dernier les composés nécessaires à leur biosynthèse. Les voies métaboliques conservées chez les bactéries sont celles qui produisent des métabolites que l'hôte ne peut produire ou pour lesquels il est

[1] Scott K.M. et Cavanaugh C.M. (2007). CO_2 uptake and fixation by endosymbiotic chemoautotrophs from the bivalve Solemya velum.
[2] Chaîne de saccharides, attachées à des glycolipides ou des glycoprotéines, appartenant à la paroi des cellules et jouant un rôle dans les communications intercellulaires.
[3] Pan M. *et al*. (2015) A single host-derived glycan impacts key regulatory nodes of symbiont metabolism in a coevolved mutualism. ; Schwartzman J.A. et Ruby E.G. (2016). A conserved chemical dialog of mutualism: lessons from squid and vibrio.

auxotrophe[1]. Cette réduction importante du métabolisme bactérien traduit la grande stabilité de l'habitat et la spécialisation importante des bactéries[2].

Les symbioses extracellulaires peuvent avoir une transmission verticale. C'est le cas de la symbiose chez les hétéroptères[3]. Les symbiontes de la punaise localisés dans l'intestin postérieur sont transmis verticalement grâce à une capsule symbiotique émise par la femelle sur l'œuf, lors de la ponte. Les nouveau-nés acquièrent les symbiontes par voie orale. Ces symbiontes, des *γ-Proteobacteria*, fournissent l'hôte en oligo-éléments et vitamines, et sont essentiels pour son développement et sa reproduction. Il existe entre l'hôte et ses bactéries une stricte co-spécificité.

Les bactéries de certains nématodes parasites sont à la fois symbiontes et nourriture. Elles sont spécifiques à leur hôte et ne sont observées que chez lui. Le nématode élève ces bactéries en les cultivant dans le corps de la larve qu'il habite. Les bactéries se nourrissent de la larve et la tuent. Le nématode se nourrit des bactéries. Le corps de la larve est préservé de l'invasion par d'autres bactéries grâce à un composé antibactérien produit par le nématode et auquel les bactéries symbiotiques sont insensibles. Lors de leur reproduction, les nématodes jeunes emmènent dans leur intestin une partie des bactéries et partent coloniser de nouvelles larves[4]. Le *Cœnorhabditis elegans* est un nématode bactérivore qui se nourrit des microbes des matières organiques en décomposition. Les bactéries sont plus qu'un support nutritionnel, puisque le nématode a besoin de bactéries actives pour une croissance normale et un métabolisme adapté[5].

Des bactéries symbiotiques participant au cycle digestif mais localisées au niveau des néphridies (zones d'excrétion et de régulation osmotique) sont observée chez le lombric. Cet annélide héberge une communauté bactérienne comprenant essentiellement des *β-Proteobacteria* qui contribuent à la physiologie du ver de terre en recyclant les protéines durant l'excrétion azotée. Cette symbiose établie dès le développement embryonnaire du ver, suggère des pressions de sélection ou des mécanismes de recrutement particuliers qui réservent l'entrée des canaux aux seuls symbiontes spécifiques[6].

[1] Auxotrophe : organisme incapable de synthétiser un composé organique nécessaire à son développement.
[2] Zientz E. *et al.* (2004). Metabolic interdependence of obligate intracellular bacteria and their insect hosts.
[3] Hosokawa T. *et al*. (2006). Strict host-symbiont cospeciation and reductive genome evolution in insect gut bacteria.
[4] Dimijian G.G. (2000). *Op. cit.*
[5] Cabreiro F. et Gems D. (2013). Worms need microbes too: microbiota, health and aging in Caenorhabditis elegans.
[6] Chaston J. et Goodrich-Blair H. (2010). Common trends in mutualism revealed by model associations between invertebrates and bacteria.

1. 1. 5. 4. 3. Les vertébrés

Même si la plupart des recherches, chez les vertébrés, se sont intéressées au microbiote intestinal, certaines équipes ont étudié les populations bactériennes au niveau d'autres localisations. C'est ainsi que le microbiote oral a été analysé chez les oiseaux[1], les chiens[2] et autres mammifères[3], le microbiote respiratoire chez les mammifères marins[4], et le microbiote cutané a été étudié chez les poissons[5], les oiseaux (sur les plumes)[6], les chiens et les chats[7]. La composition de ces microbiotes semble être façonnée par les conditions à la fois environnementales et spécifiques à l'hôte. Leur fonction, variable selon les localisations, peut aller de la fonction barrière empêchant la colonisation par des bactéries pathogènes, au stimulus permettant la maturation de l'immunité de l'hôte, ou à l'inoculum pour les bactéries intestinales.

La composition des communautés bactériennes de l'intestin des vertébrés répond au régime alimentaire de l'hôte et à sa variation dans le temps, lui permettant de s'adapter aux modifications diététiques.

La surface épithéliale digestive du poisson zèbre est colonisée à la naissance par une large communauté bactérienne. L'intestin des larves est colonisé dans les 12 à 24 heures qui suivent l'éclosion. Le microbiote est dominé à tous les âges par les *Proteobacteria*, suivies par les *Firmicutes* à l'âge larvaire et les *Fusobacteria* à l'âge adulte. Ce microbiote semble influencer la fortification de la réponse immunitaire, l'amélioration de la digestion, la régulation de l'expression intestinale du glycane et la stimulation du renouvellement cellulaire[8].

Le microbiote intestinal de la grenouille léopard avoisine les 10^{10} bactéries par gramme de contenu. La communauté est dominée par *Bacteroidetes*, mais des *Fusobacteria*, des bactéries butyrigéniques et des bactéries acétogéniques sont également observées. L'hibernation des batraciens entraîne une chute de l'effectif bactérien et une modification de

[1] Kropáčková L. *et al.* (2017). Variation between the oral and faecal microbiota in a free-living passerine bird, the great tit (Parus major).
[2] Elliott D.R. *et al.* (2005). Cultivable oral microbiota of domestic dogs.
[3] Socransky S.S. et Manganiello S.D. (1971). The oral microbiota of man from birth to senility.
[4] Bik E.M. *et al.* (2016). Marine mammals harbor unique microbiotas shaped by and yet distinct from the sea.
[5] Larsen A. (2013). Diversity of the skin microbiota of fishes: evidence for host species specificity.
[6] Jacob S. *et al.* (2018). Chemical regulation of body feather microbiota in a wild bird.
[7] Older C.E. (2017). The feline skin microbiota: The bacteria inhabiting the skin of healthy and allergic cats.
[8] Kanther M. et Rawls J.F. (2010). Host–microbe interactions in the developing zebrafish.

sa composition mais le microbiote persiste malgré des températures très basses et une quasi-absence d'alimentation[1].

Dans certains cas, les bactéries, elles-mêmes, doivent s'adapter à l'environnement de leur hôte pour pouvoir s'y installer. C'est le cas des *Firmicutes* du microbiote intestinal de l'iguane marin, ayant pour rôle la dégradation des polysaccharides des parois cellulaires des algues macrophytiques en sucres simples. La communauté des *Firmicutes* a pu s'adapter à l'environnement herbivore de son hôte grâce à un transfert latéral de gènes[2].

Pour compenser un intestin réduit, les oiseaux adoptent, souvent, une absorption para-cellulaire des nutriments. Certains oiseaux herbivores, comme les gallinacés, présentent un cæcum distendu pour la fermentation des parois cellulosiques. Mais l'hoazin (*Opisthocomus hoazin*) est le seul exemple connu de la classe aviaire à recourir à une fermentation bactérienne dans son jabot pour la digestion des feuilles qu'il consomme. Dans la partie proximale de son tractus digestif (jabot et œsophage distal), l'hoazin est capable de retenir la nourriture le temps nécessaire à la fermentation bactérienne. Les produits dérivés sont absorbés par l'intestin et nourrissent l'oiseau. En dépit de son volume réduit, l'hoazin garde la nourriture aussi longtemps que les ruminants et les concentrations d'acides gras volatiles sont équivalentes à celles issues de la fermentation chez les moutons et les vaches. Les *Firmicutes* (*Clostridia*, *Mollicutes* et *Bacilli*) constituent l'embranchement bactérien le plus fréquent des neufs observés chez l'hoazin. Ils sont suivis par *Bacteroidetes*, *puis Proteobacteria*, *Lentisphaerae*, *Verrucomicrobia*, TM7, *Spirochaetes*, *Actinobacteria*, et *Aminanaerobia*. Le fait qu'aucune des espèces retrouvée dans le jabot ne corresponde aux espèces généralement observées chez les ruminants laisse supposer l'existence d'espèces cellulolytiques non classées[3]

1. 1. 5. 4. 4. Les mammifères

En raison de leur complexité et de leurs particularités digestives nous séparons les mammifères des vertébrés. Une analyse du microbiote digestif chez 106 mammifères représentant 60 espèces de 13 ordres différents a permis de détecter 17 embranchements bactériens. La majorité des séquences appartiennent aux *Firmicutes* (65%) et *Bacteroidetes* (16%). Seuls les premiers sont détectés sur tous les prélèvements réalisés. Les similarités

[1] Gossling J. *et al.* (1982). Large intestine bacterial flora of nonhibernating and hibernating leopard frogs (Rana pipiens).
[2] Nelson D.M. (2010). Phylogenetic evidence for lateral gene transfer in the intestine of marine iguanas.
[3] Godoy-vitorino F. *et al.* (2008). Bacterial community in the crop of the hoatzin, a neotropical folivorous flying bird.

intra-spécifiques sont plus importantes que les similarités interspécifiques, ceci est plus évident en considérant des individus de même espèce, vivants sur des continents différents. Il y a cependant des exceptions suggérant qu'en plus de l'ordre taxinomique, l'alimentation et le milieu environnemental, peuvent jouer un rôle dans la composition du microbiote[1].

La comparaison des populations bactériennes en fonction du régime alimentaire de l'hôte permet de distinguer des populations en fonction de la classification des mammifères en herbivores, omnivores et carnivores. La diversité bactérienne croit des carnivores aux omnivores. Elle est maximale chez les herbivores avec un nombre respectif d'embranchements de 6, 12 et 14[2].

1. 2. Caractéristiques du microbiote digestif humain

Nous choisissons de décrire à ce niveau le microbiote bactérien[3] intestinal humain, en détaillant sa composition et son évolution. La relation symbiotique en soi et les interactions entre le microbiote et l'hôte humain, formant le corps du travail, seront analysées ultérieurement en fonction de la progression et du déroulement de l'argument.

A la naissance, différentes espèces bactériennes envahissent la peau, les orifices et les muqueuses, et les colonisent progressivement jusque à une certaine stabilisation. A terme, elles atteignent le nombre de $3{,}8.10^{13}$ bactéries pour un adulte[4], soit un nombre équivalent aux cellules humaines, d'après les dernières estimations[5]. De la cinquantaine d'embranchements bactériens recensés sur terre, vingt deux ont été détectés chez l'humain, tous sites confondus, représentés, esssentiellement, par quatre lignées qui sont les *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* et *Proteobacteria*[6].

[1] Ley R.E. *et al*. (2008 a). Evolution of mammals and their gut microbes.
[2] *Ibid.*
[3] Bien que le microbiote intestinal comporte, en plus des bactéries, des virus, des archées et des protistes, nous avons opté pour consacrer notre travail aux populations bactériennes qui forment le microbiote bactérien et leur relation avec l'hôte (Voir introduction).
[4] Sender R. *et al*. (2016). *Op. cit.*
[5] Pendant des décennies, le nombre de bactéries symbiotique hébergées par l'humain a été surestimé en raison d'une extrapolation du nombre de bactéries coliques au reste du tube digestif, puis au reste du corps humain, sur une référence unique donnant un nombre de 10^{14} bactéries. L'estimation du nombre de cellules humaines reposait également sur des calculs approximatifs et donnait des nombres allant de 10^{12} à 10^{14}. La reprise des calculs quantificatifs bactériens et cellulaires chez l'humain, par l'équipe de Sender a permis de revoir à la baisse le rapport bactéries/cellules humaines et le réduire à un. (Savage D.C. (1977). *Op. cit.* ; Sender R *et al*. (2016). *Op. cit.*)
[6] Dethlefsen L. *et al*. (2007). An ecological and evolutionary perspective on human–microbe mutualism and disease.

Elles sont différemment réparties en fonction des propriétés physicochimiques de chaque site anatomique, où elles forment des communautés spécifiques stables. Les sites concernés par la cohabitation bactérienne sont tous au contact du milieu extérieur. Ce sont la peau, les surfaces muqueuses (nez, oreille, vagin) et la lumière digestive[1]. Il existe de grands degrés de variabilité interindividuelle concernant les différents sites anatomiques mais une relative stabilité individuelle, pour un même site, est observée. Les communautés de la cavité orale sont les plus stables alors que la peau et l'intestin semblent avoir une variabilité assez similaire[2].

1. 2. 1. Composition du microbiote chez l'adulte sain

La densité bactérienne dans le colon avoisine les 10^{11} bactéries par gramme de contenu colique [3] . Le développement des techniques de séquençage génomique, la multiplication des conditions de culture, l'approche comparative des différentes techniques « omiques », font que nous assistons à une nouvelle taxogénomique, née de la complémentarité de la métagénomique et de la culturomique[4]. L'inventaire génétique chez l'humain a permis de produire un catalogue du microbiome comprenant près de 150 fois plus de gènes que le génome humain. Au minimum 1000 espèces bactériennes ont été identifiées et chaque individu héberge au moins 160 espèces formant un noyau stable partagé[5].

Parmi les 11 831 séquences d'ADN16Sr bactériens coliques, 395 phylotypes bactériens ont été identifiés[6]. *Firmicutes* et *Bacteroidetes* sont les deux lignées bactériennes dominantes. Les lignées mineures sont constituées de *Proteobacteria*, *Actinobacteria*, *Fusobacteria* et *Verrucomicrobia*. *Firmicutes* sont en majorité représentées par la classe des *Clostridia* dont un nombre conséquent est formé de bactéries produisant du butyrate (42 phylotypes sur 301) toutes appartenant aux grappes IV, XIVa et XVI des *Clostridia*. De grandes variations interindividuelles entre les 65 phylotypes de *Bacteroidetes* sont notées, mais *Bacteroides thetaiotaomicron* est détecté chez tous les individus.

Les premières études ont identifié un seul phylotype d'*Archea* parmi les 1524 séquences d'*Archaea*[7]. Depuis, de nombreuses autres espèces méthanogènes anaérobies et de

[1] Bik E.M. (2009). Composition and function of the human-associated microbiota.
[2] Costello E.K. *et al*. (2009). Bacterial community variation in human body habitats across space and time.
[3] Sender R. *et al*. (2016). *Op. cit.*
[4] Lagier J.C. et Raoult D. (2016). *Op. cit.* ; Weissenbach J. et Sghir A. (2016). *Op. cit.*
[5] Qin J. *et al*. (2010). A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing.
[6] Eckburg P.B. *et al*. (2005). Diversity of the human intestinal microbial flora.
[7] *Ibid.*

non-méthanogène halophiles ont été dentifiées ou sont en cours d'identification à la fois dans l'intestin et dans la cavité buccale[1].

Les différences interindividuelles sont plus importantes que les variations intra-individuelles. Mais il existe chez un même individu, une différence, de degré variable suivant les études[2], de la composition bactérienne entre un segment intestinal et un autre. L'hétérogénéité de la répartition des espèces bactériennes peut être expliquée par l'existence de micro-niches le long du colon : ces micro-niches reflètent les conditions locales de pH, de gradient d'oxygène et de peptides antimicrobiens[3]. Au niveau de l'intestin grêle, les familles de *Lactobacillus* et d'*Enterobacteria* dominent, tandis qu'au niveau du colon, les familles des *Bacteroides* : *Prevotella* et *Rikenella* dominent au niveau de la lumière intestinale, et les *Lachnospira* et *Ruminococcaceae* dominent au niveau des cryptes[4].

Les variations de distribution ne concernent pas les lignées bactériennes, mais leurs genres et espèces, et pourraient être expliquées par la résistance à la colonisation par les membres les plus abondants de groupes fonctionnels équivalents[5]. C'est ainsi qu'une comparaison des deux principales lignées intestinales, les *Bacteroidetes* et *Firmicutes*, a pu été réalisée : *Firmicutes* présentent un génome plus petit et un nombre plus faible d'enzymes de dégradation de polysaccharides. La cohabitation des deux lignées se traduit par une réciprocité des effets et une auto adaptation aux substrats présents, témoignant d'une spécialisation des niches et d'un ajustement aux redondances fonctionnelles au sein des lignées différentes[6].

1. 2. 2. Acquisition du microbiote

Les preuves de transmission bactérienne à travers la barrière placentaire et la découverte de bactéries dans le placenta, le liquide amniotique, les membranes fœtales et le sang du cordon, remettent sérieusement en question l'ancienne croyance de l'utérus stérile[7]. On parle même d'un microbiome placentaire comparable à celui de la cavité buccale

[1] Demonfort Nkamga V. *et al*. (2017). *Op. cit.*
[2] Croucher S.C. *et al*. (1983). Bacterial populations associated with different regions of the human colon wall.
[3] Donaldson G.P. *et al*. (2016). Gut biogeography of the bacterial microbiota.
[4] *Ibid.*
[5] Eckburg P.B. *et al*. (2005). *Op. cit*
[6] Mahowald M.A. *et al*. (2009). Characterizing a model human gut microbiota composed of members of its two dominant bacterial phyla.
[7] Rodriguez J.M. *et al*. (2015).The composition of the gut microbiota throughout life, with an emphasis on early life.

maternelle[1]. Une translocation des bactéries maternelles à travers la paroi intestinale pendant la grossesse et la lactation est présente chez toutes les lignées animales[2]. Le méconium présente un microbiote fœtal[3] avec une diversité moindre que celle de l'adulte et une variabilité importante interindividuelle. Les caractéristiques de ce microbiote influencent le microbiote du nouveau-né et le développement de son système immunitaire[4]. Le mode de délivrance a des conséquences immunologiques[5]. Les nouveau-nés sont au contact des bactéries maternelles vaginales et fécales au cours du passage dans la filière vaginale. Le microbiote intestinal du nouveau-né est similaire au microbiote cutané de la mère en cas d'accouchement par césarienne[6]. L'allaitement maternel fournit une voie de transmission maternelle secondaire et le lait maternel comporte son propre microbiote qui partage de nombreuses espèces avec les bactéries du mamelon. La présence de bactéries intestinales anaérobies dans le lait humain suggère une voie de transfert entéro-mammaire utilisant probablement la même voie que pour le liquide amniotique[7]. La colonisation post-natale est influencée par l'âge gestationnel, le mode de délivrance, la présence d'allaitement ou pas, l'état d'hygiène et l'usage d'antibiotiques.

Les premiers jours de vie, le microbiote intestinal du bébé est très variable d'un individu à l'autre, et les premières étapes de la colonisation semblent chaotiques reflétant l'exposition à des bactéries opportunistes maternelles et environnementales. Mais la signature maternelle ne persiste pas longtemps[8]. Les premières bactéries à s'établir sont anaérobies facultatives, elles créent un nouvel environnement qui favorise l'implantation d'anaérobies stricts comme les *Bacteroides*, *Clostridia* et *Bifidobacteria*. Le microbiote des nouveau-nés est caractérisé par la relative domination des *Proteobacteria* et des *Actinobacteria*[9]. Parmi les premières bactéries acquises par le nouveau-né, les *Bifidobacteria* sont particulièrement concernées par les oligosaccharides du lait maternel[10] qu'elles sont les seules à pouvoir

[1] Aagaard K. *et al*. (2014). The placenta harbors a unique microbiome.
[2] Perez D.A. *et al*. (2007). Bacterial imprinting of the neonatal immune system: lessons from maternal cells? ; Funkhouser L.J. et Bordenstein S.R. (2013). Mom knows best: the universality of maternal microbial transmission. Voir III-1.2.4. Enseignement immunitaire transmissible au chapitre Immunité symbiotique.
[3] La principale lignée est faite de *Firmicutes*. Le Staphylocoque est prédominant. Une grande prévalence de *Streptococcus mitis* et de *Lactobacillus plantarum* est observée (Rodriguez J.M. et al. (2015). *Op. cit*.)
[4] *Ibid.*
[5] Dominguez-Bello M.G. *et al*. (2010) Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. ; Funkhouser L.J. et Bordenstein S.R. (2013). *Op. cit.*
[6] Dominguez-Bello M.G. *et al*. (2010). *Op. cit.*
[7] Funkhouser L.J. et Bordenstein S.R. (2013). *Op. cit.*
[8] Palmer C. *et al*. (2007). Development of the human infant intestinal microbiota.
[9] Rodriguez J.M. *et al*. (2015). *Op. cit.*
[10] Autrement dit, la maman produit un lait qui contient des sucres complexes qui vont jouer un rôle dans la sélection et le développement du microbiote intestinal.

dégrader et à transformer en molécules assimilables par le nouveau-né. La persistance de ces molécules, non digestibles par le nourrisson, dans l'intestin favorise l'implantation et la colonisation par, en particulier, le *Bifidobacterium longum* subsp. *Infantis* qui en dégradant totalement les oligosaccharides de lait humain fournit l'apport énergétique nécessaire au nourrisson. La disparition de cette bactérie au sevrage coïncide avec la disparition des facteurs de croissance et la diminution des facteurs antimicrobiens du lait, ainsi qu'une modification des aliments autorisant une diversification bactérienne[1].

Après une remarquable diversité de profils communautaires pendant les six premiers mois de vie, les communautés microbiennes progressent[2], par la suite, vers un profil de plus en plus similaire, se rapprochant du profil adulte, caractérisé par la prédominance de *Bacteroides* et de *Firmicutes*[3]. Les sous-groupes qui dominent typiquement le microbiote adulte prennent l'avantage sur les bactéries initiales. Les changements progressifs de l'environnement intestinal, dus au développement intrinsèque de la muqueuse digestive, à la diversification alimentaire et aux effets des bactéries elles-mêmes, peuvent imposer une pression sélective en faveur des bactéries les plus adaptées. Les trois premières années sont critiques et après un début par une colonisation désordonnée, l'écosystème intestinal des enfants semble réintégrer un programme conventionnel conservé [4]. La colonisation bactérienne de la petite enfance semble déterminer des caractéristiques du microbiote particulières à l'individu à l'âge adulte.

1. 2. 3. Evolution du microbiote

1. 2. 3. 1. Evolution à l'échelle de l'individu

Le microbiote bactérien digestif est caractérisé par la stabilité des souches qui le composent avec, cependant, des variations interindividuelles concernant les espèces fonctionnelles, des variations intra-individuelles concernant le rapport de certains composants et des variations également fonctionnelles dépendant de l'âge.

[1] Sela D.A. *et al.* (2010). Nursing our microbiota: molecular linkages between bifidobacteria and milk oligosaccharides.
[2] L'intestin du nourrisson semble « préparé » à une alimentation adulte avant le sevrage, puisque des gènes impliqués dans le métabolisme des polysaccharides végétaux apparaissent pendant la phase d'allaitement, avant même la diversification alimentaire (Koenig J.E. *et al.* (2011). Succession of microbial consortia in the developing infant gut microbiome.)
[3] Palmer C. *et al.* (2007). *Op. cit.* ; Rodriguez J.M. *et al.* (2015). *Op. cit.*
[4] Palmer C. *et al.* (2007). *Op. cit.*

Le microbiote intestinal de l'adulte présente un noyau de près de quarante espèces, stable à un an[1]. Une stabilité à cinq ans a été rapportée pour près de soixante pour cent des lignées bactériennes[2]. Cette stabilité serait expliquée par la présence de réservoirs bactériens permettant de restituer les espèces décimées par des perturbations comme une antibiothérapie[3].

L'intestin des personnes âgées présente des modifications physiologiques en rapport avec les modifications de la diète, du mode de vie, de la motricité intestinale (réduction du transit), de la perméabilité muqueuse et de l'immunité (immuno-senescence et inflammation dues à l'âge). Les modifications les plus significatives débutent entre 60 et 70 ans[4]. Ces modifications perturbent forcément les conditions locales du microbiote et induisent une modification de sa composition. Il est essentiellement rapporté une augmentation des bactéries aérobies opportunistes telles que le *Staphylococcus*, le *Streptococcus* et les *Enterobacteria* (*E. coli*), ainsi qu'une réduction du taux des *Clostridium cluster IV et XIVa* et des *Bifidobacteria*[5]. Le taux des souches dominantes est modifié avec une réduction voire une inversion du rapport *Firmicutes/Bacteroidetes* par rapport aux adultes[6].

1. 2. 3. 2. Evolution à l'échelle de l'humanité

L'évolution des régimes alimentaires et des modes de vie humains s'est accompagnée d'une évolution de la composition du microbiote avec, en particulier, une adaptation fonctionnelle à la richesse de la diète en fibres végétales. En effet, dans une étude phylotypique et fonctionnelle réalisée sur des génomes bactériens extraits d'échantillons de selles, datant du paléolithique, retrouvés au Mexique, les profils bactériens concordent avec ceux observés chez l'humain moderne, avec, cependant, une similarité des profils fonctionnels des prélèvements entre eux, contrastant avec les profils actuels[7]. Les études de coprolites et de plaques dentaires remontant au paléolithique montrent des résultats compatibles avec une adaptation du microbiote à une diète racinaire avec une richesse particulière en *Prevotella* et *Treponema* capables de dégrader les xylanes. L'absence de

[1] Martinez I. *et al*. (2013). Long-term temporal analysis of the human fecal microbiota revealed a stable core of dominant bacterial species.
[2] Faith J.J. *et al*. (2013). The long-term stability of the human gut microbiota.
[3] Dethlefsen L. et Relman D.A. (2011). Incomplete recovery and individualized responses of the human distal gut microbiota to repeated antibiotic perturbation.
[4] Biagi E. *et al*. (2012). Ageing of the human metaorganism: the microbial counterpart.
[5] *Ibid*. ; Rodriguez J.M. *et al*. (2015). *Op. cit.*
[6] Mariat D. *et al*. (2009). The Firmicutes/Bacteroidetes ratio of the human microbiota changes with age.
[7] Tito R.Y. *et al*. (2008). Phylotyping and functional analysis of two ancient human microbiomes.

Bifidobacteria et la présence de *Proteobacteria* et de *Spirochaetae*, dans le microbiote des Hadza[1], témoignent d'un profil immunitaire tolérogène différent[2]. La composition du microbiote s'adapte aux quantités de fibres ingérées caractéristiques des régimes africains, de manière à maximiser l'extraction énergétique des polysaccharides végétaux[3]. Les différences de la composition des microbiotes entre les régions géographiques du globe témoignent des adaptations aux régime et habitudes alimentaires locales[4].

1. 3. Conséquence : multiplicité dénominative et conceptuelle

Cette revue non exhaustive des symbioses bactériennes permet de montrer le degré de complexité et de variabilité de la relation symbiotique. Aucun organisme ne vit de manière isolée. Chacun est confronté à un environnement riche avec lequel il interagit. Tous les êtres vivants sont concernés par la collaboration symbiotique. L'interaction est une constante même si son degré et son mode d'établissement varient d'une symbiose à l'autre, en fonction des règnes, des habitats et des espèces. La symbiose est partout et les bactéries collaborent avec toutes les entités biologiques. Les bactéries symbiotiques sont impliquées dans le fonctionnement des organismes dès le niveau de la cellule eucaryote. Tous les organismes eucaryotes, des plus simples aux plus complexes, interagissent de manière plus ou moins étroite avec des bactéries.

Les endosymbioses concernent les cas où les symbiontes sont à l'intérieur de l'hôte[5]. Ces symbioses peuvent être extracellulaires, c'est le cas des symbioses digestives. Elles peuvent être endocellulaires et on parle d'endocytobioses[6]. Les endocytobioses sont héréditaires. Elles peuvent être facultatives (type I) ou obligatoires (type II) en fonction de leur impact sur la fitness de l'hôte[7]. Elles peuvent être primaires ou secondaires en fonction de leur degré d'intégration, de dépendance à la cellule de l'hôte et de la réduction de la taille de

[1] Hadza : tribu tanzanienne moderne de chasseurs-cueilleurs vivant sur le mode paléolithique.
[2] Quercia S. *et al*. (2015). From lifetime to evolution: timescales of human gut microbiota adaptation. ; Schnorr S.L. *et al*. (2014). Gut microbiome of the Hadza hunter-gatherers. ; Schnorr S.L. *et al*. (2016). Insights into human evolution from ancient and contemporary microbiome studies.
[3] De Filippo C. *et al*. (2010). Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa.
[4] Tito R.Y. *et al.* (2008). *Op. cit.* ; De Filippo C. *et al*. (2010). *Op. cit.* ; Quercia S. *et al*. (2014). *Op. cit.*
[5] Archibald J. (2014). *Op. cit*. Par opposition aux ectosymbioses où les partenaires symbiotiques sont séparés ou l'un d'eux vivant à la surface de l'autre.
[6] En fonction du type de symbionte, la cellule de l'hôte qui le contient est nommée virocyte, mycétocyte ou bactériocyte. Dans certains cas, les bactériocytes forment un organe : le bactériome (Nardon P. et Heddi A. (2013). La symbiose chez les insectes phytophages et granivores.)
[7] *Ibid*

leur génome[1]. Dans tous ces cas, les bactéries participent activement à la physiologie et à la croissance de l'hôte. Elles apportent le plus souvent des éléments nécessaires et non disponibles chez l'hôte, lui permettant ainsi de conserver son homéostasie et de conquérir de nouvelles niches écologiques.

Les relations symbiotiques observables aujourd'hui, chez certains animaux, semblent avoir été influencées par les premières interactions entre protistes et bactéries[2]. Le système immunitaire, présent dès les premiers niveaux d'organisation, joue un rôle important dans l'établissement de la coopération. Plus que détecter et surveiller les antigènes dangereux, il semble porter des capacités éducatives permettant d'instruire l'hôte sur l'état du microbiote et d'assurer le tri des symbiontes. La coévolution et la coadaptation des partenaires sont telles que les bactéries constituent un élément fondamental de la biologie animale. L'influence des bactéries symbiotiques dépasse l'extension du champ diététique et de la niche nutritionnelle et touche le développement de l'hôte, sa morphogenèse, son homéostasie et son évolution[3]. Au cours des symbioses, la coadaptation des partenaires s'accompagne d'adaptation développementale qui touche les génomes des partenaires, voire leur organogenèse. Des structures spécifiques, surtout en cas de symbiose ancienne, sont développées pour héberger les symbiontes ou pour les séparer du reste de l'organisme ou pour les protéger d'éventuels contacts qui peuvent être délétères pour la relation.

Dans certains cas, l'interdépendance entre l'organisme hôte et ses partenaires bactériens est telle qu'il est difficile de les considérer de manière distincte. L'intégration fonctionnelle des symbiontes brouille les limites de l'organisme et nécessite une réévaluation de ce qui est considéré comme individu. Différents chercheurs proposent des approches qui varient en fonction de leur conception organismique ou évolutionnaire du système symbiotique. Ces approches inspirées, le plus souvent, des colonies d'organismes sociaux, essaient de trouver une conception assez large pour englober ces communautés à espèces multiples.

Approche basée sur la coopération et l'interdépendance

[1] Dale C. et Moran N.A. (2006). Molecular interactions between bacterial symbionts and their hosts. Voir II-2.1. Toute symbiose est-elle obligatoire ?
[2] McFall Ngai M.J. *et al*. (2013). *Op. cit.*
[3] McFall Ngai M.J. *et al*. (2013). *Op. cit.* ; Fraune S. et Bosch T.C. (2010). Why bacteria matter in animal development and evolution.

Dans leur proposition de l'organisme polygénomique, Dupré et O'Malley[1] parlent de « métaorganisme» et considèrent les systèmes vivants comme des compilations d'éléments disparates qui travaillent ensembles. Les organismes qui interagissent de manière fonctionnelle avec leur environnement sont les organismes « fondamentaux », ils sont constitués des organismes classiques faisant partie des lignées évolutionnaires. Le tout fonctionnel est un tout composite, fait de variétés hétérogènes coopératives, d'entités formant des lignées reproductrices (monogénomiques) et évolutionnaires. Le métaorganisme est un assemblage d'espèces ayant coévolué ou coévoluant ensemble [2]. Tous les organismes multicellulaires sont des métaorganismes puisqu'ils dérivent de millénaires de coévolution avec le microbiote, donnant des collectivités polygénomiques formées d'entités interdépendantes de manière hiérarchique[3]. Au cours de ces approches, l'interdépendance entre les partenaires symbiotiques est ce qui détermine le métaoroganisme polygénomique résultant des interactions des communautés hétérogènes complexes entre elles et avec l'environnement. Comprendre les mécanismes moléculaires des interactions permet de comprendre les règles de leur association et de leur interaction[4]. C'est ce qui permet de déterminer les signatures des différents partenaires et leur adaptation mutuelle. La compréhension de l'écosystème passe par l'explication des interactions au niveau des organismes.

La notion d'organisme reste au centre de ces approches. L'association symbiotique donne une organismalité élargie, d'un niveau hiérarchique supérieur. Une nouvelle organismalité définie par une interdépendance physiologique complète, un partenariat privé et un partage des fonctions[5]. En définissant l'organismalité par la coopération des parties, Queller et Strassmann[6] proposent d'étendre la définition aux organismes formés de plusieurs organismes indépendants, liés par des interactions hautement coopératives, qu'ils appellent « superorganismes ». Le superorganisme concerne d'abord les colonies d'insectes sociaux. Il peut être étendu aux organismes en général, vu qu'ils ont tous évolué à partir d'unités indépendantes antérieures. L'extension de la définition aux associations symbiotiques est limitée par le fait que le bénéfice produit par les symbiontes est d'avantage un produit

[1] Dupré J. et O'Malley M.A. (2009). *Op. cit.* ; O'Malley M.A. et Dupré J. (2007). Size doesn't matter: towards a more inclusive philosophy of biology.
[2] Gilbert S.F. *et al*. (2015). *Op. cit.*
[3] Bosch T. C. et McFall-Ngai M.J. (2011). Metaorganisms as the new frontier.
[4] *Ibid.*
[5] Queller D.C. et Strassmann J.E. (2009). Beyond society: the evolution of organismality. ; Queller D.C., et Strassmann J.E. (2016). Problems of multi-species organisms: endosymbionts to holobionts.
[6] *Ibid*. Queller D.C. et Strassmann J.E. (2009).

secondaire qu'un produit de l'évolution au bénéfice de l'hôte. De ce point de vue, très peu d'associations symbiotiques (en dehors des exemples de la mitochondrie et du chloroplaste) donnent lieu à une organismalité égalitaire au sens où les partenaires présentent une coopération égale de part et d'autre, sans conflit.

Le superorganisme est également utilisé pour présenter une approche particulière du système immunitaire comme résultant de l'interaction entre l'hôte et son microbiote. Le superorganisme est, dans ce cas, constitué de plusieurs organismes formant une « collection d'agents qui peuvent agir en concert pour produire des phénomènes gouvernés par le collectif ». C'est une entité assez large incluant aussi bien les insectes sociaux que les systèmes symbiotiques formés de l'hôte et de son microbiote[1].

Approche basée sur la sélection naturelle et la fitness

Définissant l'organismalité par l'intégration fonctionnelle, Wilson et Sober[2] étendent le superorganisme aux collections d'entités individuelles présentant une intégration fonctionnelle collective[3]. Se basant sur cette approche du superorganisme, Bouchard[4] propose le « superindividu » pour étendre le concept aux associations génétiquement hétérogènes et inclure les associations symbiotiques, aux côtés du superorganisme. Seuls comptent, pour l'individuation des organismes complexes, leur intégration fonctionnelle et le destin commun partagé par les partenaires. Bouchard propose une approche évolutionniste des organismes selon leur conformation à leur environnement. La fitness écologique, assimilée au potentiel de persistance de l'organisme, permet de dépasser les problèmes liés au succès reproductif notamment dans certains systèmes complexes comme les communautés symbiotiques. Considérant la fitness comme la persistance de l'interaction fonctionnelle entre les parties, Bouchard assimile les communautés symbiotiques fonctionnellement intégrées à un superindiviu émergent dont le succès évolutionnaire est mesuré par sa persistance différentielle. Au cours de ces approches, l'intérêt est porté sur le système symbiotique en entier, en tant que tout fonctionnellement intégré. Il s'agit de considérer l'ensemble formé par l'organisme hôte et ses symbiontes, tel un individu soumis à la sélection naturelle. Le but est de proposer le meilleur moyen d'évaluer l'évolution de communautés hétérogènes dont la fitness en tant que succès reproductif est problématique. C'est une conception qui en

[1] Eberl G. (2010). A new vision of immunity: homeostasis of the superorganism.
[2] Wilson D.S. et Sober E. (1989). Reviving the superorganism.
[3] Cette définition couvre les colonies d'insectes sociaux, les myxomycètes et les associations phorétiques, en tant qu'unités fonctionnellement organisées pouvant évoluer par sélection naturelle.
[4] Bouchard F. (2013). *Op. cit.*

s'intéressant moins à l'évolution des espèces dans le système symbiotique, considère l'évolution à un niveau hiérarchique supérieur à celui de l'organisme physiologique et permet de déterminer des phénomènes émergents de type adaptatifs. L'intérêt est porté sur le comportement du système symbiotique dans son environnement. Le questionnement semble essentiellement opérationnel visant à trouver le meilleur moyen de mesurer et d'évaluer l'évolution des systèmes symbiotiques[1].

Limites des approches collectives

Nous estimons que cette terminologie multiple est le reflet de conceptions basées sur des observations externes du comportement global du collectif formant le système symbiotique, à l'instar des observations des sociétés animales. Il manque à ces conceptions une approche des relations internes qui lient les partenaires et expliquent leur fonctionnement. Il leur manque l'analyse des mécanismes de l'établissement et de l'évolution de la relation symbiotique.

Le premier type d'approche conserve la nature de l'organisme mais considère ce dernier à un niveau hiérarchique supérieur. L'organismalité est déterminée par les interactions coopératives fonctionnelles ou immunitaires entres les parties qui composent l'organisme. Ces interactions sont responsables de degrés d'interdépendance, d'une influence développementale et d'une signature spécifique d'une partie. Ces approches tendent à discuter du système symbiotique comme d'un système fermé régit par les interactions de ses composantes internes.

A l'opposé, le second type d'approche ne porte pas sur les interactions entre les composantes du système symbiotique, mais considère ce dernier comme un tout, une unité considérée dans son évolution avec l'environnement. Ce ne sont pas les partenaires symbiotiques qui sont considérés en tant que tel, mais plutôt leur association formant un consortium hétérogène évolutif. Cette approche en considérant essentiellement le système symbiotique du point de vue évolutionnaire dans son environnement, semble faire abstraction des organismes qui le forment.

Ces approches globales sont confrontées à deux problèmes essentiels : d'abord, un problème d'intégration fonctionnelle collective qui remet en question, par l'intégration des symbiontes à l'organisme hôte, non seulement les notions d'organe et d'organisme, mais également les notions de tolérance et de rejet des organismes étrangers menant à une

[1] Bouchard F. (2009). La fitness au-delà des gènes et des organismes. *in les mondes darwiniens.*

reconsidération de l'individu immunologique et de l'identité [1]. Ensuite, un problème évolutionnaire : ces approches ne permettent pas de répondre aux problèmes posés par la reconstruction de la symbiose, à chaque génération, avec de nouvelles lignées [2]. Les différences entre les générations remettent en question l'individualité évolutionnaire du système symbiotique et nécessitent une approche différente de l'individualité multi-espèce pour explorer de nouvelles voies de sélection[3].

Ces approches globales des organismes symbiotiques nécessitent des analyses complémentaires des modes d'assemblage et de l'évolution des partenaires symbiotiques pour permettre une meilleure compréhension des structures associatives et des comportements coopératifs[4]

Le concept d'holobionte considérant l'ensemble du système symbiotique, organisme hôte et symbiontes, comme une unité de sélection, est établi pour dépasser ces controverses[5]. Bien qu'il soit rattrapé par les mêmes problèmes concernant l'organismalité et l'individualité[6], nous estimons qu'il permet une approche plus précise de la relation entre les partenaires symbiotiques, de leurs interactions et de leurs influences mutuelles[7].

Notre travail, essaie de garder les composants du système symbiotique au premier plan tout en ouvrant le système à l'environnement. Nous partons des mécanismes de l'intégration fonctionnelle et en déterminons les bases moléculaires et cellulaires. En montrant que les bases relationnelles des interactions internes sont des réponses aux interactions environnementales, nous considérons les degrés d'interdépendance et d'évolution commune pour décider de l'individualité ou de d'organismalité du système symbiotique. Notre approche part de l'intérieur du système symbiotique, de l'interaction des partenaires pour montrer que leur interaction même est une réponse aux conditions environnementales, qui détermine l'ouverture du système et conditionne son évolution en tant que tout.

[1] Pradeu T. (2009). *Op. cit.*
[2] Concernant les symbiontes à acquisition horizontale en particulier.
[3] Godfrey-Smith P. (2013). *Op. cit.*
[4] Bouchard F. (2013). *Op. cit.* ; Queller D.C., et Strassmann J.E. (2016).*Op. cit.*
[5] Zilber-Rosenberg I. et Rosenberg E. (2008). *Op. cit.* ; Guerrero R. *et al*. (2013). *Op. cit.*
[6] Skillings D. (2016). *Op. cit.* Godfrey-Smith P. (2013). *Op. cit.*
[7] Nous choisissons de discuter de l'holobionte en plusieurs étapes suivant notre analyse de la relation symbiotique: une première fois au décours de l'analyse des mécanismes moléculaires et cellulaires de l'interaction métabolique pour présenter notre position sur l'individualité de l'holobionte, une seconde fois, suite à l'analyse de l'interaction immunitaire pour résoudre le problème d'identité et d'intégration de l'holobionte et une troisième et dernière fois pour proposer notre propre approche du concept d'holobionte.

Conclusion

Bien qu'elle soit ubiquitaire, la relation symbiotique bactérienne présente une grande variabilité entre les règnes, les espèces et entre les individus d'une même communauté, voire d'une même famille. Son origine remonte aux premiers vivants sur Terre et l'évolution de premières relations symbiotiques a conditionné le développement évolutionnaire des organismes vivants et de leurs interactions avec leurs partenaires symbiotiques.

L'étude de la symbiose se trouve, par conséquent, confrontée à un problème méthodologique concernant une éventuelle analyse exhaustive d'une relation aussi complexe et impliquée dans tous les niveaux de fonctionnement des partenaires symbiotiques.

Par ailleurs, l'intérêt de santé publique porté au microbiote humain, ces dernières années, nécessite des informations précises sur les mécanismes spécifiques des interactions. La prévision de recours à des pratiques interventionnelles impose des essais préalables respectant l'éthique de la recherche chez l'humain. Il est, par conséquent, important de trouver une approche qui permette une étude la plus complète possible de la relation avant de pouvoir réaliser d'éventuels travaux chez l'humain.

Depuis une vingtaine d'années, de nombreuses tentatives de modélisation de la symbiose et de la relation symbiotique ont eu lieu. Nous proposons de les revoir au chapitre suivant et d'analyser leurs résultats.

Chapitre 2 - Modéliser la relation symbiotique

Introduction

Les premières études de la relation entre les organismes multicellulaires et les microbes visent à déterminer les bases des interactions pathogènes. La découverte d'interactions ayant un effet positif sur le développement de l'organisme multicellulaire a été le point de départ de spéculations concernant une histoire évolutionnaire commune : les interactions entre organismes multicellulaires et microbes seraient l'occasion d'un dialogue au cours duquel les échanges entre les partenaires pourraient mener à des associations pathogènes ou bénéfiques en fonction des circonstances, des sites d'interaction et du cycle de vie de l'hôte[1]. Des analyses comparatives ont permis de constater l'utilisation, par les partenaires, de molécules traditionnellement associées à la défense de l'hôte mais avec une modulation différente au cours de l'association bénéfique. Les études ont surtout confirmé la complexité de la relation symbiotique et les difficultés techniques de son étude, nécessitant une approche très différente de celles développées pour étudier la pathogénie bactérienne[2].

En effet, il est tout d'abord nécessaire de connaître les spécificités génétiques, protéiques et métaboliques de l'hôte et du ou des symbiontes. L'étude de l'interaction symbiotique doit, ensuite, osciller sans cesse entre les niveaux d'organisation et passer de l'exploration des interactions moléculaires et cellulaires à une vision plus générale de la relation, intégrant les dimensions écologiques, évolutionnaires et développementales. Les analyses doivent porter sur les modalités d'établissement de la symbiose, sur l'influence du microbiote sur les différentes fonctions de l'hôte et sur son développement évolutionnaire ainsi que sur les interactions des symbiontes au sein des communautés.

Les premiers organismes, utilisés comme modèles expérimentaux pour l'étude de l'interaction symbiotique dérivent des organismes utilisés pour l'étude de la pathogénie bactérienne ou pour l'étude du développement des organismes. Il a fallu rapidement les adapter par la manipulation expérimentale et l'usage des processus de standardisation pour distinguer certaines symbioses, leur conférer un rôle de modèle et les étudier de manière sélective. Mais ce rôle de modèle est employé différemment par les chercheurs, pour désigner,

[1] McFall Ngai M.J. et Gordon J.I. (2006). *Op. cit.* ; Mandel M.J. (2010). Models and approaches to dissect host–symbiont specificity.
[2] *Ibid.*

tour à tour, et en fonction des études symbiotiques, l'hôte, le symbionte ou les deux à la fois. Certaines études optent pour le choix, parmi les organismes modèles existants, de ceux qui présentent une symbiose avec un microbiote modélisable ; d'autres associent un organisme modèle existant à un symbionte modèle faisant partie de son microbiote habituel et d'autres optent pour la création d'un modèle à partir d'une symbiose naturelle plus simple.

La question est de déterminer si on peut se contenter d'adapter des organismes modèles préexistants pour l'étude de la relation symbiotique ; ou si au contraire il vaudrait mieux élaborer des organismes spécifiques. Mais surtout, vu l'ubiquité et la complexité de la relation symbiotique, il faudrait préciser quelles seraient la représentativité et la spécificité d'un organisme modèle de la symbiose.

Au cours de ce chapitre, nous commençons par présenter les critères théoriques d'un organisme modèle, pour préciser, ensuite, les spécificités d'un modèle de symbiose, et nous en proposerons des exemples. Nous présentons, par la suite, le détournement de certains des organismes modèles de biologie générale pour l'étude de certains mécanismes symbiotiques et en exposons les faiblesses. Nous finissons par la présentation des nouvelles pistes de modélisation visant à surmonter les limites techniques et épistémiques.

2. 1. Qu'est ce qu'un Organisme Modèle ?

2. 1. 1. Pourquoi modéliser : but épistémique

« Les organismes modèles sont un sous-groupe d'organismes standardisés pour s'adapter à un mode de recherche intégratif et comparatif. »[1]

Ankeny et Leonelli mettent l'accent sur le fait que tout organisme expérimental n'est pas modèle. Les deux notions comportent des différences matérielles et épistémiques[2]. La distinction repose sur la différence entre l'éventail de représentation (il détermine à quel point les résultats de la recherche peuvent être projetés sur des groupes plus larges. C'est l'étendue à laquelle les chercheurs estiment appliquer leurs résultats) et la cible de représentation (elle indique les phénomènes à explorer par l'usage de l'organisme expérimental. C'est la raison conceptuelle pour laquelle l'organisme est étudié). Les deux peuvent varier au cours de la recherche.

[1] Ankeny R.A. et Leonelli S. (2011). What's so special about model organism?
[2] *Ibid.*

Les organismes expérimentaux sont étudiés pour des phénomènes particuliers et ne sont pas de ce fait représentatifs des espèces autres que celles à laquelle ils appartiennent. Ce sont des organismes étudiés comme moyen d'exploration d'un phénomène spécifique ou des organismes intéressant pour eux-mêmes[1].

Les organismes modèles sont représentatifs d'un groupe plus large, au delà d'eux-mêmes. Ils servent comme base pour articuler des processus partagés par de nombreux organismes. Ils sont souvent représentatifs de processus partagés par les organismes supérieurs et surtout les humains. Ils sont étudiés pour leur valeur de recherche sur des processus généralisables. Les organismes modèles sont utilisés pour étudier des organismes entiers intacts et vivants. Ils servent de modèles pour tout un ensemble de systèmes et de processus. Le but est d'avoir un travail comparatif à long terme et à large échelle, à travers les espèces en intégrant des approches multidisciplinaires[2].

Un organisme modèle est utilisé pour l'étude systématique d'une classe particulière de phénomènes biologiques. L'apport d'un organisme modèle est épistémique. Sa fonction est heuristique. Elle permet une connaissance de propriétés générales communes à l'organisme en soi et à d'autres organismes. C'est un organisme et donc il représente une classe d'organismes et non pas des phénomènes ou des mécanismes. L'organisme modèle permet d'étendre les mécanismes biologiques découverts au delà de l'organisme même ou de sa variété ou de son groupe taxonomique. C'est un modèle qui permet des inductions potentiellement importantes. Mais en raison de la particularité des sciences biologiques, chaque organisme ne permet qu'une connaissance particulière de lui-même, et l'extension du modèle à d'autres organismes ne permet qu'une induction, par analogie, limitée, voire imparfaite, de la connaissance. Il est, donc, nécessaire, avant d'extrapoler les résultats des recherches à d'autres organismes, de s'entourer de précautions importantes en réalisant des analyses comparatives et évolutives des résultats des différentes recherches, ainsi qu'une évaluation taxonomique et historique des organismes modèles[3].

L'organisme modèle est un instrument d'étude et en même temps un modèle exemplaire. C'est un « modèle pour » l'étude d'un phénomène particulier et, en en tant que tel, c'est un outil de recherche et un outil d'extrapolation. C'est également, un « modèle de », représentant une classe de phénomènes de manière générale. Il est utilisé comme instrument

[1] Ankeny R.A. et Leonelli S. (2011). *Op. cit.* ; Leonelli S. et Ankeny R.A. (2013). *Op. cit.*
[2] *Ibid.*
[3] Gayon J. (2006 a). Les organismes modèles en biologie et en médecine. In : Gachelin, Gabriel (éd.) (2006) *Les organismes modèles dans la recherche médicale.*

ou outil en étant directement utilisé en vue d'une application technique et il est porteur d'une connaissance qui vaut également pour d'autres[1]. L'une des deux fonctions peut être plus importante que l'autre en fonction du contexte. Ceci est d'autant plus clair lors de la recherche sur l'humain où l'organisme est utilisé comme réplique en raison des similarités avec le système cible mais il est également utilisé comme instrument de mesure ou dispositif de détection et où il donne des informations comme en donnerait un autre instrument. Au cours des recherches sur les pathologies humaines, l'organisme modèle est utilisé pour sa fonction pour l'étude[2].

2. 1. 2. Comment modéliser : standardisation, infrastructure et communauté

L'organisme modèle est un organisme standardisé génétiquement en laboratoire pour minimiser la variabilité, isoler les phénomènes, dégager et tester les hypothèses et extrapoler les résultats à d'autres espèces[3].

Les organismes modèles sont des outils génétiques puissants en raison de leur petite taille, de leur génome réduit, des faibles coûts d'élevage, de maintien, de transport, d'une courte période de génération, d'une haute fertilité et d'un fort taux de mutation ou une haute susceptibilité pour les techniques de modification génétique. Ils conviennent de ce fait au processus de standardisation pour l'établissement de lignées servant comme base de recherche et pouvant être reproduites à volonté avec le moins de variabilité[4].

Pour répondre au but du travail comparatif à grande échelle, il est impératif d'instaurer une stratégie spécifique pour réunir les ressources et construire une infrastructure interdisciplinaire pour l'étude des organismes individuels et ensuite comparer les espèces par rapport à un organisme de référence[5]. La recherche intégrative nécessite la communication interdisciplinaire et l'échange de matériel standardisé, d'instrument et de structures sociales. L'établissement d'une infrastructure permet aux communautés scientifiques d'interagir et communiquer. Cette infrastructure concerne la construction de centres de stocks de lignées, de cyber-infrastructures et de bases de données pour la communication et l'échange des résultats. Les communautés et les groupes de recherche qui travaillent sur un même organisme ont des

[1] Gayon J. (2006 a). *Op. cit.* ; Germain P.L. (2014). From replica to instruments: animal models in biomedical research. ; Keller E.F. (2000). Models of and models for: Theory and practice in contemporary biology.
[2] Germain P.L. (2014). *Op. cit.*
[3] Gayon J. (2006 a). *Op. cit.*
[4] Ankeny R.A. et Leonelli S. (2011). *Op. cit.* ; Leonelli S. et Ankeny R.A. (2013). *Op. cit.*
[5] *Ibid.*

règles de socialité particulières comprenant le partage immédiat des ressources, des techniques et des informations. Cette circulation de l'information est ce qui permet la poursuite des recherches et l'évolution de la connaissance. La communication et le partage de la connaissance permettent la pérennité de la recherche[1].

2. 2. Système modèle de symbiose

L'objectif d'un modèle de symbiose est d'identifier et couvrir toute la diversité des relations symbiotiques et de déterminer l'implication des symbiontes dans les fonctions, aussi bien générales que spécifiques, de l'hôte. L'ubiquité et la diversité de la symbiose font que certaines relations ne sont pas concrètement accessibles à l'expérience.

Ruby distingue trois classes différentes de modèles de symbiose[2] :

1- Les systèmes construits gnotobiotiques (à microbiote connu et contrôlé), artificiellement simplifiés, où une ou plusieurs espèces bactériennes sont introduites dans le tractus digestif d'un vertébré axénique[3] (élevé sans germe) permettant la découverte du rôle de bactéries spécifiques dans la modulation de la physiologie et du métabolisme de l'hôte. (C'est le cas en particulier de la souris et du poisson zèbre).

2- Consortium naturel simple : certains invertébrés présentent souvent un microbiote de composition plus simple se limitant à quelques espèces bactériennes. Les populations sont génétiquement hétérogènes. Ces modèles présentent une valeur expérimentale intéressante en raison de leur établissement par transfert horizontal, la possibilité de l'élevage de l'hôte sans ses symbiontes et la possibilité de faire croitre le symbionte dans des conditions axéniques. (C'est le cas de l'hydre, de la sangsue et de la drosophile).

---

[1] *Ibid*.
[2] Ruby E.G. (2008). *Op. cit.*
[3] L'élevage des animaux axéniques est une procédure lourde. Leur génération se fait soit par une délivrance chirurgicale aseptique des nouveau-nés, soit par implantation des embryons chez des femelles pseudo-gestantes axéniques. Les générations suivantes sont produites plus simplement par accouplement d'animaux axéniques et les mères peuvent donner naissance naturellement dans l'isolateur sans exposer la nouvelle portée aux germes. Les animaux sont maintenus dans un isolateur aseptique où l'eau, la nourriture et la litière sont stériles. Les animaux axéniques présentent des problèmes de vieillissement et des anomalies fonctionnelles et structurelles de nombreux systèmes : immunitaire, métabolique, digestif, et nerveux. David Vetter, le premier garçon bulle, a vécu 12 ans dans un environnement stérile en bonne santé relative, en dehors de certaines anomalies comportementales en rapport avec l'isolement et le confinement. Le fait est que l'humain n'est jamais réellement axénique, puisque le fœtus est au contact de bactéries maternelles dans l'utérus. (Kirk, R. G. (2012). " Life in a Germ-Free World": Isolating Life from the Laboratory Animal to the Bubble Boy. ; Luczynski P. (2016). Growing up in a bubble: using germ-free animals to assess the influence of the gut microbiota on brain and behavior. ; Rodriguez J.M. *et al*. (2015). *Op. cit.*)

3- Système binaire naturel ou association mono-spécifique : une seule espèce bactérienne correspond à un hôte déterminé. (C'est le cas du nématode, du ver de terre, du charançon du riz et de la sépiole).

Il est important pour le modèle de symbiose que les partenaires soient manipulables génétiquement de manière à pouvoir reconstituer l'association avec des variants. L'application de la biologie moléculaire permet d'avoir des informations sur la structure de surface de l'interaction, la spécificité de l'association, le comportement bactérien, son adaptation à la défense de l'hôte, son influence sur le développement de l'hôte et sur les adaptations nutritionnelles et métaboliques. Il s'agit le plus souvent d'établir des corrélations, mais les dernières années, les efforts avec l'ingénierie moléculaire génétique visent à affirmer la causalité des relations établies[1].

Ruby définit, ainsi, neuf caractéristiques d'un modèle génétique de symbiose[2] :

- Hôte à élevage facile et peu coûteux,
- Hôte de petite taille et de morphologie simple,
- Structures symbiotiques faciles à représenter,
- Caractéristiques nutritionnelles connues,
- Eventail d'associations distinctes sur le plan écologique et évolutionnaire,
- Association économiquement importante,
- Association représentative d'un ou plusieurs principes de biologie générale,
- Hôte et bactéries cultivables séparément (croissance en laboratoire),
- Hôte et bactéries à séquences génomiques disponibles,
- Association dans laquelle un ou deux partenaires peuvent être manipulés génétiquement.

Le problème est que la modélisation de la symbiose doit concerner tout le système symbiotique : la symbiose étant le fait de vivre ensemble de deux organismes différents, parler d'organisme modèle, ne considère que l'un ou l'autre des partenaires de l'association. La modélisation de la relation symbiotique nécessite donc de modéliser l'organisme hôte et également modéliser le symbionte ou le consortium symbiotique. L'étude de la symbiose doit porter sur les deux partenaires mais également sur les relations qui les unissent. Le chercheur

[1] Ruby E.G. (2008). *Op. cit.* ; Graf J. (2016). Lessons from digestive-tract symbioses between bacteria and invertebrates. ; Trinder M. *et al*. (2017). Drosophila melanogaster as a High-Throughput Model for Host–Microbiota Interactions. ; Wexler A.G. et Goodman A.L. (2017). An insider's perspective: Bacteroides as a window into the microbiome.

[2] Ruby E.G. (2008). *Op. cit.*

doit avoir une connaissance préétablie de la biologie de chacun des partenaires pour pouvoir identifier les phénomènes cellulaires et moléculaires impliqués dans la relation symbiotique et connaître le degré d'influence mutuelle et les niveaux de l'implication de la symbiose dans la physiologie de chaque partenaire. La découverte de certains mécanismes symbiotiques communs des interactions hôte-microbe, ou de fonctions bactériennes conservées chez des hôtes d'espèces différentes, sur des recherches portant sur des modèles de la biologie générale, a permis de développer des modèles spécifiques symbiotiques pour authentifier les relations et en identifier les principes pour permettre une connaissance de phénomènes susceptibles d'être généralisés ou du moins appliqués à d'autres types de symbiose.

Le modèle de symbiose doit donc répondre aux critères d'un organisme modèle avec des spécificités symbiotiques. Nous proposons de combiner les critères d'Ankeny et Leonelli pour l'organisme modèle d'une manière générale avec les critères de Ruby pour la modélisation génétique symbiotique, pour déterminer les caractéristiques d'un système modèle de symbiose.

Ce système doit, donc, être vivant, entier, représentatif de principes biologiques généralisables à d'autres symbioses plus complexes, et présentant une relation symbiotique qui dispose d'une gamme d'associations écologiques ou évolutionnaires. Le système doit être standardisé et contrôlé génétiquement grâce au séquençage génétique des deux partenaires qui doivent être manipulables génétiquement et facilement cultivables séparément. L'hôte doit avoir une morphologie simple, une taille réduite, des structures symbiotiques aisément reconnaissables et des caractéristiques nutritionnelles connues. Le système modèle de symbiose doit appartenir à une infrastructure technique qui permet l'échange de matériel et d'instruments standardisés, et les communications interdisciplinaires. Il doit également disposer de structures sociales qui permettent de conserver la valeur épistémique des modèles. Le système doit appartenir à une communauté qui permet la diffusion et la généralisation des résultats des études réalisées.

2. 2. 1. Comment naît un système modèle de symbiose ?

2. 2. 1. 1. La symbiose *Euprymna scolopes – Vibrio fischeri*

L'un des modèles les plus développés de la symbiose chez les invertébrés est la symbiose entre la sépiole *Euprymna scolopes* et la bactérie luminescente *Vibrio fischeri*.

Il s'agit d'un système binaire naturel qui a nécessité huit ans d'élaboration, à partir de 1988, par McFall-Ngai et Ruby[1]. Il est destiné à l'étude de la symbiose entre une bactérie Gram négatif et l'épithélium animal et, en particulier, pour étudier les facteurs de spécificité et les mécanismes de garantie de la stabilité de l'association symbiotique.

L'histoire naturelle et le développement embryonnaire de *l'E. Scolopes* ont été décrits dès les années soixante-dix[2]. La symbiose avec le *V. fischeri* a été étudiée de manière expérimentale pour la première fois en 1989[3]. Le laboratoire de McFall Ngai a étudié la sépiole, tandis que le laboratoire de Ruby a étudié le *Vibrio*, et les deux laboratoires ont développé le modèle de symbiose au début des années quatre-vingt-dix[4]. Au début des années 2000, les premières applications des techniques moléculaires pour étudier les séquences génétiques et leurs expressions de manière développementale ont été réalisées[5]. Le développement des techniques d'imagerie couplées à la biologie moléculaire a permis de découvrir l'agrégation de *V. fischeri* à proximité de l'épithélium cilié de l'organe lumineux[6]. Le système a été utilisé comme modèle pour l'étude des comportements de fuite et d'enfouissement, l'étude de l'histologie épithéliale et l'ultrastructure de l'organe lumineux, et plus récemment, l'examen de la génétique moléculaire du développement et de l'évolution de la sépiole[7].

2. 2. 1. 2. Modèle d'endosymbiose : le *Sitophilus oryzae*

La symbiose entre le charançon du riz le *Sitophilus oryzae* et la bactérie *Sodalis pierantonius* contribue hautement au pouvoir ravageur de l'insecte. Découverte en 1927, son étude est, au départ, destinée à protéger les récoltes de céréales[8]. La relation endosymbiotique,

[1] McFall Ngai M.J. (1998). Op.cit.
[2] Lee P.N. *et al*. (2009). The Hawaiian bobtail squid (Euprymna scolopes): a model to study the molecular basis of eukaryote-prokaryote mutualism and the development and evolution of morphological novelties in cephalopods. ; Mandel M.J. et Dunn A.K. (2016). Impact and Influence of the Natural Vibrio-Squid Symbiosis in Understanding Bacterial–Animal Interactions.
[3] Wei S.L. et Young R.E. (1989). Development of a symbiotic bacterial bioluminescence in a nearshore cephalopod, Euprymna scolopes.
[4] McFall Ngai M.J. et Ruby E.G. (1991). Symbiont recognition and subsequent morphogenesis as early events in an animal-bacterial mutualism.
[5] Chun C.K. *et al*. (2006). An annotated cDNA library of juvenile Euprymna scolopes with and without colonization by the symbiont Vibrio fischeri. ; Schleicher T.R. et Nyholm S.V. (2011). Characterizing the host and symbiont proteomes in the association between the Bobtail squid, Euprymna scolopes, and the bacterium, Vibrio fischeri.
[6] Nyholm S.V. et McFall Ngai M.J. (2004). The winnowing: establishing the squid-vibrio symbiosis.
[7] Lee P.N. *et al*. (2009). *Op. cit.*
[8] Perru O. (2007). *Op. cit.*

mono-symbiotique[1], est devenue par la suite un modèle pour l'étude du mode d'établissement et de transmission du symbionte et de l'influence de l'interaction sur le métabolisme, l'immunité, l'embryogenèse et l'évolution développementale de l'hôte[2]. Le modèle permet de faire avancer la connaissance des interactions symbiotiques en apportant en particulier des éléments spécifiques concernant le compromis adaptatif entre les partenaires[3]. Le modèle met en évidence la modulation de la charge symbiotique en fonction des besoins développementaux de l'hôte et le maintien de la symbiose intestinale pour permettre le développement de la cuticule de l'insecte puis le recyclage sélectif des symbiontes intestinaux par apoptose et autophagie tout en maintenant les symbiontes des lignées germinales pour permettre la transmission de la symbiose aux générations suivantes[4].

2. 2. 2. Modèle de bactérie symbiotique : *Bacteroides thetaiotaomicron*

Le *B. thetaiotaomicron* a été sélectionné comme symbionte modèle pour les expériences gnotobiotiques chez la souris[5]. C'est une bactérie qui fournit des capacités métaboliques clés aux humains, comme la dégradation des polysaccharides des plantes. Elle est génétiquement manipulable, facile à cultiver et est un membre prédominant du microbiote intestinal colique des souris et des humains. C'est une bactérie d'une importance capitale lors de la transition postnatale, lors du sevrage et du passage à une alimentation riche en fibres végétales.

La lignée a été isolée initialement à partir des selles de l'humain adulte sain. Le modèle permet d'étudier l'impact des constituants du microbiote sur l'expression génétique de l'hôte. Les fonctions protéiques de près de la moitié du protéome mis en évidence, ont été assignées sur la base de l'homologie avec d'autres protéines connues. Ces fonctions témoignent des stratégies développées pour survivre et dominer dans l'écosystème intestinal. Le groupe paralogue[6] le plus étendu est impliqué dans l'acquisition et la dégradation des polysaccharides, la liaison aux surfaces cellulaires via les carbohydrates, la détection et la perception environnementale, la transduction des signaux et la mobilisation de l'ADN. Le

[1] Chez des lignées sauvages, l'insecte peut héberger un second symbionte de la famille de *Wolbachia*.
[2] Heddi A. et Nardon P. (2005). Sitophilus oryzae L.: a model for intracellular symbiosis in the Dryophthoridae weevils (Coleoptera).
[3] Vigneron A. *et al.* (2014). Insects recycle endosymbionts when the benefit is over. ; Masson F. *et al.* (2016). Antimicrobial peptides and cell processes tracking endosymbiont dynamics.
[4] Vigneron A. *et al.* (2014). *Op. cit.*
[5] Xu J. *et al*. (2003). A genomic view of the human-Bacteroides thetaiotaomicron symbiosis.
[6] Gènes paralogues : ce sont initialement des gènes homologues, issus d'un même gène ancestral, qui divergent par la suite jusqu'à devenir paralogues : ils existent de manière parallèle dans une même espèce.

panel enzymatique particulièrement développé de la bactérie indique son implication non seulement dans la réponse aux besoins de la bactérie mais également son importance dans la modulation du milieu métabolique de l'intestin. La détection des signaux et leur transduction témoignent de la capacité hautement évoluée de communication de la bactérie. Les éléments génétiques mobiles de la bactérie suggèrent leur contribution au transfert latéral d'ADN entre le *B. thetaiotaomicron* et les autres composants du microbiote. L'étude génétique du symbionte aide à comprendre les stratégies hautement évoluées des bactéries à percevoir l'environnement intestinal, à accéder et acquérir les polysaccharides alimentaires et à manipuler l'expression génétique de l'hôte[1].

Le *B. thetaiotaomicron* permet d'apporter des connaissances spécifiques et précises de la biochimie, de la génomique et de l'écologie du microbiote, ainsi que des perspectives nouvelles sur la modulation de la physiologie de l'hôte. Il reste, cependant, à développer d'avantage les outils génétiques pour déterminer avec précision les mécanismes sous-jacents à toutes ces interactions pour apporter des preuves à la causalité des relations et pouvoir les appliquer dans les manipulations thérapeutiques[2].

2. 3. Modèles « classiques » détournés pour l'étude de la symbiose

L'étude d'un modèle spécifique d'une symbiose particulière ne permet pas de couvrir tous les aspects de la relation et donne des résultats très spécifiques, dont l'extrapolation nécessite des confirmations chez d'autres organismes. La difficulté (technique et économique) de développer de nouveaux modèles de symbiose impose souvent le recours aux organismes modèles standards pour confirmer, ou explorer de manière plus poussée, un mécanisme découvert chez un modèle spécifique, comme c'est le cas pour l'immunité symbiotique chez l'hydre ou le nématode, ou l'influence développementale symbiotique chez le poisson zèbre, ou l'exploration de l'héritabilité symbiotique chez la drosophile.

2. 3. 1. Symbiose *Rhizobium* – légumineuses

Plus d'un siècle d'études de l'association *Rhizobium*-légumineuses a permis d'établir la spécificité des interactions hôte-microbe[3]. Les caractéristiques de l'association en ont fait

[1] Xu J. et Gordon J.I. (2003). *Op. cit.* ; Xu J. *et al*. (2003). *Op. cit.*
[2] Wexler A.G. et Goodman A.L. (2017). *Op. cit.*
[3] Mandel M.J. (2010). *Op. cit.*

un modèle pour les études de la transmission particulière des microbes : c'est une association mono-spécifique, avec des partenaires naturels ; les nombreuses lignées et espèces de l'hôte et des symbiontes sont étudiées pour leurs systèmes de signalement. Les approches génétiques sont complétées par l'analyse biochimique des différents composants impliqués dans la relation. Les études des deux partenaires montrent un signalement inter-domaine où les molécules générales de l'hôte entraînent une réponse spécifique des bactéries qui interagissent avec les récepteurs de l'hôte pour déclencher un développement symbiotique.

2. 3. 2. Le *Cœnorhabditis elegans*

Ce nématode est un modèle expérimental qui a été utilisé pour l'étude des interactions hôte-pathogène avec les bactéries, le virus et les champignons. C'est un modèle qui permet l'exploration de l'immunité innée. Les travaux récents explorent ses interactions avec les bactéries commensales et les probiotiques. Au départ, il a été étudié avec une seule bactérie : l'*Escherichia coli*. Mais dans son habitat naturel, il est associé à une communauté microbienne intestinale qui présente un rôle déterminant dans la vie du nématode en améliorant sa croissance et sa résistance aux facteurs de stress. La communauté intestinale du ver est étudiée en vue d'identifier les mécanismes physiologiques et moléculaires de l'interaction avec l'hôte. Le nématode est un organisme adapté à la manipulation génétique, sa communauté microbienne peut être contrôlée et la colonisation peut être surveillée grâce à la transparence du ver. Le système est utilisé pour étudier les facteurs de stabilité de la communauté microbienne, les forces de l'association, l'influence du microbiote lors des différents stades de développement du nématode, sa contribution à l'immunité de l'hôte et sa protection contre les pathogènes[1].

2. 3. 3. La *Drosophila melanogaster*

La drosophile a été un modèle essentiel pour l'identification des composants de la réponse immunitaire innée aux pathogènes. De nombreux modèles de pathologies humaines neurologique, cardiovasculaire, néoplasique et métabolique ont été développés pour explorer la contribution du problème d'acquisition du microbiote à ces affections. C'est également un excellent modèle pour explorer l'effet de l'héritabilité microbienne sur le développement, l'épigénétique, et l'héritabilité des pathologies sur des générations successives. La Drosophile

[1] Zhang F. *et al*. (2017). Caenorhabditis elegans as a model for microbiome research.

est également un modèle de neurobiologie et permet d'explorer l'axe intestin-cerveau[1]. Le modèle est également utilisé pour l'étude de médicaments in vivo, ainsi que pour étudier les propriétés des probiotiques et prébiotiques. La drosophile constitue une alternative pour l'étude des probiotiques sur hôte vivant.

Sur le plan technique, la *D. melanogaster* axénique est facilement générée sans besoin de considérations éthiques. La structure du microbiote simplifié (une à trente espèces dominées par le *Lactobacillus* et l'*Acetobacter*) permet d'évaluer les contributions de chaque espèce à la communauté. Les lignées de mutants sont disponibles et abordables à partir du stock public. C'est un modèle de recherche à haut débit, peu coûteux, à reproduction rapide et de manipulation facile. C'est un modèle expérimental traçable qui permet de découvrir les mécanismes moléculaires des interactions hôte-microbe. En raison de son histoire sur la recherche de pathogènes, les données des relations hôte-microbe sont disponibles. Le tube digestif de la Drosophile présente des fonctions et une structure générale similaire à celle des mammifères avec une conservation des voies de signalement, du contrôle du développement, de la régénération et de la pathologie intestinale. Le modèle est utilisé pour les études sur la modulation de la physiologie de l'hôte. Le modèle est également utilisé pour l'étude des infections et le rôle médiateur du microbiote dans l'exclusion des pathogènes. C'est également un outil de recherche in vivo des effets du dialogue entre le microbiote et l'immunité innée. La drosophile a été un modèle puissant pour la découverte des voies de l'immunité intestinale locale et le rôle joué par le microbiote, en particulier sur les voies Toll[2] et la voie IMD[3]. Le modèle est utilisé également pour l'étude du comportement alimentaire et l'interaction du microbiote avec la diète. Le rôle du microbiote lors des expositions aux médicaments, toxines environnementales et pesticides est exploré pour déterminer les modifications induites par les composés toxiques[4].

2. 3. 4. *Hydra*

Les cnidaires sont parmi les premières lignées qui ont formé des relations symbiotiques naturelles avec les bactéries. Elles possèdent la plupart des familles de gènes

[1] Trinder M. *et al*. (2017). *Op. cit.*
[2] Toll est un récepteur transmembranaire qui active une cascade protéique donnant lieu à l'activation de gènes codant pour des peptides fongicides.
[3] La voie IMD est activée par des récepteurs de reconnaissance du peptidoglycane. Elle permet la défense contre les infections bactériennes.
[4] Kostic A.D. *et al*. (2013). Exploring host–microbiota interactions in animal models and humans. ; Trinder M. *et al*. (2017). *Op. cit.*

trouvés chez les bilatériens et elles ont retenu de nombreux gènes perdus chez la mouche et le nématode. Elles présentent des similarités fonctionnelles concernant l'immunité innée avec les vertébrés. Les hydres sont considérées comme un modèle pour l'étude de l'évolution précoce des processus biologiques impliqués dans l'immunité muqueuse. L'étude de l'holobionte permet une nouvelle approche de l'apparition et l'évolution de l'immunité basée sur l'évolution du tissu épithélial[1].

Le développement de l'hydre est bien caractérisé, sa manipulation génétique est possible, son élevage à l'état axénique peut être maintenu de nombreuses semaines[2]. Les similarités de son génome et de son organisation épithéliale à celle des vertébrés permettent une connaissance particulière des barrières épithéliales. Chez l'hydre, la prolifération des cellules souches est liée directement à l'immunité innée et à la composition du microbiote. Ce modèle permet, en outre, de mettre en évidence une immunité non dérivée de l'hôte en rapport avec des interactions additives dans la communauté microbienne qui protège la muqueuse et lui fournit une résistance aux pathogènes[3]

2. 3. 5. Le poisson zèbre : *Danio rerio*

Le développement du modèle du poisson zèbre a été présenté par Meunier dans une étude rétrospective reprenant les débuts du modèle depuis les années soixante dix[4]. Le modèle a été développé pour servir de plateforme pour les études mécanistes des phénomènes et processus de la biologie développementale. L'intervention sur les mécanismes mêmes a permis la manipulation des processus développementaux pour mieux les analyser. Le poisson zèbre a été au départ considéré plutôt comme un modèle de mécanisme[5]. La découverte par l'équipe de Roeselers de la stabilité de la composition du microbiote intestinal entre le poisson élevé en laboratoire et le poisson sauvage en a fait un organisme modèle intéressant pour l'étude de la coévolution des partenaires symbiotiques[6]. En réalité, le poisson zèbre présente de nombreuses caractéristiques qui en font un organisme modèle très intéressant pour l'étude de la relation symbiotique. L'animal présente une fertilisation externe et les embryons

[1] Schröder K. et Bosch T.C. (2016). The Origin of Mucosal Immunity: Lessons from the Holobiont Hydra.
[2] Les polypes sans germes sont incubés dans des solutions avec plusieurs antibiotiques, le medium est changé quotidiennement, des périodes de récupération (sans antibiotiques) sont nécessaires. (Wein T. *et al.* (2018). Carrying Capacity and Colonization Dynamics of Curvibacter in the Hydra Host Habitat.)
[3] *Ibid.*
[4] Meunier R. (2012). Stages in the development of a model organism as a platform for mechanistic models in developmental biology: Zebrafish, 1970–2000.
[5] *Ibid.*
[6] Roeselers G. *et al.* (2011). Evidence for a core gut microbiota in the zebrafish.

et les larves sont transparents ce qui permet de visualiser les cellules en cours de développement et les microbes en cours de colonisation. Le développement rapide des organes, la métamorphose et la petite taille du poisson en font un organisme de grande valeur pour la recherche. Il y a un grand degré d'homologie entre le poisson zèbre et les mammifères, non seulement pour le système immunitaire adaptatif, mas aussi pour l'anatomie du système digestif[1]. Le développement de modèles axéniques ou gnotobiotiques pendant le développement post-embryonnaire précoce permet d'étudier l'influence du microbiote sur le système immunitaire inné mais également adaptatif, ainsi que l'effet du microbiote sur le système nerveux entérique, sur l'axe intestin-cerveau et sur le comportement[2]. La recherche sur le système symbiotique du poisson zèbre permet d'aborder de nombreux niveaux d'interaction et d'avoir des connaissances allant de l'échelle moléculaire jusqu'à l'échelle des populations[3].

2. 3. 6. La souris : *Mus musculus*

La souris *Mus musculus* est un organisme modèle majeur pour les recherches sur la biologie des mammifères, les pathologies humaines et l'évolution génomique. Elle est associée au symbionte modèle : *Bacteroides thetaiotaomicron*[4]. Il s'agit dans ce cas d'un système modèle de symbiose totalement construit à partir de deux organismes modèles existant par eux-mêmes pour d'autres fins telles que la recherche biomédicale. Le système est un instrument puissant pour établir le rôle du microbiote dans de nombreux aspects de la physiologie des mammifères : l'angiogenèse, la densité minérale osseuse, le développement cérébral et le comportement, l'obésité et la malnutrition, la fonction hépatique, la réponse intestinale aux lésions et la fonction immune innée et adaptative. Le partage de 99% des gènes des souris avec les humains[5] et le partage de similarités clés avec le microbiote intestinal humain en fait un outil intéressant pour l'évaluation des interactions hôte-microbiote applicables à la biologie humaine. La génétique de la souris, la disponibilité de lignées croisées, mutantes ou transgénique, la capacité à sélectionner les stratégies de croisement ou

[1] Kostic A.D. *et al*. (2013). Op. cit.
[2] Stagaman K. *et al*. (2017). The role of adaptive immunity as an ecological filter on the gut microbiota in zebrafish. ; Rolig A.S. *et al*. (2017). The enteric nervous system promotes intestinal health by constraining microbiota composition. ; Borrelli L. *et al*. (2016). Probiotic modulation of the microbiota-gut-brain axis and behaviour in zebrafish.
[3] Burns A.R. et Guillemin K. (2017). The scales of the zebrafish: host–microbiota interactions from proteins to populations.
[4] Xu J. et Gordon J.I. (2003). *Op. cit.*
[5] https://www.genome.gov/10001345/importance-of-mouse-genome/

de reproduction, à modifier les conditions d'hébergement et d'élevage, à réguler les cycles de vie et des expositions spécifiques, permettent l'étude de la relation symbiotique dans différentes situations et conditions environnementales[1].

[1] Kostic A.D. *et al*. (2013). *Op. cit.*

Tableau 1 récapitulatif des modèles symbiotiques[1]

Habitat	Hôte	Symbionte	Structure associée à l'hôte	Bénéfice pour l'hôte	Stratégie de Transmission
Terrestre	*Steinernema carpocapsae*	*Xenorhabdus nematophila*	Intestin	Pathogénicité de l'insecte, nutrition/reproduction	Horizontale (insecte)
Terrestre	*Heterorhabditis bacteriophora*	*Photorhabdus luminescens*	Intestin	Pathogénicité de l'insecte, nutrition/reproduction	Verticale (mère)
Terrestre	*Sitophilus oryzae*	*Sodalis pierantonius*	Intestin, ovaire	Métabolisme des acides aminés, nutrition	Verticale
Eau douce	*Hirudo verbana* Sangsue	*Aeromonas veronii biovar sobria Rikenella*-like	Jabot	Supposé: nutrition, exclusion passive ou active	Verticale le plus souvent
Terrestre	*Eisenia foetida*	*Verminophrobacter eiseniae*	Néphridie	Supposé: dégradation protéique ou cycle azoté	Verticale (œuf)
Fond marin	*Riftia pachyptila*	*'Candidatus Endoriftia persephone'*	Trophosome	Nutrition	Horizontale
Marin peu profond	*Laxus oneistus* Nématode	*γ-proteobacterium* (un seul phylotype)	Cuticule	Nutrition	Horizontale le plus souvent
Marin	*Euprymna scolopes*	*Vibrio fischeri*	Organe lumineux	Photoluminescence	Horizontale
Eau douce	*Hydra viridis*	*Chlorella* sp.	Vésicules intracellulaires	Nutrition	Verticale Horizontal parfois
Terrestre	*Glossina.sp* Mouche Tsétsé	*Sodalis glossinidius*	Bactériocyte	Nutrition	Verticale et horizontale
Terrestre	*Drosophila melanogaster*	*Enterococcus*	Intestin	Nutrition	Horizontale
Terrestre	*Cænorhabditis elegans*	*Eschirichia coli*	Intestin	Nutrition/ croissance Résistance	Horizontale
Terrestre	*Mus musculus*	*Bacteroides thetaiotaomicron*	Intestin	Nutrition/immunité /développement	Horizontale
Terrestre	*Fabaceae*	*Rhizobium*	Nodule racinaire	Fixation d'azote	Horizontale

[1] D'après Chaston J. et Goodrich-Blair H. *et al* (2010). *Op. cit.* ; Ruby E.G. (2008). *Op. cit.* ; Mandel M.J. (2010). *Op. cit.* ; Zhang F. *et al*. (2017). *Op. cit.* ; Xu J. et Gordon J.I. (2003). *Op. cit. ;* Heddi A. et Nardon P. (2005). *Op. cit.*

2. 3. 7. Limites des modèles « classiques » de symbiose

Les avancées de la biologie expérimentale et de l'ingénierie génétique ont permis de générer des organismes techniquement valides pour servir de modèles accessibles et pratiques et surtout hautement manipulables grâce au séquençage génétique et au développement des techniques « omiques ». Les chercheurs font, cependant, face à des contraintes financières et logistiques et à des incitations scientifiques à utiliser des modèles établis et pré-approuvés par des instances scientifiques[1].

D'après les exemples présentés plus haut, les organismes modèles n'ont pas un intérêt équivalent pour l'étude de la relation symbiotique. C'est un problème de validité épistémique qui est commun à tous les organismes modèles, mais qui est plus sensible lors de l'étude de la symbiose en raison de la complexité de la relation et du nombre de partenaires et donc d'organismes concernés par la modélisation. Cette validité épistémique dépend des conditions de standardisation des laboratoires rendant faiblement compte de l'aspect évolutif de la relation et de son interaction avec l'environnement. Elle dépend également de la spécificité des recherches qui portent souvent sur l'exploration ou la confirmation d'un aspect découvert chez un modèle spécifique de symbiose.

Le problème de cette validité épistémique réside dans la similarité que présente l'organisme ou la classe de l'organisme avec les organismes ou classes d'organismes à représenter. De cette similarité dépend le degré de généralisation possible et la valeur et la fiabilité de la prédiction et de l'inférence. Le dilemme est de trouver un système modèle de symbiose qui respecte l'équilibre délicat entre accessibilité et manipulabilité du système et sa représentativité. La similarité peut être secondaire à une évolution convergente. C'est une convergence adaptative qui reflète la sélection dans des temps écologiques comparables. C'est une similarité par analogie[2]. Lorsque la similarité entre les espèces découle d'un ancêtre commun, elle est dite par homologie. C'est une similarité en rapport avec les aspects liés au phénotype de manière développementale ou génétique. Au cours de l'évolution, les caractères ancestraux partagés peuvent subir une perte, une cooptation, une duplication ou une divergence. Le caractère partagé peut être utilisé de manières différentes dans des lignées différentes. Son effet et le contexte de son fonctionnement peuvent varier en fonction des groupes. Ce caractère imprévisible fait qu'un organisme, modèle d'un phénomène d'une classe d'organismes, ne l'est pas forcément pour d'autres phénomènes dans la même classe ou

[1] Leonelli S. et Ankeny R.A. (2013). *Op. cit.* ; Bolker J.A. (2014). *Op. cit.*
[2] Gayon J. (2006 a). *Op. cit.* ; Bolker J.A. (2014). *Op. cit.*

du même phénomène dans d'autres classes. En effet, la similarité par homologie concerne en particulier les mécanismes élémentaires. Or, les mécanismes moléculaires similaires peuvent avoir des fonctions très diverses à des niveaux différents d'organisation. Ceci implique qu'un même mécanisme moléculaire peut être situé à des niveaux différents chez deux associations symbiotiques distinctes. De même un mécanisme moléculaire commun peut avoir des fonctions différentes chez des associations distinctes. Ces mécanismes moléculaires peuvent s'organiser et s'intégrer de manières différentes à différents niveaux, ce qui permet une grande diversité de composition et de régulation biologique.

En d'autres termes, le problème n'est pas dans l'ubiquité des phénomènes moléculaires ou des réactions protéiques, somme toute, prévisible en raison de l'existence d'un certain nombre d'éléments universels dans le monde vivant. Le problème réside dans cette modularité évolutive qui fait que certains mécanismes existent à des niveaux hiérarchiques différents chez des espèces différentes, acquérant ainsi des fonctions différentes. Il est d'autant plus délicat de tenir compte de cette modularité lorsqu'on essaie de généraliser des phénomènes observés à des interactions évolutives entre des partenaires coévolutifs.

Le modèle symbiotique sert à extrapoler, vers d'autres associations symbiotiques, la connaissance des mécanismes coadaptatifs des partenaires. Or ce sont des mécanismes qui continuent à se transformer avec la coévolution des partenaires. La symbiose est avant tout une relation dynamique et évolutive conditionnée par l'environnement et les populations qui le composent. Ces conditions de milieu sont ce qui donne naissance à la coopération et ce qui la module. Les résultats obtenus en milieu standardisé ne reflètent qu'une partie des mécanismes impliqués et ne tiennent pas compte des éventuelles implications qu'aurait une modification des conditions environnementales. Les modèles présentés permettent de mettre en évidence des mécanismes de base de la relation symbiotique, mais ces mécanismes ne tiennent pas compte de la coévolution des partenaires ni de leur coadaptation aux facteurs du milieu. Ces mécanismes servent de base pour rechercher un éventuel impact des modifications environnementales et/ou de la complexification de la flore avant d'être retenus pour le modèle lui-même. Les modèles standard ne répondent pas forcément aux critères de représentativité des découvertes et analyses des mécanismes de développement et d'évolution[1].

[1] Bolker J.A. (2014). *Op. cit.*

Finalement, les études symbiotiques sont suivies de nombreuses autres études qui recherchent les phénomènes découverts chez d'autres espèces et vérifient leur niveau et leur fonction. Il s'agit par la suite non pas d'une généralisation mais plutôt d'une confirmation de la communauté de certains mécanismes symbiotiques chez certaines espèces ou au cours de certaines symbioses. Les systèmes modèles de symbiose sont plus des modèles exemplaires des phénomènes symbiotiques que des substituts pour la symbiose en général[1].

Au delà des problèmes d'inférence liés à la représentativité des modèles, reste le défi de passer des corrélations, mises en évidence lors de l'étude des relations symbiotiques, à la causalité des mécanismes dans l'interaction entre les partenaires. Comment prouver la causalité du microbiote dans le développement de l'organisme hôte ? Comment affirmer son rôle dans la promotion de l'immunité de l'hôte ? La combinaison des approches métagénomiques et en particulier les études de la transcriptomique permettent une identification plus précise des mécanismes et des fonctions potentielles des communautés bactériennes. La génétique moléculaire et la microscopie associées à des approches basées sur le séquençage permettent d'aller au delà des corrélation et apporter des preuves de causalités[2].

2. 4. La spécificité humaine

La recherche biomédicale est basée sur la comparaison croisée entre espèces. Il est important de pouvoir étendre les informations fournies par les bases de données des organismes modèles à la connaissance chez les humains[3].

Les souris axéniques sont un excellent modèle pour prouver la causalité du rôle du microbiote dans la protection ou le développement de certaines pathologies. Mais le coût des procédures, la lenteur des études et la lourdeur des infrastructures limitent les échantillons à des tailles réduites. Le développement de l'ingénierie génétique moléculaire chez la *Drosophile melanogaster* ouvre de nouvelles perspectives de validation des mécanismes mis en évidence. Cet organisme est particulièrement étudié pour une authentification fiable des effets des probiotiques sur les organismes vivants[4].

[1] Gayon J. (2006 a). Op. cit. ; Gachelin G. (2008). De l'animal expérimental au modèle en recherche biomédicale. ; Bolker J.A. (2009). Exemplary and surrogate models: Two modes of representation in biology.
[2] Graf J. (2016). *Op. cit.*
[3] Leonelli S. (2012). When humans are the exception: Cross-species databases at the interface of biological and clinical research.
[4] Trinder *et al*. (2017). *Op. cit.*

Depuis une dizaine d'année, un modèle de porcelet à microbiote humain est généré (Human-microbiota associated piglet) par inoculation de préparations de selles fraiches prélevées chez un garçon sain de dix ans chez des porcelets nouveau-nés par césarienne dans un environnement contrôlé. Avec une composition bactérienne homologue à celle du donneur humain, et des caractéristiques spécifiques et particulièrement avantageuses du porcelet en matière de comparabilité développementale avec l'humain, de ressemblance des régimes alimentaires et des besoins nutritionnels, de similarité anatomique, histologiques et physiologique des systèmes digestifs, et surtout la correspondance des symptômes pathologiques et évolutifs des pathologies humaines, le modèle du porcelet à microbiote humain a un potentiel intéressant pour l'étude de l'influence des modifications des conditions environnementales sur la symbiose et surtout pour l'investigation des interactions hôte-microbiote dans la santé et la pathologie humaines[1].

Un autre problème survient lors de l'intégration d'informations humaines et non-humaines dans la même base de données : la comparaison entre espèces mène à des désaccords et des controverses épistémiques liées à la différence entre les cultures expérimentales des biologistes et des cliniciens. Les pratiques biologiques et médicales ont des priorités différentes et si les biologistes cherchent à comprendre la biologie de l'organisme, le clinicien cherche à acquérir les connaissances biologiques pour traiter des patients. C'est la raison pour laquelle le clinicien peut utiliser des informations jugées peu fiables par le biologiste. Ceci conduit à des controverses quant à l'inclusion d'informations causales non encore prouvées dans les bases de données. Le clinicien, au delà de la fiabilité de l'information, juge son apport potentiel pour une nouvelle piste de recherche thérapeutique. Des controverses sont également liées à l'aspect technique avec des différences dans les pratiques expérimentales, les contraintes matérielles, le coût, l'éthique, les protocoles de préparation et de standardisation, les difficulté à réutiliser les échantillons humains et la reproduction des résultats des essais cliniques. L'entrave au partage des données et à leur libre circulation pénalise la modélisation pour les études chez l'humain.

[1] Leulier F. *et al*. (2017). Integrative physiology: at the crossroads of nutrition, microbiota, animal physiology, and human health.

2. 5. Nouvelles pistes de modélisation symbiotique

Les dernières années, de nouvelles approches de la relation symbiotique ont été développées pour essayer d'avoir une meilleure évaluation de l'aspect dynamique et évolutif de l'association. De nouvelles techniques de modélisation ont été proposées avec notamment une modélisation tenant compte de l'holobionte et des systèmes émergents spécifiques du cadre théorique de l'évo-dévo.

2. 5. 1. Modèle neutre

Le modèle neutre sert à prédire la composition d'une population en assumant l'absence de différence en fitness entre les espèces. Il permet de déterminer le rôle relatif de la sélection, de la dérive écologique et de la dispersion des communautés. Zeng [1] propose d'appliquer ce modèle à l'étude des symbioses pour déterminer les dynamiques évolutionnaires et écologiques des communautés microbiennes dans une population d'hôtes.

C'est un modèle qui s'appuie sur des processus démographiques simples : naissance, mort et processus de migrations. Il présuppose que les microbes n'ont pas d'effet sur la fitness ou le succès reproductif de l'hôte. Mais la particularité du modèle est que le milieu colonisé par les communautés microbiennes est l'hôte qui partage une histoire évolutionnaire avec les microbes, contrairement aux modèles standard où le milieu colonisé est statique et durable[2].

Le modèle s'intéresse à la façon avec laquelle les processus écologiques et évolutionnaires affectent la composition des microbes dans l'environnement et chez l'hôte. Il intègre des paramètres de temps évolutionnaire et généalogique de l'hôte et étudie leur impact et leur influence sur les variations des communautés chez et entre les hôtes. En suivant les mécanismes de l'acquisition microbienne par l'hôte, il explore l'effet de l'héritabilité parentale sur le recrutement des microbes à partir de l'environnement. Il sert à établir comment la variation génétique d'une espèce donnée influence le microbiote. Il permet de déterminer la part de l'influence de l'environnement et de la génétique de l'hôte sur le microbiote intestinal et fournit une analyse de l'évolution dynamique du microbiote et la manière avec laquelle la communauté est assemblée[3].

La comparaison des modes d'acquisition des communautés microbiennes, étudiées sur des modèles neutres, permet de déterminer les processus qui modulent la composition du

[1] Zeng Q. *et al*. (2015). Neutral models of microbiome evolution.
[2] *Ibid.*
[3] *Ibid.* ; Richardson L.A. (2017). Evolving as a holobiont.

microbiote chez des hôtes individuels et permet de préciser les déterminants qui contrôlent l'association hôte-microbiote en distinguant les taxa dont l'abondance peut être prédite par des phénomènes passifs de celles influencées par des processus déterministes. Ceci permet de proposer une approche écologique pour authentifier les processus à des échelles spatiales différentes incluant l'hôte lui-même, mais également entre les hôtes et entre les communautés de microbes associés à l'hôte et les communautés libres. Ce genre d'étude ouvre la voie pour passer des analyses descriptives à des analyses spécifiques des processus concernés[1].

2. 5. 2. Modèle multicouche

Shapira [2] propose un modèle multicouche pour l'étude du microbiote et de sa contribution à l'évolution de l'hôte. Le modèle se base sur les différents niveaux d'association et les différents modes de transmission des microbes. Il est basé sur le concept d'hologénome[3] en tant qu'unité de sélection influencée par les variations et changements des génomes des deux partenaires. La conception multicouche du microbiote intestinal permet de comprendre la sélection multi-niveaux qui permet non seulement de moduler les génomes individuels mais également l'hologénome en entier. Cette structure comprend un microbiote central (core microbiota) adapté à l'hôte et déterminé par des facteurs génétiques, et un microbiote flexible dépendant de la diversité environnementale et des conditions externes. Des intermédiaires avec des degrés variables existent et sont affectés par l'environnement. Cette transmission ou acquisition différentielle du microbiote explique des contributions différentes à la fitness de l'hôte et à son adaptation à la niche locale[4]. Ce modèle, en tenant compte de la diversité de la composition des populations microbiennes et de la variabilité de la force de l'association entre les populations et avec l'hôte, montre l'influence mutuelle des différents partenaires et l'effet de ces interactions sur l'hologénome en entier.

2. 5. 3. Holobionte et environnement naturel

Pour parer aux biais que l'élevage des organismes en laboratoire ne manque pas d'occasionner, de nouvelles recherches tentent d'étudier les organismes dans leur milieu naturel. Le but est d'instaurer une sorte de laboratoire de la nature qui permettrait d'étudier les

[1] Adair K.L. et Douglas A.E. (2017). Making a microbiome: the many determinants of host-associated microbial community composition.
[2] Shapira M. (2016). Gut microbiotas and host evolution: scaling up symbiosis.
[3] Hologénome : génomes des deux partenaires symbiotiques réunis.
[4] *Ibid*.

variations des associations hôte-microbiote face aux conditions variables de l'environnement naturel. Dans la nature, l'holobionte interagit et répond à des facteurs de stress biotiques et abiotiques en maximisant à chaque fois sa fitness en adaptant son microbiote et en puisant dans le large réseau de partenaires microbiens de l'environnement. Ces études tiennent compte des variations du contexte nutritionnel de l'hôte, de ses cycles de vie et de ses variations saisonnières[1].

Les modèles neutres permettent de mettre en évidence une sorte de « concentrateur » de microbes, au sein de l'holobionte, des microbes spécifiques, critiques pour la formation de la communauté. Ces microbes sont des cibles pour l'ingénierie des communautés microbiennes et pour le bio-contrôle du futur[2].

2. 5. 4. Modèles en évo-dévo

L'étude du rôle de la relation symbiotique sur l'évolution et le développement des partenaires nécessite d'aller au delà des modèles standards en adoptant des modèles émergents plus adaptés à la recherche spécifique en évo-dévo. L'application d'outils génomiques et autres outils moléculaires aux modèles émergents permet de répondre aux questions comparatives et évolutionnaires par le biais de la phylogénétique. L'application des outils développés chez les modèles standard aux modèles émergents permet d'accéder à une plus grande diversité et une extension à de nouveaux niveaux d'intégration et d'organisation[3].

Le but central de l'évo-dévo est de découvrir et analyser les mécanismes d'évolution et de développement. Bolker insiste sur le fait que le biologiste qui étudie l'évolution développementale, la diversité et la variation doit, contrairement au biologiste développemental, connaître les raisons de la similarité entre les taxa ou entre le modèle et ce qu'elles représentent. Il est important de distinguer la similarité par homologie de celle par analogie pour savoir s'il est raisonnable d'anticiper la découverte de ressemblance avant de pouvoir généraliser les résultats[4]. La présence d'un gène ou d'une voie particulière dans de multiples taxa ne veut pas dire nécessairement une fonction identique ou dans le même contexte ou le même effet dans chaque groupe. C'est ce point particulier qui pose problème dans la modélisation des interactions symbiotiques, comme nous l'avons expliqué plus haut:

[1] Adair K.L. et Douglas A.E. (2017). *Op. cit.* ; Carrier T.J et Reitzl A.M. (2017). The hologenome across environments and the implications of a host-associated microbial repertoire.
[2] Richardson L.A. (2017). *Op. cit.*
[3] Bolker J.A. (2014). *Op. cit.*
[4] *Ibid.*

c'est cette modularité qui fait que certains mécanismes communs à différents organismes soient présents à des niveaux hiérarchiques différents et assurent des fonctions différentes.

Les modèles en évo-dévo peuvent expliquer les variations évolutionnaires de développement entre taxa apparentées. Ils nécessitent, cependant, l'articulation d'un contexte évolutionnaire et environnemental explicite permettant de déterminer l'étendue du modèle et la signification évolutionnaire de l'évolution développementale à l'échelle de l'hôte ou la population ou à l'échelle macro-évolutionnaire[1].

2. 5. 5. Modélisation métabolique des communautés microbiennes

Les interactions bactériennes au sein du microbiote forment un réseau métabolique qui interfère avec le réseau métabolique de l'hôte et influence le métabolisme général de tout le système symbiotique. La modélisation mathématique permet la reconstruction du réseau métabolique en en fournissant une simulation informatique[2]. Il s'agit d'une reconstruction du réseau métabolique d'un organisme à partir d'une séquence du génome associée aux informations de la biochimie. En reliant les données de la génomique aux réactions métaboliques, on détermine les gènes encodant des enzymes impliquées dans des voies métaboliques spécifiques (quel gène est responsable de quelle fonction).

La modélisation par la reconstruction d'équations des réactions métaboliques est insuffisante et ne permet pas de saisir la dynamique du métabolisme. La modélisation basée sur les contraintes a été utilisée pour pallier cette insuffisance[3]. Elle repose sur la contrainte des valeurs de flux des réactions en tenant compte des considérations thermodynamiques et en particulier de la contrainte stœchiométrique[4]. Cette modélisation décrit des régimes stationnaires. Elle permet essentiellement une connaissance des aspects élémentaires des interactions microbiennes dans leur environnement naturel[5]. Son intérêt réside dans l'apport d'un cadre interprétatif pour de nombreuses questions biologiques concernant des problèmes cliniques et de santé ou pathologie environnementales.

---

[1] *Ibid.*
[2] Succurro, A. et Ebenhöh, O. (2018). Review and perspective on mathematical modeling of microbial ecosystems.
[3] *Ibid.*
[4] Stœchiométrie : calcul qui permet de calculer le nombre de moles et les masses en présence dans une réaction chimique et ce, par l'analyse des quantités de réactifs et de produits qui sont en jeu. Stœchiométrique est l'adjectif signifiant que les proportions des corps qui réagissent sont des rapports précis afin que la réaction soit totale (les réactifs sont entièrement consommés et il n'y a pas de résidu).
[5] Bosi E. *et al*. (2017). Perspectives and Challenges in Microbial Communities Metabolic Modeling. ; Succuro A et Ebenhöh, O. (2018). *Op. cit.*

Une approche intégrative permettant une représentation plus inclusive des systèmes biologiques associe des informations méta-omiques. Elle a pour but de déterminer des prédictions des comportement compétitifs et coopératif au sein de la communauté, ainsi que les variations des interactions symbiotiques suivant les modulations nutritionnelles, entre autres, permettant à terme des applications concernant la prédiction des effets des probiotiques[1].

Ce type de modèle, bien que prometteur, présente, cependant, deux limites essentielles :

Une première limite concerne des difficultés liées aux procédures informatiques et expérimentales entraînant, malgré l'évolution exponentielle de la connaissance, la persistance d'un décalage entre les informations « omiques » acquises et les génomes de référence assemblés et disponibles dans les bases de données publiques : on a encore du mal à relier certains gènes aux fonctions connues.

La seconde limite concerne ce qui nous intéresse en matière de symbiose : la détermination des propriétés dynamiques du métabolisme et des donnés cinétiques des transferts chimiques dans la cellule. Le problème est que la modélisation basée sur la contrainte assume un état stable et donc les informations métagénomiques recueillies concernant le rôle des bactéries dans la détermination des caractéristiques potentielles d'un environnement donné, ne fournissent qu'un aperçu instantané et statique de la communauté et échouent à fournir une représentation dynamique et entièrement fonctionnelle. Des difficultés persistent lors de la considération des organismes multiples et ce, malgré les avancées des reconstructions métaboliques structurelles.

Pour obtenir un modèle précis et dynamique d'une communauté, l'équipe de Bosi propose des métagénomiques longitudinales ou au moins des méthodes pour inférer la croissance dynamique d'espèces bactériennes isolée à partir des métagénomiques[2]. Mais en pratique, chaque cadre de travail prend en compte différents aspects des interactions microbiennes. Les chercheurs doivent choisir le genre de modèle qui correspond le plus à leurs besoins en tenant compte des informations disponibles et de leur potentiel de prédiction. Les assomptions faites dans le contexte d'une modélisation métabolique d'un organisme isolé doivent être intégrées dans des modèles métaboliques à l'échelle de la communauté pour

[1] Bosi E. *et al*. (2017). *Op. cit.*
[2] *Ibid*.

permettre une approche à l'échelle des systèmes de ces entités et ce, par leur utilisation dans l'inférence d'une dynamique métabolique d'une communauté bactérienne[1].

Conclusion

La généralisation des phénomènes observés au moyen d'un modèle de relation symbiotique fait face à deux types de problèmes. Le premier est un problème technique en rapport avec la standardisation de l'environnement et les contraintes imposées par les conditions d'élevage en laboratoire sur les partenaires et sur leur relation dynamique et évolutive ce qui rend faiblement compte de l'aspect évolutif de la relation et de son interaction avec l'environnement. Ce problème n'est que partiellement résolu par les modélisations informatiques basées sur des modèles mathématiques intégrant des résultats de laboratoire pour déterminer des probabilités évolutives concernant certaines populations symbiotiques. Le second problème est épistémique, lié, d'une part, à la nature même des organismes et au caractère contingent de l'évolution biologique ; et d'autre part, à l'organisation des êtres vivants et leur structure modulaire qui fait que certains mécanismes qui existent à des niveaux hiérarchiques différents, chez des espèces différentes, acquièrent des fonctions différentes.

Un système modèle de symbiose, dans l'état actuel des techniques, correspond, par conséquent, à l'organisation et la rigidification d'une relation dynamique et évolutive par l'inclusion de l'association dans une structure immobile et inerte. Ce qui ne donne des informations que sur l'instant particulier de cet agencement. Les partenaires symbiotiques sont emprisonnés dans un carcan imposé par la standardisation du modèle, ce qui prive l'association de son essence évolutive. Il est par conséquent problématique d'utiliser un modèle symbiotique pour généraliser des phénomènes découlant de la coadaptation des partenaires et se transformant en fonction de leur coévolution.

Les nouvelles approches de la modélisation tentent de résoudre certaines contraintes mais en imposent des nouvelles. Par ailleurs, il n'est pas pratique de développer des boîtes à outils complètes pour chaque espèce, et investir dans trop de modèles différents peut, par conséquent, en limiter le bénéfice.

[1] *Ibid.*

Les modèles standard gardent un rôle essentiel de référence à la fois technique, comme base pour développer et perfectionner les nouveaux outils de recherche, et épistémique comme base pour les comparaisons des données issues des organismes émergents.

Finalement au lieu de chercher le modèle de symbiose le plus représentatif, nous optons pour l'adoption d'un caractère « modèle ». Un caractère commun à une majorité de symbioses, présent dès les premières interactions et permettant l'étude de l'évolution de la symbiose parmi différents niveaux d'organisation. Le métabolisme syntrophique se traduit par une coopération nutritionnelle particulièrement complexe chez les organismes supérieurs chez qui elle présente des interférences systémiques avec un impact développemental évolutionnaire. Dans le chapitre suivant nous présentons l'ancienneté et la complexité de la coopération nutritionnelle justifiant le choix de symbiose intestinale comme fil conducteur de notre travail.

Chapitre 3 - Caractériser la relation symbiotique : symbiose nutritionnelle

Introduction :

« Etres autotrophes : ce sont ceux qui se suffisent à eux-mêmes pour les phénomènes de nutrition. Ils sont représentés par les bactéries ou au moins par certaines bactéries (…). Etres hétérotrophes : ce sont tous les autres êtres vivants, aussi bien les végétaux que les animaux ; donc tous les êtres chez lesquels le microscope a pu découvrir des symbiotes inclus dans le protoplasma. Ici, nous avons en réalité deux êtres emboîtés l'un dans l'autre, l'être inclus étant un de ceux de la précédente catégorie, un être autotrophe, c'est à dire le symbiote. »[1].

Portier est probablement le premier à avoir lié la symbiose à la nutrition[2]. Pour lui, toute cellule, en dehors de la cellule bactérienne, est incapable de synthétiser les produits nécessaires à son fonctionnement. La symbiose assure la nutrition indirecte de la cellule qui consomme les symbiontes et leurs produits de différenciation. « Le symbiote est l'intermédiaire obligé entre le milieu intérieur et la cellule ; c'est son transformateur. »[3]

D'après les exemples vus au cours des chapitres précédents, les symbioses bactériennes permettent aux bactéries de se nourrir d'éléments acquis ou produits par l'hôte[4]. En retour, les bactéries produisent des nutriments plus ou moins complexes nécessaires aux processus synthétiques de l'hôte. La seule exception ici paraît concerner les symbioses bioluminescentes dans le sens où la bactérie assure indirectement à l'hôte une meilleure fitness par une protection anti-prédateur ou par l'augmentation de son pouvoir de prédation[5]

[1] Portier P. (1918). *Op. cit.* pages 100-101.
[2] La découverte de la nutrition mutuelle entre l'algue et le champignon, formant le lichen, est ce qui a fait prendre conscience à Frank de la nécessité d'une conception plus large du « vivre ensemble » que le parasitisme et il a désigné cette relation par « symbiontismus ». La relation entre nutrition et symbiose, chez Frank, est encore à l'état d'hypothèses (Perru O. (2010). *Op. cit.* pages 112-114).
[3] Portier P. (1918). *Op. cit.* pages 105-106.
[4] La bactérie est capable de transformer les nutriments prélevés tout aussi bien chez l'hôte que du milieu environnant et de synthétiser les molécules dont elle a besoin de manière indépendante. La cellule eucaryote ne possède pas l'arsenal enzymatique nécessaire pour la dégradation de certaines structures complexes ni pour la synthèse de certaines molécules essentielles. Pour cela elle a besoin de l'aide de la bactérie symbiotique.
[5] Au cours des symbioses bioluminescentes, l'hôte ne profite pas d'un métabolite symbiotique nutritionnel, mais il profite d'un autre produit métabolique bactérien qui est la lumière et dans ce sens, il s'agit toujours d'un métabolisme partagé (Dunlap P.V., Kita-Tsukamoto K. (2006). Luminous bacteria in *The prokaryotes*.)

Il semble donc que dans la majorité des cas, la symbiose bactérienne interfère avec le métabolisme, l'homéostasie bioénergétique, et la biosynthèse de l'hôte. La collaboration entre les partenaires a un impact nutritionnel direct ou indirect. Mais la relation symbiotique bactérienne ne se limite pas à cette relation nutritionnelle et métabolique, et chez les organismes les plus complexes, l'interaction nutritionnelle semble avoir un impact sur d'autres fonctions systémiques d'ordre supérieur. Il est important de déterminer l'origine de cette collaboration métabolique pour établir son impact nutritionnel à la fois fonctionnel et évolutionnaire.

Nous proposons, au cours de ce chapitre, de montrer, dans un premier temps, que la symbiose est d'abord nutritionnelle : nous déterminons son impact sur l'évolution de l'écologie terrestre et, par conséquent, son effet sur les contraintes évolutionnaires qui poussent les organismes à se diversifier. Nous expliquons l'évolution des modes nutritionnels et le rôle joué par la symbiose bactérienne dans l'évolution de l'intestin et sa complexité fonctionnelle observée aujourd'hui.

Dans un second temps nous présentons la complexité des interactions cellulaires au cours de la symbiose intestinale chez l'humain pour montrer que la symbiose digestive dans un intestin pluri-spécialisé et avec un microbiote complexe, s'étend au delà du métabolisme syntrophique pour concerner des relations immunitaires et neurologiques. Au cours de cette seconde partie, nous nous limiterons à une approche descriptive sommaire des interactions. Une description détaillée est proposée en annexe. L'analyse et les conséquences philosophiques des interactions seront détaillées dans les chapitres ultérieurs.

3. 1. La coopération métabolique : solution évolutionnaire

3. 1. 1. Le métabolisme syntrophique à l'origine de l'émergence des eucaryotes

Les premiers organismes vivants ont dû puiser l'énergie de l'environnement pour assurer leur propre métabolisme et produire les molécules nécessaires à leur survie en transformant des substances minérales en substances organiques. Ce sont des organismes

autotrophes : soit photo-lithotrophes, puisant leur énergie de la lumière, soit chimio-lithotrophes, puisant leur énergie de la transformation des molécules minérales[1].

La masse cellulaire protéique et glucidique des premiers autotrophes aurait probablement servi de premier substrat pour l'émergence des hétérotrophes. La première hétérotrophie serait fermentative : les chimio-organo-hétérotrophes auraient métabolisé les sédiments cellulaires s'accumulant autour d'un site de croissance autotrophe. La transition par la fermentation, de l'autotrophie à l'hétérotrophie, serait favorisée par l'existence de la machinerie enzymatique pour l'utilisation des acides aminés et du ribose chez les autotrophes. Le processus de fermentation nécessite finalement peu d'invention en présence de substrat chimiquement homogène et de conditions thermodynamiques favorables grâce à une faible concentration en hydrogène[2]. La matière organique exrétée par les autotrophes sert de ressource que les hétérotrophes utilisent et décomposent. Les hétérotrophes interviennent en recyclant la matière organique produite par les autotrophes permettant ainsi de régénérer les éléments minéraux et maintenir le cycle de vie[3].

Les contraintes stœchiométriques[4], sur la production et l'excrétion de produits qui peuvent être réutilisés, comme le carbone, l'azote et le soufre, induisent des interactions inter-espèces interférant dans les étapes intermédiaires du métabolisme de ces éléments par l'échange d'électrons et le transfert d'hydrogène[5]. Des organismes vivent aux dépens des produits et/ou des excrétions des autres. La syntrophie apparaît comme une invention évolutionnaire qui permet de conserver l'homéostasie des organismes en allégeant la charge métabolique individuelle par la réduction du coût de la synthèse de certains nutriments grâce à la coopération au sein de la communauté. La syntrophie directe répond à une demande de nutriments et d'énergie sous forme de carbohydrates dans un environnement où les ressources énergétiques sont minimales : les photo-autotrophes et chimio-autotrophes fournissent des carbohydrates et les hétérotrophes fournissent les nutriments[6]. La survie réside dans la transformation de réactions endergoniques consommatrices d'énergie en réaction

[1] Kooijman S.A.L.M. et Hengeveld R. (2005). The symbiontic nature of metabolic evolution. ; Martin W. et Russell M.J. (2003). On the origins of cells: a hypothesis for the evolutionary transitions from abiotic geochemistry to chemoautotrophic prokaryotes, and from prokaryotes to nucleated cells.
[2] Schönheit P. *et al*. (2015). On the origin of heterotrophy.
[3] *Ibid.* ; Kooijman S.A.L.M. et Hengeveld R. (2005). *Op. cit.*
[4] Voir Note 3, I-2.5.5. Modélisation métabolique des communautés microbiennes, Chapitre Modéliser la relation symbiotique.
[5] Kooijman S.A.L.M. et Hengeveld R. (2005).*Op. cit.* ; Martin W. et Russell M.J. (2003).*Op. cit.*
[6] Kooijman S.A.L.M. et Hengeveld R. (2005). *Op. cit.* ; Morris B.E. *et al*. (2013). Microbial syntrophy: interaction for the common good.

exergoniques productrices d'énergie[1]. Cet échange de métabolites entre espèces mène progressivement vers une sorte de complémentarité entre espèces et la naissance de relations syntrophiques obligatoires.

La conception classique de la syntrophie associe une coopération métabolique avec des interactions mutualistes, une interdépendance thermodynamique et une dépendance nutritionnelle énergétique des partenaires procaryotes. L'extension de la définition à un mutualisme métabolique obligatoire peut poser un problème de confusion avec la symbiose dont la syntrophie ne serait qu'une facette puisque limitée aux interactions métaboliques[2].

Nous pouvons effectivement concevoir la syntrophie comme une interaction métabolique élémentaire et basique, entre des organismes dont le métabolisme et la nutrition se confondent et se limitent à la captation d'énergie et de nutriments pour la synthèse des éléments nécessaires au fonctionnement cellulaire. Ce sont des interactions limitées aux échanges et aux réactions chimiques. Les contraintes énergétiques font que le mutualisme obligatoire soit une stratégie de survie.

Les interactions syntrophiques étroites peuvent évoluer vers des symbioses. Certaines ont donné, à de nombreuses occasions, une intégration complète des partenaires[3]. La diminution de la matière organique dissoute a pour conséquence une augmentation des relations directes entre organismes par une plus grande dépendance à la matière organique synthétisée, d'autant plus que la matière carbonée élaborée par les processus physiques se ralentit en raison de l'accumulation de l'oxygène dans l'atmosphère. Les organismes sont contraints à développer de nouveaux moyens trophiques.

Ce type de contrainte a été un moteur principal pour l'apparition et pour l'évolution des eucaryotes. Mais comme nous l'avons spécifié dans l'introduction, l'émergence des eucaryotes continue à être sujette à des débats et aucune des théories proposées ne parvient à répondre à toutes les questions. Les différentes hypothèses s'accordent sur une association procaryote mettant en jeu une archée et une bactérie avec une internalisation d'une α-protéobactérie. Mais il n'y a pas d'accord sur la nature de l'organisme hôte : archée, bactérie ou pré-eucaryote, ni sur le mode d'internalisation : invasion parasitaire, phagocytose par prédation ou fusion symbiotique par syntrophie, ni sur la chronologie entre l'apparition de la phagocytose et l'origine de la mitochondrie[4].

[1] *Ibid.*
[2] *Ibid.*
[3] Kooijman S.A.L.M. et Hengeveld R. (2005). *Op. cit.*
[4] Zachar I. et Szathmary E. (2017). *Op. cit.*

Une proposition serait que l'émergence des eucaryotes serait secondaire à l'internalisation d'un anaérobie facultatif fermenteur d'hydrogène et producteur de dioxyde de carbone dans un consommateur méthanogène archéen[1]. La syntrophie et le transfert d'hydrogène entre les partenaires symbiotiques permettent de proposer une hypothèse selon laquelle les eucaryotes seraient apparus à l'issue d'une symbiose tripartite[2]. Selon cette hypothèse, l'ancêtre mitochondrial serait une bactérie aérobie facultative dotée d'une respiration oxygénée mais capable de prospérer dans un environnement dépourvu d'oxygène[3].

Margulis a repris la notion d'hétérotrophie pour expliquer l'origine de la mitochondrie par l'ingestion, par phagocytose, par un procaryote hétérotrophe anaérobie d'un procaryote aérobie pour survivre dans une atmosphère riche en oxygène donnant ainsi une endosymbiose obligatoire et ouvrant la voie à l'évolution des premiers organismes amiboïdes amitotiques aérobies[4]. L'hypothèse de la phagotrophie a pour principales oppositions l'importance du coût énergétique et la nécessité d'une complexité du système membranaire et de l'appareil contractile du cytosquelette pour autoriser la phagocytose par une cellule dépourvue de mitochondrie. D'un côté, la phagotrophie altère la situation bioénergétique de la cellule par consommation de sa membrane, d'un autre côté, la phagotrophie nécessite une complexité cellulaire avec un flux membranaire intérieur et extérieur qui, en plus du coût énergétique, nécessite l'implication de la mitochondrie dans la production de protéines spécifiques à la base des flux vésiculaires et de la phagocytose. La phagocytose n'est bénéfique que pour une cellule ayant déjà une mitochondrie par un mécanisme indépendant comme la syntrophie[5].

Nous ne nous attardons pas plus sur le débat sur l'origine exacte de la cellule eucaryote et de la mitochondrie. Ce qui nous importe dans cette origine c'est la nécessité métabolique qui a conduit à l'internalisation d'un organisme dans un autre, et qui a donné une endosymbiose qu'elle soit originairement un processus de prédation ayant évolué par la suite à une résistance de la proie ou une infection ayant évolué vers la tolérance ou une syntrophie symbiotique dès le départ.

Ce qui nous intéresse ce sont les conséquences énergétiques de l'apparition d'une cellule eucaryote dotée d'un organite mitochondrial. Nous nous intéressons au résultat de

[1] Martin W. et Müller M. (1998). *Op. cit.*
[2] Une symbiose entre une δ-protéobactérie myxobactérie fermentative sulforéductrice et une archée endosymbiotique méthanogène (futur noyau) auquel se serait associée une α-protéobactérie méthanotrophe.
[3] Lopez-Garcia P. *et al*. (2017). *Op. cit.*
[4] Sagan L. (1967). *Op. cit.*
[5] Martin W.F. (2017). Symbiogenesis, gradualism, and mitochondrial energy in eukaryote origin. ; Martin W.F. *et al*. (2017). The physiology of phagocytosis in the context of mitochondrial origin.

cette coopération métabolique concernant la complexité cellulaire et l'évolution trophique des organismes vivants.

La relation endosymbiotique repose sur une relation syntrophique par des échanges métaboliques basiques où les réseaux métaboliques de l'endosymbionte procaryote complètent les réseaux métaboliques de la cellule hôte. L'évolution de ce type de symbiose se fait en général vers l'élimination des gènes redondants entre les deux partenaires. Cette élimination se poursuit progressivement par une réduction du génome et une perte de certaines capacités métaboliques de l'endosymbionte le liant de manière irréversible à son hôte. Au cours du processus dégénératif, des gènes du génome endosymbiotique peuvent être transférés vers le noyau de la cellule hôte[1]. Dans les rares cas de transformation d'un endosymbionte en organite, des processus nouveaux doivent se mettre en place, d'une part, pour assurer l'intégration des gènes de l'endosymbionte dans le noyau et, d'autre part, pour la régulation de l'expression des gènes et le transfert des protéines spécifiques vers l'organite. Il est probable que ce soit ce transfert et cette intégration de gènes endosymbiotiques dans le noyau de l'hôte qui aient permis de transformer ces symbiontes en organites et les sauver de la disparition[2].

Sur le plan métabolique, ce transfert des gènes mitochondriaux au noyau cellulaire est ce qui a permis à la mitochondrie de changer la configuration énergétique de la cellule hôte[3] : L'ensemble des mitochondries met à la disposition de la cellule de minuscules centrales bioénergétiques fournissant une énergie additionnelle, une énergie non requise pour l'énergie centrale ni pour les fonctions d'ébouage[4]. Il est fort probable que les ressources énergétiques fournies par la présence des mitochondries soient à l'origine de la complexité des cellules eucaryotes et de leur compartimentation[5]. Martin compare la mitochondrie à un corps d'ingénieurs qui libèrent le « budget énergétique » de la cellule eucaryote lui fournissant les ressources nécessaires pour « bricoler » et explorer la synthèse et l'expression de nouvelles

[1] Moya A. *et al*. (2008). Learning how to live together: genomic insights into prokaryote–animal symbioses.
[2] Keeling P.J. *et al*. (2015). Symbiosis becoming permanent: Survival of the luckiest.
[3] La proposition de Martin est que « la mitochondrie est apparue chez un procaryote et que la configuration énergétique de la mitochondrie a permis à la cellule de devenir complexe (eucaryote) ». Par la suite, cette cellule eucaryote, grâce à la libération des ressources énergétiques, a trouvé les moyens pour bricoler : « The eukaryote can energetically *afford* to tinker, because mitochondria liberate ressources in the cell's energy budget. » Martin W.F. (2017). *Op. cit.*
[4] Lane N. et Martin W. (2010). The energetics of genome complexity. ; Lane N. (2015) Life force: why energy shapes evolution. ; Martin W.F. (2017). *Op. cit.*
[5] Il persiste cependant un doute sur la chronologie de l'apparition du noyau cellulaire par rapport à celle de la mitochondrie et le débat est encore ouvert concernant les résultats des différentes recherches sur l'ancienneté de certains gènes nucléaires à l'origine de la complexité cellulaire et leur antériorité par rapport aux gènes mitochondriaux (Selosse M.A. et Joyard J. (2017). Symbiose et évolution : à l'origine de la cellule eucaryote, Encyclopédie de l'Environnement. ; Gray M.W (2017). *Op. cit*). Voir Introduction.

protéines. La mitochondrie permet un apport d'énergie qui confère à la cellule eucaryote la possibilité d'explorer l'expression de nouvelles protéines[1]. Alors que la cellule procaryote dispose des moyens métaboliques pour s'adapter aux variations environnementales, la cellule eucaryote dispose, quant à elle, des moyens énergétiques.

3. 1. 2. La nutrition : moteur d'évolution

Avec la multicellularité, les sources nutritionnelles se diversifient et les modes trophiques évoluent. Les premiers organismes sont osmotrophes, ils prélèvent les nutriments dissous à partir de l'environnement et les absorbent à travers une membrane[2]. L'évolution des bactéries hétérotrophes permet la dissolution de la matière organique et la production de carbone organique dissous qui sera reminéralisé en oxyde de carbone ou assimilé. Le carbone assimilé par les bactéries est transféré à des niveaux trophiques supérieurs par les protozoaires[3] bactérivores[4]. Une hypothèse de « Boucle microbienne »[5] a été proposée pour montrer l'intrication des flux et recyclage des matières organiques et minérales à travers les différentes couches microbiennes composant les populations aquatiques. Selon cette hypothèse, les bactéries sont situées à la base des interactions écologiques en rivalisant avec le phytoplancton pour les nutriments minéraux, en recyclant la matière organique dissoute et en servant de source alimentaire pour le micro-zooplancton.

Il s'est avéré par la suite que l'importance des bactéries dépasse la production et la consommation de la matière organique dissoute : les bactéries sont plus que des microorganismes qui opèrent à la base de la hiérarchie trophique, les bactéries sont des substrats énergétiques en elles-mêmes et fonctionnent comme des boucles de feedback métabolique qui, sans respecter les niveaux et leurs interactions linéaires, transfèrent de l'énergie vers les niveaux hiérarchiques les plus supérieurs permettant le recyclage de la matière organique[6]. Les bactéries sont présentes à tous les niveaux organisationnels. Elles permettent d'assurer et de compléter le métabolisme des eucaryotes de tous les règnes.

[1] Martin W.F. (2017). *Op. cit.*
[2] Mills D.B. et Canfield D.E. (2017). A trophic framework for animal origins.
[3] Considérés aujourd'hui comme des protistes hétérotrophes phagotrophes, les protozoaires étaient classés parmi les animaux primitifs (Raven PH *et al*. (2017). *Biologie*). Nous choisissons de continuer à utiliser le terme de « protozoaire » pour ne pas avoir à faire la distinction à chaque fois avec les autres protistes (osmotrophes ou phototrophes).
[4] Mills D.B. et Canfield D.E. (2017). *Op. cit.*
[5] Azam F. *et al*. (1983). The ecological role of water-column microbes in the sea.
[6] Ducklow H.W. (1994). Modeling the microbial food web.

Les bactéries sont nécessaires pour la synthèse protéique de nombreux eucaryotes, soit par l'apport du carbone organique (pour les animaux), soit par la fixation de l'azote (pour certaines plantes).

Les bactéries à nitrogénase peuvent fixer l'azote atmosphérique à d'autres atomes comme l'hydrogène ou l'oxygène, ce qui augmente la biodisponibilité de l'azote nécessaire à la synthèse des acides nucléiques, protéines et vitamines, chez les plantes et les protistes protophytes, qui sont autotrophes pour le carbone (puisqu'ils peuvent produire le carbone organique à partir du carbone inorganique), mais ne peuvent utiliser l'azote atmosphérique. Les relations symbiotiques des bactéries diazotrophes s'établissent avec des plantes mono ou pluricellulaires et certains champignons[1]. Chez ces derniers, la symbiose procure un bénéfice double : en plus de l'azote fixé, des substrats carbonés issus de la photosynthèse de la bactérie sont disponibles. Seules les cyanobactéries sont à la fois phototrophes et diazotrophes[2]. Les autres organismes (protozoaires et métazoaires) peuvent se procurer l'azote organique par l'ingestion de tissus végétaux ou animaux.

C'est à ce niveau qu'interviennent les bactéries à cellulase. Le végétal est à la base de la chaîne alimentaire animale et la cellulose est le plus abondant composé organique sur Terre. La dégradation des matières en décomposition est le plus souvent réalisée par les bactéries, certains champignons et quelques protozoaires. L'affirmation de l'absence de cellulase chez les animaux a été remise en question par la découverte de l'enzyme chez certains métazoaires comme les termites, les blattes, les abeilles, les écrevisses, les ascidies et les ormeaux. Il n'est pas clair si cette cellulase est secondaire à un transfert latéral de gène, relativement récent, d'un procaryote à l'animal, ou si les gènes dérivent d'un gène ancien dont l'expression serait perdue au cours de l'évolution par la majorité des métazoaires[3]. Il est d'ailleurs probable que les mammifères n'aient pas été initialement herbivores et que pour accéder aux niches végétales, l'acquisition de nouvelles bactéries ait permis de libérer les sucres des complexes polysaccharidiques des plantes[4].

Les premiers contacts des eucaryotes avec les bactéries sont des contacts proie-prédateur. La phagotrophie permet l'acquisition et l'internalisation des bactéries endosymbiotiques qu'elles soient photosynthétiques ou fixatrices d'azote. De nombreuses

[1] Kneip C. *et al*. (2007). *Op. cit.*
[2] *Ibid.*
[3] Kunieda T. *et al*. (2006). Carbohydrate metabolism genes and pathways in insects: insights from the honey bee genome. ; Davison A. et Blaxter M. (2005). Ancient origin of glycosyl hydrolase family 9 cellulase genes.
[4] Stevens C.E. et Hume. I.D. (1998). Contributions of microbes in vertebrate gastrointestinal tract to production and conservation of nutrients. ; Ley RE. (2008 a). *Op. cit.*

algues présentent un mode alimentaire ancestral avec une capacité phagotrophe et une digestion intracellulaire, permettant un complément nutritionnel par la consommation de leur proie[1]. La phago-mixotrophie, le fait d'utiliser des nutriments dérivés de la photosynthèse et de sources organiques, semblait réservée au phytoplancton, jusqu'à la découverte de la phagotrophie chez des plantes supérieures. Certaines plantes terrestres digèrent également leurs bactéries dans les cellules racinaires pour en extraire l'azote[2].

Chez les animaux, la relation du protozoaire prédateur et de sa proie bactérienne a évolué, dans certains cas, vers une coévolution et une coadaptation ayant permis d'équilibrer la résistance bactérienne à la digestion eucaryote conduisant à un compromis et une collaboration métabolique[3]. Cette adaptation est à l'origine des réseaux immunitaires des animaux à organisation complexe, nous y reviendrons dans le chapitre consacré à l'immunité symbiotique.

Les métazoaires assimilent le carbone organique dissous indirectement par la consommation de bactéries hétérotrophes. Mais il s'avère que les éponges sont capables de transformer ce carbone, à la fois grâce à la communauté bactérienne qu'elle héberge, mais également grâce à ses propres cellules. Une véritable boucle de l'éponge permet dans ce cas de métaboliser le carbone organique dissous et produire de la matière organique sous forme de particules en quantités massives qui vont finir par modifier l'écologie du milieu[4]. L'Ediacarien et le Cambrien sont caractérisés par des perturbations biogéochimiques conséquentes de l'évolution animale altérant les conditions environnementales à la fois de bas en haut par les modifications des concentrations des éléments chimiques comme le carbone, le sulfure, le fer, le phosphate et l'oxygène ; mais également de haut en bas puisque les animaux ont non seulement rempli de nouvelles niches non occupées mais ils ont eux-mêmes créé ces nouvelles niches[5]. La sédimentation, avec de nouvelles particules de détritus, et la raréfaction du picoplancton, induisent une évolution des modes trophiques et une diversification nutritionnelle. La phagocytose est développée pour inclure, non plus les éléments dissous, mais également des particules plus grandes et des cellules[6].

[1] Raven J.A. *et al*. (2009). Phagotrophy in the origins of photosynthesis in eukaryotes and as a complementary mode of nutrition in phototrophs: relation to Darwin's insectivorous plants.
[2] Paungfoo-Lonhienne C. *et al*. (2010). Turning the table: plants consume microbes as a source of nutrients.
[3] Brüssow H. (2007). *Op. cit.*
[4] Mills D.B. et Canfield D.E. (2017). *Op. cit.*
[5] Butterfield N.J. (2011). Animals and the invention of the Phanerozoic Earth system.
[6] Mills D.B. et Canfield D.E. (2017). *Op. cit.*

Les bouleversements occasionnés par la transformation de l'écosystème et la diversification des sources alimentaires ont créé des avantages sélectifs permettant l'apparition et l'évolution des cnidaires et par la suite des bilatériens ainsi que leur diversification rapide après l'Ediacarien tardif générant l'explosion fossile du Cambrien précoce[1]. Ce qui s'est passé entre l'Ediacarien et le Cambrien n'est pas bien défini. Les données fossiles ne sont pas concordantes avec les données moléculaires. Les différentes hypothèses mènent à des débats animés. La chronologie de la diversification des métazoaires n'est pas encore établie et l'ordre d'apparition des premiers métazoaires est toujours sujet à controverses[2].

Ce qui est certain est le rôle des bactéries dans le développement des métazoaires en étant à la base de leur système nutritionnel, en tant que proie, ou partenaire syntrophique, ou en tant que symbionte. En effet, les bactéries peuvent être digérées et servir de source nutritionnelle en elles-mêmes, ou elles peuvent produire le carbone organique dissous que des organismes multicellulaires, comme les éponges, prélèvent et utilisent par filtration et diffusion osmotique, ou elles peuvent coopérer avec l'organisme multicellulaire par ecto ou endosymbiose et lui fournir les éléments nutritionnels nécessaires issus de leur chimiosynthèse[3].

3. 1. 3. Développement intestinal : une conséquence évolutionnaire

3. 1. 3. 1. L'évolution trophique à l'origine de l'intestin

La formation de l'intestin est une des premières conséquences de la multicellularité. Le passage, d'un simple agrégat de cellules impliquées dans l'absorption des nutriments, à une structure complexe, a débuté par l'évolution du transport des nutriments : de direct, entre les cytoplasmes des cellules, à travers les jonctions latérales membranaires, à l'apparition d'un transport indirect passant par le compartiment extracellulaire (liquide extracellulaire dans l'espace corporel). Ceci a permis de lever la contrainte de taille posée par les épithéliums

[1] Cavalier-Smith T. (2017 a). Origin of animal multicellularity: precursors, causes, consequences - the choanoflagellate/sponge transition, neurogenesis and the Cambrian explosion. ; Cavalier-Smith T. (2017 b). Vendozoa and selective forces on animal origin and early diversification: reply to Dufour and McIlroy (2017).
[2] Cavalier-Smith T. (2017 a). *Op. cit.* ; Cavalier-Smith T. (2017 b). *Op. cit.* ; Dufour S.C. et McIlroy D. (2017 a). Ediacaran pre-placozoan diploblasts in the Avalonian biota: the role of chemosynthesis in the evolution of early animal life. ; Dufour S.C. et Mcllroy D. (2017 b). An Ediacaran pre-placozoan alternative to the pre-sponge route towards the Cambrian explosion of animal life: a comment on Cavalier-Smith 2017.
[3] Mills D.B. et Canfield D.E. (2017). *Op. cit.* ; Cavalier-Smith T. (2017 a). *Op. cit.* ; DufourS.C. et McIlroy D. (2017 a). *Op. cit.*

fermés initiaux et a surtout autorisé l'expansion de l'épithélium et la division des cellules dans l'espace corporel. Ces phénomènes seraient même à l'origine de la divergence des embranchements[1].

L'évolution des processus nutritionnels, en particulier l'eucaryophagie, ou eucaryovorie[2], et l'augmentation de la taille des métazoaires sont à l'origine des évolutions ultérieures avec notamment l'apparition de l'intestin et du système nerveux. L'intestin est un organe endodermique complexe et sophistiqué apparu avant les organes mésodermiques[3]. Des processus morphogénétiques complexes ont conduit la morphogenèse tissulaire de l'endoderme à la gastrulation et à l'émergence d'une structure avec des propriétés fonctionnelles matures[4]. Avec l'évolution de la triploblastie[5], l'appareil digestif avec des organes internes se forme à partir de l'endoderme et du mésoderme. De manière concomitante, le système nerveux se développe à partir de l'ectoderme.

L'intestin est considéré comme « un réacteur chimique optimisé de manière évolutionnaire, au centre de l'animal le plus primitif »[6]. L'alimentation intestinale est une dynamique métazoaire unique. Elle permet d'établir des contraintes trophiques et de construire des environnements spécifiques Les animaux à organes induisent le passage d'un monde microbien dominé par les conditions physiques à un monde phanérozoïque dominé par les environnements biologiques façonnés par les organismes biologiques mêmes[7].

Une nouvelle relation entre proie et prédateur apparaît sur Terre. Une course évolutionnaire à l'armement se développe. De nouveaux gradients sélectifs comme la vitesse, la réactivité, la taille, la digestibilité, la dureté, apparaissent. En apprenant à manger, les organismes développent un nouveau plan de corps dédié à avancer et à capturer des proies. La bilatéralité est favorisée avec le développement d'une encéphalisation et une concentration des équipements sensoriels vers une fin en avant. L'émergence du monde phanérozoïque est déclenchée par l'émergence de l'intestin[8].

---

[1] Beaumont N.J. (2009). Modelling the transport of nutrients in early animals.
[2] Mills D.B. et Canfield D.E. (2017). *Op. cit.*
[3] Stainier D.Y. (2005). No organ left behind: tales of gut development and evolution.
[4] Guiu J. et Jensen K.B. (2015). From Definitive Endoderm to Gut - a Process of Growth and Maturation.
[5] L'organisme se forme à partir des feuillets embryonnaires qui vont organiser les cellules. L'ectoderme est le feuillet externe, il donne l'épiderme et le système nerveux. L'endoderme est le feuillet interne, il donne le l'appareil respiratoire, l'appareil digestif et les glandes annexes. Le mésoderme n'existe que chez les métazoaires triploblastiques et donne le tissu conjonctif, les muscles, le squelette, l'appareil urogénital et le système vasculaire.
[6] Butterfield N.J. (2011). *Op. cit.*
[7] *Ibid.*
[8] Szersynski B. (2016). Out of the Metazoic? animals as a transitional form in planetary evolution. In: *Thinking about animals in the age of the anthropocene*.

Le développement de la neurogenèse est concomitant au développement de l'intestin. D'ailleurs, il semble qu'on soit en présence d'une coévolution des fonctions neurologiques et des capacités digestives et nutritionnelles plutôt qu'une évolution concomitante. La neurogenèse semble permettre des capacités digestives plus importantes en permettant une motricité, une évolution sensorielle avec une localisation des fonctions sensorielles vers l'avant, une innervation interne permettant une contractilité autorisant à la fois le contrôle des ouvertures corporelles et une motricité interne permettant la propulsion du bol alimentaire de la bouche à l'anus[1]. Le développement de la prédation améliore les qualités nutritionnelles des aliments et augmente l'apport énergétique permettant un développement du système nerveux.

Avec le développement de la multicellularité, le tube digestif réunit les fonctions nutritionnelles, trophiques, métaboliques et même immunitaires, liées à la symbiose. Les bactéries ne sont pas uniquement des proies apportant un complément nutritionnel organique, mais elles sont également des producteurs de molécules digestibles par l'intestin de l'animal. L'évolution morphologique avec l'apparition de la cavité cœlomique, le développement du tube digestif avec un flux nutritionnel de la bouche à l'anus et un allongement intestinal, avec diverses zones spécialisées, ont permis une meilleure adaptation de la niche intestinale à son microbiote et à l'alimentation de l'hôte[2].

3. 1. 3. 2. Symbiose nutritionnelle moteur de l'évolution développementale de l'intestin

Le potentiel écologique et évolutionnaire des bactéries s'exprime par leur contribution à l'évolution de leur hôte et en particulier par l'évolution morphologique et fonctionnelle du siège de leur collaboration: l'intestin[3].

Chez les insectes, la structure intestinale de base est modifiée par le mode nutritionnel. Ces modifications morphologiques de l'appareil digestif induisent des propriétés physico-chimiques particulières qui influencent les populations bactériennes qui y élisent demeure[4].

[1] Arendt D. *et al*. (2015). Gastric pouches and the mucociliary sole: setting the stage for nervous system evolution. ; Cavalier-Smith T. (2017 a). *Op. cit.* ; Szerszynski B. (2016). *Op. cit.*
[2] McFall Ngai M.J. *et al*. (2013). *Op. cit.*
[3] Dans ses études de physiologie comparative, Karasov montre que la chimie nutritionnelle semble diriger la diversification des systèmes digestifs sur les plans morphologiques, physiologiques et biochimiques. Les différents types de substrats nécessitent des mécanismes de dégradation et d'absorption particulières et des temps de processus spécifiques. D'un autre côté, la composition taxonomique et les traits métaboliques du microbiote intestinal sont influencés par la diète affectant potentiellement la fonction intestinale. La corrélation entre diète, morphologie intestinale et affinité phylogénétique des taxa bactériennes est confondue avec la covariance entre la diète, la morphologie et les relations phylogénétiques de l'hôte. (Karasov W.H. *et al*. (2011). Ecological physiology of diet and digestive systems. *;* Karasov W.H. et Douglas A.E. (2013). Comparative digestive physiology.)
[4] Engel P. et Moran N.A. (2013). The gut microbiota of insects–diversity in structure and function.

En plus des endosymbiontes qui sont hébergés dans des cellules ou organes spécialisés et approvisionnent l'hôte en acides aminés et cofacteurs, les bactéries intestinales contribuent également à la nutrition de l'insecte. D'abord, les bactéries peuvent être digérées avec les autres aliments. D'ailleurs, les lysozymes exprimés chez la drosophile, dans l'intestin moyen, sont très probablement en rapport avec la nutrition plutôt qu'avec l'immunité. Cependant les bactéries intestinales peuvent assurer certaines fonctions spécifiques symbiotiques comme la dégradation des composés alimentaires végétaux non digestibles ou la production de nutriments spécifiques permettant la supplémentation nutritionnelle de l'insecte hôte. Les bactéries permettent également, dans certains cas, de détoxifier certains aliments. Ces symbioses intestinales nutritionnelles participent au développement de l'intestin moyen en influençant la prolifération des cellules souches et le renouvellement des cellules épithéliales. Elles contribuent également à l'immunité de l'hôte et à son homéostasie cellulaire[1].

Les symbioses intestinales influencent la diversification et la spéciation des insectes en affectant la sélection de certains traits permettant l'adaptation aux conditions environnementales. Ces traits peuvent conduire, dans un second temps, à une sélection par un choix particulier de partenaires. Les bactéries symbiotiques en fournissant de nouvelles capacités physiologiques sont impliquées dans l'occupation de la niche et son exploitation par l'insecte hôte. Elles interfèrent également dans les rapports et les communications intra et interspécifiques, influençant le choix des partenaires par la production de phéromones et de kairomones et conduisant, ainsi, à des divergence des lignées de l'hôte en fonction des modes et des substrats trophiques[2].

Chez les vertébrés, la maturation intestinale se fait dans un environnement microbien. Durant l'embryogenèse du poisson zèbre, la maturation intestinale, l'homéostasie cellulaire et la différenciation cellulaire se font sous l'influence du microbiote intestinal[3]. Chez la souris et le poisson zèbre, l'homéostasie épithéliale intestinale est assurée par la prolifération cellulaire et le nombre relatif de cellules sécrétrices en réponse à des signaux produits par les bactéries symbiotiques[4].

Les organismes présentent des divergences morphologiques aux niveaux des organes, mais les niveaux cellulaires et moléculaires assurent à peu près les mêmes fonctions

[1] *Ibid.*
[2] Engel P. et Moran N.A. (2013). *Op. cit.* ; Vavre F. et Kremer N. (2014). Microbial impacts on insect evolutionary diversification: from patterns to mechanisms.
[3] Rawls J.F. *et al.* (2006). Reciprocal gut microbiota transplants from zebrafish and mice to germ-free recipients reveal host habitat selection.
[4] *Ibid*.

nutritionnelles[1]. Les processus de digestion et les blocs de constructions sont similaires. Les systèmes sensitifs (olfaction, gout) et les réactions en présence d'aliments sont également similaires. Les récepteurs sensitifs dans l'estomac et l'intestin des composés alimentaires répondent à la triade de récepteurs en contact avec la lumière intestinale, de cellules entéro-endocrines de l'intestin et d'hormones intestinales sécrétées par les cellules endocrines de la *lamina propria*. Les hormones, les récepteurs individuels et la triade même sont conservés chez tous les vertébrés, de même que les neurotransmetteurs et l'innervation des tractus intestinaux des vertébrés. Chez toutes les espèces, le système nerveux entérique, le système nerveux central et les ganglions sympathiques sont impliqués dans le contrôle neural et la régulation des aspects fonctionnels des systèmes digestifs[2]. Chez les mammifères, l'intestin est devenu un organe central et multifonctionnel qui connecte le corps au monde extérieur et au microbiote. L'intestin est un organe 'intelligent' et sensoriel[3] qui contrôle les fonctions physiologiques des vertébrés.

Les bactéries symbiotiques sont nécessaires pour la fermentation des fibres végétales résistantes. Le microbiote permet une des radiations évolutives les plus spectaculaires basées sur les spécialisations diététiques. La morphologie et les fonctions du tractus digestif sont la traduction de l'adaptation de capacités digestives à la charge diététique et sont expliquées par les différences des processus de dégradation des constituants chimiques du régime alimentaire. Ces différences dépendent également de la composition et de l'activité du microbiote intestinal[4]. La composition du microbiote digestif des vertébrés dépend de la nature des fibres végétales présentes dans l'intestin et la structure chimique du polysaccharide détermine l'accessibilité des bactéries en jouant sur leurs préférences et leurs capacités compétitives[5]. D'un point de vue évolutionnaire, l'utilisation de la cellulose comme source d'énergie, a été un challenge important[6]. Chez les herbivores, la nécessité d'une dégradation longue et lente a été à l'origine du développement de compartiments et de structures intestinales spécifiques à la fois pour ralentir le flux et la progression du bol alimentaire et

[1] Furness J.B. *et al*. (2015). Comparative gut physiology symposium: Comparative physiology of digestion.
[2] *Ibid.*
[3] Voir III-2.2. L'intestin : un organe de sens.
[4] Karasov W.H. *et al*. (2011). *Op. cit.* ; Karasov W.H. et Douglas A.E. (2013). *Op. cit.*
[5] Martinez I. *et al*. (2010). Resistant starches types 2 and 4 have differential effects on the composition of the fecal microbiota in human subjects.
[6] Selon l'équipe de Karasov, l'échantillonnage restreint des mammifères étudiés ne permet pas de trancher quant à l'influence de la diète et de la morphologie intestinale sur la composition du microbiote. Cependant la flexibilité et les variations, aussi bien des traits de l'hôte que les caractéristiques du microbiote semble être relatives aux variations alimentaires.

également pour maintenir le microbiote pour une fermentation optimale[1]. Chez les ruminants ou fermenteurs antérieurs, la jonction œsogastrique et l'estomac ont évolué de manière à contrôler les régurgitations et permettre l'éructation des gaz produits par la fermentation des aliments dans l'estomac. Chez les non-ruminants ou fermenteurs postérieurs, le cæcum permet une diversion du flux intestinal. Des différences morphologiques existent entre mammifères herbivores et carnivores[2]. L'apparition de la valve cæcale fait partie des réponses morphologiques à la modification de l'environnement alimentaire[3]. Au niveau de l'appendice cæcal, la structure plus épaisse du biofilm bactérien, associée à une production de mucus plus riche et une immunité tissulaire plus dense, laisse penser que, contrairement à ce qui était supposé, l'appendice cæcal est loin d'être un reliquat vestigial, mais au contraire, il serait dédié au microbiote et aurait un rôle effectif d'organe de réserve pour les communautés bactériennes, parant aux éventualités d'agression pathogènes extérieures[4].

3. 2. Symbiose digestive chez l'humain : complexité interactionnelle

Nous proposons à ce niveau une approche descriptive de la symbiose intestinale humaine pour montrer l'étendue systémique de l'interaction entre le microbiote et l'organisme. Notre objectif est d'établir la complexité de la relation symbiotique qui, bien que débutant par une coopération nutritionnelle, présente un effet qui touche l'organisme en entier. Une description plus détaillée des interactions digestives nutritionnelles et des interactions immunitaires est proposée en annexe.

3. 2. 1. Complexité fonctionnelle de la muqueuse intestinale

La muqueuse intestinale humaine assure une fonction double : la digestion des aliments et la protection de l'organisme des agressions externes. Elle associe des cellules

[1] Karasov W.H. et Douglas A.E. (2013). *Op. cit.* ; Karasov W.H. *et al*. (2011). *Op. cit.;* Ley R.E. *et al*. (2008 b). Worlds within worlds: evolution of the vertebrate gut microbiota.
[2] Dimijian G.G. (2000). *Op. cit.*
[3] Herrel A. *et al*. (2008). Rapid large-scale evolutionary divergence in morphology and performance associated with exploitation of a different dietary resource.
[4] Bollinger R.R. *et al*. (2007). Biofilms in the large bowel suggest an apparent function of the human vermiform appendix. ; Smith H.F. *et al*. (2009). Comparative anatomy and phylogenetic distribution of the mammalian cecal appendix.

spécialisées non seulement dans la digestion et l'absorption des aliments mais également dans la protection de la muqueuse des éventuelles invasions pathogènes[1].

Les cellules épithéliales présentent un métabolisme intense et un cycle de vie particulièrement rapide. Elles se différencient à partir des cellules souches des cryptes pour donner quatre types cellulaires : les entérocytes, les cellules caliciformes ou mucipares, les cellules de Paneth et les cellules neuroendocrines. Le nombre et la distribution cellulaires varient en fonction de la localisation dans le grêle ou dans le colon. La muqueuse intestinale comprend également un système immunitaire composé d'un tissu lymphoïde associé aux muqueuses appelé GALT (Gut Associated Lymphoid Tissue) et des cellules immunitaires effectrices dont les cellules dendritiques et les macrophages.

3. 2. 2. Interaction métabolique

Les bactéries trouvent dans l'intestin une niche écologique dans laquelle est fourni l'ensemble des substances nécessaires à leur énergie et à leurs synthèses cellulaires. C'est au niveau du colon distal que les plus fortes concentrations microbiennes cohabitent avec la plus grande stabilité (10^{11} bactéries par gramme de selle)[2]. Ceci s'explique par le fait qu'à ce niveau, les bactéries trouvent, dans un milieu de faible motricité, strictement anaérobie, humide et à température constante, une importante diversité des sources de carbone et d'énergie disponibles.

Les différentes populations bactériennes utilisent les substrats coliques selon une chaîne de métabolisme croisé où chaque population partage les ressources selon ses besoins et ses capacités enzymatiques. Les bactéries à catabolisme généraliste, capables de dégrader les glucides les plus complexes, sont au sommet de la chaîne trophique. Les bactéries les plus spécialisées se trouvent en bout de chaîne récupérant les produits métaboliques qui leurs sont spécifiques pour réaliser leur propre synthèse. Les produits terminaux en bout de chaîne sont éliminés ou utilisés par l'organisme hôte[3].

[1] L'origine commune des cellules digestives et immunitaires intestinales est abordée au cours du chapitre III-1 Immunité digestive.
[2] Sender R. *et al*. (2016). *Op. cit.*
[3] Mosoni P. (2014). Dégradation des fibres alimentaires par le microbiote colique de l'Homme. ; Bernalier-Donadille A. (2004). Principales fonctions métaboliques de la flore intestinale de l'homme. In *Flore microbienne intestinale: physiologie et pathologie digestives*.

3. 2. 3. Interaction trophique

Le microbiote joue un rôle trophique qui dépasse le simple apport de substrat nutritionnel pour toucher le développement, la croissance et le renouvellement tissulaires. Le microbiote agit, directement ou par l'intermédiaire de métabolites comme les acides gras à chaîne courte (AGCC), sur l'activation de processus impliqués dans la croissance tissulaire par la stimulation et l'activation des cellules souches. Le butyrate[1], contrôle la prolifération et la différenciation cellulaire intestinale[2].

Les AGCC, acétate, propionate et butyrate, absorbés par la muqueuse colique, contribuent à près de dix pour cent de l'énergie calorique nécessaire chez l'humain. Le butyrate est la source d'énergie préférée des colonocytes. Le propionate atteint les hépatocytes où il contribue à la néoglucogenèse et l'acétate participe à la lipogenèse dans les muscles[3]. Les AGCC et en particulier le butyrate contrôlent la prolifération cellulaire intestinale et en stimulent la différenciation. Le butyrate joue également un rôle dans la différenciation cellulaire par l'induction d'une maturation et d'une expression de marqueurs de différenciation sur les cellules cancéreuses coliques[4]. Le microbiote participe par ailleurs à la production de vitamines du groupe B et de la vitamine K[5].

3. 2. 4. Interaction défensive: effet barrière

Les bactéries du microbiote intestinal forment une ligne de résistance aux microbes exogènes, s'opposant ainsi à l'invasion tissulaire par les pathogènes. L'effet barrière peut être expliqué par l'adhésion des bactéries non pathogènes à la bordure en brosse de l'épithélium intestinal ce qui empêche l'entrée des bactéries entéro-invasives dans les cellules épithéliales. Il est également probable que la quantité de nutriments produits par l'hôte suffise juste aux populations du microbiote ce qui empêche une possible compétition délétère. Les bactéries peuvent, enfin, produire des bactériocines, des substances antimicrobiennes ayant des propriétés microbicides ou microbiostatiques inhibant ainsi la croissance des espèces

[1] Le butyrate est un acide gras à chaîne courte, produit de la fermentation bactérienne, comme le propionate et l'acétate.
[2] Lee. W.J. (2009). Bacterial-modulated host immunity and stem cell activation for gut homeostasis.
[3] Hooper L.V. *et al*. (2002). How host-microbial interactions shape the nutrient environment of the mammalian intestine.
[4] Velazquez O.C. *et al*. (1996). Butyrate and the colonocyte.
[5] Hill M.J. (1997). Intestinal flora and endogenous vitamin synthesis. ; Bentley R et Meganathan R. (1982). Biosynthesis of vitamin K (menaquinone) in bacteria.

adverses[1]. Les AGCC peuvent avoir une fonction bactériostatique pour certaines espèces soit directement soit par la réduction du pH. Par ailleurs, certaines bactéries symbiotiques produisent des molécules de signal qui permettent une sorte de communication intra et inter spécifique permettant de réguler et de coordonner la composition et le nombre des membres des communautés bactériennes ainsi que de supprimer d'éventuels envahisseurs[2].

3. 2. 5. Interaction neuroendocrine[3]

Les bactéries intestinales peuvent interférer avec les circuits des cellules neuroendocrines de l'hôte en produisant des composés neuroactifs en quantités assez importantes pour affecter la neurophysiologie de l'hôte[4]. Les AGCC et en particulier le butyrate stimulent et régulent des cellules entéro-endocrines intestinales et en particulier les cellules L ce qui permet d'utiliser leurs produits de sécrétion comme messagers endocrines secondaires [5] . Ces productions neuroendocrines interfèrent, soit directement par l'intermédiaire des fibres muqueuses du vague, soit par l'intermédiaire des macrophages musculaires, avec l'axe hypothalamo-hypophyso-adrénergique, influençant à la fois la sensibilisé, la motricité et le comportement (en particulier alimentaire), mais également l'état inflammatoire et l'immunité de l'hôte[6].

Chez les mammifères, Certaines cellules et structures cérébrales, dédiées au contrôle comportemental, sont sous le contrôle du microbiote. Les microglies, cellules immunitaires du cerveau, ont une maturation et une fonction contrôlées par le microbiote intestinal. Elles sont responsables de l'homéostasie cérébrale et contrôlent la prolifération et la différenciation neuronale en assurant la neurogenèse de l'hippocampe adulte[7]. L'amygdale qui contrôle également la neurogenèse de l'hippocampe, est une structure cérébrale activée par les états infectieux : l'activation de l'amygdale par des modifications de l'activité du nerf vague dépend du microbiote et du noyau solitaire[8].

[1] Guarner F. et Malagelada J.R. (2003). *Op. cit.*
[2] Neish A.S. (2009). Microbes in gastrointestinal health and disease.
[3] Voir III-2.2 L'intestin : un organe de sens dans le chapitre Microbiote et cognition.
[4] Foster J.A. *et al*. (2016). Gut microbiota and brain function: an evolving field in neuroscience.
[5] Holzer P. (2016). Neuropeptides, microbiota, and behavior.
[6] Forsythe P. (2013). Gut microbes as modulators of the neuro-immuno-endocrine system. ; Kabouridis P.S. *et al*. (2015). Microbiota controls the homeostasis of glial cells in the gut lamina propria.
[7] Erny D. *et al*. (2016). Communicating systems in the body: how microbiota and microglia cooperate. ; Tay T.L. *et al*. (2016). Microglia across the lifespan: from origin to function in brain development, plasticity and cognition.
[8] Stilling R.M. *et al*. (2015). Microbes & neurodevelopment–absence of microbiota during early life increases activity-related transcriptional pathways in the amygdala.

Chez les animaux avec système nerveux, l'interaction du microbiote avec le système immunitaire est impliquée dans l'évolution des comportements spécifiques d'évitement des pathogènes[1].

3. 2. 6. Interaction immunitaire

L'intestin est confronté, dès les premiers jours de vie, à différents types d'agressions étrangères : les protéines alimentaires, les bactéries du microbiote intestinal et les micro-organismes entéro-pathogènes. Mais alors que le système immunitaire doit se défendre contre les pathogènes, il doit en même temps tolérer les aliments et ce, par la mise en place de certaines mesures suppressives contre son propre fonctionnement. Le système immunitaire intestinal immature et inactif du nouveau-né doit faire face à cette opposition et doit exercer deux fonctions contradictoires.

Le microbiote bactérien, directement ou par ses produits métaboliques, influence l'immunité, à la fois innée et acquise, dès la naissance et tout au long de la vie. Il joue le rôle d'inducteur de la maturation de l'immunité[2]. Le système immunitaire se développe au contact des pathogènes mais également au cours des interactions symbiotiques.

Les études comparatives des animaux à microbiote contrôlé et conventionnel apportent des preuves de l'importance du contact avec les bactéries pour la maturation du système immunitaire. Ce contact assure le développement des composants humoraux immunitaire de la muqueuse intestinale et la modulation et l'ajustement des répertoires des lymphocytes T (LT) et des profils des cytokines des LT helper ou auxiliaires (LTh) LTh1 et LTh2[3]. Le microbiote active le développement du système immunitaire plasmocytaire à IgA, module les réponses spécifiques du système immunitaire intestinal, et régule les fonctions suppressives comme la tolérance orale empêchant les réactivités immunitaires aux protéines alimentaires et aux composants du microbiote. Il induit le développement et la maturation des tissus lymphoïdes associés au système digestif en régulant la maturation du système immunitaire [4] . La colonisation par une seule espèce bactérienne, le *Bacteroide thetaitaomicron*, permet de restaurer la fonction de la barrière muqueuse et de développement du système nerveux entérique, tandis qu'une seule molécule, le polysaccharide A de la

[1] Les interactions liant le microbiote aux systèmes nerveux et neurologique sont analysées au cours du chapitre III-2. Cognition et symbiose.
[2] Fraune S. et Bosch T.C. (2010). *Op. cit.*
[3] *Ibid.*
[4] Wexler H.M. (2007). *Op. cit*.

capsule du *Bacteroide fragilis*, induit un profil immunitaire complexe et coordonné à la santé intestinale[1]. Les bactéries anaérobies participent à la limitation de la translocation de pathogènes potentiels en activant une réaction lymphocytaire[2].

Au niveau périphérique, le microbiote influence l'immunité innée en activant les cellules présentatrices de l'antigène, qui à leur tour vont activer les LTh permettant de réguler la balance cytokinique LTh1/LTh2. Le microbiote intestinal agit sur l'immunité acquise en activant et en régulant le taux des immunoglobulines naturelles et le répertoire des lymphocytes B (LB)[3].

Le microbiote peut également moduler le signal inflammatoire, directement ou par la manipulation du système immunitaire. Le butyrate possède des propriétés immunosuppressives permettant de moduler les réponses immunitaires et inflammatoires[4] : Il inhibe la différenciation des monocytes en cellules dendritiques et macrophages diminuant leur efficacité à capturer les antigènes ; de plus, il altère la maturation terminale des cellules dendritiques et diminue leur capacité à amorcer la réponse des LT. Certaines bactéries symbiotiques et en particulier, le *B thetaiotaomicron*, sont capables d'influencer la voie inflammatoire ainsi que le processus de régulation cellulaire par la manipulation du système ubiquitine[5] et donc influencer l'homéostasie cellulaire[6].

Conclusion

Le métabolisme syntrophique est une solution évolutionnaire qui permet de répondre aux contraintes imposées par l'évolution des conditions écologiques. Cette collaboration a été à l'origine de la symbiose nutritionnelle et a conduit à la diversification et la spéciation des organismes par le biais de l'évolution, entre autres, de leurs modes nutritionnels. Malgré le développement de l'intestin et sa complexité structurelle, l'évolution des sources alimentaires et la nécessité d'exploiter de nouvelles niches écologiques font que les animaux à organisation supérieure ont besoin de communautés bactériennes symbiotiques de plus en plus complexes, pour combler et compléter leur machinerie enzymatique.

[1] Fraune S. et Bosch T.C. (2010). *Op. cit.*
[2] Wexler H.M. (2007). *Op. cit.*
[3] Moreau C. (2004). Influence de la microflore intestinale sur l'immunité de l'hôte : conditions physiologiques. In *Flore microbienne intestinale: physiologie et pathologie digestives*.
[4] Millard A.L. *et al*. (2002). Butyrate affects differentiation, maturation and function of human monocyte-derived dendritic cells and macrophages.
[5] Système de dégradation protéique cytoplasmique spécifique de protéines impliquées dans le cycle cellulaire, la prolifération et l'apoptose.
[6] Neish A.S. (2009). *Op. cit*.

Cette collaboration est un phénomène adaptatif[1] qui permet aux partenaires d'utiliser les ressources environnementales de manière plus efficace et plus optimale. Ce qui nous intéresse c'est d'analyser le processus adaptatif qui a conduit à la relation symbiotique. Dans la suite de notre travail, nous établirons les mécanismes de l'interaction des partenaires avec leur environnement.

L'adaptation des organismes à leurs conditions environnementales nécessite l'ajustement de leur métabolisme pour conserver leur homéostasie. Cette adaptation nécessite un système d'identification et de perception des variations, et de résolution optimale des problèmes. La complexité des interactions est à la fois la cause et la conséquence de l'évolution du processus informationnel énergétique. Notre proposition est de montrer que le microbiote siège au milieu d'un triangle intestinal formé par les fonctions nutritionnelle, immunitaire et neurologique. Un centre stratégique qui lui permet de participer au recueil et à la transmission des données environnementales, d'interférer dans l'interprétation des informations par l'intestin et par le système nerveux et d'impliquer le système immunitaire comme intermédiaire du processus informationnel.

[1] L'adaptation est définie par le processus par lequel les organismes ajustent leur fonctionnement à leur environnement. L'adaptation peut également définir le trait nouveau apparu et maintenu par la sélection naturelle (Grandcolas, P. (2011). Adaptation. in *Les mondes darwiniens: L'évolution de l'évolution. Volume.* p. 149-173) ; Lewens, T. (2009). Adaptation. In *The Cambridge Companion to the Philosophy of Biology*). Le traitement philosophique de l'adaptation concerne le plus souvent la valeur adaptative d'un trait et le rôle joué par la sélection naturelle. La conception historique de l'adaptation s'intéresse à établir l'histoire sélective d'un trait et sa causalité évolutionnaire. Elle s'oppose à la perspective non historique qui s'intéresse à la signification adaptative du trait et à sa contribution causale à la survie et la reproduction. (*Ibid.* ; Reeve H.K. et Sherman P.W. (1993). Adaptation and the goals of evolutionary research. ; Reeve H.K. et Sherman P.W. (2001). Optimality and phylogeny: a critique of current thought.). Les deux perspectives répondent au 'pourquoi' un trait est considéré comme adaptatif. Elles s'intéressent à l'adaptation comme produit du processus adaptatif. Notre travail sur la relation symbiotique s'intéresse, en plus du pourquoi, au 'comment' deux organismes différents interagissent et s'adaptent l'un à l'autre et aux conditions environnementales.

Partie II - Symbiose obligatoire

Chapitre 1 - Le microbiote est-il un organe ?

Introduction

Le recours, ces dernières années, à la transplantation de microbiote a mis en évidence des problèmes de législation[1] en rapport avec un vide juridique sur l'utilisation de produits d'origine humaine qui ne répondent pas au code de la santé publique en matière de « don et utilisation des éléments et produits du corps humain ». Selon les différentes perspectives, et la primauté de l'action thérapeutique ou de la sécurité sanitaire, le microbiote peut être considéré comme un médicament, ou comme un tissu d'origine humaine[2]. Certains considèrent le microbiote comme un organe à part entière, un organe transplantable avec « une morphologie, une physiologie et une physiopathologie qui lui sont propres »[3].

En raison de son rôle métabolique mais également immunitaire, le microbiote a déjà été qualifié d'organe, une première fois par Bocci[4] en 1992, puis par O'Hara et Shanahan[5] en 2006. Lyte[6] propose l'interdépendance microbes-organisme hôte comme la base d'une nouvelle hypothèse selon laquelle le microbiote intestinal formerait un organe d'homéostasie, capable de répondre aux signaux de l'organisme hôte et d'influencer le fonctionnement des autres organes systémiques, tout en possédant son propre système nerveux. Le microbiote bien que confiné à la lumière intestinale interagit de manière active avec le système immunitaire de l'hôte et joue un rôle qui dépasse la simple dégradation des fibres végétales non digestibles. Sa fonction métabolique a un effet systémique général sur l'hôte et son impact porte sur la physiologie, le développement et l'évolution de l'hôte.

Le principal obstacle à la considération du microbiote comme organe est son acquisition post-natale. La transmission du microbiote maternel au cours de la vie fœtale est surtout une préparation du terrain intestinal et immunitaire du fœtus pour l'implantation ultérieure de certaines lignées bactériennes[7]. Le microbiote est principalement acquis après la

[1] Megerlin F et Fouassier E (2014). Le transfert de microbiote intestinal à finalité thérapeutique: quel droit applicable en France?
[2] Mergelin F. *et al*. (2014). Faecal microbiota transplantation: a sui generis biological drug, not a tissue. ; Smith M.B. *et al*. (2014). How to regulate faecal transplants.
[3] Dodet B. (2016). *Op. cit.*
[4] Bocci V. (1992). The neglected organ: bacterial flora has a crucial immunostimulatory role.
[5] O'Hara A.M. et Shanahan F.(2006). The gut flora as a forgotten organ.
[6] Lyte M. (2010). The microbial organ in the gut as a driver of homeostasis and disease.
[7] Voir I-1.2.2. Acquisition du microbiote dans le chapitre Localiser la symbiose.

naissance et sa composition est conditionnée par la vie gestationnelle, le type de délivrance, le type d'allaitement, les rencontres infectieuses précoces et les antibiothérapies éventuelles. Sa stabilité et son évolution ultérieures dépendent, en grande partie, des conditions environnementales et diététiques de l'hôte.

La question est de déterminer si on peut considérer une entité acquise comme un organe. En d'autres termes, suffit-il d'assurer une fonction au niveau de l'organisme pour y être intégré et peut-on qualifier d'organe une entité sans structure anatomique ?

Pour y répondre, nous partons de l'organe comme outil pour établir que le microbiote est un outil évolutionnaire qui, sans présenter de structure anatomique, possède une structuration métabolique qui autorise son intégration fonctionnelle et étend l'organisme hôte.

1. 1. Le microbiote entre « fabrication » et fonctionnalité

Nous choisissons l'abord de l'organe comme outil pour faire le rapport entre la fabrication de l'outil et l'acquisition du microbiote de manière à montrer que sa sélection par l'organisme hôte, parmi toutes les bactéries environnementales, peut être assimilée à une sorte de fabrication évolutionnaire.

L'analogie entre organe et instrument remonte à Aristote[1] qui utilise le terme organon renvoyant, en grec, à l'outil ou instrument de travail, ou à l'instrument de musique. Dans cette conception, l'organe n'existe que par la fonction qui lui est assignée : chaque organe a un but, une finalité et ce but est la fonction pour laquelle l'organe est fait. L'organe est une partie du corps, il a une fonction propre qu'il assure pour faire fonctionner tout le corps[2].

1. 1. 1. Le microbiote assure une fonction au sein de l'organisme hôte

La notion de fonction en biologie est un concept largement utilisé par les biologistes pour expliquer des phénomènes vitaux et ce, en l'attribuant à des entités aussi différentes que des structures, des processus ou des comportements. Gayon[3] considère cette explication fonctionnelle paradoxale dans le sens où elle explique un phénomène par son effet. L'énoncé

[1] Dans « Parties des animaux », l'organe ou « organon » fait référence à la partie fonctionnelle du tout ou du corps « soma » (Aristote in Barthélemy-Saint Hilaire J. (1885). *Traités des parties des animaux et de la marche des animaux d'Aristote*).

[2] « Comme tout organe a certain but, et que chacune des parties du corps a son but également, lequel but est une fonction d'un certain genre, il en résulte évidemment que le corps tout entier a été constitué en vue d'une certaine fonction qui comprend toutes les autres.» (*Ibid*).

[3] Gayon J. (2006 b). Les biologistes ont-ils besoin du concept de fonction? Perspective philosophique.

fonctionnel est remplacé par l'énoncé causal sans perte de sens, ce qui permet au biologiste d'atteindre son but explicatif. Le problème se pose d'un point de vue philosophique : la nature de l'explication diffère selon qu'on se place du point de vue de l'une ou l'autre théorie fonctionnelle : la causalité peut être historique ou nomologique. La causalité historique renvoie à la détermination historique d'un trait. C'est la sélection historique du trait qui détermine sa fonction[1]. La causalité nomologique se base sur l'instanciation d'une régularité ou d'une loi de la nature qui garantit l'effet. Attribuer une disposition à un objet c'est affirmer que le comportement de l'objet est sujet à une certaine régularité ou loi[2].

Mais même s'il est possible d'attribuer des fonctions à certaines entités extrêmes, tout en haut ou en bas de l'échelle organisationnelle (atomes, molécules, organismes, espèces)[3], le cas du microbiote bactérien intestinal reste malgré tout différent : la justification de la libéralité du discours biologique permet-elle d'attribuer à un consortium de bactéries hétérogènes une fonction dans un organisme ?

1. 1. 1. 1. La fonction du microbiote est un effet sélectionné

Selon la théorie étiologique[4] ou de l'effet sélectionné[5], la qualification fonctionnelle d'une entité se fait en référence à son histoire et plus précisément à son histoire évolutionnaire: si une entité présente des effets avantageux, sélectionnés dans le passé et pertinents pour les explications évolutionnaires, alors ces effets constituent la fonction biologique de cette entité. La fonction devient un effet sélectionné dans le passé.

Qu'en est-il du microbiote bactérien intestinal?

Les ancêtres des mammifères étaient carnivores[6]. L'adaptation à un régime herbivore semble avoir été une étape évolutive majeure qui ne se serait pas accompagnée de l'évolution des lignées bactériennes déjà présentes dans le tube digestif mais aurait nécessité l'acquisition de nouvelles lignées du milieu environnemental puisque les lignées bactériennes intestinales nécessaires à la digestion des fibres végétales ne semblent pas dériver des lignées bactériennes chez les carnivores[7]. Ces nouvelles bactéries ont permis aux mammifères d'accéder aux niches herbivores en fournissant le matériel enzymatique nécessaire à la

[1] Neander K. (1991). Functions as selected effects: The conceptual analyst's defense.
[2] Cummins R. (1975). Functional anlaysis.
[3] Gayon J. (2010). Raisonnement fonctionnel et niveaux d'intégration en biologie. *Les fonctions: des organismes aux artefacts.*
[4] Wright L. (1973). Functions.
[5] Neander K. (1991). *Op. cit.*
[6] Stevens C.E. et Hume. I.D. (1998). *Op. cit.*
[7] Ley R.E. *et al*. (2008 a). *Op. cit.*

digestion des sucres complexes des fibres végétales. Souvent, le tube digestif s'est adapté à la présence de ces nouveaux symbiontes, favorisant ainsi la fermentation des glucides par l'élargissement de certaines portions intestinales et le ralentissement de la motricité à leur niveau[1]. La présence d'une immunité acquise chez les mammifères a été un autre phénomène adaptatif, qui permet d'expliquer la tolérance observée vis à vis des bactéries digestives et la complexité du microbiote bactérien, contrairement à ce qui se passe chez les invertébrés. Pour Ley et son équipe, la diversité du microbiote intestinal de nos jours est le reflet du « fantôme des groupes de sélection passés ». Le microbiote digestif est un trait acquis à un moment de l'histoire évolutionnaire de l'humain suite à l'évolution de son régime alimentaire[2]. Ce trait lui permet d'avoir des effets avantageux puisqu'ils améliorent sa fitness en lui permettant d'accéder à de nouvelles niches écologiques et donc de persévérer dans son être. Nous pouvons en conclure que le microbiote assure un effet sélectionné selon la théorie étiologique des fonctions.

1. 1. 1. 2. La fonction du microbiote est une fonction systémique

Selon l'approche systémique[3], l'organisme est considéré comme un système doté d'une capacité, une propriété fonctionnelle du système entier, qui résulte de dispositions ou capacités plus élémentaires. Ces dispositions contribuent à la capacité du système de manière causale en jouant un rôle particulier au sein de l'organisation des capacités plus complexes du système en question. La capacité d'un organisme est une capacité d'ensemble résultant des capacités et de l'organisation des composants. La fonction est la contribution causale du composant ou organe à la capacité d'ensemble du système.

Le premier rôle du microbiote bactérien mis en évidence chez l'humain a été l'effet cellulolytique exercé par les enzymes bactériennes sur les polysaccharides des fibres alimentaires végétales non digestibles par l'intestin[4]. Ces fibres servent d'apport nutritionnel et énergétique pour les bactéries. Elles les utilisent pour leur propre métabolisme en libérant des produits secondaires qui sont à leur tour utilisés par les cellules de l'hôte[5]. Parmi ces métabolites, les bactéries produisent les AGCC comme le butyrate qui est absorbé par les

[1] Ley R.E. *et al*. (2008 b). *Op. cit.*
[2] Ley R.E. *et al*. (2006). Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine.
[3] Cummins R. (1975). *Op. cit.*
[4] Betian H.G. (1977). Isolation of a cellulolytic Bacteroides sp. from human feces.
[5] Voir Annexe Activité catabolique bactérienne. Les différentes populations bactériennes forment une chaîne trophique de dégradation et s'influencent les unes les autres et influencent l'organisme hôte à des niveaux et degrés différents.

colonocytes, le propionate utilisé par le foie et l'acétate par les tissus périphériques comme le muscle[1]. Le dernier maillon du processus métabolique des polysaccharides est sous contrôle des archées méthanogènes qui utilisent l'hydrogène et le dioxyde de carbone pour produire du méthane[2]. Outre son action métabolique directe par la fermentation et la régulation de la production des métabolites énergétiques, le microbiote agit indirectement, d'abord en amont de la digestion par la régulation de l'appétit et de la prise alimentaire et ensuite en aval, en agissant sur l'absorption même des carbohydrates et des lipides alimentaires contrôlant ainsi à la fois la production et la captation énergétique[3].

Par conséquent, nous pouvons conclure que, grâce à leurs capacités enzymatiques, les bactéries intestinales exercent un rôle métabolique qui affecte l'appareil digestif dans son ensemble et participe ainsi au métabolisme du corps entier. Conformément à la théorie systémique des fonctions, le microbiote bactérien intestinal présente des capacités élémentaires enzymatiques et moléculaires qui lui permettent d'avoir une capacité métabolique qui va jouer un rôle sur l'homéostasie et sur les capacités de survie et donc sur la fitness de l'organisme hôte[4] et être, par conséquent, considéré comme ayant une fonction systémique dans l'organisme.

1. 1. 2. Le microbiote est un outil acquis de manière évolutionnaire

Bergson[5], dans *L'évolution créatrice*, considère l'organe comme un instrument organisé, construit et utilisé par l'instinct de l'animal. Mais ce qui est plus intéressant pour notre propos est sa description de l'instrument fabriqué par l'intelligence, et qui est un artefact qui sert à « tirer l'être vivant de toute difficulté nouvelle »[6]. L'outil permet donc à l'organisme de répondre aux nouveaux besoins imposés par de nouvelles sollicitations environnementales. « Il (l'outil) réagit sur la nature de l'être qui l'a fabriqué, car, en l'appelant à exercer une nouvelle fonction, il lui confère pour ainsi dire, une organisation plus

[1] Hooper L.V. *et al*. (2002). How host-microbial interactions shape the nutrient environment of the mammalian intestine.
[2] Bäckhed F. *et al*. (2005). *Op. cit.*
[3] Stilling R.M. *et al*. (2016). *Op. cit.*
[4] Considérant que l'homéostasie n'est pas le propre des systèmes biologiques, Sachses propose de lui adjoindre la fitness pour déterminer la fonctionnalité d'une capacité. Il estime que tenir compte de la fitness, définie par la capacité de survie de l'organisme ainsi que par sa fréquence de reproduction, permet de rendre compte de l'évolution de la fonctionnalité des fonctions suivant la variation des contextes (ce qui manquerait à la théorie étiologique), en déterminant si la manifestation d'une disposition est avantageuse ou pas dans un contexte particulier (Sachses C (2011). *Philosophie de la biologie: enjeux et perspectives*.
[5] Bergson H. (1907). L'évolution créatrice.
[6] *Ibid*. page 141.

riche étant un organe artificiel qui prolonge l'organisme naturel»[1]. Bergson considère l'outil comme une ouverture des possibilités d'action, un médiateur d'une liberté qu'acquiert l'organisme par sa fabrication et son utilisation. Un processus vital évolutionnaire qui permet « de transformer la matière en instrument d'action »[2]. Un processus créateur d' « appendice » de l'organisme vivant à partir de la « matière inorganique »[3].

Pour Bergson, l'outil fabriqué par l'intelligence est considéré comme un organe au sens étymologique du terme en tant qu'instrument d'action. C'est un organe développé ou acquis en fonction des besoins de l'organisme. Il permet l'insertion de l'organisme dans son milieu et l'amélioration de l'efficacité de son action. Il est en perpétuel développement par l'organisme qui l'adapte en continu aux conditions du milieu. Sans finalité particulière, il est produit pour aider l'organisme à répondre aux différentes sollicitations de la vie.

Nous transposons les propos de Bergson concernant l'outil-organe au microbiote. En tenant compte du support enzymatique apporté par le microbiote pour la digestion dans l'intestin[4], nous pouvons conclure que le microbiote peut être considéré comme un outil ou un instrument 'adopté' par l'organisme pour répondre à des besoins spécifiques d'adaptation et donc être assimilé à un organe externe ou surajouté.

Le microbiote intestinal est une communauté bactérienne acquise après la naissance, elle est sélectionnée par le terrain conditionné par la mère pendant la gestation, l'accouchement et la lactation, mais également conditionné par le régime alimentaire. Cette sélection est en quelque sorte un produit de l'organisme. La composition du microbiote est 'fabriquée' par l'organisme hôte. Le microbiote exerce une fonction non disponible chez l'hôte et de ce fait, il permet à l'organisme de conquérir de nouvelles niches écologiques. Il influence la physiologie de l'organisme et son développement. Il 'prolonge' l'organisme en lui conférant de nouvelles capacités enzymatiques et peut donc valoir comme appendice. La seule différence avec la proposition de Bergson est que, dans le cas du microbiote, on ne parle pas d'instrument inorganique mais bien d'un instrument vivant.

Le microbiote peut être considéré comme un instrument, un appendice de l'organisme qui lui permet de répondre à certains besoins, mais en même temps, en tant qu'entité vivante il est bien un organe 'naturel', acquis, 'adopté' sous certaines conditions par l'organisme. En tant qu'organe vivant, il est doté de certaines des caractéristiques des organes innés de

[1] Ibid. page 142.
[2] *Ibid.* page 162.
[3] *Ibid.*
[4] C'est également le cas des bactéries symbiotiques produisant la lumière chez la sépiole ou fixant l'azote chez les végétaux.

l'organisme : contrairement aux instruments inorganiques, le microbiote possède une adaptabilité importante et une plus grande souplesse fonctionnelle. Grâce à sa composition hétérogène, les différentes communautés bactériennes permettent une réponse adaptée aux variations, à la fois du régime, et des conditions internes et externes de l'organisme. Elles présentent donc cette vicariance des fonctions où une même fonction peut être assurée par plusieurs espèces bactériennes intestinales et cette polyvalence où une même espèce est capable d'avoir plusieurs fonctions[1]. C'est le cas notamment des espèces cellulolytiques qui assurent la dégradation des mêmes fibres végétales mais qui se partagent le travail pour ne pas être en conflit[2]. C'est également le cas des *Bifidobacteria* qui assurent une fonction de dégradation de sucres complexes mais également une fonction de synthèse de vitamines[3].

Le microbiote assure une fonction métabolique répondant à une contrainte évolutionnaire imposant l'acquisition et la sélection de bactéries spécifiques permettant l'adaptation de l'organisme à l'évolution des conditions environnementales.

Notre approche du microbiote comme organe par le biais de l'instrument permet surtout de mettre en évidence le côté acquis et externe, le côté appendice ou accessoire, plutôt qu'intégré dans le système organismique de l'hôte.

Il reste à déterminer si posséder une fonction est suffisant pour être considéré comme organe, au même titre qu'un cœur ou un poumon, et si la présence d'une structure anatomique est nécessaire pour être considéré comme organe.

1. 2. Organe sans structure anatomique ?

1. 2. 1. Remise en question de la primauté anatomique

La primauté de l'anatomie dans la conception de l'organe remonte à Galien et sa construction de l'organe en vue d'une fin. Il a mis en évidence, dans son traité *de l'utilité des parties du corps*, le rapport entre la structure anatomique en tant que telle et la fonction qui lui est associée. Dans le premier chapitre du livre premier, *de ce qu'on doit entendre par les mots un et partie*[4], Galien annonce, dès le départ, la primauté de l'anatomie en spécifiant que la

[1] La vicariance et la polyvalence des fonctions caractérisent l'adaptabilité des fonctions biologiques (Canguilhem G. (1946-1947 a). Machine et organisme. *La connaissance de la vie.* 117.
[2] Mahowald M.A *et al*. (2009). *Op. cit*.
[3] LeBlanc J.G. *et al*. (2013). Bacteria as vitamin suppliers to their host: a gut microbiota perspective.
[4] Il commence par donner une définition purement structurelle des « parties », dans le sens où une partie d'un corps animal est une entité ayant une « circonscription propre», mais contrairement au corps entier qui est

dissection permet la démonstration raisonnée de l'utilité[1] des parties et donc l'explication de leur fonction. L'anatomie chez Galien est une méthode qui permet d'éclairer la physiologie et en même temps un moyen de mettre en évidence l'intentionnalité de la nature. La dissection intervient pour déterminer l'adéquation des structures qui forment les parties de l'organe à la fonction qu'elles doivent assurer. Elle a pour but de montrer l'utilité des parties à la fonction de l'organe. La structure participe à l'accomplissement de l'acte de l'organe, elle est là pour assurer cette fonction[2]. Au cours de l'ouvrage, Galien distingue l'usage de l'organe qu'il assimile à la fonction, de son utilité assimilée l'aptitude des éléments d'une partie à remplir la fonction. En distinguant l'usage de l'utilité, on a l'impression que Galien distingue la finalité organique (ce à quoi l'organe sert), de la finalité intentionnelle (ce pourquoi l'organe a été fait). Il semble que la finalité organique soit la fonction puisqu'elle détermine l'action de l'organe. L'utilité des parties serait alors la finalité intentionnelle. Le problème survient lorsque Galien rabat les deux finalités l'une sur l'autre, dans l'Epilogue : « l'utilité de la partie étant en rapport avec ce qu'il y a d'utile dans la fonction, car l'utilité de la partie se manifeste par l'intermédiaire de l'utilité de la fonction »[3]. La finalité organique devient la manifestation de la finalité intentionnelle. La recherche de l'utilité des parties devient une méthode pour démontrer « l'art de la nature »[4]. La dissection n'est qu'un moyen pour la recherche de l'utilité de la structure. Cette recherche a conduit Galien à adopter une démarche interprétative dont le but était de montrer « l'intelligence»[5] et « la prévoyance[6] » avec laquelle agit « la sagesse de la nature »[7] dans sa création. L'organe, tel un outil, n'est construit que pour répondre à une fin, celle du constructeur ou du créateur.

« un », elle présente des jonctions avec les parties avoisinantes du corps ou de l'organisme. Donc, une partie compose un corps, a des limites particulières et déterminées, et est au contact des autres parties avoisinantes. Il n'est pas fait, à ce niveau, d'allusion à une quelconque fonction ni action ni pour les parties ni pour le corps entier (Galien in Daremberg 1854 a, *De l'utilité des parties du corps*, Livre I, chapitre i).

[1] La relation entre organe et fonction apparait plus tard dans le traité, pour définir l'organe en tant que partie porteuse d'une fonction : « des parties (moria) composées du corps et auxquelles est confiée quelque fonction, et que nous nommons organes (organa) ». (Galien in Daremberg 1854 a, *De l'utilité des parties du corps,* Livre IV, chapitre xii).

[2] Galien in Daremberg C. (1854 a) De l'utilité des parties du corps. *Œuvres anatomiques, physiologiques et médicales de Galien.* Tome I. Livre I, chapitre viii.

[3] Galien in Daremberg C. (1854 b) De l'utilité des parties du corps. *Œuvres anatomiques, physiologiques et médicales de Galien.* Tome II. Livre XVII, chapitre i, page 202.

[4] *Ibid*. chapitre i, pages 205-206.

[5] *Ibid*. chapitre i, page 207.

[6] *Ibid*. chapitre ii, page 210.

[7] *Ibid*. chapitre i, page 209.

C'est pour contrer cette finalité que Canguilhem[1] vise à détacher la fonction de l'organe de la structure anatomique[2]. Cette finalité rigidifie la fonction biologique et l'empêche d'avoir cette adaptabilité propre aux organismes vivants. C'est ce qu'il reproche à la comparaison de la machine à l'organisme dans le sens où la fonction de la machine est liée à l'intentionnalité du constructeur. Canguilhem se base sur la vicariance et la polyvalence de la fonction biologique pour inverser le rapport cartésien entre machine et organisme[3].

Il montre que l'utilisation de la machine ou du mécanisme, pour expliquer le fonctionnement de l'organe ou de l'organisme, n'en évacue pas la finalité, puisque le mécanisme ne rend pas compte de la construction de la machine. La comparaison du vivant à la machine, si elle permet de comprendre la fonction, ne permet pas de comprendre sa genèse. Au contraire, l'interdépendance entre mécanisme et finalité fait que ce genre d'explication soit réduit à une tautologie et revient à expliquer l'organe par l'organe. Or la fonction est plus des potentialités qu'une finalité. C'est une adaptation par une différenciation des fonctions pour répondre aux variations auxquelles doit faire face l'organisme[4].

La subordination de la fonction à l'anatomie et à la structure reste toujours empreinte d'intentionnalité qui fait référence au constructeur et à son projet. En discutant la fonction de l'organe à partir de ses caractéristiques anatomiques, on confond la finalité organique avec la finalité intentionnelle. On attribue une fonction à une structure mise en place intentionnellement pour répondre au projet du constructeur[5]. Les organes ne peuvent

[1] Canguilhem G. (1951). L'expérimentation en biologie animale in *La connaissance de la vie*. ; Canguilhem, G. (1968). *Études d'histoire et de philosophie des sciences*.

[2] On retrouve dans *L'expérimentation en biologie animale*, le soutien de Canguilhem à Claude Bernard dans sa critique du préjugé anatomiste et de la déduction anatomique de Galien (Canguilhem G. (1951). *Op. cit.* 18, 20, 21). Bernard distingue, dans *l'introduction à l'étude de la médecine expérimentale*, l'induction anatomo-physiologique qui nécessite une expérimentation, de la déduction anatomique qui affirme les fonctions d'un organe à partir de la seule inspection des structures. Il décrit l'anatomie comme étant une « science auxiliaire », « stérile par elle-même » (Bernard C. (1865). *Introduction à l'étude de la médecine expérimentale par m. Claude Bernard*. Pages 147, 149) Cependant dans *Les leçons sur les phénomènes de la vie*, Bernard reprend à son compte l'approche analytique qu'il critique, en procédant à la division du corps jusqu'au cellules pour en saisir les effets. Pour Bernard cette organisation anatomique et physiologique des êtres vivants est le reflet de « la loi de construction des organismes et du perfectionnement organique » (Bernard C. (1878). *Leçons sur les phénomènes de la vie commune aux animaux et aux végétaux*. Page 358). Finalement au cours de cette approche systématique, l'organisme vivant est présenté comme une association de cellules organisées en tissus, organes et appareils ou systèmes, mais l'anatomie reste première. Canguilhem, quelques années plus tard, reproche à Bernard la persistance du préjugé anatomiste malgré sa critique première : la structure anatomique est considérée comme préalable à toute fonction et donc à toute considération organique. La fidélité de Claude Bernard à Bichat lui a fait « reprendre à son compte au niveau des structures cellulaires l'erreur qu'il avait dénoncé chez ses devanciers au niveau des structures macroscopiques » (Canguilhem G. (1968).*Op. cit.* page 161).

[3] Canguilhem, G. (1946-1947 a). *Op. cit.* 117.

[4] *Ibid*.

[5] Andrault R. (2016). *La raison des corps.*

qu'accomplir ce pourquoi ils ont été construits de telle manière. La fonction est figée, elle ne répond plus de manière adaptée. Tout l'organisme est rigidifié.

Canguilhem s'inscrit dans la continuité de l'organologie de Bergson et de sa conception de « l'invention mécanique comme une fonction biologique, un aspect de l'organisation de la matière par la vie »[1]. Pour Canguilhem, « La technique est un phénomène biologique universel[2] ». Le mécanisme naît de la vie et des interactions du vivant. La structuration organique est une réponse à un besoin vital, adaptée et adaptable aux variations des conditions de vie et évoluant en fonction des interactions avec le milieu.

Le renversement du rapport mécanisme-organe opéré par Canguilhem, permet de dépasser la déduction de la fonction physiologique de l'organe de sa description mécanique et donc structurelle. La considération de la fonction de l'organe en acte[3], une physiologie permettant de modifier la constitution organique, permet de rendre compte de cette adaptabilité des organismes[4].

« Le rapport biologique entre l'être et son milieu est un rapport fonctionnel, et par conséquent mobile »[5]. La fonction d'un organe doit, donc, pouvoir répondre aux variations des conditions environnementales, adapter l'organisme au milieu et adapter le milieu à l'organisme. La nature même de l'organisme fait que la fonction ne peut être ni limitée ni contrainte par la structure anatomique.

La remise en question de la primauté de l'anatomie nous offre la possibilité d'intégrer le microbiote en nous basant exclusivement sur sa fonction. Nous proposons, dans ce qui suit, des approches alternatives de la fonction biologique qui, en permettant une considération plus souple et plus flexible, ouvrent le champ à l'intégration du microbiote basée sur la structuration fonctionnelle de ses réseaux métaboliques.

[1] Canguilhem, G. (1946-1947 a). *Op. cit.* note 3, page 161.
[2] Canguilhem fait référence à une « récente discipline », la Biomique inspirant et servant de modèle pour des technologies sophistiquées de détection et d'orientation, entre autres. Il en parle à la dernière note de *Machine et Organisme* : « l'art très savant de l'information qui se met à l'école de la nature vivante » (Canguilhem G. (1946-1947 a). *Op. cit.* 127 et note 3.
[3] Canguilhem rapporte la considération de Comte de la fonction en acte dans le sens où l'organisme interagit avec son milieu, sauf que Comte tient cette action de l'organisme vivant en général sur le milieu comme négligeable et ce en raison de la perspective mécaniste « et s'il apparaît chez Comte, le soupçon d'une acception authentiquement biologique et d'un usage plus souple, il cède immédiatement devant le prestige de la mécanique » (Canguilhem, G. (1946-1947 b). Le vivant et son milieu. *La connaissance de la vie.* 133).
[4] Canguilhem G. (1946-1947 a). *Op. cit.* ; Hoquet T. (2009). De Canguilhem aux cyborgs. ; Andrault R. (2016). *Op cit.*
[5] Canguilhem G. (1946-1947 b). *Op. cit.* 144.

1. 2. 2. Structure métabolique de l'organe et intégration fonctionnelle

La notion d'intégration fonctionnelle d'une partie au tout, à la base de la physiologie générale, remonte à Claude Bernard. A l'époque, il a utilisé le terme de « Redintégration » pour décrire la subordination des parties à l'ensemble, faisant de l'être complexe un système lié et un tout. C'est une notion large[1] qui signifie à la fois subordination et donc intégration, mais également intégralité et, enfin, intégrité puisque « L'organisme, considéré comme ensemble ou unité, intervient donc et manifeste son rôle par cette puissance de rédintégration qui lui permet de se réparer et de se maintenir anatomiquement et physiologiquement »[2]. Cette notion d'intégration (même si le mot n'est pas dit) est fortement liée à la notion de fonction qui est l'outil de régulation et du maintien du système dans le milieu. Elle touche tous les niveaux d'organisation du système[3].

Aujourd'hui, l'intégration fonctionnelle, ne veut pas dire qu'une entité fonctionnelle doit faire partie de l'organisme sur lequel elle agit, comme un tissu ou un organe inné, mais plutôt qu'elle fait partie de l'unité fonctionnelle dont fait partie l'organisme considéré. En d'autres termes, organisme et unité fonctionnelle ne se recouvrent pas forcément, et la stricte correspondance entre des structures anatomiques et des fonctions n'est plus de mise, au vu des progrès de la biologie des systèmes.

Nous proposons d'utiliser l'approche organisationnelle des fonctions, pour montrer que le microbiote présente une structure métabolique qui est incluse dans la structure métabolique générale de l'organisme. L'« Approche Organisationnelle des Fonctions » a été proposée par Mossio [4] pour remplacer les définitions dispositionnelle et étiologique, en rendant compte à la fois de la téléologie et de la normativité tout en étant non historique. La fonction serait la contribution actuelle d'un trait à l'organisation constitutive de l'organisme. Cette organisation des systèmes biologiques aurait à elle seule les propriétés nécessaires permettant la génération de la téléologie et de la normativité constitutives des fonctions[5].

Dans l'Approche Organisationnelle des Fonctions, un type de trait a une fonction si et seulement s'il est soumis à une clôture organisationnelle dans un système auto-maintenu différencié. La clôture est un mode de contraintes spécifiques entre un ensemble de contraintes. C'est une dépendance mutuelle dans un système où les contraintes ne sont pas

[1] Dupont J.C. (2010). L'histoire de l'intégration : de Spencer, Herbert, à Sherrington, Charles Scott et après. *Les fonctions: des organismes aux artefacts.*
[2] Bernard C (1878). *Op. cit.*page 365.
[3] Dupont J.C. (2010). *Op. cit.*
[4] Mossio M. *et al*. (2010). *Op. cit.*
[5] *Ibid.*

linéaires, mais forment une boucle permettant une autodétermination collective. Lorsque l'auto-maintien du système est réalisé comme une clôture alors les effets causals des contraintes sujettes à la clôture sont fonctionnels[1]. Mossio précise qu'« un système auto-maintenu est organisationnellement différencié s'il produit des structures différentes et localisables, chacune desquelles étant à l'origine d'une contribution spécifique au maintien de l'organisation globale»[2]. Tous les organismes vivants possèdent une organisation métabolique qui peut « être décrite comme un réseau de processus clos et différencié »[3].

Nous estimons que la composition du microbiote et son maintien sont régis par un certain nombre de contraintes, imposées et exercées par l'organisme et son environnement. Elles débutent en anténatal et se poursuivent la vie durant, conditionnées par la diète, les rencontres infectieuses et les traitements antibiotiques. Les capacités enzymatiques des bactéries symbiotiques intestinales enrichissent et complètent le réseau métabolique de l'organisme hôte. Les processus métaboliques assurés par le microbiote influencent la maturation et le développement des systèmes digestifs, immunitaires et neurologiques. Le microbiote participe, de ce fait, à l'organisation constitutive métabolique et même à l'organisation générale de l'hôte.

Par ailleurs, Diaz-Herrera[4] propose une définition de la fonction biologique qui peut ne pas tenir compte du type de la structure qui la porte : « une fonction biologique est une disposition, une propriété relationnelle d'une partie d'une unité plus large qui permet à cette partie de réaliser une certaine activité qui inclut d'autres parties et qui peut contribuer (directement ou indirectement) au maintien de l'existence de tout l'organisme ». De ce point de vue, la complémentarité fonctionnelle métabolique, entre les processus bactériens et le métabolisme de l'hôte, font du système symbiotique, comprenant l'organisme humain et le microbiote, une unité fonctionnelle générale. La fonction métabolique du microbiote peut être assimilée à une propriété relationnelle puisqu'elle agit sur l'organisme hôte et contribue au maintien de la symbiose et du système symbiotique.

D'ailleurs, l'absence d'organisation anatomique propre est dépassée par la proposition de Johansson qui distingue anatomie structurelle et anatomie fonctionnelle. Selon cette approche, les frontières spatiales d'une entité peuvent être des frontières structurelles ou des

[1] Moreno A. et Mossio M. (2015 a). Teleology, Normativity and Funcitonality in *Biological autonomy*, History, Philosphy and Theory.
[2] Mossio M. *et al*. (2010). *Op. cit.* page 166.
[3] *Ibid. page* 167.
[4] Diaz-Herrera P. (2006). *Op. cit.*

frontières fonctionnelles[1]. Ceci permet de déterminer comme unité fonctionnelle un ensemble de parties spatio-fonctionnelles portées par des structures disjointes ou formées par des niveaux d'organisation différents. Avec une interprétation élargie de la proposition de Johansson, nous pouvons définir une entité comme une partie spatio-fonctionnelle du corps (considéré comme unité fonctionnelle) dès lors qu'elle y exerce une fonction et ce, même s'il n'y a pas de structure anatomique organisée pour la supporter. Le microbiote intestinal est formé de communautés bactériennes hétérogènes établies dans la lumière intestinale. Chaque communauté exerce une fonction métabolique particulière permettant une dégradation des sucres complexes de manière syntrophique. Le microbiote agit par le biais de certains métabolites, ou directement, sur la physiologie de l'hôte et conditionne son homéostasie sur plusieurs niveaux systémiques. Nous pouvons donc considérer que le microbiote, sans qu'il ait de structure anatomique d'un organe spécifique, présente une frontière fonctionnelle qui lui permet, telle une unité, d'exercer une fonction sur le corps humain. Cette unité fonctionnelle lui permet d'être intégré à l'unité fonctionnelle plus large de l'organisme en entier.

Nous pouvons rapprocher l'anatomie fonctionnelle de Johansson de la disposition relationnelle de Diaz-Herrera, pour proposer une structuration fonctionnelle qui permet l'organisation des processus métaboliques.

La structuration fonctionnelle a été proposée par Bickhard [2] pour montrer une organisation progressive, construite étape par étape et niveau par niveau[3]. Chaque niveau stable sert de structure pour le développement et l'organisation du niveau suivant. Cette structuration s'établit par les interactions fonctionnelles d'un système avec son environnement. Chaque niveau est assimilé à un servomécanisme s'adaptant et se stabilisant en fonction des conditions du milieu et déterminant une structure pour le développement, la différenciation ou l'organisation du niveau suivant.

C'est cette construction par adaptation progressive aux conditions du milieu qui nous intéresse dans cette approche. Nous en rapprochons l'évolution développementale que nous avons développée dans l'approche nutritionnelle de la symbiose[4]. La symbiose intestinale

[1] Johansson *et al*. (2005). *Op. cit*.
[2] Bickhard M.H. (2013). Scaffolding and self scaffolding: Central aspects of development.
[3] Bikhard a proposé la structuration fonctionnelle pour expliquer la maturation neurale. Il démontre le développement des fonctions nerveuses par la hiérarchie des servomécanismes : à chaque niveau de servomécanisme, est achevé un niveau minimal d'adaptation fonctionnelle favorisant le terrain pour la différenciation du niveau suivant. Les niveaux successifs de servomécanismes servent d'intermédiaires de stabilité du processus développemental jusqu'à l'aboutissement du fonctionnement neurologique complet.
[4] Voir I-3 chapitre Caractériser la relation symbiotique.

permet par le biais de l'apport fonctionnel métabolique du microbiote d'adapter l'organisme hôte aux variations environnementales et de conserver son homéostasie[1]. Ce qui nous intéresse, c'est de relier la structuration fonctionnelle à la conservation de l'homéostasie de l'organisme par la complémentarité des réseaux métaboliques du microbiote avec les réseaux métaboliques de l'hôte.

La structuration fonctionnelle permet de considérer le microbiote comme participant à la construction de l'organisme par les adaptations qu'il permet par rétrocontrôle en réponse aux fluctuations des conditions environnementales, grâce à ses processus métaboliques et à l'ajustement de ses capacités enzymatiques[2]. Nous assimilons le microbiote et son fonctionnement au servomécanisme décrit par Bickhard. La stabilité du fonctionnement du microbiote et son adaptation aux conditions de l'organisme hôte permettent la réponse adaptative de l'organisme hôte aux conditions environnementales et son développement évolutionnaire.

Nous adoptons cette approche du servomécanisme qui va nous permettre de résoudre la tension qui existe dans la considération du microbiote à la fois en tant qu'outil « fabriqué » mais vivant, intégré fonctionnellement mais avec un certain degré d'autonomie développementale et d'indépendance évolutive. Cette relation entre structuration fonctionnelle, rétrocontrôle et stabilité, va nous permettre de rattacher le microbiote à l'organisme hôte par la proposition de l'organisme étendu.

1. 3. Organisme étendu

Nous retrouvons la relation entre homéostasie et outil fonctionnel dans la lecture proposée par Ian Hacking de la relation outil-organe de Canguilhem[3]. Hacking met en avant la conception de l'outil par Canguilhem comme prolongement du corps et comme projection organique construite par l'organisme et faisant partie de la vie, de la vie de l'organisme. L'outil ou la machine sont construits et fabriqués par l'humain et restent sous sa dépendance.

[1] Cette adaptation et la conservation de l'homéostasie seront détaillées dans le chapitre II-2 Microbiote : organe d'homéostasie.

[2] Comme nous l'avons présenté précédemment, les différentes populations bactériennes du microbiote s'influencent mutuellement et influencent l'hôte à des degrés variables. Dans un but de simplification, nous tenons compte du microbiote comme un tout en prenant en considération son effet collectif général.

[3] Hacking I. (2007). Canguilhem parmi les cyborgs. In *Canguilhem. Histoire des sciences et politique du vivant.* ; Hoquet T. (2009). *Op. cit.*

Le rapprochement que fait Canguilhem avec les servomécanismes et les automates « déplace le rapport de l'homme à la machine sans en altérer le sens»[1] puisque les dispositifs d'autorégulation sont, eux-mêmes, construits par l'humain et rajoutés à la machine. Hacking reprend cette approche du servomécanisme pour faire le lien avec le cyborg. Cette machine-organe, inventée et construite par l'humain, est capable d'autonomie et d'autocontrôle. Il propose une lecture mettant en évidence le rôle de l'autorégulation dans la stabilité organisationnelle et fait le rapport avec cet organe cybernétique inventé par Clynes et Kline et défini par « l'extension externe d'un complexe d'organisation, fonctionnant comme un système intégré inconscient »[2].

Les premières applications du cyborg concernent des dispositifs de rétrocontrôle assistés par ordinateur. Clynes et Kline considèrent que la fonction du cyborg est de fournir un système d'organisation dans lequel de tels problèmes de robotique sont réglés automatiquement et inconsciemment, laissant l'humain libre d'explorer, de créer, de penser et de ressentir »[3]. Hacking conçoit le cyborg dans son sens premier de complément de l'organisme, voire étendant l'organisme et lui permettant une adaptation à vivre dans des conditions nouvelles. En reprenant ces notions d'autorégulation et de rétrocontrôle du cyborg, Hacking montre qu'une machine, bien que construite, est capable d'une certaine indépendance, brouillant les limites entre le naturel et l'artificiel. Hacking dépasse la distinction machine-organisme faite par Canguilhem et actualise le sens de l'artifice faisant partie de la vie en une vie artificielle comme une vie future, assimilant probablement ainsi et intégrant le cyborg ou l'organe artificiel à l'organisme[4].

Ce qui nous intéresse dans cette lecture, c'est de concevoir le microbiote comme un outil-organe, qui permet à l'organisme qui l'a adopté de s'adapter aux fluctuations environnementales grâce au rétrocontrôle qu'il (le microbiote) transmet de ses interactions avec l'environnement. C'est ainsi que le microbiote intestinal, en répondant aux besoins enzymatiques digestifs, imposés par la diète (entre autres), permet à l'organisme hôte d'évoluer tout en s'adaptant aux conditions du milieu. Ce rapport avec le cyborg nous permet de concevoir le microbiote comme un organe d'homéostasie étendant et prolongeant l'hôte.

[1] Canguilhem G. (1946-1947 a). *Op. cit.* 116.
[2] Clynes M.E. et Kline N.S. (1960). Cyborgs and Space.
[3] *Ibid.*
[4] Hacking I. (2007). *Op. cit.*

L'organisme étendu a été développé par Turner dans *The extended organism*[1]. Turner montre que l'animal construit des structures qui sont des organes externes qui font partie de l'organisme. Ce sont des « organes de physiologie » qui ne sont pas différents en principe des organes conventionnels. Le but de Turner et d'amener une perspective physiologique à la notion du phénotype étendu pour l'étendre au delà des limites de l'organise. Turner démontre que du point de vue physiologique, et selon les lois de la thermodynamique, la conservation de la masse et de l'énergie fait en sorte qu'un organisme affecte nécessairement son environnement. La physiologie étendue est inévitable. L'interaction entre l'organisme et l'environnement passe par l'extension de la physiologie au delà des limites conventionnelles de l'organisme. La physiologie est le moteur du développement des plans corporels permettant aux organismes de s'adapter à l'évolution de leurs besoins. C'est également la physiologie qui permet la construction de nouveaux organes pour permettre aux organismes de s'adapter à leur environnement. Les structures construites sont plus qu'un phénotype étendu puisque ce sont, selon Turner, « un organisme étendu avec tous les attributs : intégrité, persistance, homéostasie, que la désignation implique » [2].

Dans *The tinkerer accomplice*, Turner donne une plus grande priorité à l'homéostasie en la rendant responsable de l'adaptation, du point de vue fonctionnel, avant la sélection naturelle. Selon Turner, ce sont les agents d'homéostasie qui conduisent l'évolution, construisent les organismes et modifient l'environnement pour les adapter l'un à l'autre. Ces agents d'homéostasie, Turner les nomme « Bernard machines » en référence à Claude Bernard[3]. Ce sont des dispositifs qui créent des environnements et les régulent[4].

Dans son chapitre « A gut felling»[5], Turner présente les bactéries intestinales comme des « Bernard machines » façonnant et formant les limites adaptatives de l'hôte pour se pourvoir d'un environnement idéal. Il démontre le contrôle de la physiologie et de la morphologie intestinale par les « cartels bactériens »[6]. A l'instar des bactéries symbiotiques intestinales, « la détermination émerge à travers les états physiologiques qui sont autant sous

[1] Turner J.S. (2000). *Op. cit.*
[2] Turner J.S. (2000) *Op. cit ;* Turner, J. S. (2004). *Op. cit.*
[3] Turner les oppose aux Darwin machines qui sont des dispositifs d'autoréplication, essentiels dans le processus de sélection naturelle, et qui trouvent des solutions aux problèmes fonctionnels en les passant à travers le filtre sélectif.
[4] Le premier à avoir utilisé le terme « Bernard machine » pour qualifier un dispositif homéostatique a été Shalizi en 1997. Dans une note hommage à Claude Bernard, il qualifie des dispositifs homéostatiques de « Bernard machine » par analogie à la machine de Turing, à l'architecture de Von Neumann et aux Darwin machines de Calvin (Shalizi C.R. (1997). http://bactra.org/notebooks/claude-bernard.html)
[5] Turner J.S. (2007). *Op. cit.*
[6] *Ibid*. pages 130-132.

l'influence des organismes étrangers que sous celle de l'organisme lui-même. C'est la physiologie plus que la génétique qui forme l'intestin »[1]. La génétique, toujours déterminant des structures de l'organisme doit cependant œuvrer à travers les agents de l'homéostasie.

Turner présente les bactéries symbiotiques comme « un architecte de l'intestin contre la volonté de l'organisme hôte (…) Elles manipulent l'hôte selon leurs propres spécifications »[2]. Le problème de la proposition de Turner est que, bien qu'il parle d'homéostasie, il ne fait pas vraiment de lien avec les équilibres internes des systèmes et leur autogestion par un éventuel rétrocontrôle. L'homéostasie est à chaque fois représentée en rapport avec des agents qui ont une certaine architecture comme intention et une certaine conception comme finalité. Par conséquent, l'intentionnalité et la téléologie, dont il affuble ses Bernard machines, peuvent sembler par moments conscientes voire volontaires.

Nous discuterons l'agentivité des bactéries dans le chapitre suivant et nous présenterons microbiote comme un organe d'homéostasie[3].

Keller[4] permet de faire le lien entre les Bernard machines et le cyborg. Elle aborde l'approche métabolique en liant l'homéostasie, en tant que stabilité d'un système ouvert, à la cybernétique, en tant que science basée sur les principes du rétrocontrôle. Elle reprend le rôle central du rétrocontrôle dans l'organisation et la stabilité des unités fonctionnelles. Elle considère les boucles de rétrocontrôle comme un dispositif qui assure la stabilité évolutive du système dans le déséquilibre dynamique. Keller définit ce mécanisme de boucles de rétrocontrôle, qui introduit une fonction dans un système, comme un organe d'homéostasie. C'est un dispositif qui peut appartenir à l'organisme ou à son environnement et qui crée des environnements et les régule, à la fois de l'intérieur de l'organisme et dans son environnement immédiat. Ce dispositif permet de garder le milieu fixe tout en adaptant l'environnement, en jouant sur ses limites[5]. C'est ce rétrocontrôle qui relie les interactions élémentaires au comportement de tout le système pour garder son homéostasie.

Conséquences de l'organisme étendu : Adaptation par extension du phénotype

Le microbiome fournit une source potentielle d'innovation métabolique, non disponible chez l'hôte isolé. Il apporte une plus grande flexibilité à l'hologénome et, par

[1] *Ibid*. page 134.
[2] *Ibid.* page 132.
[3] Voir chapitre II-2. Microbiote : organe d'homéostasie.
[4] Keller E.F. (2010). *Op. cit.*
[5] *Ibid.*

conséquent, au phénotype de l'holobionte. Le microbiome présente lui-même une évolution fonctionnelle continue grâce aux éléments mobiles d'ADN bactériens, un composant fonctionnel majeur des microbiomes gastro-intestinaux, contribuant au transfert horizontal de gènes et permettant l'adaptation fonctionnelle du microbiote aux variations du milieu. Les interactions et les interdépendances des partenaires symbiotiques font que les traits de l'hôte et de son microbiote ont des influences réciproques. Au niveau de l'hologénome, le microbiome et le génome de l'hôte s'influencent mutuellement. Il est par conséquent difficile de distinguer les causes de leurs effets phénotypiques sur la base des corrélations isolées[1]. Ce microbiote, transmis indirectement par acquisition conditionnée, est, en partie, responsable du développement de l'organisme hôte et de l'évolution de son phénotype. Le microbiote correspond à la définition d'un réplicateur[2] non génétique[3].

L'extension du phénotype par l'extension du réplicateur, étend l'organisme et son héritabilité au delà du génome, en y incluant des entités aussi différentes que les gènes propres de l'organisme et les symbiontes transmis[4] entre les générations[5]. Pour Sterelny, la réplication produisant des copies similaires n'est pas suffisante. Un réplicateur doit avoir « un dispositif avec des biofonctions développementales »[6]. La biofonction est ce qui permet de conserver la fonction de la copie. C'est ce qui permet de reproduire la ressource développementale. Le microbiote répond à ces caractéristiques puisqu'il permet, par son apport enzymatique, de conserver la fonction métabolique de l'organisme hôte de la génération suivante et d'assurer son évolution développementale.

Jablonka estime que l'extension du réplicateur peut ne pas rendre compte de toute l'étendue de la variation des traits phénotypiques par l'hérédité. Elle préfère étendre le phénotype par l'épigénétique et montre que l'évolution darwinienne est autant dirigée par l'adaptation des écosystèmes que par les mécanismes génétiques. Elle explique que des changements écologiques peuvent être hérités sans modification génétique et propose les mécanismes épigénétiques[7] pour principal acteur dans l'adaptation entre l'organisme et son

[1] Karasov W.H. *et al*. (2011). *Op. cit.*
[2] Le réplicateur correspond chez Dawkins à l'entité responsable des processus de copiage (Dawkins R. (1976). *The Selfish Gene*). Pour la discussion sur le concept de réplicateur, voir II-3.2.2 La reproduction hybride : une reconstitution du système symbiotique, au chapitre Evolution du système symbiotique.
[3] Sterelny K. *et al*. (1996). The extended replicator.
[4] La transmission symbiotique et l'héritabilité étendue seront discutées dans le chapitre II-3 Evolution du système symbiotique.
[5] Sterelny K. *et al*. (1996). *Op. cit.* ; Jablonka E. (2004). *Op. cit.*
[6] Sterelny K. *et al*. (1996). *Op. cit.*
[7] Jablonka décrit quatre types de variation épigénétique : 1- une boucle métabolique autoentretenue (par le rétrocontrôle positif d'un produit génétique dans le réseau), 2- une structure modèle qui sert à la production de

environnement. Les variations épigénétiques surviennent à des niveaux différents de l'organisation biologique et peuvent se transmettre entre des cellules de l'organisme, ou entre des organismes en passant par les cellules de la lignée germinale. Jablonka donne les symbiontes comme exemple de variation épigénétique héritable. Stilling qualifie même le microbiote d' « épisymbionte » puisqu'il fait partie de la boîte à outils épigénétique[1]. Le microbiote interagit avec le génome et agit comme un modificateur épigénétique qui peut être transmis entre les générations. Le microbiote est une entité génétique plus complexe et plus dynamique que le signal épigénétique puisque le symbionte a son propre génome qui peut répondre à l'adaptation[2]. Jablonka précise que « les interactions multi-générationnelles entre hôte et symbiontes, qu'elle soient par transmission directe des symbiontes, ou par reconstruction des effet développementaux parentaux, peuvent être reproduites »[3]. L'approche de Jablonka de l'extension du phénotype permet de tenir compte de l'évolution développementale des traits et de considérer leur variation et/ou stabilité générationnelle tout en la liant activement aux interactions de l'organisme avec son environnement[4]. Les mécanismes épigénétiques, plastiques et réversibles permettent une réponse évolutionnaire aux changements imprévisibles et rapides de la nature. Il en résulte une modification du processus de communication entre les espèces du microbiote, et entre le microbiote et l'hôte[5] : une sorte de « langage koinè » permettant une communication basique entre les partenaires[6]. Les modifications évolutionnaires du microbiome, évoluant rapidement et survenant à l'échelle de vie individuelle de l'hôte, permettent un héritage épigénétique des adaptations physiologiques de l'hôte. Une nouvelle dynamique développementale se construit et conduit à un ajustement adaptatif de l'hôte à l'échelle du temps écologique. Ce sont des mécanismes qui offrent un raccourci évolutionnaire permettant de circonvenir au long processus de la sélection naturelle : Le microbiote influence les individus à court terme et l'évolution des espèces de l'hôte à long terme[7].

---

structures filles, 3- le marquage de la chromatine par plusieurs procédés comme la méthylation ou l'acétylation de la chromatine ou la méthylation de l'ADN, 4- l'inhibition de la traduction d'un ARN messager par l'effet d'un micro ARN. (Jablonka E. (2004). *Op. cit*.)

[1] Stilling R.M. *et al*. (2014 a). *Op. cit.*

[2] Stilling R.M. *et al*. (2016). *Op. cit.*

[3] Jablonka E. (2004). *Op. cit.*

[4] *Ibid.*

[5] Negri I. et Jablonka E. (2016). Editorial: Epigenetics as a Deep Intimate Dialogue between Host and Symbionts. ; Jablonka E. (2016). Cultural epigenetics.

[6] Negri I. et Jablonka E. (2016). *Op. cit.*

[7] Jablonka E. (2016). *Op. cit.* ; Negri I. et Jablonka E. (2016). *Op. cit.* ; Stilling R.M. *et al*. (2014 a). *Op. cit.* ; Stilling R.M. *et al*. (2016). *Op. cit.*

Nous proposons une analyse du rôle épigénétique du microbiote sur le métabolisme de l'organisme hôte dans le chapitre évolution du système symbiotique. Au cours du chapitre immunité symbiotique nous réalisons une analyse de l'impact épigénétique sur la relation immunitaire. Une approche du point de vue de la mémoire est réalisée au niveau du chapitre microbiote et cognition.

Contrairement à Dawkins[1], nous ne considérons pas cette extension du phénotype dans diverses directions sans issue. Au contraire, cette extension est le juste reflet de la complexité de l'interaction du microbiote avec son organisme hôte. Le microbiote étend l'organisme hôte en lui fournissant des capacités enzymatiques qui lui permettent d'élargir son réseau métabolique et d'acquérir de nouvelles fonctions permettant de s'adapter aux variations du milieu. Les bactéries étendent l'organisme en jouant le rôle de Bernard machines permettant de conserver l'homéostasie de l'hôte.

L'acquisition du microbiote est en elle-même une extension du phénotype en raison de l'association et de l'interaction étroite entre le microbiome et le génome de l'hôte. L'hologénome est la preuve de cette réplication étendue qui permet une flexibilité et une adaptabilité plus rapide des réseaux métaboliques de l'holobionte[2]. Cette adaptation se fait par l'acquisition d'une certaine forme de développement qui laisse des traces épigénétiques, soit transmissibles directement par les parents à la génération suivante, soit reconstruites par l'acquisition du même microbiote fonctionnel à la génération suivante.

Si nous voulons pousser jusqu'au bout le principe d'extension du phénotype nous arrivons à la construction de niche définie par le processus de modification environnementale produit par l'organisme, et considérée, de ce point de vue, comme un phénotype étendu. Laland[3] propose la construction de niche comme un processus important de l'évolution des organismes : la modification environnementale secondaire à la construction de niche modifie les pressions de sélection agissant sur les populations, leurs descendants et d'autres populations qui habitent l'environnement local et affecte la fitness des gènes exprimant des traits relatifs aux comportements ou à la construction même et change la dynamique du

[1] Dawkins, R. (2004). Extended phenotype–but not too extended. A reply to Laland, Turner and Jablonka. Dawkins a commencé sa réponse en comparant les nouvelles propostions d'extension du phénotype par Laland, Turner et jablonka à un cheval galopant dans toutes les directions.
[2] L'acquisition de nouveaux gènes et de chaînes métaboliques complètes, grâce à la relation symbiotique, donne une nouvelle entité biologique : le symbiocosme. Nardon P. et Heddi A. (2013). *Op. cit.*
[3] Laland K.N. (2004). Extending the extended phenotype.

processus évolutionnaire[1]. Mais, dans ce cas, le phénotype étendu sera inversé et ce sera le phénotype du microbiome qui sera étendu par l'organisme hôte, dans le sens où l'intestin de l'organisme hôte est la niche du microbiote, niche adaptée [2] morphologiquement et fonctionnellement permettant aux communautés bactériennes les conditions physico-chimiques adéquates pour la fermentation des fibres cellulosiques. L'intestin comme niche 'construite' par le microbiote permet d'étendre le phénotype du microbiote sur des générations par un type d'héritabilité non-génétique permettant l'établissement de générations ultérieures de microbiote dans des intestins 'reformés' de manière stable par les futures générations d'hôtes. La stabilité de la niche, ou son adéquation pour l'établissement et le développement du microbiote, est assurée par les interactions écologiques et le rétrocontrôle qui en résulte entre le microbiote et son environnement intestinal.

Au risque de « trop » étendre le phénotype comme l'a reproché Dawkins[3] à Laland, la proposition de considérer l'intestin de l'organisme hôte comme une niche construite par le microbiote et, par conséquent, comme un phénotype étendu ayant des répercussions évolutionnaires sur le microbiote, nous permet essentiellement de montrer l'étroitesse de l'intrication des deux partenaires symbiotiques qui jouent, tour à tour, ou constituent, les deux en même temps, chacun pour l'autre, une extension du phénotype, floutant encore plus, si possible, les limites entre l'hôte et ses symbiontes.

Nous revenons sur la construction de niche au cours du chapitre Microbiote et cognition pour établir la participation du microbiote à la construction de la niche cognitive de l'organisme hôte.

Conclusion

Nous avons choisi, comme point de départ, l'analogie entre organe et outil pour présenter l'acquisition du microbiote comme une sorte de 'fabrication' évolutionnaire par l'hôte en réponse à un besoin métabolique. Pour pallier l'absence d'organisation anatomique spécifique du microbiote, nous avons proposé une structuration des réseaux métaboliques du microbiote, intriquée aux réseaux de l'hôte et autorisant une intégration fonctionnelle. Le

[1] *Ibid.*
[2] Voir I-3.1.3. Développement intestinal : conséquence évolutionnaire, dans le chapitres Caractériser la relation symbiotique.
[3] Dawkins estime que la construction de niche ne peut être considérée comme telle que dans le cas où la modification environnementale influence en retour les porteurs de gènes qui ont provoqué la modification. La construction de niche influence l'adaptation en retour de l'organisme. Cependant, il considère que les changements de niche et leur impact à long terme ne peuvent pas être considérés comme phénotype étendu des organismes qui en bénéficient sans y avoir participé (Dawkins R. (2004). *Op. cit.*)

microbiote en tant qu'outil vivant acquis permet de conserver l'homéostasie de l'hôte face aux fluctuations des conditions environnementales. C'est un organe acquis qui étend l'organisme hôte et participe à son développement évolutionnaire et adaptatif.

Dans le chapitre suivant, nous proposons d'analyser l'implication du microbiote en tant qu'organe d'homéostasie pour montrer l'obligation évolutionnaire de la symbiose à travers l'étude du métabolisme symbiotique. Nous reviendrons avec plus de détail sur la proposition de Keller et rediscuterons le concept de « Bernard machine » de Turner.

Chapitre 2 - Microbiote organe d'homéostasie

Introduction

L'évolution compensatoire a été proposée par Aanen et Hoekstra[1] pour désigner des mécanismes adaptatifs entre partenaires symbiotiques, qui surviennent pour compenser les coûts d'une mutation délétère, par de nouvelles modifications du génome[2]. La mutation compensatoire n'est bénéfique que si que la mutation délétère est présente. Il s'agit d'une évolution vers une dépendance réciproque liant les deux partenaires sans possibilité de retour en arrière vers un mode de vie indépendant. La symbiose devient obligatoire.

Au cours de ce chapitre, nous visons à montrer que la symbiose peut être obligatoire, non pas en raison des mutations génétiques engendrées par la coadaptation des partenaires, mais parce que la symbiose est une solution évolutionnaire qui permet à l'hôte de conserver son homéostasie. Notre but est de démontrer que le microbiote est un organe d'homéostasie qui assure l'adaptabilité de l'hôte. Ce statut lui permet de relier les niveaux d'organisation élémentaire et écologique.

2. 1. Toute symbiose est-elle obligatoire ?

Les bactéries sont partout : dans l'air, dans l'eau, dans le sol, et dans les autres organismes vivants. Un animal, au quotidien, est forcément en contact avec des bactéries. L'animal axénique, dépourvu de microorganismes, n'existe que dans les conditions expérimentales strictes du laboratoire. Les interactions entre animal et bactéries sont régies par des conditions spécifiques et toute modification peut engendrer une perturbation de la relation. La coévolution des partenaires symbiotiques implique un certain degré d'adaptation qui peut amener une certaine dépendance rendant délétère toute altération de la symbiose.

[1] Aanen D.K. et Hoekstra R.F. (2007). The evolution of obligate mutualism: if you can't beat'em, join'em.

[2] Les auteurs se basent sur l'étude de Pannebakker montrant comment la symbiose facultative à *Wolbachia* a évolué en une symbiose obligatoire. Pour contrer les défenses de l'hôte, *Wolbachia* inhibe l'apoptose cellulaire dont celle des cellules nourricières qui alimentent l'ovocyte de la guêpe *Asobara tabida*. L'hôte compense en augmentant le taux d'apoptose (mécanisme de mort programmée et moyen de défense contre les pathogènes). L'hôte est lié à son symbionte par le contrôle qu'exerce ce dernier sur ses capacités reproductives. Tant qu'il y a un équilibre, la symbiose est mutualiste, *Wolbachia* puise les nutriments chez l'hôte, et l'hôte se reproduit grâce à l'inhibition de l'apoptose des cellules nourricières ce qui permet la maturation des ovocytes. Le revers de la médaille est que les mutations compensatoires risquent de devenir dangereuses pour l'hôte lui-même en absence du parasite. (Pannebakker B.A. (2007). Parasitic inhibition of cell death facilitates symbiosis.)

Classiquement, l'obligation de la symbiose relève de l'irréversibilité des mutations génétiques qui touchent les partenaires, les liant de manière définitive. Elle concerne une association ancienne, primaire, intracellulaire et spécialisée[1]. L'arbre phylogénétique du symbionte est congruent avec celui de l'hôte : la phylogénie des symbiontes reflète celle de leurs hôtes. Le génome du symbionte subit des changements importants : la taille est réduite et il n'y a plus d'acquisition de nouveaux gènes. Les symbiontes primaires relèguent le contrôle de leurs fonctions génétiques à l'hôte : une fois l'association établie, la réduction du génome débute par la perte de certaines des capacités métaboliques ce qui lie de manière irréversible la bactérie intracellulaire à son hôte. Le génome bactérien doit garder les gènes essentiels au maintien de la relation symbiotique et un répertoire réduit d'auto-maintien, autoreproduction et évolution, sinon la réduction du génome peut mener la bactérie à l'extinction[2]. Les gènes qui régulent l'interface hôte-symbionte suivent une course à l'armement évolutionnaire similaire à celle suivie par les gènes qui gèrent les interactions hôte-pathogène. Le caractère vertical de la transmission des symbiontes ne permet pas de renouveler le pool des gènes du symbionte chez les générations suivantes. Les besoins des symbiontes héritables obligatoires sont différents de ceux de l'hôte. Les interactions accélèrent le rythme de spéciation de l'hôte en générant des incompatibilités génétiques. La réduction du génome du symbionte, voire sa dégénérescence, peut à terme limiter paradoxalement l'expansion écologique de l'hôte, voire mener à sa propre extinction[3].

Une symbiose intracellulaire secondaire et facultative peut devenir obligatoire[4]. Son génome est en transition. Le remodelage génomique peut s'accompagner de transferts massifs de gènes vers le noyau de l'hôte[5]. Dans certains cas, un symbionte facultatif peut rejoindre une symbiose ancienne. Lorsque les gènes partagés entre les deux symbiontes sont redondants, on peut observer deux possibilités évolutives dont le résultat dépend du génome qui est affecté par la perte des gènes nécessaires à la synthèse des molécules essentielles à la fitness de l'hôte. La présence du second symbionte peut accélérer le processus dégénératif du

[1] Voir les différences entre symbioses intra et extracellulaires au chapitre I-1.3 : Conséquence : multiplicité dénominative et conceptuelle.
[2] Dale C. et Moran N.A. (2006). *Op. cit.*
[3] Bennett G.M. et Moran N.A. (2015). Heritable symbiosis: the advantages and perils of an evolutionary rabbit hole.
[4] La symbiose facultative à *Wolbachia* a évolué à deux reprises en une symbiose obligatoire (Aanen D.K. et Hoekstra R.F. (2007). *Op. cit.*)
[5] Moya A. *et al*. (2008). *Op. cit.*

premier, menant à son extinction et à son remplacement par le symbionte qui était facultatif[1]. Dans d'autres cas, le second symbionte peut s'établir dans l'hôte en gardant une interdépendance biochimique entre les deux symbiontes amenant une complémentarité métabolique dans un consortium stable[2].

Contrairement aux endosymbioses intracellulaires, héréditaires et à transmission verticale, les endosymbioses extracellulaires sont acquises par voie horizontale à partir des congenères ou à partir de l'environnement. Cependant une altération de ces symbioses peut avoir des conséquences dramatiques. C'est le cas des modifications qui peuvent toucher la symbiose intestinale. La dysbiose intestinale humaine, en particulier, engendre souvent un déséquilibre des communautés habituelles et une altération de la perméabilité intestinale[3]. Les conséquences pathologiques de la dysbiose touchent tout l'organisme. Les pathologies varient des troubles inflammatoires aux troubles dégénératifs, voire tumoraux[4]. La dysbiose témoigne de l'importance de l'équilibre symbiotique autant pour l'organisme hôte que pour son microbiote. D'ailleurs, lors de la rupture ultime de cet équilibre par le décès de l'hôte, certaines bactéries prolifèrent et continuent à vivre autrement, mais certaines populations déclinent en raison des perturbations des conditions du milieu[5].

Il semble, donc, que même dans les symbioses *a priori* facultatives, les partenaires symbiotiques développent une sorte d'évolution compensatoire, une coadaptation qui, sans mutation génétique majeure, détermine une dépendance qui rend l'absence ou le déséquilibre de la symbiose délétère.

Les organismes acquièrent les symbiontes, transmis de manière horizontale ou mixte[6], à partir de leurs congénères ou à partir de l'environnement. C'est le cas de la symbiose intestinale chez l'humain. Les bactéries sont acquises à partir des membres de la famille ou de

[1] Lefèvre C. (2004). Endosymbiont phylogenesis in the Dryophthoridae weevils: evidence for bacterial replacement. ; Chong R.A et Moran N.A (2018). Evolutionary loss and replacement of Buchnera, the obligate endosymbiont of aphids.
[2] Moya A. *et al*. (2008). *Op. cit.*
[3] Muszer M. *et al*. (2015).*Op. cit.* ; Doré J. *et al*. (2017). *Op. cit.*
[4] Voir une présentation des pathologies liées à la dysbiose dans la partie La révolution du microbiote en médecine dans l'Introduction générale.
[5] Heimesaat M. *et al*. (2012). Comprehensive Postmortem Analyses of Intestinal Microbiota Changes and Bacterial Translocation in Human Flora Associated Mice.
Les modifications du milieu intra-luminal après l'arrêt de la circulation sanguine provoquent une translocation bactérienne dès les premières minutes après la mort de souris inoculée de flore intestinale humaine. Les bactéries intestinales sont alors retrouvées dans le sang, les ganglions mésentériques, le foie, le rein et le cœur. Les entérobactéries prolifèrent en post mortem avec un pic à soixante douze heures, alors que le déclin des bactéroides est expliqué par l'existence de poches de gaz toxiques durant l'autolyse des organes provoquant un stress oxydatif toxiques pour les anaérobies.
[6] Voir chapitre II-3. Evolution du système symbiotique.

la communauté et également directement de l'environnement dans lequel les bactéries vivent à l'état libre. Ceci signifie que le mode de vie symbiotique n'est pas la seule option de ces espèces bactériennes. Les bactéries qui font partie du microbiote intestinal des vertébrés et composent en même temps des communautés bactériennes libres sont considérées comme cosmopolites. Elle font partie des membres dominants du microbiote et sont présumées être autochtones, croissant et subsistant dans l'environnement intestinal et non pas simplement de passage[1]. Du fait de leur distribution cosmopolite, ces bactéries introduisent de nouvelles fonctions durant l'évolution du microbiote par l'apport de nouveaux gènes acquis par transfert horizontal à partir du microbiome global. Les différences entre le microbiote digestif des vertébrés et les autres communautés bactériennes indiquent que le microbiote digestif est soumis à des règles écologiques différentes. L'intestin des vertébrés est un habitat très inhabituel combinant abondance, diversité et flux de polysaccharides dans un environnement anaérobie avec une température constante et contrôlée. Les analyses comparatives chez les mammifères sont en faveur d'une codiversification entre les communautés composant le microbiote intestinal et la phylogénie des hôtes témoignant d'une coévolution des partenaires[2].

Du côté de l'organisme hôte, l'adaptation au mode de vie symbiotique entraîne une dépendance différente à l'apport des partenaires symbiotiques. Les conséquences développementales de la symbiose rendent nécessaire la présence du microbiote avec une composition bien déterminée pour une maturation optimale de l'organisme. Ceci ne veut pas dire qu'une disparition brutale d'une communauté bactérienne parmi les autochtones soit forcément fatale à l'organisme hôte[3]. Il est très probable que cette perturbation demande un certain temps d'adaptation à la nouvelle composition mais sera dépassée par la suite. La raison est que, contrairement aux endosymbioses obligatoires, la coadaptation de l'organisme et du microbiote porte plus sur des capacités fonctionnelles déterminées par une expression différentielle du génome[4] et non pas sur des modifications mutationnelles ou réductrices du génome (qui elles sont irréversibles). Le microbiote étend l'organisme hôte grâce à son propre

[1] Ley R.E. *et al*. (2008 b). *Op. cit.*
[2] *Ibid.*
[3] A l'échelle de l'individu, la dysbiose produit des altérations physiologiques qui peuvent compormettre la pérennité de l'hôte. Mais à l'échelle de l'espèce, et en cas de persistance de la modification du microbiote, les générations successives de l'hôte peuvent évoluer en acquérant de nouvelles adaptations développementales répondant à la nouvelle composition bactérienne.
[4] Jablonka E. (2004). *Op. cit.*

apport génétique et son influence épigénétique. Cette influence, bien que « héritable »[1], est, cependant, souple et flexible. L'organisme hôte peut, au prix de nouveaux ajustements, continuer à évoluer en fonction des nouvelles conditions et nouvelles compositions bactériennes. L'évolution du microbiote en fonction de l'évolution de l'alimentation humaine depuis la préhistoire jusqu'à notre alimentation industrialisée témoigne de la coadaptation des partenaires[2].

La dépendance existe mais ses conditions sont différentes de celles de l'évolution compensatoire des symbioses intracellulaires, qui, en raison des modifications trop importantes des génomes, ne permettent pas de retour en arrière. L'obligation de la relation symbiotique est une dépendance qui ne se situe pas sur le même niveau pour les deux partenaires. Pour le microbiote, la symbiose intestinale permet une niche plus favorable, plus stable et moins sujette aux fluctuations qu'une niche libre en dehors d'un organisme vivant. L'implantation et l'adaptation du microbiote sont conditionnées par les conditions internes de l'hôte qui permettent une situation optimale pour la croissance et la multiplication des communautés bactériennes. Pour l'organisme hôte, l'obligation est dans la présence même du microbiote dans sa composition optimale pour assurer son rôle d'intermédiaire homéostatique entre l'environnement et l'hôte. Sans l'arsenal métabolique du microbiote, l'organisme hôte a du mal à s'adapter de manière adéquate aux fluctuations environnementales.

L'obligation concerne les deux partenaires dans le sens où la symbiose est l'aboutissement de la coévolution et de la coadaptation des partenaires. La symbiose est nécessaire à une vie saine, ajustée aux conditions du milieu, de l'hôte qui, sans les symbiontes, est condamné à une vie précaire avec une altération marquée de ses capacités de reproduction et de survie. La symbiose est, à un degré moindre, obligatoire pour le microbiote tel qu'il existe chez l'hôte : sa composition particulière est spécifique de l'hôte et elle est spécifique de l'hôte sain. Mais les communautés bactériennes qui composent le microbiote intestinal existent indépendamment les unes des autres et forment de nouvelles compositions aussi bien à l'état libre que dans d'autres organismes. La symbiose intestinale digestive humaine n'est pas vraiment nécessaire à la pérennité des espèces bactériennes. La symbiose est obligatoire pour le système symbiotique en son entier chez un individu particulier à un moment donné. La symbiose n'est pas forcément nécessaire pour l'espèce de l'hôte, qui, elle, pourra évoluer et s'adapter à de nouvelles conditions. La symbiose n'est pas non plus

[1] Il s'agit d'une héritabilité par nouvelle acquisiton d'un microbiote similaire à chaque génération. Voir II-3.4. Héritabilité étendue dans le chapitre Evolution du système symbiotique.
[2] Walter J. et Ley R. (2011). The human gut microbiome: ecology and recent evolutionary changes.

nécessaire pour les communautés indépendantes des bactéries qui peuvent vivre soit librement soit dans d'autres organismes d'espèces différentes. L'existence de la symbiose est liée à l'instant particulier dans des conditions spécifiques.

La symbiose est obligatoire dans le sens où elle est la solution adoptée par les partenaires pour coexister en associant leurs réseaux métaboliques de manière à pouvoir répondre aux fluctuations environnementales. L'obligation vient du statut du microbiote en tant qu'organe d'homéostasie. C'est ce que nous proposons dans ce chapitre.

2. 2. Collaboration métabolique : mécanismes hiérarchisés

L'interaction métabolique entre le microbiote bactérien et l'organisme hôte est complexe et survient sur plusieurs niveaux en même temps : cellulaire, mitochondrial et moléculaire.

2. 2. 1. Modulation métabolique du fonctionnement des cellules intestinales

Le microbiote bactérien contrôle à la fois l'apport, le stockage et l'équilibre énergétique de l'hôte, et ce, en manipulant l'appétit, l'absorption des nutriments et l'énergie retenue de leur absorption[1]. Le butyrate contrôle l'appétit en régulant la production hormonale des cellules endocrines de l'intestin[2]. La composition du microbiote, ainsi que les différents AGCC, influencent la qualité de l'absorption des nutriments par les colonocytes. Au niveau des cellules souches, l'expression plus importante de certains récepteurs (TLR4 et NOD2)[3] témoigne d'un dialogue avec les symbiontes. Traduit par la modulation des voies métaboliques, ce dialogue régule la production d'énergie en fonction de la qualité des nutriments, ce qui permet la stabilisation de l'homéostasie tissulaire par le contrôle de l'auto-renouvellement et la différenciation cellulaire[4]. Les métabolites bactériens présentent des propriétés immuno-modulatrices et jouent le rôle de moyen de communication entre les cellules immunes et l'environnement. Les quantités d'ATP [5] libérées dans l'espace

[1] Rosenbaum M. *et al*. (2015). The gut microbiota in human energy homeostasis and obesity.
[2] Saint-Georges-Chaumet Y. et Edeas M. (2016). Microbiota–mitochondria inter-talk: consequence for microbiota–host interaction.
[3] TLR et NOD sont des récepteurs PRR : récepteur de reconnaissance de patterns bactériens. (Pour les PRR, Voir Annexe Microbiote : interaction immunitaire, et le chapitre III-1. Immunité symbiotique.)
[4] Ochocki J.D. et Simon M.C (2013). Nutrient-sensing pathways and metabolic regulation in stem cells. ; Nigro G. et Sansonetti P.J. (2015). Microbiota and gut stem cells cross-talks: a new view of epithelial homeostasis.
[5] Adénosine triphosphate : molécule qui fournit de l'énergie aux différentes réactions chimiques et processus métaboliques.

extracellulaire par les bactéries intestinales influencent la différenciation de lymphocytes T contrôlée par les cellules dendritiques[1]. L'immuno-métabolisme contrôle la transcription et donc le phénotype des cellules immunitaires[2].

2. 2. 2. Mitochondrie : au cœur de l'interaction métabolique symbiotique

La mitochondrie, dérivant de l'une des toutes premières endosymbioses, est au premier plan des interactions métaboliques des cellules eucaryotes avec les bactéries[3]. La mitochondrie a perdu, secondairement à l'endosymbiose, la quasi totalité de ses gènes. L'économie majeure d'énergie profite au génome nucléaire : aujourd'hui, la cellule eucaryote est pourvue de minuscules génomes bioénergétiques pour faire fonctionner un génome nucléaire massif, capable, grâce à l'énergie disponible, de se développer et de produire de nouvelles protéines[4]. La mitochondrie a cependant gardé une architecture complexe dans le cytoplasme, puisqu'elle présente une double membrane permettant une compartimentation et même une sous-compartimentation. Elle présente un métabolisme propre avec une autorégulation de son homéostasie. Elle est également capable de se diviser ou de fusionner en fonction de la nécessité imposée par le milieu environnemental. La mitochondrie dépend de la cellule et du milieu cellulaire puisqu'elle en utilise les nutriments nécessaires à son métabolisme, elle dépend également de l'ADN nucléaire pour la production de certaines des protéines nécessaires à son fonctionnement. La mitochondrie agit sur le métabolisme énergétique de la cellule, sur l'homéostasie et sur l'apoptose cellulaires. Bien qu'ayant un cycle de vie intergénérationnel, la mitochondrie est également transmise aux cellules filles et meurt à la mort de la cellule qui la porte[5].

L'interaction avec les bactéries symbiotiques se manifeste d'abord au niveau de la mitochondrie. Le dialogue mitochondrie-microbiote bénéficie de l'histoire procaryote commune qui facilite leurs échanges. La fonction mitochondriale est, par ailleurs, liée à la

[1] Minarrieta L. *et al*. (2017). Metabolites: deciphering the molecular language between DCs and their environment.
[2] O'Neill L.A. *et al*. (2016). *Op. cit*.
[3] Certains protistes ne comportent pas de mitochondrie. Certains l'auraient perdue au cours de l'évolution et en auraient gardé des vestiges, soit sous forme d'activité assurée par le transfert de gènes au noyau, soit par la conservation d'organites dérivés des mitochondries et assurant une activité énergétique, comme les hydrogénosomes (Lopez-Garcia P. *et al*. (2017). *Op. cit*.). D'autres présentent des symbioses avec des bactéries symbiotiques qui assureraient une activité hydrogénase, c'est le cas de *Mixotricha paradoxa* (Hongoh Y. et Ohkuma M. (2010). Termite gut flagellates and their methanogenic and eubacterial symbionts.)
[4] Lane N. (2015). *Op. cit.* , Lane N. et Martin W. (2010). *Op. cit.*
[5] Gilbert S.F. *et al*. (2012). *Op. cit.* , Benard G. *et al*. (2009). Mitochondrial fusion and division: Regulation and role in cell viability. ; Gray M.W. (2012). Mitochondrial evolution.

qualité et à la diversité du microbiote. D'une part, des modifications du métabolisme énergétique de la mitochondrie sont associées à une augmentation de la production du butyrate par le microbiote. D'autre part, le régime alimentaire module la fonction mitochondriale de manière dépendante et relative à la qualité et la diversité du microbiote. Les métabolites produits par les bactéries intestinales, comme le sulfure d'hydrogène et le monoxyde d'azote, modulent le métabolisme énergétique en régulant la chaîne respiratoire mitochondriale. La libération de ces métabolites dépend de la composition du microbiote et du régime alimentaire. De son côté, le butyrate régule la fonction intestinale et son homéostasie en agissant également sur la chaîne respiratoire mitochondriale tout en étant utilisé par la mitochondrie comme source de carbone[1].

En plus d'agir directement sur les voies métaboliques mitochondriales par le biais de ses métabolites, le microbiote agit également indirectement par le biais des micro ARN ou miARN[2]. Le microbiote module l'expression des miARN de l'hôte et à terme régule l'expression génétique de l'hôte[3]. Le microbiote régule même les miARN exprimés dans la mitochondrie et contrôle les fonctions mitochondriales[4]. Les miARN qui régulent la voie redox ou qui sont régulés par l'état redox, redoximirs, ont été identifiés dans la mitochondrie et son capables de réguler son activité métabolique. Ces miARN régulent les réponses au stress incluant l'équilibre redox[5]. Il est très probable que l'hôte module, également, la composition de son microbiote par les miARN qui rentrent dans les cellules et régulent la transcription des gènes bactériens. Des miARN d'origine épithéliale ont été retrouvés dans les selles. Ces miARN sont différents en fonction des régions intestinales, présentent une distribution opposée à celle des microbes intestinaux et sont spécifiques de bactéries particulières[6].

[1] Saint-Georges-Chaumet Y. et Edeas M (2016). *Op. cit.*

[2] Les microARN sont des ARN courts, non codants (ne seront pas traduits en protéine), régulateurs de l'expression de certains gènes par appariement à une séquence complémentaire d'un ARNm (messager). Une partie des miARN circulant dans le plasma humain est originaire d'espèces exogènes et provient de la prise alimentaire. Ces miARN peuvent survivre dans le tube digestif, traverser la barrière intestinale, entrer dans la circulation et permettre une activité fonctionnelle en régulant des gènes tissulaires. Ce sont des biomarqueurs de l'alimentation, qui permettent un contrôle nutritionnel qui débute en anténatal et se poursuit à l'âge adulte. Il témoigne, au départ, de l'influence de l'alimentation maternelle dès le début de la grossesse sur l'état nutritionnel et adipeux de l'enfant jusqu'à l'âge de neuf ans. Les miARN retrouvés dans le lait dans des vésicules extracellulaires servent de médiateurs d'instructions au système immunitaire de l'enfant. (Ross S.A. et Davis C.D. (2014). The emerging role of microRNAs and nutrition in modulating health and disease. ; Sassone-Corsi P. (2013). When metabolism and epigenetics converge. ; Nolte E.N.M. *et al.* (2015). The role of microrna in nutritional control.)

[3] Dalmasso G. *et al*. (2011). Microbiota modulate host gene expression via microRNAs.

[4] Goud M.R. et Hua Z.A. (2015). Role of microRNA in the regulation of mitochondrial functions.

[5] Espinoza-Diez C. *et al.* (2015). Antioxidant responses and cellular adjustments to oxidative stress.

[6] Liu S. *et al*. (2016). The host shapes the gut microbiota via fecal microRNA.

Dans tous les cas, la mitochondrie est au centre de la régulation du métabolisme par le microbiote, que ce soit directement par les métabolites ou indirectement par le biais des miARN. Dans les deux cas, c'est la chaîne respiratoire mitochondriale, avec ses réactions redox, qui est concernée[1]. L'action bactérienne se situe surtout au niveau de la manipulation de la production des dérivés réactifs de l'oxygène par la mitochondrie.

2. 2. 3. Oxydoréduction : mécanisme de l'interaction métabolique

La production physiologique des espèces réactives de l'oxygène (Reactive Oxygen Species : ROS) se fait au niveau de la mitochondrie, lieu de consommation de l'oxygène durant la phosphorylation oxydative. Cette production mitochondriale est cependant 'manipulable' par les bactéries intestinales qui peuvent l'augmenter jusqu'à induire des phénomènes inflammatoires ou, au contraire, la maintenir à un état basal qui permet d'instaurer un état de veille parant à toute éventualité pathogène. La production de ROS peut également se produire de manière indépendante de la mitochondrie et ce, par activation du récepteur FPR (formyl-peptide receptor) qui est un type de récepteur de reconnaissance de motif moléculaires[2] situé au niveau de l'épithélium intestinal. L'activation de ces récepteurs se fait, soit par contact bactérien, soit par libération de protéines ou de nucléotides mitochondriaux[3]. L'axe FPR/NOX/ROS[4], déclenché par les microbes, est probablement conservé[5] chez les phagocytes et l'intestin[6]. Les grands taux de ROS générés par NOX2 associés à des effets microbicides dans les phagocytes, ou les ROS générés par DUOX dans les épithéliums, fonctionnent comme une défense contre les pathogènes et contrôlent le microbiote, alors que les faibles taux de ROS générés par d'autres enzymes NOX modulent le signalement assurant les effets symbiotiques du microbiote[7]. La génération de ROS au niveau de l'épithélium possède un rôle d'homéostasie et de défense intestinale par la modulation des

[1] Espinosa-Diez C. *et al*. (2015). *Op. cit.*
[2] PRR : Pattern Recognition Receptor : récepteur de reconaissance de motifs microbiens situé sur les cellules épithéliales. Voir Annexe Microbiote : interaction immunitaire, et le chapitre III-1. Immunité symbiotique.
[3] Saint-Georges-Chaumet Y. et Edeas M. (2016). *Op. cit*., Neish A.S. et Jones R.M. (2014). Redox signaling mediates symbiosis between the gut microbiota and the intestine.
[4] NOX/DUOX sont des enzymes tissulaires homologues de la sous-unité catalytique de la NADPH oxydase phagocytaire, ayant la capacité de transporter des électrons à travers la membrane plasmique et la production d'anion superoxyde, lui-même précurseur des autres formes réactives de l'oxygène. La distribution tissulaire diffère et les fonctions physiologiques varient de la défense de l'organisme et la signalisation cellulaire, à la modification de la croissance cellulaire et l'apoptose (Guichard C. *et al*. (2006). Les Nox/Duox: une nouvelle famille de NADPH oxydases.)
[5] L'origine commune de l'intestin et de l'immunité sera discutée dans le chapitre III-1. Immunité symbiotique.
[6] Lambeth L.J. et Neish A.S. (2014). Nox enzymes and new thinking on reactive oxygen: a double-edged sword revisited.
[7] *Ibid.*

voies de signalement, de la motricité cellulaire, de la réponse immune et de la prolifération cellulaire épithéliale.

Les bactéries intestinales déclenchent la production de ROS par la libération d'uracile. Elles manipulent, par conséquent, l'activité métabolique des mitochondries des cellules épithéliales intestinales et contrôlent les flux d'énergie dans l'organisme hôte et son homéostasie. La quantité d'uracile libérée par une bactérie symbiotique diffère de celle libérée par une bactérie pathogène et donc induit une production différente de ROS par activation de DUOX[1]. La production de ROS est plus forte et dure plus longtemps lors des interactions symbiotiques. L'accumulation des ROS au niveau du cytosol réduit l'expression des gènes liés à la pathogénie. Les ROS sont à la croisée des chemins entre la pathogénie et la symbiose[2].

En conclusion, l'interaction métabolique entre le microbiote intestinal et l'hôte se situe au niveau des réactions redox de la chaîne respiratoire mitochondriale et a pour principal intermédiaire la production de ROS.

2. 3. Solution évolutionnaire

2. 3. 1. Passage de la prédation-parasitisme à la coopération mutualiste

La libération d'uracile par les bactéries intestinales serait le vestige d'un stress ancestral, un signal de survie qui remonterait au temps où les bactéries étaient la proie et la source d'énergie -alimentaire- du prédateur eucaryote[3]. En se défendant, les bactéries produisent de l'uracile qui déclenche un stress oxydatif chez l'hôte qui, par l'intermédiaire des DUOX, répond en produisant des ROS à activité bactéricide. L'adaptation des bactéries au milieu intestinal se traduit par une modification de la production d'uracile et une réduction voir une disparition de la stimulation des DUOX. Une activation basale des DUOX, par les bactéries intestinales (autres que mutualistes), assure le contrôle général des microorganismes intestinaux introduits pendant l'alimentation. Les bactéries mutualistes, quant à elles, d'une

[1] Buchon N. *et al*. (2013). Gut homeostasis in a microbial world: insights from Drosophila melanogaster. ; Jones R.M. *et al*. (2013). Symbiotic lactobacilli stimulate gut epithelial proliferation via Nox-mediated generation of reactive oxygen species. ; Lee K.A. *et al*. (2013). Bacterial-derived uracil as a modulator of mucosal immunity and gut-microbe ; et Kim S.H. et Lee W.J. (2014). Role of DUOX in gut inflammation: lessons from Drosophila model of gut-microbiota interactions.

[2] Peleg-Grossman S. *et al*. (2012). ROS production during symbiotic infection suppresses pathogenesis-related gene expression.

[3] Lee K.A. *et al*. (2013). *Op. cit.*

part, n'activent plus les DUOX, et d'autre part, grâce à une probable mutation génétique, produisent des métabolites réutilisables par l'hôte[1]. Ces bactéries devenues 'utiles', ne déclenchent plus de signal d'alarme. Désormais, elles cohabitent grâce à leur collaboration métabolique.

Les enzymes Nox, ubiquitaires chez les eucaryotes, présentent des fonctions communes, allant de la réponse aux conditions de stress, comme le jeûne, les lésions physiques et les attaques pathogènes, jusqu'aux mécanismes de signalement intracellulaire et intercellulaire. C'est une famille enzymatique qui génère, en fonction des situations, des molécules réactives à potentiel délétère, qui peuvent être impliquées aussi bien dans des réactions défensives inflammatoires, parfois nocives, que dans des mécanismes de signalement, de régulation et d'homéostasie. C'est ce qui fait de la production de ROS une épée à double tranchant qui témoigne de la pléiotropie antagoniste qui sous-tend le compromis évolutionnaire entre les traits défensifs et des traits coopératifs[2].

Zug et Hammerstein présentent l'exemple de Wolbachia qui déclenche, lors des infections nouvelles, une production de ROS pour contrer et éliminer l'infection, alors que, chez les associations coévoluées, elle déclenche des réponses antioxydantes qui participent au maintien de l'homéostasie de l'hôte[3]. Moné explique que, par l'influence des RONS[4] sur de nombreux traits de l'histoire de vie, l'échange moléculaire façonne les interactions et affecte le phénotype de l'association sans nécessairement en diriger le résultat ou le produit : comme chaque partenaire peut ajuster l'équilibre redox vers son propre intérêt durant l'histoire coévolutionnaire de la symbiose, des variations de l'équilibre génèrent une grande diversité d'interactions symbiotiques[5]. Des stratégies différentes entre tolérance et résistance permettent à l'hôte de réduire le coût de l'infection par le symbionte : la résistance protège l'hôte en réduisant la charge de symbiontes alors que la tolérance réduit le coût de la charge symbiotique. Ces deux stratégies de protection ont des conséquences évolutionnaires différentes. Il s'agit d'une course à l'armement entre la défense oxydative de l'hôte et la réponse anti-oxydante du parasite. La dynamique coévolutionnaire mène à une adaptation

[1] Kim S.H. et Lee W.J. (2014). *Op. cit.* ; Stallforth P. *et al*. (2013). A bacterial symbiont is converted from an inedible producer of beneficial molecules into food by a single mutation in the gacA gene.
[2] Aguirre J. et Lambeth J.D. (2010). Nox enzymes from fungus to fly to fish and what they tell us about Nox function in mammals. ; Lambeth L.J. et Neish A.S. (2014). *Op. cit.*
[3] Zug R. et Hammerstein P. (2015). Wolbachia and the insect immune system: what reactive oxygen species can tell us about the mechanisms of Wolbachia–host interactions.
[4] RONS : dérivés réactifs d'oxygène (ROS) et dérivés réactif d'azote (RNS : reactive nitrogen species)
[5] Moné Y. *et al*. (2014). The oxidative environment: a mediator of interspecies communication that drives symbiosis evolution.

réciproque de la réponse oxydative affectant l'immunité de l'hôte face à son parasite, une sorte de dépendance réciproque, « evolved-dependence », qui en réalité dépasse le système immunitaire pour affecter les programmes fonctionnel et développemental de l'hôte[1].

2. 3. 2. De l'évolution fonctionnelle à l'évolution développementale

Le compromis évolutionnaire se manifeste par l'évolution fonctionnelle de certaines enzymes initialement produites pour la digestion de la paroi bactérienne comme les lysozymes et les glucanases et qui sont devenues, par la suite, impliquées dans la reconnaissance des bactéries et la lutte contre les pathogènes[2]. L'ancienne proie devient partenaire : la collaboration syntrophique fait que l'hôte fournit le précurseur métabolique et le symbionte fournit le composant nutritionnel. Les voies métaboliques sont intégrées par convergence de manière à compléter la voie collaborative.

Moné affirme le rôle des RONS dans la construction du phénotype étendu, durant l'établissement de la symbiose et ce, par leurs effets sur les molécules de signalement dans les voies développementales[3]. Ces voies développementales sont affectées dans les symbioses digestives et ces phénomènes s'observent de l'intestin primitif jusqu'aux actuelles compartimentations chez les herbivores. Le métabolisme symbiotique affecte la morphogenèse de l'organisme hôte. Le premier à répondre à l'évolution homéostatique et à s'adapter à la variation des flux énergétiques, aussi bien qualitative que quantitative, est l'organe nutritionnel qui deviendra l'intestin[4].

Pour résumer, le métabolisme symbiotique se traduit par l'influence bactérienne sur la production des RONS par l'hôte en réponse aux activations extérieures. Les RONS sont un témoin évolutionnaire de la coadaptation des partenaires symbiotiques et du passage du stade de prédation-parasitisme au stade de coopération-mutualisme. Cette relation permet aux bactéries de mettre leur arsenal enzymatique 'à la disposition' de l'hôte. Les bactéries servent 'd'usine métabolique d'appoint' produisant des métabolites qui vont agir sur la fonction mitochondriale de l'hôte permettant ainsi à ce dernier de répondre aux fluctuations du monde extérieur. Les RONS sont une sorte de médiateurs entre les cellules intestinales et le monde externe. La modulation de cette production par les bactéries fait office de rétrocontrôle au

[1] *Ibid.*
[2] Broderick N.A. (2015). A common origin for immunity and digestion.
[3] C'est notamment le cas des symbioses squid-vibrio et légumineuse-rhizobia où on observe que le modelage de la fonctionnalité de l'organe dédié à la symbiose est directement modifié par la présence ou l'absence des symbiontes (Moné Y. *et al*. (2014). *Op. cit.*)
[4] Voir I-3 chapitre Caractériser la relation symbiotique.

niveau mitochondrial des apports énergétiques et de leurs fluctuations. Les RONS sont des signaux et des facteurs de transmission et de communication cellulaire. Leur gradient traduit la conversion biochimique de l'information environnementale énergétique qui devient détectable par la cellule et sa machinerie[1]. En fonction de leur taux, l'organisme adapte son métabolisme aux fluctuations de l'environnement tout en maintenant son homéostasie.

2. 4. Symbiose : moteur d'évolution

2. 4. 1. Homéostasie : stabilité dynamique et évolutionnaire

La coopération symbiotique a permis dès les premières cellules de répondre aux contraintes stœchiométriques[2], sur la production et l'excrétion des produits métaboliques, par la promotion de la syntrophie. Alors que le métabolisme procaryote a évolué par une diversité chimique, l'évolution du métabolisme eucaryote s'est manifestée par une diversité organisationnelle qui a abouti à l'émergence de la multicellularité : les eucaryotes évoluent sur le plan organisationnel grâce à la diversité chimique du métabolisme de leurs partenaires procaryotes. L'évolution du métabolisme est expliquée par sa nature symbiotique. C'est un métabolisme croisé où les connexions métaboliques des organismes évoluent par échange de métabolites entre partenaires. C'est ce qui permet une intégration de certains organismes dans d'autres et une apparition de nouvelles spécialisations donnant des symbioses de degrés variables. L'augmentation du flux d'énergie dans les organismes a permis l'évolution de l'homéostasie. Cette homéostasie serait à l'origine de la biodiversité[3].

Bien qu'elle assure la stabilité et la pérennité de l'organisme, l'homéostasie est un processus dynamique, autorégulé qui permet le maintien, la perpétuation et la modification des structures et des fonctions physiologiques [4] . L'analyse mécaniste des processus homéostatiques moléculaires et cellulaires permet de saisir l'adaptation continue et l'accommodation des besoins métaboliques à l'évolution des organismes. La sélection facilite le changement déterminé par l'homéostasie résultant de l'interaction entre l'organisme et l'environnement. L'homéostasie détermine les modifications génétiques adaptatives ou mal-adaptatives qui l'affectent. Elle est « le cheval qui tire la charrette phénotype-génotype »[5] et

[1] Moné Y. *et al*. (2014). *Op. cit.*
[2] Voir Note 3, I-2.5. Modélisation métabolique des communautés microbiennes, chapitre Modéliser la symbiose.
[3] Kooijman S.A.L.M. et Hengeveld R. (2005). *Op. cit.*
[4] Torday J.S. (2015). *Op. cit.*
[5] *Ibid.*

Torday estime qu'il est temps de rétablir l'ordre adéquat pour comprendre l'évolution. Une relation s'établit entre le stress physiologique environnemental, l'homéostasie et le remodelage adaptatif des organes. La transmission des gènes adaptatifs d'homéostasie permet de générer un phénotype héritable. Pour Torday, « la récapitulation du processus d'une génération à l'autre en acquérant de *nouvelles connaissances*, par la reproduction et l'épigénétique, permet au système de se perpétuer »[1].

Dans le même sens, Lorenzo explique que le métabolisme détermine si un programme génétique peut être déployé ou pas. Le contrôle métabolique cellulaire s'établit par le respect de la physiologie et de la structure physique cellulaires, et par le retour par rétrocontrôle à l'ADN lorsque les instructions venant du code génétique s'opposent à l'homéostasie biochimique. Le stress oxydatif est un facteur important de rétrocontrôle et les ROS peuvent produire des mutations dans l'ADN et apporter des nouveautés génétiques accélérant l'exploration fonctionnelle pour résoudre les problèmes. Ce point est important : « le rétrocontrôle métabolique confère à l'ADN une qualité différente, une sorte de mandat générique pour la surveillance de l'espace des solutions sans prévision de résultat »[2]. Lorenzo voudrait, lui aussi, renverser le dogme central et fonder la primauté du métabolisme sur la génétique[3].

Plutôt que d'affirmer ou d'infirmer une quelconque primauté, nous pensons que la génétique et le métabolisme sont deux types d'informations véhiculées et transmises d'une génération à l'autre, l'une par hérédité classique et l'autre par le biais de la symbiose. Les deux types d'informations se complètent. Il s'agit de leur donner une importance équivalente, les deux étant liés et intriqués.

2. 4. 2. Métabolisme : utilisation informée de l'énergie environnementale

« La vie est la recherche de l'énergie chimique de manière à ce que le dispositif de recherche de l'énergie fasse des copies de lui-même »[4]. La complexité biologique est progressivement dirigée par la puissance du flux d'énergie générant une information qui sera stockée, au cours des générations, dans les acides nucléiques[5]. Cette complexité, à la fois organisationnelle et fonctionnelle, se manifeste par un plus grand contrôle métabolique.

[1] *Ibid.*
[2] Lorenzo V. (2015). *Op. cit*.
[3] Lorenzo V. (2014). *Op. cit.* ; Lorenzo V. (2015). *Op. cit.*
[4] Sousa F.L. *et al*. (2015). Early bioenergetic evolution.
[5] Wallace D.C. (2010). Bioenergetics, the origins of complexity, and the ascent of man.

L'évolution menée par la gestion des fluctuations de l'information au niveau mitochondrial est toutefois autorisée par un partage des tâches entre le stockage de l'information au niveau nucléaire et son exécution dans les circuits protéiques et enzymatiques. Par conséquent, les systèmes évolués dont l'information des acides nucléiques peut être convertie en des protéines les plus flexibles, permettent des structures encore plus complexes [1]. Les gènes bioénergétiques sont distribués à travers le génome. Si les gènes mitochondriaux sont les plus importants, du point de vue fonctionnel, c'est parce qu'ils sont au cœur de la production d'énergie par la mitochondrie. Les modifications adaptatives bioénergétiques de l'ADN mitochondrial apparaissent sur des centaines de milliers d'années et permettent des adaptations physiologiques rapides aux changements de l'environnement énergétique régional [2]. Ce sont souvent des changements cycliques de l'épigénome qui assurent une certaine stabilité[3]. L'archivage des modifications dans les gènes bioénergétiques dans l'ADN nucléaire ne survient que par la suite, fixant les changements physiologiques.

Les êtres vivants sont des utilisateurs informés des ressources, et les contrôles énergétique et informationnel vont de pair[4]. Les rythmes du métabolisme et autres processus biologiques sont co-régulés par les informations cellulaires et neuroendocrines. L'énergie métabolique permet « la puissance à faire » et l'information permet « la puissance de diriger ce qui est fait». Energie et information sont ce qui dirige le rythme de vie[5].

Le flux d'énergie dépend de l'état d'oxydation des éléments et du milieu, et se fait par des réactions redox. L'ancêtre universel est probablement une entité réplicative confinée dans des compartimentations géologiques inorganiques avant le développement de la biochimie et la biosynthèse des lipides. Le développement des membranes aurait permis les échanges énergétiques et la libération des premières cellules [6]. En fonction des similitudes et des divergences des attributs entre les différents types cellulaires, Martin et Russel considèrent que l'héritage symbiotique est à l'origine des attributs partagés par les eucaryotes, les bactéries et les archées, tandis que les attributs uniques aux eucaryotes sont vus comme des inventions spécifiques à leur lignée. Le passage des procaryotes aux eucaryotes s'est fait en

[1] *Ibid*.
[2] *Ibid.*
[3] Mosher et Schanfield ont mis en évidence l'archivage d'informations diététiques ancestrales au niveau des patterns de méthylation de l'ADN, au niveau du promoteur du gène métabolique leptine, un régulateur important de l'homéostasie énergétique et de l'adipogenèse (Mosher M.J. et Schanfield M.S. (2015). Epigenetic mechanisms as an archive of ancestral dietary history of populations: The premise, proposal and pilot.)
[4] Glazier D.S. (2015). Is metabolic rate a universal 'pacemaker'for biological processes?
[5] *Ibid.*
[6] Sousa F.L. *et al*. (2015). *Op. cit.* ; Martin W. et Russel M.J. (2003). *Op. cit.*

même temps que le passage du mode chimio-autotrophe au mode hétérotrophe[1]. L'évolution des membranes et de la compartimentation a permis la résolution des problèmes métaboliques en séparant des interactions chimiques potentiellement conflictuelles et en maîtrisant les échanges énergétiques. La nécessité de juguler la toxicité chimique tout en maintenant un flux de matière dynamique entre les différents compartiments a été le principal moteur de l'émergence évolutionnaire de la complexité biologique multi-niveaux, de la division du travail et de la multicellularité[2].

Grâce à la compartimentation, des capacités d'apprentissage et de mémorisation métaboliques traduisent un mécanisme de capture de l'information en utilisant des dispositifs moléculaires : grâce à des procesus sélectifs, sont développées des entités capables de convertir l'information par la distribution de molécules différentes de part et d'autre d'un espace divisé. Comme l'explique Lorenzo, cette évolution serait le fruit d'une gestion de l'information et de la mémoire pour adapter les résultats aux contraintes thermodynamiques[3]. C'est ainsi qu'il connecte la chimie, l'information et la thermodynamique.

2. 5. La bactérie symbiotique : transmission d'un savoir-faire

2. 5. 1. La bactérie : archive métabolique

Nous considérons que l'information métabolique sur la gestion et la maîtrise de l'énergie s'est transmise dès les premières réplications moléculaires. Cette information a été concentrée dans les premières cellules procaryotes dont le pouvoir métabolique permet de résister aux conditions les plus extrêmes. Les procaryotes ont la capacité de percevoir les variations environnementales et d'y répondre en adaptant leur fonctionnement. Les bactéries présentent des capacités de traitement de l'information à la fois cognitives, computationnelles et évolutionnaires[4]. Elles maîtrisent des mécanismes sophistiqués de signalisation et de communication cellulaires et sont capables de réquisitionner la biologie cellulaire des entités

[1] *Ibid*. Dans cet article, Martin et Russel proposent un même modèle pour l'origine de la mitochondrie, l'origine de l'hétérotrophie et l'origine des eucaryotes. Une syntrophie anaérobie conduit progressivement à une symbiose basée sur le transfert d'hydrogène. Cette symbiose conduit à l'intronisation d'un procaryote dans un autre et donne par la suite un proto-eucaryote, hétérotrophe anaérobie facultatif avec un organite endosymbiotique dans son cytosol. L'accumulation des lipides bactériens dans un compartiment riche en synthèses donne naissance à un nouveau sytème membranaire. Voir I-3. Le chapitre Caractériser la relation symbiotique pour l'hétérotrophie.
[2] Lorenzo V. *et al*. (2014). *Op. cit.*
[3] *Ibid.*
[4] Shapiro J.A. (2007). Bacteria are small but not stupid: cognition, natural genetic engineering and socio-bacteriology.

plus complexes pour répondre à leurs propres besoins. D'ailleurs, Danchin[1] estime que le génome bactérien est en réalité une archive de l'origine de la vie et détient les informations concernant la maîtrise énergétique et les processus métaboliques. Aujourd'hui les gènes métaboliques bactériens sont considérés comme un contributeur essentiel aux transitions évolutionnaires majeures en permettant l'émergence de nouvelles lignées d'organismes vivants capables d'ajuster leurs métabolismes à leurs besoins[2].

Grâce à la symbiose, les informations contenues dans le génome bactérien sont à la disposition des hôtes à organisation plus complexe. Grâce aux capacités bioénergétiques des symbiontes bactériens, les organismes hôtes surmontent leurs limites métaboliques et s'adaptent aux conditions environnementales d'une manière plus rapide que celle autorisée par la sélection naturelle. Le métabolisme limité des cellules eucaryotes ne leur permet pas de faire face à toutes les variations environnementales, du moins pas assez rapidement, pour persister. La symbiose bactérienne permet aux organismes hôtes de profiter de nouvelles niches. La cohabitation permet aux bactéries de profiter des substrats du milieu et aux hôtes de profiter des réseaux métaboliques bactériens[3]. Le savoir-faire métabolique bactérien est ainsi tramsis aux organismes hôtes. Cette capacité métabolique portée par les symbiontes bactériens permet aux espèces partenaires d'adapter leur développement évolutionnaire en maîtrisant l'énergie du milieu. Les orgnaismes hôtes assurent ainsi des niches de plus en plus stables pour leur microbiote bactérien. Les bactéries servent d'intermédiaire entre l'information environnementale et les organismes eucaryotes.

Cette approche de l'interaction métabolique a été proposée comme explication évolutionnaire du vivant permettant d'inclure des processus évolutionnaires interactifs et des explications mécanistes délaissées[4]. Cette interaction serait la source d'une innovation qui permet de déterminer de nouvelles organisations avec des conséquences évolutionnaires. Cette perspective, à défaut d'expliquer toutes les transitions évolutionnaires majeures,

[1] Danchin A. (2007). Archives or palimpsests? Bacterial genomes unveil a scenario for the origin of life.
[2] Il s'agit d'une émergence de nouvelles lignées par transfert de gènes : c'est le cas de l'émergence de nouvelles lignées d'archées par fusion de gènes métaboliques bactériens avec le matériel génomique d'archée méthanogène, ou le cas de l'émergence des eucaryotes considérés comme une « chimère génétique » formée de gènes métaboliques bactériens et de gènes archéens (Méheust R. *et al*. (2015). Metabolic bacterial genes and the construction of high-level composite lineages of life.)
[3] Voir I-3.1.1 le métabolisme syntrophique dans le Chapitre Caractériser la relation symbiotique.
[4] O'Malley M.A. et Powell R. (2016). Major problems in evolutionary transitions: how a metabolic perspective can enrich our understanding of macroevolution.

introduit une pluralité explicative en conférant à l'interaction métabolique une importance évolutionnaire équivalente au processus génétique[1].

Notre objectif est de montrer le rôle de la symbiose et de la bactérie symbiotique dans cette interaction métabolique source d'innovation évolutionnaire. La bactérie symbiotique, comme nous l'avons expliqué en analysant la symbiose nutritionnelle forme une sorte de boucle de feedback métabolique qui transfère de l'énergie et de l'information métabolique entre des niveaux organisationnels les plus élémentaires vers les niveaux les plus élevés[2].

L'évolution métabolique des êtres complexes a été possible grâce à la transmission symbiotique des instructions sur la gestion de l'énergie disponible, en fonction des fluctuations environnementales. Cette transmission permet d'assurer la stabilité interne des organismes : une stabilité qui doit constamment trouver une réponse adaptative au déséquilibre environnemental en inventant de nouvelles solutions homéostatiques.

2. 5. 2. Agentivité bactérienne

Lorsque nous avons traité l'intégration fonctionnelle du microbiote en tant que structure métabolique[3], nous avons repris la proposition de Mossio et de Moreno qui présente le système symbiotique comme un système, différencié de manière organisationnelle, qui présente une clôture par une dépendance mutuelle des contraintes permettant une autodétermination et un auto-maintien[4].

L'organisation, la clôture et la fonctionnalité sont reliées. Elles traduisent une capacité à maintenir un réseau de fonctions interconnectées en se basant sur le flux d'énergie dont le système dépend. Cette autonomie du système traduit l'association de la clôture constitutive, représentée par le métabolisme[5], avec l'agentivité, représentée par la dimension interactive[6].

L'interactivité entre le système et l'environnement est l'essence du fonctionnement de l'agent et ce qui lui permet d'exercer un effet causal sur les conditions environnementales du système. Cet effet est généré par les contraintes qui appartiennent à l'organisation. L'action de l'agent a une dimension téléologique et normative, générée par la réalisation de la clôture, dans le sens où elle (l'action) contribue au maintien de l'interaction des contraintes

[1] *Ibid.*
[2] Ducklow H.W. (1994). *Op. cit.* ; voir également I-3.1.2 La nutrition : moteur d'évolution au chapitre Caractériser la relation symbiotique.
[3] Voir II-1.2.2. Structure métabolique de l'organe et intégration fonctionnelle, au chapitre Le microbiote est-il un organe ?
[4] Mossio M. *et al*. (2010). *Op. cit. ;* Moreno A. et Mossio M. (2015 a). *Op. cit.*
[5] L'organisation métabolique des systèmes biologiques réalise une clôture avec des capacités régulatrices.
[6] Moreno A et Mossio M. (2015 b). Agency. In *Biological Autonomy.*

mutuellement dépendantes garantes de sa propre existence. L'intentionnalité et la téléologie de l'action sont générées par le rétrocontrôle qu'exerce la clôture sur le système.

Dans le système symbiotique, le microbiote fait le lien entre les conditions environnementales et l'organisme hôte. Il traduit les informations énergétiques de manière à ce que l'organisme adapte son métabolisme. L'organisation de son réseau métabolique a la capacité de contraindre, fonctionnellement, les processus interactifs avec l'organisme hôte et avec l'environnement, permettant le maintien du système symbiotique et son adaptation[1]. Dans le système symbiotique, cette agentivité adaptative du microbiote et des bactéries symbiotiques assure l'établissement de réseaux complexes d'interaction donnant lieu à de nouvelles fonctions basées sur les complémentarités métaboliques, à des niveaux hiérarchiques supérieurs, aboutissant à des interactions écologiques. Il en résulte un système autonome d'un niveau d'organisation supérieur avec de fortes dépendances et des changements structurels ou comportementaux spécifiques[2].

L'agentivité des bactéries symbiotiques est une réponse aux contraintes imposées par la clôture du système et son automaintien. Elle pourrait être qualifiée 'd'intentionnelle'. Mais il s'agit d'une intentionnalité non consciente et inhérente aux conditions internes du système. Nous reviendrons sur cette intentionnalité dans le dernier chapitre concernant l'information biologique.

2. 5. 3. Les bactéries symbiotiques : agents d'homéostasie

Nous considérons les bactéries comme des agents d'homéostasie qui transmettent leurs informations métaboliques et leur maîtrise d'énergie, accumulées depuis les premiers temps, aux organismes qui les hébergent. Ces derniers peuvent ainsi développer des moyens complexes et sophistiqués pour répondre aux variations du milieu environnant en s'ajustant finement aux fluctuations énergétiques. Ce savoir-faire métabolique, détenu par les bactéries et utilisé par l'organisme hôte en complément de son propre métabolisme, devient un conducteur et un moteur de l'évolution.

[1] La clôture détermine l'autonomie du système mais ne veut pas dire son indépendance : il s'agit d'une boucle réalisée par les contraintes qui servent à l'auto-maintien du système, mais ce dernier reste « thermodynamiquement ouvert et couplé à l'environnement de manière inhérente ». Moreno A et Mossio M. (2015 c). Constraints and organisational closure. In *Biological Autonomy.* En d'autres termes, notre recours à la clôture organisationnelle ne limite en rien notre argument à l'organisme et à sa physiologie, mais au contraire met l'accent sur l'ouverture thermodynamique de tout le système symbiotique (hôte et populations bactériennes composant le microbiote) comme soumis et répondant aux conditons environnementales. Dans ce système, les réponses aux variations environnementales des bactéries symbiotiques, selon les contraintes internes de la symbiose, relient l'organisme hôte à l'environnement en tant qu'appartenant au système symbiotique.

[2] Moreno A et Mossio M. (2015 b). *Op. cit.*

La mitochondrie a été la première à mettre ses capacités métaboliques au profit de la cellule hôte, et a permis au noyau, ainsi déchargé, de développer ses acquisitions adaptatives. D'une manière similaire, les bactéries symbiotiques ont permis aux organismes hôtes, aussi bien uni ou multicellulaires, d'évoluer en accumulant à chaque étape de nouvelles informations métaboliques et structurelles, adaptatives, aboutissant à la complexité organisationnelle observée de nos jours.

Ces agents d'homéostasie convertissent les informations environnementales en une distribution différentielle de RONS et activent les processus enzymatiques à la recherche des solutions métaboliques les plus stables et les plus performantes en ce qui concerne la maîtrise des échanges énergétiques. L'information circule de l'extérieur vers l'intérieur et inversement, permettant l'ajustement des réactions et des comportements via ces agents d'homéostasie par le biais de l'activation des boucles de rétroactions qui relayent ainsi les informations sur les réactions effectrices supérieures aux niveaux plus élémentaires. La conversion de l'information environnementale en information chimique permet d'adapter la réaction de manière à assurer la stabilité de l'organisme. Dès les premières coopérations mutualistes, ces agents utilisent les RONS comme transmetteurs des informations énérgétiques à travers les membranes aussi bien intra qu'intercellulaires. Ces RONS permettent une explication évolutionnaire transcendant les limites de la génétique moléculaire en intervenant dans l'épigénétique et en servant d'intermédiaires entre la génétique et l'énergétique.

La recherche des solutions les plus favorables aux variations environnementales permet de sélectionner des espèces qui remplissent des niches écologiques et participent, à un niveau hiérarchique donné de la chaîne alimentaire, à la transformation de l'énergie libre en énergie organique pour d'autres espèces. A un niveau de complexité supérieur, cette recherche permet de sélectionner des espèces qui développent de nouveaux moyens de maîtrise et de stockage de l'information énergétique[1].

Nous considérons que la recherche de solutions a pour seul objectif de répondre aux contraintes du système de manière à conserver sa stabilité. Les solutions doivent être en adéquation avec l'homéostasie biochimique cellulaire et les règles de la thermodynamique[2]. La recherche des solutions métaboliques face à la dynamique des conditions environnementales présente une intentionnalité interne imposée par la clôture du système.

[1] Verginelli F. *et al*. (2009). Nutrigenetics in the light of human evolution. ; Wallace D.C. (2010). *Op. cit.*
[2] Lorenzo V. (2015). *Op. cit.*

C'est la raison pour laquelle nous estimons que les Bernard machines telles que proposées par Turner[1] comme « franchement téléologiques, imprégnées d'un comportement de recherche d'objectif et de finalité »[2] doivent juste répondre à la conservation de la stabilité interne du système.

Les solutions qui permettent une adaptation stable aux fluctuations énergétiques, sont enregistrées et archivées, au niveau épigénétique et sur les gènes mitochondriaux. Les solutions adaptatives qui en découlent (fonctionnelles, morphologiques, structurelles) sont mémorisées sur les gènes nucléaires une fois qu'elles sont établies. L'organisme hôte, lieu de la recherche des solutions métaboliques et des moyens d'accumulation et de stockage de l'information énergétique, est un agent évolutif. Il enregistre, stocke et archive l'information de son adaptation métabolique aux fluctuations environnementales et de sa propre influence sur l'environnement.

En tenant compte de tous ces éléments, nous pouvons conclure que les bactéries symbiotiques, en tant qu'organe d'homéostasie, sont nécessaires à la stabilité, la pérennité et l'évolution de l'hôte. Leur nécessité découle de la solution évolutionnaire qui fait d'elles une sorte de décodeur obligatoire des fluctuations environnementales permettant d'informer l'organisme et d'assurer l'adaptation évolutive de la physiologie de l'organisme et de l'écosystème.

Dans le reste du chapitre, nous allons montrer que les bactéries symbiotiques, en tant qu'agents d'homéostasie, permettent de faire le lien entre les niveaux élémentaires thermodynamiques et bioénergétiques, explicables et réductibles aux lois physico-chimiques, et les niveaux organismiques et écologiques, sièges d'une émergence et d'une contingence jusque-là non explicables par un réductionnisme moléculaire. Le métabolisme symbiotique est le chaînon manquant à la réduction de l'explication en biologie.

2. 6. Métabolisme symbiotique et explication biologique

Bien qu'il définisse le vivant par son aptitude biochimique et considère la collaboration chimique comme un critère important de la vie[3], Dupré renie catégoriquement la

[1] Voir le chapitre II-1. Le microbiote est-il un organe ?
[2] Turner J.S. (2007). *Op. cit.* page 28.
[3] Dupré J. et O'Malley M.A. (2009). *Op. cit.* Les auteurs expliquent que l'être vivant est capable d'une transformation biochimique de l'énergie environnementale pour maintenir son intégrité structurelle et fonctionnelle. Les auteurs définissent la vie comme « le résultat de l'intersection de lignées de matières métaboliquement collaboratives, organisées dans différents niveaux d'interaction ».

réductibilité de l'explication biologique à l'explication chimique et/ou physique[1]. Bien qu'il se présentant comme matérialiste, il se place contre la réduction en se basant sur le principe d'une forte émergence qui stipule que le comportement du tout n'est pas déterminé par le comportement de ses parties, dont les qualifications probabilistes dépendent du milieu et du contexte spatio-temporel. Ses arguments reposent sur l'irréductibilité de la génétique à la génétique moléculaire[2].

Il est vrai que l'échec des tentatives de réduction de la génétique mendélienne a vite refroidi l'enthousiasme qui a suivi les premières découvertes en génétique moléculaire[3]. Le problème essentiel, qui, d'ailleurs, ne concerne pas que la génétique, est la contingence historique et l'imprédictibilité évolutionnaire, irréductibles aux explications physico-chimiques[4]. Les différentes propositions de réduction mécaniste ne suffisent pas à expliquer la variabilité des interactions des êtres vivants avec leur environnement. Van Valen[5] a bien tenté d'aller au delà de la génétique en proposant un paradigme énergétique pour expliquer l'évolution. Sa proposition n'a pas été réellement prise en compte à l'époque, mais son approche a ouvert la voie à un réductionnisme différent par la considération des systèmes écologiques complexes[6]. Aujourd'hui, près de 30 ans après Van Valen, la branche métabolique de la biologie moléculaire est de nouveau avancée comme voie possible de réduction de l'explication en biologie[7].

Quel est le lien entre l'irréductibilité de l'explication et la symbiose ? Nous estimons que cette apparente irréductibilité de l'explication biologique, à la physique et la chimie, est en rapport avec l'omission d'un chaînon qui relie les différents niveaux organisationnels aux conditions environnementales et au contexte. Ce chaînon manquant est la coopération symbiotique bactérienne et son interférence dans la gestion métabolique des apports énergétiques et leur transformation dans les différentes biosynthèses. Ce qui manque aux réductions métaboliques antérieures est l'association de l'information à la bioénergétique. Nous proposons de démontrer la nécessité de prendre en compte la bactérie symbiotique come

[1] Dupré J. (2010). *Op. cit.* En 2010, pour une édition reprenant les principaux débats de la philosophie de la biologie, le traitement de l'irréductibilité des explications biologiques aux explications physico-chimiques a été confié à Dupré.
[2] *Ibid.*
[3] Bouchard F. (2007). *Op. cit.*
[4] Braillard P.A. et Malaterre C. (2015). Explanation in Biology: An Introduction. In *Explanation in Biology.*
[5] Van Valen L.M. (1989). Three paradigms of evolution.
[6] Bouchard F. (2007). *Op. cit.*, Liow L.H. *et al*. (2011). Pioneering paradigms and magnificient manifesto- Leigh Van Valen's priceless contributions to evolutionary biology. ; Van Valen L.M. (1989). *Op. cit.*
[7] Keller E.F. (2010). *Op. cit.* ; Torday J.S. (2015). *Op. cit.* ; Lorenzo V. (2015). *Op. cit.*

agent de transmission de l'information énergétique assurant l'homéostasie évolutionnaire, pour résoudre les problèmes de réduction de l'explication en biologie.

2. 6. 1. Paradigme énergétique de Van Valen et explication évolutionnaire

Le paradigme énergétique a été proposé, dès 1989, par Van Valen, pour montrer que le flux d'énergie peut expliquer les interactions et l'évolution des écosystèmes, mais sa proposition n'a pas réellement été reprise jusqu'à ces dernières années[1]. Van Valen a proposé une nouvelle théorie de l'évolution en termes de contrôle de l'énergie. Il a proposé une nouvelle notion de fitness, où l'unité fondamentale de sélection est le contrôle de l'énergie libre. Il a affirmé que l'énergie est une unité universelle qui agit de manière causale dans les interactions biologiques et permet des mesures uniformes autorisant des comparaisons intra et interspécifiques des histoires évolutionnaires différentes à des échelles temporelles différentes[2]. Mais ce n'est que plus de 20 ans plus tard, que le paradigme énergétique revient sur le devant de la scène.

Bouchard explique que les philosophes de la biologie n'ont pas vraiment abordé l'approche hololologique en tant que considération des flux de matière et d'énergie à travers les écosystèmes pour essentiellement deux raisons : d'une part la popularité de l'approche méréologique sur les débats de l'écologie et de la biologie évolutionnaire, et d'autre part l'échec de la réduction de la génétique mendélienne à la génétique moléculaire[3]. Bouchard défend l'approche hololologique en suggérant que cette manière de penser le tout permettrait d'amener la biologie plus près de la chimie et de la physique, contrairement à la génétique moléculaire. Il soutient que l'approche de Van Valen pourrait établir la liaison manquante entre le paradigme énergétique et l'explication évolutionnaire. Nous y répondrons à la fin du chapitre.

Nous pensons que l'approche hololologique considérant le système en entier, sans tenir compte des organismes qui le constituent, passe à côté du rôle joué par la symbiose dans le métabolisme énergétique et surtout de la transmission symbiotique de l'information énergétique. C'est probablement ce qui a manqué à Van Valen. Pourtant, il n'en n'était pas loin puisque dans son article sur les trois paradigmes de l'évolution, il a comparé le paradigme énergétique au paradigme informationnel sans toute fois ni pouvoir les faire

[1] Van Valen L.M. (1989).*Op. cit.* ; Bouchard F. (2007). *Op. cit.* ; Liow L.H. *et al*. (2011). *Op. cit.*
[2] Van Valen L.M. (1989). *Op. cit.*
[3] Bouchard F. (2007). *Op. cit.*

coïncider, ni fusionner ni même les utiliser de manière indépendante. Finalement, il a opté pour le paradigme énergétique, plus simple, facilement traçable et quantifiable[1].

2. 6. 2. Résoudre la contingence par la cybernétique

Keller[2], avocate de la réduction de l'explication biologique, a repris les « Bernard machines » de Turner pour relier l'homéostasie à la cybernétique[3]. Keller considère que ce qui caractérise la biologie et manque à l'explication physico-chimique c'est la fonction. Elle conçoit les « Bernard machines » comme des boucles de rétrocontrôle qui introduisent une fonction dans un système. Elle présente une conception minimaliste de la fonction en tant que mécanisme de rétrocontrôle, un facteur de stabilité et de persistance d'un système. L'intérêt de cette approche est de saisir le concept fonctionnel à son origine, en amont de la sélection, voire dès les premières réactions chimiques. Keller explique que la sélection naturelle nécessite l'existence antérieure d'entités stables autonomes et autoreproductibles, elle précise qu'il faut qu'il y ait des entités fonctionnelles pour être qualifiées de vivantes. L'auto-organisation nécessaire pour la complexité n'est pas suffisante. L'émergence de ce type de fonction nécessite plus que des interactions non-linéaires. Keller estime qu'il faut un « plus ». Cette autre chose est ce qui permet au système sa stabilité tout en étant ouvert sur le monde extérieur. Ce qui intéresse Keller ce sont les systèmes stables tout en étant en déséquilibre matériel et thermodynamique. Elle cherche l'explication de cette stabilité qui respecte les perturbations favorables. Keller réinterprète la sélection en termes de la survie du plus stable ou du plus robuste. La fonction chez Keller émerge de « la transduction évolutionnaire des interactions entre les réactions chimiques et les dynamiques physiques du milieu »[4]. C'est ce rétrocontrôle qui relie les interactions élémentaires au comportement de tout le système pour garder son homéostasie[5].

[1] Van Valen L.M. (1989). *Op. cit.*
[2] Keller E.F. (2010). *Op. cit.* En 2010, pour la même édition rapportée plus haut (pour l'article de Dupré) reprenant les principaux débats de la philosophie de la biologie, le traitement de la réductibilité des explications biologiques aux explications physico-chimiques a été confié à Keller.
[3] Voir le chapitre II-1. Le microbiote est-il un organe ?
[4] Keller E.F. (2010). *Op. cit.*
[5] Mitchell S.D. (2012). Emergence: Logical, functional and dynamical. L'explication du processus dynamique (auto-organisation et rétrocontrôle) explique l'émergence et la causalité descendante. Mitchell définit l'émergence dynamique par des structures composées, non-agrégatives et auto-organisées par des boucles de rétrocontrôle en avant et en arrière. Cette émergence survient dans des systèmes non-linéaires et est conditionnée par la nouveauté, l'imprédictibilité et la causalité descendante. Le cadre conceptuel doit allier les dynamiques par lesquelles le comportement des parties d'un système complexe génère une propriété de niveau supérieur et les dynamiques qui font que cette propriété de niveau supérieur en retour puisse influencer causalement les composants à partir desquels elle a été générée.

2. 6. 3. Résoudre la contingence par l'ouverture du système métabolique

Les interactions élémentaires sont engagées dans une recherche continue d'adaptation métabolique aux flux énergétiques du système en entier. C'est ce que décrit Bortz[1] : Dans son approche du champ métabolique biodynamique, Bortz considère que l'accumulation de processus métaboliques dans un système thermodynamique ouvert [2], nécessite une organisation du métabolisme énergétique selon des modes physiques cycliques. La stabilité et l'homéostasie de l'organisme cachent en réalité des interactions entre structures et fonctions hautement homéodynamiques par leur implication dans les processus de recherche des ajustements possibles. Ce sont ces solutions métaboliques adaptatives qui permettent d'expliquer l'émergence de nouvelles fonctions et organisations du vivant. Selon Bortz, le métabolisme, en tant que concerné par la transduction des flux énergétiques en fonction du temps, de l'espace et de la matière, représente le lien des forces physiques fondamentales présentes dans toutes les structures et fonctions, forces dont l'explication ne peut être simplement dérivée de la description chimique ou physique : le champ métabolique est le « plus » : il diffère des champs physiques qu'il contient, par son ouverture et en même temps il en est différent par son adaptabilité, son historicité et ces propriétés auto-catalytiques[3].

2. 6. 4. Causalité circulaire et liaison de l'homéostasie à l'information

La bactérie symbiotique répond à la conception de Keller de la « Bernard machine » en tant que boucles de rétroactions entre senseur et effecteur. Nous considérons que la coopération symbiotique permet l'explication de l'émergence de la fonction en tant que contrôle homéostatique. Nous pensons pouvoir préciser les propos de Keller quant à « la transduction évolutionnaire des interactions entre les réactions chimiques et les dynamiques physiques du milieu ». Il s'agit de la conversion de l'information thermodynamique et énergétique en gradient de RONS activant des boucles de rétroactions et induisant un comportement adaptatif des entités concernées. C'est ce « plus petit dénominateur commun » qui manquait à Keller[4]. Les boucles de rétroactions qui en résultent sont ce qui lie les différents niveaux à la fois organisationnels et évolutionnaires entre eux.

[1] Bortz W.M. (2015). *Op. cit.*
[2] Système capable d'échanges multidirectionnels avec le milieu.
[3] *Ibid.*
[4] Keller E.F. (2010). *Op. cit.*

Nous estimons que ce qui manquait à l'explication des processus biologiques et surtout ce qui manquait au passage du niveau élémentaire au niveau organismique était la prise en compte de l'apport de la coopération symbiotique bactérienne dans le contrôle métabolique des apports énergétiques et de leur transformation dans les différentes biosynthèses. C'est probablement ce type de rétrocontrôle qui a manqué à Van Valen pour affirmer son paradigme énergétique.

Notre présentation du métabolisme symbiotique montre que l'explication évolutionnaire de la biologie nécessite de considérer le système symbiotique en tant que tout, mais que cette compréhension doit également passer par la compréhension du rôle de chacun des partenaires et ce, en liant les fonctions des partenaires à leurs structures physico-chimiques. Le métabolisme symbiotique est la traduction de l'effet mutuel et réciproque du système symbiotique sur son environnement et sur les partenaires qui le constituent. Ce métabolisme est le résultat de la confrontation des informations physico-chimiques des partenaires symbiotiques (état oxydatif, état nutritionnel, équilibre énergétique) aux conditions physico-chimiques du milieu. L'influence mutuelle et la régulation réciproque sont ce qui connecte les niveaux organisationnels entre eux de manière non-linéaire ou circulaire. Cette causalité non-linéaire est caractéristique du vivant et de sa complexité. Cette circularité, incarnée par le rétrocontrôle métabolique et par la circulation de l'information métabolique, est ce qui manque au dogme central de la génétique. Ce rétrocontrôle métabolique, présent à tous les niveaux, se manifeste dès le niveau physico-chimique moléculaire par la gestion et la production des RONS. Il est la traduction du contrôle mutuel des partenaires symbiotiques au niveau organismique. En réalité, il reflète la traduction des réponses mutuelles, coopératives et complémentaires des deux partenaires aux fluctuations et aux changements environnementaux. L'association de l'homéostasie à l'information est ce qui relie l'explication mécaniste des phénomènes à leur explication évolutionnaire. Cette association permet d'expliquer la stabilité évolutive et l'homéostasie créatrice des organismes complexes. C'est ce qui permet de répondre et de résoudre la contingence et l'imprédictibilité qui entravent l'explication en biologie.

Notre approche nous permet de proposer une nouvelle unité de sélection[1], une nouvelle unité évolutive. Notre proposition met en exergue le rôle, dans l'évolution des organismes hôtes, de l'évolution de la complexité des programmes métaboliques, des

[1] Le problème du choix de l'unité évolutive sera analysé au cours du chapitre II-3 Evolution du système symbiotique.

structures qui l'organisent et des structures qui l'archivent. Mais le programme existe déjà, peut-être sous une forme différente, peut-être plus élémentaire, chez la bactérie symbiotique. La sélection se fait sur le réseau métabolique pourvoyeur du programme de réponse énergétique le plus fin et le plus stable. Le réseau le plus performant est archivé ou mémorisé et transmis. La naissance de nouvelles espèces se fait par les divergences d'espèces ayant développé de nouveaux programmes ou complexes métaboliques plus performants L'évolution serait une manière différente de dévoiler le programme métabolique.

Nous pensons que notre approche de la transmission de l'information métabolique permet de résoudre les problèmes qu'a soulevés Bouchard [1] dans la perspective d'un réductionnisme post-moléculaire et permet de répondre à ses attentes quant au paradigme énergétique :

1- Notre approche permet d'expliquer l'homéostasie aussi bien que l'invention évolutionnaire par la bioénergétique et les réactions chimiques, reliant l'explication biologique aux explications physico-chimiques et remettant en cause l'autonomie de la biologie.

2- Notre approche offre une possibilité de description d'une théorie générale de l'évolution réductible à une théorie autour de l'énergie répondant aux attentes de Bouchard et correspondant à la voie tracée par Van Valen.

3- Notre présentation de l'information énergétique permet d'expliquer ce que les explications évolutionnaires expliquent quant aux phénomènes de coévolution et coadaptation des organismes à leurs environnements et à leurs partenaires symbiotiques, mais également permet d'expliquer l'évolution des programmes développementaux et organisationnels par l'évolution des programmes métaboliques.

4- Notre but n'est pas de produire une nouvelle loi évolutionnaire, mais nous pensons que notre proposition permet d'expliquer l'évolution des organismes et des systèmes écologiques par les interactions d'énergie dans les processus évolutionnaires.

5- Le dernier point soulevé par Bouchard concerne le risque d'une périphéralité de l'explication réductionniste. Cette crainte n'est pas justifiée. Notre approche permet d'expliquer l'émergence de la fonction de l'agent d'homéostasie en tant que mécanisme de rétrocontrôle faisant le lien entre les niveaux élémentaires physico-chimiques et les niveaux organismiques et environnementaux. La bioénergétique permet d'apporter des réponses explicatives à l'évolution par des termes physico-chimiques. Il ne s'agit pas seulement d'un

[1] Bouchard F. (2007). *Op. cit.*

argument philosophique, mais d'une réelle explication biologique : la réduction aux réactions redox à travers les membranes biologiques permet de décomposer la complexité organisationnelle des systèmes biologiques tout en gardant une approche liant le tout à ses parties et inversement permettant d'avoir une vue d'ensemble et une explication globale des programmes évolutifs.

Conclusion

La symbiose bactérienne est obligatoire dans le sens où elle assure, par l'apport de réseaux métaboliques aux organismes qui en manquent, la conservation de l'homéostasie et l'évolution développementale des organismes hôtes.

L'obligation découle du fait que la symbiose est une solution évolutionnaire qui permet la coadaptation des partenaires. C'est une solution qui assure la persistance du plus stable face aux fluctuations environnementales. La perte de la relation symbiotique ou sa perturbation se traduit par l'instabilité physiologique des organismes. Cette instabilité met en jeu les capacités adaptatives et développementales des organismes.

Sans la bactérie comme agent d'homéostasie, sans cet intermédiaire métabolique capable de traduire et transmettre l'information environnementale, l'organisme hôte ne peut trouver des solutions métaboliques adéquates assez rapidement pour permettre l'occupation de nouvelles niches. L'adaptabilité permise par les bactéries symbiotiques permet de contourner la lenteur de la sélection naturelle et d'accélérer l'évolution développementale des organismes.

Chapitre 3 - Evolution du système symbiotique

Introduction

La bactérie symbiotique, agent homéostatique, constitue le chaînon manquant qui explique l'adaptabilité métabolique des organismes, aux fluctuations environnementales. De plus en plus d'éléments sont en faveur de la transmission de cette adaptabilité aux générations suivantes et de son rôle dans l'évolution des espèces. Les parents transmettent 'quelque chose' qui prépare ou rend la génération suivante capable de s'ajuster aux mêmes conditions. Cette transmission permettrait d'expliquer une évolution des espèces de manière moins aléatoire, plus spécifique et surtout plus rapide que celle permise par la sélection naturelle des variations génétiques par mutation. Ce qui est transmis et le mécanisme de cette transmission ne sont cependant pas évidents. De nombreuses questions concernent le rôle joué par la symbiose dans cette transmission, et le type de reproduction assurée par la relation symbiotique, notamment lorsque les symbiontes sont acquis de nouveaux, à partir de l'environnement et à chaque génération.

Au cours de ce chapitre, l'analyse de la relation entre le métabolisme et l'épigénétique nous permet de présenter l'épigénome bactérien comme élément essentiel de la reproduction symbiotique hybride. L'établissement de la dimension développementale de ce type de reproduction, nous permet de présenter la structuration symbiotique, nous amenant à discuter l'héritabilité et la sélection au cours de la symbiose. Nous finissons par discuter l'holobionte et son individuation.

3. 1. Epigénétique et programmation métabolique

Une étude de la dénutrition infantile a comparé des enfants présentant un kwashiorkor[1] à des enfants présentant un marasme[2]. Les enfants présentant un marasme avaient un poids de naissance plus faible témoignant d'un métabolisme différent *in utero*. Bien que ces enfants accusent une importante perte musculaire, ils ne développent pas d'œdème et ont un meilleur taux de survie que les enfants présentant un kwashiorkor. Les

[1] Kwashiorkor : dénutrition du nourrisson et de l'enfant caractérisée par un manque en protéines.
[2] Marasme : dénutrition du nourrisson et de l'enfant caractérisée par une carence d'apport énergétique.

chercheurs ont caractérisé le marasme comme étant métaboliquement économe. Ces enfants ont adapté leur métabolisme intra-utérin en réponse à la dénutrition maternelle, anticipant un environnement nutritionnel pauvre après la naissance. Les chercheurs proposent que le faible poids de naissance est une preuve d'un processus d'adaptation, une sorte de « processus de plasticité développementale »[1]. Ces exemples témoignent d'une préparation de la génération suivante à répondre aux mêmes conditions environnementales parentales. Ces processus d'adaptation peuvent, dans les cas où l'environnement ne correspond pas à ce qui était prévu, conduire à ces troubles métaboliques témoignant d'une mal-adaptation. Les fœtus exposés à la famine ou à la dénutrition pendant la grossesse présentent à l'âge adulte une plus grande prédisposition aux troubles dysmétaboliques comme une intolérance au sucre, des taux d'insuline plus élevés, des troubles lipidiques, une obésité et des pathologies cardiovasculaires[2].

La programmation métabolique fœtale chez les souris a été prouvée par la mise en évidence d'une modification de la méthylation de séquences promotrices de l'ADN des descendants de mères dont le régime a été modifié. L'absence de modification du poids de naissance chez la descendance témoigne que les modifications épigénétiques ne sont pas nécessairement secondaires à un impact sur l'organisme en question[3]. Les modifications épigénétiques surviennent même en cas d'exposition peu prolongée et elles durent au moins une soixantaine d'années. Ceci laisse supposer que ce sont des modifications non passives, probablement actives et dirigées vers des zones bien spécifiques. La mère n'est pas la seule à influencer l'épigénétique de la descendance puisqu'il apparaît que l'épigénome du père est porteur d'une mémoire des informations environnementales, qui détermine le phénotype de l'enfant[4]. C'est bien l'histoire nutritionnelle des deux parents, ainsi que la disponibilité des nutriments, qui module et influence la structure de la chromatine.

Des études ont montré que l'impact épigénétique des fluctuations métaboliques se fait par le contrôle des modificateurs de la chromatine dans le temps et l'espace. Ce contrôle se situe au niveau des enzymes qui modifient les histones. Ce sont des enzymes qui, par leur consommation de métabolites clé, peuvent, en fonction de l'état métabolique d'une cellule donnée, adapter les patterns de modification de la chromatine. Ces enzymes répondent à des

[1] Forrester T.E. *et al*. (2012). Prenatal factors contribute to the emergence of kwashiorkor or marasmus in severe undernutrition: evidence for the predictive adaptation model.
[2] *Ibid.* ; Low F.M. *et al* (2017). Early-life development and epigenetic mechanisms: Mediators of metabolic programming and obesity risk.
[3] *Ibid.*
[4] *Ibid.*

sources différentes de variation de la concentration des métabolites, qui peuvent aller du rythme circadien, aux entrées nutritionnelles, aux variations des sources de carbone, aux changements d'oxygène dans la cellule[1].

En particulier, un régime faible en hydrates de carbone induit une génération de corps cétoniques qui a un effet neuroprotecteur et stimule la résistance des neurones aux dommages oxydatifs induits par les ROS. Ce type de régime réduit la production de ROS et améliore la fonction mitochondriale par l'augmentation de l'expression génique des gènes de résistance au stress oxydatif[2]. Le changement dans l'environnement cellulaire se traduit par une production de métabolites qui vont influencer l'activité de signalement enzymatique modifiant l'ADN et l'histone. Parmi ces enzymes, nous citons la SIRT3 qui est une déacétylase mitochondriale majeure qui participe au contrôle épigénétique en régulant le stress oxydatif mitochondrial permettant le maintien de l'homéostasie mitochondriale et la réduction du stress oxydatif et du vieillissement. La SIRT3 modifie la communication entre le noyau et la mitochondrie et contrôle les gènes mitochondriaux encodés dans le noyau[3].

Ces différentes études confirment l'effet épigénétique de l'environnement d'un organisme par le biais de l'impact du métabolisme sur son épigénome.

Il reste à déterminer le degré de l'héritabilité de l'adaptation métabolique épigénétique par les générations futures.

Pour Knaap et Verijzer[4], si les modifications spécifiques de la chromatine portent la mémoire cellulaire des états transcriptionnels pendant le développement des métazoaires, une confusion naît du fait de supposer que les modifications de la chromatine influencent l'héritabilité transgénérationnelle. Cette confusion naîtrait du fait de considérer l'épigénétique à la fois comme témoin de l'adaptation structurelle des régions chromosomique et comme outil déterminant l'héritabilité transgénérationnelle d'un phénotype induit par l'interaction avec l'environnement. Le problème, pour les auteurs, est que d'une part, il n'y a pas de preuve de l'héritabilité transgénérationnelle de larges patterns d'expressions géniques chez les mammifères[5], et d'autre part il y a la reprogrammation[6] et la reconfiguration du génome effaçant toutes les marques d'activité ou de répression génique pour permettre le

[1] Katada S. *et al*. (2012). Connecting threads: epigenetics and metabolism.
[2] Sassone-Corsi P. (2013). *Op. cit*.
[3] Berger S.L. et Sassone-Corsi P. (2016). Metabolic signaling to chromatin.
[4] Knaap J.A. et Verijzer C.P. (2016). Undercover: gene control by metabolites and metabolic enzymes.
[5] Il y a des preuves d'héritabilité transgénérationnelle chez les plantes et chez C. elegans.
[6] Pendant la gamétogenèse et après la fertilisation, un aspect fondamental du développement fait que 'l'ardoise' épigénétique est effacée et le génome reconfiguré pour commencer le développement.

développement des nouveaux organismes à partir de l'œuf fertilisé[1]. Pour les auteurs les effets environnementaux, comme la diète et le stress, sur la chromatine ne peuvent assurer des effets transgénérationnels chez les mammifères. Ils considèrent que « surcharger la génération suivante avec l'histoire épigénétique parentale n'aurait pas de sens évolutionnaire »[2]. Le signalement métabolique de la chromatine fait juste partie de la physiologie de l'organisme et de sa vie[3]. En fait, les marques épigénétiques sont impliquées dans de nombreux processus de l'organisme comme son homéostasie, son développement, sa vieillesse et sa maladie. Toutes les marques qui influencent la physiologie de l'organisme n'ont pas nécessairement des conséquences héritables. C'est pourquoi, en absence de connaissance spécifique des marques génétiques qui persistent après le développement précoce sans être effacées, et en absence de connaissance du mécanisme par lequel les modifications épigénétiques chez l'embryon influencent durablement les états physiologiques de l'enfant âgé, les chercheurs ne peuvent affirmer l'héritabilité des modifications épigénétiques[4].

Pourtant la revue de la littérature de l'équipe de Low[5] apporte des éléments en faveur de l'héritabilité transgénérationnelle de certaines modifications épigénétiques dans les lignées paternelles. Les auteurs rapportent des études chez la souris qui contredisent la reconfiguration du génome et l'effacement des patterns de méthylation de l'ADN à l'embryogenèse : chez la souris des marques de méthylation des cellules germinales primordiales et zygotes sont protégées. Chez l'humain, des loci résistants à la déméthylation sont liés aux désordres métaboliques et neurologiques. Il en résulte une transmission de marques constitutives de l'hétérochromatine témoignant de l'influence de la chromatine spermatique sur le développement embryonnaire.

L'étude des lignées paternelles chez l'humain montre une influence des facteurs paternels, à la conception, sur la santé métabolique de l'enfant jusqu'à un âge avancé. Il existe une forte association entre l'index de masse corporelle des pères et celui de leur enfants durant toute la vie des enfants. Une étude réalisée sur une population suédoise[6], grâce aux enregistrements des variations nutritionnelles entre le 19ème et le 20ème siècle, montre

[1] Knaap J.A. et Verijzer C.P. (2016). *Op. cit.*
[2] *Ibid*.
[3] *Ibid.*
[4] Sharma U. et Rando O.J. (2017). Metabolic inputs into the epigenome.
[5] Low F.M. *et al.* (2017). *Op. cit.*
[6] Kaati G. *et al.* (2002). Cardiovascular and diabetes mortality determined by nutrition during parents' and grandparents' slow growth period. Les informations collectées suivent trois cohortes nées en 1890, 1905 et 1920 au nord de la Suède, jusqu'à leur mort ou jusqu'en 1995. L'étude concerne l'influence de l'alimentation, pendant la période de croissance lente des enfants avant la puberté, sur les risques pour la descendance de troubles métaboliques.

l'influence de la lignée paternelle jusqu'à la troisième génération. L'exposition des grands-pères paternels à une alimentation riche dans leur enfance est associée à un plus grand taux de troubles dysmétaboliques chez les petits-fils.

Il y a donc une possibilité d'une héritabilité directe de certaines marques épigénétiques parentales. La confirmation de l'effet transgénérationnel nécessite des conditions d'étude strictes incluant le fait que l'enfant ne doive pas avoir d'exposition d'aucune sorte au facteur inducteur et qu'il y ait une preuve forte de l'héritabilité trans-méiotique des marques épigénétiques par la lignée germinale. Le fait de travailler sur la transmission paternelle permet d'éliminer la transmission maternelle par le cytoplasme ou la transmission de signaux métaboliques par le placenta. Des études récentes ont montré la présence d'un système de feedback entre les cellules somatiques et les cellules germinales[1].

Pour résumer, l'état nutritionnel des parents, et mêmes des grands parents, présente des répercussions sur les générations futures sans qu'on ait dans l'immédiat de mécanisme causal net. Par ailleurs, des modifications épigénétiques ont été mises en évidence chez la descendance et ces marques sont en rapport avec des désordres métaboliques liées à des antécédents parentaux.

En absence de preuve de transmission directe de l'épigénome parental, nous proposons d'expliquer la transmission transgénérationnelle de l'état métabolique parental par la transmission indirecte du microbiome bactérien en tant qu'épigénome bactérien :

Nous avons établi au cours des chapitres précédents que le microbiote se transmet de manière indirecte : les conditions d'installation du même microbiote, ou du moins d'un microbiote fonctionnellement similaire, sont transmises par la mère au cours de la grossesse et de l'allaitement. Les caractéristiques du terrain de la génération suivante sont conditionnées par la vie intra-utérine, le microbiote maternel et par la transmission de facteurs prédisposant l'installation d'espèces particulières de bactéries chez le nouveau-né. Nous avons, également, spécifié au cours des chapitres précédents, que le microbiote influence l'épigénétique de l'hôte et contrôle son métabolisme lui permettant ainsi de s'adapter de manière adéquate aux fluctuations environnementales. Nous reprenons la notion d' « épisymbionte » proposée par Stilling[2] signifiant que le microbiome bactérien est en lui-même un épigénome qui module la génétique de l'organisme hôte. Ce microbiome acquis, se transforme et se modifie en fonction des conditions environnementales, il acquiert des gènes par transfert latéral, et en perd

[1] Low F.M. *et al*. (2017). *Op. cit.*
[2] Stilling R.M. *et al*. (2014 a). *Op. cit.*

d'autres. Il s'adapte et en même temps transmet des gènes ou des séquences génétiques à l'hôte et influence l'expression de son génome[1]. Le microbiote module l'expression génétique de l'hôte. La transmission de cette modulation à la descendance permet de reproduire les niveaux d'adaptation fonctionnelle de la génération précédente. Cette modulation assure la reproduction d'un système symbiotique fonctionnellement similaire à celui de la génération parentale.

Par conséquent, en attendant d'avoir plus d'éléments ou de preuves de transmission directe des marques épigénétiques parentales de manière transgénérationnelle, nous proposons que le microbiote, acquis à chaque nouvelle génération, reproduit des marques similaires à celles des parents pour permettre à la nouvelle génération de répondre au mieux et au plus vite aux conditions environnementales. Nous supposons que certains éléments du microbiome portent des informations ou une mémoire des événements métaboliques survenus chez les parents ou du moins une trace des conditions environnementales d'une génération à l'autre[2]. La transmission des marques des événements survenus chez les parents se fait par la transmission des symbiontes d'une génération à l'autre.

3. 2. La transmission symbiotique : une reproduction hybride

3. 2. 1. Transmission différée des lignées

Les notions de transmissions horizontale et verticale ont été introduites pour distinguer les transmissions parentales de celles non-parentales, indépendamment des voies de transmission physiques[3].

La transmission verticale comprend toute forme de transmission maternelle ou paternelle. Elle est également réservée à certaines voies physiques de transmission entre mère et enfant. Elle comprend la transmission par les œufs, par les ovaires, dans les ovocytes, par l'allaitement, par le placenta ou en intra-utérin[4]. Les transmissions verticales exclusives sont rares en dehors des mutualismes obligatoires chez certaines espèces d'invertébrés. Une transmission horizontale y est souvent associée mais à un taux faible.

[1] Voir II-1.3. Organisme étendu au chapitre le Microbiote est-il un organe ?
[2] La composition bactérienne devient elle-même cet épigénome bactérien qui pourrait expliquer la transmission de l'obésité ou des autres troubles métaboliques chez la génération suivante et surtout pourrait expliquer, éventuellement, l'état d'anticipation que présente la génération suivante face à des conditions environnementales qui, même si elles ne surviennent pas, continuent à influencer le métabolisme dans le sens anticipé.
[3] Ebert D. (2013). The epidemiology and evolution of symbionts with mixed-mode transmission.
[4] *Ibid.*; Nardon P. et Heddi A. (2013). La symbiose chez les insectes phytophages et granivores.

La transmission horizontale survient par des phases cycliques aposymbiotiques et des phases symbiotiques[1]. Pour les bactéries à transmission horizontale, la symbiose est facultative[2] dans le sens où les populations libres servent de réserve et d'inoculum pour la symbiose. L'infection se fait par contact physique entre les deux partenaires, au bon moment et au bon endroit ; et ce contact se renouvelle à chaque génération. L'infection est souvent limitée à une période déterminée de la vie de l'hôte, mais, dans certains cas, comme la symbiose intestinale ou la symbiose chez les plantes, les microorganismes peuvent accéder à l'hôte la vie durant. L'infection est souvent limitée à une aire spécifique comme le tronc du lombric ou les racines chevelues des légumineuses. L'entrée la plus commune se fait par l'ouverture buccale et la colonisation de l'intestin se fait par les particules ingérées, puis, les bactéries profitent du péristaltisme intestinal pour atteindre les niches appropriées. Mais d'autres bactéries peuvent nager ou ramper suivant des gradients chimiques et certains hôtes induisent la motricité chez leur symbionte et les attirent. D'autres hôtes pompent l'eau de mer de manière active pour capturer les symbiontes dans leurs tissus[3].

Lorsque l'infection initiale produit une infection secondaire par les deux modes, on parle de transmission mixte, même si les modes de transmission ne surviennent pas à partir de la même source ni au même temps ni à une égale fréquence. Les transmissions mixtes surviennent lorsque les symbiontes sont transmis par plus d'une voie physique, mais elles surviennent également lorsque la voie physique est la même pour le mode vertical et le mode horizontal. C'est le cas de la transmission d'une personne à l'autre, les microbes sont transmis à la fois par les parents et par d'autres personnes non apparentées[4].

Les modes de transmission évoluent et cette évolution témoigne de l'ajustement que réalisent les bactéries en fonction des conditions de l'environnement, privilégiant à chaque fois le taux de reproduction et le taux de survie de l'hôte.

Un fait particulier concerne la transmission maternelle dont l'universalité semble de plus en plus affirmée. Son existence chez les organismes les plus simples et la plasticité avec laquelle les microbes gagnent l'accès aux cellules germinales et aux embryons témoignent de l'ancienneté de la transmission. La transmission maternelle est présente chez les porifères, les mollusques, les arthropodes et les chordés. La transmission maternelle externe comprend les transferts de symbiontes pendant ou après la naissance : dans certains cas, sur l'œuf, dans

[1] Bright M. et Bulgheresi S. (2010). A complex journey: transmission of microbial symbionts.
[2] Voir la discussion au cours du chapitre II-2. Microbiote : organe d'homéostasie
[3] Bright M. et Bulgheresi S. (2010). *Op. cit.*
[4] Ebert D. (2013). *Op. cit.*

d'autres, dans les selles maternelles qui seront consommées par les larves après l'éclosion. Les fœtus humains sont au contact de bactéries amniotiques, probablement arrivées jusqu'au placenta par la voie sanguine. Les nouveau-nés semblent incorporer un microbiome initial avant la naissance puis, continuer à recevoir des microbes maternels pendant la naissance et l'allaitement[1].

Malgré cette transmission maternelle, les bactéries transmises ne s'établissent pas forcément chez l'enfant et semblent, plus, préparer le terrain au futur microbiote. Les lignées acquises par voie horizontale, par la nouvelle génération, présentent le plus souvent des différences avec celles de la génération parentale. D'ailleurs, les lignées acquises par voie horizontale ne correspondent pas forcément aux lignées parentales, brouillant les relations parents-descendants et mettant en question les notions d'héritabilité symbiotique et d'entité évolutionnaire[2].

3. 2. 2. La reproduction hybride : une reconstitution du système symbiotique

Les parents ne reproduisent pas des copies identiques d'eux-mêmes. Les enfants ne sont pas des clones parentaux. La transmission du génome se fait avec des variations qui ne sont pas seulement dues aux mutations génétiques, somme toute assez rares. Ces variations sont en rapport avec les modifications de l'expression des gènes. Ces modifications épigénétiques peuvent être des marques parentales transmises à l'œuf ou des marques acquises par la suite. Ce qui veut dire que les parents transmettent, du moins en partie, les marques des interactions qu'ils ont eues avec leur environnement, au cours de leur vie. Il s'agit d'une reproduction hybride dans le sens où elle se base sur une héritabilité à la fois génétique et épigénétique.

Pour expliquer cela, nous avons besoin de reprendre sommairement l'histoire du concept de reproduction.

L'entité qui fonctionne dans le processus de copiage et présente des critères de longévité, de fécondité et de fidélité est désignée par Dawkins comme étant un « réplicateur »[3]. Ce terme inclut les gènes mais également toute entité présentant les critères susmentionnés. Un réplicateur a juste besoin de persister suffisamment longtemps pour

[1] Voir I-1.2.2. Acquisition du microbiote intestinal au chapitre Localiser la symbiose.
[2] Godfrey-Smith P. (2009). *Darwinian populations and natural selection*. ; Godfrey-Smith P. (2013). *Op. cit. ;* Zilber-Rosenberg I. et Rosenberg E. (2008). *Op. cit.* ; Dupré J. et O'Malley M.A. (2009). *Op. cit.*
[3] Dawkins R. (1976). *Op. cit.*

produire des réplicateurs additionnels qui retiennent leur structure intacte. La longévité adéquate concerne le fait de garder la structure par la descendance.

C'est là que Hull [1] intervient : la réplication, en elle-même, est suffisante pour l'évolution mais pas pour l'évolution par sélection naturelle. En plus de la réplication, il est nécessaire que certaines entités interagissent de manière causale avec leur environnement de manière à biaiser leur distribution dans les générations ultérieures. Pour Hull, à un moment, les processus de réplication et d'interaction, nécessitant des propriétés distinctes, ont dû se séparer et toucher des entités distinctes à des niveaux d'organisation différents[2]. Le problème du réplicateur de Dawkins est qu'il interagit avec l'environnement : il produit des copies de lui-même et il influence sa propre survie et la survie de ses copies. Hull propose de désigner par « interacteur » l'entité qui assure le deuxième processus. Le réplicateur devient l'entité qui transmet sa structure directement par réplication. L'interacteur est l'entité qui interagit directement, comme un tout cohésif, avec son environnement de telle manière que la réplication soit différentielle. La sélection est, par conséquent, le processus dans lequel l'extinction différentielle et la prolifération des interacteurs cause la perpétuation différentielle des réplicateurs qui les produisent[3].

Face à l'inexactitude de l'hérédité entre les organismes actuels, évidente dans leurs travaux et analyses des transitions évolutionnaires majeures, Szathmary et Maynard Smith[4] décident que le terme « réplicateur », jusque là utilisé, est insuffisant pour expliquer la transition du modèle à l'organisme. En 1997, Szathmary et Maynard Smith reprennent un terme de Griesemer[5] pour désigner les organismes actuels qui ne se répliquent pas mais se reproduisent. Le « reproducteur » est une unité évolutive qui présente une hérédité et une variation. La reproduction est un processus composite de « progénération » et de développement, dont le résultat est une augmentation du nombre d'objets distincts ayant la capacité de développer la capacité de progénérer, ou de progénérer directement[6].

Griesemer constate que le concept de multiplication utilisé par Maynard Smith et Szathmary, est insuffisant. La multiplication signifie que les entités doivent donner plus des

[1] Hull D.L. (1980). Individuality and selection.
[2] *Ibid.*
[3] *Ibid.*
[4] Szathmary E. et Maynard Smith J.M. (1997). From replicators to reproducers: the first major transitions leading to life.
[5] Griesemer J.R. (1966). Communication personnelle d'après Maynard Smith et Szathmary.
[6] Ce sont les reproducteurs d'un niveau supérieur, plus que les réplicateurs, qui sont apparus pendant les transitions. Lorsqu'un reproducteur d'un niveau supérieur apparaît, un nouveau type de développement est mis en œuvre. Les réplicateurs dépassés ou passés de mode sont assemblés dans de nouveaux reproducteurs Szathmary E. et Maynard Smith J.M. (1997). *Op. cit.*

entités du même type. Or, l'évolution implique l'interaction de la multiplication avec d'autres processus comme la sélection naturelle[1]. Les problèmes se posent surtout pour certains cas complexes comme les chimères et les symbioses. Griesemer propose de spécifier la relation entre hérédité et développement pour rendre l'utilisation du concept de multiplication plus précise et plus pertinente pour expliquer les transitions évolutionnaires.

Le concept de reproduction repose sur la progénération et le développement. La progénération est la multiplication d'entités avec chevauchement matériel des vieilles et nouvelles entités. C'est le chevauchement qui distingue la copie et la multiplication de la progénération. La progénération comprend une sorte d'automatisme ou d'autoreproduction qui fait que les organismes concernés sont appelés reproducteurs[2]. Pour que la progénération soit une reproduction il faut que l'organisme acquière la capacité à se reproduire. Cette acquisition est le développement. Le développement est le processus par lequel les mêmes types intergénérationnels sont achevés. C'est l'acquisition par la descendance du même type que les parents. La théorie évolutionnaire requiert cette reproduction qui est la transmission de la capacité reproductive par chevauchement matériel. L'héritabilité des traits adaptatifs complexes n'est pas parfaite. L'héritabilité est un concept développemental parce que la reproduction doit transférer des traits précis de développement donnant la capacité de développer des parents, aux enfants[3].

Le concept de reproduction permet l'intégration des unités d'hérédité, de développement et d'évolution. Ce concept permet de formuler le processus de transition évolutionnaire comme une reproduction d'entités comme parties d'un plus grand tout uniquement, alors qu'avant la transition elles étaient capables de se reproduire de manière indépendante. Au cours des transitions évolutionnaires majeures, les reproducteurs des niveaux supérieurs, utilisant essentiellement les mêmes types de réplicateurs, sont apparus à partir des niveaux inférieurs[4].

Le concept de reproducteur permet de relier le concept de réplicateur aux processus de réplication, reproduction et développement[5]. Le reproducteur est une unité d'évolution qui est à la fois une unité de multiplication, de variation héréditaire et de développement. Un reproducteur doit avoir une capacité développementale minimale requise pour les multiplications ultérieures. Il y a donc un lien informationnel mais également un

[1] Griesemer J.R. (2000 a). The units of evolutionary transition.
[2] Griesemer J.R. (2000 b). Reproduction and the reduction of genetics.
[3]. *Ibid.*
[4] *Ibid.*
[5] Griesemer J.R. (2000 b). *Op. cit.* ; Szathmary E. (2006). The origin of replicators and reproducers.

chevauchement de matériel entre les générations de reproducteurs. La classe de reproducteur inclut des systèmes avec une héritabilité épigénétique aussi bien que des réplicateurs génétiques. Les affirmations concernant la réplication et l'épigénèse peuvent être interprétées dans le cadre commun des reproducteurs.

C'est ce qui nous intéresse dans le concept de reproduction. Un système complexe comme la symbiose se renouvelle à chaque génération[1]. Ce système n'est pas transmis tel quel, mais il se forme à nouveau à chaque génération. Les systèmes symbiotiques des enfants ne sont pas des copies identiques aux systèmes symbiotiques de leurs parents. Il y a des variations dès la naissance. Ce n'est donc pas une multiplication. Il y a plus que la transmission du matériel génétique.

Un autre matériel se transmet d'une génération à l'autre et permet de parler de progénération et surtout permet le développement d'une descendance du même type que celle des parents. Les générations suivantes présentent une capacité à reproduire le même type de système que chez les parents. Il y a donc, en plus des réplicateurs, une transmission matérielle qui provient du niveau inférieur.

La reproduction du système symbiotique nécessite l'acquisition du microbiote par la descendance. Ce qui est transmis par la génération parentale c'est surtout le terrain qui permet d'acquérir le même type de microbiote[2]. Il s'agit d'une transmission, plutôt indirecte, mais bien matérielle, d'un microbiote du même type puisque le terrain particulier permet de favoriser l'implantation de colonies bien spécifiques.

Griesemer[3] applique le terme de « hybride » à tout système biologique incorporant des parties de différentes provenances. Son concept de reproduction hybride répond à la transmission des systèmes symbiotiques et à la possibilité de reconstruction chez la descendance d'un système de même type que celui des parents. Le système symbiotique est un système qui se reproduit par progénération de l'organisme hôte mais également de son microbiote et c'est la présence des deux et leur intégration qui permet le développement du système d'une manière similaire à celle des parents. C'est la coexistence des partenaires qui permet la transmission de la variation héréditaire qui va relier la multiplication au

[1] Nous parlons de la symbiose digestive chez l'humain.
[2] Comme nous l'avons expliqué plus haut, ce qui est préparé est le terrain immunitaire du fœtus à une future cohabitation avec un type particulier de bactéries après la naissance. Ce terrain est conditionné entre autres par la transmission transplacentaire de certaines bactéries maternelles. Cette préparation se poursuit par la transmission de bactéries maternelles lors de l'accouchement et lors de l'allaitement. Voir Acquisition du microbiote I-2.2. et Enseignement immunitaire transmissible III-1.2.4.
[3] Griesemer J.R. (2014). *Op. cit.*

développement et qui va autoriser ce chevauchement entre l'ancienne génération et la nouvelle et c'est ce qui va permettre au nouveau système de reproduire lui-même ce qui lui a été transmis du système précédent.

La reproduction, chez Griesemer[1], inclut l'exercice de capacités développementales dans un contexte adapté. Le développement comprend une aide externe sous forme de structure qui établit des conditions convenables pour l'organisation matérielle pour acquérir incorporer et réaliser les capacités développementales.

Nous estimons que cette aide externe qui assure l'organisation et le développement du système symbiotique est remplie par les deux partenaires de manière réciproque, l'un pour l'autre. Dans ce qui suit, nous expliquerons le rôle de structure assuré par le microbiote pour l'organisme hôte, mais également et simultanément par l'organisme hôte pour le microbiote.

3. 3. L'interaction symbiotique : une structuration réciproque

La structuration développementale est toute interaction à travers laquelle le développement est facilité, de sorte que de nouvelles capacités sont produites dans l'entité développementale. Une structure peut-être toute ressource utilisée par le système biologique spécialement pour le développement et la reproduction sans forcément l'incorporer. C'est une partie facilitatrice ou un catalyseur qui provient de l'environnement du système. Sa détermination dépend du choix des limites entre le système et l'environnement. Dans le cas des hybrides les distinctions habituelles sont floutées[2].

Une fonction structurante peut donner lieu à une nouvelle forme de parentalité qui rejette la généalogie de chevauchement matériel. C'est le cas de la parentalité entre parent et enfant adopté. C'est une structuration qui ne contribue pas matériellement au développement et pourtant elle assure et facilite l'apparition des capacités développementales. Cette notion de parentalité est compatible avec les systèmes culturels[3].

Nous estimons que cette parentalité est également compatible avec le système symbiotique puisque, pour Griesemer, les systèmes d'hybridations dans lesquels certaines parties jouent le rôle de structure développementale envers d'autres parties sont considérés comme systèmes développementaux[4]. Or, dans le système symbiotique, le microbiote confère

[1] *Ibid.*
[2] Griesemer J.R. (2014). *Op. cit.* ; Minelli A. (2016). *Op. cit.*
[3] Griesemer J.R. (2014). *Op. cit.*
[4] *Ibid.*

des capacités développementales par son apport métabolique à l'organisme hôte et de son côté l'organisme hôte confère des capacités similaires au microbiote en lui servant de niche riche en nutriments nécessaires à son développement. Les liaisons matérielles dans ce système hybride sont comprises dans le sens étendu entre des entités d'origines différentes et conférant des capacités développementales.

Par cette perspective des systèmes hybrides, Griesemer[1] propose une interprétation des complexités biologiques en incorporant le processus développemental et la reproduction. Elle permet de décrire les systèmes développementaux en termes de reproduction structurée pour explorer de nouveaux modes d'explication évolutionnaire. Griesemer peut, ainsi, aller au delà des gènes, la génétique n'étant plus qu'une contribution structurelle au mode de reproduction matérielle. La structure devient un aspect général du développement et un mode particulier de reproduction. Il s'agit d'une interaction structurante qui facilite le développement par la production de nouvelles capacités dans l'entité développementale. Développement et reproduction sont mutuellement incorporés[2].

Au niveau du système symbiotique, nous estimons que la structuration du réseau métabolique de l'hôte par le savoir-faire bactérien permet de réguler, en fonction des informations énergétiques environnementales, le processus des informations génétiques de l'hôte et l'application de son programme. C'est ainsi que cette structuration module à la fois le développement de l'hôte et sa reproduction.

Le problème avec la structuration est qu'il n'y a pas de consensus sur son utilisation pour décrire les systèmes biologiques. Il y a, également, une subjectivité dans la désignation du système structuré et de la structure : ce qui est partie et ce qui est tout dépend du point de vue du chercheur. Les perspectives sur la reproduction varient et les généalogies deviennent des matières d'environnement développementaux structurés ou niches, plus que matière d'héritage génétique uniquement. Minelli[3] conçoit la structuration comme une métaphore avec de grandes implications heuristiques ayant permis à Griesemer de proposer et développer une théorie générale de la reproduction comme construction des conditions pour la production de nouvelles copies du système original.

Nous estimons que la structuration est bien plus qu'une simple métaphore et que l'absence de consensus sur la notion de structure, la subjectivité de la désignation de la

[1] Griesemer J.R. (2016). Reproduction in complex life cycles: toward a developmental reaction norms perspective.
[2] *Ibid.*
[3] Minelli A. (2016). *Op. cit.*

structure et du système structuré et leur variation dans le temps et l'espace sont dues à l'omission ou à la minimisation de la relation de structuration réciproque.

Les zones d'incertitude, rapportées par Minelli, s'estompent si on considère l'interaction même comme structurante. L'interaction est ce qui fait naître la structuration. C'est l'interdépendance et la coadaptation des partenaires de l'interaction qui font la structuration. La structure devient les règles ou les conditions qui régissent l'interaction. La structuration est cette construction du système par l'interaction des partenaires. Ceci est aussi bien valable pour la construction de niche que pour la relation symbiotique.

Dans les systèmes symbiotiques, la relation entre structure et système structuré est souvent réciproque et on parle de structuration réciproque[1]. Au cours de la symbiose, la structuration développementale est le résultat de la coopération entre microbiote et l'organisme hôte. Gilbert[2] la qualifie de symbiose développementale. Il s'agit d'une relation structurante qui naît de l'interaction symbiotique et qui permet le développement de certaines structures et organes de l'organisme hôte.

Nous considérons que la bactérie symbiotique, comme agent d'homéostasie, établit avec l'hôte une relation de structuration réciproque : elle permet la structuration des réseaux métaboliques de l'hôte qui, en même temps et de manière réciproque, fournit à la bactérie la structure pour établir son réseau métabolique qui vient compléter celui de l'hôte. Nous ne parlons plus de relation structurante et de processus métabolique, mais d'interaction métabolique structurant la relation entre les partenaires symbiotiques.

Griesemer[3] parle de structure qui interagit dans les processus d'assemblage, de construction, du maintien et de développement avec les entités en développement. Ces entités acquièrent ou gardent, à un moment approprié, une capacité ou une aptitude ou un état dynamique plus facilement qu'elles ne le pourraient autrement. Bien que Griesemer parle d'une structure temporaire dans les cas exemplaires, qui sera perdue lorsque l'individu développemental devient autonome, il précise que dans certains cas particuliers l'échafaudage qui joue le rôle de construction devient internalisé[4] et fait partie de la structure de l'entité développementale[5].

[1] *Ibid.* ; Gilbert S.F. *et al*. (2015). *Op. cit*
[2] *Ibid.*
[3] Griesemer J.R. (2016). *Op. cit*.
[4] Parler d'internalisation des symbiontes à l'entité développementale fait resurgir les problèmes posés par la notion d'intégration discutés en partie, du point de vue métabolique, lors du chapitre consacré à l'organicité du microbiote. Nous discuterons au cours du chapitre consacré à l'immunité symbiotique le degré d'intégration immunitaire du microbiote.
[5] *Ibid.*

La conséquence de l'interaction métabolique structurante au cours de la symbiose est le développement chez l'organisme hôte de structures permanentes. Les réseaux métaboliques développés pour pallier le manque enzymatique de l'hôte ne seront pas perdus et les structures développées pour leur fonctionnement dureront tant que dure le métabolisme de l'hôte et tant que dure la symbiose. Ces structures métaboliques peuvent, dans certains cas, s'agencer et donner lieu à de véritables organes anatomiques[1].

Cette organogenèse témoigne de l'ancienneté de l'interaction symbiotique observable aujourd'hui entre les animaux[2] et leurs symbiontes et traduit le rôle développemental fondamental des bactéries symbiotiques chez leur organisme. L'influence des bactéries symbiotiques dépasse l'extension du champ diététique et de la niche nutritionnelle et touche le développement de l'hôte, sa morphogenèse, son homéostasie et son évolution[3]. La morphogenèse de nombreux animaux répond à des signaux inducteurs bactériens.

Au cours de certaines symbioses, des structures spécifiques de l'hôte sont dédiées aux symbiontes. Ce sont des structures qui sont destinées à l'interaction de l'hôte avec ses bactéries spécifiques. Cette structuration développementale peut aller du bactériocyte séparant l'endosymbionte du reste des cellules de l'organisme[4], jusqu'à la formation d'un véritable organe[5], en passant par la maturation et la différenciation de certains tissus[6].

Le bactériocyte est une cellule spécialisée de l'hôte dédiée à l'hébergement de certains endosymbiontes comme *Buchnera aphidicola*. Cette cellule constitue l'environnement du symbionte. Elle reflète les activités de l'hôte, ses capacités à obtenir les nutriments et ses besoins des attributs métaboliques et biosynthétiques de l'endosymbionte. Ces conditions déterminent les paramètres nutritionnels dans la vésicule et imposent des pressions de sélection sur l'adaptation de la bactérie à l'association. Les bactériocytes forment souvent un tissu qui forme un organe spécialisé de l'hôte appelé bactériome[7]. Le bactériome exprime une protéine de reconnaissance[8] du peptidoglycane : la PGRP[1]. Le bactériome n'exprime la PGRP

[1] Nous détaillerons dans les chapitres suivants le rôle de l'interaction structurante dans le développement des systèmes immunitaire et neurologique chez les mammifères.
[2] Les végétaux sont également concernés par l'organogenèse. Tel est le cas des nodules racinaires des légumineuses qui témoignent du programme développemental complexe résultant de leur symbiose avec les *Rhizobia*. Voir I-1.1.5.2 Chez lez végétaux, au chapitre Localiser la symbiose.
[3] McFall Ngai M.J. *et al*. (2013). *Op. cit.* ; Fraune S. et Bosch T.C. (2010). *Op. cit.*
[4] Bright M. et Bulgheresi S. (2010). *Op. cit*
[5] Nyholm S.V. et McFall Ngai M.J. (2004). *Op. cit.*
[6] Gilbert S.F. *et al*. (2015). *Op. cit.*
[7] Nardon P. et Heddi A. (2013). *Op. cit.* ; Bright M. et Bulgheresi S. (2010). *Op. cit.*
[8] Ceci témoigne d'une structuration immunitaire par la structuration métabolique ou l'intrication de la structuration métabolique avec la structuration immunitaire. Cette structuration est présente dès les premiers organismes avec immunité innée.

que lorsque la bactérie symbiotique est dans le bactériome ce qui témoigne de la réduction de la défense de l'hôte pour permettre une interaction à long terme[2]. Le bactériocyte permet la régulation de la charge symbiotique en fonction des besoins de l'hôte : la compartimentation des symbiontes permet de les confiner et de les séparer du contact direct avec le système immunitaire, la production de peptides antimicrobiens permet une régulation fine et adaptée de la présence symbiotique et enfin l'activation de mécanismes cellulaires autonomes comme l'apoptose et l'autophagie permet un ajustement de la charge symbiotique rapide et spécifique des tissus concernés à des moments particuliers de la physiologie de l'hôte[3].

Chez la sépiole *Euprymna Scolopes*, la symbiose s'établit selon un processus à plusieurs étapes : Deux heures après l'éclosion, la jeune sépiole brasse l'eau. Les bactéries entrent par les pores. La sépiole sélectionne le *Vibrio fischeri* parmi plusieurs espèces et il en sélectionne les plus adaptés. Cette sélection se fait grâce à des signaux moléculaires qui permettent une reconnaissance mutuelle : la jeune sépiole exprime un mucus riche en glycane, autour des pores, ce qui connecte l'organe lumineux à l'environnement extérieur. Ce mucus se lie aux bactéries gram négatif et sélectionne le *V. fischeri*. Le *V. fischeri* contribue à l'adhésion par son propre exopolysaccharide. Après la colonisation, la production de mucus est réduite sous l'action du *V. fischeri*. La bactérie émet, dans les cryptes, un signalement qui déclenche une apoptose et une régression des structures, remodelant l'anatomie de l'organe lumineux et fermant l'accès aux autres bactéries. Le contrôle de l'environnement oxydatif de l'organe lumineux par les deux partenaires permet de réguler la bioluminescence[4].

L'influence de la symbiose sur le développement intestinal a été décrite au chapitre Symbiose nutritionnelle. Chez les mammifères, la colonisation bactérienne du tissu intestinal aboutit à un changement profond, de forme et de fonction, par le biais de l'induction d'un certain nombre de gènes impliqués dans la maturation intestinale, dans le processus nutritionnel et dans l'immunité de la muqueuse[5]. A l'extrême un organe symbiotique peut remplacer l'intestin de l'hôte : c'est le cas du *Riftia pachyptilla* dont le trophosome héberge

[1] La PGRP est un homologue de la protéine PGRP-LB de la *Drosophila melanogaster* et qui est un membre catalytique de la famille des PGRP qui présente une activité amidase qui réduit l'activité du peptidoglycane et donc diminue la réponse immune de l'hôte contre les bactéries Gram négatif.
[2] Anselme C. *et al.* (2006). Host PGRP gene expression and bacterial release in endosymbiosis of the weevil Sitophilus zeamais. ; Anselme C. *et al*. (2008). Identification of the weevil immune genes and their expression in the bacteriome tissue.
[3] Masson F. *et al*. (2016). *Op. cit.*
[4] Schwartzman J.A. et Ruby E.G. (2016). *Op. cit.* ; Fraune S. et Bosch T.C (2010). *Op. cit.*
[5] McFall Ngai M.J. (2002). Unseen forces: the influence of bacteria on animal development.

des bactéries remplaçant l'intestin initial de la larve[1]. Le trophosome est un organe de l'hôte, formé de cellules spécifiquement dédiées à l'hébergement des bactéries symbiotiques.

En résumé, nous avons établit, en début de chapitre, le lien entre le métabolisme et l'épigénétique et avons proposé le microbiome bactérien comme épigénome permettant de moduler l'expression génétique de l'hôte de manière à faciliter son adaptation aux changements environnementaux. Nous avons qualifié la formation de systèmes symbiotiques similaires, d'une génération à l'autre, de reproduction hybride où les partenaires symbiotiques interagissent en structurant mutuellement leur développement favorisant l'apparition, dans certains cas, de structures développementales spécifiques du système symbiotique.

Il nous reste à déterminer les conséquences de ce développement hybride sur l'évolution du système symbiotique.

3. 4. Héritabilité étendue : problème de niveau de sélection et d'unité d'évolution

Le microbiote est porteur d'une mémoire développementale et évolutionnaire de l'organisme hôte et il participe activement à l'évolution, la transformation et la spéciation de son partenaire en lui fournissant le complément métabolique pour l'adaptation aux variations environnementales.

Gilbert parle de signature phylosymbiotique du microbiome, structurée par le génome de l'hôte. C'est une signature qui récapitule l'évolution ancestrale de l'hôte à travers les lignées et les espèces. C'est une héritabilité qui, par la variation génétique des symbiontes, fournit une variation phénotypique pour tout le système symbiotique[2].

Des études comparatives de nombreuses espèces montrent que le microbiome loin d'être assemblé au hasard, est en réalité issu de la sélection d'interactions spécifiques maintenues dans le temps entre l'hôte et son microbiote. La phylosymbiose est cette relation entre le microbiome et l'évolution de l'hôte dans le temps[3]. Chez certaines espèces, une

[1] Stahl D.A. *et al*. (2013). *Op. cit*
[2] Gilbert S.F. *et al*. (2015). *Op. cit.*
[3] La coévolution et en particulier la co-différenciation sont invoquées pour décrire la relation entre les mammifères et leur flore digestive : le groupement des communautés bactériennes fécales suit la phylogénie des mammifères, qui, elle, est sous la dépendance des préférences alimentaires (Ley R.E. *et al*. (2008 a) *Op. cit.*). Chez l'humain, cette co-différenciation est le résultat d'une sélection opérant sur deux niveaux : chez l'hôte une sélection de haut en bas favorise une société microbienne ayant un degré de redondance fonctionnelle élevé avec une communauté composée de lignées microbiennes divergentes dont le génome contient des suites fonctionnelles de gènes similaires; alors que la sélection au niveau microbien (par compétition), de bas en haut,

communauté bactérienne spécifique protège de manière exclusive l'hôte contre certaines infections témoignant d'une interaction évoluée hôte-bactérie. Chez d'autres espèces, une variation génétique de l'espèce influence et modifie le microbiome et les différences du microbiome sont associées à des variants génétiques chez l'hôte. L'association à des différences des régions génomiques suggère une adaptation aux microbiomes spécifiques de l'environnement[1].

Cette signature traduit la liaison de la composition et des fonctionnements des communautés microbiennes à l'évolution de l'hôte, à travers le temps. La relation écologique des communautés symbiotiques est le résultat d'une combinaison associant le contrôle de l'hôte, des bactéries et de la compétition bactérie-bactérie[2]. C'est ce que Gilbert qualifie d'héritabilité parallèle ou de troisième type[3]. Il s'agit de la transmission des éléments structurant l'établissement d'une nouvelle communauté présentant les mêmes interactions physiologiques et développementales. C'est la perpétuation des réseaux d'organisation réciproques de la structuration développementale[4].

La structure organisationnelle permet une approche de l'héritabilité étendue comme une reconstruction de l'organisation étendue du système symbiotique[5]. Selon Pontarotti, l'héritabilité symbiotique fait partie des héritabilités écologiques comme la niche et le comportement. Elle impose une révision de l'héritabilité biologique et surtout une révision de la ligne de démarcation entre le système biologique et son environnement, du fait de l'inclusion d'éléments environnementaux dans les héritages biologiques. La reformation d'un système symbiotique similaire à chaque génération, ou la symbiose transgénérationnelle, est un modèle d'une organisation étendue persistante à chaque nouvelle génération. C'est ce que Pontarotti définit comme héritabilité étendue. C'est la reconstruction transgénérationnelle d'une organisation étendue, d'une physiologie partagée[6]. Les symbiontes sont hérités par la proximité parentale ou par l'environnement. Le terrain permettant l'implantation des symbiontes spécifiques est transmis d'une génération à l'autre. Pontarotti parle d'un

---

conduit les cellules microbiennes à devenir fonctionnellement plus spécialisées par une spécialisation des génomes avec des suites fonctionnelles de gènes distinctes. Une fois établis, ces traits spécifiques aux lignées peuvent maintenir des barrières à des recombinaisons homologues ultérieures (Ley R.E. *et al*. (2006). *Op. cit.*)

[1] Richardson L.A. (2017). *Op. cit.*

[2] Brooks A.W. *et al*. (2016). Phylosymbiosis: relationships and functional effects of microbial communities across host evolutionary history.

[3] Gilbert S.F. (2014 b). A holobiont birth narrative: the epigenetic transmission of the human microbiome. ; Gilbert S.F. et Tauber A.I. (2016). Rethinking individuality: the dialectics of the holobiont.

[4] Gilbert S.F. (2014 b). *Op. cit.* ; Chiu L. et Gilbert S.F. (2015). *Op. cit*.

[5] Pontarotti G. (2016). *Op. cit.*

[6] *Ibid*.

continuum d'interdépendance entre les partenaires dans le système symbiotique organisé pour son propre maintien et maintenance dans et à travers les générations. L'héritage biologique concerne les éléments structurels conditionnant la récurrence d'un ensemble de contraintes organisationnelles. Ce qui compte c'est la reconstitution des relations métaboliques et leurs patterns d'interactions. La transmission concerne la création des conditions nécessaires à la survenue de ces interactions[1].

Il s'agit de transmettre, à chaque génération, le niveau, les moyens ou la structure d'adaptation que la génération parentale a atteint, telle une mémoire ou archive de l'histoire évolutive parentale, de manière à permettre à la génération suivante de reprendre le flambeau et continuer l'histoire sans avoir à en réécrire les détails. Il reste à déterminer comment évolue le système symbiotique et comment évolue cette héritabilité complexe.

Le fait que l'épigénome bactérien transmette la mémoire évolutionnaire de l'organisme hôte et permette à la descendance d'avoir les moyens pour s'adapter rapidement aux conditions environnementales dans lesquelles ont vécu les parents, signifie que l'adaptabilité parentale ou le potentiel d'adaptabilité parentale est transmis à la descendance grâce aux bactéries symbiotiques. En d'autres termes dans ce système complexe qu'est le système symbiotique, un trait de l'organisme hôte, donc d'un niveau d'organisation supérieur, va influencer l'expression génique de l'organisme et donc un niveau d'organisation inférieur. La symbiose bactérienne est donc à l'origine d'ajustements ou de variations chez l'hôte mais également dans le système symbiotique formé par la bactérie et son hôte. Ces variations, permettant une meilleure adaptation du tout, seront sélectionnées et transmises à la génération suivante.

Cette proposition est en adéquation avec l'application de la causalité multi-niveaux à la sélection naturelle réalisée par Martinez et Moya. Les auteurs[2] expliquent que dans un organisme complexe à différents niveaux d'organisation, le niveau supérieur d'organisation peut influencer le niveau inférieur par le biais de la sélection naturelle, induisant ainsi qu'un phénotype puisse avoir une influence par le biais de la sélection naturelle sur le génotype en sélectionnant l'organisme le plus apte et en permettant ainsi la réplication et la transmission de son génome. Les auteurs proposent la causalité descendante comme principe à la base de la capacité créative de la sélection naturelle. Le processus de la sélection naturelle est fait d'une génération aveugle de variations et d'une sélection de certaines variations par une réplication

[1] Doolittle W.F. et Booth A. (2017). It's the song, not the singer: an exploration of holobiosis and evolutionary theory. ; Pontarotti G. (2016). *Op. cit.*
[2] Martinez I. et Moya A. (2011). Natural selection and multi-level causation.

différentielle. L'effet distributif de la sélection (explication de la fréquence des traits) est associé à son effet cumulatif (sélection positive). Par son effet cumulatif, la sélection naturelle favorise le phénotype à reproduire et affecte de cette manière la configuration génétique de la génération suivante. Le choix d'un organisme parmi d'autres modifie la configuration génétique au niveau de la population. Les événements à succès surviennent au niveau de l'organisme. C'est l'accumulation des événements à succès qui permet de canaliser la variation génétique dans des directions précises. Les organismes développent des adaptations par sélection naturelle. La causalité descendante explique l'impact des entités de niveau supérieur sur les événements futurs des entités du même niveau et des niveaux inférieurs qui les composent[1]. La sélection au niveau de l'organisme affecte les niveaux supérieurs et inférieurs.

La sélection naturelle doit désormais incorporer le fait que l'action de sélection opérant à un niveau supérieur influence en retour le futur du matériel au niveau inférieur par la causalité descendante. C'est cette influence qui oriente les canaux de direction évolutionnaire. Cette canalisation traduit l'histoire des générations passées et elle influence aussi bien les générations futures que celles existantes

Lorsqu'on considère le système symbiotique, la sélection au niveau de l'organisme est confrontée à ce qui est considéré comme organisme dans le système complexe. Est-ce le système symbiotique en entier ? Est-ce l'organisme hôte ? Est-ce son partenaire le microbiote en entier ? Sont-ce les différentes communautés bactériennes qui le composent ?

Nous sommes confrontés au choix d'un niveau de décomposition correct du système symbiotique de manière à déterminer la structure causale de la sélection. C'est ce que propose Okasha[2] par le concept d'adéquation causale qui détermine quand la décomposition du changement évolutionnaire total compte comme causalement adéquate.

Mais la détermination du niveau n'est pas suffisante. Nous avons dit que la combinaison symbiotique qui répond le mieux aux variations symbiotiques est celle qui est sélectionnée. Le problème est que cette combinaison est issue de modifications qui touchent l'hôte ou le microbiote ou les deux à la fois. Cette combinaison influence à son tour l'hôte, le microbiote ou les deux à la fois. Que la causalité multi-niveaux explique l'évolution par sélection naturelle du système symbiotique ne permet pas de répondre de manière précise quant aux niveaux réellement concernés par la sélection.

[1] *Ibid.*
[2] Okasha S. (2015). The relation between kin and multilevel selection: an approach using causal graphs.

En fait le problème concerne deux points : le premier est que les niveaux hiérarchiques concernés par la sélection sont eux-mêmes issus de, et produits par, l'évolution. Le second problème est que les entités situées à un niveau déterminé doivent présenter une variation héritable en fitness pour être concernées par la sélection naturelle.

Il ne s'agit plus de se satisfaire de l'identification du niveau de sélection qui opère sur le système symbiotique. Il faut également déterminer le mécanisme qui a permis à ce niveau hiérarchique particulier de survenir et d'intervenir en premier. C'est la formulation diachronique des niveaux de sélection proposée par Okasha qui, au lieu de la formulation synchronique qui cherche à identifier le niveau hiérarchique sur lequel agit la sélection à un moment précis, cherche à établir comment les niveaux dans la hiérarchie biologique ont évolué[1].

Mais le problème, au cours de la symbiose, est qu'il n'y a pas de consensus sur le choix du niveau de sélection, ni sur ce qui est sélectionné. Il n'y a pas d'accord sur ce qui est héritable dans le système symbiotique et sur l'entité adéquate dont la variation en fitness peut influencer la sélection dans le système. Il est fréquent d'observer une confusion[2] dans l'usage et la détermination des unités et des niveaux de sélection, et des entités sélectionnées et héritables. Entre le génome de l'hôte, le génome du microbiote, l'organisme hôte, le microbiote bactérien et le système en entier, les choix semblent autant chercheur-dépendant que conceptuellement motivés[3].

Les niveaux de sélection tels que proposés par Okasha posent, malgré tout, d'autres problèmes pour le système symbiotique. Lorsqu'on parle de niveau de sélection on parle des niveaux individu versus population. Or, une population est conçue d'individus semblables, ce qui n'est pas le cas de la symbiose qui associe des individus hétérogènes. Par ailleurs, même si les symbiontes sont à l'intérieur de l'organisme hôte, ils ne constituent pas réellement un niveau hiérarchique dans le sens où le microbiote n'établit pas de relation verticale avec l'organisme hôte mais plutôt une relation horizontale surajoutée. Donc on ne parle pas de la même décomposition de niveaux que Okasha. La question se complique du fait que les partenaires n'ont pas la même temporalité évolutive. Les rythmes de reproduction des

[1] Okasha S. (2005). Multilevel selection and the major transitions in evolution. ; Okasha S. (2006). The levels of selection debate: philosophical issues.

[2] Okasha a longtemps décrié cette confusion. Pour lui, parler d'unité de sélection revient à confondre la sélection avec l'héritabilité. Il explique cette confusion par la position privilégiée du gène et sa conception erronée en tant qu'unité alors que c'est un niveau de sélection : la sélection opère sur le variant qui survit ou se reproduit le mieux tandis que l'héritabilité concerne la transmission des caractères génotypes et phénotypiques à travers les générations. (*Ibid.*).

[3] Booth A. (2014). Symbiosis, selection, and individuality.

partenaires sont différents et non superposables. L'acquisition des variations et leur transmission diffèrent entre les partenaires.

Comment dans ce cas concevoir l'évolution du système symbiotique ? Peut-on parler d'une évolution globale du système en entier ou faut-il se restreindre à une évolution indépendante des partenaires ?

C'est dans cette atmosphère de confusion et de controverse que la décision de prendre tout le système symbiotique comme unité ou niveau[1] de sélection a été prise par Zilber-Rosenberg et Rosenberg[2]. De nombreux scientifiques les suivent et choisissent de considérer le système symbiotique, l'hôte et son microbiote, comme une unité écologique appelée l'holobionte. Le concept de l'holobionte réapparu, un nouveau débat s'engage.

3. 5. Holobionte et hologénome

Le terme « holobionte » a été utilisé pour la première fois par Lynn Margulis[3] en 1991, dans l'introduction au chapitre Symbiogenesis and symbionticism, pour définir l'association, pendant une tranche significative de l'histoire de la vie, de deux organismes individuels ou plus, membres d'espèces différentes et appelés « biontes ». Margulis considère que cette coexistence de « biontes » différents est une unité d'évolution et que les procaryotes en particuliers ajustent leurs besoins pour évoluer avec d'autres « biontes » pour créer des communautés interdépendantes que sont les holobiontes[4]. L'innovation évolutionnaire résulte des pressions de sélections portées sur les associés qui induisent des interactions fortes permettant l'exploitation de nouvelles niches[5].

Le concept d'hologénome et la théorie de l'évolution qui lui est associée sont présentés par Zilber-Rosenberg et Rosenberg en 2008. La théorie repose sur quatre principes : les relations symbiotiques sont ubiquitaires entre animaux /plantes et microorganismes, les microorganismes sont transmis entres les générations d'organismes hôtes, la fitness de

[1] L'holobionte reprend la même confusion que pour le gène. Il est considéré tour à tour comme unité ou comme niveau de sélection et parfois par les mêmes auteurs (Zilber-Rosenberg I. et Rosenberg E. (2008), *Op. cit*.) Rosenberg E. et Zilber-Rosenberg I. (2011). Symbiosis and development: the hologenome concept. ; Rosenberg E. et Zilber-Rosenberg I. (2016). Microbes drive evolution of animals and plants: the hologenome concept.) Nous gardons l'usage spécifique de chaque auteur.

[2] Zilber-Rosenberg I. et Rosenberg E. (2008). *Op. cit.*

[3] Margulis L. (1991). *Op. cit*.

[4] Fait important, cependant, Margulis et son équipe considèrent que depuis l'avènement de la cellule nucléée, l'évolution n'a porté essentiellement que sur un seul type d'organisme et n'a produit que des variations des eucaryotes. Nous y reviendrons à la fin du chapitre lorsque nous discuterons l'individu évolutionnaire.

[5] Guerrero *et al*. (2013). *Op. cit.*

l'holobionte dépend de l'association, et enfin, les variations dans l'hologénome proviennent du génome de l'hôte et/ou du microbiote[1].

La théorie de l'hologénome met en évidence le rôle du microbiote dans l'évolution de l'organisme hôte en tant qu'unité de l'organisation biologique[2]. La théorie fournit des explications fonctionnelles pour le rôle du microbiome et sa relation à la spéciation et potentiellement à la fitness de l'hôte. Elle détaille, également, les mécanismes par lesquels les microbes sont acquis ou perdus durant la durée de vie d'un organisme et l'acquisition de nouvelles espèces ou de lignées de microorganismes qui peuvent être intégrées dans l'hologénome. On parle même de « répertoire microbien associé à l'hôte »[3] : il s'agit de la somme des espèces microbiennes qu'un hôte peut associer pendant toute sa vie dans les différentes conditions environnementales. L'étude de ce répertoire permet de comparer et authentifier les capacités de l'holobionte à l'adaptation à la variation de l'environnement comme en témoignent des signatures particulières aux différentes modifications environnementales comme le régime, les saisons et les cycles de vie[4].

Cette conception d'un tout fonctionnel, transmissible et évolutionnaire doit faire face à des problèmes à de nombreux niveaux. Dans ce qui suit nous nous intéressons à la remise en question des concepts de transmission et d'individualité.

3. 5. 1. Transmission de l'holobionte : les partenaires ou l'association ?

La transmission des symbiontes bactériens diffère d'un holobionte à l'autre, mais, en général, elle s'établit sur une sorte de continuum de transmission qui comporte divers degrés de transmission de directe à indirecte[5]. Au premier niveau, on retrouve la transmission cytoplasmique des premiers symbiontes devenus organites que sont la mitochondrie et le chloroplaste. Les symbiontes peuvent également être transmis par les cellules germinales, mais également dans certains cas par les cellules somatiques. La transmission indirecte est la transmission par contact, mais elle comporte également de nombreux degrés de variation, pouvant survenir lors de l'accouchement, lors du passage dans la filière vaginale des mammifères, ou par contact avec les selles chez les termites, ou par contact avec les membres

[1] Zilber-Rosenberg I. et Rosenberg E. (2008). *Op. cit.* ; Rosenberg E. et Zilber-Rosenberg I. (2011). *Op. cit.*
[2] Carrier T.J. et Reitzel A.M. (2017). *Op. cit.*
[3] *Ibid.*
[4] *Ibid.*
[5] La transmission symbiotique a été décrite en début de chapitre.

de la famille rapprochée ou éloignée comme les membres de la communauté[1]. Bien que certaines bactéries du microbiote soient acquises de manière récente à partir de l'environnement, une fraction importante du microbiote est transférée d'une génération à l'autre. Chez l'humain, certains symbiontes présentant une grande fidélité de transmission ont été utilisés pour l'étude de la migration humaine. Chez d'autres espèces les membres du microbiote sont présents depuis les premières diversifications du genre de l'hôte pendant l'Eocène[2].

La complexité de cette transmission fait que les holobiontes qui se suivent d'une génération à l'autre présentent une variation génétique tout aussi complexe. En plus des changements génétiques qui touchent l'hôte et qui peuvent être en rapport avec la reproduction sexuelle, les réarrangements chromosomiques, les modifications épigénétiques et les mutations, il y a des processus additionnels qui touchent le microbiote. La composition du microbiote peut varier en réponse aux modifications des conditions environnementales et on peut observer une amplification ou une contraction du microbiote par changement de l'abondance des espèces qui le composent. Le microbiote peut également varier par l'acquisition de nouvelles lignées à partir de l'environnement ou par transfert latéral de gènes à partir d'autres espèces. En général la variation du microbiome peut-être transférée aux générations suivantes surtout si les modifications surviennent pendant la grossesse. Toutes ces modifications qui touchent le microbiote sont souvent rapides en réponse à des modifications environnementales, pourvoyant l'holobionte d'un grand potentiel d'adaptation, contrairement aux variations plus lentes et hasardeuses du génome de l'hôte[3].

Le problème principal concernant les symbioses horizontales est de considérer l'holobionte de la nouvelle génération comme résultant de la transmission de l'holobionte de la génération précédente. Lorsque le microbiote est acquis après la naissance, à partir de l'environnement immédiat ou plus éloigné, les espèces symbiotiques acquises par la nouvelle génération, bien que similaires, ne sont pas identiques à celles de l'ancienne génération.

Dans l'holobionte humain, les lignées ne sont pas claires puisque si l'organisme hôte présente deux parents humains, il est colonisé par des milliards de bactéries et autres organismes qui ont un nombre différent de parents génétiques. L'holobionte humain a, par conséquent, un nombre massif d'entités parentales possibles. On ne peut parler de transmission d'une lignée correspondant à l'holobionte lorsque ce dernier se développe par

[1] McFall-Ngai M.J. (2002). *Op.cit.* ; Zilber-Rosenberg I. et Rosenberg E. (2008). *Op. cit.*
[2] Rosenberg E. et Zilber-rosenberg I. (2016). *Op. cit.*
[3] *Ibid.*

des acquisitions horizontales de symbionte. Il n'y a, de ce fait, pas une lignée correspondant à la collectivité des partenaires symbiotiques mais autant de lignées que de partenaires. C'est sur cette indétermination des relations entre ancêtres et descendants qu'insiste Godfrey-Smith[1] en qualifiant l'holobionte de lignées marginalement indéterminées. Plusieurs auteurs considèrent que l'holobionte ne doit pas être considéré comme unité de sélection[2]. Nous y reviendrons plus tard en fin de chapitre.

Cette position n'est pas partagée par Dupré et O'Malley[3] qui considèrent les consortia polygénomiques comme des unités fondamentales de sélection : de nombreux systèmes complexes sont faits de la collaboration de nombreuses entités formées de lignées très diverses donnant lieu à des touts fonctionnels génétiquement non homogènes. Ces systèmes sont considérés comme des entités fondamentales sur lesquelles s'exerce la sélection naturelle. Dupré et O'Malley sont en accord avec Zilber-Rosenberg et Rosenberg pour désigner l'holobionte comme une unité de sélection fondamentale[4].

Même si les lignées de la nouvelle génération présentent des différences avec celles de la génération précédente, ces lignées ont malgré tout subit l'influence mutuelle des différents partenaires et leur évolution est forcément le reflet de cette influence croisée. Leur composition porte nécessairement la trace des interactions et c'est une transmission de ce qui est survenu dans la génération précédente. Donc, même si on ne parle pas d'une lignée, au sens classique du terme, de l'holobionte, il y a malgré tout une sorte de continuité entre les générations qui traduit cette association intime des partenaires symbiotiques qui, peut-être ne coévoluent pas systématiquement, mais dont les arbres phylogénétiques présentent des compatibilités et des similarités[5].

Ce qui compte plus que les limites claires, l'homogénéité génétique, l'association étroite des parties et le développement unitaire, c'est une intégration fonctionnelle suffisante pour avoir une influence unitaire sur la reproduction indépendante des parties[6]. Ce qui importe dans ce type de transmission ce n'est pas de retrouver une composition de microbiote identique entre la génération des parents et celles des enfants, mais il s'agit de retrouver les mêmes interactions entre les différentes générations.

[1] Godfrey-Smith P. (2009). *Op. cit.*
[2] Godfrey-Smith P. (2013). *Op. cit.* ; Doolittle W.F. et Booth A. (2017). *Op. cit.*
[3] Dupré J. et O'Malley M.A. (2009). *Op. cit.*
[4] Zilber-Rosenberg I. et Rosenberg E. (2008). *Op. cit.* ; Rosenberg E. et Zilber-Rosenberg I. (2011). *Op. cit.* ; Dupré J. et O'Malley M.A. (2009). *Op. cit.*
[5] Moran N.A. et Sloan D.B. (2015). The hologenome concept: helpful or hollow?
[6] Ereshefsky M. et Pedroso M. (2013). Biological individuality: the case of biofilms. ; Booth A. (2014). *Op. cit.*

Or, Booth[1] soulève un problème d'imprécision sur le type d'interaction qui lie, de manière causale, les parties se reproduisant de manière indépendante pour former l'holobionte interacteur. Booth n'est pas convaincu par les propositions de Dupré et O'Malley concernant les connexions causales significatives, comme les interactions qui affectent la fitness, les connexions structurales, les interactions métaboliques, l'intégration fonctionnelle et la collaboration. Il estime qu'il manque le comment et le pourquoi des lignées indépendantes deviennent liées ensemble dans les individus évolutionnaires[2].

Nous estimons que notre proposition, de la bactérie symbiotique en tant qu'agent d'homéostasie, répond non seulement au manque de précision relevé par Booth concernant l'interaction causale des parties constituant l'holobionte, mais apporte, également, la précision du comment et du pourquoi cette interaction existe. Notre proposition réunit toutes les connexions causales significatives proposées par Dupré et O'Malley. La collaboration avec la bactérie symbiotique est une solution évolutionnaire qui permet à l'organisme hôte d'obtenir un réseau métabolique complémentaire, nécessaire pour conserver son homéostasie générale ce qui lui permet de faire face aux fluctuations environnementales et par conséquent d'améliorer sa fitness.

Notre proposition permet de répondre, également, au second problème soulevé par Booth quant à l'intérêt de considérer l'holobionte comme interacteur ou comme unité de sélection si les explications coévolutionnaires peuvent expliquer l'origine de l'holobionte comme un tout[3]. De fait, notre proposition dépasse ce questionnement puisqu'elle considère que ce qui évolue dans le système symbiotique ou l'holobionte ce sont les réseaux métaboliques, leur programme et les structures qui les archivent et les mémorisent[4]. Nous rejoignons ici la proposition de Doolittle et Booth[5] considérant les interactions métaboliques et développementales comme unités de sélection. C'est la reformation des réseaux métaboliques apportés par les symbiontes à chaque nouvelle génération qui permet à l'organisme hôte de se développer et d'évoluer. C'est la reproduction des réseaux métaboliques qui permet la reproduction d'une nouvelle génération d'organismes hôtes similaire à celle des parents. C'est la transmission des éléments de structuration des réseaux fonctionnels qui fournit les conditions nécessaires au renouvellement de l'interaction de manière similaire à la génération précédente.

[1] *Ibid.*
[2] *Ibid.* ; Dupré J. et O'Malley M.A. (2009). *Op. cit.*
[3] Booth A. (2014). *Op. cit.*
[4] Voir II-3.3. L'interaction symbiotique : une structuration réciproque, dans ce même chapitre
[5] Doolittle W.F. et Booth A. (2017). *Op. cit.*

Ces nouvelles structures et nouveaux organes reconstruits après la naissance de l'organisme hôte, assurant des fonctions métaboliques nécessaires à l'hôte et participant à son développement, étendent l'organisation et floutent les démarcations entre l'organisme et son environnement. Toutes ces constructions et structurations remettent en question les critères d'individualité. L'holobionte se reproduit en transmettant des structures qui permettent la survenue ou la persistance des interactions de manière transgénérationnelle. Cependant, il ne produit pas une lignée holobionte, il reproduit les différentes lignées des différents partenaires, et de nouvelles lignées peuvent même être acquises à partir de l'environnement, au cours des générations suivantes. Le microbiote peut varier dans la même génération et d'une génération à l'autre. Les fitness des partenaires ne sont pas forcément alignées. L'intégration des fonctions métaboliques peut varier et l'interdépendance des différents partenaires dépend de trop de facteurs, liés à la fois aux partenaires et aux conditions locales et environnementales, pour pouvoir affirmer l'individualité à chaque fois. Skillings[1] présente cette situation comme la désunion de l'holobionte qui finalement présente des caractéristiques d'organisme individuel mais également des caractéristiques de communautés associatives. L'union des parties constituant l'holobionte grâce à la coopération métabolique et l'intégration fonctionnelle ne résiste pas à la transmission et la reproduction des partenaires.

Mais cette transmission évolutionnaire des lignées de partenaires se fait-elle effectivement de manière indépendante ? La coévolution et la coadaptation des partenaires ne permet-elle pas de maintenir une union minimale des composantes de l'holobionte assurant sa cohésion et son individualité ?

Peut-on parler d'individu symbiotique ? Jusqu'à quel point ?

3. 5. 2. Les individualités problématiques de l'holobionte

Le débat concernant l'individualité symbiotique dure depuis près de quarante ans. Pendant longtemps l'organisme a représenté le paradigme de l'individu biologique. Les critères d'individualité présentés par Wilson et Barker[2] correspondent aux caractères de l'organisme : une entité physiquement continue et limitée, vivante (au moins une partie de son existence), appartenant à une lignée reproductive et possédant une autonomie fonctionnelle. Clarke[3] a dénombré plus de treize définitions différentes d'individu ou d'organisme dans la

[1] Skillings D. (2016). *Op. cit.*
[2] Wilson R.A. et Barker M. (2007-2013). "The Biological Notion of Individual"
[3] Clarke E. (2010). The problem of biological individuality

littérature. Le problème est que ces définitions utilisent des critères qui ne se chevauchent pas forcément et certaines entités répondent à certains critères mais pas à d'autres. Les controverses touchent à la fois la notion même d'organisme qui a été contesté par des entités vivantes faisant partie d'un organisme comme les organites, les gènes, les cellules, les organes, certaines parties comme la pince du homard ou la queue du lézard ; mais également la notion d'individu qui a été contestée par certaines communautés et groupes d'organismes formant des entités plus larges comme les forêts de tremble, la galère portugaise, les sociétés d'insectes. Les critères d'individualité ne correspondent plus systématiquement aux critères d'organismalité. Les notions d'individu et d'organisme finissent pas se dissocier.

Love et Brigandt[1] considèrent que l'individualité n'est pas tant un but en soi, qu'un moyen de recherche, à la fois biologique et philosophique. Les différentes conceptions de l'individu ne sont pas tant des différences ontologiques de ce qu'est un individu, mais plutôt des différences méthodologiques dictées par les contraintes des objectifs scientifiques recherchés par l'étude. L'opposition des différentes théories sur l'individualité porte plus sur la signification épistémologique de leurs conceptualisations plutôt que sur l'ontologie-même de l'individu. Les théories cherchent essentiellement à déterminer les conditions nécessaires et suffisantes pour décider quand un objet biologique est considéré comme individu et en analyser les différents degrés d'individualité. [2]

L'opposition porte sur deux grands axes. Le premier concerne l'individualité physiologique qui détermine les degrés d'intégration fonctionnelle ou métabolique et les degrés de coopération ou de conflit des parties dans l'organisme considéré. Le second concerne l'individualité évolutionnaire qui considère l'individu darwinien et tient compte des notions de reproduction et de lignée. La question de l'individualité symbiotique, en portant sur les deux axes, pose un double problème. Il s'agit, d'une part, de déterminer des mécanismes d'individuation d'une association complexe d'organismes différents, par des dispositifs de démarcation et des dispositifs de contrôle des partenaires et de l'association. D'autre part, il s'agit de déterminer les phénomènes qui permettent et expliquent les transitions évolutionnaires et l'évolution de l'individualité.

Dans ce qui suit nous montrons que l'holobionte ne remplit que partiellement les critères des différentes conceptions de l'individualité. Il n'est pas toujours un organisme individuel et il ne répond pas aux critères classiques de l'individualité.

[1] Love A.C. et Brigandt I. (2016). Philosophical Dimensions of Individuality
[2] *Ibid.*

3. 5. 2. 1. Individu physiologique : organismalité variable

La conception d'individu physiologique repose sur l'intégration fonctionnelle. Elle est représentée par l'organisme individuel. Nous avons précisé, précédemment, que bien que les bactéries et les fonctions qu'elles portent soient acquises de nouveau à chaque génération à partir de l'environnement, ces symbiontes assurent des fonctions qui sont bien intégrées au métabolisme de l'hôte puisqu'en plus d'y participer directement par les métabolites qu'elles produisent, elles régulent et modulent ce métabolisme ainsi que l'homéostasie du corps entier. Cependant, cette intégration fonctionnelle est tributaire d'un autre critère d'organismalité qui est le degré de coopération et de conflit entre les partenaires au sein de l'association[1]. L'organismalité, selon Queller et Strassmann, met l'accent sur l'intimité de la coopération qui permet un floutage des limites des différents partenaires. Plus que l'indivisibilité physique, ce qui importe dans cette définition est le but commun de la coopération. La transition organismique, pour des partenaires d'espèces différentes, survient en cas d'association égalitaire[2] : chaque partenaire continue à avoir une certaine reproduction lui permettant de contribuer de manière évolutionnaire à l'association coopérative. Mais cette transition vers l'organismalité est assez rare et survient suite à une cotransmission de gènes favorisant une coopération plus étroite et l'élaboration de mécanismes réduisant les conflits. La notion d'organismalité, selon Queller et Strassmann[3], repose sur une interaction hautement coopérative avec très peu de conflit. La notion de travailler ensemble y est importante et permet d'étendre le concept à des organismes moins conventionnels. Les auteurs parlent de niveaux d'organismalité incluant les cellules (formées de la coopération des réplicateurs de la soupe primitive), des organismes (formées de cellules) et des superorganismes[4] (formés de la coopération d'individus multicellulaires).

Une entité est considérée comme organismique lorsqu'elle présente une coopération extensive et un conflit très réduit. Le problème est que, au cours de la symbiose, la collaboration entre les partenaires évolue sur un continuum[5] allant de la coopération au conflit, en d'autres termes du mutualisme au parasitisme, en fonction des conditions du

[1] Queller D.C. et Strasmann J.E. (2009). *Op. cit*
[2] Queller D.C. et Strassmann J.E. (2016). *Op. cit.*
[3] *Ibid.*
[4] Pour le superorganisme, voir I-1.3. Conséquence : multiplicité dénominative et conceptuelle, au chapitre Localiser la symbiose.
[5] Ce continuum de la collaboration symbiotique sera analysé en détail au cours du chapitre III-1 Immunité symbiotique

milieu[1]. Par conséquent, il peut y avoir différents degrés d'organismalité. La dynamique de la collaboration rend l'intégration fonctionnelle non stable et non permanente. Le statut d'individu physiologique ou organismique n'est, de ce fait, pas toujours tenu.

3. 5. 2. 2. Individu évolutionnaire : entre tout fonctionnel et lignées hétérogènes

Nous avons expliqué plus haut que la considération de l'holobionte comme unité de sélection était controversée et que la sélection porte plus sur les réseaux et structures métaboliques partagés par les partenaires. Peut-on malgré tout considérer l'holobionte comme individu évolutionnaire ? Est-ce que l'holobionte ou l'association de l'organisme hôte et de son microbiote bactérien sont soumis à la sélection naturelle en tant qu'unité ? Est-ce que la relation symbiotique est suffisante pour réaliser une unité sélective ?

Clarke[2] définit l'individu évolutionnaire par sa capacité à subir une sélection à son niveau. C'est une collection d'entités vivantes qui, sous l'effet de mécanismes individuants, présente une capacité à répondre à la sélection dans la collection. Les mécanismes individuants déterminent la capacité à évoluer par sélection naturelle.

La théorie de l'évolution de Zilber-Rosenberg et Rosenberg[3], exposée plus haut, montre que l'holobionte est un tout qui subit des variations héritables qui influencent sa fitness. L'holobionte exprime les deux propriétés nécessaires à une unité évolutionnaire à savoir un réplicateur : l'hologénome, et un interacteur : le phénotype qui interagit avec l'environnement d'une manière qui crée une reproduction différentielle. Cette proposition n'est, finalement, pas facile à tenir.

Si l'équipe de Margulis est d'accord avec Zilber-Rosenberg et Rosenberg pour décréter que l'holobionte est une unité d'évolution, la dernière remarque de l'article montre une nuance qui remet en question la notion-même d'unité évolutive puisque les auteurs concluent par : « cependant, depuis l'origine des cellules nucléées – la dernière étape évolutionnaire majeure- l'évolution n'a produit que des variations différentes du même type essentiel d'organismes, à savoir les eucaryotes »[4]. Si la variation ne porte que sur l'organisme eucaryote, ceci veut dire que l'évolution ne porte que sur l'organisme hôte[5]. Donc l'évolution ne porte pas sur l'holobionte en entier en tant qu'unité mais sur la partie hôte de l'holobionte.

[1] Eberl G. (2010). *Op. cit.*
[2] Clarke E. (2016 b). A levels-of-selection approach to evolutionary individuality.
[3] Zilber-Rosenberg I. et Rosenberg E. (2008). *Op. cit.* ; Rosenberg E. et Zilber-Rosenberg I. (2011). *Op. cit*
[4] Guerrero R. *et al*. (2013). *Op. cit.*
[5] On ne considère que la symbiose bactérienne.

Pour Margulis et ses collègues, les pressions de sélection qui portent sur l'association font que les procaryotes s'adaptent en interagissant avec l'hôte et en lui fournissant des capacités fonctionnelles additionnelles qui permettent à l'ensemble de s'implanter dans de nouvelles niches écologiques. Mais l'association, la symbiogenèse qui en résulte et les conséquences sur le plan de la morphogenèse et de l'innovation évolutionnaire ne concernent que les organismes hôtes[1].

Ce qui apparaît comme une contradiction dans les propos est en rapport avec la contrainte imposée par une certaine perspective de l'individu évolutionnaire en particulier multi-espèces. Cette perspective impose aux différentes lignées de coévoluer pour que l'association puisse prétendre avoir une lignée reproductive unifiée et bien déterminée[2]. Or, cette évolution disjointe des lignées est essentiellement problématique lors des symbioses où les bactéries sont acquises à partir de l'environnement, à chaque génération, après la naissance, floutant la possible transmission parentale et occultant l'éventuelle influence reproductive mutuelle des différents partenaires.

Par conséquent, deux approches de l'individu évolutionnaire se confrontent : la première essaie de trouver quelle entité subit la sélection naturelle et tient compte du concept d'interacteur. La seconde cherche l'entité qui se reproduit et définit l'individu darwinien.

Nous l'avons vu en début de chapitre, l'interacteur définit une entité qui interagit directement avec son environnement comme un tout cohésif. Un tout cohésif correspond à une entité dont les parties interagissent entre elles et avec l'environnement de sorte que les réplicateurs de l'entité se reproduisent de manière différentiée. Ce concept flexible permet une sorte de pluralisme autorisant l'inclusion d'organisations non conventionnelles comme les biofilms, ou l'holobionte[3]. Gould et Lloyd[4] ont, d'ailleurs, utilisé l'interaction pour définir

[1] Quelle évolution pour les bactéries ? La composition du microbiote varie dans le temps, et les capacités bactériennes s'adaptent en fonction du contexte et des variétés dans le consortium, dans le sens ou certaines capacités sont perdues en faveurs d'autres pour éviter les redondances fonctionnelles et d'autres sont acquises par transfert latéral de gène. (Mahowald M.A. *et al*. 2009. *Op. cit*). Les bactéries sont dans une dynamique continue d'adaptation et de réponse à l'environnement par partage de gènes soit avec d'autres cellules (essentiellement procaryotes) par transfert latéral de gènes, soit avec des éléments génétiques mobiles (plasmides ou virus) (Corel E. *et al.* (2017). Bipartite Network Analysis of Gene Sharings in the Microbial World). Par cette adaptation continue elles fournissent à leurs partenaires les moyens pour répondre à leur tour aux changements (Shapiro J.A. (2007). *Op. cit.*). Au cours de la symbiose, les bactéries influencent l'évolution de l'organisme hôte en lui fournissant les outils nécessaires pour trouver des solutions adaptatives adéquates. Ces solutions sont archivées et sélectionnées. L'organisme hôte évolue avec ces solutions. Certaines deviennent inscrites dans son génome et sont transmises par le biais de l'hérédité génétique.

[2] Godfrey-smith P. (2013). *Op. cit.*

[3] Zilber-Rosenberg I. et Rosenberg E. (2008).*Op. cit.* ; Dupré J. et O'Malley M.A. (2009). *Op. cit.*; Ereshefsky M. et Pedroso M. (2013). *Op. cit.* ; Booth A. (2014). *Op. cit.*

[4] Gould S.J. et Lloyd E.A. (1999). Individuality and adaptation across levels of selection: How shall we name and generalize the unit of Darwinism?

l'individualité darwinienne et en particulier l'interacteur darwinien. La proposition de Godfrey-Smith est différente.

L'individu darwinien, présenté par Godfrey-Smith[1], s'inscrit dans le cadre classique de la théorie darwinienne : une population darwinienne est une collection d'individus chez qui une variation de caractère mène à une reproduction différenciée et est dans une certaine mesure héritée. L'héritabilité est comprise comme une similarité ente parents et enfants en raison du rôle causal des parents. Godfrey-Smith met l'accent sur la reproduction[2] comme une production, par un rôle causal des parents, d'un individu nouveau, du même type que les parents[3]. Cette approche de l'individu darwinien englobe aussi bien des organismes que des parties d'organismes et des entités non organismiques. Selon cette proposition, seuls les reproducteurs paradigmatiques nécessitent un goulot d'étranglement entre les générations, une distinction entre tissu germinal et tissu somatique et une intégration fonctionnelle des parties. Si un des critères manque, le reproducteur est dit marginal.

Ce qui compte dans cette approche, c'est en quelque sorte la traçabilité de la relation parent-enfant. Godfrey-Smith n'exige pas une similarité parfaite : une relation rudimentaire, une maternité incertaine, une ressemblance de bas grade peuvent être acceptées si l'organisme de la nouvelle génération présente un lien clair et direct avec les organismes de la génération précédente[4]. C'est dans cette optique que Godfrey-Smith désigne l'association entre le puceron et *Buchnera* comme individu darwinien, mais pas l'association entre la sépiole et *Vibrio*. L'obstacle, dans le second cas, est l'absence de lignée reproductive unifiée puisque la sépiole acquiert les bactéries de l'environnement maritime et ces bactéries ne viennent pas forcément des lignées portées par les parents.

Nous estimons que l'application stricte des critères de l'individualité selon la vision de Godfrey-Smith nous expose à un problème de méréologie de premier degré. L'holobionte ne se confond pas avec les lignées qui le forment. Les lignées qui forment l'holobionte ne sont pas indépendantes, elles dépendent des conditions du milieu et elles dépendent des interactions qui les lient entre elles. Chaque lignée est à considérer avec son environnement propre dont fait partie la lignée du partenaire. Les partenaires portent la signature

[1] Godfrey-Smith, P. (2013). *Op. cit.*
[2] Godfrey-Smith distingue son approche des reproducteurs de celle de Griesemer qu'il trouve étroite compte tenu de la condition de chevauchement matériel entre les générations. Griesemer répond en expliquant que la reproduction comprend les processus développementaux structurés et ces processus produisent une relation matérielle complexe ente les parents et leur descendance (GriesemerJ.R. (2000 a). *Op. cit.* ; Griesemer J.R. (2016). *Op .cit.*
[3] Godfrey-Smith P. (2009). *Op. cit.* ; Godfrey-Smith (2013). *Op. cit.*
[4] *Ibid.*

phylosymbiotique qui témoigne des interactions passées des lignées et de l'influence réciproque des partenaires des générations ancestrales.

D'ailleurs, le modèle mathématique mis au point par Kopac et Klassen[1] montre que les partenaires symbiotiques modifient leurs niches et par conséquent leur fitness de manière réciproque. Les auteurs en concluent que l'holobionte est bien une unité évolutionnaire.

La reproduction symbiotique est plus qu'une reproduction de lignée. Gilbert[2] parle de « reproduction d'une communauté » et de « procréation d'un holobionte ». Ce qui est perpétué est un réseau d'organisation entre l'hôte et son microbiote. Un réseau qui permet la construction d'une niche dans laquelle les conditions pour la reproduction des partenaires et de leur interaction sont disponibles[3].

Nous proposons que l'holobionte se reproduit en reproduisant le potentiel interactif des futurs partenaires. Que les lignées changent, qu'elles soient acquises de l'environnement, qu'elles diffèrent des lignées des parents, qu'elles soient acquises avant, pendant ou après la naissance de la nouvelle génération, tout cela importe peu. Ce qui compte c'est la reproduction des conditions permettant la survenue des mêmes interactions, conditions qui doivent porter la trace des interactions anciennes.

En appliquant l'individuation développementale au système symbiotique, nous rapprochons les axes physiologique et évolutionnaire de l'individuation. Les systèmes développementaux sont décrits comme des reproductions structurées par l'organisation des interactions, permettant d'explorer de nouveaux modes d'explications évolutionnaires. Le système symbiotique est structuré par les réseaux métaboliques nés de l'interaction des partenaires. L'individuation se fait, selon Griesemer, par la survenue d'un événement reproductif. Cet événement survient lorsqu'une interaction structurante mène à l'acquisition d'une capacité développementale. Or, la capacité développementale est acquise par un événement structurant. Donc, lorsque l'événement développemental coïncide avec l'interaction structurante, l'individu développemental présente un haut degré d'individualité[4].

L'interaction métabolique des partenaires symbiotiques, au sein de l'holobionte, permet une structuration des réseaux métaboliques. Cette structuration permet l'acquisition de capacité développementale par les partenaires, et en particulier l'organisme hôte, qui va permettre le développement et l'évolution de la collaboration et surtout permettre de produire

[1] Kopac S.M. et Klassen J.L. (2016). Can they make it on their own? Hosts, microbes, and the holobiont niche.
[2] Gilbert S.F. (2014 b). *Op. cit.*
[3] Gilbert S.F. (2014 b). *Op. cit.* ; Chiu L ; et Eberl G. (2016). Microorganisms as scaffolds of host individuality: an eco-immunity account of the holobiont.
[4] Griesemer J.R. (2016). *Op. cit.*

des collaborations similaires au cours des générations suivantes. Nous pouvons considérer cela comme une émergence d'une nouvelle capacité développementale persistante au delà de l'interaction en soi. L'individuation de l'holobionte de ce point de vue est possible et l'holobionte peut être considéré comme un individu fort.

Finalement, concernant la symbiose intestinale, le fait que le microbiote n'ait pas de structure physique dans l'intestin, qu'il présente un génome différent, que son acquisition se fasse après la naissance et donc après la « formation » de l'organisme humain, n'a pas vraiment d'importance. Ce qui est important c'est l'intégration fonctionnelle du microbiote, l'interaction métabolique des partenaires et la structuration réciproque qui en résulte, déterminant un destin commun de l'holobionte en entier.

Nous rejoignons[1] en cela Bouchard qui définit l'intégration d'une entité biologique par son lien au destin commun du système entier[2]. Le destin commun est un plus qui s'additionne aux destins particuliers des partenaires. Il ne les efface pas et la disparition de l'un des partenaires n'empêche pas l'autre de maintenir son propre destin. Cette reproduction du potentiel interactif laisse place à la possibilité de variation et c'est cette variation qui détermine l'évolution. Bouchard[3] présente l'évolution de l'écosystème comme dépendant non pas de la reproduction mais de la variation et de la persistance. Cette persistance, associée au destin commun, permet de dépasser l'hétérogénéité des parties et donner un individu évolutionnaire[4].

Un individu évolutionnaire est caractérisé par la capacité à répondre à la sélection naturelle sous l'action de mécanismes individuants[5]. Ces mécanismes ont l'effet de limiter la fonction de « policer » la sélection dans l'entité, ou augmenter la fonction de démarcation ou de sélection entre les entités. Finalement les différentes conceptions de l'individu ne sont que des variations de la priorité ou de la primauté d'une des fonctions sur l'autre, l'individu ayant à chaque fois cette capacité à plus ou moins subir la sélection naturelle[6]. Cette proposition associée à l'individuation structurante offre un certain rapprochement des dimensions

[1] Notre accord avec Bouchard n'est pas en contradiction avec notre critique du superindividu (I-1.3 : conséquences : multiplicité dénominative et conceptuelle au chapitre : Localiser la symbiose). Notre critique portait sur l'absence de justification du lien entre l'intégration fonctionnelle et l'intégration à l'organisme. Nous avons établi, depuis, que le microbiote est fonctionnellement intégré à l'organisme hôte grâce à la structuration métabolique réciproque, mais bien que considéré comme un organe homéostatique étendant l'hôte, il n'y est pas intégré immunologiquement.
[2] Bouchard F. (2010). Symbiosis, lateral function transfer and the (many) saplings of life.
[3] Bouchard F. (2014). Ecosystem evolution is about variation and persistence, not populations and reproduction.
[4] *Ibid.*
[5] Clarke E. (2013). The multiple realizability of biological individuals, Clarke E. (2016 b). *Op. cit.*
[6] *Ibid*

conflictuelles de l'individualité. Mais toutes les tentatives d'unification n'ont, en réalité, abouti qu'à proposer de nouveaux critères pour l'individualité sans toutefois résoudre la démarcation entre organisme et individu évolutionnaire[1].

Nous y reviendrons dans la dernière partie du travail.

Conclusion

Nous estimons que la bactérie symbiotique en tant qu'agent d'homéostasie assure le lien entre le métabolisme et l'hérédité épigénétique en transmettant à la génération suivante les marques des solutions adaptatives trouvées par la génération parentale. Cette liaison apporte une preuve de la reproduction hybride du système symbiotique qui bien que ne transmettant pas vraiment des lignées identiques de communautés bactériennes, assure cependant la transmission de lignées assurant la même fonction et en particulier la même fonction métabolique, assurant, ainsi, la transmission et la reformation des réseaux métaboliques similaires à chaque génération. Cette structuration en réseau est ce qui assure une approche développementale du système symbiotique. Ce qui compte à chaque génération c'est de reproduire les réseaux et les structures qui permettent de développer les capacités développementales, évolutionnaires et reproductives pour assurer la transmission des nouveautés adaptatives. Cette approche nous permet de considérer le système symbiotique comme un tout appelé holobionte dont la transmission et l'héritabilité sont loin d'être consensuelles mais qui présente, malgré tout, grâce à la perspective de structuration réciproque, des caractères de développement évolutionnaire bien spécifiques.

Au cours du reste du travail nous proposons de déterminer la qualité et le degré de structuration réciproque au cours de la symbiose bactérienne intestinale chez l'humain. Cette approche spécifique nous permettra d'établir une approche plus générale de la symbiose bactérienne.

[1] Pradeu T. (2016 a). *Op. cit.*

Partie III - Structuration réciproque

Chapitre 1 - Immunité symbiotique

Introduction

Les *Bacteroidetes* figurent parmi les espèces les plus fréquentes dans l'intestin humain. Ils sont présents à tous les niveaux du tube digestif malgré des conditions de milieu différentes d'une portion à l'autre. Le genre *Bacteroides* est le plus fréquent parmi les bactéries fécales [1]. Les *Bacteroides* sont capables de percevoir les modifications environnementales et de s'y adapter grâce à des systèmes de transductions spécifiques. Ces bactéries peuvent par la suite transmettre ces informations et moduler la fonction digestive par la modulation des gènes de l'hôte [2]. Ces bactéries représentent par excellence cette structuration réciproque au cours de la symbiose, par l'établissement des réseaux métaboliques, et que nous avons présentée au cours du chapitre précédent. Le *Bacteroides fragilis*, en particulier, présente une grande adaptabilité aux modifications environnementales, et il est capable d'utiliser une grande variété de polysaccharides pour transmettre des informations modulant l'activité intestinale de l'hôte de manière adaptative.

Chiu et Eberl proposent une approche immunologique de la structuration où le microbiote structure immunologiquement l'organisme hôte et détermine son individualité[3]. Le modèle proposé est basé sur « une théorie de l'équilibre immunitaire »[4]. L'équilibre est déterminé par l'autorégulation des différentes réponses immunitaires, en fonction des contextes de survenue. Il s'agit d'une théorie qui s'appuie sur « la théorie de la discontinuité »[5], qui permet d'assimiler à l'organisme les entités qui produisent des réponses immunitaires continues et modérées[6]. Sont considérées comme bactéries structurantes, les

[1] Thomas F. *et al*. (2011). Environmental and gut bacteroidetes: the food connection.
[2] Wexler H.M. (2007). *Op. cit.*
[3] Chiu L. et Eberl G. (2016). *Op. cit*.
[4] Théorie de l'équilibre immunitaire : le système immunitaire est dans un état d'équilibre dynamique entre quatre types de réponses immunes régulées par le milieu interne de l'organisme et son environnement microbien. Le déséquilibre immunitaire conduit aux états de tolérance, d'immunité défensive et de pathologie inflammatoire (Eberl G. (2016). Immunity by equilibrium.)
[5] Théorie de la discontinuité : le système immunitaire répond à une rupture de la continuité antigénique : c'est une réaction aux changements soudains des motifs antigéniques, différents de ceux avec lesquels le système interagit en continu (Pradeu T. et Vivier E. (2016) *Op. cit.*). En 2009, Pradeu avait présenté « la théorie de la continuité » selon laquelle la réponse immunitaire effectrice est déclenchée par une discontinuité antigénique forte. Selon cette théorie, les bactéries symbiotiques présentent des interactions continues et modérées avec le système immunitaire et sont considérées comme une partie de l'organisme hôte (Pradeu T. (2009). *Op. cit.*)
[6] Pradeu T. (2009). *Op. cit.* ; Pradeu T. et Vivier E. (2016). *Op. cit*.

bactéries qui déclenchent des réponses immunitaires continues et de moyenne intensité. Ces bactéries sont incluses et intégrées, grâce à leur immunogénicité, à l'organisme hôte et contribuent aux réseaux, fonctions et processus métaboliques de l'hôte[1]. La structuration immunitaire permet une individuation indépendante de l'individuation évolutionnaire ou métabolique : elle permet d'identifier des bactéries par les interactions immunitaires avec l'hôte et, donc, de tenir compte des bactéries qui sont présentes chez l'organisme hôte accidentellement ou de manière fortuite, ou qui se retrouvent associées sans avoir forcément d'interaction métabolique directe avec l'hôte.

Le *Bacteroides fragilis* répond bien à la structuration immunitaire et au développement de la capacité immunitaire de l'organisme hôte grâce à une capsule de polysaccharides qui lui permet de participer à l'activation de l'immunité de l'hôte prévenant ainsi la colonisation du système digestif par les pathogènes. Cependant, et malgré son implication dans le développement du système immunitaire de l'hôte, dans certains cas, cette capsule de polysaccharides peut être responsable de la formation d'abcès, de septicémie, d'endocardites et d'abcès cérébraux[2]. Cette bactérie symbiotique, en dépit de son rôle majeur dans la maturation du système immunitaire, est dotée d'un potentiel de nuisance qui en fait la seule bactérie capable de provoquer un abcès par elle-même[3]. Peut-on réellement accepter l'intégration de cette bactérie à l'hôte ?

Qu'en est-il du reste du microbiote ? Aux dernières estimations, $3{,}8.10^{13}$ bactéries ont établi une niche stable dans l'intestin[4]. On parle en général de « tolérance de l'hôte » envers ces bactéries. Mais cette caractérisation est faible. Il ne s'agit pas seulement d'un non rejet. Le phénomène est plus complexe qu'il ne paraît de prime abord. Les bactéries interagissent avec l'organisme hôte et échangent substrats, signaux et métabolites. Les bactéries sont des agents d'homéostasie de l'organisme hôte et servent d'intermédiaire permettant de moduler et d'adapter la réponse métabolique de l'hôte aux variations environnementales. Par la structuration réciproque, les bactéries symbiotiques participent activement à l'évolution développementale de l'holobionte y compris le développement du système immunitaire de l'hôte.

Comment s'étend la structuration métabolique jusqu'au système immunitaire ? Que devient la tolérance immunitaire? Peut-on considérer les bactéries symbiotiques dans

[1] Chiu L. et Eberl G. (2016). *Op. cit.*
[2] Wexler H.M. (2007). *Op. cit.*
[3] Sears C. (2012). In celebration of Sydney M. Finegold, MD: bacteroides fragilis in the colon: the good & the bad.
[4] Sender R. *et al*. (2016). *Op. cit.*

l'organisme hôte au même titre que les cellules natives?

A partir de la présentation de l'immuno-métabolisme nous établissons l'intrication évolutionnaire de la nutrition et de l'immunité et nous présentons les mécanismes de la tolérance immunitaire. Cette approche nous permet de présenter notre perspective de l'immunité symbiotique et clarifier la relation immunitaire du microbiote avec le soi. Nous terminons le chapitre par la proposition d'une approche cognitive de l'immunité.

1. 1. Immunité et nutrition : une origine commune

1. 1. 1. Immuno-métabolisme

L'intestin est un organe qui incorpore des éléments prélevés de l'environnement pour assurer la croissance, le développement et la pérennité de l'organisme. La muqueuse intestinale doit répondre au dilemme entre absorber et assimiler les nutriments nécessaires à l'homéostasie de l'organisme et en même temps rejeter les toxines et pathogènes qui encombrent l'intestin. Cet étranger, amené par l'alimentation, doit être dégradé, désintégré et transformé en éléments neutres qui pourront traverser les parois cellulaires et passer dans le sang sans déclencher de réaction inflammatoire, puis être assimilé par les cellules de l'organisme, qui l'utiliseront pour leur propre métabolisme.

L'étranger que forment les communautés bactériennes mutualistes dans l'intestin, participe également à la construction de l'organisme hôte et à la conservation de son intégrité. Les bactéries intestinales résistent à la digestion du tube digestif haut et atteignent le colon en gardant leurs caractéristiques antigéniques et leurs capacités métaboliques. Elles s'établissent dans la lumière intestinale sans pour autant la dépasser. Elles y restent limitées par le réseau interactif[1], constitué des cellules de l'épithélium et du chorion, qui contrôle et compartimente les interactions du microbiote bactérien avec l'hôte[2]. Ce confinement au niveau de la lumière n'empêche aucunement les échanges des bactéries avec le reste de l'organisme ni leurs interactions avec le système immunitaire. Le dialogue du microbiote avec le reste de l'organisme se fait, essentiellement, grâce à l'échange métabolique.

Les bactéries symbiotiques produisent trois types de métabolites : des métabolites dérivés à partir des composés alimentaires, des métabolites produits à partir du métabolisme de l'hôte, et des métabolites produits *de novo*. Tous ces métabolites participent activement au

[1] Les interactions du microbiote avec la muqueuse intestinale sont détaillées dans l'Annexe.
[2] Belkaid Y. et Naik S. (2013). Compartmentalized and systemic control of tissue immunity by commensals.

métabolisme général de l'hôte et sont impliqués dans le maintien de son homéostasie. En fonction des sites concernés, les métabolites bactériens peuvent être directement utilisés par les cellules de l'hôte ou servir d'intermédiaire dans des voies de signalement ou de processus développementaux plus complexes. Cette structuration développementale par les réseaux métaboliques est modulée en fonction des sollicitations et des conditions environnementales. Cette modulation assure l'adaptation de l'interaction symbiotique et le maintien de l'holobionte.

Les cellules épithéliales coliques sont les premières cellules concernées par l'apport métabolique bactérien puisque le butyrate, produit de la fermentation bactérienne des fibres non digestibles, sert de principal apport énergétique pour l'entérocyte. Mais depuis quelques années, il est de plus en plus évident que les métabolites bactériens contribuent, de manière importante, aux voies métaboliques et à la bioénergétique des cellules immunitaires. Certains métabolites sont responsables de la reprogrammation du profil métabolique des cellules immunitaires aboutissant à l'initiation, l'amplification ou l'atténuation des programmes de signalement immunitaires[1]. D'une manière générale, les cellules immunitaires subissent des modifications métaboliques lors de leur activation. Les voies métaboliques principales contribuent à la bioénergétique des cellules pour générer des réserves adaptées à la survie et à la production d'intermédiaires permettant la croissance et la prolifération cellulaire. Les voies métaboliques auxiliaires sont également impliquées dans les processus immunitaires conférant aux cellules une flexibilité métabolique permettant la plasticité et l'adaptabilité fonctionnelles nécessaires aux réponses ciblées sur les plans de l'énergie et de la synthèse[2].

Le profil métabolique des cellules immunitaires dépend du type de cellules, de leur emplacement, de leur environnement et du type de stimulus déclenchant l'activation. La modification métabolique correspond aux besoins spécifiques de la réponse immunitaire[3]. A titre d'exemple, le catabolisme est lié au phénotype tolérogène des cellules dendritiques, alors que l'anabolisme est en rapport avec un profil immunogène des mêmes cellules[4].

Au cours de la symbiose, les métabolites dérivés du microbiote et de son fonctionnement dans l'organisme hôte produisent une action anti-inflammatoire générale avec

[1] O'Neill L.A. *et al*. (2016). *Op. cit.* ; Cerliani J.P. *et al*. (2017). *Op. cit.* ; Postler T.S. et Ghosh S. (2017). *Op. cit.*
[2] O'Neill L.A. *et al*. (2016). *Op. cit.* ; Puleston D.J. *et al*. (2017). Ancillary Activity: Beyond Core Metabolism in Immune Cells.
[3] Stienstra R. *et al*. (2017). Specific and Complex Reprogramming of Cellular Metabolism in Myeloid Cells during Innate Immune Responses.
[4] O'Neill L.A. et Pearce E.J. (2016). Immunometabolism governs dendritic cell and macrophage function.

un effet protecteur de la muqueuse intestinale par un renforcement de l'intégrité et de la fonction barrière de l'épithélium intestinal, une promotion de la différenciation et de l'expression des profils tolérogènes et une inhibition des profils pro-inflammatoires des différentes cellules impliquées. Toute la muqueuse intestinale est concernée, aussi bien les cellules épithéliales dont les entérocytes et les cellules mucipares, que les cellules immunitaires, aussi bien des lignées myéloïdes, comme les cellules dendritiques et les macrophages, que les cellules lymphocytaires B et T[1].

Au delà de la promotion de la tolérance immunitaire par le microbiote, sur laquelle nous reviendrons plus tard, il est important, dans l'immédiat, de préciser cette intrication bien particulière de l'immunité et de la nutrition par l'intermédiaire du métabolisme.

Toutes les cellules de la muqueuse intestinale, aussi bien immunitaires que digestives, répondent à la variation des métabolites dans la lumière contribuant, chacune à sa manière, au renforcement de l'intégrité de l'organisme. En d'autres termes, toutes les cellules de la muqueuse intestinale perçoivent les variations environnementales et en particulier nutritionnelles et y répondent. Par ailleurs, la réponse des cellules immunitaires à des signaux métaboliques, indépendants de la voie classique de reconnaissance de pathogènes,[2] laisse suggérer que les cellules immunitaires perçoivent et répondent aux variations environnementales pour assurer des fonctions plus générales que la protection de l'intégrité de l'organisme.

La muqueuse intestinale joue à la fois un rôle de nutrition et de surveillance. Toutes les cellules de la muqueuse sont impliquées dans l'échantillonnage, l'analyse et la détermination de ce qui circule dans la lumière intestinale. A première vue, il existe une spécialisation et un partage des tâches entre les différents types cellulaires de la muqueuse, distinguant l'assimilation nutritive et la protection immunitaire. Mais ceci n'est valable que dans les états physiologiques. Dès qu'il y a une perturbation de l'une des deux fonctions de la

[1] Postler T.S. et Ghosh S. (2017). *Op. cit.*

[2] PRR-MAMP : Récepteur de Reconnaissance de Patterns sur les cellules de l'immunité innée, qui se lie aux Patterns Moléculaires Associés aux Microbes ce qui permet d'identifier les Microbes comme tels et de déclencher une réponse immunitaire. Voir Annexe Microbiote : Interaction immunitaire.
Nous optons d'emblée, à l'instar d'Eberl, d'appeler ces récepteurs par récepteurs de reconnaissance de patterns microbiens (MAMP) et non pas de patterns pathogènes (PAMP) pour éviter de limiter la fonction du système immunitaire à la distinction entre pathogène ou pas (Eberl G. (2010). *Op. cit.* ; Eberl G. et Boneca I.G. (2010). Bacteria and MAMP-induced morphogenesis of the immune system.)
Nous montrerons par la suite que les motifs bactériens sont les mêmes en cas de pathogénie ou de mutualisme, mais ce qui change est le comportement et le caractère invasif de la bactérie.

muqueuse intestinale, à savoir, nutrition ou immunologie, les choses paraissent bien plus complexes et plus intriquées[1].

Prenons le cas de l'entérocyte. Sa principale fonction est l'assimilation des nutriments. Mais en cas de déficit immunitaire, l'entérocyte active une voie de réponse immunitaire innée en exprimant des gènes liés à l'interféron, et ce aux dépens de l'absorption et du stockage des lipides. Il s'avère que les deux réseaux géniques protecteur et nutritionnel sont interconnectés et s'expriment inversement dans l'entérocyte[2]. De manière similaire, en cas de dénutrition, le macrophage de la muqueuse s'active et stocke des vésicules lipidiques qu'il utilisera pour fournir de l'énergie par autophagie[3]. Mais la relation entre la nutrition et l'immunité dépasse l'apport d'éléments de valeur nutritionnelle ou calorique déterminée, et influence le fonctionnement même de l'intestin : la dénutrition ainsi que la nutrition parentérale exclusive (par perfusion) sont toutes deux responsables d'une atrophie muqueuse avec une réduction du nombre d'entérocytes et un relâchement des jonctions serrées des cellules épithéliales, mais elles sont également responsables d'un impact négatif sur le système immunitaire inné par l'activation des macrophages induisant la production de cytokines inflammatoires, et également sur le système immunitaire adaptatif par une altération de l'équilibre lymphocytaire provoquant une production de cytokines inflammatoires et une réduction de la production des IgA, avec des conséquences pathologiques telles qu'une prolifération bactérienne, une adhésion à la muqueuse et une translocation[4]. Les deux types cellulaires sont maintenus, non pas par l'apport nutritionnel qualitatif ou quantitatif à l'organisme en général, mais ils sont maintenus par le contact alimentaire réel, c'est à dire par le contact des cellules avec les aliments et les nutriments qui en découlent. Les cellules de la muqueuse digestive ont besoin d'être au contact des aliments pour pouvoir assurer leurs fonctions à la fois nutritionnelles et protectrices. Les aliments présentent des informations qui permettent de maintenir l'état trophique de la muqueuse ce qui assure l'intégrité de l'organisme et son homéostasie.

[1] Les deux types cellulaires, digestif et immunitaire, assurent les mêmes fonctions mais de manière inversée. Les cellules digestives assurent l'immunité lorsque les cellules immunitaires sont défaillantes et inversement les cellules immunitaires assurent la nutrition lorsque les cellules digestives sont défaillantes.
[2] Shulzhenko N. *et al*. (2011). Crosstalk between B lymphocytes, microbiota and the intestinal epithelium governs immunity versus metabolism in the gut.
[3] Dias F.F. *et al*. (2014). The intriguing ultrastructure of lipid body organelles within activated macrophages.
[4]. Jabbar A. *et al*. (2003). Gut immunology and the differential response to feeding and starvation.

1. 1. 2. Nutrition ou immunologie : Burnet avant-gardiste ?

Ce lien entre l'immunité et l'alimentation a été évoqué par Burnet[1] dès 1940. A l'époque de la seconde guerre mondiale, son souci a été d'expliquer la pathologie infectieuse pour pouvoir endiguer les épidémies et les infections postopératoires. Il est parti du constat que pour survivre, un être vivant doit manger et ne pas être mangé. Il s'est intéressé au moyen qu'ont les organismes d'identifier ce qui ne leur appartient pas et ce, même s'il possède une structure chimique identique à la leur. Ce qui importe est comment identifier le non-soi pour le dégrader et s'en nourrir. Il situe le non-soi dans ce qu'il est possible de digérer et dégrader comme nutriments. Il identifie la pathologie infectieuse comme une sorte de prédation. Le but est la recherche de la nourriture. Il s'agit d'un combat pour l'existence entre deux protagonistes. Si l'issue est en faveur de la proie, alors il s'agit d'une infection et si elle est en faveur du prédateur alors c'est une digestion. Dans ces cas, la tolérance est décrite comme une sorte d'équilibre entre les forces mises en jeu dans le conflit entre les deux protagonistes, une sorte d'équivalence qui leur permet à tous deux de pouvoir se nourrir sans se détruire mutuellement. Il émet, cependant, l'idée que pour en savoir plus sur la défense contre l'invasion microbienne, il faudrait étudier en même temps l'évolution et le développement des processus digestifs. Il poursuit son idée en faisant le lien avec la proposition de Metchnikoff dans les années 1880s[2] et en précisant que la cellule la « plus intéressante est la cellule ambulante ressemblant à l'amibe » qui se meut à la base des cellules nutritives chez l'éponge et capte les aliments et les microorganismes qui dépassent l'épithélium, jouant le rôle d'éboueur, et que Metchnikoff a qualifiée de phagocyte[3]. Burnet a même poursuivi son analyse chez des organismes plus complexes à structures plus spécialisées, situant les phagocytes au niveau de la couche du mésoderme entre les deux couches primaires[4], l'endoderme s'étant spécialisé dans la nutrition. Le problème est que, par manque de preuves scientifiques, Burnet n'a pas vraiment continué ses recherches dans ce sens, sans pour autant les oublier comme nous le verrons plus loin. Le fait est que l'évolution de l'antibiothérapie et les progrès des techniques chirurgicales ont amené de nouveaux challenges immunitaires : Le problème n'est plus le traitement des infections mais la réussite des greffes chirurgicales. L'intérêt de Burnet est passé de la reconnaissance du non-soi pour l'alimentation au rejet du

[1] Burnet F.M. (1953). *Op. cit*.
[2] Revue de la théorie de la phagocytose de Metchnikoff par Tauber (Tauber A.I. (2003). Metchnikoff and the phagocytosis theory.
[3] Burnet F.M. (1953). *Op. cit.*
[4] Ectoderme, mésoderme, endoderme : voir I-3. Le chapitre Caractériser la relation symbiotique.

non-soi lors de la greffe chirurgicale. Il est passé de la recherche d'un moyen de reconnaissance à visée nutritionnelle à un moyen de reconnaissance pour conserver ou protéger une intégrité interne. On passe d'une reconnaissance d'un étranger pour la survie, à une défense contre un envahisseur étranger qu'il soit infection ou greffon.

Burnet abandonne la piste nutritive de l'immunité et la tolérance à l'infection pour se consacrer à la recherche de ce qui détermine la tolérance d'un organisme envers ses propres constituants. Il essaie de trouver ce qui détermine le soi du non-soi à partir de la théorie sélective de l'expansion clonale, ce qui le conduit à s'intéresser essentiellement à ce qui déclenche une réaction effectrice en fin de réponse, et non plus à ce qui, au départ, déclenche une réponse immunitaire, qu'elle soit effectrice ou pas. Ceci le 'limite' à la réponse anticorps et leur production suite à une stimulation antigénique, mais le conduira au prix Nobel. Ce qui est paradoxalement intéressant est que, vingt ans après la piste infectieuse, il montre, au cours de la lecture présentée au Nobel, qu'il n'a pas totalement abandonné la piste d'un processus de reconnaissance évolutionnaire dépendant des processus de différenciation et de morphogenèse. Une fois encore le peu d'éléments et de preuves scientifiques pour étayer ces spéculations risque les faire paraître absurdes[1].

Mais il y revient en 1968[2], en dotant la muqueuse digestive des mammifères d'un rôle dans ce qui semble être une tolérance périphérique, à l'image de ce qui se passe dans la bourse de Fabricius chez les oiseaux. Il lie la reconnaissance de l'étranger à l'alimentation des protozoaires et situe un système immunitaire périphérique au niveau du GALT[3] permettant de différencier des cellules souches en des cellules immunitaires auxquelles la cellule dendritique phagocytaire présentera des antigènes. Toujours par faute de preuves et par peur de ne pas être pris au sérieux par ses pairs, il n'ira pas plus loin.

Près de cinquante ans après, les avancées de la biologie moléculaire et les résultats évolutionnaires des biologies comparées confirment l'origine commune, l'intrication et la complémentarité des fonctions immunitaire et nutritive au niveau de la muqueuse digestive. Pour comprendre cette intrication et cette complémentarité entre les différents types cellulaires de la muqueuse intestinale, nous proposons une piste évolutionnaire en remontant au tube digestif primitif et même à la première cellule phagocytaire pour déterminer comment et jusqu'à quel point les fonctions nutritive et immunitaire se sont-elles distinguées. Nous

[1] Burnet F.M. (1961). Immunological recognition of self.
[2] Burnet F.M. (1968). Evolution of the immune process in vertebrates.
[3] GALT : tissu lymphoïde associé à la muqueuse digestive. Voir I-3. Le chapitre Caractériser la relation symbiotique et Annexe Microbiote : interaction immunitaire.

proposons de présenter une évolution comparée des interactions avec les bactéries en suivant la piste de la phagocytose et de la formation de l'appareil digestif tout en remontant l'échelle des vivants à partir des protozoaires et passant par les invertébrés pour établir un lien permettant de comprendre l'évolution de l'immunité et de la relation symbiotique.

1. 1. 3. Immunité : une digestion particulière

1. 1. 3. 1. Evolution comparée : l'immunité a une origine digestive

1. 1. 3. 1. 1. Protozoaires : origine phagocytaire de l'immunité

Dès la fin du 19ème siècle, Metchnikoff avait identifié le phagocyte comme étant une cellule dont la fonction phagocytaire, initialement nutritionnelle, a évolué, avec la vie multicellulaire et la spécialisation cellulaire, vers la défense et le maintien de l'intégrité de l'organisme[1]. Nous gardons l'exemple de l'amibe pour montrer que l'immunité et la digestion forment une même fonction chez les protistes. En effet, les amibes et les cellules phagocytaires des mammifères utilisent des outils basiques et des stratégies phagocytaires inventées par les premiers protozoaires[2]. Considérée comme le pionnier du fonctionnement du cytosquelette à l'actine dans le processus phagocytaire, l'amibe passe sa vie à ingérer, tuer et digérer. Les voies de l'endocytose et de la phagocytose de l'amibe présentent des similarités avec celles des cellules des mammifères. Les bactéries sont tuées en intracellulaire par la production d'hydrolases lysosomales délivrées aux phagolysosomes[3] contenant les bactéries. L'amibe a développé des stratégies bactéricides très efficaces et spécifiquement adaptées à différents types bactériens[4].

Une véritable course à l'armement s'est établie entre les protistes prédateurs et leurs proies bactériennes. Le problème des bactéries est d'être doublement convoitées : les protistes d'un côté et les phages de l'autre. Pour pouvoir maintenir leur infection dans la bactérie, les phages ont développé la lysogénie[5]. Par une sorte de compromis, le matériel génétique des phages est devenu un avantage permettant à certaines bactéries de contrer la prédation en résistant à la digestion des protistes. Ce moyen de résistance à la prédation serait devenu un atout invasif bactérien permettant de survivre dans les cellules phagocytaires des organismes

[1] Tauber A.I. (2003). *Op. cit.*
[2] Cosson P. et Soldati T. (2008). Eat, kill or die: when amoeba meets bacteria.
[3] Lysosome : organite cellulaire responsable de la digestion intracellulaire.
[4] *Ibid.*
[5] Voir I- 1.1.3 La collaboration des bactéries avec les virus au chapitre Localiser la symbiose.

pluricellulaires[1]. Les similarités entre la défense anti-prédateur et la défense anti-phagocyte suggèrent un lien causal entre le combat pour la survie et la pathogénicité[2]. La pathogénie aurait évolué en réponse à des pressions de sélection dont la prédation. La phagocytose serait devenue un moyen de protection des eucaryotes contre les infections. C'est le cas des amœbocytes qui patrouillent dans le corps de l'éponge depuis le Précambrien à la recherche de microbes[3].

Certains protistes, au lieu de digérer les bactéries, les gardent comme « esclaves métaboliques » et profitent de leurs produits[4]. D'ailleurs, certains éléments génétiques mobiles portés par les phages peuvent permettre à un symbionte bactérien des avantages qui vont s'étendre à l'hôte eucaryote et ne sont pas forcément porteurs de caractère délétère pour l'hôte[5].

Cette coévolution des protistes avec leurs endosymbiontes a probablement permis l'acquisition du matériel génétique impliqué dans le fonctionnement immunitaire. En effet, de nombreuses homologies existent entre les composants des réseaux protéiques immunitaires et apoptotiques des eucaryotes avec des composants de réseaux protéiques bactériens[6]. Les homologues bactériens, de fonctions inconnues, se rassemblent sous forme de protéines semblables à celles qui leur correspondent chez les eucaryotes. La comparaison des différents réseaux protéiques montre que les animaux, les plantes et les champignons ont, tous, développé leurs réseaux à partir de précurseurs bactériens. Il semblerait que les eucaryotes aient acquis l'ancêtre de leur réseau immunitaire par transfert latéral de gènes à partir de leurs endosymbiontes. Un transfert initial serait survenu à partir de la mitochondrie puisque les réseaux des eucaryotes unicellulaires se rapprochent de ceux des α-protéobactéries, les ancêtres présumés des mitochondries. Un transfert additionnel concernant les plantes serait survenu à partir des chloroplastes, en raison du rapprochement avec les cyanobactéries unicellulaires. La racine commune de l'immunité innée des animaux et des plantes, retrouvée chez les procaryotes, laisse supposer que l'ancêtre commun de ces réseaux était déjà impliqué

[1] Brüssow H. (2007). *Op. cit.*
[2] Erken M. *et al*. (2013). The rise of pathogens: predation as a factor driving the evolution of human pathogens in the environment.
[3] Brüssow H. (2007). *Op. cit.*
[4] *Ibid.*
[5] Moran N.A. et Sloan D.B. (2009). *Op. cit.*
[6] Dunin-Horkawicz S. *et al*. (2014). Prokaryotic ancestry of eukaryotic protein networks mediating innate immunity and apoptosis.

dans l'immunité et que le simple système trouvé chez les procaryotes assure encore la même fonction de nos jours[1].

Pour résumer, le premier protiste est une cellule phagocytaire qui se nourrit de bactéries. La bactérie a développé une résistance qui se traduit, dans certains cas, par une pathogénicité. Dans certains cas, une coadaptation et une coévolution entre le protiste et la bactérie ont pris le relai de la course à l'armement. Dans ce cadre, des transferts de gènes, de la bactérie devenue endosymbionte à l'eucaryote devenu hôte, ont permis le développement de réseaux protéiques impliqués dans l'immunité et l'apoptose. Cette évolution a continué chez les métazoaires.

Chez les métazoaires, la complexification des organismes a conduit à une évolution par spécialisation progressive des cellules digestives avec une séparation de plus en plus importante des rôles.

1. 1. 3. 1. 2. Multicellularité : contrôle des résidents bactériens

L'intestin est témoin de la continuité entre les deux rôles : il montre à la fois la conservation et la divergence entre les fonctions digestive et immune. La défense immunitaire innée et la digestion sont indifférenciées dans l'intestin primitif. Les enzymes produites pour la digestion ont également une fonction protectrice. D'ailleurs, une sous famille des β1,3 glucanases, ayant perdu son activité catalytique, est devenue un récepteur de reconnaissance de motifs[2]. De même, des récepteurs de reconnaissance du domaine du récepteur toll-interleukine-1 chez l'amibe, ainsi que son correspondant chez le *Cænorhabditis elegans,* possèdent des fonctions développementales, d'adhésion cellulaire et de défense[3]. Les récepteurs Toll-like, ou TLR, sont exprimés sur les hépatocytes, les cellules adipeuses et les cellules musculaires lisses, témoignant de l'implication des récepteurs dans des voies métaboliques systémiques[4]. Ces rôles doubles et cette fusion des fonctions remontent probablement aux contextes où les bactéries étaient la principale source nutritionnelle. Encore une fois, le rôle bactérivore est probablement à l'origine de l'évolution des animaux en raison de son potentiel dans l'acquisition de nouvelles fonctions grâce au transfert latéral de gènes. Les microbes qui réussissent à résister au processus digestif de l'hôte et qui contribuent à sa nutrition en produisant des métabolites ou en transformant des composés peuvent réduire les

[1] *Ibid*.
[2] Le fonctionnement des PRR et des TLR en particulier sera détaillé dans le paragraphe 3- Tolérance intestinale : 3-1- mécanismes moléculaires.
[3] Broderick N.A. (2015). *Op. cit.*
[4] Yiu J.H. *et al*. (2017). Interaction between gut microbiota and toll-like receptor: from immunity to metabolism.

demandes en microbe comme aliments directs. Les microbes peuvent persister dans le tube digestif et former des associations potentielles avec l'hôte. L'hôte dont le tube digestif présente des attributs capables de sélectionner les microbes digestifs, peut maintenir un microbiote qui sera sélectionné s'il permet un avantage. Le système immunitaire adaptatif a probablement permis une flexibilité plus importante et une diversité des microbes associés à l'intestin[1].

La complexification des organismes multicellulaires a transformé la course initiale à l'armement en une nouvelle stratégie de compromis entre les deux adversaires avec une mise en place d'une collaboration mutualiste dont l'un des buts est de renforcer les défenses mutuelles des désormais partenaires[2]. L'immunité innée semble avoir évolué dès les premiers métazoaires en réponse au besoin de contrôler les résidents microbiens bénéfiques plutôt que servir de défense contre des pathogènes invasifs[3]. Tout porte à croire que le système immunitaire a évolué d'une manière permettant la gestion et l'exploitation des microbes bénéfiques et l'élimination des dangereux. Le système immunitaire serait le « hardware »[4] du réseau de fonctionnement inter-espèces[5]. Les interactions des animaux avec leurs bactéries sont des aspects fondamentaux et des déterminants essentiels pour la biologie animale, et pour certains, les bactéries doivent même être considérées comme faisant partie du système immunitaire[6].

Le contrôle bactérien s'observe chez les *Cnidaria* dont la simple structure en double couche épithéliale semble assurer à la fois les fonctions sécrétoire et phagocytaire. Les cellules de l'épithélium endodermique ne contribuent pas seulement à la digestion et au prélèvement des aliments mais sont aussi capables de phagocyter et détruire les bactéries présentes dans la cavité gastrique. Les cellules glandulaires contribuent à l'immunité innée en produisant des peptides antimicrobiens[7]. La reconnaissance des bactéries se fait grâce à des récepteurs de type TLR, mais différents de ceux des vertébrés. Les signaux de transduction spécifiques des TLR, MyD88[8] et NFκB[9], sont également présents. Les réponses immunitaires par TLR sont anciennes et ont leur origine chez l'ancêtre des *Bilateria*. Les réactions

[1] Broderick N.A. (2015). *Op. cit.*
[2] Loker E.S. *et al*. (2004). Invertebrate immune systems–not homogeneous, not simple, not well understood.
[3] Bosch T.C. (2013). *Op. cit.*
[4] Cette perspective rejoint notre structuration symbiotique réciproque.
[5] Bosch T.C. (2014). Rethinking the role of immunity: lessons from Hydra.
[6] Bosch T .C. et McFall Ngai M.J. (2011). *Op.cit.* ; McFall Ngai M.J. *et al*. (2013). *Op. cit.*
[7] Augustin R. et Bosch T.C. (2010). Cnidarian immunity: a tale of two barriers. In *Invertebrate immunity.*
[8] MyD88 : protéine intracellulaire, transductrice du signal TLR.
[9] NFκB : facteur de transcription des cellules phagocytaires impliqué dans la réponse immunitaire et activé par les récepteurs TLR.

immunitaires se font contre la flagelline[1] et le LPS[2]. Les *Cnidaria* présentent une sorte de croisement entre les cellules souches régulatrices de l'hôte et la composition du microbiote, et une perturbation de l'une induit une reconstruction de l'autre[3]. Le rôle de la voie des TLR dans le contrôle du microbiote peut avoir pour origine les organismes multicellulaires précoces. Mais il semble surtout que la complexité soit une condition ancestrale. Les *Cnidaria* ont gardé des gènes perdus chez la drosophile et le *Cænorhabditis*. Les invertébrés évolués ont, plus récemment, développé une simplicité due à une perte importante de gènes. Le génome des *Cnidaria*, en plus de sa large proportion de gènes orphelins, comprend de nombreux gènes très importants pour le développement de traits clé des *Bilateria*[4].

1. 1. 3. 2. Intestin : spécialisation fonctionnelle

Les processus d'infection et d'acquisition des nutriments, non distinguables au cours des premiers stades chez les protozoaires, se sont progressivement séparés chez les métazoaires. Chez les premiers organismes multicellulaires, les cellules de l'endoderme prennent en charge la phagocytose tout en développant un système sophistiqué de reconnaissance et de contrôle bactérien assurant à la fois la nutrition et la protection de l'organisme. Par la suite, la différenciation, à partir de l'endoderme, de la nouvelle couche mésodermique, donne les cellules hématopoïétiques dont les précurseurs des monocytes phagocytaires. Les cellules épithéliales digestives sont désormais spécialisées dans l'absorption des nutriments solubles. Elles ont perdu une partie de leurs capacités phagocytaires et bactéricides.

L'épithélium intestinal, endodermique, a gardé la capacité d'endocytose des antigènes solubles qui passent de la lumière dans des vésicules contenant des CMH II (complexe majeur d'histo-compatibilité de type II) permettant la présentation du peptide et sa dissémination à partir de l'entérocyte. Ces vésicules présentent les mêmes caractéristiques que les exosomes[5] produits par les cellules dendritiques et les LB, et sont, de ce fait, appelées tolérosomes[6]. Ceci prouve la présence d'un système induisant la tolérance dans les conditions normales : les antigènes sont prélevés du contenu intestinal, assemblés avec les CMH II et chargés dans les

[1] Flagelline : protéine du flagelle de la bactérie.
[2] LPS : lipo-polysaccharide composant de la membrane des bactéries Gram négatif. Il est formé du Lipide A (endotoxine), d'un Core oligosacharide central et de l'Antigène O.
[3] Bosch T.C. (2013). *Op. cit.*
[4] Bosch T.C. (2014). *Op. cit.*
[5] Exosome : vésicule de transport cellulaire permettant l'expulsion ou le largage de particules intracellulaires en extracellulaire.
[6] Tolérosome : exosome produit par les cellules épithéliales.

tolérosomes des cellules épithéliales. Les tolérosomes, libérés par la face baso-latérale, entrent dans la circulation et sont captés par les cellules dendritiques des sinusoïdes hépatiques[1], lesquelles vont migrer vers les ganglions mésentériques cœliaques. Les tolérosomes peuvent être pris par les cellules endothéliales des sinusoïdes qui sont des cellules présentatrices d'antigène effectrices. Les bactéries symbiotiques du grêle sont impliquées dans ce type de tolérance en facilitant les prélèvements des antigènes et l'expression des CMH II par l'induction de la production d'interféron-γ et également en pourvoyant une charge régulière d'endotoxines au foie permettant de conditionner les cellules présentatrices d'antigène hépatiques[2]. La fonction immunitaire de l'entérocyte est toujours présente mais inhibée au profit de la fonction métabolique. En fait, l'épithélium intestinal répond aux bactéries et aux signaux inflammatoires en stimulant ses fonctions immunitaires mais en inhibant ses fonctions métaboliques[3].

Le mésoderme dérivant de l'endoderme a, quant à lui, donné naissance aux cellules hématopoïétiques et donc aux cellules phagocytaires chez les triploblastiques ou *Bilateria*. La comparaison de phagosomes[4] de différents organismes, distants sur l'échelle évolutionnaire, a permis la découverte d'un ancien noyau de protéines autour duquel la fonction immunitaire de cet organite s'est structurée[5]. Les propriétés fonctionnelles du phagosome sont apparues par remodelage des anciennes molécules, l'addition de nouveaux composants ainsi que la duplication des protéines existantes. Le phagosome s'est transformé à partir d'un compartiment phagotrophe en un organite totalement compétent pour la présentation des antigènes. La première duplication de gènes correspond à l'apparition de l'immunité innée et au règne des *Bilateria*, la seconde duplication coïncide avec l'émergence de l'immunité adaptative chez les *Euteleostomi*[6]. Le phagosome serait le maillon témoignant de la transformation de la digestion nutritive en processus de reconnaissance immunitaire aussi bien innée qu'adaptative.

Aujourd'hui, les phagocytes professionnels, se différenciant à partir du mésoderme, ont gardé les mêmes techniques et mécanismes que les premiers protistes prédateurs. Le

[1] Les sinusoïdes hépatiques sont des capillaires qui séparent les travées hépatocytaires. Ils ont un calibre irrégulier et des zones de discontinuité entre les cellules endothéliales.
[2] Karlsson M. *et al.* (2001). Tolerosomes" are produced by intestinal epithelial cells
[3] Shulzhenko N. *et al.* (2011). *Op. cit.*
[4] Phagosome : transporte les grosses particules phagocytées comme les bactéries vers le lysosome.
[5] Boulais J. *et al.* (2010). Molecular characterization of the evolution of phagosomes.
[6] *Ibid.*

macrophage garde des spécificités fonctionnelles des phagocytes primitifs, une sorte de protiste baladeur ou patrouilleur à l'image des amœbocytes dans l'éponge.

En revanche, les cellules dendritiques qui sont également des cellules phagocytaires, semblent avoir évolué d'une manière intermédiaire. Un fait particulier différencie les cellules dendritiques des macrophages de la *lamina propria*. Il s'agit de la capacité à phagocyter des cellules vivantes, sans les digérer, et à les garder en vie pendant quelques jours. Après la phagocytose, les bactéries ne peuvent être transportées aux ganglions mésentériques que par ce biais et elles y restent confinées sans pouvoir dépasser le relai ganglionnaire, ce qui permet d'éviter l'amorce du système immunitaire. Après l'ingestion des bactéries, les cellules dendritiques limitent leur activité phagocytaire[1] et entrent dans une phase de semi-maturation renforçant leur activité migratoire[2]. L'activité phagocytaire est significativement diminuée chez les cellules dendritiques matures, alors qu'elle est équivalente à celle des polynucléaires neutrophiles et des monocytes chez les cellules dendritiques immatures. L'étude de Nagl a prouvé l'absence de la machinerie caractéristique des phagocytes professionnels, nécessaire pour tuer leurs proies, chez les cellules dendritiques[3]. Bien qu'elles fassent partie des cellules phagocytaires, il semble que la principale fonction de ces cellules soit la présentation des antigènes. Cette fonction est l'apanage des cellules matures, les cellules dendritiques immatures jouent le rôle de sentinelle en étant capables d'internaliser les bactéries.

Cette évolution nous semble rappeler les stratégies d'évasion adoptées par certains pathogènes qui peuvent altérer la reconnaissance bactérienne par les récepteurs cellulaires, ou empêcher la phagocytose par l'encapsulation ou altérer la maturation cellulaire et empêcher l'activation des LT ou déclencher l'apoptose voire la nécroptose de la cellule dendritique[4].

Nous pensons que ces stratégies d'évasion des pathogènes sont à rapprocher des moyens utilisés par les bactéries symbiotiques pour modérer la réaction immunitaire des cellules dendritiques. Le pouvoir tolérogène de la cellule dendritique serait en réalité l'inversion du bénéfice du mécanisme d'évasion à la prédation, au profit de la cellule dendritique et de l'hôte. Ces mécanismes ne seraient plus des mécanismes grâce auxquels les pathogènes pourraient disséminer, mais des mécanismes tolérant des bactéries bénéfiques en

[1] Voir III-1.2.2 Mécanismes cellulaires : activation contrôlée au chapitre Immunité symbiotique.
[2] Corinti S. *et al*. (1999). Human dendritic cells very efficiently present a heterologous antigen expressed on the surface of recombinant gram-positive bacteria to CD4+ T lymphocytes.
[3] Nagl M. *et al*. (2002). Phagocytosis and killing of bacteria by professional phagocytes and dendritic cells.
[4] Bieber K. et Autenrieth S.E. (2015). Insights how monocytes and dendritic cells contribute and regulate immune defense against microbial pathogens. ; Rescigno M. (2015). Dendritic cell functions: Learning from microbial evasion strategies.

inhibant une réponse inflammatoire délétère à la fois pour l'hôte et pour ses partenaires bactériens. Les cellules dendritiques seraient porteuses de la trace évolutionnaire de la coadaptation et de la coévolution de l'hôte et de ses symbiontes. Les cellules dendritiques seraient des cellules mémoire des événements défensifs passés, offensifs ou inoffensifs, concernant l'espèce.

La question qui reste en suspend est la raison de l'apparition d'un système immunitaire adaptatif puisque le système immunitaire inné évolue également? Le système immunitaire adaptatif est un moyen que l'organisme hôte a développé pour contrer la perpétuelle diversification des mécanismes mis en œuvre par les bactéries pour échapper au système immunitaire inné. Il s'agit d'un moyen plus fin et plus précis pour s'opposer à des pathogènes de plus en plus sophistiqués. Muraille propose l'hypothèse de « la génération de la diversité individuelle » dont le but est de générer des réponses immunitaires variables difficiles à pirater[1]. Il s'agit de permettre une réponse différente en intensité et en efficacité chez des individus d'une même population : certains pourront éliminer le pathogène et développer une résistance et une mémoire contre l'agent, tandis que d'autres ayant eu une réponse de moindre intensité développent une tolérance et une adaptation. Cette variabilité de la réponse immunitaire développe une sorte de spécialisation des différents individus de la population et une coopération entre les différents rôles en cas d'épidémie : la mémoire, la résistance, l'acquisition de nouveaux gènes, le tout conduisant à une forme de protection contre la colonisation.

1. 2. Tolérance intestinale : Mécanismes et explications évolutionnaires

Le système digestif doit faire face à la difficulté d'assimiler les antigènes étrangers alimentaires et se défendre contre les bactéries nuisibles sans pour autant provoquer de lésions tissulaires sévères ou dommageables pour la fonction intestinale. Il s'agit d'un contrôle délicat qui doit permettre une immunité (protection) tout en limitant l'immuno-pathologie (lésions provoquées par la réaction inflammatoire). Le système immunitaire doit, en plus, veiller à l'adaptation de sa réponse à la rencontre immunogène. Une réaction disproportionnée

[1] Muraille E. (2014). Generation of individual diversity: a too neglected fundamental property of adaptive immune system.

ou un état d'alerte immunitaire intense peut déclencher des pathologies allergiques, alimentaires ou auto-immunes[1].

La tolérance est la traduction d'une réponse immunitaire modérée. C'est une absence de réaction inflammatoire lors d'une réponse immune. Le système immunitaire est activé mais la réponse effectrice est modérée ou inhibée. Ce n'est pas une non réactivité mais c'est une suppression active des réponses anti-inflammatoires aux antigènes rencontrés. La tolérance est le résultat des différents compromis établis par les cellules digestives suites à leurs expériences et leurs rencontres bactériennes au cours de l'évolution à la fois de l'espèce et de l'individu.

Dans le cas très particulier de l'intestin humain, ces compromis concernent à la fois l'immunité adaptative et l'immunité innée. Il s'agit d'une activation préférentielle des lymphocytes T régulateurs (LTrég) pourvoyeurs d'une réponse immunitaire modérée et sans réaction inflammatoire et ce, en conséquence d'une activation incomplète des cellules dendritiques présentatrices d'antigènes en raison d'une expression modulée des récepteurs de reconnaissance de motifs (patterns) microbiens ou PRR[2].

1. 2. 1. Mécanismes moléculaires : expression différenciée des récepteurs

Les récepteurs PRR, ont une expression spécifique aux tissus, aussi bien par leur localisation dans des compartiments cellulaires distincts, que par leur expression par des cellules spécialisées dans la détection des pathogènes[3].

L'origine microbienne des antigènes est établie par l'association physique entre un antigène et un MAMP[4] qui a déclenché le TLR. L'association physique est due à la cooccurrence de l'antigène et du MAMP dans la même particule. Il s'agit d'une co-délivrance d'un antigène et un TLR ligand au même phagosome ou endosome où les antigènes sont préférentiellement sélectionnés pour la présentation par CMH II. Cette co-reconnaissance ou reconnaissance associative explique pourquoi les antigènes immuno-dominants ont généralement l'activité MAMP et l'antigénicité incorporées dans la même molécule. C'est le

[1] Barnaba V. *et al*. (2012). The ambiguity in immunology.
[2] Voir Annexe Microbiote : interaction immunitaire.
[3] Iwasaki A. et Medzhitov R. (2010). Regulation of adaptive immunity by the innate immune system.
[4] Voir la note sur le choix de MAMP et non pas PAMP dans III-1.1.1.Immuno-métabolisme en début de chapitre.

cas de la flagelline et du LPS[1]. Donc pour qu'un antigène soit reconnu comme microbien il doit s'associer à un ligand TLR et activer le TLR concerné[2].

L'induction de la tolérance muqueuse commence dès le contact avec l'antigène. Les récepteurs cellulaires reconnaissent les motifs bactériens et déclenchent l'activation des cellules épithéliales ou la captation par les cellules phagocytaires. L'antigène passe de la lumière intestinale à la cellule dendritique résidant dans la *lamina propria* ou située à la base de la cellule M[3]. La nature de l'antigène guide son mode d'acquisition : les antigènes solubles peuvent diffuser à travers des pores inter-épithéliaux, d'autres passent à travers l'entérocyte soit par trancytose soit dans des exosomes associés au CMH II. Les matériels particuliers et les bactéries passent par trancytose à travers la cellule M[4].

Les TLR supposés reconnaître les MAMP bactériens sont sous exprimés au niveau intestinal[5]. Cette réduction des récepteurs au niveau apical de l'entérocyte (coté lumière intestinale) permet de limiter la réponse aux MAMP. Elle pourrait être expliquée par l'incapacité à discriminer entre un pathogène et un commensal en absence d'invasion cellulaire ou autres signes de pathogénicité. Les ligands TLR microbiens ne sont pas spécifiques des pathogènes mais communs à tous les microbes d'une même classe. Le système immunitaire réagit à tous les microbes de la même manière. Vu la concentration de la lumière en bactéries, déclencher une réponse immunitaire massive aura une conséquence délétère sur l'hôte. La protection de la muqueuse des réactions inflammatoires inappropriées se fait en réservant les réponses effectrices aux bactéries invasives qui ne manqueront pas d'activer des signaux d'alarme situés à des zones interdites aux microbes. Il en résulte une tolérance pour les bactéries de la lumière intestinale et même une tolérance croisée pour d'autres MAMP. Ceci est dû en partie à la réduction de la surface d'expression des TLR.

Parmi les récepteurs situés dans des zones interdites, il y a le TLR5 qui est exprimé essentiellement au niveau basolatéral de l'entérocyte. Ce récepteur reconnaît la flagelline portée par une bactérie ayant atteint le niveau basolatéral, donc en translocation, et donc

[1] Iwasaki A. et Medzhitov R. (2010). *Op. cit.*
[2] Exemple : l'antigène O du LPS est associé au lipide A ligand du TLR4.
[3] Cellule M : microfold cell. Voir Annexe Intestin : complexité muqueuse.
[4] Chistiakov D.A. *et al*. (2015). Intestinal mucosal tolerance and impact of gut microbiota to mucosal tolerance.
[5] Abreu M.T. *et al*. (2005). TLR signaling in the gut in health and disease. ; Srikanth C.V. et McCormick B.A. (2008). Interactions of the intestinal epithelium with the pathogen and the indigenous microbiota: a three-way crosstalk.
L'épithélium intestinal sain présente peu de TLR2 et TLR4 minimisant la reconnaissance des LPS des bactéries commensales, mais exprime des TLR5 ce qui permet de détecter les bactéries en translocation. TLR3, TLR7, TLR8 et TLR9 sont exprimés au niveau des endosomes intracellulaires, et reconnaissent des bactéries pathogènes responsables de brèches épithéliales.

pathogène. De même, NOD2 et TLR9 sont des récepteurs intracellulaires cytoplasmiques qui reconnaissent des bactéries pathogènes responsables de brèches épithéliales[1]. L'activation de ces récepteurs permet le recrutement de cellules inflammatoires et l'initiation d'une réponse immunitaire adaptée aux pathogènes.

Au niveau de la *lamina propria*, les macrophages présentent une faible expression des TLR2 et TLR4 dans les états quiescents et ne répondent pas ou faiblement au LPS[2]. Les cellules dendritiques de la muqueuse intestinale bien qu'exprimant un taux moindre de TLR comparé à celui exprimé par les cellules dendritiques sanguines, présentent les TLR3, TLR4 et TLR5[3]. L'expression régulée des TLR au niveau des macrophages et des cellules dendritiques du grêle contribue à l'homéostasie des tissus et prévient les désordres inflammatoires intestinaux.

En plus de reconnaître les MAMP, les TLR sont impliquées dans la réception de signaux endogènes générés pendant les lésions tissulaires : certains ligands sont des fragments de chromatine et des complexes ribonucléiques des cellules mortes, et d'autres sont des composants de la matrice cellulaire ou des protéines intracellulaires. Ces ligands provoquent, de manière physiologique, l'activation de cellules immunitaires et l'induction d'une réaction inflammatoire permettant la protection et la réparation des tissus[4]. D'autres, libérés par les cellules apoptotiques, émettent des signaux « trouve-moi » et « mange-moi », ces composants se lient à des récepteurs éboueurs (scavenger receptors) à la surface des cellules dendritiques et réduisent leur activité en supprimant la libération des cytokines inflammatoires. Il en résulte une induction d'une tolérance périphérique et une prévention de l'auto-immunité[5]. Cependant, lorsque la clairance des cellules apoptotiques est insuffisante on peut avoir une activation des TLR7 et TLR9 des cellules dendritiques ainsi que des LB aboutissant à des pathologies auto-immunes[6].

La détermination tolérogène de l'antigène se fait sur un faisceau de signaux émis par les différents récepteurs et cellules rencontrés. L'expression différentiée des TLR au niveau intestinal est responsable d'une activation régulée des cellules dendritiques en fonction du

[1] Abreu M.T. *et al*. (2005). *Op. cit.*
[2] Müller C. et Macpherson A.J. (2006). Layers of mutualism with commensal bacteria protect us from intestinal inflammation.
[3] Mann E.R. *et al*. (2015). Compartment-specific immunity in the human gut: properties and functions of dendritic cells in the colon versus the ileum.
[4] Iwasaki A. et Medzhitov R. (2010). *Op. cit.*
[5] Wang D. *et al.* (2015). Role of scavenger receptors in dendritic cell function.
[6] Iwasaki A. et Medzhitov R. (2010). *Op. cit.*

caractère invasif ou agressif de l'antigène et, par conséquent, une présentation adaptée aux lymphocytes concernés pour une réponse adéquate.

1. 2. 2. Mécanismes cellulaires : activation contrôlée

1. 2. 2. 1. Les cellules dendritiques : initiation de l'action tolérogène

Les cellules dendritiques de la muqueuse colique présentent des propriétés régulatrices secondaires à une adaptation évolutionnaire en réponse à la charge bactérienne plus importante dans le colon[1]. Comparées aux cellules dendritiques de l'iléon, les cellules coliques produisent moins de cytokines pro-inflammatoires, expriment plus de CCR7 (marqueur de rapatriement aux ganglions mésentériques), présentent une plus grande capacité aux prélèvements bactériens, génèrent plus de LTrég et expriment plus de récepteurs ILT3[2] à effet inhibiteur et tolérogène.

A l'état quiescent, les cellules dendritiques résidant dans la *lamina propria* sont des cellules sentinelles capables d'une endocytose en continu. Ce sont des cellules immatures. La stimulation des cellules dendritiques dépend du type d'antigène présenté. Certains antigènes induisent une maturation partielle ou semi-activation qui s'accompagne d'une expression des CMH II et d'une production d'IL-10[3] sans production de cytokines inflammatoires. Cette maturation partielle est nécessaire pour la migration vers les ganglions mésentériques où les cellules dendritiques présentent les antigènes et induisent la génération des LTrég. Deux types d'antigènes induisent la semi-activation des cellules dendritiques : A l'état physiologique, la capture des antigènes endogènes des cellules apoptotiques et leur présentation sur le CMH de la cellule dendritique s'accompagne d'un signal de co-stimulation (expression du récepteur B7) sans production de cytokine. De manière similaire, un antigène exogène capturé sans ou avec une faible activation des TLR de surface, sera présenté sur le CMH de la cellule dendritique associé à une expression de molécule de co-stimulation, sans production de cytokines[4]. Ces cellules dendritiques semi-matures, arrivées aux ganglions mésentériques, présentent les antigènes aux LTrég $CD4^{+}$IL-10, induisant une tolérance aussi bien pour les symbiontes que pour les cellules apoptotiques[5].

[1] Mann E.R. *et al*. (2015). *Op. cit.*
[2] ILT : Immunoglublin Like Transcript : récepteurs inhibiteurs des transcrits de type immunoglobuline.
[3] IL-10 : interleukine 10, cytokine à pouvoir anti-inflammatoire.
[4] Lutz M.B. et Schuler G. (2002). Immature, semi-mature and fully mature dendritic cells: which signals induce tolerance or immunity?
[5] Guermonprez P. *et al.* (2002). Antigen presentation and T cell stimulation by dendritic cells.

En revanche, un antigène exogène capturé après une forte activation des TLR de surface ou après une activation des TLR de la membrane basolatérale ou des TLR cytosoliques ou endosomiaux (en d'autres termes, un antigène présent dans des sites interdits) produit une activation complète de la cellule dendritique avec une forte expression à la fois des CMH II, des molécules de co-stimulation et des cytokines inflammatoires. En arrivant au niveau des ganglions mésentériques, cette cellule va déclencher une réaction immunogène et une réponse effectrice[1].

L'action tolérogène des cellules dendritiques ne se limite pas à l'induction directe de la différenciation des LTrég. Les cellules dendritiques participent également à la tolérance immunitaire par le biais de leur propre apoptose[2]. La maturation d'une cellule dendritique permet l'induction d'un signal autorisant une réponse immunitaire maximale mais ayant pour conséquence l'initiation de la mort cellulaire. L'apoptose des cellules dendritiques contrôle l'intensité de la réponse immunitaire en limitant la disponibilité des antigènes aux LT. La prise en charge des cellules dendritiques apoptotiques par de nouvelles cellules dendritiques immatures induit une différenciation des LT en LTrég et une réduction de la différenciation en LTh. Il est possible que les cellules dendritiques apoptotiques présentent des molécules signalant aux cellules dendritiques viables de devenir tolérogènes. Les défauts d'apoptose des cellules dendritiques peuvent occasionner des pathologies auto-immunes[3].

Les cellules dendritiques sont, en plus, capables de distinguer les antigènes provenant de différentes sources et les classer comme endogène et exogène. En effet, en cas de co-stimulation, les TLR contrôlent les ligands dérivés des produits phagocytés et séparent, dans des compartiments sous-cellulaires séparés, les peptides des complexes CMH II où les contenus des phagosomes dérivés des pathogènes microbiens sont préférentiellement présentés[4].

1. 2. 2. 2. Les cellules NK (Natural Killer) : complément de l'action tolérogène

Certaines équipes situent la tolérance au niveau des cellules NK (Natural Killer) en raison de leur capacité à reconnaître les CMH I ou II, distinguant ainsi ce qui peut être toléré

[1] Lutz M.B. et Schuler G. (2002). *Op. cit.*
[2] Kushwah R. et Hu J. (2010). Dendritic cell apoptosis: regulation of tolerance versus immunity.
[3] *Ibid.*
[4] Blander J.M. et Medzhitov R. (2006). Toll-dependent selection of microbial antigens for presentation by dendritic cells.

de ce qui ne peut pas l'être[1]. Le problème est que même si les cellules NK sont capables de présenter des antigènes comme les cellules dendritiques, voire même de détecter les pathogènes, elles ne peuvent activer les LT car elles ne peuvent produire les signaux de co-stimulation, ni produire de réponse effectrice par elles-mêmes sans co-stimulation par une cellule dendritique[2]. En fait, il y a un cross-talk entre les cellules dendritiques et les cellules NK, avec probablement une première activation des NK par les cellules dendritiques[3]. Mais par la suite, les cellules NK modulent également l'activité des cellules dendritiques en éliminant les plus immatures et en en activant certaines. Il s'agit d'une sorte d'activation réciproque débutant malgré tout par la production de l'IL-12 par les cellules dendritiques, qui va stimuler les cellules NK[4]. Les cellules dendritiques précèdent les cellules NK du point de vue fonctionnel mais, également et surtout, du point de vue évolutionnaire.

1. 2. 2. 3. Les lymphocytes T régulateurs : accomplissement de l'action tolérogène

L'activation des LTrég est initiée par la cellule dendritique qui présente l'antigène dans le ganglion mésentérique. Les cellules dendritiques, activées par la captation de l'antigène, migrent vers les ganglions mésentériques et induisent la production des LTrég qui n'interviennent qu'en fin de parcours.

La tolérance immunitaire est accomplie par les LTrég activés lors de leur rencontre avec l'antigène dans le ganglion mésentérique. Ces lymphocytes sécrètent des cytokines suppressives inhibant l'activation des LT effecteurs. Les LTrég intestinaux semblent être générés en continu dans le GALT grâce à une stimulation antigénique régulière qui contribue à leur maintien dans l'intestin. Dans les états quiescents et les conditions non inflammatoires, ils peuvent induire et maintenir une tolérance orale pour une longue période. Une proportion des LTrég, produits dans le colon, est spécifique des antigènes dérivant de la flore symbiotique. Ces lymphocytes permettent également de générer des IgA dirigées contre des antigènes spécifiques permettant de contrôler les relations entre l'hôte et les symbiontes

[1] Pradeu T. *et al*. (2013). The speed of change: towards a discontinuity theory of immunity? ; Vivier E. *et al*. (2011). Innate or adaptive immunity? The example of natural killer cells.
[2] Korneychuk N. (2014). Les cellules lymphoïdes innées contrôlent la réponse adaptative aux bactéries commensales intestinales. ; Della Chiesa M. *et al*. (2014). Human NK cell response to pathogens.
[3] Vivier E. *et al*. (2011). *Op. cit.* ; Walker J.A. *et al*. (2013). Innate lymphoid cells—how did we miss them?
[4] Ferlazzo G. et Morandi B. (2014). Cross-talks between natural killer cells and distinct subsets of dendritic cells. ; Bieber K. et Autenrieth S.E. (2015). *Op. cit.*

bactériens par différents mécanismes. Certains LTrég peuvent quitter le GALT et passer dans la circulation contribuant à une expansion systémique de la tolérance[1].

Les mécanismes moléculaires et cellulaires de tolérance traduisent le compromis fait entre la muqueuse intestinale et les bactéries : une cohabitation des lignées bactériennes hétérogènes dans la lumière intestinale sans invasion muqueuse ni prolifération bactérienne. Il s'agit de l'adaptation de la muqueuse intestinale par l'atténuation de la réponse aux bactéries de la lumière intestinale en limitant les récepteurs membranaires à, essentiellement, ceux susceptibles de détecter les bactéries invasives et, également, par la réduction de la capacité phagocytaire des cellules dendritiques de manière à les rendre capables de transmettre des informations sur les caractéristiques antigéniques bactériennes aux ganglions mésentériques.

Cette adaptation est liée à une reprogrammation du profil phénotypique des cellules immunitaires et une modification de leur expression génique par l'effet du microbiote[2].

1. 2. 3. Mécanismes épigénétiques : programmation tolérogène

Pendant la vie fœtale, le principal rôle des cellules phagocytaires est de participer au remodelage embryonnaire en éliminant les cellules apoptotiques. Cette phagocytose se fait sans réponse inflammatoire associée. Après la naissance[3], les cellules phagocytaires, font face à la colonisation muqueuse par les bactéries. Elles doivent pouvoir répondre aux signaux bactériens en exprimant des gènes d'inflammation pour pouvoir coordonner une immunité efficace[4].

A la période post-natale, il y a un intervalle de temps critique, une sorte de « fenêtre d'opportunité » [5], pendant laquelle le système immunitaire est permissif à une instruction microbienne. Pendant cette période les cellules immunitaires néonatales développent de manière préférentielle une tolérance à l'environnement et aux antigènes exposés. La colonisation microbienne de la muqueuse s'accompagne du développement, de l'expansion et

[1] Chistiakov D.A. *et al.* (2015). *Op. cit.* ; Kushwah R. et Hu. J. (2010). *Op. cit.* ; Abreu M.T. *et al.* (2005). *Op. cit.*
[2] Allan R.S. (2015). The epigenetic mechanisms that underlie health and disease.
[3] Le contact avec les bactéries maternelles commence dès la période fœtale. Voir III-1.2.4. Enseignement immunitaire transmissible (paragraphe suivant) et I-1.2.2. Acquisition du microbiote au chapitre Localiser la symbiose.
[4] Ganal S.C. *et al*. (2012). Priming of natural killer cells by nonmucosal mononuclear phagocytes requires instructive signals from commensal microbiota.
[5] Gensollen T. *et al*. (2016). How colonization by microbiota in early life shapes the immune system.

de l'éducation du système immunitaire témoignant de l'influence directe ou indirecte du microbiote sur la maturation immunitaire[1]

Lors de la rencontre avec les premières bactéries, une reprogrammation des circuits de transcription et du métabolisme des cellules immunitaires, et en particulier les macrophages et les cellules dendritiques, induit des réponses tolérogènes[2]. La reprogrammation épigénétique transcriptionnelle s'étend sur différentes régions du tractus digestif et dépasse l'intestin pour atteindre les cellules immunitaires du foie[3].

La reprogrammation de l'épigénétique de l'hôte par le microbiote permet d'adapter la réponse du système immunitaire inné après une première rencontre. Cette immunité « entraînée », réversible et non spécifique, résulte de la modification des programmes de transcription induisant des modifications fonctionnelles de la cellule immunitaire. L'adaptation se manifeste par l'expression de PRR distincts sur les macrophages et les cellules dendritiques menant à des réponses innées différentes et calibrées aux types particuliers de pathogènes[4]. Ces récepteurs reconnaissent et répondent aux structures dérivées des pathogènes, les MAMP, et de danger endogène, les DAMP (Danger Associated Molecular Pattern). Ils sont sous le contrôle de la reprogrammation épigénétique par le microbiote : les symbiontes bactériens, et en particulier le LPS bactérien, jouent sur l'induction et le maintien de la méthylation de l'ADN au niveau du gène qui code pour le TLR4 aussi bien dans les colonocytes que dans les cellules immunitaires innées, induisant une réduction de l'expression des TLR4, évitant ainsi une réaction inflammatoire excessive[5]. De plus les agonistes TLR ont le potentiel de reprogrammer les cellules souches hématopoïétiques et influencer leur identité à long terme : les récepteurs TLR2 et TLR4 sont exprimés sur les cellules souches hématopoïétiques. Leur stimulation permet le développement de macrophages et/ou de monocytes en absence de facteurs de croissance et de différenciation. En réponse à des MAMP, ces cellules prolifèrent et donnent, de manière préférentielle, des cellules dendritiques dont la nature dépend des pathogènes qui ont activé les TLR[6].

[1] *Ibid.*
[2] Ganal S.C. *et al*. (2012).*Op. cit.* ; Logie C. et Stunnenberg H.G. (2016). Epigenetic memory: a macrophage perspective. ; Thaiss C.A. *et al*. (2016). The microbiome and innate immunity
[3] *Ibid.*
[4] Netea M.G. *et al*. (2016). Trained immunity: a program of innate immune memory in health and disease.
[5] Mehta S. et Jeffrey K.L. (2015). Beyond receptors and signaling: epigenetic factors in the regulation of innate immunity. ; Thaiss C.A. *et al*. (2016). *Op. cit.* ; Woo V. et Alenghat T. (2017). Host–microbiota interactions: epigenomic regulation.
[6] Hamon M.A. et Quintin J. (2016). Innate immune memory in mammals.

La reprogrammation de la transcription des gènes intestinaux s'étend au delà de des gènes contrôlant les réponses immunitaires intestinales pour comprendre l'expression des gènes impliqués dans l'absorption et le processus des nutriments par l'hôte, les fonctions de barrière épithéliale, la motricité intestinale, l'angiogenèse et le métabolisme des xénobiotiques[1]. Le microbiote bactérien post-natal influence, également, la maturation de la muqueuse intestinale en modulant la micro-angiogenèse des villosités intestinales par le biais de l'activation des cellules de Paneth qui vont agir directement ou par l'intermédiaire de cellules mésenchymateuses[2].

Les métabolites bactériens, en particulier les AGCC mais également certains acides biliaires secondaires, sont directement impliqués dans la modulation et la modification de l'expression géniques des cellules immunitaires produisant des profils tolérogènes par l'inhibition de la production de cytokines pro-inflammatoires par les macrophages et les cellules dendritiques, l'inhibition de la maturation des cellules dendritiques et l'induction de la différenciation et de l'expression de LTrég [3].

La régulation des gènes spécifiques se produit au niveau de la chromatine et inclut la méthylation de l'ADN, les modifications de l'histone et un remodelage du nucléosome. Plus spécifiquement, le butyrate agit sur l'acétylation de l'histone en inhibant l'histone déacétylase ce qui diminue ainsi la production de cytokines pro-inflammatoires à partir des macrophages et cellules dendritiques de l'intestin et dirige l'expression de la lignée des LTrég [4]. Des modifications post-translation de l'histone contrôlent probablement, non seulement l'immunité innée, mais également les réponses de l'immunité adaptative durant le conflit pathogène. D'ailleurs, les signaux bactériens du microbiote maintiennent les gènes de réponse immunitaire dans un statut ouvert, de transcription active, permettant une réponse rapide et robuste[5].

Faisant le rapprochement avec les processus de mémorisation et les similarités entre le système immunitaire et le système neuroendocrine, Ottaviani [6] propose de considérer les mécanismes épigénétiques comme une alternative au rôle de la mémoire lymphocytaire, chez

[1] Thaiss C.A. *et al*. (2016). *Op. cit.*
[2] Stappenbeck T.S. *et al*. (2002). Developmental regulation of intestinal angiogenesis by indigenous microbes via Paneth cells.
[3] Postler T.S. et Gosh S. (2017). *Op. cit.* ; Minarrieta L. *et al*. (2016). *Op. cit*.
[4] Shapiro H. *et al*. (2014). The cross talk between microbiota and the immune system: metabolites take center stage. ; Woo V. et Alenghat T. (2017). *Op. cit*.
[5] Abt M.C. et Pamer E.G. (2014). Commensal bacteria mediated defenses against pathogens.
[6] Ottaviani E. (2015). Invertebrate immunological memory: could the epigenetic changes play the part of lymphocytes?

les invertébrés. Belkaid[1] décrit « une mémoire tissulaire » qui résulte des lésions tissulaires, à long terme. Ce sont des traces qui dépassent les réponses adaptatives et comprennent des altérations épigénétiques des cellules immunitaires innées et des cellules stromales, ainsi qu'une modification du réseau des cellules présentatrices d'antigènes. Cette mémoire tissulaire peut également résulter des modifications à long terme du microbiote. Logie et Stunnenberg parlent de mémoire épigénétique, une mémoire cellulaire permettant d'ajuster les réponses immunitaires à l'environnement et à sa variabilité[2].

L'adaptation des cellules immunitaires intestinales et en particulier dendritiques est porteuse des traces des rencontres passées avec les bactéries intestinales. Ces cellules sont, non seulement, capables de transmettre les expériences tissulaires aux autres cellules immunitaires, mais elles sont également impliquées dans la préparation maternelle du terrain fœtal au futur microbiote.

1. 2. 4. Enseignement immunitaire transmissible

Dans sa proposition du contrôle de la classe effectrice de l'immunité par le tissu concerné, Matzinger[3] met l'accent sur le rôle des cellules présentatrices de l'antigène dans la transmission d'un enseignement ou d'une éducation par le tissu dans lequel elles siègent lors d'une activation. Cette éducation vise à adapter la réponse immunitaire à la spécificité du tissu plutôt qu'au pathogène en cause, de manière à éviter des lésions inflammatoires massives et destructrices au niveau de certains sites particuliers comme l'œil, le cerveau et l'intestin. Cette éducation permet aux cellules immunitaires de réagir de manière progressive visant à contrôler l'infection avec le moins de dommage. Les cellules présentatrices d'antigène éduquées, et en particulier les cellules dendritiques, réagissent en premier. Elles transmettent les instructions tissulaires en migrant aux ganglions mésentériques. Elles induisent l'expression de molécule CCR9 de rapatriement des LT et la production de cytokines, suppriment les réponses Th1 et induisent la production d'IgA. Les cellules dendritiques sont remplacées par de nouvelles cellules dans la *lamina propria*. Si la réponse induite est insuffisante ou inefficace, la nouvelle vague de cellules dendritiques n'aura pas le temps d'être correctement éduquée et effectuera une réponse par défaut impliquant des LTh1 ou une réponse d'hypersensibilité retardée[4].

[1] Belkaid Y. et Naik S. (2013). *Op. cit.*
[2] Logie C. et Stunnenberg H.G. (2016). *Op. cit.*
[3] Matzinger P. et Kamala T. (2011). *Op. cit.*
[4] *Ibid.*

En associant la notion de « mémoire tissulaire » proposée par Belkaid et Naik concernant les conséquences morphologiques, cellulaires et épigénétiques de faits anciens, à la proposition de Matzinger concernant l'éducation des cellules par leurs tissus et la détermination des stimuli auxquels elles doivent répondre et comment répondre, nous pouvons concevoir un éventuel enseignement dont les cellules dendritiques seraient porteuses, un apprentissage évolutionnaire par une sorte de mémorisation des expériences passées.

Par ailleurs, les cellules dendritiques seraient directement impliquées dans la transmission d'une mémoire immunitaire maternelle[1]. Au cours de la grossesse, les cellules dendritiques maternelles semblent transmettre une éducation immunitaire au fœtus sous l'effet du microbiote intestinal : nous avons abordé, plus haut, la capacité des cellules dendritiques à contenir un nombre faible de bactéries vivantes pendant quelques jours. Cette capacité de retenir des bactéries semble impliquée, dès la vie intra-utérine, dans ce qui semble être une préparation maternelle du terrain fœtal et dans la probable « éducation » du système immunitaire du fœtus à un certain degré de tolérance vis à vis de certaines espèces bactériennes après la naissance. En effet, il semble que la translocation bactérienne augmente de plus de 60% chez la souris au cours de la grossesse. Certaines bactéries de la cavité buccale sont retrouvées dans le liquide amniotique humain. Par ailleurs, les cellules dendritiques sont impliquées dans la translocation bactérienne des bactéries digestives dans le lait maternel. D'ailleurs, durant la lactation des bactéries sont visibles dans la lamina propria du grêle et dans le dôme des régions inter-folliculaires des plaques de Peyer. L'élargissement des plaques de Peyer au cours de la grossesse et au cours de la lactation semble s'accompagner d'un passage des cellules mononuclées à travers les lymphatiques dilatés[2].

L'individu est sous influence du microbiote symbiotique bactérien de sa mère dès la période fœtale. Il existe même un microbiote fœtal. Les bactéries retrouvées dans le méconium semblent provenir de la déglutition du liquide amniotique. On sait que le microbiote fœtal joue un rôle dans l'éducation et le développement du système immunitaire, mais ce rôle se fait également par les métabolites bactériens tels que les AGCC qui sont véhiculés par la circulation maternelle et passent la barrière placentaire[3]. La colonisation maternelle semble reprogrammer les profils de transcription intestinale du nouveau-né. Il

[1] La transmission du microbiote maternel est détaillée dans I-1.2.2. Acquisition du microbiote du chapitre Localiser la symbiose.
[2] Funkhouser L.J. et Bordenstein S.R. (2013). *Op. cit.* ; Perez P.F. *et al*. (2007). *Op. cit.* Voir I-1.2.2. Acquisition du microbiote au chapitre Localiser la symbiose.
[3] Stinson L.F. *et al*. (2016). Planting the seed: Origins, composition, and postnatal health significance of the fetal gastrointestinal microbiota.

semble que ce soit une préparation du nouveau-né à un mutualisme optimal plutôt qu'une promotion de réponse immunitaire antibactérienne[1]. Kaplan parle de « programmation du développement immunitaire», stipulant que des interactions hôte-microbes, durant des périodes critiques du développement immunitaire, incluant les interactions entre le fœtus, le système immunitaire maternel et le microbiome maternel durant la gestation, peuvent avoir des conséquences dans la vie adulte[2].

Pendant la grossesse, outre la transmission des bactéries symbiotiques maternelles au fœtus, l'exposition maternelle infectieuse pendant la gestation peut avoir des conséquences sur la santé des bébés sur le long terme en influençant le développement immunitaire. Les anticorps maternels influencent la sélection des répertoires des lymphocytes B et T chez le nouveau-né, une sélection bien conservée à l'âge adulte[3].

Pendant la période périnatale, la colonisation intestinale néonatale est le reflet du mode de délivrance, de la nature de l'allaitement et de l'usage des antibiotiques. Les résultats de ces différences dans la composition de la flore bactérienne peuvent avoir des effets persistant sur la fonction immunitaire. La composition particulière du lait maternel riche en oligosaccharide favorise l'implantation des *Bifidobacteria*. Ces bactéries jouent un rôle important dans le développement de l'immunité humorale du nourrisson en particulier des sécrétions de certaines immunoglobulines telles que les IgA et IgM[4].

En résumé, cette transformation de cellules initialement nutritives par l'altération de leurs fonctions digestives ressemble à 'une maldigestion adaptative' dont le but est de transmettre des informations visant à perpétuer le compromis, entre hôte et microbiote, par une sorte d'éducation des espèces en devenir, mais également des individus d'une même espèce et même des cellules immunitaires d'un même individu.

Nous estimons que l'interaction immunitaire des bactéries avec la muqueuse digestive est un type d'immunité bien particulier qui obéit à des règles spécifiques gérées par les cellules de la muqueuse intestinale même, à la fois les cellules épithéliales et les cellules du chorion. Nous qualifions cette immunité de symbiotique.

[1] Amenyogbe N. *et al*. (2017). Early-Life Host–Microbiome interphase: The Key Frontier for immune Development.
[2] Kaplan J.L. *et al*. (2011). The role of microbes in developmental immunologic programming.
[3] *Ibid.*
[4] Sela D.A. et Mills D.A. (2010). *Op. cit. ;* Kaplan J.L. *et al*. (2011). *Op. cit.*

1. 3. L'immunité symbiotique

L'immunité symbiotique est le fruit d'une évolution qui a débuté dès les premières cellules eucaryotes et qui a, très probablement, ses racines chez les procaryotes. Comment est considéré ce procaryote partenaire ? Est-ce un ennemi qu'il faut combattre ? Est-ce un élément constitutif de l'organisme hôte ?

Dans ce qui suit nous allons montrer que l'immunité symbiotique n'est pas une défense de l'hôte ni une intégration à l'hôte, mais que c'est un compromis entre différents types cellulaires qui doivent coexister.

1. 3. 1. L'immunité n'est pas une défense de l'hôte

L'implication de la fonction immunitaire dans l'homéostasie de l'organisme dépasse sa simple protection. Certains facteurs de transcription agissant sur la fonction immunitaire et l'expression de peptides antimicrobiens, sont également régulateurs de l'homéostasie des trois lignées de cellules souches, liant le développement, la morphogenèse et l'immunité de l'organisme. Les cellules phagocytaires présentes au stade fœtal, ont pour rôle le développement tissulaire et le remodelage[1].

La voie des TLR qui a pour probable origine les organismes multicellulaires précoces, est impliquée dans l'adhésion cellulaire chez les nématodes et également dans le développement embryonnaire chez les insectes[2]. Les TLR agissent en reconnaissant et en contrôlant le microbiote résident. La famille de récepteurs intracellulaires NLR, qui semble être aussi ancienne que les TLR, sert de seconde ligne de reconnaissance. Sa conservation, des *Cnidaria* aux vertébrés, confirme son importance dans les interactions hôte-bactéries. Les peptides antimicrobiens, dérivés de l'hôte, agissent plus comme des régulateurs de la diversité microbienne que comme bactéricides non spécifiques[3]. Le système immunitaire est un réseau d'information qui permet le fonctionnement inter-espèces. Les composants de l'immunité innée ont évolué non pas pour contrer les pathogènes invasifs mais pour contrôler les résidents microbiens bénéfiques[4]. Il s'agit essentiellement de répondre aux dynamiques perpétuelles des populations bactériennes et de les maintenir les plus stables possibles.

[1] Ganal S.C. *et al*. (2012). *Op. cit.* ; Muraille E. (2013). Redefining the immune system as a social interface for cooperative processes.
[2] Leulier F. et Lemaitre B. (2008). Toll-like receptors - taking an evolutionary approach. ; Bosch T.C. (2014). *Op. cit.*
[3] Bosch T. C. (2014). *Op. cit.*
[4] Bosch T.C. (2013). *Op. cit.* ; Bosch T.C. (2014). *Op. cit.*

Selon une proposition originale de Stewart, les premières immunoglobulines seraient apparues lors des premières différenciations et spécialisations cellulaires chez les organismes multicellulaires pour gérer les conflits entre les cellules voisines et contrôler les adhésions cellulaires[1]. Le rôle des premières régions variables aurait été d'empêcher les premiers lymphocytes de se lier les uns aux autres et d'interagir ensemble.

Tauber estime que l'abord de l'immunité comme protection de l'organisme serait un « piège sémantique » qui ne fait que limiter notre compréhension du système immunitaire au segment étroit de ses fonctions défensives face à l'agression[2]. Pour Tauber, les réponses immunitaires ne sont pas basées sur des « étrangéités intrinsèques », mais plutôt sur « comment le système immunitaire considère un antigène étranger ou domestique dans le contexte plus large de l'économie de l'organisme »[3]. Le modèle de défense doit dorénavant inclure les interactions coopératives et tolérantes. Dans le cadre de la conscience écologique de l'organisme et de son environnement, Tauber considère que, au-delà de déterminer si un antigène est nuisible à un individu ou à une espèce, il est question de déterminer le coût des mécanismes défensifs à la communauté large[4]. L'organisme semble finalement changer son environnement pour s'y accommoder et cet environnement est en réalité bien plus que le contexte dans lequel vit l'organisme, il est une partie intégrante de l'identité de l'organisme[5].

Dans une perspective écologique, les fonctions du système immunitaire dépassent la capacité à détecter le danger et s'étendent à l'autorisation d'un échange de matériel et d'organismes bénéfiques pour l'organisme en question. Le système immunitaire assure un rôle de médiateur dans la négociation, le contrôle et la gestion des interactions de l'organisme avec son environnement. L'immunité est bien plus qu'une défense, c'est une intégration complexe de facteurs environnementaux, d'histoire développementale, d'identification évolutionnaire de danger et de non danger[6].

Au delà de défendre l'organisme des pathogènes, le système immunitaire contrôle et structure les interactions avec les bactéries symbiotiques leur permettant d'assurer leur rôle d'agent d'homéostasie et de participer à la structuration métabolique de l'organisme hôte.

[1] Stewart J. (1992). Immunoglobulins did not arise in evolution to fight infection.
[2] Tauber A.I. (2008 a). Expanding immunology: Defensive versus ecological perspectives.
[3] *Ibid.*
[4] *Ibid.*
[5] *Ibid.*
[6] Tauber A.I. (2017). *Op. cit.*

1. 3. 2. La tolérance immunologique n'est pas une intégration

Nous estimons que la tolérance intestinale est une réponse immunitaire permettant la reconnaissance et la captation des antigènes bactériens sans réaction inflammatoire associée. Les cellules dendritiques, dans un état de semi-activation, amènent les antigènes aux ganglions lymphatiques sans déclencher une réponse immunitaire effectrice. Ce type de réponse empêche les antigènes de dépasser le filtre ganglionnaire, tout en maintenant le système immunitaire dans un état d'alerte, le rendant apte à répondre en cas d'invasion massive. Par ailleurs, cette réaction permet la protection de l'intégrité de la muqueuse intestinale et la consolidation de la barrière de mucus grâce à la production d'IgA[1] participant ainsi à la conservation et au confinement du microbiote bactérien à son niveau.

De l'extérieur, un observateur ne voit qu'une absence de rejet des bactéries symbiotiques. Cet observateur externe, n'interprétant que ce qu'il voit, a été critiqué, entre autres, par Tauber[2] et Cohn[3]. La tolérance devient l'interprétation de l'observateur face à l'absence de réponse effectrice. Le fait est que l'observateur externe, considérant le système immunitaire comme rempart du corps contre les attaques, ne cherche que des réponses de type défense ou non défense. S'intéressant au seul aspect rejet ou non rejet, il ne cherche que des éléments en faveur de l'activation du système immunitaire témoignant d'une réponse effectrice. Or l'activation du système immunitaire pour une réponse effectrice survient dans deux situations : le rejet des éléments pathogènes ou invasifs et le rejet des cellules propres de l'organisme en cas de pathologie auto-immune[4]. L'absence de réponse effectrice, liée à l'absence de réaction inflammatoire délétère et disproportionnée, dans les cas où le corps a juste besoin de limiter l'accès ou d'éliminer certains éléments sans dommages collatéraux, a été, quant à elle, souvent assimilée à une absence de réponse immunitaire et l'absence de réponse a été assimilée à une tolérance. La conclusion de cette assimilation est que si le corps ne se défend pas contre un élément alors ça signifie que le corps l'intègre.

Comme nous l'avons spécifié plus haut, la tolérance est totalement distincte de l'absence de réponse. La non-réponse ne concerne que les cellules saines de l'organisme

[1] Voir Annexe Microbiote : interaction immunitaire
[2] Tauber A.I. (2015). *Op. cit*.
[3] Cohn M. (2010). *Op. cit.*
[4] *Ibid*. Les effets des réactions inflammatoires sur les tissus avoisinant l'infection, qui sont en réalité des dommages collatéraux de la réaction immunitaire de rejet des agents pathogènes, et qui sont qualifiés d'immuno-pathologie, ont été longtemps confondus aves les conséquences tissulaires des maladies auto-immunes qui, elles, sont une réaction immunitaire pathologique contre des cellules saines de l'organisme par perte de contrôle et altération des mécanismes de protection et de non reconnaissance ou de non détection.

puisque leurs antigènes de surface ne sont pas capturés par les cellules présentatrices d'antigènes. Ces antigènes sont ignorés en raison de l'absence de récepteurs qui leur sont spécifiques.

Un point de confusion réside au niveau du rejet ou de la destruction des cellules apoptotiques ou pathologiques de l'organisme par le système immunitaire. Il s'agit d'une réaction tolérogène dans le sens où la réponse immunitaire se fait sans réaction inflammatoire. Cette réaction, faisant partie de la physiologie du système immunitaire, a souvent posé problème par le fait de voir ce système immunitaire rejeter des éléments innés de l'organisme. Ce type de réaction a été probablement la raison, d'une part, de la considération de la réaction immunitaire comme un continuum allant de la non réponse à l'auto-immunité pathologique et de l'établissement de l'auto-immunité comme règle[1] ; et d'autre part, de l'assimilation des bactéries symbiotiques tolérées (par des réaction immunitaires proches) comme appartenant à, ou constituant, l'organisme[2]. Le problème, résultant du fait de considérer la fonction immunitaire comme dépendant d'un seuil d'activation antigénique sur un axe continu, est de mettre ce qui est situé sur des positions intermédiaires de l'axe, à savoir les différentes réactions tolérogènes, sur un pied d'équivalence. Or, la réaction de rejet des cellules apoptotiques est totalement différente de la réaction de tolérance des bactéries symbiotiques.

La réaction immunitaire d'ébouage, de nettoyage de maintenance est une fonction primitive physiologique et fondamentale du système immunitaire, elle est essentielle à l'homéostasie de l'organisme. Les cellules concernées diffèrent, du fait de l'apoptose ou d'autre pathologie, des cellules saines du point de vue antigénique, et sont de ce fait détectées par le système immunitaire et rejetées sans toute fois déclencher de réaction inflammatoire. Tauber distingue ce type de réaction de ménage immunitaire de l'auto-immunité en lui donnant le nom de « concinnity » signifiant l'harmonie de l'arrangement des parties, réservant l'auto-immunité à la pathologie auto-immune dirigée contre des cellules saines de l'organisme[3]. Tauber et Cohn s'opposent au concept d'auto-immunité normale décrit par Grossman et Paul[4], insistant sur le fait que l'auto-immunité est une pathologie et une rupture anormale de l'absence de réaction immunitaire vis à vis des cellules saines de l'organisme[5].

[1] Grossman Z. et Paul W.E. (2015). Dynamic Tuning of Lymphocytes: Physiological Basis, Mechanisms, and Function.
[2] Pradeu T. (2009). *Op. cit.*
[3] Tauber A.I. (2015). *Op. cit.*
[4] Grossman Z. et Paul W.E. (2015). *Op. cit.*
[5] Cohn M. (2010). *Op. cit.* ; Tauber A.I. (2015). *Op. cit.*

Quant aux bactéries symbiotiques intestinales, nous avons spécifié plus haut que leur tolérance est le résultat, d'une part, d'une limitation des récepteurs de reconnaissance microbienne au niveau de la face luminale de l'épithélium intestinal, et d'autre part, de la régression des mécanismes phagocytaires dendritiques aux dépens des mécanismes coopératifs, bien avant que les cellules lymphocytaires et apparentées n'apparaissent. Nous avons précisé que la tolérance des bactéries symbiotiques ne dure que tant que la barrière intestinale est intègre et tant que dure le bénéfice mutuel des deux partenaires. Elle traduit un état transitoire de collaboration entre des organismes différents, associés pour former un holobionte symbiotique, sans que leurs limites respectives, physiques et immunitaires, ne soient confondues ni ne se recouvrent. La tolérance ne peut traduire de ce fait l'intégration du microbiote bactérien à l'hôte.

Que ce soit vis à vis des cellules apoptotiques dont le corps doit se débarrasser sans dégâts collatéraux ou que ce soit vis à vis des bactéries symbiotiques que l'organisme doit garder confinées dans une zone restreinte et sous haute surveillance, la tolérance ne veut absolument pas dire ni inclusion ni intégration. Il s'agit dans le premier cas d'un rejet en douceur et dans le second d'un confinement temporaire bien gardé[1].

Nous ne pouvons être d'accord avec l'affirmation de Pradeu selon laquelle la tolérance immunitaire est le critère qui définit tous les constituants de l'organisme aussi différents et aussi hétérogènes soient-ils, telle qu'il l'a rapportée dans sa présentation de la théorie de la discontinuité. Pour Pradeu, une entité tolérée immunologiquement fait partie et est constituante de l'organisme. Il considère les bactéries intestinales composant le microbiote comme des constituants à part entière de l'organisme hôte au même titre que les constituants issus de la cellule originelle[2]. Puisque les antigènes bactériens symbiotiques exogènes déclenchent le même type de réponse immunitaire que des antigènes endogènes et puisque ces antigènes exogènes sont aussi bien tolérés que les antigènes endogènes, Pradeu estime que ces antigènes exogènes sont intégrés immunologiquement à l'organisme hôte et sont un

[1] Nous reprenons ici l'exemple du *Bacteroides fragilis* qui est toléré tant qu'il reste dans la lumière intestinale et qui provoque une infection sévère si la bactérie dépasse la barrière épithéliale (Sears CL. (2012). *Op. cit.*)

[2] « Il n'y a aucune différence entre, d'une part, les interactions des récepteurs immunitaires de l'hôte avec ces bactéries symbiotiques et, d'autre part, les interactions des récepteurs immunitaires de l'hôte avec ses « propres » cellules, (…), Cela nous amène à ce qui est notre thèse principale ici : ces endobactéries ne sont pas simplement « présentes » dans l'organisme, elles sont des *parties* de cet organisme. » (italique par l'auteur) Pradeu T. (2009). *Op. cit.* page 273. ; «Chaque organisme est une entité hétérogène, faite de constituants de différentes origines, mais unifiés par une interaction commune avec les récepteurs immuns. (…) Certaines entités habituellement considérées comme partie de l'environnemnet sont en fait des constituants de l'identité de l'organisme.» Pradeu T. (2010). What is an organism? An immunological answer.

constituant de l'individu immunologique au même titre qu'un constituant endogène de l'organisme[1].

Nous avons présenté au début du chapitre la proposition de Chiu et Eberl considérant les bactéries symbiotiques comme bactéries structurantes de l'immunité et déterminantes de l'individualité de l'hôte. Les auteurs se basant sur la théorie de la discontinuité, considèrent les bactéries symbiotiques comme appartenant à l'organisme hôte grâce à leur immunogénicité[2]. Leur proposition repose sur le modèle de l'équilibre immunologique dynamique qui permet une adaptation de la réponse immunitaire aux conditions environnementales et aux capacités du système immunitaire[3].

Le modèle de l'équilibre ainsi que la structuration immunologique, proposés par les auteurs, tiennent compte, à la fois, de l'hétérogénéité des communautés microbiennes et de la variation des réponses immunitaires qui en résultent. Mais ils ne tiennent pas compte de l'hétérogénéité des réponses immunitaires pour une même bactérie en fonction du contexte. Or, c'est cette variation des réponses immunitaires pour une même bactérie qui fait qu'une bactérie sortie de sa zone de confinement soit susceptible de déclencher une réaction de rejet massive.

Par ailleurs, les auteurs présentent l'intégration immunitaire, justifiée par une interaction immunitaire entre tous les membres du système symbiotique, pour contrer l'intégration fonctionnelle métabolique, estimée absente pour certaines bactéries qui n'interagissent par directement avec l'hôte. Or, du fait de l'intrication des réseaux métaboliques avec les réseaux immunitaires, toute réaction immunitaire, quelle que soit son intensité, est nécessairement liée à des interactions métaboliques entre les deux protagonistes. Nous estimons, de ce fait, que la structuration immunitaire de l'organisme hôte par son microbiote fait partie de la structuration symbiotique réciproque qui comprend les réseaux métaboliques de l'holobionte qui, eux, permettent de développer la structuration immunitaire et le développement de tout le système symbiotique.

L'immunité symbiotique et la tolérance du microbiote par l'organisme hôte ne signifient pas une intégration immunitaire ni une inclusion des bactéries symbiotiques dans

[1] Par bactéries symbiotiques, Pradeu ne considère que les bactéries mutualistes ou commensales. Il considère la symbiose comme « une relation durable entre deux organismes d'espèces différentes qui est bénéfique pour l'un et neutre ou bénéfique pour l'autre ». Pradeu T. (2009). *Op. cit.* page 131. Il rajoute, à la note 131 à la même page, son rejet d'une définition associant les relations dommageables la considérant « trop extensive » ne permettant pas de « préciser les caractéristiques propres de la symbiose ».
[2] Pradeu T. (2009). *Op. cit.* ; Chiu L. et Eberl G. (2016). *Op. cit.*
[3] Eberl G. (2016). *Op. cit*.

l'organisme hôte. Les bactéries symbiotiques ne font pas partie de l'hôte. Mais les deux partenaires se structurent mutuellement fonctionnellement pour former l'holobionte.

1. 3. 3. L'immunité est un compromis

L'immunité n'est pas une défense mais une adaptation à un milieu agressif. Au lieu d'affronter tous les pathogènes par une même réaction inflammatoire délétère, le système immunitaire évolue en distinguant les degrés de pathogénicité et en développant des mécanismes de contournement qui se traduisent par une modération de l'inflammation et une tolérance pour les cas les moins invasifs. Le cas de *Wolbachia* est un exemple de cette adaptation. Pour rester en vie dans la cellule hôte, initialement prédatrice, *Wolbachia* résiste en développant une pathogénie. Son but n'est pas de tuer son hôte, mais de le maintenir en vie pour garder stable son nouvel environnement. Les hôtes qui supportent le mieux leur parasite intracellulaire seront sélectionnés. Certaines des mutations ou des variations génétiques développées par ces hôtes leur sont favorables et leur permettent de résister[1].

Chez l'humain, l'adaptation évolutionnaire des populations s'avère être liée à l'adaptation des individus à leur environnement pathogène. Cette adaptation est directement liée à l'adaptation évolutionnaire de gènes liés à l'immunité et à la régulation de l'inflammation. Les cellules dendritiques, les récepteurs TLR et certaines voies dont celle du MyD88, sont directement concernés[2].

Pourquoi l'organisme hôte développe-t-il des moyens de compromis plutôt que des moyens de défense plus virulents ? La réponse est que l'organisme hôte choisit la stratégie du moindre mal. Vingt ans après sa « théorie du Danger », Matzinger[3] explique que la réponse immunitaire est une prérogative de tissu. Ce sont les tissus lésés qui envoient des signaux d'alarme qui activent des cellules immunitaires d'une manière qui dépend de la nature des tissus et leur capacité à récupérer, ou de l'impact potentiel des réponses inflammatoires sur l'homéostasie et la physiologie du tissu lésé. Matzinger considère que le tissu concerné « choisit » la classe de réponse immunitaire qui le protège sans le détruire : chaque tissu possède les mécanismes qui lui permettent d'éviter les armes potentiellement dévastatrices de la réponse immunitaire, tout en ayant une immunité locale appropriée. Les tissus sont, selon

[1] Aanen D.K. et Hoekstra R.F. (2007). *Op. cit.*
[2] Fumagalli M. *et al*. (2011). Signatures of environmental genetic adaptation pinpoint pathogens as the main selective pressure through human evolution. ; Deschamps M. et Quintana-Murci L. (2016). Immunité innée et maladies chez l'homme. De l'introgression archaïque à la sélection naturelle.
[3] Matzinger P. (2012). *Op. cit.*

Matzinger, des participants actifs à leur propre défense et non pas des récepteurs passifs d'immunité.

Une réponse immunitaire maximale, tout le temps, a un effet délétère sur l'organisme et sur les tissus atteints, d'une part, par l'agressivité non sélective des réponses inflammatoires, et d'autre part, par le coût énergétique de la restauration des dommages occasionnés. Donc il serait plus avantageux à l'organisme hôte de moduler sa réponse et de la calibrer en fonction de l'agressivité des bactéries rencontrées. Tout se passe comme si le système immunitaire adopte une stratégie qui consiste à optimiser la réponse immunitaire de manière à minimiser son coût (concernant l'immuno-pathologie ou les lésions tissulaires générées par la réponse inflammatoire) tout en permettant une protection suffisante. Le contrôle se fait en jouant sur l'intensité et la durée de la réponse immunitaire. Les coûts tissulaire et métabolique diffèrent en fonction du type de réponse. En général, les premières réponses ont un coût négligeable, elles sont exprimées de manière constitutive (réponses à IgA et peptides antimicrobiens). Les réponses les plus coûteuses sont induites et surviennent en dernier lieu[1].

Comment articuler la tolérance immunitaire et les mécanismes de réduction de coût dans le cadre du mutualisme ? Edwards estime que la tolérance est une des voies qui permet à des hôtes non encore mutualistes de s'adapter à leurs parasites et d'établir une relation de coopération avec eux[2]. Le mutualisme est présenté comme une coopération adaptative de moindre coût en réponse à un antagonisme d'origine parasitaire ou prédatrice. Pour Edwards, c'est le compromis entre la tolérance et le choix des partenaires, qui va conditionner l'évolution de la coopération. Du point de vue économique, cette coopération n'est pas définitive puisque les bénéfices retirés par les deux partenaires peuvent varier au cours de l'évolution[3]. Dans certains cas, le rapport coût/bénéfice peut devenir trop important rendant la coopération désavantageuse ce qui mène soit à la rupture de l'association soit à une reprise de l'antagonisme[4].

[1] Iwasaki A. et Medzhitov R. (2015). Control of adaptive immunity by the innate immune system.
[2] Edwards D.P. (2009). The roles of tolerance in the evolution, maintenance and breakdown of mutualism.
[3] *Ibid.*
[4] Le cas de l'endosymbiose chez le charançon des céréales est un exemple intéressant : c'est une endosymbiose permanente localisée au niveau des cellules germinales ovariennes de la femelle et au niveau de l'intestin. La charge endosymbiotique est régulée entre autres par les besoins de l'insecte en acides aminés spécifiques pour la formation et la consolidation de la cuticule. Au stade adulte, une fois la cuticule achevée, l'insecte développe une apoptose et une autophagie des bactériocytes de l'intestin sans altérer les bactériocytes ovariens. Il permet la transmission endosymbiotique à la descendance tout en recyclant les endosymbiontes intestinaux. La coévolution des partenaires permet dans ce cas le développement de mécanismes ajustant la charge symbiotique

La tolérance est donc un compromis instable et transitoire qui évolue en fonction des conditions du milieu entre un comportement coopératif ou non coopératif. Le but du système immunitaire étant de conserver un état coopératif le plus stable possible.

S'opposant à la considération du système immunitaire comme une armée défendant l'organisme des pathogènes, Eberl[1] essaie de le montrer comme un système qui modèle l'environnement microbien de manière à permettre à l'organisme de cohabiter avec ses microbes. Il ne s'agit pas d'un combat entre gentils et méchants mais d'une collaboration, entre l'hôte et son microbiote, qu'Eberl décrit comme une nouvelle entité fonctionnelle qu'il appelle « superorganisme »[2]. Ce superorganisme serait le résultat d'une triple sélection : une sélection de l'hôte, une sélection du microbiote et une sélection de la relation collaborative la plus adéquate. Eberl va plus loin en niant la dichotomie gentils/méchants ou bons/mauvais, en estimant que le système immunitaire ne réagit pas à des patterns de pathogénicité mais à des comportements pathogènes. La différence est, certes, subtile, mais selon Eberl, tout microbe peut adopter en fonction des circonstances un comportement pathogène. Il s'agit d'un comportement invasif, dans des sites non autorisés, responsable de l'altération des fonctions de l'hôte. La collaboration avec l'hôte est située sur un axe allant du mutualisme à la pathogénicité. Il s'agit d'une position instable en mouvement perpétuel en fonction de la localisation dans l'hôte, de l'état immunitaire de l'hôte et des circonstances environnementales. En fait, le système immunitaire n'est jamais au repos, il est constamment sous pression ou sous tension, adaptant la niche aux symbiontes, sélectionnant les nouveaux microbes et préservant l'homéostasie de l'hôte.

Ceci est en adéquation avec la considération du système immunitaire comme étant dédié à la détection et la promotion de la coopération entre l'organisme et son microbiote en fonction des conditions du milieu. Selon Muraille[3], la répression de la compétition est le facteur principal qui modèle l'évolution de la coopération.

Les métazoaires, grâce à leur système immunitaire complexe, peuvent détecter et identifier les tricheurs syngéniques (mutant égoïstes ou cellules cancéreuses) et les tricheurs allogéniques (organismes infectieux) et ainsi développer les mécanismes pour les exclure et les mémoriser. Le système immunitaire métazoaire est un organe dévoué à la symbiose. Il est responsable de la gestion de la coopération, ce qui explique le nombre de fonctions du

aux besoins physiologiques de l'insecte et autorisant « un retour sur investissement » par le recyclage des symbiontes. (Vigneron A. *et al.* (2014). *Op. cit.*)

[1] Eberl G. (2010). *Op. cit.*

[2] Voir I-1.3 Conséquence : multiplicité dénominative et conceptuelle au chapitre Localiser la symbiose.

[3] Muraille E. (2014). *Op. cit.*

système immunitaire responsables du développement et du maintien des organismes en absence d'infection. Pour Muraille il ne s'agit pas de défendre l'organisme contre un pathogène ou un danger mais de défendre le consortium, avant tout, des tricheurs qui risquent d'affecter lourdement sa fitness, tandis que les autres sont tolérés car ils sont source de renouvellement génétique et partenarial[1].

En conclusion, l'immunité symbiotique n'est pas une intégration ou une inclusion des bactéries symbiotiques à l'organisme hôte, ni un rejet ou une exclusion des bactéries pathogènes. Elle n'est pas, non plus, une défense d'un dedans contre un dehors : il ne s'agit pas de considérer un organisme en tant qu'un système fermé dans lequel des entités peuvent s'installer et vivre ou pas, mais d'un système ouvert, où les muqueuses et la peau sont en contact direct avec l'environnement. L'organisme présente des ouvertures contrôlées sur l'environnement. Ces ouvertures permettent diverses interactions nécessaires à la vie, au développement et à l'évolution de l'organisme. Le contrôle de ces ouvertures est confié au système immunitaire pour les garder dans un état fonctionnel, permettant la communication avec l'environnement, autorisant non seulement l'acquisition de la nourriture, mais également les interactions avec les composantes biologiques de l'environnement dont les bactéries.

En contrôlant les ouvertures de l'organisme, le système immunitaire sélectionne les bactéries, non pas en fonction de leurs caractéristiques moléculaires ou patterns de reconnaissance mais plutôt en fonction de leur aptitudes comportementales : de leurs attitudes coopératives ou pas. Le système immunitaire permet une sorte de laissez-passer, qu'est la tolérance, sachant que ce permis est juste temporaire et peut être retiré à la moindre effraction au code du bon comportement ou de la coopération modèle.

Parler d'ouvertures et de frontières revient à identifier immunologiquement des limites et décider de ce qui peut ou ne peut pas les traverser et donc de ce qui est immunogène ou pas. Comment le système immunitaire procède-t-il à cette identification et surtout comment considère-t-il ce contre quoi il doit réagir ?

1. 4. Soi, Non-Soi et Microbiote bactérien

Lorsque l'immunologiste se situe au niveau de la réponse effectrice et juge sa présence ou son absence, il voit un élément déclencher différentes réactions immunitaires en fonction des circonstances, du temps et des localisations. Il observe un élément qu'il peut définir

[1] Muraille E. (2013). *Op. cit.* ; Muraille E. (2014). *Op. cit.*

comme endogène ou exogène, et qu'il peut juger comme rejeté ou non rejeté. Pendant de nombreuses années, l'immunologiste en a déduit l'appartenance de l'élément concerné au soi ou au non-soi[1].

Les notions de soi et de non-soi sont des notions qui ont permis de classer les éléments auxquels répond, ou non, le système immunitaire sans pour autant permettre de distinguer ce qui est constituant d'un organisme de ce qui ne l'est pas. Cette classification a montré ses limites[2]. Les théories qui ont suivi ont essayé de garder les mêmes notions en élargissant l'une et réduisant l'autre ou en rendant les limites entre les deux flexibles et variables allant jusqu'à parler de « soi liquide »[3]. En raison de la perpétuelle redéfinition des frontières en fonction des avancées immunologiques, Grignolio montre qu'il est difficile de définir un soi précis. Pour y remédier, il propose la notion d'un « soi liquide », variable en fonction des données de la « biographie immunitaire» de l'hôte : un soi continu dont les limites changent en fonction de la qualité, la quantité et la temporalité des stimulations immunitaires[4]. Par cette proposition, Grignolio se veut en accord, et complémentaire, de la théorie du danger de Matzinger. Il estime que le soi liquide englobe également la théorie de la discontinuité de Pradeu, qu'il estime resituer dans un cadre plus large. Grignolio considère que déterminer si une molécule isolée appartient au soi ou au non-soi est source d'erreurs, puisqu'une même molécule peut être considérée différemment du point de vue antigénique, en fonction du terrain immunologique qu'elle occupe.

Le problème vient du fait que Grignolio estime que les dimensions temporelles, spatiales, évolutionnaires et environnementales impliquent un remodelage continu de l'antigénicité des entités physiques les faisant switcher entre soi et non-soi d'une manière

[1] Théorie du soi : la distinction soi/non-soi a été introduite par Burnet pour distinguer ce qui est digéré de ce qui ne l'est pas (voir III-1.1.2 début du chapitre). Par la suite, il utilise le concept du soi pour expliquer les problèmes de tolérance (en particulier des greffes). Les réactions immunitaires sont alors décrites comme une sorte d'entraînement ou d'éducation à la distinction entre un soi et un non-soi (Burnet F.M. (1953). *Op. cit.* ; Burnet M.F. (1960) *Op. cit.*). Le soi est devenu la base de l'immunité dans le sens où l'identité est devenue le repère qui permet l'activation de l'immunité pour défendre l'organisme contre des pathogènes exogènes. L'immunité est devenue une fonction de détermination du soi (Tauber A.I. et Podolsky S.H. (1994). Frank Macfarlane Burnet and the immune self.) Les principales limites de la théorie sont le rejet du soi survenant dans les cas physiologiques pour les cellules apoptotiques et la tolérance du non-soi dans l'exemple de la symbiose (Pradeu T. (2009). *Op. cit.*)

[2] Grignolio A. *et al*. (2014). Towards a liquid self: how time, geography, and life experiences reshape the biological identity. ; Pradeu T. (2009). *Op. cit.*

[3] Grignolio A. *et al*. (2014). *Op. cit.*

[4] Franceschi C. et Grignolio A. (2010). Immunosenescence within an evolutionary perspective. In: *Immunology Today: Three Historical Perspectives under Three Theoretical Horizons*. ; Grignolio A. *et al*. (2014) ; *Op. cit.*

dynamique. Il parle d'un soi évolutionnaire, d'un soi qui peut devenir non-soi, de molécules de soi « borderline », de non-soi qui devient soi et enfin de soi qui coïncide avec le non-soi[1].

Or, nous estimons que l'antigénicité d'un élément ne change pas du point de vue du système immunitaire, mais change du point de vue de l'observateur, en l'occurrence de l'immunologiste, qui observe et juge s'il y a ou non une réaction immunitaire. Un élément rejeté peut être un soi ayant eu une réponse anti-soi ou un non-soi ayant eu une réponse anti-non-soi.

Nous reprenons les points de vue de Cohn[2], et de Vaz et Carvalho[3], et estimons qu'il y a une différence de point de vue entre l'immunologiste qui se focalise sur l'organisme et considère ce que ce dernier rejette et ce qu'il ne rejette pas, et le système immunitaire lui-même dans l'organisme et qui a pour environnement l'organisme même. Le fait est que la confusion de ces points de vue conduit à la confusion de quatre notions bien distinctes qui peuvent se chevaucher mais qui ne coïncident pas. La notion de « endogène/exogène », la notion de « soi/non-soi », la notion de « ce qu'il faut rejeter/ ce qu'il ne faut pas rejeter » et la notion de réaction « anti-soi/anti-non-soi ». Les théories qui confondent le non-soi avec ce qui est exogène ne sont pas plus correctes que les théories qui font que le soi englobe des éléments exogènes ou que celles qui impliquent que ce qu'il faut rejeter est le non-soi. Toutes ces confusions résultent de l'omission du point de vue du système immunitaire lui-même, de l'omission du soi immunologique.

Cohn estime que le soi est déterminé ou enseigné par le système immunitaire inné au système immunitaire adaptatif, une sorte de transmission du répertoire de reconnaissance inné, à partir duquel le système adaptatif va générer un répertoire aléatoire. A un moment du développement fœtal, au cours d'une fenêtre temporelle particulière, les cellules souches des lignées lymphocytaires reçoivent un signal inhibiteur lors de leurs interactions avec les épitopes cellulaires de surface présents à ce moment ontogénique. Ces cellules rencontrées seront déterminées comme soi. C'est ce qui, du point de vue du système immunitaire, est considéré comme soi. Seront concernées par ce classement toutes les cellules du corps existantes à ce moment-là et, particulièrement, les cellules souches existantes à ce moment (ces cellules transmettront aux cellules filles des identifiants qui permettront de les caractériser comme soi). Cette détermination permet aux cellules du soi d'échapper à la réponse effectrice qui existe pour éliminer les débris cellulaires du remodelage embryonnaire.

[1] *Ibid.*
[2] Cohn M. (2010). *Op. cit.*
[3] Vaz N.M. et Carvalho C.R. (2015). On the origin of immunopathology.

Les épitopes intracellulaires ne sont pas identifiés car non situés à la surface et sont considérés comme non-soi. La réponse effectrice est la fonction des LTh, en nombre peu important à ce stade. L'inhibition de cette réponse est nécessaire pour ne pas perdre toutes les cellules du corps. Les cellules qui n'auront pas interagi avec les lignées lymphocytaires pendant cette fenêtre temporelle seront déterminées comme non-soi. Les LTh auront donc le non-soi pour répertoire (Cohn 2010). Ce qui est intéressant dans le point de vue de Cohn, c'est que le statut soi ou non-soi d'un élément est déterminé bien avant la réponse effectrice. D'ailleurs cette réponse effectrice ne survient que suite à un signal secondaire d'activation qui va lever l'inhibition initiale des lymphocytes. La reconnaissance du soi ou plutôt l'inactivation vis à vis du soi a pour principal intérêt la non implication des constituants sains de l'organisme dans la surveillance de ce qu'il faudrait rejeter par le système immunitaire.

Or l'activation/inactivation du système effecteur ne dépend pas de la catégorisation du soi/non-soi, mais dépend de facteurs déclenchant des cascades inflammatoires comme l'activation de signaux TLR par des éléments aussi bien endogènes qu'exogènes. L'activation du système effecteur ne concerne par la catégorie de l'élément mais concerne son rejet: faut-il le rejeter et de quelle manière faut-il le faire ? On rejette ce qui est agressif ou conflictuel et on garde ce qui est non agressif ou coopératif[1] indépendamment de son origine endogène ou exogène et indépendamment de son appartenance ou de son inclusion dans l'organisme. La détermination de ce qui est bénéfique ou délétère est une détermination qui a été acquise progressivement en fonction de l'évolution de l'espèce et des expériences de ses individus. C'est cette détermination qui dépend de la « biographie immunitaire» décrite par Franceschi et Grignolio[2]. Nous pensons que cette biographie devrait dépasser l'individu et être élargie à l'espèce et au règne. Grignolio considère que la biographie immunitaire modifie le soi et l'identité immunitaire en changeant les éléments auxquels le système immunitaire réagit en fonction des expériences immunologiques. Sur ce point, nous ne sommes pas d'accord avec Grignolio, et nous pensons que la biographie explique l'activation ou l'inactivation de la réponse effectrice et non pas la reconnaissance antigénique du soi/non-soi. La mémoire de tissu et la longue évolution de la muqueuse intestinale au contact des bactéries contrôlent la réponse effectrice et induisent la tolérance. La réaction de tolérance se joue lors du contrôle de la réponse effectrice. Elle se situe après la détermination soi/non-soi (période fœtale) et avant la réponse effectrice.

[1] Cette détermination se fait sur des patterns comportementaux. Elle est discutée dans l'approche cognitive de l'immunité.
[2] Franceschi C et Grignolo A. (2010). *Op. cit.*

La tolérance est un phénomène évolutif déterminé par la coadaptation de l'hôte à son microbiote bactérien de manière à réduire les dommages tissulaires ou immuno-pathologiques liés à une réaction de résistance vis à vis des bactéries. L'évolution et la différenciation du système immunitaire adaptatif à partir du système immunitaire inné permettent une réponse nuancée, affinée et ajustée au type de bactérie et au tissu concerné de manière à éviter des dommages sévères à l'hôte. Il s'agit d'une évolution de la qualité et de l'étendue de la réponse immunitaire. La détermination du soi fait suite à la différenciation du système immunitaire adaptatif de manière à éviter l'auto-immunité liée à une extension des réactions immunitaires aux cellules de l'organisme. Au départ, ce système était dirigé au modelage et développement de l'organisme, essentiellement par l'élimination des cellules apoptotiques sans distinction entre soi et non-soi. Par la suite le soi est devenu ce contre quoi le système immunitaire adaptatif ne réagit pas dans les cas physiologiques.

Nous estimons que les bactéries de la lumière intestinales sont toutes (aussi bien symbiotiques que pathogènes) non-soi pour le système immunitaire puisqu'elles ne sont pas présentes lors de la fenêtre temporelle fœtale[1]. La réaction de tolérance ou de non réponse ne fait pas partie de la catégorisation soi/non-soi, mais elle fait partie du deuxième signal qui va activer ou non le système immunitaire adaptatif. Ce second signal dépend de la cellule présentatrice d'antigène, en l'occurrence de la cellule dendritique et de son degré d'activation. Le système immunitaire a pour fonction la détection et la sélection des bactéries environnementales (et autres microbes) avec lesquelles l'organisme peut coopérer et, accessoirement, se défendre contre les bactéries non coopératives.

1. 5. Immunité : approche cognitive

La gestion des bactéries n'a pas pour but la stérilisation de l'hôte, mais plutôt d'adapter l'organisme le plus possible à ces communautés pourvoyeuses de coopération, de transfert gènes et de diversité génétique, ce qui permet une meilleure réponse aux pressions environnementales. De ce point de vue, le système immunitaire devient responsable de la

[1] On ne sait pas à partir de quand commence la colonisation des bactéries maternelles du liquide amniotique ni son timing par rapport à la fenêtre d'apprentissage. Ce qu'on sait c'est que la colonisation peut déclencher une réaction inflammatoire responsable de prématurité (Ardissone A.N. *et al*. (2014). Meconium microbiome analysis identifies bacteria correlated with premature birth.) Par conséquent, les recherches chez les prématurés sont biaisées. On sait que le microbiote fœtal joue un rôle dans l'éducation et le développement du système immun, mais ce rôle se fait également par les métabolites bactériens tels que les AGCC qui sont véhiculés par la circulation maternelle et passent la barrière placentaire (Stinson L.F. *et al*. (2016). *Op. cit.*)

gestion de la coopération, de la détection des comportements égoïstes ou tricheurs, et de l'élimination et la mémorisation des tricheurs cellulaires[1]. Le système immunitaire est, de ce fait, responsable d'une intégration complexe de faits et de paramètres permettant, en fonction des signaux endogènes, des signaux antigéniques (leur localisation, leur durée), de l'histoire immunitaire de l'individu et de l'état général de l'organisme, d'identifier le caractère neutre, agressif ou coopératif des microbes rencontrés. Le réseau immunitaire est comparé à un « système cognitif »[2], capable de traiter des informations, d'apprendre, de mémoriser et de s'adapter. La tolérance immunitaire devient le résultat de l'interprétation d'une approche holistique incluant l'identification des facteurs locaux et environnementaux intervenant dans le réseau immunitaire[3].

Au niveau de l'holobionte formé par les communautés bactériennes associées à l'organisme hôte, le système immunitaire est responsable de la coopération entre les organismes partenaires et du contrôle des conflits qui peuvent survenir. Il est capable d'une sorte de détermination qui permet de reconnaître ou de sélectionner les partenaires qui pourraient coopérer. Cette détermination est un apprentissage évolutionnaire[4] qui implique des mécanismes complexes incluant des mécanismes moléculaires, cellulaires et systémiques. C'est une reconnaissance qui, au delà des mécanismes cellulaires de l'immunité innée, implique tout l'organisme par un comportement d'aversion envers des partenaires non coopératifs, en l'occurrence pathogènes : les organismes présentant des comportements non coopératifs se rejetteront, entreront en conflit et éventuellement apprendrons à s'éviter[5].

Sera considéré comme appartenant à l'holobionte tout organisme présentant un comportement coopératif avec les autres partenaires. Le comportement coopératif est le seul déterminant de l'holobionte. Ce comportement est variable en fonction des circonstances spatio-temporelles et des expériences passées, la symbiose évoluant sur un axe pouvant aller du parasitisme (pathogénie) au mutualisme. La variabilité du comportement implique la variabilité de l'appartenance et donc la variabilité des limites de l'holobionte. Ceci ne pose pas de problème particulier puisque l'holobionte est structuré par les partenaires coopératifs

[1] Muraille E. (2013). *Op. cit.*
[2] Muraille E. et Goriely S. (2017). The nonspecific face of adaptive immunity.
[3] *Ibid.*
[4] De nombreux mutualismes ont évolué à partir d'un parasitisme ou d'une prédation ancienne : les partenaires co-évoluant, les moyens utilisés pour contrer le parasitisme ou la prédation évoluent de façon à permettre de déterminer une reconnaissance mutuelle réciproque et une spécificité entre l'hôte et son partenaire de telle sorte que des adaptations mutuelles permettent de recevoir des bénéfices réciproques et de tolérer les défenses de part et d'autre (Archetti M. *et al.* (2011 a). Economic game theory for mutualism and cooperation.)
[5] Meisel J.D. et Kim D.H. (2014). Behavioral avoidance of pathogenic bacteria by Caenorhabditis elegans.

qui le constituent, donc il est en constant remodelage et sous perpétuelle pression[1]. Le soi liquide pourrait s'appliquer à l'holobionte variable et fluctuant, si on tient compte des particularités comportementales des organismes partenaires et non pas de leurs caractéristiques antigéniques. La différence est de niveau hiérarchique entre un déterminant moléculaire d'une cellule dans un organisme et un déterminant comportemental d'un organisme dans l'holobionte. Il ne s'agit pas de déterminer si un antigène est soi ou non-soi, mais si un organisme appartient au soi-holobionte coopératif ou pas.

Comment les organismes partenaires identifient-ils le comportement coopératif pour s'allier et établir un mutualisme ?

Le mutualisme bactérien peut s'établir et se maintenir selon trois modes différents mais non exclusifs : la « byproduct cooperation » une coopération au cours de laquelle les « sous-produits » de la coopération n'impliquent pas de coût pour le symbionte ; le « partner fidelity feedback » un retour ou une récompense sur fidélité des partenaires lorsque le bénéfice de fitness délivré par le symbionte à l'hôte est renvoyé comme bénéfice au symbionte ; et le « partner choice » un choix de partenaires lorsque l'hôte récompense préférentiellement le symbionte et/ou sanctionne le tricheur produisant un avantage sélectif pour la coopération du symbionte[2]. Le dernier mode, le choix des partenaires, est compatible avec l'établissement de nombreux mutualismes à transmission horizontale, avec acquisition environnementale des symbiontes au cours desquelles les comportements coopératifs sont récompensés[3].

Le problème essentiel du choix des partenaires au cours des mutualismes à transmission environnementale est l'absence d'information sur la qualité ou le bénéfice du symbionte avant l'interaction et, donc, la non connaissance préalable de l'hôte du type de comportement des éventuels symbiontes. Archetti[4] assimile la situation à celle où une asymétrie d'information est communiquée aux deux partenaires de jeu : L'hôte correspondant au joueur principal, procède au « screening » et essaie de découvrir les caractéristiques cachées de l'autre partenaire, le symbionte. Pour cela, il propose une compensation ou un coût pour l'entrée en interaction. Le symbionte, connaissant ses propres capacités, décide d'accepter ou de rejeter la proposition. Une fois l'interaction établie, d'autres mécanismes

[1] Ebrel G. (2010). *Op. cit.*
[2] Sachs J.L. *et al*. (2004). Symbiotic conversations are revealed under genetic interrogation.
[3] Kaltenpoth M. *et al*. (2014 a). Partner choice and fidelity stabilize coevolution in a Cretaceous-age defensive symbiosis. ; Kaltenpoth M. *et al*. (2014 b). Biogeography of a defensive symbiosis.
[4] Archetti M. *et al*. (2011 a). *Op. cit.* ; Archetti M. *et al*. (2011 b). Let the right one in: a microeconomic approach to partner choice in mutualisms.

doivent empêcher les symbiontes d'avoir un comportement non coopératif. Dans de nombreux cas, les actions des symbiontes ne sont pas observables. Mais l'hôte impose des sanctions au mauvais comportement, une sorte de punition ou de réciprocité négative (qui serait en réalité un comportement qui bénéficie au punisseur (l'hôte) puisqu'il en résulte un renforcement de la coopération du puni). Le mécanisme de sanction est en accord avec les mutualismes à transmission horizontale puisqu'il s'agit d'adaptation au cours du mutualisme lui-même[1]. En pratique, l'hôte ne réalise pas un vrai choix, mais il impose des pressions évolutionnaires, écologiques ou compétitives qui permettent la sélection des symbiontes les plus favorables à la coopération[2].

En réalité, les faits ne sont pas aussi tranchés et le mutualisme s'établit en associant les différents modes susmentionnés. Scheuring et Yu[3], en modélisant un screening basé sur la compétition, ont montré que lorsque l'hôte accorde une supériorité compétitive à un type de symbiontes, ces derniers présentent des effets prioritaires. Par conséquent, lorsque une lignée bactérienne est transmise verticalement ou immigre massivement à partir de l'environnement, d'autres lignées similaires en bénéficieront en ayant un recrutement horizontal renforcé empêchant ou minimisant la colonisation par des lignées antagonistes. Cet effet, décrit comme « bistabilité », permet à l'hôte de sélectionner un microbiote dominé par des agents bénéfiques, même en cas d'une importante présence de pathogènes. Extrapolons ce modèle à la symbiose bactérienne intestinale. L'intestin du nouveau-né, est favorable à l'implantation d'une bactérie particulière le *Bifidus longum* subsp. *Infantis,* et ce, grâce à la composition particulière du lait maternel riche en oligosaccharides non digestibles par le nourrisson[4]. L'implantation de cette bactérie, associée à la transmission d'autres facteurs maternels dans le lait, favorise la maturation de la muqueuse intestinale et la préparation du terrain pour la future implantation du microbiote bactérien définitif après le sevrage. Suivent alors les deux dernières étapes du modèle proposé par Sheuring et Yu, à savoir la fourniture par l'hôte de ressource de haut niveau permettant aux symbiontes de gagner la compétition face aux pathogènes[5].

Il y a donc une sorte de détermination comportementale qui permet à d'éventuels partenaires de s'associer et de s'identifier dans le système symbiotique. Le rôle du système immunitaire de l'hôte est de reconnaître et distinguer les bactéries et ce, grâce aux sentinelles

[1] *Ibid.*
[2] Archetti M. *et al.* (2011 a). *Op. cit.*
[3] Scheuring I. et Yu D.W. (2012). How to assemble a beneficial microbiome in three easy steps.
[4] Sela D.A. et Mills D.A. (2010). *Op. cit.*
[5] Scheuring I. et Yu D.W. (2012). *Op. cit.*

cellulaires de la muqueuse digestive. En second lieu, le système immunitaire assure le rôle de tolérance ou d'effecteur de coercition en cas de comportement inapproprié détecté par les sentinelles. C'est une double fonction associant la perception et la réponse. Le système immunitaire est un dispositif qui reçoit un flux ouvert d'informations environnementales, le traite, l'interprète et y répond d'une manière qui doit intégrer les paramètres environnementaux et tenir compte des coûts des mécanismes défensifs et des gains des relations coopératives. La réponse immunitaire symbiotique est une réponse complexe et active[1].

Tauber relève cependant le risque, en attribuant des facultés cognitives au système immunitaire, d'imposer sur le système une agentivité cognisante, dotée d'une intentionnalité et surtout de limiter la théorie immunitaire à une perspective soi/non-soi. Il rattache cette approche à la projection de la perception mentale propre de l'observateur externe (scientifique) sur les phénomènes immunitaires[2].

Sauf que la réaction immunitaire au niveau moléculaire est une réponse à une configuration particulière entre un récepteur et son ligand, mais cette configuration n'est pas isolée, elle est en relation avec les conditions du milieu, l'histoire de vie de l'organisme hôte et l'histoire évolutionnaire des espèces concernées. Cette réaction doit juste répondre à une seule alternative : la liaison entre le récepteur et le ligand active ou n'active pas la cellule concernée. Cette réponse n'est pas conditionnée par le caractère qualitatif de l'antigène (endogène/exogène) mais par toute une histoire associée aux conditions particulières du milieu.

Nous estimons que le processus cognitif du système immunitaire n'est pas dans une reconnaissance « consciente » de ce qui est gentil/méchant, endogène/exogène ni dans une réponse intentionnelle de ce qui est gardé/ toléré/ rejeté. Le processus cognitif immunitaire repose sur l'intégration de mécanismes ancestraux acquis progressivement en fonction des variations environnementales et des rencontres avec d'autres espèces. Ce processus permet à des patterns de reconnaissance d'être activés de manière différentielle en fonctions des circonstances.

[1] Tauber A.I. (2008 b). The Immune System and Its Ecology.
[2] Tauber A.I. (2017). *Op. cit.*

Conclusion

La muqueuse digestive doit faire face à un double dilemme. Le premier est de laisser passer les antigènes alimentaires tout en empêchant les bactéries de traverser la barrière épithéliale. Le second est de contrôler les bactéries de la lumière intestinale sans déclencher de réactions inflammatoires intempestives délétères pour la fonction digestive de l'hôte. Nous avons établi que l'immunité intestinale est le fruit d'une coévolution et d'une coadaptation de la muqueuse digestive de l'hôte aux bactéries de la lumière. En adoptant une stratégie de réponse progressive, le système immunitaire intestinal échelonne les étapes de réponse par ordre de gravité croissant, la réponse basique servant juste à confiner les bactéries symbiotiques dans la lumière intestinale et réservant les réponses les plus agressives pour les bactéries pathogène invasives. Cette stratégie est une adaptation de l'immunité primitive initialement associée à la fonction digestive. Elle est portée par une cellule dérivant des premiers protozoaires. Une cellule phagocytaire qui a gardé une mémoire des expériences et des rencontres bactériennes passées en intégrant la notion de tolérance comme compromis à la résistance. Cette cellule dont la forme actuelle est la cellule dendritique est capable de moduler les réponses en fonction du type de comportement des bactéries.

Nous avons spécifié que l'immunité digestive est une détermination du comportement bactérien, le but étant de garder l'interface intestinale saine pour permettre les échanges avec l'environnement. Le système immunitaire a, donc, pour mission de sélectionner les bactéries présentant un comportement coopératif et d'éliminer ou rejeter les bactéries agressives. Les bactéries autorisées à interagir avec l'hôte ne sont pas pour autant intégrées à l'hôte. Elles n'appartiennent pas au soi immunologique, ce dernier étant une détermination qui survient à la période fœtale et concerne le système immunitaire adaptatif qui est lui-même une évolution de la réponse immunitaire innée. Les bactéries appartiennent à l'holobionte et cette appartenance est déterminée par leur comportement coopératif.

Cette détermination est la fonction du système immunitaire qui a pour tâche de percevoir, interpréter et intégrer différentes informations environnementales et y répondre de manière adaptée. Cette fonction est assimilée à une fonction cognitive similaire à celle du système nerveux.

Au cours du chapitre suivant, nous nous intéresserons au système nerveux et à sa fonction au sein de l'holobionte.

Chapitre 2 - Microbiote et cognition

Nous avons établi que les bactéries symbiotiques sont des organes d'homéostasie. Elles mettent à la disposition des organismes qui les hébergent leurs capacités métaboliques et leur maîtrise de l'énergie pour développer des moyens de réponse aux fluctuations environnementales. Nous avons spécifié que les organismes sélectionnent leurs bactéries symbiotiques grâce à un système complexe d'identification immunitaire, issu des processus coévolutifs, permettant de détecter et d'autoriser les comportements coopératifs.

L'organisme hôte est, par conséquent, un organisme évolutif, lieu de recherche des meilleures solutions métaboliques et des meilleurs moyens d'accumuler et de stocker l'information énergétique. Les organismes supérieurs développent des facultés cognitives qui leur permettent d'interpréter, archiver et transmettre l'information de leur adaptation métabolique et de leur propre influence sur l'environnement.

Il reste à déterminer le rôle joué par le microbiote dans la perception des fluctuations environnementales et son influence sur le processus cognitif de l'hôte. En prouvant que l'information environnementale contrôlée par le microbiote, est transmise aux structures nerveuses de l'hôte où elle est interprétée en engendrant des réactions comportementales, notre objectif est de démontrer que cette traduction est la conséquence de la structuration réciproque et est le moteur de l'évolution cognitive et culturelle des organismes supérieurs.

Nous commençons par analyser la traduction de l'information environnementale au niveau des cellules nerveuses. Nous plaçons l'intestin au centre du processus de cette information transmise par les voies métabolique et immunitaire et en précisons les conséquences développementales et comportementales. La dernière partie de ce chapitre nous permettra d'exposer notre approche de l'évolution cognitive comme résultat de la coévolution symbiotique de l'organisme avec son microbiote et ce, en présentant la socialité comme une stratégie évolutionnaire au carrefour des interactions développementale, métabolique et diététique.

2. 1. L'information environnementale est transmise par voie métabolique aux structures neurologiques

Nous avons précédemment[1] établi que la participation bactérienne symbiotique au métabolisme de l'hôte se manifeste par la traduction de l'information environnementale en une distribution différentielle des dérivés réactifs d'oxygène (ROS) au niveau de la cellule. Les bactéries servent 'd'usine métabolique d'appoint' produisant des métabolites qui vont agir sur la fonction mitochondriale de l'hôte activant des processus enzymatiques permettant la gestion des fluctuations du monde extérieur. Cette gestion métabolique a des répercussions jusque dans le cerveau.

Comme nous l'avons déjà expliqué[2], la cellule eucaryote a profité des capacités métaboliques de la mitochondrie, issue de l'une des premières symbioses bactériennes, ce qui a permis au noyau, déchargé des fonctions métaboliques, de développer ses acquisitions adaptatives[3].

La mitochondrie est considérée comme une sorte de cerveau cellulaire établissant des connexions ou des synapses avec les autres organites[4]. Le collectif mitochondrial interprète l'information électrochimique de l'environnement et la traduit en signaux coordonnés. Ces signaux sont communiqués aux autres organites pour produire des intermédiaires métaboliques appropriés. Parmi ces métabolites, les ROS traduisent l'état fonctionnel de la mitochondrie et impactent l'expression génique du noyau. Au niveau cellulaire, la mitochondrie transmet l'information environnementale, modifie la chromatine et induit un changement transcriptionnel au niveau du noyau[5].

L'énergétique mitochondriale régule, non seulement le fonctionnement au niveau des organes, mais elle est également associée au fonctionnement du système nerveux et elle sert de coordinateur ou de régulateur central des fonctions physiologiques à travers de multiples niveaux d'organisation. Plus précisément, au niveau cérébral, les ROS mitochondriaux sont impliqués dans les voies de signalement et de transmission neurologiques[6]. De nombreuses voies mitochondriales connues pour avoir un rôle dans les phénomènes apoptotiques s'avèrent jouer un rôle important dans la physiologie normale des neurones où elles servent de

[1] Voir II-2. Le chapitre : Microbiote organe d'homéostasie
[2] Voir I-3.1.1 La fin du chapitre : Le métabolisme syntrophique à l'origine de l'émergence des eucaryotes
[3] Wallace D.C. (2010). *Op. cit.*
[4] Picard M. (2015). Mitochondrial synapses: intracellular communication and signal integration.
[5] *Ibid.*
[6] Bowie D. et Attwell D. (2015). Coupling cellular metabolism to neuronal signalling.

médiateurs entre la plasticité et les mécanismes métaplastiques[1]. Les ROS agissent directement sur la neurogenèse, la différenciation et la croissance des neurites (synapses et dendrites) et sur la plasticité neuronale[2]. Les enzymes redox, médiatrices du signalement cellulaire, sont impliquées dans divers aspects de développement des fonctions des neurones. La régulation étroite de la production des ROS est nécessaire pour le maintien des propriétés souches des précurseurs neuronaux dans le cerveau : la prolifération des cellules progénitrices neuronales embryonnaires dérivées de l'hippocampe et la différenciation des progéniteurs en neurones dépendent de l'équilibre redox[3]. Le signalement redox agit également sur la croissance neuronale et induit, en réponse à des signaux extracellulaires, des changements dynamiques qui affectent le cytosquelette comprenant les microtubules et les filaments d'actine[4]. Les ROS agissent comme signal de l'apprentissage et de la mémoire lors de leur production dans les neurones matures de l'hippocampe, en activant des récepteurs médiateurs de la plasticité synaptique et de la consolidation de la mémoire[5].

En plus de leur action directe sur les cellules nerveuses, les ROS agissent également indirectement par l'intermédiaire du contrôle de l'activation des microglies[6] et par leur effet sur la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique[7].

Les ROS sont des médiateurs dans les fonctions cellulaires normales en tant que seconds messagers de multiples voies de signalement et de transduction intracellulaires. C'est un rôle commun, partagé par la plupart des organismes, tissus et types cellulaires. L'information métabolique, traduite par les gradients de ROS, a des répercussions au niveau de chaque cellule de l'organisme. Au niveau des cellules nerveuses, son impact touche le développement et le fonctionnement cérébral, la plasticité et la transmission synaptique, et l'apprentissage et la mémoire de l'organisme.

Des études récentes montrent que l'état oxydatif des cellules cérébrales est contrôlé directement par le microbiote intestinal, soit par son effet immunitaire sur les microglies et

[1] *Ibid.*
[2] Borquez D.A. *et al*. (2016). Dissecting the role of redox signaling in neuronal development.
[3] *Ibid.*
[4] *Ibid.*
[5] Milton V.J. et Sweeney S.T. (2012). Oxidative stress in synapse development and function.
[6] Microglie : macrophage responsable de l'immunité du système nerveux central.
[7] Rojo A. I. *et al*. (2014). Redox control of microglial function: molecular mechanisms and functional significance. ; Vilhardt F. *et al*. (2016). Microglia antioxidant systems and redox signalling.

leur activation [1], soit par la production des métabolites gazo-transmetteurs et gazo-modulateurs que sont les NO, CO et H_2S et leurs effets sur les cellules nerveuses[2].

Comment se manifeste le rôle homéostatique des bactéries intestinales au niveau du système nerveux ? Comment transmettent-elles leur information métabolique au cerveau ?

2. 2. L'intestin : un organe de sens

L'intestin, véritable organe de sens, transmet deux types d'information au cerveau : une information métabolique, traduisant une information nutritionnelle énergétique, et une information immunitaire, indiquant les qualités hostiles ou avenantes du milieu. Les deux circuits sont connectés et le microbiote interfère à tous les niveaux de l'information. L'intervention du microbiote dans l'axe intestin-cerveau permet une synthèse des informations métabolique et immunitaire pour une réponse neurologique adaptée aux conditions du milieu.

L'intestin présente des récepteurs mécaniques et des récepteurs sensitifs qui perçoivent les nutriments, les odeurs, les toxines et les substances chimiques. Les informations reçues de l'extérieur sont interprétées et transmises au système immunitaire, au système endocrinien et au système nerveux entérique[3].

Le tube digestif reçoit des informations environnementales contenues en particulier dans les aliments. Les aliments sont une sorte d'exposition environnementale où l'environnement est réduit à une chimie moléculaire alimentaire [4]. Les dynamiques alimentaires sont influencées par les gouts des aliments qui génèrent des feedbacks post-ingestion au niveau des cellules et des organes après l'interaction avec les composés primaires et secondaires des plantes[5]. Il en résulte une intégration non cognitive qui peut changer le fait de vouloir ou d'aimer certains aliments et entraîner un résultat encourageant ou stimulant.

[1] Rojo A. I. *et al*. (2014).
[2] Oleskin A.V. et Shenderov B.A. (2016). Neuromodulatory effects and targets of the SCFAs and gasotransmitters produced by the human symbiotic microbiota.
[3] Le système nerveux entérique dispose de neurones afférents ou sensoriels primaires intrinsèques (IPAN intrinsic primary afferent neurons) et extrinsèques (vagal, thoraco-lombaire, lombosacré et viscéro-fugal). Il est relié au système nerveux central par des voies intégratives qui passent par les ganglions sympathiques et le système endocrinien gastro-pancréatique (Furness J.B. *et al*. (1999). The intestine as a sensory organ: neural, endocrine, and immune responses.)
[4] Landecker H. (2011). Food as exposure: Nutritional epigenetics and the new metabolism.
[5] Provenza F.D. *et al*. (2015). Synthesis: foraging decisions link plants, herbivores and human beings.

L'alimentation peut également générer un processus cognitif qui intègre l'odeur et la vue des aliments avec le gout[1].

Les molécules de l'organisme et les molécules environnementales se retrouvent dans un même réseau d'interaction. En modulant le métabolisme, les aliments deviennent une partie du « corps-dans-le-temps » [2] et laissent une empreinte sur le processus corporel dynamique en affectant son expression génique.

Les conditions nutritionnelles sont, également, une information qui se transmet de la mère à son fœtus[3]. Cette information intervient à des période critiques du développement et affecte ce dernier : les déficits nutritionnels in utéro peuvent influencer le métabolisme postnatal anticipant la pauvreté environnementale future[4]. C'est la conséquence de l'activité épigénétique sur le génome in utéro : ce mécanisme répond à de nouvelles expériences et transmet l'information de manière efficace à la descendance sans passer par la sélection naturelle, permettant d'adapter le métabolisme à l'économie. Cette information in utéro affecte le développement, de l'organisme en général, et du cerveau en particulier : la dénutrition s'accompagne d'anomalies neurologiques responsables d'anomalies cognitives résultant d'une immaturité de l'expression génique et de la persistance de patterns juvéniles dans des régions spécifiques du cerveau. Cette vulnérabilité du cerveau à la dénutrition dure toute la vie en raison des besoins énergétiques nécessaires au remodelage continu et à la réparation des lésions neurologiques [5] . La dénutrition s'accompagne également d'un microbiote immature et il est probable que ce dernier soit causalement lié aux anomalies neurologiques en raison de son implication dans le métabolisme nutritionnel et des conséquences d'un déficit énergétique sur le développement cérébral[6].

[1] *Ibid.*
[2] Landecker H. (2011). *Op. cit.* ; Lock M. *et al.* (2015). Comprehending the Body in the Era of the Epigenome.
[3] *Ibid.*
[4] Le nouveau-né développe un marasme (une dénutrition globale par déficit énergétique et donc métaboliquement économe) Voir II-3. Evolution du système symbiotique.
[5] Goyal M.S. *et al.* (2015). Feeding the brain and nurturing the mind: linking nutrition and the gut microbiota to brain development.
[6] *Ibid.* Le microbiote serait impliqué dans la production de lactate (généralement produit par la glycolyse aérobie pour répondre aux besoins anaboliques cellulaires). Les voies de glycolyse intermédiaire se retrouvent au niveau de zones de fonctions cognitives supérieures. La glycolyse aérobique cérébrale est augmentée durant la première enfance lors du pic de l'arborisation neuronal.

2. 2. 1. Microbiote et circuit métabolique

2. 2. 1. 1. Interférence dans le circuit informatif métabolique

Les produits terminaux de la fermentation des fibres végétales et des sucres complexes par les bactéries intestinales jouent un rôle régulateur sur le système nerveux de l'hôte. Les gaz issus de la fermentation bactérienne intestinale possèdent des fonctions neuromédiatrices et neuromodulatrices par leur impact sur le statut redox des cellules nerveuses. Les AGCC comme le butyrate et le propionate interviennent au niveau des systèmes de signalement cellulaire et agissent sur la production des neuropeptides par l'hôte[1].

Le microbiote est, par ailleurs, capable d'affecter directement les systèmes neuronaux, centraux et périphériques, par la production de neurotransmetteurs et de neuromodulateurs tels que la sérotonine, l'acide γ-amino-butyrique (GABA), la noradrénaline, la dopamine et l'histamine. Le microbiote agit ainsi sur la nociception viscérale, le signalement opioïde, la motricité intestinale, les réflexes sécrétoires et l'activité inflammatoire[2]. Le microbiote contrôle, également, la synthèse de certains neuropeptides, soit en contrôlant la disponibilité des acides aminés : en détournant leur voie métabolique (c'est le cas du tryptophane), soit en agissant directement sur les cellules entéro-endocrines de l'intestin (c'est le cas des cellules L contrôlées par le butyrate)[3]. Certaines bactéries contrôlent l'activité des neuropeptides par la production d'anticorps provoquant des troubles de l'humeur et une perturbation de l'appétit[4]. Par ailleurs, le microbiote contrôle le signalement peptidique en interagissant avec la barrière hémato-encéphalique et en affectant sa perméabilité, en diminuant l'expression des protéines des jonctions serrées et ce, dans le cortex frontal, le striatum et l'hippocampe[5]. L'altération de la composition du microbiote induite par les antibiotiques est associée à des troubles cognitifs touchant la reconnaissance des objets nouveaux et de la mémoire. Ces anomalies sont en rapport avec des modifications de l'expression de molécules de signalement (en particulier

[1] Oleskin A.V.et Shenderov B.A. (2016). *Op. cit.*
[2] Burokas A. *et al*. (2015). Microbiota regulation of the mammalian gut–brain axis. ; Forsythe P. et Kunze W.A. (2013). Voices from within: gut microbes and the CNS. ; Forsythe P. (2013). *Op. cit.*
[3] Sampson T.R. et Mazmazian S.K. (2015). Control of brain development, function, and behavior by the microbiome. ; O'Mahony S.M. *et al*. (2015). Serotonin, tryptophan metabolism and the brain-gut-microbiome axis. ; Ridaura V. et Belkaid Y. (2015). Gut microbiota: the link to your second brain.
[4] Alcock J. (2014). Is eating behavior manipulated by the gastrointestinal microbiota? Evolutionary pressures and potential mechanisms.
[5] Holzer P. (2016). *Op. cit*.

des facteurs neurotrophiques, les récepteurs de la sérotonine et le système du neuropeptide Y) dans des régions spécifiques du cerveau essentiellement l'hippocampe et l'amygdale[1].

Par conséquent, la communication du microbiote avec le système nerveux affecte l'humeur de l'hôte, ses états de stress et d'anxiété, son comportement, sa mémoire et sa cognition. Ces effets sont secondaires aux modifications du système de communication neuroendocrinien et de la chimie cérébrale, ainsi qu'au piratage direct du système de récompense cérébral provoquant des changements comportementaux au niveau de l'hippocampe et du cervelet[2].

Le microbiote peut générer des besoins alimentaires spécifiques en manipulant le comportement alimentaire de l'hôte et ainsi augmenter sa propre fitness[3]. De nombreux mécanismes sont proposés : une manipulation de l'humeur et du comportement alimentaire de l'hôte créant une dysphorie[4], une modulation de l'expression des récepteurs du goût influençant les préférences alimentaires, un piratage du système nerveux produisant des éléments adrénergiques soutenant l'activité parasympathique du vague et impliquant l'augmentation de la force de volonté et l'amélioration de la concordance entre la prise alimentaire et la dépense énergétique, une influence hormonale directe ou indirecte (auto-immunité), une influence énergétique soit par une consommation de mucines induisant un coût énergétique important, soit par modulation de la diversité microbienne (plus grande diversité moins de manipulation)[5]. La dynamique alimentaire associe des processus affectifs et cognitifs, de plaisir et de récompense, assurant une flexibilité pour maintenir l'homéostasie. Vouloir un aliment implique un certain apprentissage intégrant une association, une représentation et une prédiction[6].

Pour résumer, l'information métabolique se transmet des aliments vers le cerveau via des structures neuroendocrines sous le contrôle du microbiote. La nutrition est une traduction de l'environnement métabolique. L'information, transmise à l'organisme, amène des réponses adaptatives évolutives. Les réponses adaptatives anticipatrices visant à améliorer la fitness de l'organisme dans le futur sont une preuve de l'action de l'épigénétique nutritionnelle. C'est la preuve que les organismes disposent de mécanismes qui répondent efficacement à de

[1] Fröhlich E.E. *et al*. (2016). Cognitive impairment by antibiotic-induced gut dysbiosis: analysis of gut microbiota-brain communication.
[2] Stilling R.M. *et al*. (2014 a). *Op. cit.*
[3] Alcock J. *et al*. (2014). *Op. cit.*
[4] Les pleurs des nourrissons en raison de coliques intestinales seraient secondaires à l'activation des récepteurs à la douleur.
[5] *Ibid.*
[6] Provenza F.D. *et al*. (2015). *Op. cit.*

nouvelles expériences et transmettent cette information effectivement à leur descendance sans passer par la sélection naturelle.

2. 2. 1. 2. Epigénétique nutritionnelle : structuration développementale

L'information métabolique est en partie contenue dans les molécules alimentaires, mais cette information est également contenue dans le microbiome. Les gènes bactériens, en plus de diriger le métabolisme digestif et de contrôler les apports qualitatifs et énergétiques alimentaires, contrôlent également le comportement de l'hôte et ses fonctions cognitives supérieures de manière à impacter encore plus spécifiquement sa quête nutritionnelle et sa quête pour la maîtrise de l'énergie environnementale[1].

Concrètement, la microbiologie et la neuro-épigénétique convergent : les produits microbiens intestinaux agissent sur la plasticité de la chromatine du cerveau de l'hôte. Ils provoquent un changement de la transcription neuronale, qui implique un changement du comportement. La régulation épigénétique de l'interface microbe-cerveau touche directement le système nerveux, mais le touche également indirectement à travers le système immunitaire et l'immunomodulation [2] . L'interaction microbe-cerveau au niveau de la machinerie épigénétique survient soit directement soit par les AGCC[3].

La transduction du signal environnemental se fait au niveau de la chromatine. Landecker[4] relie d'une manière intéressante la mémoire épigénétique à la mémoire neuronale et cognitive. La chromatine n'est plus une structure figée. C'est un concept qui traduit une certaine « image du corps » [5]. Une image au présent, construite par l'effet des événements et des interactions environnementales passés. La conformation de la chromatine s'adapte à toutes ces influences et garde à un moment une trace figée, temporaire ou pas, sous l'action des protéines gestionnaires des états structurels, réceptrices des signaux de transduction. La conformation de la chromatine peut disparaître mais une trace biochimique de l'activation de la transcription persiste telle « une mémoire épigénétique »[6]. La chromatine devient une sorte de concentrateur d'information qui intègre, stocke des signaux, les dirige et les régule,

[1] Stilling R.M. *et al*. (2016). *Op. cit.*
[2] Stilling R.M. *et al*. (2014 b). Microbial genes, brain & behaviour–epigenetic regulation of the gut–brain axis.
[3] Stilling R.M. *et al*. (2014 a). *Op. cit.* L'acide acétique affecte la disponibilité de l'histoacétyl-transférase augmentant le niveau d'acétylation des histones des neurones ce qui facilite la consolidation de la mémoire, la neurogenèse et la neuroprotection. L'acide propionique module le comportement social (autistique). Les productions persistantes des AGCC conduisent à des effets cumulatifs à long terme sur l'expression des gènes nécessaires au développement et au fonctionnement des neurones.
[4] Landecker H. (2016). The social as signal in the body of chromatin.
[5] *Ibid.*
[6] *Ibid.*

permettant à la fois une mémoire de transcription et un pattern pour le futur. Landecker la considère comme un « legs cybernétique » qui donne une signification biologique à l'existence sociale des êtres vivants[1].

Ces mécanismes épigénétiques sont impliqués dans l'établissement et le maintien à long terme de la plasticité neuronale qui est un reflet des histoires d'apprentissage et influence l'apprentissage futur. Les expériences répétées forment un processus graduel dynamique qui aboutit à un changement du comportement. Chaque manifestation d'apprentissage et de mémoire est une forme de plasticité neuronale persistante[2]. L'apprentissage correspond à des changements spécifiques de certains gènes de l'épigénome neuronal et également dans le large génome. Il y a une relation complexe et bidirectionnelle entre le système épigénétique et la plasticité neuronale à long terme. Les mécanismes épigénétiques possèdent des propriétés mnémoniques permettant l'encodage et le stockage des informations d'apprentissage de manière dynamique et temporelle : « l'épigénome est sensible à l'histoire »[3]. La mémoire est un autre exemple de cette relation. Il s'agit de l'amélioration de la mémoire par enrichissement de l'environnement ou par évitement, et est mieux documentée pour les événements de stress ou d'exposition traumatique. Elle permet aux nouveau-nés une protection contre des changements adverses rapides de l'environnement de la génération des parents[4].

Le contrôle épigénétique de la chromatine cérébrale par le microbiote dépasse le simple piratage de la machinerie intestinale influençant les propriétés hédoniques des aliments. C'est un contrôle qui touche le développement morphologique cérébral et les fonctions d'apprentissage et de mémoire de l'organisme. Le microbiote interfère avec l'information environnementale acheminée jusqu'au génome des cellules nerveuses.

Le génome cellulaire interagit avec l'environnement interne et externe de la cellule. L'environnement cellulaire est aussi bien conditionné par l'influence des cellules de voisinage, que par l'organisme comme un tout et les conditions environnementales externes. Gènes et environnement se retrouvent dans un enchevêtrement d'une complexité telle que la séparation ente nature et culture (ou éducation) n'a plus lieu d'être[5]. Les perceptions les plus complexes, aussi bien sensorielles que comportementales, des organismes supérieurs

[1] *Ibid*.
[2] Hofman M.A. (2015). Evolution of the Human Brain: From Matter to Mind. In *Handbook of Intelligence*, ; Borre Y.E. *et al*. (2014). Microbiota and neurodevelopmental windows: implications for brain disorders.
[3] Bronfman Z.Z. *et al*. (2014). Shaping the learning curve: epigenetic dynamics in neural plasticity.
[4] Stilling R.M. *et al*. (2014 a). *Op. cit.*
[5] Keller E.F. 2016. Thinking about biology and culture: can the natural and human sciences be integrated?

engendrent des réponses qui modifient l'expression génique cérébrale signant l'interaction entre l'hérédité et l'information environnementale[1].

Le microbiote, fonctionnellement intégré à l'hôte, interagit avec les stimuli provenant des environnements interne et externe de l'organisme. Il influence à son tour le génome de l'hôte par son rôle d'épisymbionte et participe à son modelage. La transmission des profils du microbiote à travers les générations peut induire une transmission des changements comportementaux mais également développementaux induits par les modifications épigénétiques[2]. Chez les humains, des différences dans les profils épigénétiques sont corrélées à des différences dans la composition du microbiote et à des différences culturelles et sociales[3]. Un changement du terrain social induit probablement un changement épigénétique qui induit un changement du microbiome qui à son tour participe aux processus développementaux et provoque des changements persistants et auto-maintenus des états des organismes hôtes[4].

La régulation épigénétique de l'interaction microbiote-cerveau survient également à travers l'immunomodulation et peut avoir des conséquences comportementales chez l'hôte[5]. En fait, la relation avec le système immunitaire est bien plus complexe et plus étroite qu'il ne paraît de prime abord.

2. 2. 2. Microbiote et circuit immunitaire

2. 2. 2. 1. Interférence dans le circuit informatif immunitaire

2. 2. 2. 1. 1. Interférence fonctionnelle par immunomodulation neuroendocrine

Les bactéries ont des cibles communes dans le système nerveux et immunitaire. Les cellules immunitaires expriment des récepteurs aux neurotransmetteurs et produisent des facteurs de croissance nerveux et des produits neuroactifs. Les neurones peuvent être activés par les cytokines en réponse à l'environnement immunitaire. Les bactéries sont capables de

[1] *Ibid.*
[2] Jablonka E. (2016). *Op. cit.* Voir II-3. Le chapitre Evolution du système symbiotique.
[3] *Ibid.* Le style de vie, les habitudes alimentaires, les expositions physiques, le comportement sexuel, les soins familiaux, les communautés, les facteurs socio-économiques font partie des mécanismes épigénétiques qui vont modeler et affecter des individus et des générations ultérieures. Ce sont à la fois les conséquences et les causes de pratiques culturelles.
[4] *Ibid.*
[5] Stilling R.M. *et al*. (2014 b). *Op. cit.*

synthétiser des produits neuroactifs en réponse aux cytokines et aux neurotransmetteurs et contrôler à la fois l'activation des cellules immunitaires et des neurones[1].

Les bactéries modulent la fonction des neurones afférents primaires intrinsèques (IPAN), de la paroi intestinale, en modifiant leur excitabilité et provoquant une altération systémique de l'activité des mastocytes. Les mastocytes sont activés par les neurotransmetteurs et les hormones. Ils libèrent de l'histamine, de la sérotonine et des cytokines modulant l'activation neurologique, la croissance des fibres nerveuses et la fonction endocrine[2]. Les cytokines pro-inflammatoires passent la barrière hémato-encéphalique, par diffusion et par transport, et modifient l'activation des récepteurs des neurones et des microglies[3]. Au niveau périphérique, les cytokines agissent sur les récepteurs des nerfs afférents. Elles ont été incriminées dans certains désordres dépressifs liés au signalement sérotoninergique[4].

Les bactéries modulent également les réponses de l'axe hypothalomo-pituitaire-adrénergique grâce à une probable modification de la perméabilité intestinale au LPS et son passage dans la circulation portale. Cet axe est responsable d'une immunomodulation et d'une prévention des dommages dus à l'inflammation[5].

Les bactéries régulent, également, l'expression des enzymes immunomodulatrices comme l'indoleamine2,3-dioxygénase-1, responsable du phénotype tolérogène des cellules dendritiques. Le résultat est une immuno-régulation anti-inflammatoire qui s'étend jusqu'au système nerveux avec une régulation de l'excitation neurale en rapport avec la douleur et la dépression[6].

2. 2. 2. 1. 2. Interférence développementale par régulation des macrophages

Deux types de macrophages sont directement liés au microbiote et au système nerveux : les macrophages M de la musculeuse intestinale et les microglies du cerveau.

Le macrophage M musculaire présente un phénotype protecteur et permet l'activation rapide des neurones extrinsèques sympathiques de la musculaire. Grâce à ses synapses avec les neurones entériques, il est capable d'une modulation directe de l'activité nerveuse et du

[1] Forsythe P. (2013). *Op. cit.*
[2] *Ibid.*
[3] Sampson T.R. et Mazmazian S.K. (2015). *Op. cit.*
[4] Dinan T.G. et Cryan J.F. (2017 b). Microbes, immunity, and behavior: Psychoneuroimmunology Meets the microbiome.
[5] Forsythe P. (2013). *Op. cit.*
[6] *Ibid.*

péristaltisme[1]. Ceci permet une adaptation réciproque neurone-macrophage aux perturbations environnementales de la musculaire[2]. Le macrophage musculaire est, par ailleurs, le médiateur probable de l'implication du microbiote dans la neurogenèse du système nerveux entérique et son contrôle de la colonisation et de l'homéostasie de la musculeuse intestinale par les cellules gliales[3].

Les microglies sont les macrophages du cerveau. Ce sont des cellules dérivant des macrophages primitifs. Leur fonction immunitaire et leur maturation sont contrôlées par le microbiote bactérien : leur nombre augmente pendant les deux premières semaines après la naissance puis décroit à partir de la troisième semaine[4]. Le microbiote, par le biais des AGCC, émet un signal continu requis pour acquérir les propriétés postnatales des microglies (indépendamment des empreintes développementales). Les AGCC traversent directement la barrière hémato-encéphalique et affectent directement les microglies. Un signal indirect est également émis par les cellules myéloïdes périphériques ou lymphocytaires. Le microbiote peut également affecter les microglies par d'autres voies telles que le signalement direct du nerf vague, les hormones intestinales, les neurotransmetteurs, les cytokines et les MAMP[5].

Les microglies sont responsables de l'homéostasie cérébrale. Elles contrôlent la prolifération et la différenciation neuronale en assurant la neurogenèse dans l'hippocampe adulte. Composant essentiel de la niche neurogène de la zone sous granulaire, elles assurent un support trophique et donnent des instructions directes sur le phénotype neuronal. Elles ont, également et ce, à tous les âges, un rôle fonctionnel et dynamique dans la plasticité synaptique au niveau du thalamus, du cortex cérébral et de l'hippocampe : elles produisent des molécules de signalement, affinent les connexions synaptiques du cerveaux sain par l'élimination des synapses et la formation des épines d'apprentissage et régulent le cablage des circuits du cerveau antérieur. Elles procèdent à la phagocytose des débris en assurant une fonction d'éboueurs. Elles permettent ainsi la régulation de la mort et de la survie neuronale. Elles prolifèrent dans les zones à forte densité apoptotique et permettent la clairance des cellules mortes par activation pro-inflammatoire en cas de morts massives. Elles agissent sur

[1] Il s'agit d'une activation par un signalement norépinephrine grâce aux récepteurs β-adrénergiques. La voie des récepteurs β-adrénergiques présente une fonction protectrice des tissus et une activité analogue à celle décrite pour les microglies au niveau du cerveau (Margolis K.G. et Gershon M.D. (2016). Enteric Neuronal Regulation of Intestinal Inflammation.)

[2] Kabouridis P.S. *et al*. (2015). *Op. cit.* ; Gabanyi I *et al*. (2016). Neuro-immune interactions drive tissue programming in intestinal macrophages. ; Margolis K.G. et Gershon M.D. (2016). *Op. cit.*

[3] Kabouridis P.S. *et al.* (2015). *Op. cit.*

[4] Erny D. *et al*. (2015). Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS.

[5] *Ibid.* ; Erny D. *et al*. (2016). *Op. cit.*

la survie neuronale, la neurogenèse et l'oligodendrogenèse pendant le développement pré et postnatal[1].

2. 2. 2. 2. Conséquences évolutionnaires : immunité comportementale

2. 2. 2. 2. 1. Comportement malade : réponse neurologique à l'infection

La perception des états immunitaires par le cerveau induit des réponses comportementales : les états infectieux et les états d'activation immunitaire périphérique déclenchent une activation neuronale prononcée et une production de cytokines pro-inflammatoires par l'amygdale[2]. Le système immunitaire reconnaît les pathogènes et relaie cette information au cerveau. L'amygdale perçoit les changements de l'activité immunitaire périphérique, indépendamment de la nature du stimulus et du type de réponse induite. Elle induit une réponse comportementale liée à l'anxiété[3]. Il s'agit d'un comportement malade ou « sickness behavior » associant le plus souvent une anorexie, une apathie, une fatigue, une anhédonie, une humeur dépressive, une anxiété, une perturbation cognitive et un isolement social[4]. C'est un comportement conservé de manière évolutionnaire et il est observé chez différentes espèces, des arthropodes aux vertébrés. Ce comportement semble aider la résistance de l'hôte en permettant la conservation de l'énergie nécessaire à la lutte physiologique contre l'infection, en évitant les risques de prédation au cours de la recherche d'aliments, et également en évitant des aliments potentiellement contaminés [5]. Ce comportement permet également de réduire la transmission et la propagation de l'infection aux conspécifiques en réduisant les contacts entre individus[6].

Il semble que, pour pallier les limites des réponses immunitaires classiques survenant après l'infection, une immunité comportementale, ou un système immunitaire comportemental, ait évolué pour induire un comportement d'évitement de l'infection. Ce système s'observe chez les animaux qui s'engagent dans des comportements prophylactiques qui peuvent être réactifs ou proactifs [7]. Deux cytokines pro-inflammatoires sont

[1] Gemma C. et Bachestetter A.D. (2013). The role of microglia in adult hippocampal neurogenesis. ; Morris G.P. *et al*. (2013) Microglia: a new frontier for synaptic plasticity, learning and memory, and neurodegenerative disease research. ; Tay T.L. *et al*. (2016). *Op. cit.*
[2] Engler H. *et al*. (2011). Acute amygdaloid response to systemic inflammation.
[3] Prager G. *et al*. (2013). Amygdaloid signature of peripheral immune activation by bacterial lipopolysaccharide or staphylococcal enterotoxin B.
[4] Ibid.
[5] Shakhar K. et Shakhar G. (2015). Why do we feel sick when infected—can altruism play a role?
[6] Ibid.
[7] Murray D.R. et Schaller M. (2016). The Behavioral Immune System: Implications for Social Cognition, Social Interaction, and Social Influence.

particulièrement impliquées dans le système immunitaire comportemental : le TNF-α qui intervient dans l'induction du comportement malade après l'infection et l'IL-1β qui facilite l'apprentissage de l'évitement aux stimuli aversifs[1].

L'évitement de la maladie est un motif unique et différent des autres formes d'autoprotection face à un danger, comme la prédation. Le comportement malade répond à des besoins de fitness différents. Les menaces externes (prédation) amènent des réponses de peur, tandis que les menaces internes (infection) déclenchent des réponses de dégout. Le dégout provoque l'évitement des autres malades, des vecteurs de maladie et de la contamination pathogène. Il est probable qu'il ait évolué à partir d'une anomalie du goût pour un stimulus oral plus ancien[2]. Certaines régions cérébrales sont impliquées sélectivement dans la peur ou dans le dégout. Mais d'autres régions, comme l'amygdale, montrent une activation à la fois lors des situations de prédation et des situations d'infection[3]. Ce comportement d'évitement est lié à des circuits neuronaux spécifiques : le circuit sérotoninergique qui contrôle l'anxiété liée à la maladie et le circuit ocytocine-hypothalamique qui contrôle les réponses immunitaires. Ces circuits sont, tous deux, modulés par les bactéries symbiotiques intestinales.

2. 2. 2. 2. 2. La symbiose module le circuit sérotoninergique

Le comportement d'évitement des pathogènes a été particulièrement étudié chez le *Cænorhabditis elegans*. Le nématode présente un circuit neuronal sérotoninergique impliqué dans l'apprentissage du comportement d'évitement par l'olfaction [4] . L'activité sérotoninergique des régions limbiques cérébrales est liée au comportement immunitaire et à la régulation de l'humeur. Chez la souris, une activité immunitaire aigue s'accompagne de l'activation d'une sous-population neuronale sérotoninergique, confinée au noyau du raphé dorsal et corrélée spécifiquement au comportement. L'activation des neurones de la région inter-fasciculaire du noyau du raphé dorsal se produit sous l'action des LTh_1 et LT rég. Il en résulte une augmentation du turnover de la sérotonine dans le cortex préfrontal induisant un effet antidépresseur. Inversement, une réaction immunitaire chronique peut s'accompagner d'une inhibition des neurones inter-fasciculaires (probablement par rétrocontrôle) et d'une activation des neurones de la région caudale du raphé dorsal. Ces neurones émettent des

[1] Gangestad S.W. et Grebe N.M. (2014). Pathogen avoidance within an integrated immune system: Multiple components with distinct costs and benefits.
[2] Murray D.R. et Schaller M. (2016). *Op. cit.*
[3] *Ibid.*
[4] Meisel J.D. et Kim D.H (2014). *Op. cit.*

projections dans l'amygdale. Leur activation produit un comportement d'anxiété et de désespoir[1].

Certaines bactéries symbiotiques intestinales, et en particulier des *Bifidobacteria*, sont capables de moduler la production de la sérotonine et de ses précurseurs et de réduire les comportements anxieux par une action englobant le système inflammatoire, les neurones entériques et le vague[2]. Certaines bactéries sont même capables d'améliorer la performance cognitive de l'hôte par le biais de l'activation immunitaire du système sérotoninergique[3].

Le système sérotoninergique serait donc impliqué aussi bien dans les réactions d'apprentissage de l'évitement des pathogènes que dans la régulation des réactions anxiogènes. Les états d'activation immunitaire induisent une réponse de l'amygdale contrôlée par le système sérotoninergique, lui-même régulé par le microbiote.

2. 2. 2. 2. 3. La symbiose contrôle le circuit ocytocinergique hypothalamique

La modulation et la modération neurologique de la réponse immunitaire touchent à la fois la réponse inflammatoire et la réponse comportementale. Il semble que le cerveau interprète l'information immunologique et régule la réponse en fonction du contexte. L'hypothalamus est capable d'établir le niveau de la réponse inflammatoire au challenge immunitaire en fonction de l'horaire, de l'état émotionnel, du niveau de satiété et du programme d'alimentation. Il peut influencer les stades de réponse inflammatoire et les réponses immédiates, comme la production de cytokines, par la régulation sympathique et parasympathique [4]. Les états infectieux provoquent la sécrétion d'ocytocine par l'hypothalamus. Le système ocytocine constitue une partie majeure du centre régulateur de l'hypothalamus immunitaire[5]. L'ocytocine permet de réguler la défense immunitaire et de restaurer l'homéostasie de l'organisme en diminuant la réponse pro-inflammatoire et en réduisant le stress oxydatif. La réduction de la sécrétion des cytokines inflammatoires permet de réduire les dommages immunitaires [6]. L'ocytocine permet également d'inhiber la

[1] Lowry C.A. *et al*. (2007). Identification of an immune-responsive mesolimbocortical serotonergic system: potential role in regulation of emotional behavior.
[2] Savignac H.M. *et al*. (2014). Bifidobacteria exert strain-specific effects on stress-related behavior and physiology in BALB/c mice.
[3] Matthews D.M. et Jenks S.M. (2013). Ingestion of Mycobacterium vaccae decreases anxiety-related behavior and improves learning in mice.
[4] Soto-Tinoco E. *et al*. (2016). Interaction between the hypothalamus and the immune system.
[5] Wang P. *et al*. (2015). Oxytocin-secreting system: A major part of the neuroendocrine center regulating immunologic activity.
[6] Ibid. ; Li *et al*. (2016). Approaches Mediating Oxytocin Regulation of the Immune System.

suractivation des microglies en cas d'infection et de réduire les facteurs d'inflammation[1]. Des axones terminaux ocytocinergiques sont localisés au niveau de l'amygdale. L'ocytocine inhibe les neurones de l'amygdale et réduit les comportements liés à l'anxiété et la peur[2].

Le rôle de l'ocytocine dans les comportements sociaux est conservé de manière évolutionnaire. Elle influence les effets sociaux cognitifs incluant la confiance entre conspécifiques et la perception d'indices socialement pertinents olfactifs et auditifs[3].

Les récepteurs à l'ocytocine sont impliqués dans les comportements de type empathie et l'ocytocine intervient dans les comportements de consolation et de récompense sociale en contrôlant le contact direct avec un conspécifique en détresse pour produire un effet calmant. Ceci explique la réponse d'empathie en cas de stress des partenaires familiaux[4].

L'ocytocine contribue à l'adaptation aux environnements sociaux. Elle modifie les processus cognitifs et émotionnels et les réponses motivationnelles. Elle module l'attention et la perception aux signaux sociaux, elle réduit les effets négatifs et augmente la sensibilité à la récompense et à la motivation sociale. Elle est associée à la motivation et aux comportements socio-sexuels incluant la reconnaissance, l'approche et la performance sexuelle[5].

La sécrétion d'ocytocine est liée au microbiote intestinal et certaines pathologies sociales sont en rapport avec une dysbiose intestinale[6]. Un symbionte particulier, le *Lactobacillus reuteri*, module la disponibilité de l'ocytocine endogène d'une manière qui permet les comportements sociaux normaux[7]. La supplémentation en *L. reuteri* chez des nouveau-nés présentant une réduction du taux d'ocytocine neuronal, associée à des modifications comportementales et des modifications du microbiote (secondaires à un régime riche en graisse chez les mères), permet de restaurer les niveaux d'ocytocine et les comportements sociaux[8].

---

[1] Yuan L. *et al*. (2016). Oxytocin inhibits lipopolysaccharide-induced inflammation in microglial cells and attenuates microglial activation in lipopolysaccharide-treated mice.
[2] Marlin B.J. et Froemke R.C. (2016). Oxytocin Modulation of Neural Circuits for Social Behavior.
[3] Ibid.
[4] Marlin B.J. et Froemke R.C. (2016). *Op. cit.*
[5] Kavaliers M. *et al*. (2017). Mate-choice copying, social information processing, and the roles of oxytocin.
[6] La modification du microbiote intestinal des nouveau-nés, induite par l'administration de pénicilline en fin de grossesse ou période post-natale précoce, provoque une augmentation de l'expression de cytokines dans le cortex frontal, une modification de l'intégrité de la barrière hémato-encéphalique et des troubles du comportement social du type anxiété et agressivité, chez les nouveau-nés. La supplémentation en *L. rhamnous* atténue la diminution du contact social induite par la pénicilline (Leclercq S. *et al*. (2017). Low-dose penicillin in early life induces long-term changes in murine gut microbiota, brain cytokines and behavior.)
[7] Marlin B.J. et Froemke R.C. (2016). *Op. cit* ; Varian B.J. *et al*. (2016). Microbial lysate upregulates host oxytocin
[8] Buffington S.A. *et al*. (2016). Microbial reconstitution reverses maternal diet-induced social and synaptic deficits in offspring.

2. 2. 2. 2. 4. Immunité comportementale

Face à l'infection, l'organisme réagit par une résistance, une tolérance ou un évitement. La résistance aux pathogènes est coûteuse et occasionne des dommages pour la fitness de l'organisme. D'un point de vue évolutionnaire, l'inflammation est d'abord une réaction immunitaire au stress infectieux. Il semble que les réactions de dégoût (évitement) soient plus faibles là où la sécrétion de cytokines IL-6, pro-inflammatoire, est la plus intense, comme si l'évitement des pathogènes profite plus à ceux qui choisissent d'autres moyens que la résistance[1]. Cette proposition de Gangestad et Grebe laisse supposer que les organismes qui ont pu développer des réponses de modération ou d'évitement ont réussi à avoir moins de dégâts secondaires à l'inflammation. Il nous semble légitime de proposer que le compromis coévolutionnaire avec le microbiote ait permis l'évolution d'une modération de la réponse inflammatoire de manière à autoriser une cohabitation régulée. La tolérance permet, ainsi, de diminuer les dégâts tissulaires aussi bien infectieux qu'immunitaires. L'évitement est une réaction évolutionnaire adaptative qui permet à l'organisme d'anticiper activement le défi homéostatique et de changer pro-activement son comportement.

Le système immunitaire comportemental lie le système immunitaire classique au système nerveux pour apporter une réponse ou une protection contre les dangers infectieux potentiels. La coévolution des trois systèmes pourrait expliquer les troubles du comportement en rapport avec les états d'inflammation stérile provoqués par un stress non infectieux[2]. L'exposition au stress social (la séparation parentale, le rejet, les interactions négatives, la solitude), augmente l'activation inflammatoire. Le système immunitaire perçoit l'environnement social ainsi que les signaux en rapport avec les maladies des autres, et déclenche une réponse inflammatoire chez l'observateur[3]. Des gènes associés à la solitude dérivent des cellules dendritiques, des monocytes et, de façon moindre, des LB. Les cellules présentatrices d'antigènes semblent avoir développé une sensibilité transcriptionnelle aux conditions environnementales les rendant capables de changer le profil d'expression basal des gènes pour contrer des dangers microbiens variant en fonction des conditions sociales affine/hostile[4].

[1] Gangestad S.W. et Grebe N.M. (2014). *Op. cit.*
[2] Fleshner M. *et al*. (2016). Danger signals and inflammasomes: stress-evoked sterile inflammation in mood disorders.
[3] Eisenberger N.I. *et al*. (2016). In sickness and in health: the co-regulation of inflammation and social behavior.
[4] Cole S.W. *et al*. (2011). Transcript origin analysis identifies antigen-presenting cells as primary targets of socially regulated gene expression in leukocytes.

L'inflammation augmente spécifiquement la sensibilité neurale au danger social. Cette sensibilité aux expériences sociales pourrait s'expliquer par une sorte d'autoprotection. La nature de la réponse sociale à l'inflammation dépend du contexte et de la nature du vis-à-vis (parent, proche, ou étranger au groupe)[1]. L'isolement chronique, et en particulier l'interruption du lien social avec des pairs signifiants, est associé à une activation de l'axe hypothalamo-hypophyso-adrénergique et du système nerveux sympathique[2]. L'isolement est perçu comme un danger ou une menace et implique les structures limbiques et en particulier l'amygdale.

Il semble que l'exclusion sociale expose l'individu au conflit avec les autres et à un plus grand danger infectieux. Dans ces conditions, le cerveau informe les gènes du système immunitaire pour se préparer à se protéger contre les bactéries. Un circuit régulateur lie les transcriptions relatives aux prises de décision des leucocytes aux perceptions du cerveau des conditions physiologiques, sociales et environnementales. L'isolement peut induire des réponses immunitaires contrôlées en partie par l'anticipation des conditions futures de l'environnement par le système nerveux central[3].

Nous pensons que le système immunitaire comportemental assimile les stimuli environnementaux de type social à des stimuli de type infectieux et détermine de manière équivalente les risques pathogènes et les menaces sociales. Certaines situations interprétées comme danger social sont assimilées à un danger pathogène entraînant une réponse inflammatoire et un comportement neurologique anticipatif.

L'immunologie comportementale semble être le résultat de l'évolution de la distinction que permet l'immunologie classique des éventuels microorganismes pathogènes des mutualistes qui interagissent avec l'organisme. Nous estimons que cette évolution s'est étendue aux macro-organismes susceptibles d'interagir avec l'organisme concerné et permet de les classer en tricheurs et coopérants. Le système immunitaire comportemental serait le résultat de l'évolution de la connaissance immunologique classique associée au développement cérébral de la cognition.

Notre proposition est que l'information immunologique transmise au cerveau sert à transmettre un état des lieux des risques infectieux environnementaux potentiels. L'évolution de la cognition a probablement permis à ce que l'information sur l'éventuelle hostilité

[1] Eisenberger N.I. *et al*. 2016). *Op. cit.*
[2] Cacioppo J.T. *et al*. (2015). The neuroendocrinology of social isolation.
[3] Irwin M.R. et Cole S.W. (2011). Reciprocal regulation of the neural and innate immune systems.

environnementale soit véhiculée par des signes ou indices autres qu'immunologiques (odeur suspecte, aspect des personnes malades).

Nous avons déterminé que le microbiote interfère avec la transmission de l'information environnementale immunologique au cerveau et qu'il en module la perception. Le microbiote intervient par la suite dans la réponse cérébrale aux informations environnementales infectieuses par le biais des systèmes sérotoninergique et ocytocinergique. Nous avons précisé que ces systèmes ont des répercussions sur les relations sociales de l'organisme avec ses conspécifiques. Le microbiote interfère dans les réponses comportementales aux sollicitations environnementales aussi bien infectieuses que sociales. Il interfère dans le comportement de l'organisme hôte vis à vis des autres organismes rencontrés qu'ils soient micro ou macroscopiques. Ces réactions sont orchestrées par l'amygdale et contrôlées par le système ocytocine-hypothalamus. Nous pensons que ce qui était à l'origine une protection ou une défense anti pathogène a évolué avec la coadaptation au microbiote pour devenir un moyen pour promouvoir la socialité. La réaction d'évitement, initialement dirigée contre les pathogènes et les personnes infectées, semble avoir évolué vers des réactions de détection des tricheurs.

Le microbiote régule, en association avec le système immunitaire (classique et comportemental), les relations de coopération et de socialité de l'organisme. En contrôlant l'action pro-sociale de l'ocytocine, le microbiote promeut la socialité. La réponse d'évitement des pathogènes a probablement évolué, par le biais de la coadaptation de l'organisme hôte à ses symbiontes, en une modulation de la réponse comportementale et une régulation des systèmes sérotonine et ocytocine vers une atténuation des signes d'anxiété et une augmentation de la confiance favorisant une régulation du contact social et un élargissement de la taille des groupes.

Cette relation complexe entre microbiote et comportement de l'hôte ne se résout pas en une relation de contrôle ou de piratage. Comme l'a présenté Stilling[1], il ne s'agit pas de déterminer « qui est la marionnette et qui est le marionnettiste ». Poser la question de cette manière sous-entend une certaine téléologie et laisse supposer une raison pour une manipulation. De fait, il n'y a ni marionnettiste ni manipulateur. L'interaction du microbiote avec le cerveau est le résultat de la coévolution des deux partenaires symbiotiques et leur coadaptation à une vie en commun qui nécessite un compromis évolutionnaire permettant à la fois de modérer la réponse immunitaire et d'adopter une stratégie comportementale visant à

[1] Stilling R.M. *et al*. (2014 a). *Op. cit.* ; Stilling R.M. *et al*. (2016). *Op. cit*.

permettre une meilleure transmission du microbiote parmi les membres du groupe ou les conspécifiques. Il s'agit de réduire les réactions de résistance au microbiote et également de réduire les réactions d'évitement des porteurs du microbiote. La régulation comportementale concerne les circuits neuronaux favorisant la socialité et la confiance.

La socialité naît de la coopération et du partage des tâches. Elle résulte de la coévolution et la coadaptation de l'hôte à son microbiote. La symbiose concerne la vie en commun d'individus d'espèces différentes. La socialité est la vie en commun d'individus 'de la même espèce'. En l'occurrence, le groupe social considéré ici est fait des humains considérés comme holobiontes, mais ce type de socialité est également observé chez d'autres groupes sociaux d'holobiontes animaux comme les hyménoptères[1].

Pour conclure, l'interférence du microbiote dans l'axe intestin-cerveau concerne les deux circuits informatifs métabolique et immunologique. Il en résulte une interaction entre l'épigénétique développementale neurologique et le comportement de socialité et de coopération. Nous considérons cette interaction comme la traduction de la structuration réciproque entre les partenaires. Cette structuration atteint des niveaux supérieurs par l'association des structurations métabolique et immunitaire. Elle touche à la fois à l'organogenèse et au fonctionnement comportemental du système nerveux. Les réseaux métaboliques établissent les bases, entre autres épigénétiques, à la structuration développementale touchant la plasticité neuronale et synaptique et modifiant développement morphologique cérébral. Le circuit immunitaire établit les bases cognitives du comportement neurologique comme étant une évolution issue du système immunitaire comportemental permettant d'atteindre une cognition supérieure.

Dans ce qui suit nous proposons de montrer que l'évolution cognitive fait suite au choix évolutionnaire d'une socialité induite par la relation symbiotique. Cette socialité résultant de la coopération des différents cerveaux individuels permet par la coalition des performances cognitives du groupe de former un cerveau collectif. On peut considérer ce cerveau comme une structuration à un niveau encore supérieur.

[1] Montiel-Castro A.J. *et al.* (2013). The microbiota-gut-brain axis: neurobehavioral correlates, health and sociality.

2. 3. Evolution cognitive

Nous nous intéressons, ici, à la cognition chez les organismes complexes et essentiellement l'humain[1]. Les études comparatives sur l'évolution du cerveau concernent essentiellement les primates. Les essais sur le rôle du microbiote dans la cognition et dans la socialité ont été en majorité réalisés sur des souris axéniques[2].

Nous présentons les thèses du cerveau social et du stress parasitaire pour montrer leur insuffisance dans l'explication de l'évolution de la cognition et proposons la socialité comme stratégie évolutionnaire aboutissant au développement de la niche cognitive comme résultat de la coadaptation symbiotique.

2. 3. 1. Cerveau social versus hypothèse du stress parasitaire

Le cerveau permet de recueillir, intégrer et interpréter l'information environnementale de manière à pouvoir trouver les meilleures solutions et répondre de la manière la plus adaptée aux fluctuations éventuelles. L'évolution de la cognition chez les organismes supérieurs s'est accompagnée d'une augmentation progressive de la taille du cerveau. De nombreuses théories ont essayé d'expliquer cette association en mettant à chaque fois l'accent sur un facteur sélectif différent.

Dunbar[3], en 1998, a retenu deux types d'explications plausibles pour l'évolution du cerveau chez le primates[4] : d'abord, une hypothèse écologique qui repose sur trois arguments : la diététique (les frugivores ont besoin d'une mémoire évoluée pour accéder à des fruits éphémères et épars), la carte mentale (nécessité d'une plus grande mémoire et d'une carte mentale à grande échelle pour pouvoir accéder aux aliments) et l'extraction des aliments (les frugivores doivent accéder aux ressources par un procédé cognitif permettant d'enlever la pulpe d'un fruit, sortir la résine d'un arbre, extraire des termites). Ensuite, une hypothèse sociale selon laquelle la complexité grandissante de l'environnement social aurait été la pression de sélection pour plus de puissance cérébrale nécessaire pour prédire et calculer un panel de stratégies possibles du comportement des autres individus. La contrainte sur la taille du groupe naît de la capacité du cerveau du primate à traiter et à manipuler l'information. Ce

[1] La cognition en tant que caractéristique du vivant en général, permettant le processus de l'information et la résolution des problèmes, sera traitée de manière plus générale dans le chapitre III-3 Information symbiotique.
[2] Kelly J.R. *et al*. (2017). Cross Talk: The Microbiota and Neurodevelopmental Disorders.
[3] Dunbar R.I. (1998). The social brain hypothesis.
[4] Dunbar a d'abord écarté les explications de type développemental stipulant que même si ces explications identifient la contrainte développementale sur la croissance du cerveau, elles n'en donnent pas une cause valable.

rôle est joué par le néocortex. Il y a une relation causale positive entre la taille du néocortex et le comportement social chez les primates. Les mécanismes cognitifs auraient évolué pour répondre à la complexité des relations sociales nécessitant une capacité de lecture de l'esprit. Une théorie de l'esprit basique est présente chez les grands singes. Les humains utilisent la théorie de l'esprit pour exécuter certaines activités manipulatoires sociales[1]. En 2007, Dunbar[2] propose de réconcilier le conflit entre les hypothèses sociale et écologique en considérant la question à partir du niveau du maintien de la cohérence du groupe à travers le temps et non pas du point de vue des stratégies de quête alimentaire de l'individu. La taille du cerveau est corrélée aux innovations techniques et à l'acquisition de nouvelles ressources alimentaires par l'apprentissage social. Les hypothèses sociale et écologique sont à la base écologiques : elles permettent à l'animal de survivre et de se reproduire de manière plus efficace. La théorie du cerveau social[3] affirme que les problèmes écologiques sont résolus socialement et que le besoin pour des mécanismes qui augmentent la cohésion sociale est ce qui dirige l'évolution de la taille du cerveau. Les relations sociales et leur complexité sont présentées comme une pression de sélection ayant conduit le cerveau à évoluer. Dix ans plus tard, les hypothèses écologique et sociale sont distinguées sur le plan fonctionnel, même si sur le plan cognitif, il s'agit du même processus qui permet les différentes fonctions[4]. Finalement, la socialité des primates est considérée comme un élément clé de l'évolution de la taille des cerveaux du fait des besoins cognitifs quelle nécessite, d'abord sur le plan de la défense anti-prédateur, qui nécessite la coordination de l'activité individuelle au sein du groupe avec ses conséquences en temps et en énergie, et ensuite, sur le plan de la gestion de la vie en groupe dans un espace limité et la cognition particulière mise en jeu dans la gestion du stress, des soins et des conflits sociaux. Il apparaît que l'hypothèse du cerveau social explique l'évolution du cerveau et de la cognition concernant la qualité fonctionnelle des relations sociales et des coalitions[5].

L'immunologie comportementale est venue bousculer ces explications, et Thornhill et Fincher[6] proposent, en 2014, une théorie du « stress parasitaire » pour expliquer l'évolution de la cognition humaine et de la socialité. Selon eux, la maîtrise des problèmes écologiques a

[1] *Ibid.*
[2] Dunbar R.I et Shultz S. (2007). Evolution in the social brain.
[3] *Ibid*.
[4] Dunbar R.I. et Shultz S. (2017). Why are there so many explanations for primate brain evolution?
[5] *Ibid*.
[6] Thornhill R. et Fincher C.L. (2014). The parasite-stress theory of sociality, the behavioral immune system, and human social and cognitive uniqueness.

peut-être mis en exergue l'importance des relations sociales dans l'évolution des capacités cognitives humaines, mais ce n'est pas la socialité qui a permis la résolution de ces problèmes. Selon Thornhill et Fincher, les parasites ont pris de l'importance dans le milieu, du fait de la régression des problèmes environnementaux, de la prédation et des autres adversités écologiques en tant qu'agents de sélection. La réduction de la sélection naturelle par prédation a eu pour conséquence une augmentation de la sélection par pathogénie. L'adversité infectieuse impose une évolution de l'adaptabilité et une nouvelle gestion des relations sociales. Le stress parasitaire est la pression de sélection qui dirige la socialité et la cognition humaine. Thornhill et Fincher proposent une vue plus large du système immunitaire comportemental. Une vue qui comprend de nombreuses adaptations psychologiques et comportementales qu'ils décrivent comme étant des traits sélectionnés pour la défense contre les parasites[1]. Ces traits concernent la préférence des individus appartenant au groupe, le choix des partenaires, les préférences culinaires ou gustatives, la personnalité, l'interaction avec les animaux, des comportements durant la maladie ou durant les périodes d'immunodéficience chez la femme, l'acquisition de microbes mutualistes et commensaux, la philopatrie ou le choix de l'habitat dans la région natale. Pour Thornhill et Fincher, l'évolution de la réciprocité humaine survient dans des contextes d'interactions avec des individus de groupes étrangers pendant des périodes de faible menace pathologique[2].

La théorie du stress parasitaire présente deux problèmes. Le premier est que les auteurs exposent leur théorie à partir d'une certaine évolution cognitive ayant mené à l'invention des outils et la régression de la prédation sans réellement spécifier ce qui a permis cette maîtrise écologique. Le second problème est que certains traits comportementaux présentés comme étant sélectionnés par le stress parasitaire s'avèrent être des réponses comportementales à la coadaptation de l'hôte au microbiote[3]. Ce ne sont, donc, pas des traits sélectionnés par la résistance à la maladie mais des traits caractéristiques de la tolérance aux symbiontes. Ce sont des traits caractéristiques de la régulation immunitaire et la modération des réponses sous l'effet du microbiote.

Nous estimons que la théorie du cerveau social et la théorie du stress parasitaire ne suffisent pas à expliquer l'évolution de la cognition chez l'humain. Ces théories posent la socialité et le stress parasitaire comme étant des pressions de sélection. Or, nous pensons que

[1] *Ibid.*
[2] *Ibid.*
[3] Alcock J. *et al*. (2014). *Op. cit.* ; Montiel-Castro A.J. *et al*. (2014). *Op. cit.* ; Stilling R.M. *et al*. (2014 a). *Op. cit.*

le stress parasitaire et la socialité sont plutôt des étapes évolutives du développement de la cognition.

2. 3. 2. Notre proposition : relier la cognition à la symbiose

Nous proposons de montrer que la cognition est le résultat de l'évolution du système immunitaire comportemental et de l'extension de son rôle de la défense contre les pathogènes à la promotion de la socialité sous l'effet de la coadaptation symbiotique. La relation sociale, dans ce cas, n'est plus une pression de sélection, mais une stratégie évolutionnaire et surtout coévolutionnaire qui permet de faire face aux fluctuations environnementales. Ce qui était une défense ou une réaction antiparasitaire ou anti-pathogène a évolué vers une tolérance symbiotique autorisant la coexistence et la coopération mutualiste et facilitant la transmission et le partage des symbiontes parmi les conspécifiques. Ce rapprochement parmi les membres du groupe et la confiance dans les relations interindividuelles ont permis le partage des connaissances et des idées et la naissance d'un cerveau collectif aux capacités adaptatives supérieures. La socialité permet de trouver une meilleure solution d'adaptation grâce à la conjonction des cerveaux ou grâce au cerveau collectif du groupe.

Nous commençons par montrer que l'évolution de la cognition est corrélée à une évolution de la morphologie cérébrale qui touche des zones particulières impliquées dans la socialité et nous établissons le lien entre deux types de connaissance : sociale et immunologique. Ensuite, nous présentons l'interaction entre la cognition, la diététique et le microbiote, pour prouver que la socialité est une stratégie évolutionnaire. Nous finissons par établir la niche cognitive comme résultat de la coévolution et de la coadaptation de l'organisme avec son microbiote.

2. 3. 2. 1. Cognition et structuration neurologique

Dans une étude phylogénétique de la personnalité humaine, Cloninger et Kedia[1], en 2011, remontent l'histoire de la socialité en identifiant les précurseurs de la coopération et de l'altruisme. Ils retracent en particulier l'évolution des fonctions cérébrales majeures chez l'humain. Les auteurs montrent que l'évolution morphologique du cerveau et son élargissement progressif portent sur des zones particulières et de manière asymétrique. Il s'agit essentiellement de l'expansion du cortex préfrontal qui émet des projections directes

[1] Cloninger C.R. et Kedia S. (2011). The phylogenesis of human personality: Identifying the precursors of cooperation, altruism, and well-being. In *Origins of altruism and cooperation.*

dans l'hypothalamus, le thalamus, le septum, le striatum et l'amygdale basale. Cette évolution permet un contrôle néocortical des fonctions régulées par l'hypothalamus et le remplacement, au moins partiel, de la relation olfactive avec les zones de récompense sociale qui prévaut chez les mammifères et les premiers primates.

L'intégration centrale des fonctions sensorielles et motrices dans le prosencéphale limbique permet une régulation affective du comportement et des interactions sociales. L'émergence de planification exécutive basée sur le processus des informations tactiles, auditives et visuelles survenue chez les premiers *Homo* est suggérée par l'élargissement du gyrus frontal inférieur et le lobe pariétal inférieur ainsi que par les projections du cortex préfrontal dans les centres de récompense cérébraux.

Au Pléistocène moyen, apparaît la conscience de soi nécessaire pour les fonctions syntactiques et le langage moderne. L'évolution anatomique cérébrale qui lui est associée concerne le développement du lobe pariétal inférieur et l'apparition des zones de « réseau du mode par défaut » (responsables du rêve éveillé, de l'attention holistique et de la résolution subconsciente des problèmes). Ces zones de réseau par défaut comprennent les régions néo-néocorticales comme le cortex préfrontal médian ventral, et médian dorsal, le lobe pariétal inférieur, le cortex postérieur cingulaire et l'hippocampe. Cette conscience de soi serait la principale distinction entre l'humain moderne et l'humain pré-moderne et Neandertal. *Homo sapiens* est le seul primate qui présente la capacité à l'autobiographie narrative et la variabilité et la flexibilité du point de vue. L'autonoétique serait apparue il y 35000 ans permettant le développement de l'art, de la science et de la spiritualité. Sur le plan anatomique, elle s'associe à la distribution des réseaux fronto-temporo-pariétaux interagissant avec l'hippocampe. Le néocortex devient un tout fonctionnel en liant toutes les aires associatives.[1]

On ne parle pas de facteurs neuronaux ou de structures déterminant l'intelligence. Il ne semble pas y avoir de corrélation claire avec la taille absolue ou relative du cerveau. Mais certaines structures neurologiques et surtout des réseaux de connexions, apparus de manière relativement récente, sont impliqués dans une cognition plus élaborée[2]. Trois structures sont particulièrement intéressantes : le cortex préfrontal, l'amygdale et l'hippocampe :

Au niveau du cortex humain, les neurones les plus complexes morphologiquement et les plus importants sont les neurones pyramidaux du cortex préfrontal. Leur réorganisation observée dans le néocortex humain est parallèle à la réorganisation des structures sous-

[1] *Ibid.*
[2] Dicke U. et Roth G. (2016). Neuronal factors determining high intelligence.

corticales comme l'amygdale[1]. Le cortex médian préfrontal est impliqué dans l'autoréférence, la pensée du futur et le décompte temporel[2]. Le microbiote serait impliqué dans la régulation de la myélinisation du cortex préfrontal par le biais de la régulation de l'expression des gènes liés à la myélinisation au cours d'une fenêtre critique du développement neural[3].

Les cellules pyramidales excitatrices glutamatergiques du néocortex ont pour rôle la numérisation, le transfert, le stockage et la restitution de l'information qui sous-tend les fonctions cérébrales supérieures telles que la sensation des perceptions, le comportement moteur et la formation de la mémoire[4]. Ces cellules sont sous le contrôle des interneurones inhibiteurs GABA. Ces derniers maintiennent l'homéostasie énergétique cellulaire et coordonnent les activités temporelles et spatiales des cellules pyramidales dans le réseau cortical[5]. Le microbiote, en plus de produire le GABA, contrôle les circuits neuronaux GABAergiques chez l'hôte[6].

L'hippocampe est impliqué dans l'auto-projection et la conscience de soi, d'une manière différente du cortex préfrontal. Il est concerné par la flexibilité représentationnelle et cognitive en jouant un rôle dans le souvenir et la construction du passé, ainsi que dans la construction et l'imagination du futur, la construction de la pensée créative et de l'information relationnelle à travers le temps et l'espace[7].

L'amygdale est une structure neurologique limbique ancienne appartenant au paléocortex. Sa réorganisation concomitante à celle du néocortex préfrontal est associée à l'apparition et au développement de la cognition sociale[8]. L'amygdale contrôle la régulation de la neurogenèse au niveau de l'hippocampe[9]. La neurogenèse au niveau de l'hippocampe est régulée par le microbiote intestinal ainsi que la consolidation de la mémoire et de l'apprentissage[10]. Nous avons présenté, plus haut, l'amygdale comme étant une structure neurologique impliquée dans le système immunitaire comportemental, activée par les états infectieux et responsable du comportement malade incluant l'isolement social. Contrairement

[1] Hrvoj-Mihic B. *et al*. (2013). Evolution, development, and plasticity of the human brain: from molecules to bones.
[2] Kurczek J. (2015). Differential contributions of hippocampus and medial prefrontal cortex to self-projection and self-referential processing.
[3] Hoban M.A. *et al* (2016). Regulation of prefrontal cortex myelination by the microbiota.
[4] Kann O. *et al* (2014). Highly energized inhibitory interneurons are a central element for information processing in cortical networks.
[5] *Ibid.*
[6] Stilling R.M. *et al.* (2014 a). *Op. cit.* ; Forsythe P. et Kunze W.A. (2013). *Op. cit.*
[7] Kurczek J. (2015). *Op. cit.*
[8] Barger N. et al. (2014). Evidence for evolutionary specialization in human limbic structures.
[9] Stilling R.M *et al*. (2015). *Op. cit.*
[10] Kelly J.R. *et al*. (2017). *Op. cit.*

à d'autres structures neurologiques impliquées de manière exclusive dans l'un ou l'autre des circuits de menace, l'amygdale est impliquée, à la fois, dans le circuit de la prédation et dans le circuit de l'infection, générant, dans les deux cas, peur et anxiété. Dans un système cognitif évolué, l'amygdale appartient au module de détection des non coopérants ou des tricheurs. C'est un médiateur critique des comportements émotionnels et sociaux. Elle est activée lors des interactions sociales et est responsable du comportement émotionnel, de l'anxiété et de la vie sociale[1]. Le développement du tissu neuronal de l'amygdale et de l'hippocampe est sous le contrôle du microbiote intestinal. Sont concernés le développement et le remodelage des arborisations dendritiques des neurones pyramidaux et des interneurones[2]. Le microbiote influence les préférences sociales et les comportements répétitifs en modulant l'expression du gène du BDNF (facteur neurotrophique dérivé du cerveau) au niveau de l'amygdale[3].

Nous estimons que cette relation entre l'amygdale, le cortex préfrontal et l'hippocampe est particulièrement prédictive d'une évolution non seulement de la cognition humaine mais également du concept même de cognition. Ces trois éléments sont une partie essentielle du circuit cérébro-social. La cognition rudimentaire, assurée par le système immunitaire standard permettant de distinguer les pathogènes des coopérants ou des mutualistes, semble avoir évolué progressivement par l'apparition de l'immunologie comportementale permettant une reconnaissance anticipatrice des risques pathogènes ou des risques de transmission, puis, par la coadaptation du microbiote et sa coévolution avec l'hôte, vers une régulation du comportement immunitaire vers une plus grande confiance dans l'autre et vers une plus grande socialité dans un contexte de tolérance immunitaire et de diminution du risque infectieux pathogène. La reconnaissance des signes d'infection ou de pathogénie aurait ainsi évolué vers une reconnaissance de signes de non coopération ou de tricherie. La reconnaissance immunologique serait la base ou l'origine de la reconnaissance ou de la cognition sociale.

2. 3. 2. 2. Evolution cognitive : une rencontre métabolique, diététique et microbiotique

L'évolution anatomique du cerveau a nécessité une adaptation métabolique. La consommation énergétique cérébrale de l'humain moderne atteint les 20 % de l'énergie

[1] L'activation de l'amygdale par modification de l'activité vagale dépend du microbiote et du noyau solitaire (Stilling R.M. *et al* (2015). *Op. cit*.)

[2] Luczynski P. *et al*. (2016). Adult microbiota-deficient mice have distinct dendritic morphological changes: differential effects in the amygdala and hippocampus.

[3] Arentsen T. *et al*. (2015). Host microbiota modulates development of social preference in mice.

corporelle[1]. Elle est corrélée à une sélection de gènes métaboliques et une augmentation de leur expression : les humains présentent des modifications spécifiques portant sur les phénotypes intermédiaires au niveau de l'expression génique des gènes du métabolisme. Une séparation claire existe entre les profils métaboliques de l'humain, du chimpanzé et du macaque au niveau du cervelet et du cortex préfrontal. Elle concerne des changements des concentrations métaboliques en particulier du glutamate avec une baisse significative chez les nouveau-nés humains au niveau du cortex préfrontal[2].

Il est important de noter que Neandertal a probablement été pénalisé par ses 10 % de masse cérébrale en plus, nécessitant des besoins énergétiques plus importants et le rendant plus vulnérable aux maladies que l'humain moderne anatomique[3].

L'adaptation métabolique aux nouveaux besoins énergétiques cérébraux a forcément nécessité une modification du régime diététique. Les premiers groupes omnivores de cueilleurs ou de chasseurs présentent une certaine planification pour obtenir les nutriments nécessaires au maintien d'un cerveau plus important[4]. Il est probable que l'alimentation riche en féculents extraits des tubercules et des racines des premiers homininés ait permis un plus grand apport énergétique autorisant et facilitant ou répondant à l'augmentation de la taille du cerveau observée au Pléistocène moyen[5]. Elle aurait permis la différenciation entre les premiers australopithèques et les autres hominidés[6].

Le développement de la culture des chasseurs-cueilleurs et son établissement au cours du Pléistocène moyen est associé à des capacités intellectuelles exécutives[7]. L'augmentation de l'apport de glucose, l'adaptation culturelle par la maîtrise du feu et l'apparition de l'amylase auraient permis une provision d'énergie nécessaire au développement du cerveau[8]. L'augmentation de la ration de viande permet une meilleure qualité nutritive et autorise un compromis avec la taille du cerveau.

H. sapiens est apparu il y a 200000 ans. La révolution Néolithique avec l'apparition de l'agriculture et de la sédentarité ne s'est produite qu'il y a 10000 ans. Entre-temps, Neandertal et Denisovan et les autres *Homo* ont disparu. Sur le plan fonctionnel, c'est essentiellement la

[1] Goyal M.S. *et al*. (2015). *Op. cit.*
[2] Somel M. *et al*. (2013). Human brain evolution: transcripts, metabolites and their regulators.
[3] Wynn T. (2016). The false dichotomy: a refutation of the Neandertal indistinguishability claim.
[4] Cloninger C.R. et Kedia S. (2011). *Op. cit.*
[5] Hardy K. et al. (2015). The importance of dietary carbohydrate in human evolution.
[6] *Ibid.*
[7] Cloninger C.R. et Kedia S. (2011). *Op. cit.*
[8] Hardy K. et al. (2015). *Op. cit.*, Cornélio A.M. (2016). Human brain expansion during evolution is independent of fire control and cooking.

capacité à l'autobiographie narrative et la flexibilité du point de vue qui aurait fait défaut à l'humain pré-moderne et Neandertal. Ce serait cette conscience de soi, évolution impliquant l'hippocampe, qui aurait permis le passage du Pléistocène moyen au Néolithique[1].

A la période Prénéolithique, l'alimentation est toujours riche en féculents, d'après le tartre dentaire des fossiles[2]. Le régime Hadza paléolithique montre des mécanismes évolutifs du microbiote et son adaptation fonctionnelle au régime cueilleur[3]. A la révolution Néolithique, par l'agriculture et la sédentarité il y a un changement environnemental, culturel et diététique : plus de viande, des aliments riches en sucres, des produits laitiers, et des modifications microbiennes avec notamment l'acquisition de nouvelles bactéries et la perte d'autres[4]. La comparaison du microbiote paléo avec le microbiote occidental montre la perte du *Treponema* et l'acquisition du *Bifidobacterium*. Ce dernier est impliqué dans la saccharolyse et en particulier du galactose et également impliqué dans un dialogue immunologique avec l'hôte prouvant une coévolution et une coadaptation[5].

Pour résumer, il y a eu des modifications de l'anatomie cérébrale, concomitantes à des modifications métaboliques et diététiques, associées à un ajustement de la composition du microbiote et le tout dans un contexte d'évolution cognitive. Ces éléments sont reliés et interdépendants sans qu'on ait de preuve pour que l'un d'eux soit déclenchant.

Notre proposition est de montrer que la socialité est au milieu de ces interactions et qu'elle est impliquée à tous les niveaux comme réponse adaptative et solution à ces modifications et à tous ces changements.

2. 3. 3. Socialité : stratégie évolutionnaire et coévolutionnaire

2. 3. 3. 1. La socialité nait de la coopération

La vie en groupe offre des avantages de protection mutuelle, de quête coopérative pour l'alimentation, de rencontre de partenaires et d'accouplement. Mais la physiologie comportementale dans le groupe social nécessite l'empathie et la reconnaissance (vision et mémoire) de ce que les autres connaissent, sentent ou voient[6].

[1] Cloninger C.R. et Kedia S. (2011). *Op. cit.*
[2] Hardy K. et al. (2009). Starch granules, dental calculus and new perspectives on ancient diet.
[3] Quercia S. *et al*. (2014). *Op. cit.*
[4] Schnorr S.L. *et al.* (2016). *Op. cit.*
[5] Soverini M. *et al*. (2016). Variations in the post-weaning human gut metagenome profile as result of Bifidobacterium acquisition in the western microbiome.
[6] Stilling R.M. *et al*. (2014 a). *Op. cit,*

Les premières régulations sociales, chez les anthropoïdes et les prosimiens, concernent la résolution des conflits. Les premiers australopithèques doivent s'adapter à vivre à la lisière des forêts, à subir les variations climatiques, à affronter la sécheresse. Les premiers groupes omnivores de cueilleurs ou chasseurs présentent un début de socialité [1]. La première coopération aurait été probablement défensive : une forme précoce de la coopération des homininés et dont le succès a mené à des coopérations ultérieures ce qui a permis de diminuer la mortalité et de sélectionner des changements dans l'histoire de vie rendant possible un apprentissage social[2]. Cet apprentissage permet une transmission de protoculture concernant la tradition de faire la cour, la recherche d'aliment, la préparation des repas et la toilette[3]. Dans un contexte de modifications climatiques et écologiques, les premiers humains devaient trouver des solutions pour survivre face à la prédation d'un côté et à l'infection pathogène de l'autre. Le risque de contracter la maladie et les bénéfices du partage de l'information, concernant les prédateurs et les sources alimentaires, sont les deux forces évolutionnaires de la socialité[4].

La domination écologique des humains a diminué les effets des forces extrinsèques de la sélection naturelle et a permis l'évolution à long terme des capacités comportementales des traits. L'évolution des homininés a commencé par l'intérêt stratégique des cueilleurs pour les mammifères de grande taille. L'interpénétration des esprits a fait que la bande agisse comme un « organisme unifié, sophistiqué et prédateur »[5]. La conséquence en a été de faciliter la coopération rapprochée, le partage égalitaire et les prises de décision.

Le développement des réseaux et leur efficience dépend du compromis entre la transmission de l'information (en étant lié au plus grand nombre d'individus) et la transmission de l'infection (en évitant les risques pathogènes)[6].

La coopération a permis de pré-adapter les homininés psychologiquement et socialement à la suppression collective du dominant et à l'expropriation des mâles par la recherche collective de la nourriture qui tient la place centrale imposant des stratégies reposant sur la confiance et la sécurité des possessions de ressources personnelles[7]. C'est ce qui a donné naissance à un comportement cognitif complexe incorporant la coopération, la

[1] Cloninger C.R. et Kedia S. (2011). *Op. cit.*
[2] Sterelny K. (2016). Adaptable individuals and innovative lineages.
[3] Cloninger C.R. et Kedia S. (2011). *Op. cit.*
[4] Pasquaretta C. *et al.* (2014). Social networks in primates: smart and tolerant species have more efficient networks.
[5] Whiten A. et Erdal D. (2012). *Op. cit.*
[6] Pasquaretta C. *et al*. (2014). *Op. cit.*
[7] Sterelny K. (2016). *Op. cit.*

théorie de l'esprit, l'égalitarisme, le langage, la culture cumulative et la transmission culturelle : en d'autres termes les composants d'une niche sociocognitive[1].

L'évolution de la socialité, par la coopération et le partage des tâches, a probablement favorisé un meilleur apport nutritionnel et par conséquent un meilleur développement cérébral. L'humain a évolué par interactions coévolutionnaires parmi des capacités cognitives et comportementales. La coopération humaine associe la vie sociale (avec ses informations et son apprentissage), la coopération économique et écologique et le rétrocontrôle économique qui permet de reproduire la coopération. L'humain est une créature de feedback. La coopération a évolué par le feedback positif. Le renforcement de l'apprentissage dépend de la capacité de l'agent à enregistrer l'état environnemental dans lequel il se trouve, enregistrer la réponse qu'il a produite dans cet état, et évaluer le résultat de cette réponse (auto-conscience, mémoire). La particularité de l'humain est l'évolution et la stabilisation d'un set de boucles de feedback positifs qui connectent la technologie et la division du travail à l'apprentissage social et à l'environnement informationnel et développemental[2].

Nous considérons que la socialité apparaît comme une stratégie évolutionnaire, un moyen pour résoudre les problèmes environnementaux grâce à la coopération et l'interaction des cerveaux individuels dans un groupe. Il s'agit à la fois de trouver les moyens pour accéder aux aliments, tout en se protégeant des prédateurs, en évitant la transmission des pathologies et en résolvant les conflits qui risquent de survenir lors des partages des tâches et des ressources nutritionnelles. En d'autres termes, il s'agit de partager des informations concernant l'environnement, les besoins et les états d'esprits et aptitudes des uns et des autres. La coopération sociale devient une connexion à distance et un échange avec d'autres individus, d'informations numérisées, intégrées et interprétées par le cerveau.

2. 3. 3. 2. La socialité résulte de la coadaptation symbiotique

La socialité est le résultat de la coévolution et la coadaptation du microbiote et de l'hôte. C'est la solution co-développementale permettant l'évolution du processus et de l'interprétation de l'information métabolique de manière à assurer la meilleure stratégie adaptative aux fluctuations environnementales.

L'effet du microbiote est présent dès les rudiments de socialité lors de la régulation du système ocytocinergique hypothalamique chez les premiers primates assurant à la fois la

[1] Whiten A. et Erdal D. (2012). *Op. cit.*
[2] Sterelny K. (2007). Social intelligence, human intelligence and niche construction. ; Whiten A. et Erdal D. (2012). *Op. cit.*

régulation du comportement alimentaire, les soins maternels et le choix des partenaires sociaux[1]. L'évolution de la socialité humaine est un exemple clé de la coévolution hôte-microbiote. C'est le résultat de la coadaptation du microbiote et de l'organisme aux variations diététiques et aux fluctuations environnementales. Les bénéfices du regroupement social ont à un moment excédé les risques infectieux pathogènes.

Notre explication est que l'acquisition de nouveaux symbiontes grâce à la modification diététique a permis l'exclusion de certains pathogènes, un renforcement du système immunitaire et une tendance vers une plus grande tolérance. La promotion du microbiote des relations sociales est une manière d'assurer sa propre transmission entre les membres du groupe. La sélection naturelle a favorisé les microbes qui augmentent leur transmission.

Le microbiote est contagieux[2]. Le transfert des bactéries par colonisation sélective est assuré par des comportements sociaux spécifiques comme les baisers, la toilette et les rapports sexuels. Le microbiote intervient dans les relations de parentèle, de reproduction et d'appartenance au groupe. Les parents sont reconnus par l'odorat. Des tags spécifiques aux individus ou aux groupes sont en fait des produits secondaires des symbiontes. Les traditions sociales sont un moyen de transfert du microbiote[3]. L'évolution de la socialité dépend de la présence du microbiote et des signaux de développement symbiotique à travers l'axe intestin-cerveau. Des signaux chronologiques bien déterminés du microbiote au cerveau influencent directement le développement normal du nouveau-né et ses capacités sociales. L'évolution de la socialité humaine s'accompagne d'une extension accélérée du néocortex[4].

La socialité permet l'association coopérative des différents cerveaux du groupe de manière à former un cerveau collectif permettant l'innovation comme une propriété émergente des capacités d'apprentissage culturelles de l'espèce humaine[5]. L'évolution du cerveau collectif s'appuie sur une culture cumulative permettant à l'individu d'acquérir, par transmission et apprentissages, des connaissances sans qu'il ait à les développer à nouveau à chaque fois, ce qui permet un gain de temps et d'énergie. La différence entre l'humain moderne et son prédécesseur anatomiquement moderne est la réplication réussie des premiers systèmes de développements incluant les ressources cognitives sociales et culturelles et

[1] Cloninger C.R. et Kedia S. (2011). *Op. cit.*, Varian B.J. *et al*. (2016). *Op.cit.*
[2] Stilling R.M. *et al.* (2014 a). *Op. cit.*
[3] Montiel-Castro A.J. *et al*. (2014). *Op. cit.*
[4] Stilling R.M. *et al.* (2014 a). *Op. cit.*
[5] Muthukrishna M. et Henrich J. (2016). Innovation in the collective brain.

permettant de développer les puissances cognitives[1]. D'ailleurs, l'élargissement des groupes sociaux et l'augmentation des connaissances adaptatives auraient permis la sélection d'une période juvénile étendue pour acquérir la connaissance[2].

Mais ce cerveau collectif permet également d'ouvrir un champ à l'innovation qu'elle soit individuelle ou de groupe en permettant à chacun d'apporter sa pierre à l'édifice de la connaissance en profitant du hasard et des améliorations graduelles tout en proposant des recombinaisons susceptibles de favoriser l'innovation. La socialité mène à une complexité culturelle plus importante. L'augmentation de la complexité culturelle rend le cerveau culturel plus intelligent en lui permettant l'accès à un plus large éventail d'information comprenant les outils physiques, linguistiques et cognitifs qui peuvent être recombinés en de nouvelles manières générant des innovations nouvelles[3].

Le développement des processus de connaissance et des mécanismes par lesquels un organisme acquiert, exploite et conserve l'information, permet l'évolution de la cognition humaine. Mais cette cognition, cette capacité à traiter l'information n'est pas spécifiquement humaine. Les deux caractéristiques de la vie humaine, que sont la capacité interactive et la capacité à construire des mondes partagés, ne sont pas spécifiques de l'humain. Mais leurs degrés, chez les humains, à la fois « agents interactifs et incorporés dans leur monde socio-culturel », sont particulièrement poussés[4]. La nature humaine réside dans son processus développemental. La plasticité développementale cérébrale et le comportement face aux sollicitations extérieures font le genre humain. L'esprit est un produit de l'évolution : des pratiques prédictives permettant des prises de décision en établissant des priorités et contrôlant la temporalité. Elles sont secondaires au partage et la structuration d'activités dans le temps, la synchronisation des processus cérébraux, la co-construction d'artéfacts, la construction de mondes à la fois externes et incorporés. Les individus héritent de leurs ancêtres « la capacité à développer leur esprit »[5]. La nature humaine est un produit partiel de la culture. L'être humain a d'abord une culture[6].

L'apport essentiel de l'évolution du cerveau collectif est de permettre un meilleur équipement cognitif pour la survie dans un environnement local et pour la résolution des problèmes nouveaux en utilisant un large répertoire de capacités accumulées. Ce cerveau

[1] Stotz K. (2010). *Op. cit.*
[2] *Ibid.*
[3] Muthukrishna M. et Henrich J. (2016). *Op. cit.*
[4] Roepstorff A. (2013). Interactively human: Sharing time, constructing materiality.
[5] Stotz K. (2010). *Op. cit*
[6] *Ibid.* ; Roepstorff A. (2013). *Op. cit.*

collectif amène une cognition étendue : une propriété émergente qui dépasse l'agrégation des cognitions individuelles et qui permet une résolution de problèmes supérieure, qu'un individu seul ne peut réaliser. La coopération des différents cerveaux individuels permet par la conjugaison des performances cognitives du groupe d'atteindre un niveau de cognition supérieure. C'est une cognition qui repose sur la division du travail cognitif par les membres du groupe. Elle est le résultat d'interactions et d'organisations spécifiques. Nous avons précisé plus haut que le groupe social est formé d'holobiontes. L'holobionte est le produit d'une interaction structurante. La structuration réciproque des réseaux métaboliques de l'hôte et du microbiote donne naissance à de nouvelles structurations à des niveaux supérieurs qui vont donner, entre autres, une structuration immunologique qui sert de base à une structuration cognitive neurologique. Au un niveau social, la coopération des holobiontes est une interaction à un niveau supérieur des interactions structurantes de chacun des holobiontes du groupe. Le cerveau collectif et sa cognition performante sont le résultat d'une structuration symbiotique au niveau sociétal.

Cette cognition de groupe a été proposée comme étant un esprit étendu des groupes humains : une spécificité humaine qui permet aux humains de contrôler leur environnement par des artéfacts cognitifs[1].

2. 4. Cognition étendue et niche cognitive

2. 4. 1. La symbiose : une cognition étendue

Ce cerveau collectif, cette cognition de groupe est une cognition étendue assimilée à un cas spécial de l'esprit étendu proposée par Clark et Chalmers[2]. L'esprit étendu est une explication externaliste de la cognition qui englobe l'interaction cognitive de l'organisme humain avec son environnement et vise à considérer les processus environnementaux qui permettent la résolution de tâches comme processus cognitifs. Les processus cognitifs sont étendus à l'extérieur du cerveau humain[3].

Nous reprenons cette notion de cognition étendue et nous proposons de montrer que l'interaction symbiotique du microbiote avec l'hôte est une interaction cognitive qui peut être assimilée à une cognition étendue. Une cognition spécifique de l'holobionte.

[1] Theiner G. *et al*. (2010). Recognizing group cognition.
[2] Clark A. et Chalmers D. (1998). The extended mind. ; Theiner G. *et al*. (2010). *Op. cit.*
[3] Clark A. et Chalmers D. (1998). *Op. cit.*

Il s'agit de propriétés cognitives, spécifiques de l'interaction des bactéries symbiotiques au sein même du microbiote et de l'interaction du microbiote avec l'organisme hôte. C'est une cognition symbiotique qui étend la cognition de l'hôte à l'holobionte et même à tout le groupe social.

Cette cognition symbiotique est le résultat d'une division du travail cognitif des différents partenaires symbiotiques : il s'agit de l'échange d'informations locales et environnementales qui confrontent les capacités cognitives du microbiote en termes de savoir-faire métabolique avec la mise en jeu de leurs moyens de perception (de soi et de l'entourage), de communication, de coopération et d'interdépendance pour une prise de décision optimale et une résolution des problèmes énergétiques et un contrôle de leur environnement ; et les capacités cognitives de l'hôte à des échelles organisationnelles différentes et en particulier sa cognition immunologique et neurologique[1].

C'est une cognition qui est plus que la simple agrégation des cognitions des différents partenaires puisqu'elle permet l'intégration dynamique et l'interdépendance des différents processus d'information d'une manière autocontrôlée et autorégulée amenant une cognition émergente spécifique de l'holobionte lui permettant de s'adapter et d'adapter son environnement.

Les partenaires symbiotiques interagissent comme deux terrains d'information indépendants, ayant leur propre conscience de soi et leurs propres moyens cognitifs qu'ils mettent en jeu pour échanger, traiter et interpréter des informations qui vont permettre à l'holobionte de résoudre les problèmes énergétiques et répondre aux fluctuations des conditions environnementales[2].

Par cet échange d'information, la symbiose permet à l'holobionte individuel de maintenir son homéostasie face aux variations environnementales, mais la symbiose permet également le développement de cette cognition de groupe en contrôlant la production d'hormones et neurotransmetteurs spécifiques et permettant ainsi d'étendre la cognition au delà de la sphère individuelle, à la sphère sociale. La symbiose, par le biais de cette cognition étendue individuelle et sociale permet l'interaction de l'holobionte avec son environnement et leur manipulation réciproque aboutissant à la construction d'une niche cognitive.

[1] Norris V. *et al*. (2011). Computing with bacterial constituents, cells and populations: from bioputing to bactoputing. ; Miller W.B. (2016). *Op. cit.*
[2] *Ibid.*

2. 4. 2. De l'information biologique à l'artefact cognitif

L'information en biologie encodée dans le génome permet de transmettre, avec une fiabilité et une conservation évolutionnaire variables, des fonctions biologiques aux générations ultérieures. Le génome constitue une sorte d'antisèche de nombreux détails qui ne peuvent être communiqués autrement. La signification biologique peut être extraite et quantifiée à partir de l'alignement des nucléotides homologues ou des séquences d'acides aminés. La signification biologique est transférée en continu entre les génomes des organismes dans le processus de leur coévolution[1].

Avec l'apparition du système nerveux, l'information devient neurale. Chez les espèces dotées d'un cerveau, l'information est numérisée, stockée et transférée à partir de l'hippocampe[2]. L'individu neural a la capacité de faire des réponses comportementales adaptatives rapides en se basant sur la perception sensorielle. Une nouvelle forme de communication s'établit entre individus sans contact ni transmission de matériel physique. Cette communication permet un héritage comportemental et surtout une transition vers des groupes et des communautés linguistiques[3].

L'intelligence est la capacité d'anticiper et de prédire les variations et les nouveautés qui surviennent durant la vie, et d'élaborer des stratégies. Elle nécessite un système nerveux[4] qui sélectionne, intègre et réserve les informations pour construire des modèles complexes, permettant ainsi à l'organisme de faire sens du monde[5]. La capacité de planification des premiers *Homo* leur permet d'organiser les relations sociales et de résoudre les problèmes physiques en utilisant un proto-langage non-syntactique de mime, de vocalisation et de compréhension métaphorique. Leurs aptitudes à la compréhension et à l'imitation sont caractéristiques d'une culture mimétique précoce avec une mémoire de travail plus importante. La communication se basant sur les gestes, le langage corporel, les sons, les actions et l'imitation, permet la transmission culturelle des compétences et des traditions. Comme nous l'avons dit plus haut, les fonctions syntactiques et le langage apparaissent avec la conscience de soi de l'*Homo sapiens*[6]. Le langage humain est une étape qualitative. Le

[1] Koonin E.V. (2016).The meaning of biological information ; Ball P. (2016). *Op. cit.*
[2] Kann O. *et al*. (2014).*Op. cit.*
[3] Jablonka E. et Lamb M.J. (2006). The evolution of information in the major transitions.
[4] Nous verrons au cours du chapitre suivant que l'intelligence n'est pas forcément liée au système nerveux et que l'intelligence cellulaire existe en tant que propriété permettant la résolution de problèmes.
[5] Geary D.C. (2015). Social competition and the evolution of fluid intelligence. In *Handbook of Intelligence.* ; Hofman M.A. (2015). *Op. cit.*
[6] Cloninger C.R. et Kedia S. (2011). *Op. cit.*

langage syntactique et grammatical est un événement complexe nécessitant un appareillage vocal et une élaboration et évolution du centre de Broca liant le cognitif à l'exécutif[1]. La culture devient mythique et symbolique.

Le développement de l'activité humaine engendre la création de la technologie et la digitalisation de l'information. La production de systèmes de stockage et de réplication de l'information permet la coalescence de l'information biologique et digitale. Il s'agit d'une transformation innovante de la vie[2]. La réplication digitale permet une fidélité de réplication et de stockage supérieures de plusieurs ordres de magnitude à celle de l'ADN. L'expression digitale devient un langage universel[3].

Nous sommes passés de l'information archivée dans le génome des premières cellules procaryotes et transmise, au gré des symbioses, à des organismes hôtes de plus en plus complexes, à une information digitale toujours en cours de développement et d'évolution par le cerveau humain ou plus exactement par le cerveau collectif de la société humaine.

La mémoire métabolique et le savoir-faire énergétique détenus par les bactéries ont été transmis, communiqués à des organismes de plus en plus complexes jusqu'à l'organisme humain qui a pu faire évoluer les processus de ces informations pour les transformer en une information digitale réplicable, archivable et transmissible à l'infini. Grâce à la symbiose bactérienne, les êtres vivants sont passés de consommateurs informés des ressources énergétiques à des organismes développeurs d'information et générateurs d'énergie.

Nous assistons au passage de l'état où l'information et l'énergie régulent la vie, à l'état où la vie régule l'information et l'énergie. Grâce à la symbiose bactérienne, l'environnement de l'organisme humain passe d'un environnement écologique à un environnement cognitif où la connaissance des ressources permet la transformation de l'énergie et de l'information. La niche prend une nouvelle dimension. On parle de niche cognitive.

2. 4. 3. Structuration : construction de niche cognitive

La niche cognitive est la principale caractéristique du développement de l'*H. sapiens*. Il s'agit de sa capacité à recueillir et à échanger l'information et la connaissance

[1] Dicke U. et Roth G. (2016). *Op. cit.*
[2] Gillings M.R. *et al.* (2015). Information in the Biosphere: Biological and Digital Worlds. Dans 110 ans, le stock digital devrait excéder l'information totale présente dans les ADN de toutes les cellules sur Terre.
[3] *Ibid.*

environnementale de manière à agir sur l'environnement et le modifier pour produire de nouvelles structures servant à développer le champ cognitif[1].

Penser est dans ce sens une construction de niche intellectuelle qui intègre et s'approprie les ressources matérielles de l'environnement dans une structure cognitive préexistante. Chez l'humain la construction de niche est de l'ingénierie épistémique[2]. La niche cognitive est la capacité d'une conceptualisation abstraite à partir d'une situation ou d'un modèle dont la manipulation est nécessaire pour l'accomplissement de buts liés à la fitness[3]. Un organisme peut surmonter les défenses des autres organismes par un raisonnement de cause-à-effet et une action coopérative permettant une inférence de l'information qui sera interprétée d'une manière interne dans des modèles mentaux du monde[4]. Ce rôle de connaisseur qu'un organisme occupe dans un écosystème est une extension large du concept de niche cognitive[5].

C'est ce qui permet aux humains d'inventer des outils, des armes, des pièges et de s'engager dans des actions coordonnées. Les humains développent des offensives en temps réel alors que d'autres organismes ne peuvent se défendre qu'en des temps évolutionnaires[6]. L'humain est maître de la construction de niche et de l'extension de son terrain dans son domaine cognitif, culturel et symbolique[7].

La niche sociocognitive conduit à des complexes adaptatifs interconnectés par un esprit social profond. L'interpénétration mentale permet l'ajustement des buts individuels au niveau des buts du groupe. Les feedbacks positifs régulent le complexe adaptatif et permettent d'atteindre de nouveaux niveaux d'accélération des pressions de sélection expliquant les niveaux d'encéphalisation humaine[8].

La niche cognitive peut avoir une approche constructiviste selon laquelle la niche a une dimension locale et écologique. Sa construction est le processus par lequel les animaux construisent des structures physiques transformant les problèmes d'espace de manière à aider la pensée et la réflexion pour aider la survie en augmentant la cognition. La première occurrence est le langage qui est une sorte d'échafaudage puissant pour les tâches cognitives

[1] Bertolotti T. et Magnani L. (2016). Theoretical considerations on cognitive niche construction.
[2] Stotz K. (2010). *Op. cit.*
[3] Whiten A. et Erdal D. (2012). *Op. cit.*
[4] DeVore I. et Tooby J. (1987). The reconstruction of hominid behavioral evolution through strategic modeling.
[5] Bertolotti T. et Magnani L. (2016). *Op. cit.*
[6] Pinker S. (2010). The cognitive niche: Coevolution of intelligence, sociality, and language.
[7] Stotz K. (2010). *Op. cit.*
[8] Whiten A. et Erdal D. (2012). *Op. cit.*

plus complexes[1]. La construction met en évidence comment une niche particulière est élaborée par des modifications actives de l'environnement par un connaisseur. Le cadre de cognition est étendu au delà du cerveau et du corps et il n'y pas de différence ontologique entre ce qui est culturel et ce qui ne l'est pas. Chaque distribution de la connaissance est celle d'un environnement. C'est une distribution ou redistribution de matière et d'énergie[2].

La construction de niche cognitive est un processus par lequel les organismes modifient leur environnement de manière à affecter leur fitness évolutionnaire. C'est une transformation de l'environnement combinée avec des pratiques culturelles appropriées, transmises pour améliorer la résolution de problèmes de manière à permettre de nouvelles formes de pensée et de raisonnement. La construction étendue de niche est la capacité à détecter et exploiter les relations de cause-à-effet dans l'environnement de manière à ce qu'elles puissent être utilisées à d'autres moments par les mêmes ou d'autres connaisseurs[3]. La cognition étendue est une proposition selon laquelle des éléments internes et externes créent suffisamment de Touts cognitifs intégrés pour permettre une optimisation de la résolution des problèmes[4].

La niche cognitive est une transformation de l'environnement par la connaissance, mais c'est également la transmission de la connaissance par les nouvelles structures et échafaudages tels que le langage et l'information numérique. Selon Stotz, la niche cognitive étend la niche développementale : la niche est un centre d'information qui expose les jeunes à des stimuli de pertinence future. L'émergence du genre humain a dépendu de l'origine de l'enfance comme niche développementale importante.[5] C'est une opportunité unique pour plus d'interaction directe avec un environnement riche et pour une inclusion intensive de composants acquis du comportement.

La niche développementale permet de comprendre le développement comportemental ou comment les processus d'apprentissage sont impliqués dans le développement des espèces. Le système développemental propose une parité exemplaire entre les gènes et toutes les autres ressources développementales. Il se base sur une héritabilité étendue comprenant une héritabilité génétique, permanente et statique, et une héritabilité exogénétique, dont la transmission dépend de la construction de niche à chaque génération. L'héritabilité

[1] Bertolotti T. et Magnani L. (2016). *Op. cit*
[2] *Ibid.*
[3] DeVore I. et Tooby J. (1987). *Op. cit.*
[4] Stotz K. (2010). *Op. cit.*
[5] Les humains naissent douze mois prématurément et comme fœtus extra-utérins présentent une croissance neuronale fœtale extraordinaire (250000 neurones/mn la première année) (*Ibid.*)

exogénétique est une transmission fiable des informations acquises par les parents : les effets de l'expérience sur la génération des parents seront transmis aux générations ultérieures par apprentissage.

Nous reprenons l'héritabilité étendue présentée au cours du chapitre Evolution du système symbiotique. Cette héritabilité permet la reconstruction transgénérationnelle du système symbiotique par la transmission des moyens de construction d'une relation similaire chez les nouvelles générations et ce, par la transmission d'une trace de l'adaptation développementale parentale. Cette héritabilité étendue englobe la transmission de niche cognitive. Stotz parle d'hériter un monde en plus de l'ADN : L'ADN n'est pas isolé, il est d'emblée placé dans une niche éducative qui supervise son expression correcte[1]. La nature humaine est un produit de la niche cognitive comportementale comprenant la construction culturelle et symbolique. La construction de niches cumulatives permet un environnement d'apprentissage et de fabrication épistémique conduisant à un processus auto-entretenu de constructions toujours plus complexes et plus évoluées[2].

La construction de la niche cognitive est la conséquence de la structuration réciproque des partenaires symbiotiques. Comme nous l'avons spécifié au cours du chapitre Evolution du système symbiotique, l'interaction symbiotique est une interaction structurante. La coopération métabolique des partenaires et l'intrication de leurs réseaux métaboliques établissent la base d'une structuration qui se développe et se complexifie avec l'évolution de la relation et la complexité organisationnelle des organismes hôtes. Cette structuration évolue avec l'évolution des interactions environnementales du système symbiotique. Chaque niveau de structuration sert de base à une structure de niveau supérieur. La cognition est une structuration de niveau supérieur établie sur les réseaux immunitaires et métaboliques.

En conclusion

La nature humaine est le résultat de la symbiose et de la coévolution et coadaptation de l'organisme humain avec son microbiote bactérien. La nature humaine est le résultat de la recherche des meilleures solutions adaptatives pour faire face aux fluctuations environnementales. Ce résultat apporte une lumière nouvelle sur la relation symbiotique et le rôle de chacun des partenaires.

[1] *Ibid*
[2] *Ibid.*

La coopération des deux partenaires est une interaction cognitive de niveaux d'organisation différents. C'est un processus de l'information énergétique environnementale. L'humain, avec son partenaire symbiotique bactérien, a réussi à acquérir, répliquer et transmettre l'information métabolique et continue à la développer. Le destin commun partagé par les deux partenaires est un chemin de vie évolutionnaire et développemental résultant de l'échange d'information et autorisant l'accès à un niveau différent et supérieur, de gestion énergétique et d'adaptation métabolique. Nous analysons cet échange au cours du chapitre suivant.

Depuis quelques années, l'information biologique bénéficie d'un regain d'intérêt en rapport avec une approche sémantique discutant la signification de l'instruction portée par le génome et remettant en question son statut de porteur exclusif de l'information biologique. Notre approche symbiotique permet d'établir l'information métabolique comme source d'information, au moins équivalente[1], au génome et remet la symbiose au centre de l'interaction entre nature et culture.

[1] Il s'agit ici de répondre aux propositions de Torday et de Lorenzo qui instaurent la primauté du métabolisme sur la génétique. (Voir II-2.4.1.) Nous proposons une approche plus nuancée dans laquelle génétique et métabolisme s'influencent mutuellement par l'intermédiaire de la relation symbiotique.

Chapitre 3 - Information symbiotique

Le génome bactérien détient l'archive du savoir-faire métabolique permettant aux bactéries de s'adapter aux conditions environnementales les plus extrêmes. Les bactéries transmettent ce savoir-faire aux organismes hôtes grâce aux interactions symbiotiques, permettant ainsi le développement de réponses métaboliques de plus en plus ajustées et une évolution de plus en plus complexe des organismes hôtes. Cette évolution développementale se fait par l'évolution du processus de l'information, de son stockage et de sa transmission par le développement de la cognition.

Dans les chapitres précédents, nous avons présenté le rôle de la symbiose bactérienne digestive dans l'évolution de la gestion des fluctuations environnementales par l'organisme hôte. Nous avons précisé que les bactéries, en tant qu'agent d'homéostasie, participent à la structuration fonctionnelle de l'hôte par l'établissement de réseaux métaboliques permettant l'évolution développementale de l'organisme. Cette structuration symbiotique est la conséquence de l'interaction entre les deux partenaires et survient par le processus et l'interprétation réciproque des informations échangées. Nous avons spécifié que les bactéries servent d'intermédiaire dans la transmission et la transduction des informations métaboliques au niveau cellulaire. Cette information perçue par l'organisme hôte est traitée à un niveau supérieur en une sorte de cognition immunitaire permettant une détermination comportementale des organismes partenaires. Chez les organismes plus complexes, cette information donne lieu à une cognition neurologique permettant, aux niveaux les plus élevés, une conscience, une autodétermination et une socialité. L'information environnementale est ainsi traitée par l'intermédiaire du microbiote bactérien dans les réseaux fonctionnels de l'holobionte donnant lieu à une sorte de coopération informationnelle établie avec une complexité croissante sur différents niveaux hiérarchiques.

Au cours de ce chapitre, nous discutons l'information biologique du point de vue symbiotique. Nous reprenons l'approche sémantique de l'information, pour montrer que les bactéries symbiotiques disposent des outils nécessaires au décryptage de l'information environnementale et sa traduction en instructions métaboliques pour l'organisme hôte. La symbiose devient un échange coopératif d'information. Nous présentons l'holobionte comme organisme informationnel.

3. 1. Qu'est ce que l'information biologique ?

3. 1. 1. Ontologie de l'information

Nous commençons par définir ce qu'est cette information porteuse de renseignements sur l'environnement et que l'organisme vivant doit traiter de manière à pouvoir garder son homéostasie et répondre de manière adaptée aux fluctuations éventuelles.

Nous partons de l'approche adoptée par Barbieri[1] pour définir la vie en distinguant ontologiquement l'information de la chimie. Barbieri conçoit la vie comme un artéfact ou une fabrication. Pour lui, les gènes et les protéines sont fabriqués par des machines moléculaires. Une machine moléculaire est un système capable d'assembler des molécules en liant leurs sous unités dans un ordre fourni par un patron. Pour Barbieri, le paradigme chimique qui définit la vie et ses processus comme des transformations chimiques de matière et d'énergie est insuffisant. Expliquer la vie nécessite plus que les lois de la physique et de la chimie et les principes des mathématiques. Les processus biologiques sont plus que des quantités physiques. Le paradigme chimique n'est valable que pour le monde inorganique où les molécules sont structurées par des facteurs internes, en rapport avec des liens entre leurs atomes. Le paradigme est insuffisant pour définir la vie et les systèmes vivants où les molécules sont construites à partir de liens externes suivant un ordre particulier correspondant à des modèles ou des patrons. Les artéfacts biologiques nécessitent des instructions et des règles en plus des quantités mesurables de chimie et de physique. Ces instructions permettent de générer les séquences linéaires et spécifiques d'éléments à partir des réactions chimiques. C'est là que réside la différence ontologique entre chimie et information. La vie n'est pas seulement basée sur la chimie (énergie et matière) mais également, et surtout, sur l'information. Barbieri parle d'information organique. Il s'agit d'un nouveau type d'entité naturelle qui possède le même statut scientifique que les quantités physiques. C'est une caractéristique objective du monde qui n'est ni une quantité ni une qualité.

Cette information organique est, cependant, insuffisante, selon Barbieri, puisqu'il lui manque la signification organique. La signification d'un objet est la correspondance qui le relie à un autre objet. C'est un ensemble de règles, qui établit un lien entre deux objets de deux mondes indépendants. C'est un code organique. La signification existe là où le code existe. Barbieri propose un troisième et nouveau paradigme de la vie. Le paradigme du code

[1] Barbieri M. (2004). The definitions of information and meaning. ; Barbieri M. (2013). The paradigms of biology ; Baribieri M. (2016). *Op. cit.*

présente la vie comme étant la chimie, l'information et le code. Ce nouveau paradigme signifie que la vie est une fabrication ou un artéfact et qu'elle est basée sur la copie et le codage. Selon ce paradigme, les séquences biologiques (information organique) et les règles de codage biologique (signification organique) sont des observables réels et fondamentaux qui sont aussi essentiels à la vie que les quantités fondamentales de la physique.

L'approche de Barbieri montre que l'information biologique n'est pas une métaphore. Elle est réelle : elle est observable, fondamentale, nommable, même si elle n'est pas mesurable. L'information est présentée comme un code porté par une séquence de nucléotides ou d'acides aminés et dont la signification est obtenue par décodage selon des règles ou des instructions particulières et précises[1].

Nous estimons, cependant, que cette approche lui manquent deux éléments : 1- les autres entités cellulaires ou environnementales qui peuvent également porter l'information biologique; et 2- ce qui rend le code signifiant : ce qui assure et déclenche les processus de codage et de décodage, et qui excède la séquence nucléotidique.

3. 1. 2. Communication de l'information : du code à la signification

Le processus de l'information est une caractéristique des êtres vivants. Il comprend la réponse aux signaux, l'exécution des programmes et l'interprétation des codes[2]. Se demander quelles entités portent le code de l'information biologique et quelles entités assurent son décodage marque le passage de l'ontologie de l'information à la transmission de l'information. Le concept d'information en biologie est souvent traité du point de vue de la communication de l'information. Il s'agit donc, en premier lieu, de préciser qui porte l'information ou qui en est la source, qui en est le receveur, quel est le canal de transmission, et en second lieu, de préciser qu'elle en est la signification. Cette approche permet d'établir deux sens distincts à l'information biologique:

1- Un sens faible en rapport avec l'approche mathématique de Shannon[3] présentant l'information comme communication. L'information est dans ce cas considérée d'un point de vue inférentiel, selon une conception causale ou corrélationnelle : un signal porte une information concernant une source. Une entité est une source d'information si elle a un nombre d'états alternatifs qui peuvent être réalisés dans des occasions particulières. Dans ce

[1] *Ibid.*
[2] Godfrey-Smith P. et Sterelny K. (2007-2016). *Op. cit.*
[3] Shannon C. (1948). A Mathematical Theory of Communication.

sens, il existe, d'une part, une connexion informationnelle similaire avec les gènes et avec l'environnement, et d'autre part, l'information circule aussi bien dans une direction que dans l'autre[1]. La théorie de l'information, présentée par Shannon, permet de mettre en évidence un dénominateur commun qui définit l'information comme la mesure de tous les messages possibles. Elle admet l'existence d'un envoyeur, d'un receveur, d'un canal, de processus d'encodage et de décodage et d'un ensemble de messages compatibles avec ce système de communication[2]. C'est une définition qui permet de calculer la probabilité de transmettre un message particulier avec une précision particulière, mais à qui manque la signification et la fonction de l'information utilisables dans un cadre évolutionnaire[3].

2- Un sens fort en rapport avec un mode de causalité différent, de type instruction. Il s'agit d'une approche sémantique ou téléo-sémantique de l'information. Elle permet la notion d'erreur de transmission. Elle permet également le recours à la notion de fonction par le biais de la connexion entre la fonction évolutionnaire et les propriétés sémantiques dans le cadre de structures biologiques sélectionnées pour jouer un rôle causal dans les processus développementaux[4].

Le problème est que si on considère le gène comme la structure possédant un genre informationnel ou des propriétés sémantiques particulières dans le codage des séquences d'acides aminés, cette information ne va pas plus loin que la séquence d'acides aminés. Comment expliquer, alors, l'information nécessaire pour déterminer l'organisme dans sa totalité ? Qu'est ce qui code pour le phénotype de l'organisme entier?

Comme le présente Ball[5], le code n'est pas limité aux séquences nucléotidiques de l'ADN. La cellule vivante présente d'autres degrés de codage situés au niveau épigénétique, dans le pliage de la chromatine, des séquences répétées de l'ADN, des codes additionnels dans la séquence primaire-même. Les séquences de l'ADN ne sont significatives que par les opérations réalisées par le système moléculaire. Finalement le génome est plus une sorte d'archive transmise entre les générations. Mais la biochimie cellulaire est bien plus que le seul fait des protéines et des acides nucléiques. Certaines fonctions cellulaires dépendent de principes physico-chimiques non transmis par l'hérédité et cependant reposent sur une organisation moléculaire et ont de ce fait un aspect informationnel. L'ADN code certaines

[1] Godfrey-Smith P (2007). Information in biology. ; Godfrey-Smith et Sterelny (2007-2016). *Op. cit.*
[2] Shannon C. (1948). *Op. cit.*
[3] Jablonka E. (2002). *Op. cit.*
[4] Godfrey Smith P. (2007). *Op. cit.* ; Godfrey Smith et Sterelny (2007-2016). *Op. cit.*
[5] Ball P. (2016). *Op. cit.*

instructions mais pas tout le contexte qui permet aux instructions d'avoir du sens et un effet causal[1].

Keller explique que le concept d'information biologique est en réalité plus riche que ce que porte le code génétique et que ce code même est plus riche que le sens linguistique du code puisque la signification portée par le code génétique dépasse la traduction simple de la séquence nucléotidique mais englobe et dépend du contexte de son expression. Le fait d'accorder cette richesse au code génétique remet en question sa considération de porteur de toute l'information biologique et ouvre la possibilité à l'existence d'autres codes organiques. Le fait que l'ADN porte à lui seul le rôle de détenteur de l'information est probablement secondaire au fait que les autres types d'information soient invisibles. La caractéristique principale des autres codes organiques serait leur variabilité infinie, mais ce type de variation ne peut mener d'évolution tant qu'il n'est pas héritable[2].

Une définition générale de l'information au sens sémantique reconnaît qu'il y a différents types d'information et différentes manières de l'acquérir, de la reconstruire et de la partager. C'est ainsi que Jablonka propose une définition qui permet d'adopter une information à partir d'indices environnementaux et de signaux évolués ce qui autorise la comparaison de la transmission de l'information entre différents systèmes d'héritabilité : génétique, épigénétique, comportemental et symbolique-culturel[3]. Selon Jablonka, une source (entité ou processus) possède une information lorsqu'un système receveur réagit d'une façon qui peut changer l'état du receveur, actuellement ou potentiellement, d'une manière fonctionnelle. Il doit y avoir une relation consistante entre les variations de la forme de la source et les changements correspondants chez le receveur. Pour tout type d'information, une source porte une information à propos d'un état pour un receveur, si le receveur a un système d'interprétation qui réagit à la source d'une manière qui finit habituellement par adapter le receveur à l'état. Cependant pour que la source soit une entrée d'information, plutôt qu'une source d'énergie ou de matière, il est également nécessaire que ce soit sa forme et les variations de sa forme, plutôt qu'un autre attribut, qui affecte la réponse spécifique du receveur[4].

Le receveur a un système d'interprétation qui va lui permettre de s'adapter à l'environnement en répondant à la source et son état va changer de manière fonctionnelle, il

[1] *Ibid.*
[2] Keller E.F. (2009). *Op. cit.*
[3] Jablonka E. (2002). *Op. cit.*
[4] *Ibid.*

va avoir une réponse fonctionnelle. C'est une réponse qui a un rôle causal contribuant à un comportement orienté à un but du système désigné par la sélection naturelle[1].

En d'autres termes, pour que la réaction du receveur à la source soit considérée comme d'origine informationnelle, elle doit conduire à une réponse adaptative, c'est à dire qu'elle doit avoir une fonction au sens évolutionnaire. Il s'agit d'une combinaison des conceptions causale[2] et systémique[3] de la fonction biologique et dont le résultat est une notion de fonction basée sur le design général : la fonction d'une partie ou d'un processus doit être analysée selon son rôle causal, dans le système du receveur, qui contribue, maintenant ou dans le passé, au comportement désigné orienté à un but du Tout[4]. Pour porter une information, il ne s'agit pas d'avoir une fonction évoluée, mais il faut que la fonction ait été sélectionnée pour jouer un rôle causal dans les processus de développement.

Maynard Smith distingue la signification biologique de la fonction, en d'autres termes, l'information biologique dépasse la fonction. Le sens de l'information apparaît dans le contexte de sa survenue et la signification biologique de l'information portée par une protéine dépasse ses fonctions catalytiques spécifiques et apparaît dans la cascade des transformations biochimiques coordonnées dans le temps et l'espace[5]. C'est ainsi que des structures protéiques similaires peuvent ne pas avoir de fonctions similaires, et des fonctions similaires peuvent ne pas avoir de structures similaires. De même, des protéines peuvent avoir plus d'une fonction et avoir plus d'une forme. Il y a un équilibre entre une fonctionnalité qui peut être optimisée et une capacité à l'innovation et c'est ce qui rend l'évolution possible[6]. Cette morphologie de phase spatiale n'est pas spécifique des protéines et de l'ADN mais elle s'applique également aux réseaux métaboliques et aux réseaux régulateurs de gènes[7].

Shea conçoit l'information en tant que production et consommation. Une fonction est porteuse d'une information lorsqu'elle possède des propriétés sémantiques qui lui permettent de jouer le rôle de médiateur entre un producteur et consommateur. La fonction est dite représentationnelle et affecte les activités du consommateur d'une manière qui encourage la performance de la fonction biologique du consommateur dans certaines conditions. La lecture

[1] *Ibid.*
[2] Wright L. (1973). *Op. cit.*
[3] Cummins R. (1975). *Op. cit.*
[4] Jablonka E. (2002). *Op. cit.*
[5] Maynard Smith J. (2000). The Concept of Information in Biology.
[6] Ball P. (2016). *Op. cit.*
[7] *Ibid.*

de l'information par le consommateur est une réaction avec une réponse adaptée à l'apport informationnel du producteur[1].

En résumé, l'information biologique est une séquence particulière d'entités chimiques, qui porte une signification déterminée par des règles de codage. Cette information est transmise d'une source porteuse à un receveur. Elle renseigne le receveur sur l'état d'un environnement particulier. Ce renseignement s'établit par un système d'interprétation appartenant au receveur. C'est ce qui lui permet d'obtenir la signification de l'information et d'y répondre de manière adaptative. Cette réponse correspond à l'effet de la cause portée par l'information. L'information porte des instructions qui permettent la performance d'une fonction biologique particulière assurant un comportement sélectionné chez le receveur.

Nous estimons que l'information biologique est partout dans la nature et dans la matière, mais que tous les organismes vivants n'ont pas forcément les moyens de la percevoir. En d'autres termes, la cellule au niveau élémentaire a développé les moyens pour transcrire et traduire les séquences nucléotidiques pour fabriquer des séquences d'acides aminés et construire des protéines. Nous savons également que ce sont les conditions environnementales dans la cellule et avec les cellules de voisinage mais également les conditions environnementales de tout l'organisme qui influencent les instructions et donnent le signal de début et de fin. Toutes les cellules ne perçoivent cette information de la même manière. Ne pas percevoir cette information ne veut pas dire qu'elle n'existe pas.

3. 2. Les bactéries agents de traduction de l'information biologique

3. 2. 1. Bactéries symbiotiques : machines devinantes ?

Seoane et Solé[2] ont présenté un modèle formel minimal basé sur la théorie de l'information et dans lequel les agents sont des machines « devinantes » ayant des capacités à gérer les environnements de différentes difficultés. Ils ont montré que ces agents ont des dispositifs d'inférences qui leur permettent d'interagir avec un environnement booléen. L'autonomie et la prédiction computationnelle du futur assurent un potentiel supérieur à ces agents ce qui leur permet de dépasser le coût de leur complexité. La plasticité

[1] Shea N. (2013). Inherited representations are read in development.
[2] Seoane L.F. et Solé R. (2017).). Information theory, predictability, and the emergence of complex life.

comportementale des systèmes vivants peut, de ce fait, être considérée comme une capacité à gérer l'information environnementale. Les agents qui peuvent garder une mémoire plus grande et faire des inférences à partir d'informations plus élaborées peuvent trouver des solutions pour survivre dans des situations non habituelles, voire accéder à des vies plus complexes. Le modèle, en identifiant un transmetteur, un receveur et un canal par lequel passe le message, montre que l'évolution survient naturellement dès lors que l'information passe plus rapidement à travers le canal, d'une manière plus fiable, permettant à des receveurs d'obtenir plus d'espace dans les générations successives. Les auteurs proposent d'appliquer le modèle à l'étude des relations symbiotiques[1].

Ce qui nous intéresse dans ce modèle est la possibilité, mise en évidence par les auteurs, d'appliquer cela à une possible coévolution entre un devinant et un canal de transmission permettant de modeler l'écosystème. Ce qui rend une information recevable c'est l'existence du système d'interprétation chez le receveur pour percevoir la signification de l'information et pouvoir y répondre. Limiter l'information à celle perçue au niveau élémentaire ne veut pas dire que l'information n'existe pas à des niveaux supérieurs. Il est plus logique de considérer que l'information existe à d'autres niveaux mais qu'elle n'est pas encore perçue par faute de système d'interprétation. En d'autres termes, ce qui peut être considéré comme bruit, et donc insignifiant pouvant perturber la transmission de l'information connue, est probablement un message informationnel dont le code n'est pas encore élucidé. Le bruit perçu peut être comparé à un langage dans une langue inconnue. Ce qui est perçu est une suite de sons sans signification. Mais lorsque la langue est connue et donc lorsqu'on possède les moyens de décryptage des sons, la signification du langage devient percevable et prend du sens.

Les premiers organismes élémentaires à pouvoir percevoir les conditions environnementales et y répondre de manière adaptative sont les procaryotes.

Peut-on considérer la bactérie comme agent cognitif ?

La capacité à répondre aux fluctuations environnementales, à s'y ajuster et à agir sur l'environnement est ce qui fait l'agentivité des bactéries. Mais pour un nombre d'auteurs, cette agentivité n'est pas une cognition[2]. Cette agentivité est considérée comme adaptative mais non intentionnelle, non consciente et donc non cognitive[3]. Les bactéries présentent un

[1] *Ibid.*
[2] Adams F. et Garrison R. (2013). The mark of the cognitive. ; Fulda F.C. (2017). Natural Agency: The Case of Bacterial Cognition.
[3] *Ibid.*

comportement adaptatif sans raison spécifique et donc n'est pas assimilée à la cognition vu que les marques cognitives sont nécessairement liée à la notion de comportement pour une raison[1].

Au contraire, Dodig-Crnkovic[2], considère que la cognition fait partie de l'agentivité vivante en général et réside dans cette capacité à traiter l'information d'une manière qui assure la persistance de l'agent vivant et ce, par des choix actifs et autonomes en réponse aux fluctuations énergétiques environnementales. L'information, le processus d'information ou computation et la cognition sont liés par le concept d'agent et ce, à différents niveaux d'organisation. L'agent est considéré comme agent info-computationnel permettant d'actualiser l'information potentielle dans la nature. La cognition est considérée comme caractéristique de tout agent vivant. Tout agent vivant est cognisant et procède l'information et appréhende la réalité comme information. C'est cette cognition qui permet de structurer et relier les différentes informations environnementales en les analysant de manière à y répondre par une auto-organisation permettant l'autopoïèse. Cette autopoïèse est le marqueur élémentaire de la cognition du vivant et la preuve des processus cognitifs chez les bactéries. Les bactéries sentent ou perçoivent leur univers et procèdent l'information incorporée et latente pour la rendre active et utilisable affectant leur activité et leur milieu. Les différents agents cognitifs s'auto-organisent en réseaux interactifs à différents niveaux, interagissant avec l'environnement permettant la structuration et le développement morphologique des organismes. Dodig-Crnkovic considère la cognition comme une agentivité vivante qui inclut tous les processus qui assurent à l'agent vivant l'intégrité organisationnelle et l'activité continue[3].

Le processus de l'information présente une intentionnalité qui réside dans les niveaux élémentaires des réponses adaptatives en tant que répondant à une boucle de rétrocontrôle stigmergique[4] : toute action laisse une trace dans un médium et toute trace incite à une action par l'individu même ou un autre.

La cognition, considérée comme le mécanisme par lequel les organismes procèdent l'information à partir de l'environnement, comprend la perception, l'apprentissage, la mémoire et la prise de décision[5]. Elle est considérée comme étant les processus sous jacents à l'acquisition, le stockage et l'usage de l'information. Les bactéries possèdent des capacités

[1] Adams F. et Garrison R. (2013). *Op. cit.*
[2] Dodig-Crnkovic G. (2016). *Op. cit.*
[3] *Ibid*.
[4] Miller W.B. (2016). *Op. cit.*
[5] Lyon P. (2015). *Op. cit.*

qui leur permettent de s'adapter aux changements de l'environnement en modifiant leur métabolisme et leur comportement grâce à une boîte à outils qui comprend des signaux de transduction sensorielle, une valence, une communication, une coordination sensorimotrice, une mémoire, un apprentissage, une anticipation et une prise de décision. Ces capacités, chez un organisme supérieur, sont considérées comme cognitives. Le comportement cognitif des bactéries est manifeste dans leurs capacités de résolution de problèmes et la coordination des efforts entre conspécifiques pour la résolution des problèmes[1].

Les bactéries sont les premiers organismes à pouvoir interpréter les données énergétiques de l'environnement et les traduire en instructions génétiques et gérer ainsi de manière adéquate le métabolisme cellulaire et conserver l'homéostasie de leur milieu intérieur. Ce sont des organismes autonomes qui contrôlent leur génome et leur communication intercellulaire. Les bactéries prélèvent, en continu, des informations de l'intérieur et de l'extérieur cellulaire et fonctionnent de manière ajustée en réponse à ce qu'elles ont perçu. Elles sont dotées d'une précision extrême en raison de la présence de deux niveaux de contrôle : un niveau cognitif de détection des erreurs et un niveau de réponse et correction des erreurs. Elles sont considérées comme des ingénieurs génétiques naturels capables d'user de leurs capacités cognitives pour activer des changements d'ADN, en cas de nécessité, pour des challenges sélectifs. Ces changements peuvent aller jusqu'à recevoir des segments d'ADN encodant des fonctions adaptatives complexes à partir d'autres espèces. Les bactéries sont porteuses d'un savoir-faire métabolique ancestral qui leur permet de s'adapter aux conditions les plus extrêmes. Elles disposent également de la technicité qui leur permet de traiter des données cognitives concernant les conditions internes et externes d'autres cellules et organismes ce qui leur confère la capacité à interférer avec le fonctionnement et le développement de la plupart des organismes multicellulaires[2].

La communication bactérienne sophistiquée et complexe autorise des comportements considérés comme intelligents. Les populations bactériennes sont assimilées à des cerveaux biologiques chimiques donnant lieu à une réorganisation structurelle par rétroaction adaptative. Les bactéries sont à la fois capables de compréhension, d'apprentissage et de mémoire et également d'avoir des réponses adaptatives métaboliques par le contrôle de l'expression de leur génome[3].

[1] *Ibid.*
[2] Shapiro J.A. (2007). *Op. cit.*
[3] Norris V. *et al*. (2011). *Op. cit.*

Par leurs activités métaboliques, les bactéries font le lien entre les variations environnementales et le métabolisme de leur hôte en passant par la régulation des dynamiques mitochondriales[1]. En maintenant l'équilibre homéostatique de l'hôte, par le processus de l'information, les bactéries participent à la résolution des problèmes environnementaux par la réorganisation structurelle et développementale de l'hôte[2].

Les bactéries sont à l'origine de l'évolution ultérieure du vivant, allant de l'apparition des eucaryotes à l'évolution des organismes multicellulaires les plus complexes. Nous estimons que ce processus informationnel est le plus qu'ont développé les bactéries par rapport aux autres niveaux du vivant comme les virus ou les prions. C'est ce qui leur permet d'assurer leur autonomie et c'est probablement ce qu'elles apportent par la symbiose avec les organismes eucaryotes, des plus simples aux plus complexes.

Les bactéries nous permettent de considérer l'information biologique d'une manière plus générale que celle limitée au matériel génétique. Elles nous permettent d'accepter le concept de parité[3] entre les facteurs environnementaux et les facteurs génétiques en tant que porteurs d'information et d'instruction pour le développement et le maintien de l'organisme.

En fonction des informations provenant des environnements extérieur et intérieur, les bactéries modulent leur métabolisme, et le flux de l'information rebrousse chemin vers l'ADN adaptant par rétrocontrôle l'exécution du programme génétique à la physiologie cellulaire. Selon Lorenzo, le réseau métabolique des bactéries a son propre circuit et vérifie l'exécution des instructions venant de l'ADN. L'évolution des bactéries se fait plus dans le sens de l'expansion de leurs réseaux métaboliques que dans la perpétuation et propagation de leur ADN[4].

Nous considérons que les bactéries symbiotiques transmettent cette traduction de l'information environnementale à l'organisme hôte lui permettant de répondre aux fluctuations en fonction de ses capacités organisationnelles. Le matériel génétique de l'hôte apparaît comme porteur d'une information héréditaire transmissible d'une génération à l'autre, une sorte de structure de base qui permet la construction d'un organisme en fonction des informations environnementales acquises par chaque génération. Cette information

[1] Lin C.C. et Wang M.C (2017). Microbial metabolites regulate host lipid metabolism through NR5A-Hedgehog signalling.
[2] Miller W.B. (2016). *Op. cit.*
[3] La thèse de parité stipule que les gènes ne sont pas les seuls à jouer un rôle développemental. D'autres facteurs dont des facteurs environnementaux jouent un rôle aussi important (Godfrey-smith P. et Sterelny K. (2007-2016). *Op. cit.*
[4] Lorenzo V. (2014). *Op. cit.* ; Lorenzo V. (2015). *Op. cit.*

environnementale est ce qui va permettre le fonctionnement des réseaux métaboliques et la réalisation des différentes fonctions physiologiques de l'organisme.

3. 2. 2. Information environnementale : traduction métabolique

Dans ce qui suit, nous allons montrer que l'information environnementale est convertible en information métabolique. L'information métabolique est réelle. Elle porte un code sous forme de séquences qu'il est possible d'interpréter et de traduire.

Les cellules ont des agents moléculaires capables de convertir l'information en une distribution de molécules de part et d'autre des membranes délimitant ou divisant les espaces cellulaires. Les cellules présentent des réseaux de canaux et de barrières physiques qui tracent la voie pour des processus sélectifs qui permettent au métabolisme de construire des capacités d'apprentissage et de mémorisation : ce sont des mécanismes ou dispositifs moléculaires capables d'utiliser l'information à partir de l'environnement pour créer un environnement local et ordonné[1]. Ces dispositifs organisent les informations de l'intérieur cellulaire tout en couplant les processus de réplication et de reproduction permettant une duplication de la machinerie et des structures cellulaires[2].

Un exemple des processus de compartimentation et de re-compartimentation en réponse à des signaux spécifiques témoigne du trafic membranaire qui régule la glycosylation des protéines. Cette compartimentation, plastique et précisément régulée, traduit le transfert d'une information métabolique à travers les membranes du cytosol à l'appareil de Golgi ou au reticulum endoplasmique[3]. Il s'agit de l'encodage de l'information métabolique dans le glycome[4].

Les monosaccharides ou les sucres simples sont considérés comme les lettres du troisième alphabet de la vie et leurs combinaisons (oligosaccharides, polysaccharides) sont les mots ou les signaux qui renferment une capacité de codage de haute densité. Ces mots forment les glycanes qui s'associent aux protéines et aux lipides cellulaires et le glycome est l'ensemble de ces mots[5]. Le glycome a une composition dynamique et programmable

[1] Binder P.M. et Danchin A. (2011). Life's demons: information and order in biology. ; Lorenzo V. (2014). *Op. cit.*
[2] Binder P.M. et Danchin A. (2011). *Op. cit.*
[3] Bard F. et Chia J. (2016). Cracking the glycome encoder: signaling, trafficking, and glycosylation.
[4] Le glycome est l'ensemble de tous les sucres (libres ou polymérisés dans des molécules complexes) d'une cellule ou d'un organisme. La diversité plus importante des constituants de base, des combinaisons possibles et des interactions entres les glucides-mêmes et entre les glucides et les protéines, fait que sa complexité dépasse celle du protéome.
[5] Gabius H.J. et Roth J. (2017). *Op. cit.*

déterminant une sorte d'empreinte caractéristique du type cellulaire et permettant une reconnaissance, une réponse à un signal, une lecture et une interprétation[1]. La complexité du glycome traduit son importance dans la gestion des fonctions cellulaires comme la communication, l'adhésion et la migration cellulaire[2]. L'assemblage des glycanes suit un ordre spécifique et est une réponse dynamique aux changements de l'expression génique ou à des stimuli environnementaux : la forme et la diversité des structures des glycanes sont guidées par les protéines mais dépendent également de la diète et des conditions physiologiques de la cellule et de l'organisme.

L'assemblage des glycanes ne suit pas un modèle prédéterminé (comme les protéines) mais c'est un processus d'addition et de soustraction séquentielles et de modification des sous-unités de sucre selon une régulation intriquée d'expression de signification fonctionnelle[3]. Ce type de construction permet une variabilité et une adaptabilité qui font du glycome la traduction de l'histoire évolutionnaire (avec les traces des conflits passés) et le déterminant d'une identité bien spécifique. Les glycanes forment des traits écologiques : ils présentent des variations temporelles et spatiales qui font des glycanes matures des porteurs de l'information dans l'ADN et du contexte de synthèse. Ils traduisent à la fois l'information génétique et environnementale. Ils sont dotés d'une flexibilité régulatrice qui leur confère un rôle de négociateur dans les interactions cellulaires. Ils forment des liens dans les interactions entre individus et interviennent dans les relations de pathogénie et de symbiose. Leur diversité fonctionnelle (structure cellulaire, matrice extracellulaire, morphogenèse, plicature et dégradation protéique, régulation de la transcription et échanges informationnels) leur permet de surmonter les contraintes évolutionnaires et de faire face à la fois à des contraintes sélectives et mutationnelles[4].

L'information métabolique est un code sous forme de séquences qu'il est possible d'interpréter et de traduire. Cette information est portée par les glycanes qui forment le signal et ce signal (ou cette information) sera lu par des glycoprotéines comme la lectine qui aura le rôle de traducteur[5].

[1] *Ibid.*
[2] Bard F. et Chia J. (2016). *Op. cit.*
[3] Gabius H.J. et Roth J. (2017). *Op. cit.* ; Bard F. et Chia J. (2016). *Op. cit.*
[4] Springer S.A. et Gagneux P. (2013). ; Springer S.A. et Gagneux P. (2016). Glycomics: revealing the dynamic ecology and evolution of sugar molecules. ; Roth J. et Zubet C. (2017). Quality control of glycoprotein folding and ERAD: the role of N-glycan handling.
[5] Gabius H.J. et Roth J. (2017). *Op. cit.*

Les lectines forment une classe de protéines liées aux glycanes. Leur relation est établie sur une base de pairage fonctionnel et spécifique. Ce sont des molécules qui vont permettre, par leur lecture, la reconnaissance et l'identification des glycanes spécifiques. Ces fonctions ont des rôles déterminants dans la communication intra et intercellulaire et dans la gestion des fonctions physiologiques de la cellule et de l'organisme[1].

L'équipe de Cerliani[2] a donné, en 2016, des exemples concrets de ce que peut être le décodage de l'information contenue dans les glycanes par un type particulier de lectines : les galectines. Les galectines sont des décodeurs endogènes qui traduisent le code des glycanes en un large spectre de réponses cellulaires. Les liaisons galectine-glycanes forment des complexes multivalents qui permettent des liaisons croisées et une réorganisation ou un assemblage préférentiel de glycoprotéines et de glycolipides, facilitant la formation de structures régulatrices des signalements et d'activation de différents récepteurs cellulaires. Les réponses dépassent la fonction métabolique en soi pour atteindre la reprogrammation des fonctions des récepteurs impliqués dans les fonctions diverses comme les fonctions immunitaires ou endothéliales[3].

3. 2. 3. Glycome : code traduisible par la symbiose

Le glycome joue un rôle fondamental dans la relation symbiotique des bactéries avec leur organisme hôte en influençant à la fois le profil immunitaire de l'hôte et la composition du microbiote.

Les galectines modifient « la signature glycosidique » des cellules dendritiques, pendant leurs différenciation et maturation. D'une manière plus spécifique Gal-1 induit un profil tolérogène alors que Gal-3 induit un profil pro-inflammatoire[4]. Ce qui veut dire que les galectines, en fonction des informations décodées à partir des glycanes qui leur sont associés, modulent le profil immunitaire de l'organisme concerné.

Par ailleurs, les glycanes modulent directement la composition du microbiote. Les carbohydrates, alimentaires et endogènes (secrétions de mucus par les épithéliums), sont la source nutritionnelle du microbiote. Alors que les glycanes endogènes sont assez stables, une modification du régime alimentaire peut induire une modification du microbiote en vingt-

[1] Gabius H.J. et Roth J. (2017). *Op. cit.*, Tytgat H.L. et de Vos W.M. (2016). Sugar Coating the Envelope: Glycoconjugates for Microbe–Host Crosstalk. ; Zivkovic A.M. *et al.* (2011). Human milk glycobiome and its impact on the infant gastrointestinal microbiota.
[2] Cerliani J.P. *et al.* (2017). *Op. cit.*
[3] *Ibid.*
[4] *Ibid.*

quatre heures. Les bactéries ajustent leur métabolisme suivant les glycanes présents et les autres microorganismes qui leur sont associés. Cet ajustement a pour principe d'assurer une syntrophie et d'éviter la compétition. L'ajustement porte sur la modulation des capacités des bactéries à l'encodage de certaines enzymes de dégradation des glucides ou à avoir des transporteurs spécifiques de certains types de carbohydrates. L'ajustement porte sur la réorganisation et le partage du travail entre bactéries généralistes et bactéries spécifiques de la dégradation de certains types particuliers de glucides[1].

Les bactéries symbiotiques sont par ailleurs capables de produire des glycoprotéines similaires à celles de l'hôte par mimétisme moléculaire, leur conférant un avantage colonisateur. L'exploration des circuits de glycosylation des bactéries est encore récente, mais il en ressort la confirmation de la capacité des bactéries à remodeler leurs réponses métaboliques en fonction des modifications environnementales[2].

Par ailleurs, le séquençage des gènes de nombreuses Bifidobactéries montre un biais sélectif envers les gènes requis pour l'usage des glycanes dérivant des mammifères laissant supposer une stratégie de la lactation des mammifères pour nourrir de manière sélective des bactéries génétiquement compatibles avec un éventail complexe d'oligosaccharides libres[3]. L'écosystème bactérien est guidé par des interactions complexes entre la génétique et l'environnement. Les structures oligosaccharides et leur abondance sont un élément clé dans la stratégie évolutive de l'établissement et l'évolution du microbiote humain. L'interaction agit dans les deux sens : interaction entre les glycanes membranaires des bactéries avec les lectines de l'hôte et interaction des récepteurs bactériens avec les glycanes alimentaires de l'hôte. L'étude de Gabrielle et Tomassoni confirme la modification de la composition du microbiote en fonction de la composition du régime et sa richesse en glucides complexes. Cette étude permet surtout de confirmer le lien supposé entre l'information environnementale apportée par l'alimentation et la modification du profil glucidique et des patterns de glycosylation de l'hôte. Ce lien est établi par la traduction de cette information par les bactéries symbiotiques et, également, par les informations qu'elles transmettent lors de leurs réponses adaptatives aux modifications environnementales[4]. En d'autres termes, les

[1] Koropatkin N.M. *et al* (2012). How glycan metabolism shapes the human gut microbiota, ; Cockburn DW. et Koropatkin N.M. (2016). Polysaccharide degradation by the intestinal microbiota and its influence on human health and disease.
[2] Koropatkin N.M. *et al* (2012). *Op. cit*.
[3] Zivkovic A.M. *et al.* (2011). *Op. cit.*
[4] Gabrielli M.G. et Tomassoni D. (2017). Starch-enriched diet modulates the glucidic profile in the rat colonic mucosa.

modifications alimentaires induisent des modifications de la glycosylation et donc modifient les informations concernant le métabolisme cellulaire et les réponses fonctionnelles des différents organites.

Ces modifications sont liées à la présence du microbiote bactérien qui, en quelque sorte, traduit l'information environnementale apportée par l'alimentation et la transmet à la cellule pour adapter son métabolisme aux fluctuations environnementales. Le métabolisme glucidique intracellulaire dépend à la fois des informations métaboliques –environnementales- mais également de l'information apportée par les gènes et les protéines.

Au niveau organismique, l'information métabolique contenue dans les glucides complexes est traduite par les bactéries intestinales et ensuite transmise aux cellules de l'hôte qui intègrent cette information dans leur processus cellulaire pour adapter leur métabolisme en fonction des nouveaux éléments et sur la base de l'information structurelle apportée par la génétique.

Pour résumer, l'organisme vivant uni ou multicellulaire est confronté à au moins deux types d'informations biologiques : la première génétique portée dans l'ordre des séquences aminées ou nucléotidiques et qui permet la fabrication des gènes et des protéines par des machines moléculaires selon un modèle ou un patron précis en suivant des instructions spécifiques. C'est une information héréditaire et transmissible qui sert d'antisèche ou de manuel d'instruction pour de nombreux détails qui ne peuvent être communiqués autrement entre les générations[1]. La seconde information est métabolique, son code est porté par les séquences de sucres dans les glycanes et sa traduction est assurée par les récepteurs spécifiques que sont les lectines. La machinerie moléculaire qui construit ce code est établie dans les organites tels que l'appareil de Golgi et le réticulum endoplasmique et ne suit ni modèle ni patron. Les séquences glucidiques sont associées au coup par coup en fonctions des conditions environnementales directes et indirectes.

Au vu de ces éléments, nous concluons que l'information métabolique est aussi réelle que l'information génétique, qu'elle fait partie de l'information biologique, qu'elle aussi est porteuse d'un code que les organismes ont la capacité de résoudre et d'interpréter.

La transmission de l'information métabolique est une communication entre les organites d'une même cellule, une communication entre les cellules de l'organisme et une communication entre organismes comme nous venons de le justifier pour la symbiose bactérienne digestive. Il s'agit d'un partage d'information entre des entités qui n'ont pas

[1] Ball P. (2016). *Op. cit.*

forcément des intérêts communs mais ce partage s'inscrit dans un schéma coopératif où cette communication peut guider la spécialisation et la division du travail et être un facteur dans la transition vers des entités vivantes plus complexes. C'est le cas de la division du travail entre les organites d'une même cellule, mais c'est aussi le cas de la spécialisation des différents tissus d'un organisme comme la division du travail des cellules intestinales entre la digestion et l'immunité tout en gardant des canaux de communication et de partage d'information entre autres à travers le code glucidique comme nous l'avons précisé plus haut.

La clé de la réussite de la transmission de l'information est dans la gestion des relations coopératives et la limitation des conflits. La communication coopérative est une caractéristique du vivant et son moteur d'évolution.

Nous reprenons le modèle de Seoane et solé mais du point de vue des transitions évolutionnaires de Szathmary et Maynard Smith[1]. Nous partons du fait que les évolutions et les transitions majeures surviennent dans des groupes où les entités limitent les conflits et favorisent le comportement coopératif ; dans ces groupes, il est possible de voir apparaître des agents nouveaux ayant une capacité d'inférence plus développée, permettant une prédiction et une anticipation des états futurs à partir des éléments informatifs environnementaux. Nous appliquons cette proposition à la relation symbiotique et nous identifions le transmetteur comme étant les bactéries symbiotiques, le receveur comme étant l'organisme hôte et le canal par lequel passe le message comme étant la relation même. Au cours de la symbiose bactérienne, les bactéries transmettent l'information environnementale à l'hôte et la traduisent en instructions qui vont aider l'hôte à répondre de manière ajustée aux imprévus. Notre proposition est que cette relation privilégiant la coopération est ce qui permet au message de passer de manière plus rapide et plus fiable, avec un moindre coût et une moindre altération autorisant l'évolution de la relation symbiotique et une meilleure adaptation de l'organisme hôte. L'évolution de cette relation autorise un passage plus rapide et plus fiable de l'information permettant au receveur et donc à l'organisme hôte de développer des solutions adaptatives plus spécifiques et plus complexes.

Ce n'est pas l'information en soi qui évolue mais ce sont les processus de transmission et d'interprétation qui évoluent par l'évolution et le développement de la relation entre envoyeur et receveur. La relation symbiotique semble permettre au receveur qui est l'organisme hôte de mieux percevoir et traiter l'information transmise par les bactéries. Les bactéries symbiotiques permettent à l'hôte de saisir le sens ou la signification de certaines

[1] Szathmary E. et Maynard Smith J.M. (1997). *Op. cit.* ; Seoane L.F. et solé R. (2017). *Op. cit.*

informations autrement imperceptibles par faute de traduction. L'information contenue dans les structures chimiques qui forment l'environnement d'un organisme n'est perçue que si l'organisme dispose des ressources qui lui permettent de décoder cette information et la traduire de manière à l'utiliser et à adapter son comportement. Faute des décodeurs, l'organisme peut passer à côté de ce qu'il va considérer comme bruit de fond incompréhensible. C'est de cette manière que la symbiose bactérienne digestive aurait permis à certains organismes dont les termites et les humains d'accéder à des ressources alimentaires et énergétiques leur permettant d'évoluer et de s'ajuster à des niches environnementales nouvelles.

Grace à ce décryptage de l'information, l'organisme hôte se développe et s'adapte à l'environnement et son adaptation devient progressivement stable et pérenne. Elle finit par s'inscrire dans l'archive génétique comme adaptation structurale et sera transmise de manière verticale par le biais de l'hérédité classique.

3. 3. La symbiose : un échange de savoir-faire adaptatif

L'interaction symbiotique informationnelle permet à l'hôte d'accéder aux renseignements environnementaux grâce au décryptage bactérien. La présence bactérienne détermine une sorte de transfert de capacités métaboliques qui assurent un potentiel d'adaptation chez l'hôte, et permet à ce dernier de trouver des réponses métaboliques aux fluctuations environnementales. La symbiose apporte une solution évolutionnaire coopérative permettant à l'organisme hôte d'évoluer de manière adaptative en bénéficiant d'avantages métaboliques non transmis par l'hérédité classique. Dans ce qui suit nous montrons que la coopération permet de transmettre des capacités fonctionnelles à chaque génération, contournant le lent processus de l'hérédité génétique classique. Nous établissons que ce type d'interaction coopérative est à l'origine de l'évolution développementale et de la complexité des organismes vivants.

3. 3. 1. Reconstruction du terrain métabolique

Les bactéries intestinales sont acquises à partir de l'environnement mais dans des conditions particulières, déterminées par une transmission maternelle, assurant une sorte de

présélection du consortium qui s'établit progressivement[1]. Les contacts anténataux avec les bactéries maternelles permettent de préparer le terrain fœtal aux rencontres bactériennes au cours de l'accouchement et pendant l'allaitement[2]. Les premiers contacts sont déterminants et conditionnent la future composition et les interactions symbiotiques sur les plans immunitaire, métabolique et développemental. Le microbiote bactérien du nourrisson subit de nombreuses variations en fonction de l'allaitement, des contacts environnementaux et du régime alimentaire après le sevrage. Il se stabilise vers l'âge de deux-trois ans et garde la même composition pendant la vie adulte[3]. Le microbiote de la descendance présente une composition différente de celle des parents. Les espèces bactériennes présentent des différences à la fois quantitatives et qualitatives. Cependant, malgré la différence des lignées, une similarité est constante : il s'agit de la similarité fonctionnelle. Le microbiote de la descendance assure les mêmes fonctions métaboliques que le microbiote des parents. Une suite constante de métabolisme bactérien et d'interactions est maintenue, même lorsque les lignées varient dans le temps et entre individus. Cette transmission indirecte des consortia microbiens est en réalité une transmission générationnelles de patterns de relations fonctionnellement déterminées[4]. Pour Doolittle et Booth, le fait que la composition des microbiotes varie, n'est pas significative tant que la stabilité fonctionnelle est maintenue entre les individus des différentes générations. Ce qui compte est la « chanson métabolique »[5] et non pas le chanteur. C'est la stabilité fonctionnelle qui a une signification évolutionnaire.

Nous avons expliqué, dans le chapitre Evolution symbiotique, que cette transmission est une reconstruction des patterns métaboliques, non pas par reproduction, mais par récurrence, à travers les générations, de bactéries particulières qui permettent le recrutement de microbiotes similaires. Chaque reconstruction est une sorte de reproduction liée à une chaîne d'influence liant les générations parents-enfants sans passer par l'œuf ou la pièce de matière qui initie le nouvel individu. C'est l'influence dont nous avons parlé plus haut, liée à la préparation du terrain intestinal de l'enfant par la mère pour recevoir des bactéries porteuses de fonctions déterminées. Cette influence est une sorte de fidélisation qui permet le recrutement de partenaires porteurs de fonctions perfectionnées. Elle permet l'acquisition plus rapide par l'organisme de nouvelles fonctionnalités.

[1] Voir I-1.2.2. Acquisition du microbiote au chapitre Localiser la symbiose.
[2] Perez P.F. *et al*. (2007). *Op. cit.* ; Funkhouser L.J. et Bordenstein S.R. (2013). *Op. cit.*
[3] Palmer C. *et al*. (2007). *Op. cit.*
[4] Doolittle W.F. et Booth A. (2017). *Op. cit.*
[5] *Ibid.*

3. 3. 2. Transmission fonctionnelle : « transfert latéral d'adaptation »[1]

Les bactéries symbiotiques intestinales assurent la dégradation des fibres glucidiques complexes non digestibles par les enzymes de l'organisme hôte. Elles s'établissent dans un milieu aux conditions physico-chimiques favorables à leur développement et leur multiplication. Elles sont acquises par l'hôte à un moment où le régime alimentaire disponible renferme des éléments qui ne sont digestibles que par ces bactéries particulières. Les bactéries en se nourrissant de ces fibres glucidiques non digestibles fournissent à l'hôte des métabolites énergétiques qui interférent avec les fonctions de ses différents systèmes. Les bactéries sont un agent d'homéostasie doté de capacités informationnelles. Par le biais des informations qu'elles véhiculent et les informations qu'elles traduisent lors de leurs interactions avec l'intestin de l'hôte, les bactéries régulent différents circuits métaboliques systémiques permettant à l'organisme qui les héberge de s'ajuster aux fluctuations environnementales. La relation symbiotique entre bactéries intestinales et organisme hôte a pour résultat l'adaptation de l'organisme hôte à l'environnement avec toutes ses variations et ce en bénéficiant des fonctions métaboliques des symbiontes bactériens. Les bactéries symbiotiques, en soutenant l'adaptabilité de l'hôte, participent à sa fitness en tant que propension à survivre et se reproduire dans un environnement donné[2]. La considération de la fitness selon la persistance permet de considérer les assemblages multi-espèces. Un trait augmente la fitness d'une entité s'il contribue à la capacité de cette entité à faire face aux challenges posés par l'environnement[3]. La fonction des bactéries symbiotiques passe à un niveau supérieur. Elle est plus que le trait sélectionné au cours de l'histoire évolutionnaire de l'organisme hôte pour lui permettre d'évoluer de manière adaptée (théorie de l'effet sélectionné[4]). Elle est plus que l'effet élémentaire qui contribue à l'organisation systémique de l'hôte (théorie systémique[5]). La fonction du microbiote bactérien s'affranchit du contexte historique ainsi que du contexte systémique. Elle devient une contribution à la collaboration des parties d'une entité. C'est une contribution à la fitness d'une entité qui est l'organisme hôte dans le contexte environnemental présent.

[1] Dussault A.C. et Bouchard F. (2016). A persistence enhancing propensity account of ecological function to explain ecosystem evolution.
[2] Mills et Beatty considèrent que le succès reproductif et le succès de survie sont à distinguer de la capacité ou de la disposition d'un organisme à survivre et à se reproduire. La fitness ne doit pas être considérée en fonction du nombre de descendance mais en fonction de la propension à survivre et à se reproduire dans une population donnée et un environnement donné (Mills S.K. et Beatty J.H (1979). The propensity interpretation of fitness.)
[3] Bouchard F. (2010) *Op. cit.* , Bouchard F. (2014). *Op. cit.* ; Dussault A.C. et Bouchard F. (2016). *Op. cit.*
[4] Wright L. (1973). *Op. cit.*
[5] Cummins R. (1975). *Op. cit.*

C'est en suivant cette approche que Dussault et Bouchard[1] expliquent l'évolution des écosystèmes hétérogènes par la variation parmi les parties, permettant des assemblages fonctionnellement intégrés des différentes communautés et autorisant l'émergence d'individus qui s'adaptent par variation et persistance. L'adaptation survient par la réponse fonctionnelle à la pression environnementale et se traduit par l'augmentation de la persistance. La persistance, augmentant la propension à survivre, utilise un langage fonctionnel qui permet d'unifier les processus évolutionnaires et écologiques[2].

Ce qui nous intéresse, dans cette approche de la persistance d'une entité, c'est le renversement du lien explicatif qui donne la priorité aux considérations écologiques par rapport aux explications évolutionnaires et historiques. Les auteurs instaurent, de cette manière, une notion de transfert latéral d'adaptation entre unités évolutionnaires. Le caractère fonctionnel est au premier plan. L'interprétation écologique de la fitness comme propension devient liée à la contribution à la capacité d'une entité à persister face aux challenges posés par l'environnement. Un trait qui porte une fonction constitue une adaptation pour l'entité. Les traits qui permettent de maintenir une collaboration métabolique des composants, face au challenge environnemental, peuvent être considérés comme ayant des fonctions dans le système. L'acquisition de ces traits peut être conçue comme une forme de transfert latéral d'adaptation[3].

Nous appliquons ce point de vue à la symbiose bactérienne intestinale et considérons l'acquisition des bactéries symbiotiques comme transfert latéral d'adaptation. Bien que les bactéries soient renouvelées à chaque génération, l'intestin immature qui les accueille est préparé par les informations transmises par la mère durant la grossesse et pendant l'allaitement. Le système immunitaire interagit de manière favorable et les premières bactéries qui s'implantent dans l'intestin contribuent d'emblée à la maturation immunitaire, à la trophicité intestinale et à la régulation des fonctions métaboliques et autres fonctions systémiques de l'hôte. La coopération entre les bactéries et la mère se transmet et se continue chez l'enfant. La symbiose permet un transfert latéral de fonctions entre des entités coopératives. Un terrain favorable à la coopération est transmis entre les générations. Un terrain qui permet à des bactéries sélectionnées pour leur capacités de croitre et survivre dans ces conditions particulières. C'est un terrain qui est transmis verticalement pour que des bactéries acquises de manière horizontale puissent transmettre leur savoir-faire métabolique à

[1] Dussault A.C. et Bouchard F. (2016). *Op. cit.*
[2] *Ibid.*
[3] *Ibid.*

un organisme descendant d'une lignée d'organismes qui ont coopéré avec ce type de bactéries.

Dupré et O'Malley définissent la vie comme étant à l'intersection de la formation des lignées et contenue dans le métabolisme typiquement collaboratif[1]. Des associations d'entités vivantes hétérogènes formant des lignées différentes s'organisent en des touts fonctionnels et coopèrent de manière métabolique. Les interactions entre les composants d'un système permettent de définir des degrés différents de stabilité ou de maintien ou de transformation. Les auteurs proposent un continuum de collaboration au cours duquel la compétition est transitionnelle et le conflit est supposé évoluer vers la coopération. L'interaction métabolique permet le développement de réseaux complexes d'échange énergétique. L'innovation métabolique, essentiellement microbienne, est ce qui influence l'évolution de la vie sur Terre. L'évolution des capacités métaboliques est à l'origine des transitions évolutionnaires majeures du monde vivant[2].

3. 3. 3. La symbiose : coopération informationnelle adaptative

Nous proposons de reprendre cette approche du point de vue informationnel. Nous estimons que la coopération naît du contrôle des informations et de leur décodage. Il ne s'agit pas de déterminer qui est le premier, le conflit ou la coopération. Nous pensons que l'interaction commence d'une manière indéterminée. Deux entités sont présentes. Chacune est porteuse d'informations. Au niveau basal ou primaire ce sont des informations physico-chimiques qui peuvent être intéressantes du point de vue métabolique. L'entité capable de détecter ces informations essaie de les acquérir et les intégrer pour les traiter. La première à le faire possède un avantage sur l'autre et peut se transformer en prédateur lors de sa tentative d'intégration des informations portées par la seconde entité. La seconde entité devenue proie réagit par la résistance. Cette résistance est un type d'information différent qui a pour conséquence la modulation des premières informations. L'évolution de l'interaction se fait par la poursuite de l'échange d'information entre les deux entités. La stabilisation de la relation s'établit lorsque les différentes informations sont traduites et que chaque partenaire y trouve une signification qui lui permette d'améliorer son adaptabilité (en termes de survie et de reproduction). L'interaction devient coopérative lorsque les informations échangées permettent le gain en fitness des deux partenaires. C'est dans ce sens que l'interaction devient

[1] Dupré J. et O'Malley M.A. (2009). *Op. cit.*
[2] O'Malley M.A. et Powell R. (2016). *Op. cit.*

la transmission d'information et que la coopération devient transfert de capacités fonctionnelles.

Nous ne pensons pas qu'il y ait de primauté du conflit ou de la coopération dans les relations entre organismes vivants. Chaque organisme cherche le meilleur moyen pour survivre et se reproduire en dépit des fluctuations environnementales. Toutes les solutions possibles sont testées, les plus efficaces sont gardées. L'efficacité se juge sur les coûts et sur la réussite de la solution. En cas de conflit, les pertes sont importantes des deux côtés. L'adaptation des coûts se fait au cours de l'évolution, si les gains en valent la peine. Ceci veut dire que les organismes apprennent à décrypter les informations portées par leurs partenaires et s'y adaptent pour minimiser les coûts et maximiser les gains. C'est ce qui permet de stabiliser la relation dans la coopération. Mais cet état coopératif n'est pas immuable puisque les partenaires sont avant tout soumis aux aléas de l'environnement et leur réponse environnementale peut modifier les informations échangées lors de l'interaction et cette dernière peut, de la coopération, évoluer vers le conflit si le processus informationnel ne permet pas une réadaptation conséquente.

La traduction de l'information est une dynamique qui nécessite un apprentissage. Un organisme est, d'abord, en quête de subsistance pour assurer sa survie et sa reproduction. Cette quête étant l'assimilation des ressources environnementales, y compris les organismes accessibles. Il est possible qu'aux premiers niveaux de l'organisation du vivant, le conflit puisse paraître premier. Mais même si la digestion est première, la prédation s'accompagne de résistance. C'est l'association prédation-résistance qui fait que l'échange d'information évolue et que la digestion s'accompagne de cognition. C'est une cognition au sens de détection des informations résultant de l'interaction. La traduction de ces informations a pour résultat la distinction entre entités délétères et entités non délétères, voire bénéfiques. L'intégration des informations et leur processus permettent une interaction plus étroite avec un échange d'informations de part et d'autre. A un stade plus élaboré la digestion devient le moyen de réception de deux types d'informations: l'un est immunologique : l'entité est ou n'est pas agressive ; l'autre est métabolique : l'entité fournit, ou non, des renseignements qui peuvent moduler les circuits métaboliques de l'hôte. C'est ce décodage, immunologique et métabolique, des informations, qui permet l'évolution de l'interaction vers la coopération. La coopération devient l'échange d'informations. C'est bien d'échange de part et d'autre que nous parlons. L'hôte malgré un déficit enzymatique qui le pénalise en matière de métabolisme et d'adaptation, fournit des informations environnementales essentielles aux bactéries symbiotiques puisque les ressources métaboliques que les bactéries prélèvent ou prennent

chez l'hôte sont des informations en soi, des informations qui leur permettent d'ajuster leur métabolisme et celui de l'hôte. L'apport informationnel des bactéries réside dans la traduction des informations environnementales apportées par l'alimentation de l'hôte en des régulations métaboliques.

Comme nous l'avons discuté au cours du chapitre sur l'immunité symbiotique, au départ de l'interaction, l'hôte n'a pas de connaissance du potentiel coopératif ou agressif des bactéries qu'il rencontre. Au moment de la rencontre, le système immunitaire de l'hôte établit une sorte de contrôle aux bactéries rencontrées pour distinguer celles qui sont susceptibles de coopérer de celles qui montrent un potentiel d'agressivité ou de tricherie. Cette rencontre permet le premier niveau de décodage de l'information et l'autorisation de l'interaction.

Lorsque l'interaction coopérative s'établit, l'échange d'information permet à l'hôte de trouver des solutions métaboliques nouvelles qu'il pourra archiver. Ce sont des fonctionnalités nouvelles qui seront, soit transmises à la descendance, soit acquises latéralement à chaque génération mais sur un terrain préparé. Chaque génération acquiert de nouveaux moyens de processus des informations et de nouvelles capacités de traduction et d'archivage. Chaque génération accède à un niveau plus complexe d'information.

La collaboration est redéfinie d'un point de vue informationnel. La coopération est désormais une interaction informationnelle qui est transmise avec un maximum de fidélité et décodée et interprétée d'une manière à en tirer le plus de signification. C'est une interaction informationnelle qui peut servir de support pour une nouvelle interaction. Elle sert de structure pour une nouvelle information. Dans la même perspective le conflit est une interaction à laquelle manque un canal de transmission, ou manquent les outils de décryptage et de compréhension de l'information.

L'adaptation se fait par le processus des nouvelles informations et l'évolution se fait par la complexification des processus informationnels qu'ils soient pour le décryptage et la traduction ou pour l'archivage et la transmission. La complexification du traitement de l'information métabolique permet un processus plus fin et une stabilité homéostatique plus importante. L'archivage des solutions adoptées, au niveau génétique, signe l'évolution développementale des structures organismiques mêmes.

Les interactions dans l'organisme, entre les différents niveaux hiérarchiques, sont des relations dialectiques où il est question de contrôle de frontières, de contrôle de

comportement, de reconstruction de pattern métabolique, de contrôle de production[1]. Cette dialectique est présente dès le niveau cellulaire entre les organites et elle se complexifie en montant dans les niveaux d'organisation jusqu'à atteindre le système nerveux et la cognition consciente chez les organismes supérieurs. Cette dialectique existe également entre les partenaires de la relation symbiotique. Cette dialectique est cette relation cognitive qui assure la vie en permettant l'autopoïèse. Elle est le point commun assurant l'intégrité et l'homéostasie de l'organisme par l'adaptation de sa réponse aux fluctuations environnementales.

La symbiose bactérienne permet un échange d'information dont le fait essentiel est la transmission d'un savoir-faire pour trouver les meilleures solutions adaptatives. Il en résulte un transfert de capacités fonctionnelles essentiellement métaboliques, qui se traduit par une complexification du processus de l'information environnementale et une évolution de son archivage. C'est cette coopération informationnelle qui est à l'origine du développement et de la complexité des organismes vivants.

Cette dialectique est ce que Chiu et Gilbert[2] désignent par structuration réciproque entre les partenaires symbiotiques. C'est ce que les interactions produisent en termes de construction épistémique ou d'environnement informationnel et qui vont influencer et moduler la structuration développementale et la construction de niche de manière mutuelle permettant de structurer les prises de décision et la résolution des problèmes de stabilité de l'association.

3. 4. Interaction informationnelle et structuration développementale

3. 4. 1. Information héritée / Information adaptative : dichotomie obsolète

Le développement de l'organisme dépend de la transmission de l'information génétique et métabolique. La transmission de l'information génétique permet de reproduire les structures du nouvel organisme de manière similaire à celle de l'organisme parent. C'est une information héritée de manière classique d'une génération à l'autre. La transmission de l'information métabolique permet de faire fonctionner le nouvel organisme et ses structures

[1] Gilbert S.F. (2014 a). *Op. cit.* ; Gilbert S.F. et Tauber A.I. (2016). *Op. cit.* ; Godfrey-Smith P. (2016). Individuality, subjectivity, and minimal cognition.
[2] Chiu L. et Gilbert S.F. (2015). *Op. cit.*

selon les nouvelles conditions environnementales. Cette information est acquise tout au long de la vie. Ce sont deux types d'information qui sont transmis à deux niveaux différents et qui interagissent et s'influencent mutuellement[1].

L'information héritée est une structure pour l'intégration de l'information adaptative : l'information génétique permet à l'organisme de construire les structures qui permettront à l'organisme de recevoir l'information métabolique, d'y répondre de manière adaptative et par conséquent de se développer. Les mécanismes de développement interprètent les informations génétiques et environnementales de manière à produire des phénotypes adaptatifs. C'est une approche hétérodoxe de l'information qui influence la sélection des individus selon les différents degrés des deux sources d'information à travers le temps à la fois phylogénétique et ontogénétique du développement d'un individu[2]. L'interaction des deux types d'information produit le processus développemental. Witherington et Lickliter[3] situent le développement dans l'interaction entre nature et culture : dans l'interaction entre le génétique et l'extra-génétique. Ils mettent l'accent sur la division entre ceux qui mettent les interactions développementales dans la distinction entre nature et culture, et ceux qui considèrent le processus de l'interaction développementale comme étant lui-même la source du développement émergent irréductible aux composants de l'interaction ou à leur contenu informationnel. Les auteurs proposent une vue holistique de l'interaction développementale pour transcender le débat nature-culture. Ils proposent une épigénétique développementale pour expliquer les propriétés émergentes de relations historiques situées à des niveaux divers de l'organisation biologique[4].

Shea estime qu'une information adaptative affectant le développement de l'organisme est héritée. Il considère qu'une information héritée est à la fois génétique et extra-génétique. L'hérédité transgénérationnelle de l'information épigénétique dépend à la fois d'un mécanisme sélectif qui permet une transmission fiable d'une information adaptative, sélectionnée sur plusieurs générations, et d'un mécanisme de détection d'une plasticité phénotypique adaptative qui dépend des variants épigénétiques ajustés à l'environnement reçus par les générations descendantes. Ces deux mécanismes interagissent également avec

[1] Lorenzo les compare à la vie politique dont le programme ne peut s'exécuter que si l'économie le permet et où le programme politique est la génétique et l'économie est le métabolisme (Lorenzo V. (2015). *Op. cit.*)
[2] Shea N. (2013). *Op. cit.*
[3] Witherington D.C. et Lickliter R. (2017). Transcending the Nature-Nurture Debate through Epigenetics: Are We There Yet? ; Lickliter R. et Witherington D.C. (2017). Towards a truly developmental epigenetics.
[4] Witherington D.C et Lickliter R. (2017). *Op. cit.* ; Lickliter R. et Witherington D.C. (2017). *Op. cit.*

l'information épigénétique des états cellulaires transmise par l'hérédité somatique [1]. L'information génétique porte une signification et un message entre les générations. Ce message est consommé par les processus de développement pour produire le phénotype adaptatif. Cette information génétique est lue en même temps que l'information non génétique, environnementale, dans le temps ontogénétique, durant la vie de l'organisme[2]. La valeur adaptative de l'information non génétique dépend de son mécanisme, du rythme de changement environnemental et des caractéristiques de l'histoire de vie. La différence entre information génétique et épigénétique réside dans le processus par lequel les mécanismes différents portent le contenu informationnel pour influencer le développement mais pas dans le développement en soi[3].

La plasticité développementale et cette capacité qu'ont les organismes de modifier leurs phénotypes physiologiques, morphologiques et comportementaux, en réponse à leur environnement, viennent s'immiscer dans l'intervalle virtuel entre nature et culture. L'épigénétique permet de brouiller cette distinction en prouvant la distribution de la spécificité biologique entre les séquences de codage, la machinerie régulatrice et la niche développementale plus large[4].

Nous proposons de rendre cette dichotomie ou division obsolète en considérant la relation symbiotique et le rôle des bactéries symbiotiques dans cette interface entre l'organisme et l'environnement. Nous estimons que la symbiose siège dans la relation entre nature et culture. Elle est le lien entre information héritée et information adaptative. Elle explique l'interdépendance de l'organisme et de l'environnement. La bactérie symbiotique avec son double rôle d'agent d'homéostasie et d'agent devinant est le lien entre l'organisme et l'environnement.

3. 4. 2. La symbiose : une interaction des informations environnementales et génétiques

Au cours de la symbiose le processus de l'information est complexe. La symbiose fournit à l'organisme hôte des organismes bactériens ayant des capacités développées de traduction de l'information environnementale. Ces organismes sont également porteurs de leur propre information génétique archivant les processus métaboliques depuis les débuts de

[1] Shea N. *et al*. (2011). Three epigenetic information channels and their different roles in evolution.
[2] Shea N. (2011). What's transmitted? Inherited information.
[3] English S. *et al*. (2015). The information value of non-genetic inheritance in plants and animals.
[4] Stotz K. et Griffiths P.E. (2016). Epigenetics: ambiguities and implications.

la vie sur Terre et permettant une flexibilité et une adaptabilité extrêmes. Le microbiote ne se limite pas à décoder et transmettre l'information métabolique à l'organisme hôte, il est également capable d'influencer et modifier l'information génétique de l'hôte. Nous avons précisé précédemment que le microbiote fait partie de la boîte à outil épigénétique : il est capable de modifier l'expression du génome de l'hôte (directement ou par le biais de ses métabolites). Le microbiote est également capable de modifier l'hologénome par son adaptation continue à l'environnement.

Par conséquent, le microbiote et l'organisme hôte présentent une interaction informationnelle environnementale et génétique. Cette double interaction explique le développement adaptatif de l'holobionte. Cette interaction informationnelle produit la structuration réciproque analysée précédemment[1].

L'holobionte est le produit émergent de la relation informationnelle entre les partenaires symbiotiques. C'est la traduction de l'interaction des informations héritées par des générations d'organismes hôtes avec les informations de leurs adaptations historiques aux différents environnements grâce à leurs partenaires symbiotiques et les informations apportées en temps réel par le microbiote actuel.

La symbiose bactérienne avec le microbiote comme élément épigénétique situé à l'interface nature-culture peut répondre à la proposition d'une épigénétique développementale. Elle transcende le débat nature-culture et explique les propriétés émergentes de l'holobionte par la coévolution de ses composantes et par l'interaction des différentes sources informationnelles. Le microbiote bactérien est au cœur de cette interaction. Il joue le rôle d'intermédiaire portant les enseignements du passé évolutionnaire de la vie sur Terre qu'il transmet aux réseaux fonctionnels de l'organisme hôte leur permettant de répondre de manière adaptée aux informations environnementales toujours fluctuantes. Le microbiote, par le réseau métabolique qu'il permet de mettre en place dans l'organisme hôte, répond à la définition de Stotz et Griffiths[2] du système épigénétique qui fournit le contrôle de l'ingénierie qui permet l'expression flexible des ressources de patrons durant le développement en réponse aux demandes environnementales différentes. Le microbiote contrôle l'expression génique en fonction des informations environnementales permettant une structuration métabolique ajustée et spécifique des conditions du milieu. Le

[1] Voir les chapitres II-3. Evolution du système symbiotique, III-1 Immunité symbiotique, III-2. Microbiote et cognition

[2] Stotz K. et Griffiths P.E. (2017). Genetic, epigenetic and exogenetic information. In *Routledge Handbook of Evolution and Philosophy*.

microbiote apporte une information adaptative à l'information héritée de l'organisme. La synthèse de ces deux informations permet l'évolution développementale de l'organisme.

C'est dans cette interaction et coactivité dynamique entre les partenaires symbiotiques que survient le processus développemental de l'holobionte et de l'organisme hôte en particulier. C'est dans la synthèse des différentes informations génétiques et environnementales que surviennent les instructions développementales et les conditions de leur réalisation. C'est cette coopération informationnelle qui permet une cognition d'un ordre supérieur permettant la résolution des problèmes énergétiques.

3. 4. 3. Cognition et résolution de problèmes

Nous présentons l'approche de la cognition au niveau de l'holobionte par Miller[1]. L'évolution est considérée comme une gestion de la cognition chez les organismes vivants considérés comme des systèmes biologiques informationnels [2] . L'état de cognition élémentaire, permettant à l'organisme de persister et de répondre aux variations environnementales, tient compte des états cellulaires présents et anciens et se base sur une conscience de soi dans l'espace et le temps. Cet état de conscience s'étend aux organismes du voisinage et permet des réponses contingentes associées et collaboratives. Ces réponses permettent une structuration de la gestion de l'information ouvrant la voie à une coexistence et une organisation de formes multicellulaires sur la base de motifs informationnels[3].

Certaines formes deviennent un holobionte coadaptatif dans lequel les organismes s'établissent et se structurent par des réponses collectives en réponse à un processus collaboratif de l'information et une élaboration d'une mémoire d'un niveau supérieur pour la résolution des problèmes[4].

L'information est d'abord reçue et interprétée au niveau élémentaire cellulaire. Le résultat du processus est utilisé par les différents niveaux organisationnels pour déterminer et maintenir les états homéostatiques individuels et collectifs. La coopération et le transfert d'information se basent sur une stratégie de division du travail. Les cellules et les bactéries hautement spécialisées témoignent et traduisent l'impératif de la coopération biologique comme élément clé de l'activité biologique. C'est cette réciprocité mutuelle entre les

[1] Miller W.B. (2016). *Op. cit.* ; Miller W.B. (2017). *Op. cit.* ; Torday J.S. et Miller W.B. (2016). Biologic relativity: Who is the observer and what is observed?
[2] Miller W.B. (2017). *Op. cit.*
[3] *Ibid.*
[4] Miller W.B. (2016). *Op. cit.* ; Miller W.B. (2017). *Op. cit.*

partenaires de l'holobionte et entre l'holobionte et son environnement qui permet la construction de nouveaux niveaux d'organisation. Le développement évolutionnaire est un résultat des processus cognitifs répondant aux modifications énergétiques de l'environnement de manière à conserver la stabilité et l'homéostasie interne.

L'holobionte comme partenariat entre microbiote et organisme hôte est une association coopérative de processus informationnels complémentaires partageant des informations environnementales et des expériences, et permettant une résolution collective des problèmes par des capacités émergentes supérieures. La synergie entre les différentes écologies permet une auto-organisation des actions locales. Une stigmergie collective augmente la coopération et permet une auto-organisation naturelle résultant de la réciprocité et des rencontres des écologies cellulaires. Une complexité découle du flux d'information et de la division du travail. La disponibilité de l'information et son partage a pour conséquence la diminution des conflits et le rapprochement d'un état consensuel conditionné par les limites individuelles des partenaires et leur conscience de soi[1].

La réponse aux variations environnementales par l'adaptation des conditions de physiologie interne est une conséquence de la confrontation d'une cognition double : une conscience de soi avec des requis homéostatiques à un processus et une interprétation des informations environnementales. Le développement évolutionnaire devient l'amplification et la complexification des processus cognitifs autoréférencés, physiologiques, en réponse aux informations de stress énergétique environnemental[2].

Le développement évolutionnaire est la conséquence du développement et de la sophistication du processus de l'information et de la prise de décision, dès le niveau cellulaire, et à travers les différents niveaux d'organisation. La sélection est conduite par le processus différentiel de l'information en fonction des états préférentiels internes des organismes. Les partenaires au sein de l'holobionte ont chacun son terrain informationnel et son histoire. L'association collaborative des différents terrains d'information est la source de la créativité biologique pour résoudre des problèmes par le réseau formé par les informations actuelles et potentielles, et répondre aux stress endogènes et exogènes. Le développement évolutionnaire devient un processus créatif exprimant à la fois une communication, une collaboration, une coopération et une compétition. Le résultat est une solution sous forme d'organisation biologique répondant de manière consensuelle aux impératifs homéostatiques des partenaires.

[1] Miller W.B. (2016). *Op. cit.*
[2] *Ibid.*

Au centre de l'évolution de l'hologénome est le processus et le transfert de l'information. La première information est énergétique. La communication est un transfert d'énergie. Les acides nucléiques, les facteurs de transcription et les molécules bioactives sont des intermédiaires de stockage et de transfert d'énergie. Ce transfert situé au niveau cellulaire est conditionné par les impératifs du maintien de soi en accord homéostatique avec l'environnement[1].

L'épigénétique, par la variabilité biologique qu'elle apporte, permet de reconsidérer la primauté de la forme unicellulaire et les contraintes physiologiques cellulaires pour comprendre la vie eucaryote macro-organique[2]. Dans ce cadre, et du point de vue développemental, l'homéostasie, est un mécanisme diachronique dynamique et intergénérationnel. L'homéostasie cellulaire en tant que phénomène de signalement et de communication cellulaire se complexifie et s'amplifie dans les tissus et les communautés cellulaires pour donner la forme macro-organique et permettre la persistance du tout. De même, la pléiotropie dépasse son cadre d'expression génétique randomisée pour s'étendre à la résolution de problèmes à travers le temps et à travers le réseau cellulaire en fonction des nécessités et avantages épigénétiques. L'évolution n'est plus un simple phénomène stochastique, c'est une réponse déterminée par les contraintes de physiologie cellulaire, au niveau individuel, en réponse aux problèmes de stress posés par les variations environnementales[3].

3. 4. 4. Evolution organisationnelle

Le contrôle du développement et de l'organisation développementale est assuré par cette conscience de soi permettant la préservation des terrains d'autoréférence en fonction des états de préférence homéostatique. C'est une communication entre ces agents autoréférencés, qui permet la construction d'un niveau organisationnel nouveau à chaque étape et qui, à un certain niveau d'organisation permet une reconnaissance immunitaire et, à un niveau d'organisation supérieur, une connaissance et une cognition neurologique.

L'intelligence est une résolution des problèmes au delà de la conscience de soi. Elle est considérée comme une propriété émergente du système d'information séparable de l'auto-conscience et non liée à l'existence du système nerveux[4].

[1] *Ibid.*
[2] Torday J.S. et Miller W.B. (2016). *Op. cit.*
[3] *Ibid.*
[4] Miller W.B. (2016). *Op. cit.*

Nous considérons que l'organisation associative de l'holobionte devient nécessaire et imposée par les pressions évolutionnaires sur les assemblages des écologies cellulaires dans un processus coopératif donnant naissance à un complexe unique. Le phénotype devient la conséquence des actions cellulaires de résolution des problèmes de variation énergétique de manière conjointe. L'approche cognitive de l'holobionte permet de relier la cognition du microbiote (en tant que cognition collective des communautés bactériennes symbiotiques) à la cognition élémentaire cellulaire de l'organisme hôte (en tant que cognition collective des cellules de l'organisme). La collaboration des communautés se base sur le processus de l'information selon des règles de reconnaissance et de compatibilité immunitaires. Les processus biologiques sont la conséquence du processus de l'information en fonction de la conscience de soi comme référence et propriété essentielle du vivant. L'application immunologique est un dérivé de la conscience de soi et une forme plus élaborée d'information et de communication. C'est un aspect intermédiaire de cognition qui guide la prise de décision et qui permet surtout l'élaboration des procédés coopératifs au niveau de l'holobionte. La conscience de soi élémentaire des organismes unicellulaires, par leurs limites spatiales, devient à un niveau d'organisation supérieur une reconnaissance de soi, par le système immunitaire, puis, par la suite, par des organisations plus complexes, une cognition neurologique.

Les contraintes imposées par les variations environnementales imposent un processus de plus en plus sophistiqué des informations présentes et de l'exploitation des informations passées pour permettre aux organismes de maintenir une physiologie stable et de répondre de manière prédictives aux modifications futures. Les informations passées sont les traces laissées par les conditions antérieures en termes de réponse par modification de structure interne : c'est la mémoire du système qui lui permet de répondre dans le futur en fonction de son passé. Cette mémoire, dans les systèmes non neuronaux est un enregistrement dans un médium excitable ou modifiable. C'est le cas du cytosquelette cellulaire qui peut comporter des états transitionnels qui témoignent et régulent des changements somatiques, c'est également le cas des réseaux chimiques de réaction diffusion, etc. Les tissus possèdent également une mémoire propre témoignant d'adaptation et d'apprentissage. Différents média à différentes échelles permettent de connecter les expériences et déterminer une computation et une mémoire à différents niveaux d'organisation, suggérant une organisation fractale de sous-systèmes cognitifs dans les systèmes moléculaires, cellulaires et organismes entiers.

Chaque niveau supérieur dérive d'un niveau inférieur et présente une puissance cognitive plus complexe et plus élaborée[1].

Le système nerveux peut être considéré comme un système de réponse dynamique non linéaire complexe répondant de manière computationnelle élaborée et variable grâce aux connexions neuronales denses et leurs boucles de rétrocontrôle : une manière complexe de traiter l'information reçue et interprétée au niveau cellulaire suite aux variations énergétiques locales et de générer des réponses comportementales de niveau supérieur. Le système nerveux est un dispositif ou processus informationnel permettant de relier les différents niveaux organisationnels et les différentes échelles d'un organisme ou d'un holobionte[2].

3. 5. Notre proposition : Holobionte : organisme informationnel

3. 5. 1. Définition

Nous posons l'organisme comme entité dont les parties échangent des informations compréhensibles. Un organisme est une entité biologique dont les circuits informationnels sont déchiffrables et compréhensibles par ses parties. L'organisme est une entité dynamique, une association évolutive qui est stable tant que les conflits entre les parties sont maîtrisés et que la coopération domine. La coopération et le conflit prennent sens dans l'échange d'information. C'est le décodage plus ou moins réussi de l'information qui signe le type de l'association.

L'organisme informationnel est un organisme symbiotique. L'organismalité symbiotique est transitoire. Elle dure tant que dure l'échange d'information significative. Lorsque l'information devient non déchiffrable ou non traduisible ou qu'elle disparaît, la coopération disparaît avec ou sans recrudescence du conflit. Dans les deux cas, les destins des partenaires se séparent. La communauté disparaît.

L'information existe partout et circule librement. Toutes les entités biologiques n'ont pas le moyen de la percevoir. Une information ne devient distincte du bruit environnant qu'en prenant du sens. Lorsqu'elle est traduisible, l'information devient significative et utilisable par l'entité qui la perçoit. Lorsque deux entités échangent une information significative, elles interagissent et c'est cette interaction qui fait l'organismalité.

[1] Baluska F. et Levin M. (2016). *Op. cit.*
[2] Jedlicka. P. (2017). *Op. cit.*

Un organisme informationnel est une entité biologique dont les parties possèdent des moyens de perception, de traduction et de traitement d'informations significatives.

Cette définition ne tient pas compte des limites spatiales, ni temporelles ni de l'homogénéité génétique. Les parties formant l'organisme peuvent s'associer sans être liées physiquement. L'association peut survenir à des moments différents du cycle de vie des entités partenaires. Les partenaires associatifs peuvent appartenir à des espèces différentes.

La définition de l'organisme informationnel transcende les limites de l'organismalité physiologique classique. C'est une définition qui ne tient compte que du processus de l'information, peu importent les entités qui le font. Le fait de traiter l'information d'une manière qui permet d'en extraire la signification signe l'intégration dans l'organisme. C'est une intégration fonctionnelle si on considère que la fonction est cette capacité à traduire l'information.

Certains considèrent l'holobionte comme survenant par degrés suivant les niveaux d'intégration fonctionnelle. Ils parlent de degrés d'être holobionte et le définissent par « holobiontness ». Ils relient les degrés d'intégration fonctionnelle au mode de transmission des symbiontes et distinguent les intégrations systémiques des intégrations étiologiques, selon les conceptions systémique ou fonctionnelle des fonctions biologiques. Cette intégration est compliquée lorsque les partenaires symbiotiques montrent une intégration systémique sans former une unité de sélection classique[1].

Notre proposition d'intégration fonctionnelle informationnelle transcende le type de conception de la fonction. Que cette capacité à traduire l'information soit sélectionnée ou pas, qu'elle soit de nature étiologique ou de nature systémique, n'a pas de réelle importance. Seuls comptent le degré et la fiabilité de la traduction de l'information. La qualité du processus, de la transmission et de l'interprétation de l'information est ce qui lie les différentes composantes d'un organisme informationnel.

Nous avons parlé de degrés d'organismalité au cours du chapitre Evolution du système symbiotique : une organismalité qui dépend de la localisation sur l'axe continu entre parasitisme et mutualisme sur lequel évolue la relation entre les partenaires symbiotiques. Nous avons même parlé, dans le chapitre Immunité symbiotique, d'holobionte liquide dont les limites fluctuent en fonction des degrés de coopération dans les interactions symbiotiques.

La définition d'organisme informationnel respecte cette contextualité :

[1] Catania F. *et al*. (2016). The hologenome concept: we need to incorporate function.

Nous estimons que les informations sont fidèlement transmises et interprétées au cours de la coopération et que la relation conflictuelle correspond à une anomalie du décryptage de la signification de l'information (par manque de moyen interprétatif ou par manque de canal de transmission). L'organisme informationnel présente une forte organismalité en cas de coopération informationnelle entre les parties. Nous avons expliqué plus haut que la coopération informationnelle est une transmission fidèle et une interprétation adaptée des informations. Le degré de coopération informationnel est élevé dans les systèmes qui ont développé des canaux de transmission et des outils d'interprétation des informations entre les parties. C'est le cas des systèmes symbiotiques et en particulier de la symbiose intestinale. Le développement de patterns de reconnaissance sur les cellules concernées par l'identification du caractère collaboratif des symbiontes permet d'établir une première interaction entre l'organisme hôte et ses symbiontes et d'installer le canal de transmission de l'information[1]. L'interaction symbiotique permet, par la suite, de produire des métabolites qui vont permettre de transmettre, décoder et interpréter l'information de manière à adapter la réponse de l'organisme hôte. La coévolution et la coadaptation des partenaires symbiotiques permettent de fournir les canaux de transmission et les outils pour le processus de l'information. La dynamique de la collaboration symbiotique, et par conséquent de l'organismalité de l'holobionte, dépend de la qualité du processus de l'information de part et d'autre.

3. 5. 2. Evolution de l'organisme informationnel

L'évolution du développement du processus de l'information conduit à la possibilité d'anticipation et à la prévision des informations futures et donc permet une adaptation anticipée et c'est l'adaptation anticipée qui permet d'améliorer la survie et la persistance. La fitness en tant que propension à persister face aux challenges devient une propension à un traitement efficace et un partage des informations significatives entre les parties de l'organisme. Le gain en fitness est la conséquence de l'évolution du processus de l'information vers plus de traduction et plus d'extraction de signification informationnelle.

Reprenons les deux types d'information : génétique et métabolique. Le gène est porteur de l'information génétique héréditaire. La transmission de cette information permet de construire les structures et de baliser le terrain pour l'établissement des patterns métaboliques.

[1] Cette reconnaissance immunologique est ce qui permet d'établir le premier contact et l'échange des informations significatives. Elle définit les limites de l'holobionte, limites qui restent variables en fonction de la significativité des informations échangées par les partenaires.

Or l'information métabolique, une fois traduite et traitée, va influencer en retour l'information génétique et la moduler. C'est cette information qui module l'expression et la traduction de certains gènes pour assurer les patterns métaboliques en fonction des conditions environnementales. L'information métabolique module les structures qui vont lui permettre d'être traitée. Le terrain et les conditions du terrain évoluent en développant à des niveaux de complexité supérieure le processus des informations à la fois génétique et métabolique. Ce sont les conditions du terrain qui sont transmises (hérédité indirecte et directe). L'évolution et la complexification des patterns métaboliques ne sont que le résultat de l'évolution développementale du terrain. L'apparition des structures nerveuses, puis du comportement et de la cognition, est la traduction de l'évolution développementale du terrain. La modification et la complexification du traitement de l'information en sont le résultat et la conséquence.

Au cours de la symbiose bactérienne, l'holobionte se reproduit par la transmission des conditions nécessaires à sa survenue ou à sa récurrence. Cet organisme est complexe parce qu'il est transmissible à des niveaux différents et par des moyens différents : sa structure organique est transmise par le biais de l'héritabilité classique et cette structure porte les conditions de récurrence des structures métaboliques qui sont acquises de manière horizontale par l'environnement et les bactéries environnementales et qui vont permettre de reproduire des interactions informationnelles significatives.

L'hérédité symbiotique est une transmission transgénérationnelle d'information entre les parents et les enfants. Elle porte sur le niveau classique génétique mais également sur le niveau extra-génétique qui concerne les traces épigénétiques, les facteurs environnementaux et les comportements culturels. Cette héritabilité est acquise à chaque génération par récurrence, elle inclut également une héritabilité bactérienne indirecte puisque les parents transmettent des éléments favorisant la sélection de bactéries particulières.

Ce sont les capacités fonctionnelles des bactéries et les informations qu'elles permettent de traduire qui sont transmises par récurrence. Les bactéries qui les portent ne sont pas forcément transmises à l'identique mais les bactéries nouvellement acquises présentent les mêmes capacités métaboliques que celles de la génération précédente même si elles n'ont pas forcément la même composition. D'ailleurs, la composition du microbiote varie entre les générations mais également chez le même hôte dans le temps.

La composition du microbiote change mais les relations métaboliques sont stables et leurs patterns d'interactions sont transmissibles. En fait, les relations métaboliques évoluent en assurant la même fonction. Elles évoluent en se complexifiant. Cette évolution est le résultat de l'évolution de la traduction de l'information métabolique et le résultat de la

complexification de son processus. Les solutions métaboliques trouvées pour répondre aux fluctuations environnementales sont le résultat du développement de moyens de plus en plus sophistiqués et fins pour le processus de l'information. Ces solutions sont archivées et mémorisées au niveau des organismes hôtes et servent de base pour développer d'avantage le terrain et trouver des solutions plus adaptées. Nous estimons que l'évolution porte sur les interactions informationnelles, qu'elles soient métaboliques ou pas.

L'organisme informationnel est défini par une organismalité informationnelle. Ce qui en fait un organisme c'est l'échange d'informations significatives entres les parties qui le constituent. Une entité est intégrée à l'organisme si elle présente les capacités fonctionnelles de processus de l'information. Les interactions informationnelles entre les parties dépendent du degré de significativité des informations traitées. Ce degré de significativité détermine le degré de coopération ou de conflit entre les parties.

L'organisme informationnel se reproduit en transmettant les patterns d'interaction informationnelle aux générations suivantes. Cette transmission se fait par différents procédés d'héritabilité à la fois génétique et extra-génétique. Cette héritabilité détermine les conditions de 'favorabilité' de survenue des nouvelles interactions aux générations suivantes. Cette 'favorabilité' admet des degrés de variabilité. Ces degrés déterminent une sélection entre les parties de l'organisme et entre les organismes informationnels. Les conditions les plus favorables permettent des interactions plus étroites, plus fines et plus abouties. L'information est traitée de manière plus efficace, plus rapide et plus fiable. L'amélioration du processus de l'information augmente la fitness de l'association symbiotique et de l'organisme informationnel.

L'organisme informationnel présente à la fois les caractéristiques d'organismalité physiologique et les caractéristiques d'individualité évolutionnaire.

Cette définition d'organisme informationnel permet de considérer au niveau physiologique de la biologie les interactions cognitives entres les différents niveaux hiérarchiques d'un organisme, allant du niveau intracellulaire entre les différents organites, passant par les différents composants des systèmes (dont le système immunitaire et digestif) pour arriver au niveau de la cognition et de l'intelligence cérébrale et leur rôles dans les interactions et les comportements. Cette considération apporte une nouvelle dimension à la recherche et à la compréhension des différents processus biologiques.

Cette définition d'organisme informationnel permet également d'aller au-delà de l'évolution organismique ou structurelle des êtres vivants pour considérer l'évolution des processus de l'information en soi. Nous assistons à une évolution exponentielle des procédés

de l'information avec le développement des circuits numériques et de l'intelligence artificielle. Contrairement à la structure physique des organismes qui semble ne pas évoluer, ou pas assez vite, les capacités informationnelles des organismes sont décuplées grâce à de nouvelles structures informationnelles artificielles. Les fonctions informationnelles des organismes vivants continuent à évoluer et à se développer malgré l'apparente stabilité de l'organisation structurelle des corps. La considération classique de l'organisme physiologique ne permet plus de répondre à cette évolution et la proposition d'organisme informationnel semble pouvoir transcender les structures qu'elles soient naturelles ou non.

L'organisme informationnel est un organisme réel. Ce n'est pas une métaphore. Il inclut toutes les dimensions de l'interaction des vivants tant qu'elles traitent l'information. La conception symbiotique d'interaction informationnelle est ce qui a permis d'arriver à cette définition qui permet d'inclure et de contenir toutes les associations qu'elles soient conventionnelles ou pas.

Finalement un organisme informationnel est une association coopérative d'entités biologiques qui échangent des informations significatives pendant un temps donné indépendamment des cycles de vie de chacune des entités et indépendamment de leurs espèces respectives. C'est un destin commun, un partage informationnel pendant une tranche de vie, entre au moins deux entités distinctes et indépendantes. L'interaction informationnelle qui résulte de la coopération est un processus de l'information biologique. C'est cette interaction qui est susceptible d'évoluer et de se complexifier. C'est cette évolution et cette complexification qui sont transmises lors des passages d'une génération de partenaires à l'autre et qui déterminent l'évolution développementale des structures des entités biologiques qui procèdent l'information.

Conclusion générale

Au cours de ce travail nous avons proposé une approche philosophique de la relation symbiotique, des conditions de son établissement, de son évolution et de ses conséquences. Nous avons adopté une approche évolutionnaire des mécanismes moléculaires et cellulaires de la symbiose bactérienne avec la volonté de synthétiser la connaissance biologique touchant des domaines très différents et, en même temps, très spécifiques de la relation hôte-symbionte. Notre travail s'est appuyé sur des faits scientifiques assez détaillés pour prouver que nos propositions n'étaient pas spéculatives et qu'elles reposaient sur des faits concrets scientifiquement prouvés.

Notre objectif a été de montrer que la relation symbiotique bactérienne était un élément commun qui permettait d'unifier différentes approches de l'organisation et de l'évolution des êtres vivants des plus simples aux plus complexes.

En raison de l'ubiquité de la symbiose, mais également de sa diversité et de sa variabilité, des difficultés techniques et épistémiques rendaient délicat le choix d'un modèle symbiotique particulier. C'est la raison pour laquelle nous avons opté pour le choix de l'analyse d'un caractère commun à pratiquement toutes les relations symbiotiques : le métabolisme syntrophique.

Nous avons spécifié que les mécanismes moléculaires du métabolisme syntrophique étaient conservés et remontaient aux interactions cellulaires, aux premiers temps de la vie sur Terre. Nous avons établi que ce métabolisme était à la base de ce qui est devenu chez des organismes plus évolués une symbiose nutritionnelle. Le métabolisme symbiotique est une solution évolutionnaire qui a permis de transformer des mécanismes de prédation ou d'infection, ou des mécanismes de défense ou de résistance, en des mécanismes de coopération, donnant lieu à une exploitation partagée et plus efficace des ressources énergétiques du milieu. La conséquence est une évolution des moyens trophiques et le développement de ce qui deviendra l'intestin. L'intestin est un organe au centre des interactions symbiotiques et de la relation de l'organisme avec son environnement. Il est issu de l'évolution fonctionnelle et développementale des interactions des partenaires. Il est dédié à l'intégration des informations environnementales et leur transmission aux centres de prise de décision.

Nous avons déterminé que, par la coopération métabolique, les populations bactériennes mettaient leur savoir-faire au service de l'organisme hôte. La coévolution et la coadaptation des partenaires symbiotiques font du microbiote et de ses populations bactériennes intestinales un organe évolutionnaire fonctionnellement intégré à l'hôte. C'est un organe qui permet l'adaptabilité de l'organisme aux fluctuations environnementales par l'extension de son phénotype. L'organisme hôte parvient à pallier son déficit métabolique grâce aux capacités enzymatiques des ses symbiontes. Les bactéries symbiotiques sont capables de percevoir et de traduire les informations environnementales en instructions métaboliques qui permettent à l'hôte de trouver des solutions ajustées aux problèmes rencontrés. Nous avons précisé que les bactéries symbiotiques possédaient une agentivité adaptative aux contraintes liées à l'organisation de l'hôte et qu'elles présentaient des capacités régulatrices répondant par des processus interactifs de rétrocontrôle. Nous avons proposé le microbiote bactérien comme un organe d'homéostasie établi grâce une structuration réciproque des réseaux métaboliques des deux partenaires : la structure organique de l'hôte permettant l'établissement des réseaux métaboliques bactériens qui à leur tour permettent le développement et l'adaptation du métabolisme de l'hôte.

Cette structuration permet une adaptabilité métabolique et une évolution développementale transmissibles. C'est une transmission qui dépend de la transmission à la fois des caractères de l'organisme hôte et des caractères du microbiote. Elle donne lieu à une héritabilité étendue associant des mécanismes génétiques et extra-génétiques, où le partenaire symbiotique fait lui-même partie du matériel héritable. C'est une héritabilité qui retrace la variabilité des deux partenaires dans le temps et à travers les générations et qui permet la récurrence des contraintes organisationnelles permettant de reconstituer les interactions symbiotiques métaboliques et poursuivre le processus d'adaptation commencé lors des générations antérieures. Nous sommes face à une reproduction hybride qui ne permet pas d'avoir une lignée bien définie mais qui associe à des temps décalés, différentes lignées obtenues à la fois verticalement et horizontalement. C'est une reproduction qui permet de produire des systèmes avec des capacités développementales et reproductives similaires à celles des parents. Le métabolisme symbiotique constitue le premier niveau de structuration réciproque des partenaires. C'est une structuration qui sert de base à des structurations plus développées et plus complexes de niveau supérieur.

Nous avons déterminé que la structuration métabolique servait de base à la structuration du réseau immunitaire. Nous avons mis en évidence l'origine commune de la digestion et de l'immunité. Nous avons également précisé l'intrication des réseaux

métaboliques et immunitaires en prouvant la dépendance de l'activité et des profils immunitaires au métabolisme symbiotique. Nous avons défini la fonction évolutionnaire des cellules phagocytaires et en particulier des cellules dendritiques et leur rôle spécifique dans le contrôle et la transmission de l'immunité symbiotique. Nous avons proposé que l'immunité symbiotique était une spéciation, une adaptation et une évolution des fonctions digestives de l'hôte de manière à ajuster le terrain à la cohabitation avec les bactéries symbiotiques sans déclencher de réaction inflammatoire délétère. Nous avons spécifié que l'immunité symbiotique n'était pas une défense de l'hôte et que la tolérance immunitaire n'était pas une intégration du microbiote à l'hôte. Nous avons établi que l'immunité symbiotique était un compromis évolutionnaire qui par une adaptation stratégique des récepteurs cellulaires et une modération active de la réponse des cellules immunitaires permettait d'assurer une vigilance au niveau des sites stratégiques de l'interaction. Nous en avons conclu que le microbiote n'appartenait pas à l'organisme hôte et n'y était pas intégré immunologiquement. De ce point de vue, le microbiote et les populations qui le constituent ne font pas partie du soi de l'organisme hôte.

Nous avons proposé l'immunité symbiotique comme médiatrice des interactions avec le microbiote. La négociation ne donne droit à l'interaction que sous condition que les bactéries symbiotiques restent confinées et restreintes à la lumière intestinale. Le système immunitaire permet de distinguer les comportements coopératifs des comportements agressifs grâce au développement évolutionnaire d'un système moléculaire de reconnaissance et d'une adaptation de la réactivité de certaines cellules sentinelles. Il est ainsi capable d'une perception particulière qui permet d'échelonner les réponses immunitaires et de les déclencher par ordre de gravité croissant réservant les réponses les plus agressives aux bactéries en transgression et donc pathogènes. Le système immunitaire développe grâce à la coévolution symbiotique une cognition minimale qui permet de réagir de manière différenciée à l'activation de certains récepteurs.

Nous avons également déterminé que la structuration réciproque à la fois au niveau métabolique et au niveau immunitaire servait de base à la structuration organique et fonctionnelle du système neurologique : Nous avons spécifié que les circuits métaboliques permettaient par le biais de l'épigénétique nutritionnelle une structuration développementale et une organogenèse donnant lieu à la formation et au développement des structures cognitives particulières du cerveau dédiées à la cognition, en particulier sociale ; tandis que les circuits immunitaires permettaient une structuration fonctionnelle donnant lieu au développement d'une immunité comportementale, initialement permettant l'évitement et

l'éviction des pathogènes, puis évoluant vers une reconnaissance des comportements coopératifs ou tricheurs dans un groupe d'individus. La structuration cognitive et le développement cognitif sont une conséquence des structurations réciproques des partenaires symbiotiques aux niveaux inférieurs. L'interaction symbiotique, la coévolution et coadaptation des partenaires sont ce qui permet une évolution cognitive neurologique complexe.

Nous avons établi que cette coévolution a favorisé le choix de la socialité comme solution évolutionnaire permettant de conjuguer et d'associer les cognitions individuelles des holobiontes pour produire un cerveau collectif capable de trouver des solutions adaptatives aux problèmes environnementaux. C'est une socialité qui résulte de la symbiose et de la coadaptation de l'hôte à son microbiote. Elle survient entre holobiontes, donc entre 'individus de la même espèces' et est de ce fait différente de la symbiose qui survient entre des individus d'espèces différentes. C'est une socialité qui est secondaire au contrôle du comportement de l'hôte par le microbiote, favorisant la vie en groupe et le rapprochement des individus dans le groupe. C'est un effet secondaire à la coévolution des partenaires, au développement de l'immunité symbiotique et à l'adaptation cognitive qui lui est associée. Le cerveau collectif est le résultat de la coalition des performances cognitives du groupe. Il permet une cognition étendue qui englobe les différentes interactions cognitives des holobiontes avec leurs environnements. La structuration réciproque entre partenaires symbiotiques permet d'établir un niveau de structuration encore plus élevé et plus complexe. La construction de niche sociocognitive résulte de la transformation de l'environnement par la cognition : des structures de plus en plus complexes interconnectées, autocontrôlées génèrent une niche où l'organisme cognisant se développe en adaptant son milieu. La niche cognitive étend la niche développementale. La symbiose est une cognition étendue. Elle occupe l'espace virtuel entre nature et culture et relie l'information environnementale à l'information génétique.

Nous avons spécifié que l'expression de l'information génétique de l'hôte était modulée par l'information environnementale dont la traduction était contrôlée par le microbiote. En adoptant l'approche sémantique de l'information biologique, nous avons précisé que l'information environnementale était porteuse d'une instruction métabolique dont la signification était déterminée par l'interaction entre l'hôte et son microbiote. Cette instruction permettait d'ajuster la réponse métabolique de l'hôte aux conditions environnementales. La symbiose permet par l'information adaptative de produire un cadre pour l'expression de l'information héritée, tandis que l'information héritée fournit la structure organique pour l'exécution de l'information adaptative. La symbiose permet de faire le lien

entre l'information adaptative et l'information héritée. L'interaction symbiotique explique la plasticité développementale de l'organisme, qui ajuste les structures organiques héritées aux conditions du milieu. La symbiose est une coopération permettant l'échange de processus informationnels complémentaires associant des informations héritées à des informations environnementales et des expériences. Le résultat est une émergence de capacités cognitives supérieures.

La symbiose devient cet échange coopératif d'informations significatives entre les bactéries symbiotiques et l'organisme hôte. C'est un transfert de capacités fonctionnelles de traitement de l'information, qui débute par la transmission du savoir-faire et de l'archive métabolique ancestrale. Les bactéries assurent à la fois un rôle d'agent d'homéostasie et d'agent devinant permettant d'ajuster leurs réponses aux informations métaboliques perçues dans l'environnement et de transmettre les informations à l'hôte de manière à ce qu'il trouve les solutions adaptées aux conditions et ajuste ses réponses. Les bactéries symbiotiques mettent à profit leurs capacités cognitives pour permettre à l'hôte de trouver les solutions évolutionnaires les plus adaptées pour maintenir son homéostasie. La symbiose bactérienne explique les propriétés émergentes de l'holobionte par la coévolution de ses composantes et par l'interaction des différentes sources informationnelles. C'est par cette coactivié et cette interaction que la coopération informationnelle permet une cognition d'un ordre supérieur pour la résolution des problèmes énergétiques.

Nous avons ainsi pu définir l'holobionte par l'association coopérative d'entités biologiques qui échangent des informations significatives pendant un temps donné, indépendamment des cycles de vie de chacune des entités et indépendamment de leurs espèces respectives. L'existence de circuits informationnels déchiffrables permettant la traduction et la compréhension des informations échangées est ce qui permet l'interaction coopérative des partenaires de l'holobionte. C'est ce qui permet de favoriser la coopération au profit du conflit entre les partenaires et c'est ce qui, en d'autres termes, détermine l'organismalité de l'holobionte. La définition informationnelle permet de dépasser les limites posées aux définitions antérieures de l'individu, aussi bien évolutionnaire que physiologique. C'est une définition qui respecte la contextualité des relations symbiotiques et ne tient compte que de la qualité du traitement de l'information et de sa fiabilité. Ce qui lie les composantes de l'holobionte est un partage informationnel pendant une tranche de vie, entre entités distinctes et indépendantes. C'est une interaction informationnelle qui est susceptible d'évoluer et de se complexifier. Cette évolution et cette complexification sont transmises lors

des passages d'une génération de partenaires à l'autre. C'est ce qui détermine l'évolution développementale des structures biologiques impliquées dans le processus de l'information.

Ce travail nous a permis d'établir que la relation symbiotique était l'élément qui permettait d'expliquer l'évolution développementale des organismes par leurs réponses aux variations environnementales. Nous avons proposé la bactérie symbiotique comme le partenaire commun des organismes complexes qui permettait de relier les informations génétiques aux informations métaboliques. Nous avons spécifié que la bactérie symbiotique permettait d'expliquer le conditionnement réciproque et l'intrication des informations innées avec les informations acquises. La relation symbiotique est une structuration réciproque des partenaires permettant un traitement croisé des informations à l'intérieur et à l'extérieur de l'holobionte.

Notre approche nous a permis de sortir du cercle dans lequel s'étaient restreintes les approches philosophiques antérieures de la symbiose, qui la traitaient d'avantage comme exemple permettant d'étayer certaines conceptions. Nous espérons avoir résolu par cette approche certaines difficultés conceptuelles concernant l'organisation, le développement et l'évolution des vivants ; et peut-être ouvert de nouvelles voies pour l'exploration des capacités émergentes des organismes vivants.

Concernant la recherche biomédicale, nous espérons avoir apporté des preuves de l'importance du microbiote, non seulement en tant qu'organe d'homéostasie, mais également en tant qu'élément essentiel au développement évolutionnaire de l'humain, amenant ainsi à une manipulation du microbiote basée sur ses capacités de traitement de l'information environnementale.

Nous pensons également au grand danger des dernières années, posé par les « superbactéries »[1] résistantes aux antibiotiques et dont la prise en charge actuelle se limite aux moyens classiques de développement de nouveaux antibiotiques toujours plus performants. Notre objectif est de proposer non pas des moyens pour contrer toujours plus efficacement les bactéries (ce qui n'aboutira qu'à créer plus de résistance) mais d'inverser la procédure et trouver le moyen de transformer le comportement agressif de ces bactéries en manipulant les informations qu'elles échangent avec l'organisme cible de manière à instaurer une collaboration coopérative entre les deux.

[1] Pontes DS. (2018). Genetic Mechanisms of Antibiotic Resistance and the Role of Antibiotic Adjuvants.

Annexe

1- Intestin : complexité muqueuse

Chez l'humain, à la cinquième semaine de vie embryonnaire, le segment du tube digestif primaire qui deviendra intestin grêle et colon commence à se différencier. Il est formé des trois couches germinales : l'endoderme qui formera l'épithélium au contact de la lumière, le mésoderme qui formera les couches musculaires lisses et l'ectoderme qui formera le système nerveux entérique et la séreuse[1]. Le développement du tube digestif se fait par des rotations successives sur différents axes, et, à la dernière phase, par une différentiation de l'endoderme sous la conduite de signaux du mésoderme. Au terme de la vie fœtale, l'épithélium intestinal du grêle est caractérisé par des villosités longues et minces alors que le colon présente des villosités larges et plates. Ces villosités sont séparées par un épithélium intervillositaire qui va évoluer vers la profondeur pour former des cryptes. La structure villosité-cryptes sera conservée la vie durant dans l'intestin grêle, tandis que les villosités vont disparaitre de l'épithélium colique à l'âge adulte pour ne garder qu'une structure cryptique. La stimulation et l'activation des cellules souches sont sous l'influence de médiateurs libérés directement ou indirectement par les bactéries. Le butyrate, acide gras à chaîne courte (AGCC), produit de la fermentation bactérienne de polysaccharides, contrôle la prolifération et la différenciation cellulaire intestinale[2].

La fonction de l'épithélium du grêle étant la digestion et l'absorption des nutriments, les cellules épithéliales sont hautement spécialisées et métaboliquement actives[3]. Ces cellules possèdent un cycle de vie rapide tout au long de la vie de l'organisme, avec un renouvellement tous les quatre à cinq jours. Ces cellules dérivent de cellules souches. Ces dernières sont localisées au milieu des cryptes et estimées à 4-6 par cryptes. Ces cellules souches possèdent une vitesse de croissance rapide et comparable aux cellules embryonnaires. Elles produisent quatre différents types cellulaires : les entérocytes, les cellules mucipares ou caliciformes, les cellules neuroendocrines et les cellules de Paneth, qui achèvent leur différenciation et leur maturation durant leur migration à travers la crypte jusqu'à la jonction

[1] De Santa Barbara P. *et al*. (2003). Development and differentiation of the intestinal epithelium.
[2] Lee. W.J. (2009). *Op. cit.*
[3] *Ibid.*

crypte-villosité. Les entérocytes représentent près de quatre vingt pour cent des cellules épithéliales du grêle. Elles présentent des microvillosités apicales, appelées bordure en brosse, qui augmentent considérablement la surface d'absorption. Ces cellules ont des capacités hydrolytiques et d'absorption très importantes et sont responsables de la dégradation de nutriments grâce à un matériel enzymatique très développé. Les cellules caliciformes sont des cellules mucipares et sont localisées du milieu de la crypte au sommet de la villosité. Elles représentent cinq pour cent des cellules épithéliales du grêle. Leur cytoplasme contient des granules de mucus spécifique qui, libérés, forment une barrière au contenu de la lumière. Les cellules neuroendocrines représentent un faible pourcentage, elles produisent de nombreuses hormones qui participent à la régulation de la motricité gastro-intestinale. Les cellules de Paneth, environ dix par crypte, possèdent une vie plus longue que les trois autres types, d'environ 20 jours. Ce sont des cellules sécrétrices exocrines avec des granules cytoplasmiques apicaux, riches en substances antimicrobiennes.

La principale fonction de l'épithélium colique adulte est l'absorption hydro-électrolytique[1]. Les villosités coliques embryonnaires sont aplaties à la naissance. Le colon mature présente essentiellement deux types cellulaires les entérocytes et les cellules mucipares. Le colon présente également des cellules neuroendocrines surtout à la base des cryptes. Les cellules mucipares sont au milieu et les entérocytes à la surface des cryptes.

L'épithélium intestinal repose sur un chorion, ils forment ensemble la muqueuse intestinale. Le reste de la paroi intestinale du grêle et du colon comporte une musculaire muqueuse séparant la muqueuse de la sous-muqueuse puis une couche musculaire et enfin une séreuse.

La muqueuse intestinale comporte un système immunitaire particulier comportant un tissu lymphoïde associé aux muqueuses, appelé au niveau digestif GALT (Gut Associated Lymphoid Tissue) et des cellules immunitaires effectrices dont les macrophages et les cellules dendritiques. Le GALT est formé au niveau épithélial par des lymphocytes intra-épithéliaux qui sont des lymphocytes T (LT), participant à une immuno-surveillance locale[2]. Au niveau de l'épithélium iléal, on observe des cellules M (microfold cell) : véritables sentinelles immunitaires, elles incorporent par endocytose les antigènes endoluminaux, et délimitent des poches formées des invaginations de leurs espaces basolatéraux contenant des lymphocytes T

[1] *Ibid.*
[2] Müller C. et Macpherson A.J. (2006). *Op. cit.*

et B, des cellules dendritiques et des macrophages[1]. Au niveau de la partie terminale de l'iléon, dans le chorion et même dans la sous-muqueuse, les follicules lymphoïdes confluent sous forme de plaques ovoïdes sur une distance de quelques centimètres appelées plaques de Peyer. Ces follicules sont formés de lymphocytes B (LB). Dispersés dans le chorion de la muqueuse et de la sous-muqueuse, on observe des lymphocytes isolés B et T et des plasmocytes sécréteurs d'IgA. Les macrophages sont situés sous l'épithélium, dans le chorion muqueux et peuvent ainsi phagocyter les microorganismes qui traversent la barrière épithéliale. Ils participent également à l'activation des cellules dendritiques qui vont à leur tour activer les LT qui vont induire la maturation des LB en plasmocytes. Les cellules dendritiques sont observées au niveau des plaques de Peyer où elles accèdent aux antigènes transportés par les cellules M, mais elles sont également dispersées tout le long du tractus intestinal où elles modulent l'expression des protéines jonctionnelles des cellules épithéliales et peuvent ainsi émettre leurs dendrites à travers le pôle apical de l'épithélium et prélever des bactéries de la lumière[2].

2- Microbiote : Interaction digestive nutritionnelle

2- 1- L'intestin niche écologique : source de substrats pour les bactéries

Les substrats fermentés par le microbiote colique sont à la fois d'origine exogène (alimentation), et endogène, synthétisés par l'hôte, provenant de l'intestin grêle (enzymes pancréatiques, stérols biliaires, cellules épithéliales desquamées, mucines, etc.) et de la paroi colique elle-même (muco-polysaccharides, mucines). Diverses espèces spécifiques métabolisent ces ressources à différents niveaux formant une chaîne trophique de dégradation[3], chaque maillon utilisant les ressources nécessaires à sa production d'énergie et la synthèse de ses propres constituants, et produisant des substrats et métabolites qui sont à leur tour utilisés par d'autres espèces formant d'autres maillons de la chaîne jusqu'aux produits terminaux qui sont utilisés ou éliminés par l'hôte[4]. Les bactéries fibrolytiques, plutôt généralistes (amylolytiques, xylanolytiques, cellulolytiques), capables de dégrader des polyosides complexes, sont eu haut de la chaîne. Elles produisent des oligosides et des oses. Elles fermentent les oses pour leurs propres synthèses. En dessous, les bactéries

[1] Miller H. *et al*. (2007). Intestinal M cells: the fallible sentinels?
[2] Rescigno M. et Di Sabatino A. (2009). Dendritic cells in intestinal homeostasis and disease.
[3] Mosoni P. (2014). *Op. cit.*
[4] Bernalier-Donadille A. (2004). *Op. cit.* ; Mosoni P. (2014). *Op. cit.*

glycolytiques, plus spécifiques, fermentent les oses disponibles en produits intermédiaires et/ou terminaux. En fin de chaîne trophique, on trouve des bactéries hydrogénotrophes, des archées méthanogènes, des bactéries sulforéductrices et des bactéries acétogènes réductrices[1].

2- 2- Activité catabolique bactérienne

La principale source de carbone est glucidique, il s'agit dans une large part de polysaccharides contenus dans les fibres alimentaires ou résistants à l'action des enzymes pancréatiques. La dégradation anaérobie des glucides est plus intense au niveau du colon proximal. L'hydrolyse débute dans la lumière intestinale sous l'action d'enzymes directement secrétés par les bactéries ou libérés après lyse bactérienne. Les oligosides qui en résultent sont transformés à l'intérieur des bactéries en acide pyruvique dont la dégradation donne, en fonction de l'espèce bactérienne concernée, avec plus moins d'étapes et de métabolites intermédiaires, des AGCC et des gaz dont le dioxyde de carbone et l'hydrogène. Une grande partie de ces gaz est réutilisée par les micro-organismes pour produire du méthane, du sulfure d'hydrogène ou de l'acétate, cette production dépend de la composition bactérienne colique de chaque individu et des apports nutritionnels[2]. Elle est pourvoyeuse d'énergie pour les espèces bactériennes concernées.

La putréfaction, catabolisme protéique, est plus intense au niveau du colon distal où le pH intra luminal est plus neutre. Elle produit du carbone et de l'azote. La dégradation des protéines produit des acides aminés qui sont réabsorbés par l'hôte, ou utilisés pour la synthèse de protéines bactériennes ou dégradés. Les acides aminés suivent dans le dernier cas deux voies bactériennes possibles : une décarboxylation donnant des amines et des polyamines, ou une désamination donnant des AGCC et de l'ammoniaque, et dans les deux cas, des phénols, de l'hydrogène et du dioxyde de carbone. Certains de ces métabolites peuvent être toxiques et délétères pour l'hôte. Certains seront absorbés et oxydés au niveau de l'intestin (amines) ou transformés au niveau du foie (ammoniaque), d'autres seront éliminés dans les urines[3].

Le métabolisme lipidique par la flore colique concerne essentiellement des stérols exogènes alimentaires et endogènes biliaires qui n'ont pas été réabsorbés plus haut. Il s'agit du cholestérol, des acides biliaires et des hormones stéroïdiennes. Ces stérols sont métabolisés en divers composés qui sont principalement absorbés puis soit ré-excrétés dans l'intestin, soit excrétés dans les urines; certains sont éliminés dans les selles.

[1] *Ibid.*
[2] Bernalier-Donadille A. (2004). *Op. cit.* ; Bäckhed F. *et al*. (2005). *Op. cit*.
[3] Bernalier-Donadille A. (2004). *Op. cit.*

3- Microbiote : Interaction immunitaire

3- 1- Immunité

Rappel du système immunitaire: La première ligne de défense de l'hôte est assurée par les cellules sentinelles de l'immunité innée qui sont les monocytes / macrophages, les cellules dendritiques, les cellules natural killer et les polynucléaires neutrophiles. Grâce à l'activité phagocytaire des cellules dendritiques et surtout des macrophages, les organismes étrangers à l'hôte sont phagocytés et détruits. L'immunité innée, non spécifique, et non douée de mémoire, est la première à intervenir suite à une agression antigénique. Cette immunité joue également un rôle important dans l'immunité acquise par la présentation de l'antigène aux LT et par la synthèse de certaines cytokines. Les réponses acquises concernent les réponses immunes humorales et cellulaires spécifiques de l'antigène. Elles sont longues à se mettre en place lors d'un premier contact avec l'antigène mais sont douées de mémoire, permettant une réponse très rapide lors d'un deuxième contact. Après activation par les cellules présentatrices de l'antigène, les LT CD4+ ou cellules T helper agissent sur la synthèse d'anticorps pas les cellules B via la production de cytokines. La balance cytokinique joue un rôle considérable dans la régulation et l'orientation des réponses immunes vers le sens pro-inflammatoire (avec faible production d'anticorps) ou anti-inflammatoire (avec forte production d'anticorps) ce qui permet une réponse adaptée à chaque type d'antigène.

3- 2- Interaction du microbiote avec les cellules épithéliales

Au niveau épithélial, les entérocytes sont équipés de récepteurs de reconnaissance de patterns (PRR) qui permettent de reconnaître certaines macromolécules bactériennes et déclencher une réponse immunitaire innée. Les partenaires utilisent leurs répertoires spécifiques de polysaccharides de surface et de peptidoglycanes pour la sélection et l'appariement. Le peptidoglycane est un constituant de la paroi bactérienne, il fait partie des molécules de surface des bactéries qui interagissent avec les PRR pour induire un processus développemental chez les hôtes (maturation du tissu lymphoïde intestinal chez les mammifères, régression de l'épithélium spécifique de la sépiole facilitant la colonisation par le *Vibrio*)[1]. La disposition des PRR au niveau de l'entérocyte est telle qu'elle permet de

[1] Bright M. et Bulgheresi S. (2010).*Op. cit.* ; McFall Ngai M.J. *et al*. (2013). *Op. cit.*

détecter essentiellement les bactéries en translocation intercellulaire ou les bactéries pathogènes en infraction intracellulaire[1].

Par ailleurs, les entérocytes peuvent sous l'effet des bactéries intestinales produire des phosphatases alcalines ayant pour effet la déphosphorylation des lipo-polysaccharides bactériens et la réduction de la toxicité muqueuse par les bactéries.

Les cellules mucipares produisent du mucus formant la première ligne de défense de l'hôte[2]. Leur sécrétion de mucine est modulée par le microbiote, des produits microbiens, des toxines, des cytokines, des hormones, des neuropeptides et des facteurs de croissance. La couche de mucus intestinal est en réalité formée de deux couches[3] essentiellement composées d'une sorte de gel visqueux et perméable qui protège l'épithélium des facteurs irritants endogènes ou exogènes et de l'adhérence ou l'invasion microbienne, mais qui laisse passer les nutriments. Les couches de mucus contiennent également d'autres sécrétions des cellules caliciformes telles que des peptides responsables de la stabilisation du mucus, mais également des sécrétions de peptides antimicrobiens des cellules de Paneth et des IgA secrétées par les entérocytes. Les microbes sont associés à la couche externe. Les cellules épithéliales sont couvertes par un glycocalyx composé de mucines adhérant à la muqueuse et d'autres glycoprotéines membranaires[4].

[1] Ces spécificités sont exposées en détail lors du chapitre III-1 Immunité symbiotique.

[2] Lorsque les symbiontes sont transmis horizontalement, la rencontre initiale entre les partenaires se fait dans le mucus sécrété par l'hôte. Les bactéries s'agrègent entre elles pour former un biofilm et adhèrent à la surface de l'hôte grâce à des excroissances membranaires.

[3] La couche de mucus interne, dense et riche en IgA sécrétoires et en agents antimicrobiens, sépare l'épithélium de la couche de mucus externe. Cette dernière est une couche riche en bactéries de différentes souches et de différentes espèces, certaines adhérant aux IgA sécrétoires, la plupart faisant partie du microbiote symbiotique. Cette couche est le siège d'une compétition entre les bactéries symbiotiques mais également contre les bactéries pathogènes. La relation entre les bactéries symbiotiques se transforme en coopération et adaptation aux exigences du milieu (Mahowald M.A. *et al*. 2009. *Op. cit*). La compétition avec les bactéries pathogènes se manifeste entre autre par l'entrave à leur accès à l'épithélium et donc par le renforcement du barrage que peut former la flore au niveau de la couche externe de mucus par la fabrication d'un film bactérien bien structuré et solide grâce, entre autres, aux IgA fixées sur certaines bactéries (Bollinger R.R. *et al*. 2003 Human secretory immunoglobulin A may contribute to biofilm formation in the gut.). Ce sont les coopérations bactériennes réalisant le film le plus résistant, qui peuvent, d'une part, croitre et se multiplier dans de meilleures conditions et, d'autre part, empêcher les autres bactéries d'atteindre et de coloniser les niches écologiques (Xavier J.B. et Foster K.R. 2007. Cooperation and conflict in microbial biofilms.). Les bactéries exclues du biofilm seront emportées par le flux et le péristaltisme intestinal. En cas d'effraction de la couche de mucus, des bactéries atteignent l'épithélium et donc le second site d'interactions, les entérocytes et les lymphocytes intra-épithéliaux déclenchent, alors, une cascade de réactions immunitaires.

[4] Kim Y.S. et Ho S.B. (2010). Intestinal goblet cells and mucins in health and disease: recent insights and progress.

Les bactéries symbiotiques régulent également la synthèse des peptides antimicrobiens des cellules de Paneth par l'activation des récepteurs TLR[1], témoignant de leur concours à la protection de l'hôte et permet de limiter la translocation et la dissémination des bactéries à travers la barrière muqueuse[2]. Le microbiote module également la synthèse de RegIII qui est une lectine de type-C qui se fixe au peptidoglycane bactérien et qui a pour cible les bactéries Gram positives[3].

L'activité trophique post-natale des cellules de Paneth dans le développement de la micro-angiogenèse des villosités intestinales est modulée par les bactéries intestinales[4]. Le microbiote bactérien intestinal est également capable de moduler la sécrétion polypeptidique des cellules endocrines intestinales.

3- 3- Interaction du microbiote avec le chorion

La présence de microbes dans la lumière intestinale déclenche une cascade de réactions épithéliales, immunitaires, mais également bactériennes visant l'exclusion des bactéries pathogènes, pour la conservation du milieu et sa protection contre les agressions. Ces diverses interactions sont le témoin du trialogue complexe et hétérogène qui s'établit dans le milieu intestinal entre les bactéries, l'épithélium et le GALT[5].

Au niveau du chorion, le microbiote bactérien module la composition, l'organisation, la diffusion et la réponse du GALT : le nombre des lymphocytes intra-épithéliaux, l'organisation et la diffusion du tissu lymphoïde varient en fonction de la distribution des composants du microbiote, contribuant ainsi à la détermination de niches différentes[6]. La réponse muqueuse immunitaire face à des composants bactériens comprend entre autres la production d'IgA sécrétoires. Les IgA sécrétoires agissent localement dans la lumière intestinale en enrobant, grâce à leur 4 sites anticorps, les antigènes intra-luminaux (substances étrangères antigéniques, toxines, micro-organismes : parasites, bactéries, virus). Ce processus s'effectue en plusieurs phases : les cellules M incorporent par endocytose les antigènes endoluminaux puis les transfèrent aux cellules dendritiques qui les présentent aux LB dans les

[1] La production des peptides antimicrobiens dont les défensines, et les cathélicidines ainsi que le lysozyme, la phospholipase-A2 et l'angiogénine-4, est sous la dépendance de l'activation de la voie MyD88 des TLR. TLR : récepteur Toll-Like fait partie des récepteurs de reconnaissance de patterns.
[2] Srikanth C.V. et McCormick B.A. (2008). *Op. cit.* ; Vaishnava S. *et al.* (2008). Paneth cells directly sense gut commensals and maintain homeostasis at the intestinal host-microbial interface.
[3] Cash H.L. *et al.* (2006). Symbiotic bacteria direct expression of an intestinal bactericidal lectin.
[4] Stappenbeck T.S. *et al.* (2002). *Op. cit.*
[5] Falk P.G. *et al.* (1998). Creating and maintaining the gastrointestinal ecosystem: what we know and need to know from gnotobiology.
[6] *Ibid.*

follicules isolés et surtout dans les plaques de Peyer. Il s'en suit l'activation et l'expansion clonale de ces lymphocytes, qui acquièrent l'isotype IgA et débutent leur maturation cellulaire grâce à l'action de LTh CD_4 (eux-mêmes activé par les cellules dendritiques). Les LB activés et synthétisant l'IgA migrent par voie lymphatique vers les ganglions mésentériques où ils poursuivent leur maturation, puis ils retournent dans le chorion muqueux de l'intestin par voie sanguine après un passage par le canal thoracique et là, la différenciation des plasmocytes s'achève. Ces plasmocytes sécrètent sur place l'IgA dimérique, ils ne recirculent pas et leur durée de vie est de 5 à 6 jours. Sécrété par les entérocytes et situé dans leur membrane, le composant sécrétoire s'associe à l'IgA dimérique et permet ainsi sa traversée de l'entérocyte par endocytose latéro-basale puis exocytose apicale. Le produit relargué dans la lumière est donc une IgA sécrétoire qui va fixer les antigènes bactériens limitant le passage des bactéries à travers l'épithélium[1]. Les IgA sécrétoires régulent l'écologie bactérienne en limitant l'expansion de bactéries anaérobiques. Elles sont, par conséquent, responsables de la création de relations non-inflammatoire entre l'hôte et ses bactéries[2]. Les IgA, en association avec la couche de mucus recouvrant la surface épithéliale, facilitent l'adhésion des bactéries et leur agglutination permettant la formation et le maintien de la structure d'un biofilm bactérien, stabilisant ainsi l'écologie du microbiote en lui procurant les conditions idéales de croissance et de pérennité[3].

[1] Müller C. et Macpherson A.J. (2006). *Op. cit.*
[2] Yel L. (2010). Selective IgA deficiency.
[3] Bollinger R.R. *et al*. (2003). *Op. cit.*

Bibliographie

Aagaard, K., Ma, J., Antony, K. M., Ganu, R., Petrosino, J., & Versalovic, J. (2014). The placenta harbors a unique microbiome. *Science translational medicine*, *6*(237), 237ra65-237ra65.

Aanen, D. K., & Eggleton, P. (2017). Symbiogenesis: Beyond the endosymbiosis theory?. *Journal of theoretical biology*, *434*, 99-103.

Aanen, D. K., & Hoekstra, R. F. (2007). The evolution of obligate mutualism: if you can't beat'em, join'em. *Trends in Ecology & Evolution*, *22*(10), 506-509.

Abreu, M. T., Fukata, M., & Arditi, M. (2005). TLR signaling in the gut in health and disease. *The Journal of Immunology*, *174*(8), 4453-4460.

Abt, M. C., & Pamer, E. G. (2014). Commensal bacteria mediated defenses against pathogens. *Current opinion in immunology*, *29*, 16-22.

Adair, K. L., & Douglas, A. E. (2017). Making a microbiome: the many determinants of host-associated microbial community composition. *Current opinion in microbiology*, *35*, 23-29.

Adams, D. G., Bergman, B., Nierzwicki-Bauer, S. A., Rai, A. N., & Schüßler, A. (2006). Cyanobacterial-plant symbioses. In *The prokaryotes* (pp. 331-363). Springer, New York, NY.

Adams, F., & Garrison, R. (2013). The mark of the cognitive. *Minds and Machines*, *23*(3), 339-352.

Aguirre, J., Lambeth, J. D. (2010). Nox enzymes from fungus to fly to fish and what they tell us about Nox function in mammals. *Free Radical Biology and Medicine*, *49*(9), 1342-1353.

Alcock, J., Maley, C. C., & Aktipis, C. (2014). Is eating behavior manipulated by the gastrointestinal microbiota? Evolutionary pressures and potential mechanisms. *Bioessays*, *36*(10), 940-949.

Allan, R. S. (2015). The epigenetic mechanisms that underlie health and disease. *Immunology and cell biology*, *93*(3), 224-225.

Amar, J., Chabo, C., Waget, A., Klopp, P., Vachoux, C., Bermúdez-Humarán, L. G., ... & Ouwehand, A. (2011). Intestinal mucosal adherence and translocation of commensal bacteria at the early onset of type 2 diabetes: molecular mechanisms and probiotic treatment. *EMBO molecular medicine*, *3*(9), 559-572.

Amenyogbe, N., Kollmann, T. R., & Ben-Othman, R. (2017). Early-Life Host–Microbiome interphase: The Key Frontier for immune Development. *Frontiers in pediatrics*, *5*.

Andrault, R. (2016). La raison des corps. Mécanisme et sciences médicales. Paris: Vrin.

Ankeny R.A., Leonelli S. (2011), what's so special about model organism? Studies in history and philosophy of science 2011; 42: 313-323.

Anselme, C., Vallier, A., Balmand, S., Fauvarque, M. O., & Heddi, A. (2006). Host PGRP gene expression and bacterial release in endosymbiosis of the weevil Sitophilus zeamais. *Applied and environmental microbiology*, *72*(10), 6766-6772.

Anselme, C., Pérez-Brocal, V., Vallier, A., Vincent-Monegat, C., Charif, D., Latorre, A., ... & Heddi, A. (2008). Identification of the weevil immune genes and their expression in the bacteriome tissue. *BMC biology*, *6*(1), 43.

Archetti, M., Scheuring, I., Hoffman, M., Frederickson, M. E., Pierce, N. E., & Yu, D. W. (2011 a). Economic game theory for mutualism and cooperation. *Ecology Letters*, *14*(12), 1300-1312.

Archetti, M., Úbeda, F., Fudenberg, D., Green, J., Pierce, N. E., & Douglas, W. Y. (2011 b). Let the right one in: a microeconomic approach to partner choice in mutualisms. *The American Naturalist*, *177*(1), 75-85.

Archibald, J. (2014). One plus one equals one: symbiosis and the evolution of complex life. Oxford University Press, USA.

Ardissone, A. N., Diomel, M., Davis-Richardson, A. G., Rechcigl, K. T., Li, N., Drew, J. C., ... & Neu, J. (2014). Meconium microbiome analysis identifies bacteria correlated with premature birth. *PloS one*, *9*(3), e90784.

Arendt, D., Benito-Gutierrez, E., Brunet, T., & Marlow, H. (2015). Gastric pouches and the mucociliary sole: setting the stage for nervous system evolution. *Phil. Trans. R. Soc. B*, *370*(1684), 20150286.

Arentsen, T., Raith, H., Qian, Y., Forssberg, H., & Heijtz, R. D. (2015). Host microbiota modulates development of social preference in mice. *Microbial ecology in health and disease*, *26*(1), 29719.

Augustin, R., & Bosch, T. C. (2010). Cnidarian immunity: a tale of two barriers. In *Invertebrate immunity* (pp. 1-16). Springer US.

Azam, F., Fenchel, T., Field, J. G., Gray, J. S., Meyer-Reil, L. A., & Thingstad, F. (1983). The ecological role of water-column microbes in the sea. *Marine ecology progress series*, 257-263.

Bäckhed, F., Ley, R. E., Sonnenburg, J. L., Peterson, D. A., & Gordon, J. I. (2005). Host-bacterial mutualism in the human intestine. *Science*, *307*(5717), 1915-1920.

Ball, P. (2016). The problems of biological information. *Phil. Trans. R. Soc. A*, *374*(2063), 20150072.

Baluška, F., & Levin, M. (2016). On having no head: cognition throughout biological systems. *Frontiers in psychology*, *7*.

Bapteste, E., O'Malley, M. A., Beiko, R. G., Ereshefsky, M., Gogarten, J. P., Franklin-Hall, L., ... & Martin, W. (2009). Prokaryotic evolution and the tree of life are two different things. *Biology direct*, *4*(1), 34.

Barbieri, M. (2004). The definitions of information and meaning. In *Rivista di Biologia—Biology Forum* (Vol. 97, pp. 91-110).

Barbieri, M. (2013). The paradigms of biology. *Biosemiotics*, *6*(1), 33-59.

Barbieri, M. (2016). What is information?. *Phil. Trans. R. Soc. A*, *374*(2063), 20150060.

Bard, F., & Chia, J. (2016). Cracking the glycome encoder: signaling, trafficking, and glycosylation. *Trends in cell biology*, *26*(5), 379-388.

Barger, N., Hanson, K. L., Teffer, K., Schenker-Ahmed, N. M., & Semendeferi, K. (2014). Evidence for evolutionary specialization in human limbic structures. *Frontiers in human neuroscience*, *8*, 277.

Barnaba, V., Paroli, M., & Piconese, S. (2012). The ambiguity in immunology. *Frontiers in immunology*, *3*.

Barthélemy- Saint Hilaire, J. (1885). *Traités des parties des animaux et de la marche des animaux d'Aristote.* Paris, Librairie Hachette et Cie, Livre I chapitre V

Baty, V., Mougin, B., Dekeuwer, C., & Carret, G. (2014). Gut health in the era of the human gut microbiota: from metaphor to biovalue. *Medicine, Health Care and Philosophy*, *17*(4), 579-597.

Beaumont, N. J. (2009). Modelling the transport of nutrients in early animals. *Evolutionary biology*, *36*(2), 256-266.

Belkaid, Y., & Naik, S. (2013). Compartmentalized and systemic control of tissue immunity by commensals. *Nature immunology*, *14*(7), 646-653.

Benard, G., & Karbowski, M. (2009, May). Mitochondrial fusion and division: Regulation and role in cell viability. In *Seminars in cell & developmental biology*(Vol. 20, No. 3, pp. 365-374). Academic Press.

Benezra, A., DeStefano, J., & Gordon, J. I. (2012). Anthropology of microbes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *109*(17), 6378.

Bennett, G. M., & Moran, N. A. (2015). Heritable symbiosis: the advantages and perils of an evolutionary rabbit hole. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *112*(33), 10169-10176.

Bentley, R., & Meganathan, R. (1982). Biosynthesis of vitamin K (menaquinone) in bacteria. *Microbiological reviews*, *46*(3), 241.

Berger, S. L., & Sassone-Corsi, P. (2016). Metabolic signaling to chromatin. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, *8*(11), a019463.

Bergson, H. (1907). L'évolution créatrice. Ed Worms F, François A, Paris, PUF, coll. « Quadrige », 2007

Bernalier-Donadille A. Principales fonctions métaboliques de la flore intestinale de l'homme. In Rambaud, J. C. (2004). *Flore microbienne intestinale: physiologie et pathologie digestives*. John Libbey Eurotext, 61-74

Bernard, C. (1865). Introduction à l'étude de la médecine expérimentale par m. Claude Bernard. Baillière.

Bernard, C. (1878). Leçons sur les phénomènes de la vie commune aux animaux et aux végétaux. Baillière.

Bernard, G., Pathmanathan, J. S., Lannes, R., Lopez, P., & Bapteste, E. (2018). Microbial dark matter investigations: how microbial studies transform biological knowledge and empirically sketch a logic of scientific discovery. *Genome biology and evolution*, *10*(3), 707-715.

Bertolotti, T., & Magnani, L. (2016). Theoretical considerations on cognitive niche construction. *Synthese*, 1-23.

Betian, H. G., Linehan, B. A., Bryant, M. P., & Holdeman, L. V. (1977). Isolation of a cellulolytic Bacteroides sp. from human feces. *Appl Environ Microbiol*, *33*(4), 1009-1010.

Biagi, E., Candela, M., Fairweather-Tait, S., Franceschi, C., & Brigidi, P. (2012). Ageing of the human metaorganism: the microbial counterpart. *Age*, *34*(1), 247-267.

Bickhard, M. H. (2013). Scaffolding and self scaffolding: Central aspects of development. *LT Winegar, Sc]. Valsiner (Eds), Chz'ldreri'sd U*, *610*, 33-52.

Bieber, K., & Autenrieth, S. E. (2015). Insights how monocytes and dendritic cells contribute and regulate immune defense against microbial pathogens. *Immunobiology*, *220*(2), 215-226.

Bik, E. M. (2009). Composition and function of the human-associated microbiota. *Nutrition reviews*, *67*(suppl_2), S164-S171.

Bik, E. M., Costello, E. K., Switzer, A. D., Callahan, B. J., Holmes, S. P., Wells, R. S., ... & Relman, D. A. (2016). Marine mammals harbor unique microbiotas shaped by and yet distinct from the sea. *Nature communications*, *7*, 10516.

Binder, P. M., & Danchin, A. (2011). Life's demons: information and order in biology. *EMBO reports*, *12*(6), 495-499.

Blander, J. M., & Medzhitov, R. (2006). Toll-dependent selection of microbial antigens for presentation by dendritic cells. *Nature*, *440*(7085), 808-812.

Blottière, H. M., & Doré, J. (2016). Impact des nouveaux outils de métagénomique sur notre connaissance du microbiote intestinal et de son rôle en santé humaine-Enjeux diagnostiques et thérapeutiques. *médecine/sciences*, *32*(11), 944-951.

Bocci, V. (1992). The neglected organ: bacterial flora has a crucial immunostimulatory role. *Perspectives in Biology and Medicine*, *35*(2), 251-260.

Bolker, J. A. (2009). Exemplary and surrogate models: Two modes of representation in biology. *Perspectives in Biology and Medicine*, *52*(4), 485-499.

Bolker, J. A. (2014). Model species in evo-devo: a philosophical perspective. *Evolution & development*, *16*(1), 49-56.

Bollinger, R. R., Barbas, A. S., Bush, E. L., Lin, S. S., & Parker, W. (2007). Biofilms in the large bowel suggest an apparent function of the human vermiform appendix. *Journal of theoretical biology*, *249*(4), 826-831.

Bollinger, R. R., Everett, M. L., Palestrant, D., Love, S. D., Lin, S. S., & Parker, W. (2003). Human secretory immunoglobulin A may contribute to biofilm formation in the gut. *Immunology*, *109*(4), 580-587.

Booth, A. (2014). Symbiosis, selection, and individuality. *Biology & Philosophy*, *29*(5), 657-673.

Bórquez, D. A., Urrutia, P. J., Wilson, C., Zundert, B., Núñez, M. T., & González-Billault, C. (2016). Dissecting the role of redox signaling in neuronal development. *Journal of neurochemistry*, *137*(4), 506-517.

Borre, Y. E., O'Keeffe, G. W., Clarke, G., Stanton, C., Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2014). Microbiota and neurodevelopmental windows: implications for brain disorders. *Trends in molecular medicine*, *20*(9), 509-518.

Borrelli, L., Aceto, S., Agnisola, C., De Paolo, S., Dipineto, L., Stilling, R. M., ... & Fioretti, A. (2016). Probiotic modulation of the microbiota-gut-brain axis and behaviour in zebrafish. *Scientific reports*, *6*, 30046.

Bortz, W. M. (2015). Metabolic Field (Schrodinger); an explanatory platform for biology: Based on lecture at Trinity College, Dublin, Ireland, July 18, 2012. *Medical Hypotheses*, *85*(6), 894-897.

Bosch, T. C. (2013). Cnidarian-microbe interactions and the origin of innate immunity in metazoans. *Annual review of microbiology*, *67*, 499-518.

Bosch, T. C. (2014). Rethinking the role of immunity: lessons from Hydra. *Trends in immunology*, *35*(10), 495-502.

Bosch, T. C., & McFall-Ngai, M. J. (2011). Metaorganisms as the new frontier. *Zoology*, *114*(4), 185-190.

Bosi, E., Bacci, G., Mengoni, A., & Fondi, M. (2017). Perspectives and Challenges in Microbial Communities Metabolic Modeling. *Frontiers in Genetics*, *8*.

Bouchard, F. (2007). Moving beyond the influence of molecular genetics on the debate about reductionism in philosophy of biology. In *The Influence of Genetics on Contemporary Thinking* (pp. 63-80). Springer Netherlands.

Bouchard F. (2009). La fitness au-delà des gènes et des organismes. Dans T. Heams, P. Huneman, G. Lecointre & M. Silberstein (Dir), *Les mondes darwiniens: L'évolution de l'évolution. Volume 1* (pp. 417-442). Paris: Editions Matériologiques.

Bouchard, F. (2010). Symbiosis, lateral function transfer and the (many) saplings of life. *Biology & Philosophy*, *25*(4), 623-641.

Bouchard, F. (2013). What is a symbiotic superindividual and how do you measure its fitness. *From groups to individuals: evolution and emerging individuality*, *243*.

Bouchard, F. (2014). Ecosystem evolution is about variation and persistence, not populations and reproduction. *Biological Theory*, *9*(4), 382-391.

Boulais, J., Trost, M., Landry, C. R., Dieckmann, R., Levy, E. D., Soldati, T., ... & Desjardins, M. (2010). Molecular characterization of the evolution of phagosomes. *Molecular systems biology*, *6*(1), 423.

Bowie, D., & Attwell, D. (2015). Coupling cellular metabolism to neuronal signalling. *The Journal of physiology*, *593*(16), 3413-3415.

Braillard, P. A., & Malaterre, C. (2015). Explanation in Biology: An Introduction. In *Explanation in Biology* (pp. 1-28). Springer Netherlands.

Bright, M., & Bulgheresi, S. (2010). A complex journey: transmission of microbial symbionts. *Nature Reviews Microbiology*, *8*(3), 218.

Broderick, N. A. (2015). A common origin for immunity and digestion. *Frontiers in immunology*, *6*.

Bronfman, Z. Z., Ginsburg, S., & Jablonka, E. (2014). Shaping the learning curve: epigenetic dynamics in neural plasticity. *Frontiers in integrative neuroscience*, *8*, 55.

Brooks, A. W., Kohl, K. D., Brucker, R. M., van Opstal, E. J., & Bordenstein, S. R. (2016). Phylosymbiosis: relationships and functional effects of microbial communities across host evolutionary history. *PLoS biology*, *14*(11), e2000225.

Brüssow, H. (2007). Bacteria between protists and phages: from antipredation strategies to the evolution of pathogenicity. *Molecular microbiology*, *65*(3), 583-589.

Buchon, N., Broderick, N. A., & Lemaitre, B. (2013). Gut homeostasis in a microbial world: insights from Drosophila melanogaster. *Nature reviews Microbiology*, *11*(9), 615-626.

Buffington, S. A., Viana Di Prisco, G., Auchtung, T. A., Ajami, N. J., Petrosino, J. F., & Costa-Mattioli, M. (2016). Microbial reconstitution reverses maternal diet-induced social and synaptic deficits in offspring. *Cell*, *165*(7), 1762–1775.

Burnet, F. M. (1953). *Natural history of infectious disease*. CUP Archive. (First edition 1940)

Burnet, F. M. (1960). Theories of immunity. *Perspectives in biology and medicine*, *3*(4), 447-458.

Burnet, F. M. (1961). Immunological recognition of self. *Science*, *133*(3449), 307-311.

Burnet, F. M. (1968). Evolution of the immune process in vertebrates. *Nature*, *218*(5140), 426-430.

Burns, A. R., & Guillemin, K. (2017). The scales of the zebrafish: host–microbiota interactions from proteins to populations. *Current Opinion in Microbiology*, *38*, 137-141.

Burokas, A., Moloney, R. D., Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2015). Chapter one-microbiota regulation of the mammalian gut–brain axis. *Advances in applied microbiology*, *91*, 1-62.

Butterfield, N. J. (2011). Animals and the invention of the Phanerozoic Earth system. *Trends in Ecology & Evolution*, *26*(2), 81-87.

Cabreiro, F., & Gems, D. (2013). Worms need microbes too: microbiota, health and aging in Caenorhabditis elegans. *EMBO molecular medicine*, *5*(9), 1300-1310.

Cacioppo, J. T., Cacioppo, S., Capitanio, J. P., & Cole, S. W. (2015). The neuroendocrinology of social isolation. *Annual review of psychology*, *66*, 733-767.

Canguilhem, G. (1946-1947 a). Machine et organisme. *La connaissance de la vie, Paris, Librairie philosophique J. Vrin*, 1965 : 101- 127.

Canguilhem, G. (1946-1947 b). Le vivant et son milieu. *La connaissance de la vie, Paris, Librairie philosophique J. Vrin*, 1965 : 129 -154.

Canguilhem, G. (1951). L'expérimentation en biologie animale. *La connaissance de la vie*. *Paris, Librairie philosophique J. Vrin*, 1965 : 17-39

Canguilhem, G. (1968). Études d'histoire et de philosophie des sciences. Vrin.

Carrapiço, F. (2015). Can We Understand Evolution Without Symbiogenesis?. In *Reticulate Evolution* (pp. 81-105). Springer, Cham.

Carrier, T. J., & Reitzel, A. M. (2017). The hologenome across environments and the implications of a host-associated microbial repertoire. *Frontiers in microbiology*, *8*.

Cash, H. L., Whitham, C. V., Behrendt, C. L., & Hooper, L. V. (2006). Symbiotic bacteria direct expression of an intestinal bactericidal lectin. *Science*, *313*(5790), 1126-1130.

Catania, F., Krohs, U., Chittò, M., Ferro, D., Ferro, K., Lepennetier, G., ... & Gadau, J. (2016). The hologenome concept: we need to incorporate function. *Theory in Biosciences*, 1-10.

Caullery, M. (1922). *Le parasitisme et la symbiose*. G. Doin et Cie.

Cavalier- Smith, T. (1987). The simultaneous symbiotic origin of mitochondria, chloroplasts, and microbodies. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *503*(1), 55-71.

Cavalier-Smith, T. (2006). Rooting the tree of life by transition analyses. *Biology direct*, *1*(1), 19.

Cavalier-Smith, T. (2017 a). Origin of animal multicellularity: precursors, causes, consequences—the choanoflagellate/sponge transition, neurogenesis and the Cambrian explosion. *Phil. Trans. R. Soc. B*, *372*(1713), 20150476.

Cavalier-Smith, T. (2017 b). Vendozoa and selective forces on animal origin and early diversification: reply to Dufour and McIlroy (2017). *Phil. Trans. R. Soc. B*, *373*(1738), 20170336.

Cavanaugh, C. M., McKiness, Z. P., Newton, I. L., & Stewart, F. J. (2006). Marine chemosynthetic symbioses. In *The prokaryotes* (pp. 475-507). Springer New York.

Cerliani, J. P., Blidner, A. G., Toscano, M. A., Croci, D. O., & Rabinovich, G. A. (2017). Translating the 'sugar code'into immune and vascular signaling programs. *Trends in biochemical sciences*, *42*(4), 255-273.

Chapman, M., & Alliegro, M. C. (2012). The karyomastigont as an evolutionary seme. *The Quarterly review of biology*, *87*(4), 315-324.

Chaston J, Goodrich-Blair H. (2010), Common trends in mutualism revealed by model associations between invertebrates and bacteria. Fems Microbiol Rev. 2010; 34(1): 41-58.

Chistiakov, D. A., Bobryshev, Y. V., Kozarov, E., Sobenin, I. A., & Orekhov, A. N. (2014). Intestinal mucosal tolerance and impact of gut microbiota to mucosal tolerance. *Frontiers in microbiology*, *5*.

Chiu, L., & Eberl, G. (2016). Microorganisms as scaffolds of host individuality: an eco-immunity account of the holobiont. *Biology & Philosophy*, *31*(6), 819-837.

Chiu, L., & Gilbert, S. F. (2015). The birth of the holobiont: Multi-species birthing through mutual scaffolding and niche construction. *Biosemiotics*, *8*(2), 191-210.

Chong, R. A., & Moran, N. A. (2018). Evolutionary loss and replacement of Buchnera, the obligate endosymbiont of aphids. *The ISME journal*, *12*(3), 898.

Chun, C. K., Scheetz, T. E., de Fatima Bonaldo, M., Brown, B., Clemens, A., Crookes-Goodson, W. J., ... & Janssens, B. (2006). An annotated cDNA library of juvenile Euprymna scolopes with and without colonization by the symbiont Vibrio fischeri. *BMC genomics*, *7*(1), 154.

Claessen, D., Rozen, D. E., Kuipers, O. P., Søgaard-Andersen, L., & Van Wezel, G. P. (2014). Bacterial solutions to multicellularity: a tale of biofilms, filaments and fruiting bodies. *Nature Reviews Microbiology*, *12*(2), 115.

Clark, A., & Chalmers, D. (1998). The extended mind. *analysis*, *58*(1), 7-19.

Clarke, E. (2010). The problem of biological individuality. *Biological Theory*, *5*(4), 312-325.

Clarke, E. (2013). The multiple realizability of biological individuals. *The Journal of Philosophy*, *110*(8), 413-435.

Clarke, E. (2016 a). Levels of selection in biofilms: multispecies biofilms are not evolutionary individuals. *Biology & Philosophy*, *31*(2), 191-212.

Clarke, E. (2016 b). A levels-of-selection approach to evolutionary individuality.*Biology & Philosophy*, *31*(6), 893-911.

Cloninger, C. R., & Kedia, S. (2011). The phylogenesis of human personality: Identifying the precursors of cooperation, altruism, and well-being. In *Origins of altruism and cooperation* (pp. 63-107). Springer New York.

Clynes, M. E., & Kline, N. S. (1995). Cyborgs and space. *The cyborg handbook*, 29-34.

Cockburn, D. W., & Koropatkin, N. M. (2016). Polysaccharide degradation by the intestinal microbiota and its influence on human health and disease. *Journal of Molecular Biology*, *428*(16), 3230-3252.

Cohn, M. (2010). The evolutionary context for a self–nonself discrimination. *Cellular and molecular life sciences*, *67*(17), 2851-2862.

Cohn, M. (2015). Analysis of Paris meeting redefining the "Self" of the immune system. *Immunologic research*, *62*(1), 106-124.

Cole, S. W., Hawkley, L. C., Arevalo, J. M., & Cacioppo, J. T. (2011). Transcript origin analysis identifies antigen-presenting cells as primary targets of socially regulated gene expression in leukocytes. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *108*(7), 3080-3085.

Corel, E., Méheust, R., Watson, A. K., McInerney, J. O., Lopez, P., & Bapteste, E. (2017). Bipartite Network Analysis of Gene Sharings in the Microbial World. *Molecular biology and evolution*, *35*(4), 899-913.

Corinti, S., Medaglini, D., Cavani, A., Rescigno, M., Pozzi, G., Ricciardi-Castagnoli, P., & Girolomoni, G. (1999). Human dendritic cells very efficiently present a heterologous antigen expressed on the surface of recombinant gram-positive bacteria to CD4+ T lymphocytes. *The journal of Immunology*, *163*(6), 3029-3036.

Cornélio, A. M., de Bittencourt-Navarrete, R. E., de Bittencourt Brum, R., Queiroz, C. M., & Costa, M. R. (2016). Human brain expansion during evolution is independent of fire control and cooking. *Frontiers in neuroscience*, *10*.

Cosson, P., & Soldati, T. (2008). Eat, kill or die: when amoeba meets bacteria. *Current opinion in microbiology*, *11*(3), 271-276.

Costello, E. K., Lauber, C. L., Hamady, M., Fierer, N., Gordon, J. I., & Knight, R. (2009). Bacterial community variation in human body habitats across space and time. *Science*, *326*(5960), 1694-1697.

Croucher, S. C., Houston, A. P., Bayliss, C. E., & Turner, R. J. (1983). Bacterial populations associated with different regions of the human colon wall. *Applied and environmental microbiology*, *45*(3), 1025-1033.

Cummins, R. (1975). Functional anlaysis. *The Journal of Philosophy*, 72 (20) : 741-765.

Dale, C., & Moran, N. A. (2006). Molecular interactions between bacterial symbionts and their hosts. *Cell*, *126*(3), 453-465.

Dalmasso, G., Nguyen, H. T. T., Yan, Y., Laroui, H., Charania, M. A., Ayyadurai, S., ... & Merlin, D. (2011). Microbiota modulate host gene expression via microRNAs. *PLoS One*, *6*(4), e19293.

Danchin, A. (2007). Archives or palimpsests? Bacterial genomes unveil a scenario for the origin of life. *Biological Theory*, *2*(1), 52-61.

Daremberg, C. (1854 a). De l'utilité des parties du corps. Œuvres anatomiques, physiologiques et médicales de Galien: traduites sur les textes imprimés et manuscrits, accompagnées de sommaires, de notes, de planches et d'une table des matières, précédées d'une introduction ou étude biographique littéraire et scientifique sur Galien (Tome I). J.-B. Baillière.

Daremberg, C. (1854 b). De l'utilité des parties du corps. Œuvres anatomiques, physiologiques et médicales de Galien: traduites sur les textes imprimés et manuscrits, accompagnées de sommaires, de notes, de planches et d'une table des matières, précédées d'une introduction ou étude biographique littéraire et scientifique sur Galien (Tome II). J.-B. Baillière.

Davison, A., & Blaxter, M. (2005). Ancient origin of glycosyl hydrolase family 9 cellulase genes. *Molecular Biology and Evolution*, *22*(5), 1273-1284.

Dawkins, R. (1976). The Selfish Gene Oxford University Press. *New York*.

Dawkins, R. (2004). Extended phenotype–but not too extended. A reply to Laland, Turner and Jablonka. *Biology and Philosophy*, *19*(3), 377-396.

De Bary A. (1879). De la symbiose, Revue internationale des sciences, III (1879), 301-309.

De Filippo, C., Cavalieri, D., Di Paola, M., Ramazzotti, M., Poullet, J. B., Massart, S., ... & Lionetti, P. (2010). Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *107*(33), 14691-14696.

De Santa Barbara, P., Van Den Brink, G. R., & Roberts, D. J. (2003). Development and differentiation of the intestinal epithelium. *Cellular and Molecular Life Sciences CMLS*, *60*(7), 1322-1332.

Della Chiesa, M., Marcenaro, E., Sivori, S., Carlomagno, S., Pesce, S., & Moretta, A. (2014). Human NK cell response to pathogens. In *Seminars in immunology* (Vol. 26, No. 2, pp. 152-160). Academic Press.

Demonfort Nkamga, V., Henrissat, B., & Drancourt, M. (2017). Archaea: essential inhabitants of the human digestive microbiota. *Human Microbiome Journal*, *3*, 1-8.

Deschamps, M., & Quintana-Murci, L. (2016). Immunité innée et maladies chez l'homme-De l'introgression archaïque à la sélection naturelle. *médecine/sciences*, *32*(12), 1079-1086.

Dethlefsen, L., McFall-Ngai, M., & Relman, D. A. (2007). An ecological and evolutionary perspective on human–microbe mutualism and disease. *Nature*, *449*(7164), 811.

Dethlefsen, L., & Relman, D. A. (2011). Incomplete recovery and individualized responses of the human distal gut microbiota to repeated antibiotic perturbation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *108*(Supplement 1), 4554-4561.

DeVore, I., & Tooby, J. (1987). The reconstruction of hominid behavioral evolution through strategic modeling. *The Evolution of Human Behavior: Primate Models, edited by WG Kinzey*, 183-237.

Dias, F. F., Zarantonello, V. C., Parreira, G. G., Chiarini-Garcia, H., & Melo, R. C. (2014). The intriguing ultrastructure of lipid body organelles within activated macrophages. *Microscopy and Microanalysis*, *20*(3), 869-878.

Diaz-Herrera, P. (2006). What is a Biological Function?. In Proceedings of the 2006 conference on Formal Ontology in Information Systems: Proceedings of the Fourth International Conference (FOIS 2006) (pp. 128-140). IOS Press

Dicke, U., & Roth, G. (2016). Neuronal factors determining high intelligence.*Phil. Trans. R. Soc. B*, *371*(1685), 20150180.

Dimijian, G. G. (2000). Evolving together: the biology of symbiosis, part 1. In *Baylor University Medical Center Proceedings* (Vol. 13, No. 3, pp. 217a-226). Taylor & Francis.

Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2017 a). Gut instincts: microbiota as a key regulator of brain development, ageing and neurodegeneration. *The Journal of physiology*, *595*(2), 489-503.

Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2017 b). Microbes, immunity, and behavior: Psychoneuroimmunology Meets the microbiome. *Neuropsychopharmacology*,*42*(1), 178-192.

Dodet, B. (2016). Les enjeux médicaux et sociétaux du microbiote. *médecine/sciences*, *32*(11), 1003-1008.

Dodig-Crnkovic, G. (2016). Information, computation, cognition. agency-based hierarchies of levels. In *Fundamental Issues of Artificial Intelligence* (pp. 139-157). Springer International Publishing.

Dominguez-Bello, M. G., Costello, E. K., Contreras, M., Magris, M., Hidalgo, G., Fierer, N., & Knight, R. (2010). Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *107*(26), 11971-11975.

Donaldson, G. P., Lee, S. M., & Mazmanian, S. K. (2016). Gut biogeography of the bacterial microbiota. *Nature Reviews Microbiology*, *14*(1), 20.

Doolittle, W. F., & Booth, A. (2017). It's the song, not the singer: an exploration of holobiosis and evolutionary theory. *Biology & Philosophy*, *32*(1), 5-24.

Doré, J., Multon, M. C., Béhier, J. M., Affagard, H., Andremont, A., Barthélémy, P., ... & Chamaillard, M. (2017). Microbiote intestinal: qu'en attendre au plan physiologique et thérapeutique?. *Thérapie*, *72*(1), 1-19.

Dubos, R., Schaedler, R. W., Costello, R., & Hoet, P. (1965). Indigenous, normal, and autochthonous flora of the gastrointestinal tract. *Journal of Experimental Medicine*, *122*(1), 67-76.

Ducklow, H. W. (1994). Modeling the microbial food web. *Microbial ecology*, *28*(2), 303-319.

Duerkop, B. A., Clements, C. V., Rollins, D., Rodrigues, J. L., & Hooper, L. V. (2012). A composite bacteriophage alters colonization by an intestinal commensal bacterium. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *109*(43), 17621-17626.

Dufour, S. C., & McIlroy, D. (2017 a). Ediacaran pre-placozoan diploblasts in the Avalonian biota: the role of chemosynthesis in the evolution of early animal life. *Geological Society, London, Special Publications*, *448*(1), 211-219.

Dufour, S. C., & McIlroy, D. (2017 b). An Ediacaran pre-placozoan alternative to the pre-sponge route towards the Cambrian explosion of animal life: a comment on Cavalier-Smith 2017. *Phil. Trans. R. Soc. B*, *373*(1738), 20170148.

Dunbar, R. I. (1998). The social brain hypothesis. *brain*, *9*(10), 178-190.

Dunbar, R. I., & Shultz, S. (2007). Evolution in the social brain. *science*,*317*(5843), 1344-1347.

Dunbar, R. I. M., & Shultz, S. (2017). Why are there so many explanations for primate brain evolution?. *Phil. Trans. R. Soc. B*, *372*(1727), 20160244.

Dunin-Horkawicz, S., Kopec, K. O., & Lupas, A. N. (2014). Prokaryotic ancestry of eukaryotic protein networks mediating innate immunity and apoptosis. *Journal of molecular biology*, *426*(7), 1568-1582.

Dunlap P. V., Kita-Tsukamoto K. (2006). Luminous bacteria. *The prokaryotes*. (pp : 863-892). Springer, New York, NY

Dupont, JC. (2010). L'histoire de l'intégration : de Spencer, Herbert, à Sherrington, Charles Scott et après. *Les fonctions: des organismes aux artefacts*, 211-226

Dupré, J. (2007). *The constituents of life*. Uitgeverij Van Gorcum.

Dupré, J. (2010). It is not possible to reduce biological explanations to explanations in chemistry and/or physics. *Contemporary debates in philosophy of biology*, 32-47.

Dupré, J., & O'Malley, M. A. (2009). Varieties of living things: life at the intersection of lineage and metabolism. *Philosophy & Theory in Biology*, *1*.

Durif-Bruckert, C. (2016). Microbiote intestinal et émergence de nouvelles représentations du corps-Une approche psychosociale. *médecine/sciences*, *32*(11), 1009-1015.

Dussault, A. C., & Bouchard, F. (2016). A persistence enhancing propensity account of ecological function to explain ecosystem evolution. *Synthese*, 1-31.

Eberl, G. (2010). A new vision of immunity: homeostasis of the superorganism. *Mucosal immunology*, *3*(5), 450-460.

Eberl, G. (2016). Immunity by equilibrium. *Nature Reviews Immunology*, 16, 524-532.

Eberl, G., & Boneca, I. G. (2010). Bacteria and MAMP-induced morphogenesis of the immune system. *Current opinion in immunology*, *22*(4), 448-454.

Ebert, D. (2013). The epidemiology and evolution of symbionts with mixed-mode transmission. *Annual Review of Ecology, Evolution, and Systematics*, *44*, 623-643.

Eckburg, P. B., Bik, E. M., Bernstein, C. N., Purdom, E., Dethlefsen, L., Sargent, M., ... & Relman, D. A. (2005). Diversity of the human intestinal microbial flora. S*cience*, *308*(5728), 1635-1638.

Edwards, D. P. (2009). The roles of tolerance in the evolution, maintenance and breakdown of mutualism. *Naturwissenschaften*, *96*(10), 1137-1145.

Eisenberger, N. I., Moieni, M., Inagaki, T. K., Muscatell, K. A., & Irwin, M. R. (2016). In sickness and in health: the co-regulation of inflammation and social behavior. *Neuropsychopharmacology*.

Elliott, D. R., Wilson, M., Buckley, C. M., & Spratt, D. A. (2005). Cultivable oral microbiota of domestic dogs. *Journal of clinical microbiology*, *43*(11), 5470-5476.

Engel, P., & Moran, N. A. (2013). The gut microbiota of insects–diversity in structure and function. *FEMS microbiology reviews*, *37*(5), 699-735.

Engler, H., Doenlen, R., Engler, A., Riether, C., Prager, G., Niemi, M. B., ... & Schedlowski, M. (2011). Acute amygdaloid response to systemic inflammation.*Brain, behavior, and immunity*, *25*(7), 1384-1392.

English, S., Pen, I., Shea, N., & Uller, T. (2015). The information value of non-genetic inheritance in plants and animals. *PLoS One*, *10*(1), e0116996.

Ereshefsky, M., & Pedroso, M. (2013). Biological individuality: the case of biofilms. *Biology & Philosophy*, *28*(2), 331-349.

Erken, M., Lutz, C., & McDougald, D. (2013). The rise of pathogens: predation as a factor driving the evolution of human pathogens in the environment. *Microbial ecology*, *65*(4), 860-868.

Erny, D., de Angelis, A. L. H., & Prinz, M. (2016). Communicating systems in the body: how microbiota and microglia cooperate. *Immunology*.

Erny, D., de Angelis, A. L. H., Jaitin, D., Wieghofer, P., Staszewski, O., David, E., ... & Schwierzeck, V. (2015). Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS. *Nature neuroscience*, *18*(7), 965-977.

Espinosa-Diez, C., Miguel, V., Mennerich, D., Kietzmann, T., Sánchez-Pérez, P., Cadenas, S., & Lamas, S. (2015). Antioxidant responses and cellular adjustments to oxidative stress. *Redox biology*, *6*, 183-197.

Faith, J. J., Guruge, J. L., Charbonneau, M., Subramanian, S., Seedorf, H., Goodman, A. L., ... & Rosenbaum, M. (2013). The long-term stability of the human gut microbiota. *Science*, *341*(6141), 1237439.

Falk, P. G., Hooper, L. V., Midtvedt, T., & Gordon, J. I. (1998). Creating and maintaining the gastrointestinal ecosystem: what we know and need to know from gnotobiology. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, *62*(4), 1157-1170.

Ferlazzo, G., & Morandi, B. (2014). Cross-talks between natural killer cells and distinct subsets of dendritic cells. *Frontiers in immunology*, *5*.

Fleshner, M., Frank, M., & Maier, S. F. (2017). Danger signals and inflammasomes: stress-evoked sterile inflammation in mood disorders. *Neuropsychopharmacology*, *42*(1), 36-45.

Forrester, T. E., Badaloo, A. V., Boyne, M. S., Osmond, C., Thompson, D., Green, C., ... & Beedle, A. S. (2012). Prenatal factors contribute to the emergence of kwashiorkor or marasmus in severe undernutrition: evidence for the predictive adaptation model. *PloS one*, *7*(4), e35907.

Forsythe, P. (2013). Gut microbes as modulators of the neuro-immuno-endocrine system. *PharmaNutrition*, *1*(4), 115-122.

Forsythe, P., & Kunze, W. A. (2013). Voices from within: gut microbes and the CNS. *Cellular and molecular life sciences*, *70*(1), 55-69.

Foster, J. A., Lyte, M., Meyer, E., & Cryan, J. F. (2016). Gut microbiota and brain function: an evolving field in neuroscience. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, *19*(5).

Franceschi C, Grignolio A. Immunosenescence within an evolutionary perspective. In: Grignolio A, editor. , editor. *Immunology Today: Three Historical Perspectives under Three Theoretical Horizons*. Bologna: Bononia University Press; (2010). p. 79–99

Fraune, S., & Bosch, T. C. (2007). Long-term maintenance of species-specific bacterial microbiota in the basal metazoan Hydra. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *104*(32), 13146-13151.

Fraune, S., & Bosch, T. C. (2010). Why bacteria matter in animal development and evolution. *Bioessays*, *32*(7), 571-580.

Fröhlich, E. E., Farzi, A., Mayerhofer, R., Reichmann, F., Jačan, A., Wagner, B., ... & Kashofer, K. (2016). Cognitive impairment by antibiotic-induced gut dysbiosis: analysis of gut microbiota-brain communication. *Brain, behavior, and immunity*, *56*, 140-155.

Fulda, F. C. (2017). Natural Agency: The Case of Bacterial Cognition. *Journal of the American Philosophical Association*, 1-22.

Fumagalli, M., Sironi, M., Pozzoli, U., Ferrer-Admettla, A., Pattini, L., & Nielsen, R. (2011). Signatures of environmental genetic adaptation pinpoint pathogens as the main selective pressure through human evolution. *PLoS Genet*, *7*(11), e1002355.

Funkhouser, L. J., & Bordenstein, S. R. (2013). Mom knows best: the universality of maternal microbial transmission. *PLoS Biol*, *11*(8), e1001631.

Furness, J. B., Cottrell, J. J., & Bravo, D. M. (2015). Comparative gut physiology symposium: Comparative physiology of digestion. *Journal of animal science*, *93*(2), 485-491.

Furness, J. B., Kunze, W. A., & Clerc, N. (1999). II. The intestine as a sensory organ: neural, endocrine, and immune responses. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, *277*(5), G922-G928.

Gabanyi, I., Muller, P. A., Feighery, L., Oliveira, T. Y., Costa-Pinto, F. A., & Mucida, D. (2016). Neuro-immune interactions drive tissue programming in intestinal macrophages. *Cell*, *164*(3), 378-391.

Gabius, H. J., & Roth, J. (2017). An introduction to the sugar code.

Gabrielli, M. G., & Tomassoni, D. (2017). Starch-enriched diet modulates the glucidic profile in the rat colonic mucosa. *European Journal of Nutrition*, 1-13.

Gachelin, G. (2008). De l'animal expérimental au modèle en recherche biomédicale. *Revue philosophique de la France et de l'étranger*, *133*(3), 319-326.

Ganal, S. C., Sanos, S. L., Kallfass, C., Oberle, K., Johner, C., Kirschning, C., ... & Diefenbach, A. (2012). Priming of natural killer cells by nonmucosal mononuclear phagocytes requires instructive signals from commensal microbiota. *Immunity*, *37*(1), 171-186.

Gangestad, S. W., & Grebe, N. M. (2014). Pathogen avoidance within an integrated immune system: Multiple components with distinct costs and benefits. *Evolutionary Behavioral Sciences*, *8*(4), 226.

Gayon J (2006 a), Les organismes modèles en biologie et en médecine. In : Gachelin, Gabriel (éd.) (2006) *Les organismes modèles dans la recherche médicale*, Paris, Presses universitaires de France pp. 9-43.

Gayon, J. (2006 b). Les biologistes ont-ils besoin du concept de fonction? Perspective philosophique. *Comptes Rendus Palevol*, *5*(3), 479-487.

Gayon, J. (2010). Raisonnement fonctionnel et niveaux d'intégration en biologie. *Les fonctions: des organismes aux artefacts*, 125-138.

Geary, D. C. (2015). Social competition and the evolution of fluid intelligence. In*Handbook of Intelligence* (pp. 105-119). Springer New York.

Gemma, C., & Bachstetter, A. D. (2013). The role of microglia in adult hippocampal neurogenesis. *Frontiers in cellular neuroscience*, *7*.

Gensollen, T., Iyer, S. S., Kasper, D. L., & Blumberg, R. S. (2016). How colonization by microbiota in early life shapes the immune system. *Science*, *352*(6285), 539-544.

Germain, P. L. (2014). From replica to instruments: animal models in biomedical research. *History and philosophy of the life sciences*, *36*(1), 114-128.

Gilbert, S. F. (2014a). Symbiosis as the way of eukaryotic life: the dependent co-origination of the body. *Journal of biosciences*, *39*(2), 201-209.

Gilbert, S. F. (2014b). A holobiont birth narrative: the epigenetic transmission of the human microbiome. *Frontiers in genetics*, *5*, 282.

Gilbert, S. F., Bosch, T. C., & Ledón-Rettig, C. (2015). Eco-Evo-Devo: developmental symbiosis and developmental plasticity as evolutionary agents. *Nature Reviews. Genetics*, *16*(10), 611.

Gilbert, S. F., Sapp, J., & Tauber, A. I. (2012). A symbiotic view of life: we have never been individuals. *The Quarterly review of biology*, *87*(4), 325-341.

Gilbert, S. F., & Tauber, A. I. (2016). Rethinking individuality: the dialectics of the holobiont. *Biology & Philosophy*, *31*(6), 839-853.

Gillings, M. R., Hilbert, M., & Kemp, D. J. (2016). Information in the Biosphere: Biological and Digital Worlds. *Trends in ecology & evolution*, *31*(3), 180-189.

Glazier, D. S. (2015). Is metabolic rate a universal 'pacemaker'for biological processes?. *Biological Reviews*, *90*(2), 377-407.

Godfrey Smith, P. (2007). Information in biology, μ in: Hull D, Ruse M (Eds). The Cambridge Companion to the Philosophy of Biology.

Godfrey-Smith, P. (2009). *Darwinian populations and natural selection*. Oxford University Press.

Godfrey-Smith, P. (2013). Darwinian individuals. From groups to individuals: evolution and emerging individuality, 17-36.

Godfrey-Smith, P. (2016). Individuality, subjectivity, and minimal cognition.*Biology & Philosophy*, *31*(6), 775-796.

Godfrey-Smith, Peter and Sterelny, Kim, "Biological Information", *The Stanford Encyclopedia of Philosophy* (Summer 2016 Edition), Edward N. Zalta (ed.), URL = https://plato.stanford.edu/archives/sum2016/entries/information-biological/

Godoy-Vitorino, F., Ley, R. E., Gao, Z., Pei, Z., Ortiz-Zuazaga, H., Pericchi, L. R., ... & Domínguez-Bello, M. G. (2008). Bacterial community in the crop of the hoatzin, a neotropical folivorous flying bird. *Applied and environmental microbiology*, *74*(19), 5905-5912.

Görtz, H. D. (2006). Symbiotic associations between ciliates and prokaryotes. In *The prokaryotes* (pp. 364-402). Springer, New York, NY.

Gossling, J., Loesche, W. J., & Nace, G. W. (1982). Large intestine bacterial flora of nonhibernating and hibernating leopard frogs (Rana pipiens). *Applied and environmental microbiology*, *44*(1), 59-66.

Gouba, N., Raoult, D., & Drancourt, M. (2013). Plant and fungal diversity in gut microbiota as revealed by molecular and culture investigations. *PLoS One*, *8*(3), e59474.

Goud, M. R., & Hua, Z. A. (2015). Role of microRNA in the regulation of mitochondrial functions. *SCIENCE LETTERS*, *3*(2), 83-88.

Gould, S. J., & Lloyd, E. A. (1999). Individuality and adaptation across levels of selection: How shall we name and generalize the unit of Darwinism?. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *96*(21), 11904-11909.

Goyal, M. S., Venkatesh, S., Milbrandt, J., Gordon, J. I., & Raichle, M. E. (2015). Feeding the brain and nurturing the mind: linking nutrition and the gut microbiota to brain development. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *112*(46), 14105-14112.

Graf, J. (2016). Lessons from digestive-tract symbioses between bacteria and invertebrates. *Annual review of microbiology*, *70*, 375-393

Grandcolas, P. (2011). Adaptation. Dans T. Heams, P. Huneman, G. Lecointre & M. Silberstein (Dir), *Les mondes darwiniens: L'évolution de l'évolution. Volume 1* (pp. 111-135). Paris: Editions Matériologiques.

Gray, M. W. (2012). Mitochondrial evolution. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, *4*(9), a011403.

Gray, M. W. (2017). Lynn Margulis and the endosymbiont hypothesis: 50 years later. *Molecular biology of the cell*, *28*(10), 1285-1287.

Gray, M. W., & Doolittle, W. F. (1982). Has the endosymbiont hypothesis been proven?. *Microbiological Reviews*, *46*(1), 1.

Green, S. J., Inbar, E., Michel, F. C., Hadar, Y., & Minz, D. (2006). Succession of bacterial communities during early plant development: transition from seed to root and effect of compost amendment. *Applied and environmental microbiology*, *72*(6), 3975-3983.

Griesemer, J. R. (2000 a). The units of evolutionary transition. *Selection*, *1*(1-3), 67-80.

Griesemer, J. R. (2000 b). Reproduction and the reduction of genetics. The concept of the gene in development and evolution: Historical and epistemological perspectives, 240-285.

Griesemer, J. R. (2014). Reproduction and scaffolded developmental processes: an integrated evolutionary perspective. *Towards a theory of development*, 183-202.

Griesemer, J. R. (2016). Reproduction in complex life cycles: toward a developmental reaction norms perspective. *Philosophy of Science*, *83*(5), 803-815.

Grignolio, A., Mishto, M., Faria, A. M. C., Garagnani, P., Franceschi, C., & Tieri, P. (2014). Towards a liquid self: how time, geography, and life experiences reshape the biological identity. *Frontiers in immunology*, *5*.

Grossman, Z., & Paul, W. E. (2015). Dynamic Tuning of Lymphocytes: Physiological Basis, Mechanisms, and Function. *Annual review of immunology*, *33*, 677-713.

Guarner, F., & Malagelada, J. R. (2003). Gut flora in health and disease. *The Lancet*, *361*(9356), 512-519.

Guermonprez, P., Valladeau, J., Zitvogel, L., Théry, C., & Amigorena, S. (2002). Antigen presentation and T cell stimulation by dendritic cells. *Annual review of immunology*, *20*(1), 621-667.

Guerrero, R., Margulis, L., & Berlanga, M. (2013). Symbiogenesis: the holobiont as a unit of evolution. *International microbiology*, *16*(3), 133-143.

Guichard, C., Pedruzzi, E., Fay, M., Ben Mkaddem, S., Coant, N., Daniel, F., & Ogier-Denis, E. (2006). Les Nox/Duox: une nouvelle famille de NADPH oxydases. *M/S revues*.

Guiu, J., & Jensen, K. B. (2015). From Definitive Endoderm to Gut—a Process of Growth and Maturation. *Stem cells and development*, *24*(17), 1972-1983.

Hacking, I. (2007). Canguilhem parmi les cyborgs. In *Canguilhem. Histoire des sciences et politique du vivant* (pp. 113-141). Presses Universitaires de France.

Hall, J. P., Brockhurst, M. A., Dytham, C., & Harrison, E. (2017). The evolution of plasmid stability: Are infectious transmission and compensatory evolution competing evolutionary trajectories?. *Plasmid*, *91*, 90-95.

Hamon, M. A., & Quintin, J. (2016, August). Innate immune memory in mammals. In *Seminars in immunology* (Vol. 28, No. 4, pp. 351-358). Academic Press.

Hardy, K., Blakeney, T., Copeland, L., Kirkham, J., Wrangham, R., & Collins, M. (2009). Starch granules, dental calculus and new perspectives on ancient diet. *Journal of Archaeological Science*, *36*(2), 248-255.

Hardy, K., Brand-Miller, J., Brown, K. D., Thomas, M. G., & Copeland, L. (2015). The importance of dietary carbohydrate in human evolution. *The Quarterly review of biology*, *90*(3), 251-268.

Heddi, A., & Nardon, P. (2005). Sitophilus oryzae L.: a model for intracellular symbiosis in the Dryophthoridae weevils (Coleoptera). *Symbiosis (Rehovot)*, *39*(1), 1-11.

Heimesaat, M. M., Boelke, S., Fischer, A., Haag, L. M., Loddenkemper, C., Kühl, A. A., ... & Bereswill, S. (2012). Comprehensive Postmortem Analyses of Intestinal Microbiota Changes and Bacterial Translocation in Human Flora Associated Mice. *PloS one*, *7*(7), e40758.

Herrel, A., Huyghe, K., Vanhooydonck, B., Backeljau, T., Breugelmans, K., Grbac, I., ... & Irschick, D. J. (2008). Rapid large-scale evolutionary divergence in morphology and performance associated with exploitation of a different dietary resource. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *105*(12), 4792-4795.

Hill, M. J. (1997). Intestinal flora and endogenous vitamin synthesis. European journal of cancer prevention: the official journal of the European Cancer Prevention Organisation (ECP), 6, S43-5.

Hoban, A. E., Stilling, R. M., Ryan, F. J., Shanahan, F., Dinan, T. G., Claesson, M. J., ... & Cryan, J. F. (2016). Regulation of prefrontal cortex myelination by the microbiota. *Translational psychiatry*, *6*(4), e774.

Hofman, M. A. (2015). Evolution of the Human Brain: From Matter to Mind. In *Handbook of Intelligence* (pp. 65-82). Springer New York.

Holzer, P. (2016). Neuropeptides, microbiota, and behavior. In *International review of neurobiology* (Vol. 131, pp. 67-89). Academic Press.

Hongoh, Y., & Ohkuma, M. (2010). Termite gut flagellates and their methanogenic and eubacterial symbionts. In *(Endo) symbiotic Methanogenic Archaea* (pp. 55-79). Springer, Berlin, Heidelberg.

Hooper, L. V., Midtvedt, T., & Gordon, J. I. (2002). How host-microbial interactions shape the nutrient environment of the mammalian intestine. *Annual review of nutrition*, *22*(1), 283-307.

Hoquet, T. (2009). De Canguilhem aux cyborgs. *Critique*, (1), 106-119.

Hosokawa, T., Kikuchi, Y., Nikoh, N., Shimada, M., & Fukatsu, T. (2006). Strict host-symbiont cospeciation and reductive genome evolution in insect gut bacteria. *PLoS biology*, *4*(10), e337.

Hrvoj-Mihic, B., Bienvenu, T., Stefanacci, L., Muotri, A. R., & Semendeferi, K. (2013). Evolution, development, and plasticity of the human brain: from molecules to bones. *Frontiers in human neuroscience*, *7*, 707.

Hull, D. L. (1980). Individuality and selection. *Annual review of ecology and systematics*, *11*(1), 311-332.

Iovieno, A., Ledee, D. R., Miller, D., & Alfonso, E. C. (2010). Detection of bacterial endosymbionts in clinical Acanthamoeba isolates. *Ophthalmology*, *117*(3), 445-452.

Irwin, M. R., & Cole, S. W. (2011). Reciprocal regulation of the neural and innate immune systems. *Nature Reviews Immunology*, *11*(9), 625-632.

Iwasaki, A., & Medzhitov, R. (2010). Regulation of adaptive immunity by the innate immune system. *science*, *327*(5963), 291-295.

Iwasaki, A., & Medzhitov, R. (2015). Control of adaptive immunity by the innate immune system. *Nature immunology*, *16*(4), 343-353.

Jabbar, A., Chang, W. K., Dryden, G. W., & McClave, S. A. (2003). Gut immunology and the differential response to feeding and starvation. *Nutrition in Clinical Practice*, *18*(6), 461-482.

Jablonka, E. (2002). Information: its interpretation, its inheritance, and its sharing. *Philosophy of Science*, *69*(4), 578-605.

Jablonka, E. (2004). From replicators to heritably varying phenotypic traits: the extended phenotype revisited. *Biology and Philosophy*, *19*(3), 353-375.

Jablonka, E. (2016). Cultural epigenetics. *The Sociological Review Monographs*, *64*(1), 42-60.

Jablonka, E., & Lamb, M. J. (2006). The evolution of information in the major transitions. *Journal of Theoretical Biology*, *239*(2), 236-246.

Jacob, S., Sallé, L., Zinger, L., Chaine, A. S., Ducamp, C., Boutault, L., ... & Heeb, P. (2018). Chemical regulation of body feather microbiota in a wild bird. *Molecular ecology*.

Jedlicka, P. (2017). Revisiting the Quantum Brain Hypothesis: Toward Quantum (Neuro) biology?. *Frontiers in molecular neuroscience*, *10*, 366.

Johansson, I., Smith, B., Munn, K., Tsikolia, N., Elsner, K., Ernst, D., & Siebert, D. (2005). Functional anatomy: A taxonomic proposal. *Acta Biotheoretica*, *53*(3), 153-166.

Jones, R. M., Luo, L., Ardita, C. S., Richardson, A. N., Kwon, Y. M., Mercante, J. W., ... & Lambeth, J. D. (2013). Symbiotic lactobacilli stimulate gut epithelial proliferation via Nox-mediated generation of reactive oxygen species. *The EMBO journal*, *32*(23), 3017-3028.

Kaati, G., Bygren, L. O., & Edvinsson, S. (2002). Cardiovascular and diabetes mortality determined by nutrition during parents' and grandparents' slow growth period. *European journal of human genetics*, *10*(11), 682.

Kabouridis, P. S., Lasrado, R., McCallum, S., Chng, S. H., Snippert, H. J., Clevers, H., ... & Pachnis, V. (2015). Microbiota controls the homeostasis of glial cells in the gut lamina propria. *Neuron*, *85*(2), 289-295.

Kaltenpoth, M., Roeser-Mueller, K., Koehler, S., Peterson, A., Nechitaylo, T. Y., Stubblefield, J. W., ... & Strohm, E. (2014 a). Partner choice and fidelity stabilize coevolution in a Cretaceous-age defensive symbiosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *111*(17), 6359-6364.

Kaltenpoth, M., Roeser-Mueller, K., Stubblefield, J. W., Seger, J., & Strohm, E. (2014 b). Biogeography of a defensive symbiosis. *Communicative & integrative biology*, *7*(6), e993265.

Kann, O., Papageorgiou, I. E., & Draguhn, A. (2014). Highly energized inhibitory interneurons are a central element for information processing in cortical networks. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, *34*(8), 1270-1282.

Kanther, M., & Rawls, J. F. (2010). Host–microbe interactions in the developing zebrafish. *Current opinion in immunology*, *22*(1), 10-19.

Kaplan, J. L., Shi, H. N., & Walker, W. A. (2011). The role of microbes in developmental immunologic programming. *Pediatric Research*, *69*(6), 465-472.

Karasov, W. H., & Douglas, A. E. (2013). Comparative digestive physiology. *Comprehensive Physiology*.

Karasov, W. H., Martinez del Rio, C., & Caviedes-Vidal, E. (2011). Ecological physiology of diet and digestive systems. *Annual review of physiology*, *73*, 69-93.

Karlsson, M., Lundin, S., Dahlgren, U., Kahu, H., Pettersson, I., & Telemo, E. (2001). " Tolerosomes" are produced by intestinal epithelial cells. *European journal of immunology*, *31*(10), 2892-2900.

Katada, S., Imhof, A., & Sassone-Corsi, P. (2012). Connecting threads: epigenetics and metabolism. *Cell*, *148*(1), 24-28.

Kavaliers, M., Matta, R., & Choleris, E. (2017). Mate-choice copying, social information processing, and the roles of oxytocin. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *72*, 232-242.

Keeling, P. J., McCutcheon, J. P., & Doolittle, W. F. (2015). Symbiosis becoming permanent: Survival of the luckiest. *PNAS,* 2015, 112 (33) 10101-10103.

Keller, E. F. (2000). Models of and models for: Theory and practice in contemporary biology. *Philosophy of science*, *67*, S72-S86.

Keller, E. F. (2007). The disappearance of function from 'self-organizing systems'. *Systems biology. Philosophical foundations*, 301-317.

Keller, E. F. (2009). Rethinking the meaning of biological information. *Biological Theory*, *4*(2), 159-166.

Keller, E.F. (2010) It Is Possible to Reduce Biological Explanations to Explanations in Chemistry and/or Physics. *Contemporary Debates in Philosophy of Biology*, 19-31.

Keller, E. F. (2016). Thinking about biology and culture: can the natural and human sciences be integrated?. *The Sociological Review Monographs*, *64*(1), 26-41.

Kelly, J. R., Minuto, C., Cryan, J. F., Clarke, G., & Dinan, T. G. (2017). Cross Talk: The Microbiota and Neurodevelopmental Disorders. *Frontiers in neuroscience*, *11*, 490.

Kim, S. H., & Lee, W. J. (2014). Role of DUOX in gut inflammation: lessons from Drosophila model of gut-microbiota interactions. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, *3*.

Kim, Y. S., & Ho, S. B. (2010). Intestinal goblet cells and mucins in health and disease: recent insights and progress. *Current gastroenterology reports*, *12*(5), 319-330.

Kirk, R. G. (2012). " Life in a Germ-Free World": Isolating Life from the Laboratory Animal to the Bubble Boy. *Bulletin of the History of Medicine*, 237.

(van der) Knaap, J. A., & Verrijzer, C. P. (2016). Undercover: gene control by metabolites and metabolic enzymes. *Genes & development*, *30*(21), 2345-2369.

Kneip, C., Lockhart, P., Voß, C., & Maier, U. G. (2007). Nitrogen fixation in eukaryotes–new models for symbiosis. *BMC Evolutionary Biology*, *7*(1), 55.

Koenig, J. E., Spor, A., Scalfone, N., Fricker, A. D., Stombaugh, J., Knight, R., ... & Ley, R. E. (2011). Succession of microbial consortia in the developing infant gut microbiome. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *108*(Supplement 1), 4578-4585.

Kohl, K. D., & Carey, H. V. (2016). A place for host–microbe symbiosis in the comparative physiologist's toolbox. *Journal of Experimental Biology*, *219*(22), 3496-3504.

Kooijman, S. A. L. M., & Hengeveld, R. (2005). The symbiontic nature of metabolic evolution. In *Current Themes in Theoretical Biology* (pp. 159-202). Springer, Dordrecht.

Koonin, E. V. (2016). The meaning of biological information. *Phil. Trans. R. Soc. A*, *374*(2063), 20150065.

Kopac, S. M., & Klassen, J. L. (2016). Can they make it on their own? Hosts, microbes, and the holobiont niche. *Frontiers in microbiology*, *7*.

Korneychuk, N. (2014). Les cellules lymphoïdes innées contrôlent la réponse adaptative aux bactéries commensales intestinales. *médecine/sciences*, *30*(3), 253-257.

Koropatkin, N. M., Cameron, E. A., & Martens, E. C. (2012). How glycan metabolism shapes the human gut microbiota. *Nature reviews Microbiology*,*10*(5), 323-335.

Kostic, A. D., Howitt, M. R., & Garrett, W. S. (2013). Exploring host–microbiota interactions in animal models and humans. *Genes & development*, *27*(7), 701-718.

Kropáčková, L., Pechmanová, H., Vinkler, M., Svobodová, J., Velová, H., Těšičký, M., ... & Kreisinger, J. (2017). Variation between the oral and faecal microbiota in a free-living passerine bird, the great tit (Parus major). *PloS one*, *12*(6), e0179945.

Kunieda, T., Fujiyuki, T., Kucharski, R., Foret, S., Ament, S. A., Toth, A. L., ... & Morioka, M. (2006). Carbohydrate metabolism genes and pathways in insects: insights from the honey bee genome. *Insect molecular biology*, *15*(5), 563-576.

Kurczek, J., Wechsler, E., Ahuja, S., Jensen, U., Cohen, N. J., Tranel, D., & Duff, M. (2015). Differential contributions of hippocampus and medial prefrontal cortex to self-projection and self-referential processing. *Neuropsychologia*, *73*, 116-126.

Kushwah, R., & Hu, J. (2010). Dendritic cell apoptosis: regulation of tolerance versus immunity. *The Journal of Immunology*, *185*(2), 795-802.

Lagier, J. C., Million, M., Hugon, P., Armougom, F., & Raoult, D. (2012). Human gut microbiota: repertoire and variations. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, *2*, 136.

Lagier, J. C., & Raoult, D. (2016). Culturomics: a method to study human gut microbiota. *médecine/sciences*, *32*(11, SI), 923-925.

Laland, K. N. (2004). Extending the extended phenotype. *Biology and Philosophy*, *19*(3), 313-325.

Lamas, B., Richard, M. L., & Sokol, H. (2016). CARD9 et colite: un pont entre dysbiose et immunité. *médecine/sciences*, *32*(11), 933-936.

Lambeth, J. D., & Neish, A. S. (2014). Nox enzymes and new thinking on reactive oxygen: a double-edged sword revisited. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, *9*, 119-145.

Landecker, H. (2011). Food as exposure: Nutritional epigenetics and the new metabolism. *BioSocieties*, *6*(2), 167-194.

Landecker, H. (2016). The social as signal in the body of chromatin. *The Sociological Review Monographs*, *64*(1), 79-99.

Lane, N. (2015). Life force: why energy shapes evolution. *Biochemist*, *37*(5), 6-11.

Lane, N., & Martin, W. (2010). The energetics of genome complexity. *Nature*, *467*(7318), 929.

Larsen, A., Tao, Z., Bullard, S. A., & Arias, C. R. (2013). Diversity of the skin microbiota of fishes: evidence for host species specificity. *FEMS microbiology ecology*, *85*(3), 483-494.

LeBlanc, J. G., Milani, C., de Giori, G. S., Sesma, F., Van Sinderen, D., & Ventura, M. (2013). Bacteria as vitamin suppliers to their host: a gut microbiota perspective. *Current opinion in biotechnology*, *24*(2), 160-168.

Leclercq, S., Mian, F. M., Stanisz, A. M., Bindels, L. B., Cambier, E., Ben-Amram, H., ... & Bienenstock, J. (2017). Low-dose penicillin in early life induces long-term changes in murine gut microbiota, brain cytokines and behavior. *Nature Communications*, *8*.

Lee, K. A., Kim, S. H., Kim, E. K., Ha, E. M., You, H., Kim, B., ... & Lee, W. J. (2013). Bacterial-derived uracil as a modulator of mucosal immunity and gut-microbe

Lee, P. N., McFall-Ngai, M. J., Callaerts, P., & de Couet, H. G. (2009). The Hawaiian bobtail squid (Euprymna scolopes): a model to study the molecular basis of eukaryote-prokaryote mutualism and the development and evolution of morphological novelties in cephalopods. *Cold Spring Harbor Protocols*, *2009*(11), pdb-emo135.

Lee, W. J. (2009). Bacterial-modulated host immunity and stem cell activation for gut homeostasis. *Genes & development*, *23*(19), 2260-2265.

Lefevre, C., Charles, H., Vallier, A., Delobel, B., Farrell, B., & Heddi, A. (2004). Endosymbiont phylogenesis in the Dryophthoridae weevils: evidence for bacterial replacement. *Molecular biology and evolution*, *21*(6), 965-973.

Leonelli, S. (2012). When humans are the exception: Cross-species databases at the interface of biological and clinical research. *Social Studies of Science*, *42*(2), 214-236.

Leonelli, S., & Ankeny, R. A. (2013). What makes a model organism?. *Endeavour*, *37*(4), 209-212.

Leulier, F., & Lemaitre, B. (2008). Toll-like receptors--taking an evolutionary approach. *Nature reviews. Genetics*, *9*(3), 165.

Leulier, F., MacNeil, L. T., Lee, W. J., Rawls, J. F., Cani, P. D., Schwarzer, M., ... & Simpson, S. J. (2017). Integrative physiology: at the crossroads of nutrition, microbiota, animal physiology, and human health. *Cell metabolism*, *25*(3), 522-534.

Lewens, T. (2009). Adaptation. In David L. Hull & Michael Ruse (eds.). *The Cambridge Companion to the Philosophy of Biology*. Cambridge University Press (Première édition 2007)

Ley, R. E., Hamady, M., Lozupone, C., Turnbaugh, P. J., Ramey, R. R., Bircher, J. S., ... & Gordon, J. I. (2008 a). Evolution of mammals and their gut microbes. *Science*, *320*(5883), 1647-1651.

Ley, R. E., Lozupone, C. A., Hamady, M., Knight, R., & Gordon, J. I. (2008 b). Worlds within worlds: evolution of the vertebrate gut microbiota. *Nature Reviews Microbiology*, *6*(10), 776-788.

Ley R.E., Peterson D.A., Gordon J.I. (2006). Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine. *Cell*; 124: 837-848.

Li, T., Wang, P., Wang, S. C., & Wang, Y. F. (2016). Approaches Mediating Oxytocin Regulation of the Immune System. *Frontiers in Immunology*, *7*.

Lickliter, R., & Witherington, D. C. (2017). Towards a truly developmental epigenetics. *Human Development*, *60*(2-3), 124-138.

Lin, C. C. J., & Wang, M. C. (2017). Microbial metabolites regulate host lipid metabolism through NR5A-Hedgehog signalling. *Nature Cell Biology*.

Liow, L. H., Simpson, C., Bouchard, F., Damuth, J., Hallgrimsson, B., Hunt, G., ... & Wagner, G. (2011). Pioneering paradigms and magnificient manifesto- Leigh Van Valen's priceless contributions to evolutionary biology. *Evolution*, *65*(4), 917-922.

Liu, S., da Cunha, A. P., Rezende, R. M., Cialic, R., Wei, Z., Bry, L., ... & Weiner, H. L. (2016). The host shapes the gut microbiota via fecal microRNA. *Cell host & microbe*, *19*(1), 32-43.

Lock, M., Burke, W., Dupré, J., Landecker, H., Livingston, J., Martin, P., ... & Buchanan, A. V. (2015). Comprehending the Body in the Era of the Epigenome 1. *Current Anthropology*, *56*(2), 163-164.

Logie, C., & Stunnenberg, H. G. (2016, August). Epigenetic memory: a macrophage perspective. In *Seminars in immunology* (Vol. 28, No. 4, pp. 359-367). Academic Press.

Loker, E. S., Adema, C. M., Zhang, S. M., & Kepler, T. B. (2004). Invertebrate immune systems–not homogeneous, not simple, not well understood. *Immunological reviews*, *198*(1), 10-24.

López, D., Vlamakis, H., & Kolter, R. (2010). Biofilms. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, *2*(7), a000398.

López-García, P., Eme, L., & Moreira, D. (2017). Symbiosis in eukaryotic evolution. *Journal of theoretical biology*, *434*, 20-33.

Lorenzo, V. (2014). From the selfish gene to selfish metabolism: revisiting the central dogma. *BioEssays*, *36*(3), 226-235.

Lorenzo, V. (2015). It's the metabolism, stupid!. *Environmental microbiology reports*, *7*(1), 18-19.

Love, A. C., & Brigandt, I. (2017). Philosophical Dimensions of Individuality.*Lidgard S, Nyhart*.

Low, F. M., Gluckman, P. D., & Godfrey, K. M. (2017). Early-life development and epigenetic mechanisms: Mediators of metabolic programming and obesity risk. *Nutrigenomics and Proteomics in Health and Disease: Towards a Systems-level Understanding of Gene-diet Interactions*, 42.

Lowry, C. A., Hollis, J. H., De Vries, A., Pan, B., Brunet, L. R., Hunt, J. R., ... & Rook, G. A. (2007). Identification of an immune-responsive mesolimbocortical serotonergic system: potential role in regulation of emotional behavior.*Neuroscience*, *146*(2), 756-772.

Luczynski, P., McVey Neufeld, K. A., Oriach, C. S., Clarke, G., Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2016). Growing up in a bubble: using germ-free animals to assess the influence of the gut microbiota on brain and behavior. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, *19*(8).

Luczynski, P., Whelan, S. O., O'sullivan, C., Clarke, G., Shanahan, F., Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2016). Adult microbiota-deficient mice have distinct dendritic morphological changes: differential effects in the amygdala and hippocampus. *European Journal of Neuroscience*, *44*(9), 2654-2666.

Lumière, A. (1919). *Le mythe des symbiotes*. Masson Ed. Paris.

Lutz, M. B., & Schuler, G. (2002). Immature, semi-mature and fully mature dendritic cells: which signals induce tolerance or immunity?. *Trends in immunology*, *23*(9), 445-449.

Lyon, P. (2015). The cognitive cell: bacterial behavior reconsidered. *Frontiers in microbiology*, *6*.

Lyte, M. (2010). The microbial organ in the gut as a driver of homeostasis and disease. *Medical hypotheses*, *74*(4), 634-638.

Mager, D. L. (2006). Bacteria and cancer: cause, coincidence or cure? A review. *Journal of translational medicine*, *4*(1), 14.

Mahowald, M. A., Rey, F. E., Seedorf, H., Turnbaugh, P. J., Fulton, R. S., Wollam, A., ... & Cantarel, B. L. (2009). Characterizing a model human gut microbiota composed of members of its two dominant bacterial phyla. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *106*(14), 5859-5864.

Main, B. S., & Minter, M. R. (2017). Microbial Immuno-Communication in Neurodegenerative Diseases. *Frontiers in neuroscience*, *11*, 151.

Mandel, M. J. (2010). Models and approaches to dissect host–symbiont specificity. *Trends in microbiology*, *18*(11), 504-511.

Mandel, M. J., & Dunn, A. K. (2016). Impact and Influence of the Natural Vibrio-Squid Symbiosis in Understanding Bacterial–Animal Interactions. *Frontiers in microbiology*, *7*.

Mann, E. R., Bernardo, D., English, N. R., Landy, J., Al-Hassi, H. O., Peake, S. T., ... & Knight, S. C. (2015). Compartment-specific immunity in the human gut: properties and functions of dendritic cells in the colon versus the ileum. *Gut*, gutjnl-2014.

Margolis, K. G., & Gershon, M. D. (2016). Enteric Neuronal Regulation of Intestinal Inflammation. *Trends in Neurosciences*, *39*(9), 614-624.

Margulis, L. (1991). Symbiogenesis and symbionticism. *Symbiosis as a source of evolutionary innovation*, 1-14.

Margulis, L. (2004). Serial endosymbiotic theory (SET) and composite individuality. *Microbiology Today*, *31*(4), 172-175.

Mariat, D., Firmesse, O., Levenez, F., Guimarães, V. D., Sokol, H., Doré, J., ... & Furet, J. P. (2009). The Firmicutes/Bacteroidetes ratio of the human microbiota changes with age. *BMC microbiology*, *9*(1), 123.

Marlin, B. J., & Froemke, R. C. (2016). Oxytocin Modulation of Neural Circuits for Social Behavior. *Developmental Neurobiology*.

Martin, B. D., & Schwab, E. (2012). Symbiosis:"Living together" in chaos. *Studies in the History of Biology*, *4*(4), 7-25.

Martin, B. D., & Schwab, E. (2013). Current usage of symbiosis and associated terminology. *International Journal of Biology*, *5*(1), 32.

Martin, W. F. (2017). Symbiogenesis, gradualism, and mitochondrial energy in eukaryote origin. *Periodicum biologorum*, *119*(3).

Martin, W. F., & Russell, M. J. (2003). On the origins of cells: a hypothesis for the evolutionary transitions from abiotic geochemistry to chemoautotrophic prokaryotes, and from prokaryotes to nucleated cells. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, *358*(1429), 59-85.

Martin, W. F., Tielens, A. G., Mentel, M., Garg, S. G., & Gould, S. B. (2017). The physiology of phagocytosis in the context of mitochondrial origin. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, *81*(3), e00008-17.

Martin, W., & Müller, M. (1998). The hydrogen hypothesis for the first eukaryote. *Nature*, *392*(6671), 37.

Martínez, I., Kim, J., Duffy, P. R., Schlegel, V. L., & Walter, J. (2010). Resistant starches types 2 and 4 have differential effects on the composition of the fecal microbiota in human subjects. *PloS one*, *5*(11), e15046.

Martínez, I., Muller, C. E., & Walter, J. (2013). Long-term temporal analysis of the human fecal microbiota revealed a stable core of dominant bacterial species. *PloS one*, *8*(7), e69621.

Martınez, M., & Moya, A. (2011). Natural selection and multi-level causation. *Philos Theor Biol*, *3*, e22.

Matthews, D. M., & Jenks, S. M. (2013). Ingestion of Mycobacterium vaccae decreases anxiety-related behavior and improves learning in mice. *Behavioural processes*, *96*, 27-35.

Matzinger, P. (2012). The evolution of the danger theory. *Expert Rev. Clin. Immunol*. 8 (4), 311-317.

Matzinger, P., & Kamala, T. (2011). Tissue-based class control: the other side of tolerance. *Nature Reviews Immunology*, *11*(3), 221-230.

Masson, F., Zaidman-Rémy, A., & Heddi, A. (2016). Antimicrobial peptides and cell processes tracking endosymbiont dynamics. *Phil. Trans. R. Soc. B*, *371*(1695), 20150298.

Maynard Smith, J. (2000). "The Concept of Information in Biology", *Philosophy of Science*, 67: 177–194.

McFall-ngai M. J. (1998), Pioneering the squid-vibrio model. ASM news 1998; 64, 11:639-645.

McFall-Ngai, M. J. (2002). Unseen forces: the influence of bacteria on animal development. *Developmental biology*, *242*(1), 1-14.

McFall-Ngai, M. J. (2008). Are biologists in'future shock'? Symbiosis integrates biology across domains. *Nature Reviews Microbiology*, *6*(10), 789.

McFall-Ngai, M. J. (2015). Giving microbes their due–animal life in a microbially dominant world. *Journal of Experimental Biology*, *218*(12), 1968-1973.

McFall-Ngai, M. J., & Gordon, J. I. (2006). Experimental models of symbiotic host-microbial relationships: understanding the underpinnings of beneficence and the origins of pathogenesis. In *Evolution of microbial pathogens* (pp. 147-166). American Society of Microbiology

McFall-Ngai, M. J., Hadfield, M. G., Bosch, T. C., Carey, H. V., Domazet-Lošo, T., Douglas, A. E., ... & Hentschel, U. (2013). Animals in a bacterial world, a new imperative for the life sciences. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *110*(9), 3229-3236.

McFall-Ngai, M. J., & Ruby, E. G. (1991). Symbiont recognition and subsequent morphogenesis as early events in an animal-bacterial mutualism. *Science*, *254*(5037), 1491.

Megerlin, F., & Fouassier, E. (2014). Le transfert de microbiote intestinal à finalité thérapeutique: quel droit applicable en France?. In *Annales Pharmaceutiques Françaises* (Vol. 72, No. 5, pp. 363-374). Elsevier Masson.

Megerlin, F., Fouassier, E., Lopert, R., & Bourlioux, P. (2014). Faecal microbiota transplantation: a sui generis biological drug, not a tissue. In *Annales pharmaceutiques francaises* (Vol. 72, No. 4, pp. 217-220). Elsevier Masson.

Méheust, R., Lopez, P., & Bapteste, E. (2015). Metabolic bacterial genes and the construction of high-level composite lineages of life. *Trends in ecology & evolution*, *30*(3), 127-129.

Mehta, S., & Jeffrey, K. L. (2015). Beyond receptors and signaling: epigenetic factors in the regulation of innate immunity. *Immunology and cell biology*.

Meisel, J. D., & Kim, D. H. (2014). Behavioral avoidance of pathogenic bacteria by Caenorhabditis elegans. *Trends in immunology*, *35*(10), 465-470.

Meunier, R. (2012). Stages in the development of a model organism as a platform for mechanistic models in developmental biology: Zebrafish, 1970–2000. *Studies in History and Philosophy of Science Part C: Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences*, *43*(2), 522-531.

Millard, A.L., Mertes, P. M., Ittelet, D., Villard, F., Jeannesson, P., & Bernard, J. (2002). Butyrate affects differentiation, maturation and function of human monocyte-derived dendritic cells and macrophages. *Clinical & Experimental Immunology*, *130*(2), 245-255.

Miller, H., Zhang, J., KuoLee, R., Patel, G. B., & Chen, W. (2007). Intestinal M cells: the fallible sentinels?. *World journal of gastroenterology: WJG*, *13*(10), 1477.

Miller, W. B. (2016). Cognition, information fields and hologenomic entanglement: evolution in light and shadow. *Biology*, *5*(2), 21.

Miller, W. B. (2017). Biological information systems: Evolution as cognition-based information management. *Progress in biophysics and molecular biology*.

Mills, D. B., & Canfield, D. E. (2017). A trophic framework for animal origins. *Geobiology*, *15*(2), 197-210.

Mills, S. K., & Beatty, J. H. (1979). The propensity interpretation of fitness. *Philosophy of Science*, *46*(2), 263-286.

Milton, V. J., & Sweeney, S. T. (2012). Oxidative stress in synapse development and function. *Developmental neurobiology*, *72*(1), 100-110.

Minarrieta, L., Ghorbani, P., Sparwasser, T., & Berod, L. (2017, February). Metabolites: deciphering the molecular language between DCs and their environment. In *Seminars in immunopathology* (pp. 1-22). Springer Berlin Heidelberg.

Minelli, A. (2016). Scaffolded biology. *Theory in Biosciences*, *135*(3), 163-173.

Minerdi, D., Fani, R., Gallo, R., Boarino, A., & Bonfante, P. (2001). Nitrogen fixation genes in an endosymbiotic Burkholderia strain. *Applied and environmental microbiology*, *67*(2), 725-732.

Mitchell, S. D. (2012). Emergence: Logical, functional and dynamical. *Synthese*, *185*(2), 171-186.

Moné, Y., Monnin, D., & Kremer, N. (2014). The oxidative environment: a mediator of interspecies communication that drives symbiosis evolution. *Proceedings of the Royal Society of London B: Biological Sciences*, *281*(1785), 20133112.

Montiel-Castro, A. J., Báez-Yáñez, M. G., & Pacheco-López, G. (2014). Sociał Neuroeconomics: The Influence of Microbiota in Partner-Choice and Sociality. 20 (29), 4774 – 4783.

Montiel-Castro, A. J., González-Cervantes, R. M., Bravo-Ruiseco, G., & Pacheco-López, G. (2013). The microbiota-gut-brain axis: neurobehavioral correlates, health and sociality. *Frontiers in integrative neuroscience*, *7*, 70.

Moran, N. A., & Sloan, D. B. (2015). The hologenome concept: helpful or hollow?. *PLoS Biol*, *13*(12), e1002311.

Moreau C. Influence de la microflore intestinale sur l'immunité de l'hôte : conditions physiologiques. In Rambaud, J. C. (2004). *Flore microbienne intestinale: physiologie et pathologie digestives*. John Libbey Eurotext, 131-149.

Moreno, A., & Mossio, M. (2015 a). Teleology, normativity and funcitonality. In *Biological Autonomy* (pp. 83-87). Springer, Dordrecht.

Moreno, A., & Mossio, M. (2015 b). Agency. In *Biological Autonomy* (pp. 89-109). Springer, Dordrecht.

Moreno A et Mossio M. (2015 c). Constraints and organisational closure. In *Biological Autonomy.* (pp. 89-109). (pp. 1-38). Springer, Dordrecht.

Morris, B. E., Henneberger, R., Huber, H., & Moissl-Eichinger, C. (2013). Microbial syntrophy: interaction for the common good. *FEMS Microbiology Reviews*, *37*(3), 384-406.

Morris, G. P., Clark, I. A., Zinn, R., & Vissel, B. (2013). Microglia: a new frontier for synaptic plasticity, learning and memory, and neurodegenerative disease research. *Neurobiology of learning and memory*, *105*, 40-53.

Mosher, M. J., & Schanfield, M. S. (2015). Epigenetic mechanisms as an archive of ancestral dietary history of populations: The premise, proposal and pilot. *Journal of Archaeological Science: Reports*.

Mosoni, P. (2014). Dégradation des fibres alimentaires par le microbiote colique de l'Homme. *Innovations Agronomiques (36), 83-96.(2014)*.

Mossio, M., Saborido, C., & Moreno, A. (2010). Fonctions normativité, téléologie et organisations. *Les fonctions: des organismes aux artefacts*, 159-173.

Moya, A., Peretó, J., Gil, R., & Latorre, A. (2008). Learning how to live together: genomic insights into prokaryote–animal symbioses. *Nature Reviews Genetics*, *9*(3), 218.

Müller, C., & Macpherson, A. J. (2006). Layers of mutualism with commensal bacteria protect us from intestinal inflammation. *Gut*, *55*(2), 276-284.

Muraille, E. (2013). Redefining the immune system as a social interface for cooperative processes. *PLoS Pathog*, *9*(3), e1003203.

Muraille, E. (2014). Generation of individual diversity: a too neglected fundamental property of adaptive immune system. *Frontiers in immunology*, *5*.

Muraille, E., & Goriely, S. (2017). The nonspecific face of adaptive immunity. *Current Opinion in Immunology*, *48*, 38-43.

Murray, D. R., & Schaller, M. (2016). Chapter Two-The Behavioral Immune System: Implications for Social Cognition, Social Interaction, and Social Influence. *Advances in experimental social psychology*, *53*, 75-129.

Muszer, M., Noszczyńska, M., Kasperkiewicz, K., & Skurnik, M. (2015). Human microbiome: when a friend becomes an enemy. *Archivum immunologiae et therapiae experimentalis*, *63*(4), 287-298.

Muthukrishna, M., & Henrich, J. (2016). Innovation in the collective brain. *Phil. Trans. R. Soc. B*, *371*(1690), 20150192.

Nadell, C. D., Xavier, J. B., & Foster, K. R. (2009). The sociobiology of biofilms. *FEMS microbiology reviews*, *33*(1), 206-224.

Nagl, M., Kacani, L., Müllauer, B., Lemberger, E. M., Stoiber, H., Sprinzl, G. M., ... & Dierich, M. P. (2002). Phagocytosis and killing of bacteria by professional phagocytes and dendritic cells. *Clinical and diagnostic laboratory immunology*, *9*(6), 1165-1168.

Nardon, P., & Heddi, A. (2013). La symbiose chez les insectes phytophages et granivores. *Interactions insectes-plantes*, 127-136.

Neander, K. (1991). Functions as selected effects: The conceptual analyst's defense. *Philosophy of science*, *58*(2), 168.

Negri, I., & Jablonka, E. (2016). Editorial: Epigenetics as a Deep Intimate Dialogue between Host and Symbionts. *Frontiers in genetics*, *7*.

Neish, A. S. (2009). Microbes in gastrointestinal health and disease. *Gastroenterology*, *136*(1), 65-80.

Neish, A. S., & Jones, R. M. (2014). Redox signaling mediates symbiosis between the gut microbiota and the intestine. *Gut microbes*, *5*(2), 250-253.

Nelson, D. M., Cann, I. K., Altermann, E., & Mackie, R. I. (2010). Phylogenetic evidence for lateral gene transfer in the intestine of marine iguanas. *PLoS One*, *5*(5), e10785.

Netea, M. G., Joosten, L. A., Latz, E., Mills, K. H., Natoli, G., Stunnenberg, H. G., ... & Xavier, R. J. (2016). Trained immunity: a program of innate immune memory in health and disease. *Science*, *352*(6284), aaf1098.

Nicolle C.(1939). *Destin des maladies infectieuses*. Leçons du Collège de France. Les Presses universitaires de France.

Nigro, G., & Sansonetti, P. J. (2015). Microbiota and gut stem cells cross-talks: a new view of epithelial homeostasis. *Current Stem Cell Reports*, *1*(1), 48-52.

Nolte, E. N. M., Van Rooij, E., Bushell, M., Zhang, C., Dashwood, R. H., James, W. P. T., ... & Baltimore, D. (2015). The role of microrna in nutritional control. *Journal of internal medicine*, *278*(2), 99-109.

Norris, V., Zemirline, A., Amar, P., Audinot, J. N., Ballet, P., Ben-Jacob, E., ... & Giavitto, J. L. (2011). Computing with bacterial constituents, cells and populations: from bioputing to bactoputing. *Theory in Biosciences*, *130*(3), 211-228.

Nyholm, S. V., & McFall-Ngai, M. J. (2004). The winnowing: establishing the squid-vibrio symbiosis. *Nature reviews. Microbiology*, *2*(8), 632.

O'Hara, A. M., & Shanahan, F. (2006). The gut flora as a forgotten organ. *EMBO reports*, *7*(7), 688-693.

O'Mahony, S. M., Clarke, G., Borre, Y. E., Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2015). Serotonin, tryptophan metabolism and the brain-gut-microbiome axis. *Behavioural brain research*, *277*, 32-48.

O'Malley, M. A., & Dupré, J. (2007). Size doesn't matter: towards a more inclusive philosophy of biology. *Biology & Philosophy*, *22*(2), 155-191.

O'Malley, M. A., & Powell, R. (2016). Major problems in evolutionary transitions: how a metabolic perspective can enrich our understanding of macroevolution.*Biology & Philosophy*, *31*(2), 159-189.

O'Neill, L. A., & Pearce, E. J. (2016). Immunometabolism governs dendritic cell and macrophage function. *Journal of Experimental Medicine*, *213*(1), 15-23.

O'Neill, L. A., Kishton, R. J., & Rathmell, J. (2016). A guide to immunometabolism for immunologists. *Nature reviews. Immunology*, *16*(9), 553.

Ochocki, J. D., & Simon, M. C. (2013). Nutrient-sensing pathways and metabolic regulation in stem cells. *J Cell Biol*, *203*(1), 23-33.

Okasha, S. (2005). Multilevel selection and the major transitions in evolution. *Philosophy of science*, *72*(5), 1013-1025.

Okasha, S. (2006). The levels of selection debate: philosophical issues. *Philosophy Compass*, *1*(1), 74-85.

Okasha, S. (2015). The relation between kin and multilevel selection: an approach using causal graphs. *The British Journal for the Philosophy of Science*, *67*(2), 435-470.

Older, C. E., Diesel, A., Patterson, A. P., Meason-Smith, C., Johnson, T. J., Mansell, J., ... & Hoffmann, A. R. (2017). The feline skin microbiota: The bacteria inhabiting the skin of healthy and allergic cats. *PloS one*, *12*(6), e0178555.

Oleskin, A. V., & Shenderov, B. A. (2016). Neuromodulatory effects and targets of the SCFAs and gasotransmitters produced by the human symbiotic microbiota. *Microbial Ecology in Health and Disease*, *27*.

Oliver, K. M., Degnan, P. H., Hunter, M. S., & Moran, N. A. (2009). Bacteriophages encode factors required for protection in a symbiotic mutualism. *Science*, *325*(5943), 992-994.

Ottaviani, E. (2015). Invertebrate immunological memory: could the epigenetic changes play the part of lymphocytes?. *ISJ-Invertabrate Survival Journal*, *12*, 1-4.

Palmer, C., Bik, E. M., DiGiulio, D. B., Relman, D. A., & Brown, P. O. (2007). Development of the human infant intestinal microbiota. *PLoS biology*, *5*(7), e177.

Pan, M., Schwartzman, J. A., Dunn, A. K., Lu, Z., & Ruby, E. G. (2015). A single host-derived glycan impacts key regulatory nodes of symbiont metabolism in a coevolved mutualism. *mBio*, *6*(4), e00811-15.

Pannebakker, B. A., Loppin, B., Elemans, C. P., Humblot, L., & Vavre, F. (2007). Parasitic inhibition of cell death facilitates symbiosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *104*(1), 213-215.

Pasquaretta, C., Levé, M., Claidiere, N., Van de Waal, E., Whiten, A., MacIntosh, A. J., ... & Crofoot, M. C. (2014). Social networks in primates: smart and tolerant species have more efficient networks. *Scientific reports*, *4*, 7600.

Paungfoo-Lonhienne, C., Rentsch, D., Robatzek, S., Webb, R. I., Sagulenko, E., Näsholm, T., ... & Lonhienne, T. G. (2010). Turning the table: plants consume microbes as a source of nutrients. *PLOS one*, *5*(7), e11915.

Peleg-Grossman, S., Melamed-Book, N., & Levine, A. (2012). ROS production during symbiotic infection suppresses pathogenesis-related gene expression. *Plant signaling & behavior*, *7*(3), 409-415.

Perez, P. F., Doré, J., Leclerc, M., Levenez, F., Benyacoub, J., Serrant, P., ... & Donnet-Hughes, A. (2007). Bacterial imprinting of the neonatal immune system: lessons from maternal cells?. *Pediatrics*, *119*(3), e724-e732.

Perru, O. (2006). Aux origines des recherches sur la symbiose vers 1868-1883. *Revue d'histoire des sciences*, *59*(1), 5-27.

Perru, O. (2007). De la société à la symbiose, une histoire des découvertes sur les associations dans le monde vivant, volume 2 : 1920-1970. J.Vrin

Perru, O. (2010). De la société à la symbiose, une histoire des découvertes sur les associations dans le monde vivant, volume 1 : 1860-1930. J.Vrin (2ème édition)

Peterson, D. A., Frank, D. N., Pace, N. R., & Gordon, J. I. (2008). Metagenomic approaches for defining the pathogenesis of inflammatory bowel diseases. *Cell host & microbe*, *3*(6), 417-427.

Picard, M. (2015). Mitochondrial synapses: intracellular communication and signal integration. *Trends in neurosciences*, *38*(8), 468-474.

Pinker, S. (2010). The cognitive niche: Coevolution of intelligence, sociality, and language. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *107*(Supplement 2), 8993-8999.

Pontarotti, G. (2016). Extended inheritance as reconstruction of extended organization: the paradigmatic case of symbiosis. *Lato Sensu: revue de la Société de philosophie des sciences*, *3*(1).

Pontes, D. S., Dantas, N., Scotti, L., Scotti, M. T., & Mendonca-Junior, F. J. B. (2018). Genetic Mechanisms of Antibiotic Resistance and the Role of Antibiotic Adjuvants. *Current topics in medicinal chemistry*.

Portier P. (1918). *Les symbiotes*. Masson Paris.

Postler, T. S., & Ghosh, S. (2017). Understanding the Holobiont: How Microbial Metabolites Affect Human Health and Shape the Immune System. *Cell Metabolism*.

Pradeu, T. (2009). Les limites du soi. Immunologie et identité biologique. Les Presses de l'Université de Montréal, Vrin.

Pradeu, T. (2010). What is an organism? An immunological answer. *History and philosophy of the life sciences*, 247-267.

Pradeu, T. (2016 a). Organisms or biological individuals? Combining physiological and evolutionary individuality. *Biology & Philosophy*, *31*(6), 797-817.

Pradeu, T. (2016 b). Mutualistic viruses and the heteronomy of life. Studies in history and philosophy of science part C: Studies in history and philosophy of biological and biomedical Sciences, 59, 80-88.

Pradeu, T., Jaeger, S., & Vivier, E. (2013). The speed of change: towards a discontinuity theory of immunity?. *Nature Reviews Immunology*, *13*(10), 764-769.

Pradeu, T., & Vivier, E. (2016). The discontinuity theory of immunity. *Science immunology*, *1*(1).

Prager, G., Hadamitzky, M., Engler, A., Doenlen, R., Wirth, T., Pacheco-López, G., ... & Engler, H. (2013). Amygdaloid signature of peripheral immune activation by bacterial lipopolysaccharide or staphylococcal enterotoxin B. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*, *8*(1), 42-50.

Prechtl, J., Kneip, C., Lockhart, P., Wenderoth, K., & Maier, U. G. (2004). Intracellular spheroid bodies of Rhopalodia gibba have nitrogen-fixing apparatus of cyanobacterial origin. *Molecular biology and evolution*, *21*(8), 1477-1481.

Provenza, F. D., Gregorini, P., & Carvalho, P. C. F. (2015). Synthesis: foraging decisions link plants, herbivores and human beings. *Animal Production Science*, *55*(3), 411-425.

Puleston, D. J., Villa, M., & Pearce, E. L. (2017). Ancillary Activity: Beyond Core Metabolism in Immune Cells. *Cell Metabolism*, *26*(1), 131-141.

Qin, J., Li, R., Raes, J., Arumugam, M., Burgdorf, K. S., Manichanh, C., ... & Mende, D. R. (2010). A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *nature*, *464*(7285), 59.

Queller, D. C., & Strassmann, J. E. (2009). Beyond society: the evolution of organismality. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, *364*(1533), 3143-3155.

Queller, D. C., & Strassmann, J. E. (2016). Problems of multi-species organisms: endosymbionts to holobionts. *Biology & Philosophy*, *31*(6), 855-873.

Quercia, S., Candela, M., Giuliani, C., Turroni, S., Luiselli, D., Rampelli, S., ... & Pirazzini, C. (2014). From lifetime to evolution: timescales of human gut microbiota adaptation. *Frontiers in microbiology*, *5*, 587.

Raichvarg D. (1987). Vers la compréhension des êtres infiniment petits- histoire du concept de microbe- in Giordan A. *Histoire de la biologie* tome1. Lavoisier.

Rapport de la consultation mixte d'experts FAO/OMS sur l'évaluation des propriétés sanitaires et nutritionnelles des probiotiques dans les aliments, y compris le lait en poudre contenant des bactéries lactiques vivantes. Argentine 2001. http://www.fao.org/3/a-y6398f.pdf

Raven, J. A., Beardall, J., Flynn, K. J., & Maberly, S. C. (2009). Phagotrophy in the origins of photosynthesis in eukaryotes and as a complementary mode of nutrition in phototrophs: relation to Darwin's insectivorous plants. *Journal of experimental botany*, *60*(14), 3975-3987.

Raven PH, Johnson GB Mason KA, Losos JB, Singer SR. (2017). *Biologie*. Traducteur Boucharmont J, Masson PL. 4e édition.

Rawls, J. F., Mahowald, M. A., Ley, R. E., & Gordon, J. I. (2006). Reciprocal gut microbiota transplants from zebrafish and mice to germ-free recipients reveal host habitat selection. *Cell*, *127*(2), 423-433.

Reeve, H. K., & Sherman, P. W. (1993). Adaptation and the goals of evolutionary research. *The Quarterly Review of Biology*, *68*(1), 1-32.

Reeve, H. K., & Sherman, P. W. (2001). Optimality and phylogeny: a critique of current thought. *Adaptationism and optimality*, 64-113.

Remigi, P., Zhu, J., Young, J. P. W., & Masson-Boivin, C. (2016). Symbiosis within symbiosis: evolving nitrogen-fixing legume symbionts. *Trends in microbiology*, *24*(1), 63-75.

Rescigno, M. (2015). Dendritic cell functions: Learning from microbial evasion strategies. In *Seminars in immunology*. Academic Press.

Rescigno, M., & Di Sabatino, A. (2009). Dendritic cells in intestinal homeostasis and disease. *The Journal of clinical investigation*, *119*(9), 2441-2450.

Richardson, L. A. (2017). Evolving as a holobiont. *PLoS biology*, *15*(2), e2002168.

Ridaura, V., & Belkaid, Y. (2015). Gut microbiota: the link to your second brain. *Cell*, *161*(2), 193-194.

Rodríguez, J. M., Murphy, K., Stanton, C., Ross, R. P., Kober, O. I., Juge, N., ... & Marchesi, J. R. (2015). The composition of the gut microbiota throughout life, with an emphasis on early life. *Microbial ecology in health and disease*, *26*(1), 26050.

Roepstorff, A. (2013). Interactively human: Sharing time, constructing materiality. *Behavioral and Brain Sciences*, *36*(3), 224-225.

Roeselers, G., Mittge, E. K., Stephens, W. Z., Parichy, D. M., Cavanaugh, C. M., Guillemin, K., & Rawls, J. F. (2011). Evidence for a core gut microbiota in the zebrafish. *The ISME journal*, *5*(10), 1595.

Rojo, A. I., McBean, G., Cindric, M., Egea, J., López, M. G., Rada, P., ... & Cuadrado, A. (2014). Redox control of microglial function: molecular mechanisms and functional significance. *Antioxidants & redox signaling*, *21*(12), 1766-1801.

Rolig, A. S., Mittge, E. K., Ganz, J., Troll, J. V., Melancon, E., Wiles, T. J., ... & Guillemin, K. (2017). The enteric nervous system promotes intestinal health by constraining microbiota composition. *PLoS biology*, *15*(2), e2000689.

Roossinck, M. J. (2011). The good viruses: viral mutualistic symbioses. *Nature Reviews Microbiology*, *9*(2), 99.

Rosenbaum, M., Knight, R., & Leibel, R. L. (2015). The gut microbiota in human energy homeostasis and obesity. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, *26*(9), 493-501.

Rosenberg, E., & Zilber-Rosenberg, I. (2011). Symbiosis and development: the hologenome concept. *Birth Defects Research Part C: Embryo Today: Reviews*, *93*(1), 56-66.

Rosenberg, E., & Zilber-Rosenberg, I. (2016). Microbes drive evolution of animals and plants: the hologenome concept. *MBio*, *7*(2), e01395-15.

Ross, S. A., & Davis, C. D. (2014). The emerging role of microRNAs and nutrition in modulating health and disease. *Annual review of nutrition*, *34*, 305-336.

Roth, J., & Zuber, C. (2017). Quality control of glycoprotein folding and ERAD: the role of N-glycan handling, EDEM1 and OS-9. *Histochemistry and Cell Biology*, 1-16.

Ruby, E. G. (2008). Symbiotic conversations are revealed under genetic interrogation. *Nature reviews. Microbiology*, *6*(10), 752.

Sachs, J. L., Mueller, U. G., Wilcox, T. P., & Bull, J. J. (2004). The evolution of cooperation. *The Quarterly Review of Biology*, *79*(2), 135-160.

Sachse, C. (2011). *Philosophie de la biologie: enjeux et perspectives*. PPUR Presses polytechniques. Chapitre 9, 95-108.

Sagan, L. (1967). On the origin of mitosing cells. *Journal of theoretical biology*, *14*(3), 225-IN6.

Saint-Georges-Chaumet, Y., & Edeas, M. (2016). Microbiota–mitochondria inter-talk: consequence for microbiota–host interaction. *Pathogens and disease*, *74*(1), ftv096.

Sampson, T. R., & Mazmanian, S. K. (2015). Control of brain development, function, and behavior by the microbiome. *Cell host & microbe*, *17*(5), 565-576.

Sanz, Y., Santacruz, A., & De Palma, G. (2008). Insights into the roles of gut microbes in obesity. *Interdisciplinary perspectives on infectious diseases*, *2008*.

Sapp J. (1994). Evolution by association. A history of symbiosis. Oxford University Press.

Sapp, J., Carrapiço, F., & Zolotonosov, M. (2002). Symbiogenesis: the hidden face of Constantin Merezhkowsky. *History and philosophy of the life sciences*, 413-440.

Sassone-Corsi, P. (2013). When metabolism and epigenetics converge. *Science*, *339*(6116), 148-150.

Savage, D. C. (1977). Microbial ecology of the gastrointestinal tract. *Annual Reviews in Microbiology*, *31*(1), 107-133.

Savignac, H. M., Kiely, B., Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2014). Bifidobacteria exert strain-specific effects on stress-related behavior and physiology in BALB/c mice. *Neurogastroenterology & Motility*, *26*(11), 1615-1627.

Scheuring, I., & Yu, D. W. (2012). How to assemble a beneficial microbiome in three easy steps. *Ecology letters*, *15*(11), 1300-1307.

Schleicher, T. R., & Nyholm, S. V. (2011). Characterizing the host and symbiont proteomes in the association between the Bobtail squid, Euprymna scolopes, and the bacterium, Vibrio fischeri. *PLoS One*, *6*(10), e25649.

Schnorr, S. L., Candela, M., Rampelli, S., Centanni, M., Consolandi, C., Basaglia, G., ... & Fiori, J. (2014). Gut microbiome of the Hadza hunter-gatherers. *Nature communications*, *5*, 3654.

Schnorr, S. L., Sankaranarayanan, K., Lewis, C. M., & Warinner, C. (2016). Insights into human evolution from ancient and contemporary microbiome studies. *Current Opinion in Genetics & Development*, *41*, 14-26.

Schönheit, P., Buckel, W., & Martin, W. F. (2016). On the origin of heterotrophy. *Trends in microbiology*, *24*(1), 12-25.

Schröder, K., & Bosch, T. C. (2016). The Origin of Mucosal Immunity: Lessons from the Holobiont Hydra. *mBio*, *7*(6), e01184-16.

Schwartzman, J. A., & Ruby, E. G. (2016). A conserved chemical dialog of mutualism: lessons from squid and vibrio. *Microbes and Infection*, *18*(1), 1-10.

Scott, K. M., & Cavanaugh, C. M. (2007). CO2 uptake and fixation by endosymbiotic chemoautotrophs from the bivalve Solemya velum. *Applied and environmental microbiology*, *73*(4), 1174-1179.

Sears, C. L. (2012). In celebration of Sydney M. Finegold, MD: bacteroides fragilis in the colon: the good & the bad. *Anaerobe*, *18*(2), 192-196.

Sela, D. A., & Mills, D. A. (2010). Nursing our microbiota: molecular linkages between bifidobacteria and milk oligosaccharides. *Trends in microbiology*, *18*(7), 298-307.

Selosse M. A. Joyard J. (2017), Symbiose et évolution : à l'origine de la cellule eucaryote, Encyclopédie de l'Environnement, [en ligne ISSN 2555-0950] url : http://www.encyclopedie-environnement.org/?p=784

Sender, R., Fuchs, S., & Milo, R. (2016). Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body. *PLoS biology*, *14*(8), e1002533.

Seoane, L. F., & Solé, R. (2017). Information theory, predictability, and the emergence of complex life. *Royal Society open science*, *5*(2), 172221.

Shakhar, K., & Shakhar, G. (2015). Why do we feel sick when infected—can altruism play a role?. *PLoS Biol*, *13*(10), e1002276.

Shalizi CR 1997. http://bactra.org/notebooks/claude-bernard.html

Shannon, C. (1948) "A Mathematical Theory of Communication", *Bell Systems Technical Journal*, 27: 279–423, 623–656.

Shapira, M. (2016). Gut microbiotas and host evolution: scaling up symbiosis. *Trends in ecology & evolution*, *31*(7), 539-549.

Shapiro, J. A. (2007). Bacteria are small but not stupid: cognition, natural genetic engineering and socio-bacteriology. *Studies in History and Philosophy of Science Part C: Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences*, *38*(4), 807-819.

Shapiro, H., Thaiss, C. A., Levy, M., & Elinav, E. (2014). The cross talk between microbiota and the immune system: metabolites take center stage. *Current opinion in immunology*, *30*, 54-62.

Sharma, U., & Rando, O. J. (2017). Metabolic inputs into the epigenome. *Cell Metabolism*, *25*(3), 544-558.

Shea, N. (2011). What's transmitted? Inherited information. *Biology & Philosophy*, *26*(2), 183-189.

Shea, N. (2013). Inherited representations are read in development. *The British journal for the philosophy of science*, *64*(1), 1-31.

Shea, N., Pen, I., & Uller, T. (2011). Three epigenetic information channels and their different roles in evolution. *Journal of evolutionary biology*, *24*(6), 1178-1187.

Shulzhenko, N., Morgun, A., Hsiao, W., Battle, M., Yao, M., Gavrilova, O., ... & Matzinger, P. (2011). Crosstalk between B lymphocytes, microbiota and the intestinal epithelium governs immunity versus metabolism in the gut. *Nature medicine*, *17*(12), 1585-1593.

Skillings, D. (2016). Holobionts and the ecology of organisms: Multi-species communities or integrated individuals?. *Biology & Philosophy*, *31*(6), 875-892.

Smith, H. F., Fisher, R. E., Everett, M. L., Thomas, A. D., Randal Bollinger, R., & Parker, W. (2009). Comparative anatomy and phylogenetic distribution of the mammalian cecal appendix. *Journal of evolutionary biology*, *22*(10), 1984-1999.

Smith, M. B., Kelly, C., & Alm, E. J. (2014). How to regulate faecal transplants. *Nature*, *506*(7488), 290-291.

Socransky, S. S., & Manganiello, S. D. (1971). The oral microbiota of man from birth to senility. *Journal of periodontology*, *42*(8), 485-496.

Somel, M., Liu, X., & Khaitovich, P. (2013). Human brain evolution: transcripts, metabolites and their regulators. *Nature Reviews Neuroscience*, *14*(2), 112-127.

Sommer, F., & Bäckhed, F. (2013). The gut microbiota—masters of host development and physiology. *Nature Reviews Microbiology*, *11*(4), 227.

Son, G., Kremer, M., & Hines, I. N. (2010). Contribution of gut bacteria to liver pathobiology. *Gastroenterology research and practice*, *2010*.

Soto-Tinoco, E., Guerrero-Vargas, N. N., & Buijs, R. M. (2016). Interaction between the hypothalamus and the immune system. *Experimental Physiology*,*101*(12), 1463-1471.

Sousa, F. L., Thiergart, T., Landan, G., Nelson-Sathi, S., Pereira, I. A., Allen, J. F., ... & Martin, W. F. (2013). Early bioenergetic evolution. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London B: Biological Sciences*, *368*(1622), 20130088.

Soverini, M., Rampelli, S., Turroni, S., Schnorr, S. L., Quercia, S., Castagnetti, A., ... & Candela, M. (2016). Variations in the post-weaning human gut metagenome profile as result of Bifidobacterium acquisition in the western microbiome. *Frontiers in Microbiology*, *7*.

Springer, S. A., & Gagneux, P. (2013). Glycan evolution in response to collaboration, conflict, and constraint. *Journal of Biological Chemistry*, *288*(10), 6904-6911.

Springer, S. A., & Gagneux, P. (2016). Glycomics: revealing the dynamic ecology and evolution of sugar molecules. *Journal of proteomics*, *135*, 90-100.

Srikanth, C. V., & McCormick, B. A. (2008). Interactions of the intestinal epithelium with the pathogen and the indigenous microbiota: a three-way crosstalk. *Interdisciplinary perspectives on infectious diseases*, *2008*.

Stagaman, K., Burns, A. R., Guillemin, K., & Bohannan, B. J. (2017). The role of adaptive immunity as an ecological filter on the gut microbiota in zebrafish. *The ISME Journal*.

Stahl, D. A., Flowers, J. J., Hullar, M., & Davidson, S. (2013). Structure and function of microbial communities. In *The Prokaryotes* (pp. 3-30). Springer Berlin Heidelberg.

Stainier, D. Y. (2005). No organ left behind: tales of gut development and evolution. *Science*, *307*(5717), 1902-1904.

Stallforth, P., Brock, D. A., Cantley, A. M., Tian, X., Queller, D. C., Strassmann, J. E., & Clardy, J. (2013). A bacterial symbiont is converted from an inedible producer of beneficial molecules into food by a single mutation in the gacA gene. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *110*(36), 14528-14533.

Stappenbeck, T. S., Hooper, L. V., & Gordon, J. I. (2002). Developmental regulation of intestinal angiogenesis by indigenous microbes via Paneth cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *99*(24), 15451-15455.

Sterelny, K. (2007). Social intelligence, human intelligence and niche construction. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London B: Biological Sciences*, *362*(1480), 719-730.

Sterelny, K. (2016). Adaptable individuals and innovative lineages. *Phil. Trans. R. Soc. B*, *371*(1690), 20150196.

Sterelny, K., Smith, K. C., & Dickison, M. (1996). The extended replicator. *Biology and Philosophy*, *11*(3), 377-403.

Stevens, C. E., & Hume, I. D. (1998). Contributions of microbes in vertebrate gastrointestinal tract to production and conservation of nutrients. *Physiological Reviews*, *78*(2), 393-427.

Stewart, J. (1992). Immunoglobulins did not arise in evolution to fight infection. *Immunol. Today*, *13*(10), 396.

Stienstra, R., Netea-Maier, R. T., Riksen, N. P., Joosten, L. A., & Netea, M. G. (2017). Specific and Complex Reprogramming of Cellular Metabolism in Myeloid Cells during Innate Immune Responses. *Cell Metabolism*, *26*(1), 142-156.

Stilling, R. M., Bordenstein, S. R., Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2014 a). Friends with social benefits: host-microbe interactions as a driver of brain evolution and development?. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, *4*, 147.

Stilling, R. M., Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2014 b). Microbial genes, brain & behaviour–epigenetic regulation of the gut–brain axis. *Genes, Brain and Behavior*, *13*(1), 69-86.

Stilling, R. M., Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2016). The brain's Geppetto—microbes as puppeteers of neural function and behaviour?. *Journal of neurovirology*, *22*(1), 14-21.

Stilling, R. M., Ryan, F. J., Hoban, A. E., Shanahan, F., Clarke, G., Claesson, M. J., ... & Cryan, J. F. (2015). Microbes & neurodevelopment–absence of microbiota during early life increases activity-related transcriptional pathways in the amygdala. *Brain, behavior, and immunity*, *50*, 209-220.

Stinson, L. F., Payne, M. S., & Keelan, J. A. (2016). Planting the seed: Origins, composition, and postnatal health significance of the fetal gastrointestinal microbiota. *Critical reviews in microbiology*, *43*(3), 352-369.

Stotz, K. (2010). Human nature and cognitive–developmental niche construction. *Phenomenology and the Cognitive Sciences*, *9*(4), 483-501.

Stotz, K., & Griffiths, P. E. (2016). Epigenetics: ambiguities and implications. *History and philosophy of the life sciences*, *38*(4), 22.

Stotz, K., & Griffiths, P. E. (2017). Genetic, epigenetic and exogenetic information. In Richard Joyce (ed.), *Routledge Handbook of Evolution and Philosophy*. London & New York: Routledge.

Strick, J. (1999). Evolution of microbiology as seen in the textbooks of Edwin O. Jordan and William H. Park. *The Yale journal of biology and medicine*, *72*(5), 321.

Succurro, A., & Ebenhöh, O. (2018). Review and perspective on mathematical modeling of microbial ecosystems. *Biochemical Society Transactions*, BST20170265.

Szathmáry, E. (2006). The origin of replicators and reproducers. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London B: Biological Sciences*, *361*(1474), 1761-1776.

Szathmáry, E., & Maynard Smith, J. M. (1997). From replicators to reproducers: the first major transitions leading to life. *Journal of theoretical biology*, *187*(4), 555-571.

Szerszynski, B (2016) Out of the Metazoic?:animals as a transitional form in planetary evolution. In: *Thinking about animals in the age of the anthropocene*. Lexington Books, Lexington, MA, 163–179. ISBN 9781498527965

Tauber, A. I. (2003). Metchnikoff and the phagocytosis theory. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, *4*(11), 897-901.

Tauber, A. I. (2008 a). Expanding immunology: Defensive versus ecological perspectives. *Perspectives in Biology and Medicine*, *51*(2), 270-284. (a)

Tauber, A. I. (2008 b). The Immune System and Its Ecology. *Philosophy of Science*, *75*(2), 224-245.

Tauber, A. I. (2015). Reconceiving autoimmunity: an overview. *Journal of theoretical biology*, *375*, 52-60.

Tauber, A. I. (2017). *Immunity: the evolution of an idea*. Oxford University Press.

Tauber, A. I., & Podolsky, S. H. (1994). Frank Macfarlane Burnet and the immune self. *Journal of the History of Biology*, *27*(3), 531-573.

Tay, T. L., Savage, J. C., Hui, C. W., Bisht, K., & Tremblay, M. È. (2016). Microglia across the lifespan: from origin to function in brain development, plasticity and cognition. *The Journal of physiology*.

Taylor, F. J. R. (1979). Symbionticism revisited: a discussion of the evolutionary impact of intracellular symbioses. In *Proc. R. Soc. Lond. B* (Vol. 204, No. 1155, pp. 267-286). The Royal Society.

Taylor, M. W., Radax, R., Steger, D., & Wagner, M. (2007). Sponge-associated microorganisms: evolution, ecology, and biotechnological potential. *Microbiology and molecular biology reviews*, *71*(2), 295-347.

Thaiss, C. A., Zmora, N., Levy, M., & Elinav, E. (2016). The microbiome and innate immunity. *Nature*, *535*(7610), 65-74.

Theiner, G., Allen, C., & Goldstone, R. L. (2010). Recognizing group cognition. *Cognitive Systems Research*, *11*(4), 378-395.

Thomas, F., Hehemann, J. H., Rebuffet, E., Czjzek, M., & Michel, G. (2011). Environmental and gut bacteroidetes: the food connection. *Frontiers in microbiology*, *2*.

Thornhill, R., & Fincher, C. L. (2014). The parasite-stress theory of sociality, the behavioral immune system, and human social and cognitive uniqueness.*Evolutionary Behavioral Sciences*, *8*(4), 257.

Tito, R. Y., Macmil, S., Wiley, G., Najar, F., Cleeland, L., Qu, C., ... & Reinhard, K. (2008). Phylotyping and functional analysis of two ancient human microbiomes. *PLoS One*, *3*(11), e3703.

Torday, J. S. (2015). Homeostasis as the Mechanism of Evolution. *Biology*, *4*(3), 573-590.

Torday, J. S., & Miller, W. B. (2016). Biologic relativity: Who is the observer and what is observed?. *Progress in biophysics and molecular biology*, *121*(1), 29-34.

Trinder, M., Daisley, B. A., Dube, J. S., & Reid, G. (2017). Drosophila melanogaster as a High-Throughput Model for Host–Microbiota Interactions. *Frontiers in microbiology*, *8*.

Turner, J. S. (2000). The extended organism: the physiology of animal-built structures. Harvard University Press.

Turner, J. S. (2004). Extended phenotypes and extended organisms. *Biology and Philosophy*, *19*(3), 327-352.

Turner, J. S. (2007). The Tinkerer's accomplice: how design emerges from life itself. Harvard University Press

Tytgat, H. L., & de Vos, W. M. (2016). Sugar Coating the Envelope: Glycoconjugates for Microbe–Host Crosstalk. *Trends in microbiology*, *24*(11), 853-861.

Vaarala, O., Atkinson, M. A., & Neu, J. (2008). The “perfect storm” for type 1 diabetes: the complex interplay between intestinal microbiota, gut permeability, and mucosal immunity. *Diabetes*, *57*(10), 2555-2562.

Vaishnava, S., Behrendt, C. L., Ismail, A. S., Eckmann, L., & Hooper, L. V. (2008). Paneth cells directly sense gut commensals and maintain homeostasis at the intestinal host-microbial interface. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *105*(52), 20858-20863.

Van Beneden, P. J. (1876). Animal Parasites and Messmates. 28+ 274 pp., 83 figs. *New York. D. Appleton & Co*.

Van Valen, L. M. (1989). Three paradigms of evolution. *Evolutionary theory*, *9*(2).

Varian, B. J., Poutahidis, T., DiBenedictis, B. T., Levkovich, T., Ibrahim, Y., Didyk, E., ... & Kolandaivelu, K. (2016). Microbial lysate upregulates host oxytocin. *Brain, Behavior, and Immunity*.

Vavre, F., & Kremer, N. (2014). Microbial impacts on insect evolutionary diversification: from patterns to mechanisms. *Current opinion in insect science*, *4*, 29-34.

Vaz, N. M., & Carvalho, C. R. (2015). On the origin of immunopathology. *Journal of theoretical biology*, *375*, 61-70.

Velázquez, O. C., Lederer, H. M., & Rombeau, J. L. (1996). Butyrate and the colonocyte. *Digestive diseases and sciences*, *41*(4), 727-739.

Verginelli, F., Aru, F., Battista, P., & Mariani-Costantini, R. (2009). Nutrigenetics in the light of human evolution. *Journal of nutrigenetics and nutrigenomics*, *2*(2), 91-102.

Vigneron, A., Masson, F., Vallier, A., Balmand, S., Rey, M., Vincent-Monégat, C., ... & Heddi, A. (2014). Insects recycle endosymbionts when the benefit is over. *Current Biology*, *24*(19), 2267-2273.

Vilhardt, F., Haslund-Vinding, J., Jaquet, V., & McBean, G. (2016). Microglia antioxidant systems and redox signalling. *British journal of pharmacology*.

Visser, J., Rozing, J., Sapone, A., Lammers, K., & Fasano, A. (2009). Tight junctions, intestinal permeability, and autoimmunity. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1165*(1), 195-205.

Vivier, E., Raulet, D. H., Moretta, A., Caligiuri, M. A., Zitvogel, L., Lanier, L. L., ... & Ugolini, S. (2011). Innate or adaptive immunity? The example of natural killer cells. *Science*, *331*(6013), 44-49.

Walker, J. A., Barlow, J. L., & McKenzie, A. N. (2013). Innate lymphoid cells—how did we miss them?. *Nature Reviews Immunology*, *13*(2), 75-87.

Wallace, D. C. (2010). Bioenergetics, the origins of complexity, and the ascent of man. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *107*(Supplement 2), 8947- 8953.

Wallin I. E (1927). *Symbionticism and the origin of species*. The Williams and Wilkins company, Baltimore.

Walter, J., & Ley, R. (2011). The human gut microbiome: ecology and recent evolutionary changes. *Annual review of microbiology*, *65*, 411-429.

Wang, D., Sun, B., Feng, M., Feng, H., Gong, W., Liu, Q., & Ge, S. (2015). Role of scavenger receptors in dendritic cell function. *Human immunology*, *76*(6), 442-446.

Wang, P., Yang, H. P., Tian, S., Wang, L., Wang, S. C., Zhang, F., & Wang, Y. F. (2015). Oxytocin-secreting system: A major part of the neuroendocrine center regulating immunologic activity. *Journal of neuroimmunology*, *289*, 152-161.

Watarai, M., Kim, S., Erdenebaatar, J., Makino, S. I., Horiuchi, M., Shirahata, T., ... & Katamine, S. (2003). Cellular prion protein promotes Brucella infection into macrophages. *Journal of Experimental Medicine*, *198*(1), 5-17.

Wei S. L., Young R. E.. 1989. Development of a symbiotic bacterial bioluminescence in a nearshore cephalopod, Euprymna scolopes. Mar Biol 103: 541–546.

Wein, T., Dagan, T., Fraune, S., Bosch, T. C., Reusch, T. B., & Hülter, N. F. (2018). Carrying Capacity and Colonization Dynamics of Curvibacter in the Hydra Host Habitat. *Frontiers in microbiology*, *9*, 443.

Weissenbach, J., & Sghir, A. (2016). Microbiotes et métagénomique. *médecine/sciences*, *32*(11), 937-943.

Wexler, A. G., & Goodman, A. L. (2017). An insider's perspective: Bacteroides as a window into the microbiome. *Nature microbiology*, *2*, 17026.

Wexler, H. M. (2007). Bacteroides: the good, the bad, and the nitty-gritty. *Clinical microbiology reviews*, *20*(4), 593-621.

Whiten, A., & Erdal, D. (2012). The human socio-cognitive niche and its evolutionary origins. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London B: Biological Sciences*, *367*(1599), 2119-2129.

Wilson, D. S., & Sober, E. (1989). Reviving the superorganism. *Journal of theoretical Biology*, *136*(3), 337-356.

Wilson, R. A. and Barker,M. "The Biological Notion of Individual", *The Stanford Encyclopedia of Philosophy* (Spring 2013 Edition), Edward N. Zalta (ed.), URL = <http://plato.stanford.edu/archives/spr2013/entries/biology-individual/>.

Witherington, D. C., & Lickliter, R. (2017). Transcending the Nature-Nurture Debate through Epigenetics: Are We There Yet?. *Human Development*, *60*(2-3), 65-68.

Woese, C. R. (2000). Interpreting the universal phylogenetic tree. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *97*(15), 8392-8396.

Woo, V., & Alenghat, T. (2017). Host–microbiota interactions: epigenomic regulation. *Current opinion in immunology*, *44*, 52-60.

Wright, L. (1973). Functions. *The Philosophical Review*, 139-168.

Wynn, T., Overmann, K. A., & Coolidge, F. L. (2016). The false dichotomy: a refutation of the Neandertal indistinguishability claim. *Journal of Anthropological Sciences*, *94*, 1-22.

Xavier, J. B., & Foster, K. R. (2007). Cooperation and conflict in microbial biofilms. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *104*(3), 876-881.

Xu, J., & Gordon, J. I. (2003). Honor thy symbionts. Proceedings of the National Academy of Sciences, 100(18), 10452-10459.

Xu, J., Bjursell, M. K., Himrod, J., Deng, S., Carmichael, L. K., Chiang, H. C., ... & Gordon, J. I. (2003). A genomic view of the human-Bacteroides thetaiotaomicron symbiosis. *Science*, *299*(5615), 2074-2076.

Yang, D., Oyaizu, Y., Oyaizu, H., Olsen, G. J., & Woese, C. R. (1985). Mitochondrial origins. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *82*(13), 4443-4447.

Yel, L. (2010). Selective IgA deficiency. *Journal of clinical immunology*, *30*(1), 10-16.

Yiu, J. H., Dorweiler, B., & Woo, C. W. (2017). Interaction between gut microbiota and toll-like receptor: from immunity to metabolism. *Journal of Molecular Medicine*, *95*(1), 13-20.

Yuan, L., Liu, S., Bai, X., Gao, Y., Liu, G., Wang, X., ... & Wang, Z. (2016). Oxytocin inhibits lipopolysaccharide-induced inflammation in microglial cells and attenuates microglial activation in lipopolysaccharide-treated mice. *Journal of neuroinflammation*, *13*(1), 77.

Zachar, I., & Szathmáry, E. (2017). Breath-giving cooperation: critical review of origin of mitochondria hypotheses. *Biology direct*, *12*(1), 19.

Zeng, Q., Sukumaran, J., Wu, S., & Rodrigo, A. (2015). Neutral models of microbiome evolution. *PLoS computational biology*, *11*(7), e1004365.

Zhang, F., Berg, M., Dierking, K., Félix, M. A., Shapira, M., Samuel, B. S., & Schulenburg, H. (2017). Caenorhabditis elegans as a model for microbiome research. *Frontiers in microbiology*, *8*.

Zientz, E., Dandekar, T., & Gross, R. (2004). Metabolic interdependence of obligate intracellular bacteria and their insect hosts. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, *68*(4), 745-770.

Zilber-Rosenberg, I., & Rosenberg, E. (2008). Role of microorganisms in the evolution of animals and plants: the hologenome theory of evolution. *FEMS microbiology reviews*, *32*(5), 723-735.

Zivkovic, A. M., German, J. B., Lebrilla, C. B., & Mills, D. A. (2011). Human milk glycobiome and its impact on the infant gastrointestinal microbiota. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *108*(Supplement 1), 4653-4658.

Zug, R., & Hammerstein, P. (2015). Wolbachia and the insect immune system: what reactive oxygen species can tell us about the mechanisms of Wolbachia–host interactions. *Frontiers in microbiology*, *6*.

Index des tableaux

TABLEAU 1 RÉCAPITULATIF DES MODÈLES SYMBIOTIQUES 80

Table des matières

Introduction générale 11

PARTIE I - DÉFINIR LA SYMBIOSE 35

CHAPITRE 1 - LOCALISER LA SYMBIOSE 37

1. 1. LES BACTÉRIES COLLABORENT AVEC TOUTES LES ENTITÉS BIOLOGIQUES 38

1. 1. 1. Les prions 38

1. 1. 2. Les plasmides 38

1. 1. 3. Les virus 39

1. 1. 4. Les procaryotes 40

1. 1. 5. Les eucaryotes 41

1. 1. 5. 1. Les protistes 41

1. 1. 5. 2. Les champignons 42

1. 1. 5. 3. Les plantes 43

1. 1. 5. 4. Le règne animal 44

1. 1. 5. 4. 1. Les invertébrés marins 44

1. 1. 5. 4. 2. Les invertébrés terrestres 46

1. 1. 5. 4. 3. Les vertébrés 48

1. 1. 5. 4. 4. Les mammifères 49

1. 2. CARACTÉRISTIQUES DU MICROBIOTE DIGESTIF HUMAIN 50

1. 2. 1. Composition du microbiote chez l'adulte sain 51

1. 2. 2. Acquisition du microbiote 52

1. 2. 3. Evolution du microbiote 54

1. 2. 3. 1. Evolution à l'échelle de l'individu 54

1. 2. 3. 2. Evolution à l'échelle de l'humanité 55

1. 3. CONSÉQUENCE : MULTIPLICITÉ DÉNOMINATIVE ET CONCEPTUELLE 56

CHAPITRE 2 - MODÉLISER LA RELATION SYMBIOTIQUE 65

2. 1. QU'EST CE QU'UN ORGANISME MODÈLE ? 66

2. 1. 1. Pourquoi modéliser : but épistémique 66

2. 1. 2. Comment modéliser : standardisation, infrastructure et communauté 68

2. 2. SYSTÈME MODÈLE DE SYMBIOSE 69

2. 2. 1. Comment naît un système modèle de symbiose ? 71

2. 2. 1. 1. La symbiose *Euprymna scolopes – Vibrio fischeri* 71

2. 2. 1. 2. Modèle d'endosymbiose : le *Sitophilus oryzae* 72
2. 2. 2. Modèle de bactérie symbiotique : *Bacteroides thetaiotaomicron* 73
2. 3. MODÈLES « CLASSIQUES » DÉTOURNÉS POUR L'ÉTUDE DE LA SYMBIOSE 74
2. 3. 1. Symbiose *Rhizobium* – légumineuses 74
2. 3. 2. Le *Cænorhabditis elegans* 75
2. 3. 3. La *Drosophila melanogaster* 75
2. 3. 4. *Hydra* 76
2. 3. 5. Le poisson zèbre : *Danio rerio* 77
2. 3. 6. La souris : *Mus musculus* 78
2. 3. 7. Limites des modèles « classiques » de symbiose 81
2. 4. LA SPÉCIFICITÉ HUMAINE 83
2. 5. NOUVELLES PISTES DE MODÉLISATION SYMBIOTIQUE 85
2. 5. 1. Modèle neutre 85
2. 5. 2. Modèle multicouche 86
2. 5. 3. Holobionte et environnement naturel 86
2. 5. 4. Modèles en évo-dévo 87
2. 5. 5. Modélisation métabolique des communautés microbiennes 88
CHAPITRE 3 - CARACTÉRISER LA RELATION SYMBIOTIQUE : SYMBIOSE NUTRITIONNELLE 93
3. 1. LA COOPÉRATION MÉTABOLIQUE : SOLUTION ÉVOLUTIONNAIRE 94
3. 1. 1. Le métabolisme syntrophique à l'origine de l'émergence des eucaryotes 94
3. 1. 2. La nutrition : moteur d'évolution 99
3. 1. 3. Développement intestinal : une conséquence évolutionnaire 102
3. 1. 3. 1. L'évolution trophique à l'origine de l'intestin 102
3. 1. 3. 2. Symbiose nutritionnelle moteur de l'évolution développementale de l'intestin 104
3. 2. SYMBIOSE DIGESTIVE CHEZ L'HUMAIN : COMPLEXITÉ INTERACTIONNELLE 107
3. 2. 1. Complexité fonctionnelle de la muqueuse intestinale 107
3. 2. 2. Interaction métabolique 108
3. 2. 3. Interaction trophique 109
3. 2. 4. Interaction défensive: effet barrière 109
3. 2. 5. Interaction neuroendocrine 110
3. 2. 6. Interaction immunitaire 111

PARTIE II - SYMBIOSE OBLIGATOIRE 115

CHAPITRE 1 - LE MICROBIOTE EST-IL UN ORGANE ? 117
1. 1. LE MICROBIOTE ENTRE « FABRICATION » ET FONCTIONNALITÉ 118
1. 1. 1. Le microbiote assure une fonction au sein de l'organisme hôte 118

1. 1. 1. 1. La fonction du microbiote est un effet sélectionné 119
1. 1. 1. 2. La fonction du microbiote est une fonction systémique 120
1. 1. 2. Le microbiote est un outil acquis de manière évolutionnaire 121
1. 2. ORGANE SANS STRUCTURE ANATOMIQUE ? 123
1. 2. 1. Remise en question de la primauté anatomique 123
1. 2. 2. Structure métabolique de l'organe et intégration fonctionnelle 127
1. 3. ORGANISME ÉTENDU 130
CHAPITRE 2 - MICROBIOTE ORGANE D'HOMÉOSTASIE 141
2. 1. TOUTE SYMBIOSE EST-ELLE OBLIGATOIRE ? 141
2. 2. COLLABORATION MÉTABOLIQUE : MÉCANISMES HIÉRARCHISÉS 146
2. 2. 1. Modulation métabolique du fonctionnement des cellules intestinales 146
2. 2. 2. Mitochondrie : au cœur de l'interaction métabolique symbiotique 147
2. 2. 3. Oxydoréduction : mécanisme de l'interaction métabolique 149
2. 3. SOLUTION ÉVOLUTIONNAIRE 150
2. 3. 1. Passage de la prédation-parasitisme à la coopération mutualiste 150
2. 3. 2. De l'évolution fonctionnelle à l'évolution développementale 152
2. 4. SYMBIOSE : MOTEUR D'ÉVOLUTION 153
2. 4. 1. Homéostasie : stabilité dynamique et évolutionnaire 153
2. 4. 2. Métabolisme : utilisation informée de l'énergie environnementale 154
2. 5. LA BACTÉRIE SYMBIOTIQUE : TRANSMISSION D'UN SAVOIR-FAIRE 156
2. 5. 1. La bactérie : archive métabolique 156
2. 5. 2. Agentivité bactérienne 158
2. 5. 3. Les bactéries symbiotiques : agents d'homéostasie 159
2. 6. MÉTABOLISME SYMBIOTIQUE ET EXPLICATION BIOLOGIQUE 161
2. 6. 1. Paradigme énergétique de Van Valen et explication évolutionnaire 163
2. 6. 2. Résoudre la contingence par la cybernétique 164
2. 6. 3. Résoudre la contingence par l'ouverture du système métabolique 165
2. 6. 4. Causalité circulaire et liaison de l'homéostasie à l'information 165
CHAPITRE 3 - EVOLUTION DU SYSTÈME SYMBIOTIQUE 171
3. 1. EPIGÉNÉTIQUE ET PROGRAMMATION MÉTABOLIQUE 171
3. 2. LA TRANSMISSION SYMBIOTIQUE : UNE REPRODUCTION HYBRIDE 176
3. 2. 1. Transmission différée des lignées 176
3. 2. 2. La reproduction hybride : une reconstitution du système symbiotique 178
3. 3. L'INTERACTION SYMBIOTIQUE : UNE STRUCTURATION RÉCIPROQUE 182
3. 4. HÉRITABILITÉ ÉTENDUE : PROBLÈME DE NIVEAU DE SÉLECTION ET D'UNITÉ D'ÉVOLUTION 187
3. 5. HOLOBIONTE ET HOLOGÉNOME 192

3. 5. 1. Transmission de l'holobionte : les partenaires ou l'association ? 193
3. 5. 2. Les individualités problématiques de l'holobionte 197
3. 5. 2. 1. Individu physiologique : organismalité variable 199
3. 5. 2. 2. Individu évolutionnaire : entre tout fonctionnel et lignées hétérogènes 200

PARTIE III - STRUCTURATION RÉCIPROQUE 207

CHAPITRE 1 - IMMUNITÉ SYMBIOTIQUE 209
1. 1. IMMUNITÉ ET NUTRITION : UNE ORIGINE COMMUNE 211
1. 1. 1. Immuno-métabolisme 211
1. 1. 2. Nutrition ou immunologie : Burnet avant-gardiste ? 215
1. 1. 3. Immunité : une digestion particulière 217
1. 1. 3. 1. Evolution comparée : l'immunité a une origine digestive 217
1. 1. 3. 1. 1. Protozoaires : origine phagocytaire de l'immunité 217
1. 1. 3. 1. 2. Multicellularité : contrôle des résidents bactériens 219
1. 1. 3. 2. Intestin : spécialisation fonctionnelle 221
1. 2. TOLÉRANCE INTESTINALE : MÉCANISMES ET EXPLICATIONS ÉVOLUTIONNAIRES 224
1. 2. 1. Mécanismes moléculaires : expression différenciée des récepteurs 225
1. 2. 2. Mécanismes cellulaires : activation contrôlée 228
1. 2. 2. 1. Les cellules dendritiques : initiation de l'action tolérogène 228
1. 2. 2. 2. Les cellules NK (Natural Killer) : complément de l'action tolérogène 229
1. 2. 2. 3. Les lymphocytes T régulateurs : accomplissement de l'action tolérogène 230
1. 2. 3. Mécanismes épigénétiques : programmation tolérogène 231
1. 2. 4. Enseignement immunitaire transmissible 234
1. 3. L'IMMUNITÉ SYMBIOTIQUE 237
1. 3. 1. L'immunité n'est pas une défense de l'hôte 237
1. 3. 2. La tolérance immunologique n'est pas une intégration 239
1. 3. 3. L'immunité est un compromis 243
1. 4. SOI, NON-SOI ET MICROBIOTE BACTÉRIEN 246
1. 5. IMMUNITÉ : APPROCHE COGNITIVE 250
CHAPITRE 2 - MICROBIOTE ET COGNITION 257
2. 1. L'INFORMATION ENVIRONNEMENTALE EST TRANSMISE PAR VOIE MÉTABOLIQUE AUX STRUCTURES NEUROLOGIQUES 258
2. 2. L'INTESTIN : UN ORGANE DE SENS 260
2. 2. 1. Microbiote et circuit métabolique 262
2. 2. 1. 1. Interférence dans le circuit informatif métabolique 262
2. 2. 1. 2. Epigénétique nutritionnelle : structuration développementale 264

2. 2. 2. Microbiote et circuit immunitaire ... 266
2. 2. 2. 1. Interférence dans le circuit informatif immunitaire ... 266
2. 2. 2. 1. 1. Interférence fonctionnelle par immunomodulation neuroendocrine ... 266
2. 2. 2. 1. 2. Interférence développementale par régulation des macrophages ... 267
2. 2. 2. 2. Conséquences évolutionnaires : immunité comportementale ... 269
2. 2. 2. 2. 1. Comportement malade : réponse neurologique à l'infection ... 269
2. 2. 2. 2. 2. La symbiose module le circuit sérotoninergique ... 270
2. 2. 2. 2. 3. La symbiose contrôle le circuit ocytocinergique hypothalamique ... 271
2. 2. 2. 2. 4. Immunité comportementale ... 273
2. 3. EVOLUTION COGNITIVE ... 277
2. 3. 1. Cerveau social versus hypothèse du stress parasitaire ... 277
2. 3. 2. Notre proposition : relier la cognition à la symbiose ... 280
2. 3. 2. 1. Cognition et structuration neurologique ... 280
2. 3. 2. 2. Evolution cognitive : une rencontre métabolique, diététique et microbiotique ... 283
2. 3. 3. Socialité : stratégie évolutionnaire et coévolutionnaire ... 285
2. 3. 3. 1. La socialité nait de la coopération ... 285
2. 3. 3. 2. La socialité résulte de la coadaptation symbiotique ... 287
2. 4. COGNITION ÉTENDUE ET NICHE COGNITIVE ... 290
2. 4. 1. La symbiose : une cognition étendue ... 290
2. 4. 2. De l'information biologique à l'artefact cognitif ... 292
2. 4. 3. Structuration : construction de niche cognitive ... 293
CHAPITRE 3 - INFORMATION SYMBIOTIQUE ... 299
3. 1. QU'EST CE QUE L'INFORMATION BIOLOGIQUE ? ... 300
3. 1. 1. Ontologie de l'information ... 300
3. 1. 2. Communication de l'information : du code à la signification ... 301
3. 2. LES BACTÉRIES AGENTS DE TRADUCTION DE L'INFORMATION BIOLOGIQUE ... 305
3. 2. 1. Bactéries symbiotiques : machines devinantes ? ... 305
3. 2. 2. Information environnementale : traduction métabolique ... 310
3. 2. 3. Glycome : code traduisible par la symbiose ... 312
3. 3. LA SYMBIOSE : UN ÉCHANGE DE SAVOIR-FAIRE ADAPTATIF ... 316
3. 3. 1. Reconstruction du terrain métabolique ... 316
3. 3. 2. Transmission fonctionnelle : « transfert latéral d'adaptation » ... 318
3. 3. 3. La symbiose : coopération informationnelle adaptative ... 320
3. 4. INTERACTION INFORMATIONNELLE ET STRUCTURATION DÉVELOPPEMENTALE ... 323
3. 4. 1. Information héritée / Information adaptative : dichotomie obsolète ... 323
3. 4. 2. La symbiose : une interaction des informations environnementales et génétiques ... 325

3. 4. 3. Cognition et résolution de problèmes 327
3. 4. 4. Evolution organisationnelle 329
3. 5. NOTRE PROPOSITION : HOLOBIONTE : ORGANISME INFORMATIONNEL 331
3. 5. 1. Définition 331
3. 5. 2. Evolution de l'organisme informationnel 333
Conclusion générale 339
Annexe 347
Bibliographie 357
Index des tableaux 395
Table des matières 397

La relation symbiotique
L'ubiquité de la symbiose bactérienne, et sa présence à tous les niveaux de l'organisation biologique, bouleverse toute la science du vivant. Aujourd'hui, malgré le profond renouvellement de la biologie, de la médecine et de la philosophie de la biologie, il manque une approche de la relation symbiotique même, de son établissement et de son évolution. Au cours de ce travail, nous montrons que l'ubiquité de la symbiose et sa diversité rendent difficile la détermination d'un modèle particulier pour répondre à toute la complexité de la relation. Pour pallier cette difficulté, nous proposons de suivre un caractère particulier : le métabolisme syntrophique, solution évolutionnaire commune à toutes les symbioses et l'utilisons comme base de l'analyse. Par une approche évolutionnaire des mécanismes moléculaires et cellulaires, nous démontrons le caractère obligatoire de toute symbiose en établissant la dépendance des partenaires les uns aux autres. Le microbiote, formé des communautés bactériennes symbiotiques, est un organe évolutionnaire intégré fonctionnellement à l'organisme hôte. Les bactéries symbiotiques sont des agents d'homéostasie qui permettent aux organismes hôtes de s'adapter aux fluctuations des conditions environnementales. Cette fonction homéostatique est à l'origine d'une structuration réciproque entre les partenaires symbiotiques, donnant lieu à un holobionte avec une reproduction hybride et une héritabilité étendue. En analysant la symbiose intestinale bactérienne chez l'humain, nous établissons l'interaction codéveloppementale et coévolutionnaire des partenaires, et démontrons l'extension de la structuration réciproque métabolique vers une structuration cognitive qui passe par les systèmes immunitaire et neurologique chez les organismes supérieurs. En démontrant l'intrication du métabolisme avec l'information nous proposons une perspective informationnelle de la symbiose. L'échange d'informations significatives entre l'hôte et son microbiote définit l'organisation informationnelle de l'holobionte.

Mots clés : symbiose, philosophie, holobionte, métabolisme, structuration, développement, immunité, cognition, information, microbiote

Symbiotic relation
The pervasiveness of bacterial symbiosis and its omnipresence at every level of the biological organization deeply trouble life sciences. Today, despite biological, medical and philosophical renewal, a relational perspective analyzing the symbiotic relation, and the establishment and evolution of symbiosis is still lacking. In this work, we reveal difficulties to adopt an appropriate symbiosis model covering the complexity of the diverse and ubiquitous relation, and we propose to analyze the syntrophic metabolism as a common feature to all symbiosis. We apply an evolutionary approach to study molecular and cellular mechanisms, and we demonstrate the reciprocal dependency of symbiotic partners determining an obligatory symbiosis. The microbiota composed of symbiotic bacterial communities is an evolutionary homeostatic organ, functionally integrated in its host organism. Symbiotic bacteria are homeostatic agents that allow host organisms to adapt to fluctuations in environmental conditions. This homeostatic function enables the reciprocal scaffolding between symbiotic partners, resulting in a holobiont characterized by a hybrid reproduction and an extended inheritance. The analysis of bacterial symbiosis in human gut demonstrates the partner's coevolutionary and codevelopmental interaction and determines the extension of the reciprocal metabolic scaffolding to a cognitive scaffolding based on immune and neurological systems in higher organisms. We demonstrate the entanglement of metabolism and information, and propose an informational perspective to define the symbiosis. This establishes an informational organization of the holobiont through the exchange of significant information between the host and its microbiota.

Keywords: symbiosis, microbiota, holobionte, metabolism, scaffolding, development immunity, cognition, information, philosophy