

Métaprogramme HOLOFLUX

“Holobiontes et flux microbiens au sein des systèmes agri-alimentaires”

Extrait du document directeur modifié en 2025

Préambule

Le terme holobionte (du grec holos, “tout”, et bios, “vie”) correspond à une entité vivante constituée d’un organisme hôte (plante, animal ou homme) et de la cohorte de microorganismes qui lui est étroitement associée : le microbiote, constitué de bactéries, virus, archées, protistes et champignons microscopiques qui font incontestablement partie du fonctionnement optimal de l’ensemble.

La finalité de ce métaprogramme (MP) est d’étudier la constitution, le fonctionnement et la résilience des holobiontes, pour comprendre leur rôle au sein de systèmes alimentaires sains et durables et aller vers leur pilotage. L’ensemble de la chaîne alimentaire sera couvert, de la production des aliments (culture, récolte, transformation, conservation) jusqu’à leur distribution, leur consommation et la gestion des déchets et coproduits. Ces thématiques sont au cœur des compétences du futur institut qui est particulièrement bien placé pour mener à bien ces études de façon intégrée via des approches systèmes.

1. ENJEUX

1.1. Enjeux sociétaux

Les systèmes agri-alimentaires jouent un rôle prépondérant dans de nombreux secteurs de l’économie, de la santé et de l’environnement. Face à une demande mondiale en perpétuelle augmentation, ces systèmes doivent répondre à de multiples enjeux de santé, de bien-être et de développement durable. L’évolution des comportements alimentaires, l’émergence de nouveaux modes de production et de nouveaux produits, ainsi que la forte augmentation des maladies chroniques (maladies métaboliques, allergies et intolérances, etc.) posent la question de l’aliment comme vecteur de santé et de bien-être. Ainsi, la formule “nous sommes ce que nous mangeons” trouve un écho grandissant dans la société comme en témoignent le boom des produits bio, la méfiance grandissante des consommateurs vis-à-vis des produits transformés, et l’adoption d’aliments jugés plus sains et de meilleure qualité nutritionnelle.

De la fourche à la fourchette, les systèmes agri-alimentaires forment un réseau complexe qui inclue une grande diversité d’holobiontes (plantes potagères, grandes cultures, arbres fruitiers, animaux d’élevage, producteur, agriculteur, consommateur,...) et d’écosystèmes (élevages, fromageries, champs,...). Cet ensemble de communautés microbiennes est perméable et dynamique, sous l’action des flux microbiens les traversant. Pour répondre aux attentes sociétales mentionnées ci-dessus, le MP prendra en compte à la fois l’étude des holobiontes et celle des flux microbiens au sein des systèmes agri-alimentaires, jusqu’au pilotage des microorganismes au sein de ces systèmes. Il s’intéressera tout particulièrement aux enjeux d’alimentation durable (performance et efficacité du système alimentaire, circuits courts, réduction des gaz à effet de serre, maintien de la biodiversité, etc.) et de préservation de la santé des plantes, animale et humaine (réduction des intrants, antibiotiques, pesticides, utilisation des microbiotes pour lutter contre les pathogènes, etc.).

1.2. Enjeux scientifiques

Le concept d’holobionte a conduit à un changement de paradigme où les phénotypes individuels résultent de l’expression combinée des génomes de l’hôte et des microbes associés (c’est ce qu’on appelle le phénotype étendu). De nombreuses fonctions, telles que le développement, la nutrition, la physiologie et la santé des organismes, sont influencées par les interactions microbiotes-hôtes, mais les mécanismes impliqués restent peu connus à ce jour.

Les holobiontes sont des systèmes ouverts et les couples microbiote-hôte sont soumis à l’influence de facteurs biotiques et abiotiques susceptibles de modifier le produit de l’association entre les deux partenaires. Les récentes avancées technologiques et scientifiques permettent d’accéder à la composition des microbiotes, voire à l’ensemble des génomes des holobiontes.

Mais au-delà, la compréhension et la prédiction des fonctions des microbiotes au sein des holobiontes, des relations d'interdépendance entre microbiotes et hôtes (plante, animal, homme), et du rôle des flux de microorganismes entre les holobiontes, relèvent d'un enjeu scientifique important, du fait de la complexité de ces systèmes. Ceci est d'autant plus vrai pour les systèmes agri-alimentaires qui comprennent un ensemble d'activités en lien avec la production végétale et animale, la transformation, la gestion des coproduits et des déchets, la distribution, la préparation et la consommation d'aliments. Chacun de ces maillons est constitué d'une diversité d'holobiontes qui interagissent dans l'espace et le temps, tous étant reliés par les flux microbiens. Ces flux microbiens, leurs impacts sur les holobiontes et leurs conséquences (sécurité sanitaire, antibiorésistance, conservation des aliments, pertes et gaspillage) restent peu étudiés de façon transversale. De même, l'impact des changements environnementaux et des pratiques agricoles et agroalimentaires sur ces équilibres est peu connu.

Enfin et de façon simplifiée, les interactions hôte-microbiote sont influencées par trois acteurs : le microbiote, l'hôte et l'environnement (Figure 1). Chacun de ces trois niveaux offre des possibilités d'intervention et de pilotage de ces écosystèmes.

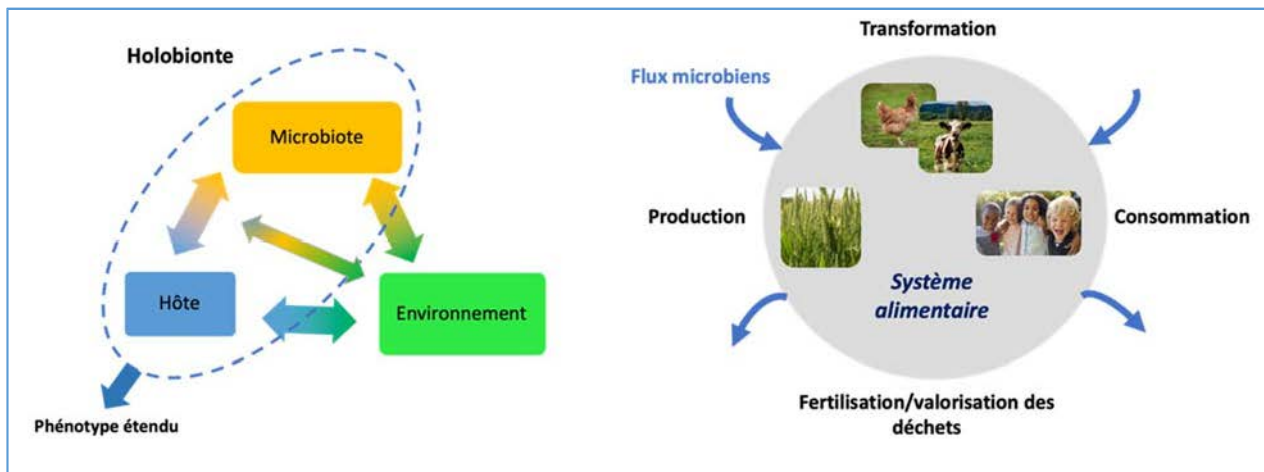


Figure 1 : A. Holobiontes et interactions microbiote-hôte-environnement ; B. Flux microbiens et holobiontes dans un système alimentaire.

1.3. Enjeux d'interdisciplinarité

Le MP Holoflux mobilisera des connaissances et des outils issus des mathématiques, de la biologie notamment de l'écologie mais aussi de la génétique, la microbiologie, la nutrition, la physiologie, la santé (plantes, animaux, humains) et des sciences humaines et sociales (SHS). Il conduira à revisiter et probablement à développer de nouveaux cadres conceptuels à la fois pour les holobiontes, les flux au sein du système agri-alimentaire et les interactions entre eux. Il bénéficiera des acquis du MP Métaomiques et écosystèmes microbiens (MEM) qui a permis des avancées méthodologiques importantes dans le domaine des écosystèmes microbiens ainsi qu'un partage des approches métagénomiques, une ouverture à l'écologie microbienne, l'intégration des mathématiques et de la biologie et de nombreuses collaborations interdisciplinaires.

Ces connaissances et cette culture partagées serviront de socle pour aborder des questions scientifiques majeures concernant le fonctionnement, la dynamique et l'ingénierie des microbiotes, et des microbiotes en interaction avec l'hôte. L'étude intégrée des holobiontes et l'approche holistique du système agri-alimentaire (intégrant microbiologie, biologie de l'hôte, agronomie, SHS et génie des procédés), développées dans le MP Holoflux, représentent de nouveaux défis et fronts de science pour l'institut.

2. PROGRAMME

2.1. Objectifs et défis scientifiques interdisciplinaires

L'objectif général de ce MP est d'offrir une meilleure compréhension du fonctionnement des holobiontes et de leurs interactions avec l'environnement, dans des contextes agronomiques variés et en prenant en compte les finalités/enjeux d'alimentation et de préservation de la santé. Il s'agit d'obtenir une meilleure connaissance des interactions entre microbiotes et hôtes (plante, animal, homme), des flux de microorganismes entre les holobiontes et dans l'ensemble du système agri-alimentaire dans le but de pouvoir les maîtriser et les utiliser comme leviers à des fins de performance et durabilité.

Les questions scientifiques seront centrées sur la compréhension et la prédiction du rôle et du fonctionnement i) des holobiontes végétaux, animaux et humains, ii) des flux microbiens au sein du système agri-alimentaire dans différents contextes de production, ainsi que sur leur pilotage. Le MP aura à relever plusieurs défis :

- Analyser les mécanismes d'assemblage et d'interactions entre microbiotes et hôtes afin de développer la connaissance des mécanismes impliqués (bases génétiques, moléculaires et métaboliques) et dialogues nécessaires au fonctionnement des holobiontes.
- Analyser, sur certains systèmes modèles, les microbiomes et les flux pour identifier les moyens d'améliorer les performances et la durabilité du système. Il s'agit de comprendre comment s'établit un microbiote et de caractériser sa dynamique d'évolution et d'adaptation à des modifications environnementales (variations climatiques, changement des pratiques, diminution des intrants, etc.).
- Connaître et maîtriser/piloter les flux microbiens au sein du système agri-alimentaire entre holobiontes en prenant en compte l'impact des microbiomes environnementaux. Nous chercherons à identifier i) les étapes critiques à optimiser au sein du système considéré et ii) des biomarqueurs et des leviers capables de moduler les équilibres microbiens. Une approche holistique (analyse coûts-bénéfices) permettra d'évaluer l'impact sur la durabilité et la santé.

Pour répondre à ces défis, il sera important d'intégrer la génétique et la physiologie de l'hôte avec le fonctionnement des microbiotes. Le développement de méthodes d'analyse et d'intégration de données hétérogènes de grandes dimensions (omiques, phénotypes, différents biotopes) et d'approches de modélisation mathématique dédiées à l'étude d'interactions complexes, des équilibres microbiote-microbiote et microbiote-hôte, représente également de vrais enjeux. Les approches de modélisation permettront d'obtenir une vision holistique de ces interactions et donneront des pistes de prédiction de dérèglement des interactions hôte/microbiote. La prise en compte, via la modélisation, de la dynamique des microbiotes, de la dispersion et de la sélection des communautés microbiennes le long des filières agri-alimentaires permettra d'identifier les services auxquels peuvent contribuer les microbiotes. Le socle de connaissances ainsi généré est essentiel au développement de filières alimentaires plus durables. De même, la maîtrise et le pilotage des flux microbiens et la prévision de leur impact s'insèrent dans une démarche de biologie prédictive, fortement associée à la modélisation des systèmes étudiés et constitue un front de sciences pour le MP Holoflux.

2.2. Grands axes de programmation

Axe 1 : Mécanismes d'assemblage et d'interaction au sein des holobiontes

Cet axe est focalisé sur l'étude des holobiontes qu'ils soient végétaux (plantes, arbres), animaux (insectes, ravageurs, animaux de rente) ou humains. Les questions adressées sont communes aux différents holobiontes qui présentent, en termes d'étude scientifique, des avantages et limites différents et de ce fait une certaine complémentarité.

Sous-axe 1.1. Déterminants de l'assemblage de l'holobionte

Au sein d'un réservoir de diversité (par exemple le sol pour la plante, l'aliment pour les animaux et l'homme), un hôte va établir des interactions avec certaines composantes du microbiote présent. Un enjeu important est de comprendre les processus aboutissant à la sélection du microbiote associé à l'hôte à partir de l'environnement et sa transmission à la descendance. Caractériser ce processus de recrutement requiert de mieux définir les règles d'assemblage des microbiotes, la hiérarchisation des facteurs environnementaux impliqués dans l'équilibre hôte-microbiote, la dynamique spatiotemporelle et la robustesse des interactions dans des environnements variés. Il convient aussi de mieux définir la fraction du microbiote qui a un impact avéré sur le phénotype de l'hôte. L'ensemble de ces processus impliquant l'expression coordonnée des génomes de l'hôte et du microbiote, il sera nécessaire de caractériser les différents niveaux de régulation (génétique, épigénétique, métabolique) pouvant être impliqués.

Sous-axe 1.2 : Connaissance des mécanismes d'interaction hôte-microbiote

L'objectif de cette priorité est d'étudier les interactions hôte-microbiote. Il s'agira de dépasser les corrélations pour mettre en évidence des liens de causalité et d'identifier les mécanismes génétiques, moléculaires et métaboliques sous-jacents. Ces relations entre acteurs, régulations, réseaux métaboliques, flux d'éléments ont des niveaux de complexité variables en fonction des holobiontes. L'étude de ces interactions impliquera (i) de considérer les synergies entre modèles de complexité différente, (ii) la prise en compte de la variabilité génétique des hôtes et des microbiotes, (iii) la production de jeux de données complexes, dynamiques et hétérogènes, et (iv) la validation fonctionnelle des observations. Ces connaissances permettront de définir des cibles pour la sélection génomique et des biomarqueurs pour suivre l'état physiologique de l'hôte en lien, par exemple, avec sa performance et sa santé.

Sous-axe 1.3 : Stabilité du microbiote au sein de l'hôte : évolution et transmission trans-générationnelle La question de la stabilité des holobiontes doit être posée sous l'angle des processus de résistance et résilience des interactions face aux facteurs externes (perturbations de l'écosystème, invasion de l'écosystème par un agent pathogène ou autre agent biotique, modification de l'état nutritionnel et/ou physiologique et de santé de l'hôte). Cela peut être envisagé sur différentes échelles spatiales, allant de l'individu (de sa naissance à sa mort) à la question de la transmission des symbiontes d'intérêt à la descendance pour optimiser les performances de l'hôte. Concernant l'échelle individuelle, la dynamique spatiotemporelle des interactions et une meilleure identification des fonctions permettront de préciser la contribution du microbiote au phénotype de l'hôte. Si la variabilité du microbiote et son impact sur l'hôte sont largement étudiés, la contribution de l'hôte à la composition et à l'activité du microbiote reste aujourd'hui mal connue et devra être approfondie.

Sous-axe 1.4 : Impact du microbiote et des interactions microbiote-hôte sur les phénotypes de l'holobionte

L'évolution de notre perception des relations entre phénotype et génotype implique de revisiter la question du phénotype étendu et de sa caractérisation. Déterminer la contribution du microbiote à un phénotype donné implique une capacité à expérimenter et à mobiliser des modèles expérimentaux pertinents même s'ils ne sont pas toujours représentatifs de la complexité de l'holobionte. La question nécessitera de définir des paramètres quantifiables ou mesurables pour chaque phénotype d'intérêt (par exemple la santé des plantes) afin que l'impact de l'interaction hôte-microbiote et de son pilotage puisse être facilement appréhendé. Pour certains phénotypes (par exemple, notion de santé) un travail approfondi sur la définition de marqueurs qualitatifs pertinents sera nécessaire.

Axe 2 : Flux microbiens et dynamiques au sein d'un système agri-alimentaire

Sous-axe 2.1 : Comment s'installent/s'établissent les microbiotes au sein du système agri-alimentaire ?

La compréhension des principes d'assemblage des différents microbiotes structurant le système agri-alimentaire est essentielle. En sélectionnant un modèle d'étude, pour commencer, il s'agira de préciser les facteurs déterminants (biotiques et abiotiques) de la colonisation initiale des holobiontes (sous axe 1.1) mais aussi des différentes niches des systèmes alimentaires choisis et de la recolonisation suite à des bouleversements écologiques majeurs. Le MP cherchera également à mettre en évidence les flux microbiens d'intérêt lors des phases d'établissement et à évaluer le rôle des microbiotes environnementaux, en tant que réservoir de biodiversité, tout au long du système agri-alimentaire.

Sous-axe 2.2 : Dynamique et évolution tout au long du système : comment réagissent les holobiontes face à des flux microbiens, des perturbations ?

La caractérisation et la hiérarchisation des flux microbiens présents au sein du système agri-alimentaire sont des préalables nécessaires pour mesurer leur impact sur le fonctionnement de l'ensemble du système. Le MP s'attachera aussi à étudier les perturbations (évolution des systèmes d'élevage et/ou de production, conditionnement et réseau de distribution) pouvant interrompre les flux microbiens ou favoriser les transferts de microorganismes (dont pathogènes) susceptibles d'impacter les holobiontes et la qualité du produit alimentaire ainsi que la performance économique et sociale du système. La stabilité des microbiotes sera analysée à différentes échelles de temps pour estimer leur résilience taxonomique et fonctionnelle. Le MP cherchera ainsi à favoriser des approches innovantes, inclusives et intégratives ciblant l'ensemble des microbiotes des différentes étapes du système agri-alimentaire pour favoriser les interactions bénéfiques, ainsi que la stabilité et la résilience du système.

Sous-axe 2.3 : Quel est l'impact de différents systèmes de production (changement des pratiques / diminution des intrants, ...) sur le système agri-alimentaire ?

Le MP étudiera quelques systèmes modèles représentatifs de productions conventionnelles mais aussi des systèmes en transition ou en conversion pour comprendre l'impact des changements tant sur le plan des pratiques agricoles (écologisation des systèmes de production) que climatiques. Il cherchera aussi à mieux évaluer l'impact des pratiques agricoles (variété, espèce, conduite agricole, pratique agroécologique, ...) ou de transformation (pratiques artisanales, paysannes, industrielles) sur les microbiotes. En particulier, l'impact d'intrants microbiens sera analysé sur un biotope donné, mais également sur l'ensemble du système. Dans ce contexte, les questions d'usage (agricoles et alimentaires) des ressources microbiennes seront considérées sous un angle éthique (bien commun) mais aussi économique et sociétal. Ces travaux permettront de comparer quelques systèmes de production conventionnels et alternatifs, sous l'angle microbien pour identifier les opportunités et risques propres à chacun. Les conversions d'un système à l'autre d'exploitations agricoles, de fermes expérimentales ou pédagogiques représentent des terrains de recherche uniques pour mieux comprendre les différences concernant les flux et l'environnement microbiens selon les systèmes alimentaires.

Sous-axe 2.4 : Quelles sont les étapes critiques (identification de biomarqueurs) pour la durabilité du système agri-alimentaire ?

Les objectifs seront d'identifier des points de déséquilibre et de rupture qui peuvent conduire à l'introduction, voire l'invasion par d'autres agents biotiques (dont pathogènes). L'identification d'étapes critiques permettra de favoriser le bon fonctionnement des holobiontes, de mieux contrôler les risques microbiens liés aux pathogènes, d'identifier des marqueurs microbiens prédictifs et des leviers capables de moduler ces équilibres en cherchant à favoriser leurs stabilités/résiliances, notamment face aux changements environnementaux et en fonction des pratiques agricoles. De plus, il apparaît essentiel d'étudier les facteurs de risque, mais aussi les facteurs de protection, pour être capable de proposer de nouveaux modèles d'analyse bénéfiques/risques en prenant mieux en compte le monde microbien.

Nous chercherons à mettre en œuvre de nouvelles approches et modèles, susceptibles de prendre en compte de façon plus globale les performances écologiques, économiques et sociales du système alimentaire.

Axe 3 : Maitrise et pilotage des flux microbiens, impact sur les performances, la durabilité et la santé

On entend le pilotage dans un sens très large impliquant une action directe ou indirecte permettant la modulation de la composition ou de la fonction d'un microbiote, afin d'obtenir via un mécanisme identifié un phénotype cible et/ou une compréhension fine de l'écosystème.

Une grande diversité de leviers existe pour piloter le microbiote, tels que (liste non exhaustive) :

- l'inoculation de souches ou consortia microbiens (naturels ou synthétiques),
- la transplantation de microbiote,
- l'addition de prébiotiques / amendements,
- les interventions nutritionnelles,
- l'édition génétique de souches ou de communautés (Microbiome editing),
- l'inoculation de phages ou de bactéries (i.e. dans le cadre des arthropodes vecteurs),
- le choix du génotype de l'hôte ou sa sélection (breeding).

Sous-axe 3.1 : Simplification des écosystèmes microbiens pour comprendre les interactions avec l'hôte/environnement, les interactions microbiennes et leur fonctionnement

L'objectif ici sera d'établir les liens de causalité entre composition/fonction du microbiote et phénotype de l'hôte ou performance d'un environnement microbien via la manipulation du microbiote.

Ces travaux pourront se baser sur de la modélisation à l'échelle du système (démarche de biologie prédictive) ou sur l'étude de communautés microbiennes simplifiées. La mise en place de ces approches requiert de l'interdisciplinarité et l'intégration de données multiples pouvant ouvrir la possibilité de modéliser les écosystèmes microbiens et leurs interactions avec la santé de l'hôte et environnementale mais aussi dans la lutte anti-vectorielle.

Des sorties de ces travaux pourraient être l'identification de leviers d'action pilotables, des barrières à l'établissement de nouveaux microorganismes et de systèmes expérimentaux permettant un suivi fin des impacts de ce pilotage..

Sous-axe 3.2 : Durabilité du pilotage des microbiotes et flux microbiens pour améliorer à long terme la santé des hôtes et le fonctionnement des écosystèmes

Il s'agit ici de jouer sur les modules fonctionnels du microbiote pour orienter le phénotype, ce qui nécessite d'avoir des leviers d'action (cf. point précédent) et de bien maîtriser les bases fonctionnelles des interactions au sein de l'holobionte (axe 1) pour prédire l'effet phénotypique des interventions à long terme. Le caractère durable dans le temps de cette modulation peut éventuellement passer par une sélection ou une adaptation génétique de l'hôte.

L'étude de la stabilité temporelle des effets du pilotage du microbiote, incluant la résistance et résilience à des perturbations de l'écosystème microbien et la transmission entre générations, permettra d'évaluer la robustesse des manipulations et leurs applications dans des contextes réalistes.

Un autre objectif pourra être la modulation des flux microbiens à un ou différents maillons de la chaîne agro-alimentaire (du champ à l'assiette) pour assurer la qualité et la sécurité des productions (axe 2). Des sorties de ces travaux pourraient être des propositions de pratiques et méthodes d'applications effectives de manipulation du microbiote dans un contexte agro-alimentaire.

Sous-axe 3.3 : Analyses des coûts / bénéfices / risques des approches de pilotage des microbiotes et flux microbiens

Des analyses coûts-bénéfices, généralement utilisées par les économistes pour mesurer les impacts des systèmes alimentaires sur la santé et l'environnement, pourraient être adaptées et appliquées aux approches de pilotage des microbiotes.

De plus, l'utilisation à grande échelle du pilotage des microbiotes nécessite au préalable une évaluation des risques afin de s'assurer de la faisabilité d'un large déploiement, incluant la sécurité (sanitaire et écotoxicologique) et l'acceptabilité (ex : introduction de microorganismes non-natifs, effets non-ciblés, impacts environnementaux) de ces approches innovantes.

Enfin, l'ingénierie génétique des microbiotes et des hôtes peut soulever des questionnements d'ordre éthique et réglementaire qui peuvent être abordés dans les projets.