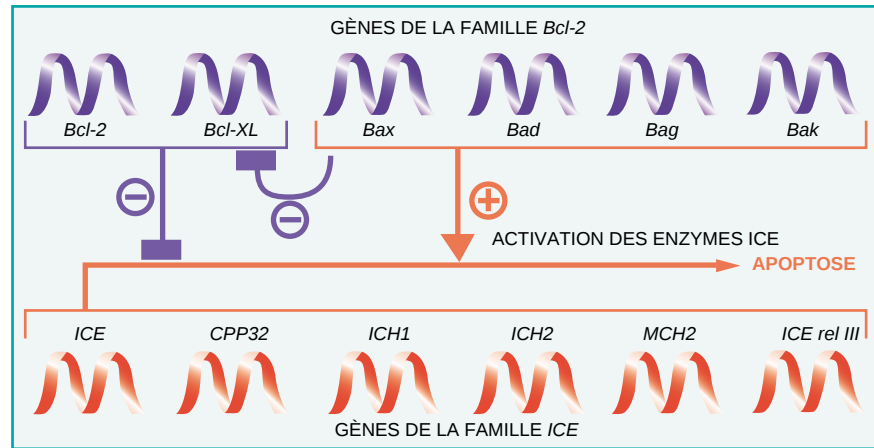


taines bactéries, et de nombreux parasites, sont capables de se multiplier à l'intérieur des cellules de l'organisme, le système immunitaire les élimine en tuant les cellules infectées. C'est aussi en les tuant qu'il élimine les cellules cancéreuses. Pour ce faire, les lymphocytes tueurs (ou cytotoxiques) libèrent, au contact des cellules qu'ils reconnaissent comme anormales ou infectées, des protéines (des granzymes et des perforines) qui pénètrent dans la cellule cible. Les granzymes activent, en les coupant, les précurseurs des protéases de la famille ICE de la cellule anormale ; elles déclenchent directement l'autodestruction de la cellule cible en court-circuitant tous les mécanismes régulateurs du suicide. Ce mécanisme a un intérêt considérable : lorsque le système immunitaire identifie une cellule anormale ou infectée, c'est de lui seul que doit dépendre l'arrêt de mort de la cellule cible, et non de la nature des signaux que la cellule a reçus de son environnement. Toutefois, et nous y reviendrons, certains virus ont réussi à trouver des parades pour échapper à cette stratégie.

Quelles que soient les situations conduisant au suicide cellulaire, les mécanismes moléculaires qui déterminent la décision de survie ou de mort des cellules de mammifères se sont révélés beaucoup plus complexes que ne le laissaient soupçonner les résultats obtenus par l'étude de *Caenorhabditis elegans*. La famille des protéases humaines ICE, qui activent la machinerie d'autodestruction, compte au moins six membres (ICE, CPP32, ICH1, ICH2, MCH2 et ICE rel III). Ils agissent peut-être séparément, simultanément, ou en cascade, et certains semblent capables d'exercer sur les autres des effets tantôt activateurs, tantôt inhibiteurs. Ils ne seraient pas tous exprimés par l'ensemble des cellules de l'organisme, et leur participation au suicide cellulaire dépendrait de la nature de la population cellulaire. On ignore encore quelles sont les protéines cibles qu'ils découpent lorsqu'ils sont activés ; si la destruction de certaines de ces protéines cibles joue un rôle direct dans le suicide ; si les protéases de la famille ICE représentent la machinerie terminale d'autodestruction, ou si elles ne font qu'activer une autre machinerie de mort de nature encore inconnue ; enfin si les protéases de la famille ICE ont d'autres fonctions que de tuer la cellule.



5. SIX MEMBRES composent la famille des gènes *Bcl-2* et six autres celle des gènes *ICE*. *Bcl-2* et *Bcl-XL* favorisent la survie (signe -) en bloquant l'activation ou les effets des enzymes ICE. Au contraire, *Bax*, *Bad*, *Bag* et *Bak* favorisent le suicide (signe +), en s'opposant aux effets de *Bcl-2* et de *Bcl-XL*, activant ainsi les enzymes ICE.

Autant de questions qui se posent quant au fonctionnement des gènes de la famille *Bcl-2*, les gènes inhibiteurs de la mort. Aujourd'hui, on connaît six membres de la famille *Bcl-2* (*Bcl-2*, *Bcl-XL*, *Bax*, *Bad*, *Bag* et *Bak*), mais la plupart d'entre eux ont des effets antagonistes : certains, tels *Bcl-2* et *Bcl-XL*, favorisent la survie ; d'autres, tel *Bax*, favorisent le suicide. Ces protéines antagonistes se lient les unes aux autres, et c'est leur quantité respective qui détermine le seuil de déclenchement du suicide. On ignore si *Bcl-2* et *Bcl-XL* sont des inhibiteurs du suicide, dont l'effet est bloqué par *Bax*, ou si *Bax* est un inducteur du suicide dont l'effet est bloqué par *Bcl-2* et par *Bcl-XL*.

En revanche, on sait que la survie d'une population cellulaire particulière est assurée, à des moments différents de l'existence, par l'expression de différents gènes de la famille *Bcl-2*. Ainsi, l'expression de *Bcl-XL* est indispensable à la survie des lymphocytes embryonnaires, et celle de *Bcl-2* à la survie des lymphocytes adultes. Chez les souris qui ne possèdent pas le gène *Bcl-2*, les lymphocytes se développent, survivent normalement jusqu'à la naissance, mais quelques jours après, l'ensemble des lymphocytes s'autodétruit et disparaît.

À cette spécialisation des gènes qui contrôlent la mort cellulaire se superpose la diversité des réactions cellulaires à un signal donné : un même signal pouvant déclencher l'expression de différents gènes dans des populations cellulaires différentes, il sera responsable de la mort de telle population cellulaire, mais favorisera la survie de telle autre. Le contrôle génétique et moléculaire du suicide cellulaire

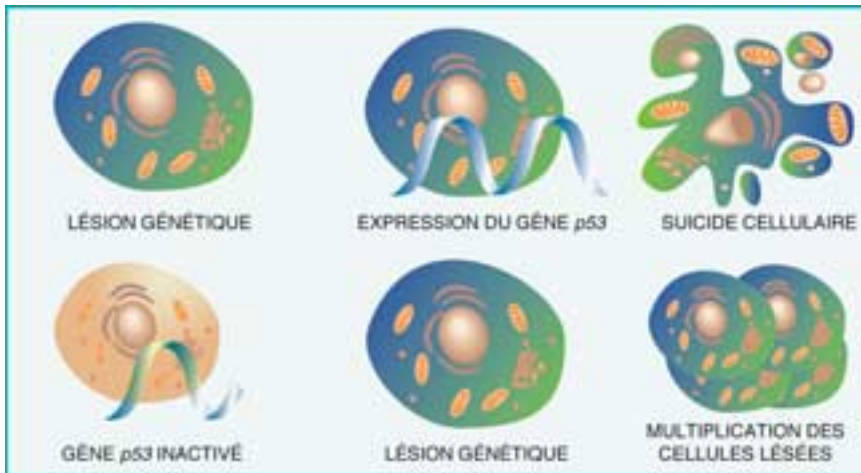
semble aussi complexe que celui de la différenciation et de la multiplication des cellules.

Le dérèglement des mécanismes du suicide cellulaire est-il à l'origine de certaines pathologies ? En 1990, j'ai proposé que diverses maladies, le SIDA notamment, caractérisées par la disparition de certaines populations cellulaires, résultent d'anomalies du fonctionnement des programmes de suicide cellulaire.

Apoptose, SIDA et cancers

Au cours du SIDA, le nombre des lymphocytes *T* CD4 et celui des neurones cérébraux (qui ne sont pas infectés par le virus) diminuent, ce qui aboutit à un déficit immunitaire et, dans certains cas, à une atrophie cérébrale et à une démence. Lors des hépatites virales, les cellules du foie (les hépatocytes) disparaissent brutalement ; parfois, le tissu hépatique est détruit progressivement et une cirrhose apparaît ; l'alcoolisme chronique a les mêmes effets. De même, les amyotrophies spinales de l'enfant, responsables de paralysies, ainsi que de nombreuses maladies dégénératives du système nerveux, qui entraînent un vieillissement cérébral prématuré, telles les maladies d'Alzheimer, de Creutzfeldt-Jakob et de Parkinson, sont dues à la disparition de certaines populations de neurones.

Dans toutes ces maladies, des travaux récents indiquent que la disparition excessive des cellules est associée à des phénomènes anormaux de suicide cellulaire. On commence à en connaître certains mécanismes. Ainsi les produits de l'expression de certains



6. LE GÈNE *P53* est un gardien de l'intégrité des cellules : lorsqu'une cellule subit une lésion génétique, il s'exprime et déclenche son autodestruction (en haut). En revanche, lorsque ce gène est inactivé, les cellules génétiquement lésées se multiplient à l'excès, subissant des altérations chromosomiques qui ne sont pas éliminées. Dans de nombreux cancers humains, le gène suppresseur de tumeur *p53* est inactivé par mutation.

gènes du virus du SIDA (*gp120* et *Tat*) favoriseraient le déclenchement du suicide cellulaire ; certaines maladies neurodégénératives seraient dues à des mutations inactivant des gènes (*NAIP*, *ALG3*) qui, normalement, empêchent le suicide des neurones.

Ainsi, la mort anormale de certaines populations cellulaires au cours de ces maladies ne serait pas due, comme on le pensait naguère, à des phénomènes de destruction cellulaire, mais à l'absence d'expression de gènes qui, normalement, bloquent le déclenchement du suicide cellulaire. Inversement, diverses maladies sont dues à une augmentation anormale du nombre de certaines populations cellulaires. Une augmentation du nombre de cellules résulte soit d'un excès de la multiplication cellulaire, soit d'un suicide cellulaire insuffisant. Aujourd'hui, on sait que le blocage excessif des programmes de suicide cellulaire joue un rôle notable dans ces maladies, notamment dans les cancers.

On a longtemps cru que la transformation cancéreuse d'une cellule résultait uniquement de l'expression anormale de proto-oncogènes, des gènes qui déclenchent la multiplication cellulaire. Deux découvertes successives ont remis en question ces dogmes : premièrement, le gène *Bcl-2*, dont l'expression anormale est à l'origine des cancers lymphocytaires humains les plus fréquents, inhibe le déclenchement du suicide cellulaire, mais est dépourvu de tout effet sur la multiplication cellulaire. Deuxièmement, l'expression anormale de proto-

oncogènes suffit, à elle seule, à déclencher le suicide cellulaire. Ces gènes n'entraînent la multiplication cellulaire qu'à condition que d'autres gènes soient aussi exprimés pour bloquer le suicide cellulaire. Ainsi, l'inhibition du suicide cellulaire est une étape essentielle de la cancérisation.

Le gène *p53*

La transformation cancéreuse est parfois liée à l'inactivation anormale d'une autre famille de gènes, les anti-oncogènes ou gènes suppresseurs de tumeurs, qui, normalement, freinent la multiplication cellulaire. Or, le gène suppresseur de tumeur *p53*, dont l'inactivation par mutation est très fréquente dans les cancers humains, participe au déclenchement du suicide cellulaire. Comme l'activation du gène *Bcl-2*, l'inactivation du gène *p53* favorise la survie anormale des cellules. Le gène *p53* veille à l'intégrité du génome cellulaire : lorsque survient une altération génétique, il oblige la cellule à interrompre sa multiplication et à réparer la lésion génétique ; quand la lésion est trop importante, *p53* déclenche le suicide cellulaire. Les mutations inactivant le gène *p53* permettent aux cellules lésées de se multiplier et de subir de nouveaux remaniements génétiques qui favorisent la transformation tumorale. La quasi-totalité des traitements anticancéreux, de la radiothérapie aux chimiothérapies, agissent en forçant les cellules cancéreuses à s'autodétruire. Toutefois, l'accumulation d'altérations génétiques favorise éga-

lement la résistance aux traitements anticancéreux.

Le blocage anormal des programmes de suicide cellulaire participe aussi à la dissémination des cellules cancéreuses dans l'organisme, un des mécanismes qui font la gravité des cancers. Une cellule normale qui migre dans un organe autre que le sien s'y suicide, parce qu'elle n'y trouve pas les signaux de survie nécessaires au blocage de son programme d'autodestruction. En revanche, une cellule cancéreuse dont le programme de suicide est anormalement bloqué peut survivre en l'absence de signaux appropriés, et coloniser de nouveaux organes en formant des métastases. Tous les intermédiaires existent entre des tumeurs où les cellules meurent en grand nombre, mais se multiplient plus qu'elles ne meurent, et les tumeurs les plus agressives, où les cellules se multiplient sans mourir.

Le dérèglement des programmes de suicide cellulaire jouent aussi un rôle essentiel dans les maladies infectieuses. Le déclenchement des mécanismes de suicide cellulaire dans les cellules infectées et dans les cellules avoisinantes, après pénétration d'un agent infectieux, représente un mécanisme de défense ancestral de la plupart des organismes ; cette « stratégie de la terre brûlée » empêche l'agent infectieux de coloniser l'hôte. Toutefois, de nombreux virus ont contre-attaqué en exprimant des gènes qui bloquent le suicide des cellules qu'ils infectent. Le virus d'Epstein-Barr (l'agent de la mononucléose infectieuse) exprime deux gènes qui inhibent le suicide cellulaire, *BHRF1*, qui ressemble à *Bcl-2* et exerce la même action, et *LMP1*, qui déclenche l'expression de *Bcl-2* dans la cellule infectée. Le papillomavirus (à l'origine de certains cancers génitaux) exprime le gène *E6*, qui dégrade la protéine codée par le gène *p53*. L'adénovirus exprime le gène *E1A* qui déclenche la multiplication de la cellule infectée, mais aussi (comme les proto-oncogènes cellulaires) le suicide cellulaire, et le gène *E1B* qui inactive *p53* et prévient le suicide ; cette coexpression permet au virus d'entraîner la survie et la multiplication de la cellule infectée, et de se propager. D'autres virus, tel le virus du SIDA, expriment des gènes qui leur permettent de provoquer le suicide de lymphocytes non infectés, et de perturber les réactions immuni-

taires. Outre ces virus, des bactéries et des parasites peuvent aussi dérégler les programmes de suicide, soit dans les cellules infectées, soit dans les lymphocytes non infectés. Ainsi, l'activation ou l'inhibition des phénomènes de suicide cellulaire déterminerait la persistance ou l'élimination des agents infectieux et serait une nouvelle cible pour le traitement des maladies infectieuses.

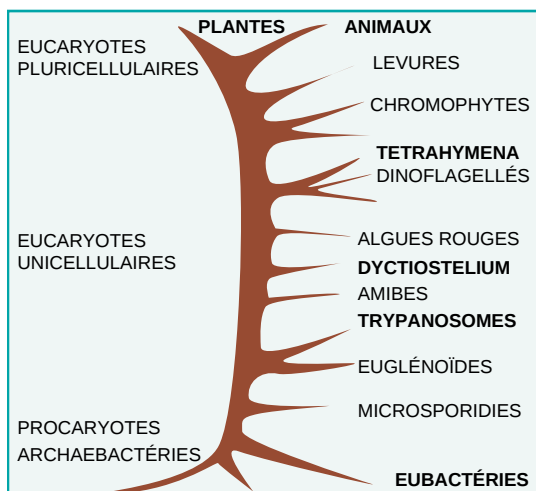
Enfin, les programmes de suicide cellulaire sont peut-être liés au vieillissement, cette frontière floue et ultime entre la santé et la maladie. Le vieillissement résulte-t-il uniquement d'une accumulation aléatoire d'erreurs au cours du temps ou est-il, en partie, génétiquement programmé? La sénescence cellulaire conduit-elle au suicide cellulaire? Dans la plupart des organes, le vieillissement s'accompagne d'une diminution du nombre des cellules, et le suicide cellulaire excessif pourrait intervenir dans les phénomènes naturels de la sénescence.

Apoptose et évolution

Ayant découvert que toutes les cellules de l'organisme sont programmées pour s'autodétruire et que leur survie dépend en permanence de la répression de ce programme par des signaux de l'environnement, les biologistes ont radicalement revu leur conception de la santé et des maladies. Leur représentation de l'évolution du monde vivant en a aussi été profondément modifiée.

Les premiers êtres vivants, nés il y a environ trois milliards d'années, étaient des organismes unicellulaires procaryotes, de la famille des bactéries. Puis, il y a quelque deux milliards d'années, sont apparus des organismes unicellulaires plus complexes, les eucaryotes. Enfin, il y a environ 700 millions d'années, ont surgi les premiers organismes pluricellulaires.

À quel moment de l'évolution les premiers gènes permettant à une cellule de s'autodétruire sont-ils apparus? La plupart des biologistes ont pensé que l'origine des programmes de suicide cellulaire, c'est-à-dire d'une forme de régulation sociale de la survie et de la mort des cellules, était contemporaine de l'apparition des organismes pluricellulaires. En d'autres termes, la précarité et l'altruisme cellulaire seraient apparus lorsque les cellules



7. DANS L'ARBRE PHYLOGÉNÉTIQUE de l'évolution du vivant, des organismes appartenant à diverses branches (en caractères gras) présentent des formes de mort cellulaire programmée. On estime que les bactéries sont apparues entre 2 et 3,5 milliards d'années, les trypanosomes entre 1,5 et 2 milliards d'années, et les organismes pluricellulaires il y a environ 700 millions d'années.

se sont condamnées à vivre ensemble. Nos recherches ainsi que celles d'autres équipes, ont montré que l'origine des programmes de suicide cellulaire est beaucoup plus ancienne : ces programmes sont opérationnels dans des eucaryotes unicellulaires, notamment des parasites, responsables de maladies graves chez l'homme. Ainsi, l'existence de programmes de suicide cellulaire, et d'un contrôle social de la survie cellulaire, semble être une composante essentielle et ancestrale de l'adaptation des êtres vivants à leur environnement. Des formes plus primitives de mort programmée existeraient chez les bactéries : elles joueraient un rôle dans les défenses contre les infections virales, et dans les luttes entre différentes colonies bactériennes, pour l'appropriation des ressources. Des médicaments qui déclencheraient le suicide des agents infectieux représenteraient de nouveaux traitements des maladies infectieuses.

Les gènes commandant la mort des organismes unicellulaires ont peut-être d'abord eu pour fonction de lutter contre d'autres espèces. Il s'agirait de gènes codant des toxines, et de gènes codant des antidotes permettant de se protéger contre ces toxines. Ensuite, ces gènes auraient été utilisés par les organismes unicellulaires pour contrôler leur propre survie et éliminer les cellules les moins performantes.

Une autre hypothèse, que j'ai proposée, stipule que l'autodestruction de la cellule est causée par des gènes qui

participent à la multiplication cellulaire : l'origine du suicide cellulaire serait aussi ancienne que celle de la multiplication cellulaire, c'est-à-dire que l'origine de la première cellule. L'évolution aurait sélectionné, simultanément, des mécanismes qui permettent d'empêcher le suicide des cellules pour augmenter l'efficacité de leur multiplication, et des mécanismes qui favorisent le suicide cellulaire pour éliminer les cellules génétiquement altérées et optimiser l'adaptation de la colonie à son milieu.

À une époque et dans une société où tout ce qui a trait à la mort est le plus souvent occulté et rejeté, l'étude du suicide cellulaire révèle qu'au plus intime de chaque être vivant les gènes entretiennent avec la mort une relation active, étrange et complexe, qui fait partie intégrante de notre vie.

Qu'il s'agisse de la survie des cellules ou de la durée de la vie, la capacité de l'homme à en repousser les frontières dépendra de son aptitude à comprendre les mécanismes moléculaires qui gouvernent la mort, et non à vouloir seulement leur résister. S'il se confirme que le dérèglement des programmes de suicide cellulaire joue un rôle essentiel dans de nombreuses maladies telles que les cancers, les maladies neurodégénératives, le SIDA, l'élaboration de stratégies thérapeutiques capables de modifier ces programmes deviendrait un des objectifs de la médecine de demain.

J.-C. AMEISEN est responsable du programme *Apoptose et pathogenèse des maladies infectieuses* dans l'Unité INSERM 13 de l'hôpital Bichat, à Paris, et maître de conférences-praticien hospitalier, à la Faculté de médecine de Lille.

J.-C. AMEISEN, J. ESTAQUIER et T. IDZIOREK, *From AIDS to Parasite Infection : Pathogen-mediated Subversion of Programmed Cell Death as a Mechanism for Immune Dysregulation*, in *Immunological Reviews*, vol. 142, pp. 9-51, 1994.

H. STELLER, *Mechanisms and Genes of Cellular Suicide*, in *Science*, vol. 267, pp. 1445-1449, 1995.

C.B. THOMPSON, *Apoptosis in the Pathogenesis and Treatment of Disease*, in *Science*, vol. 267, pp. 1456-1462, 1995.

J.-C. AMEISEN et al, *Apoptosis in a Unicellular Eukaryote*, in *Cell Death and Differentiation*, vol. 2, pp. 285-300, 1995.

Des jeux infinis et des grands ensembles

JEAN-PAUL DELAHAYE

Des relations inattendues entre les jeux, les systèmes informatiques et la théorie axiomatique des ensembles amènent les grands cardinaux.

Le jeu commence avec un paquet de 20 jetons : chacun des deux joueurs à tour de rôle enlève un, deux, trois ou quatre jetons ; celui qui prend le dernier jeton gagne. Comment bien jouer ? La stratégie gagnante consiste à laisser à l'adversaire un nombre de jetons multiple de 5. Comme celui qui commence a un tel nombre de pions devant lui, il est certain de perdre, si, bien sûr, le second joueur joue correctement, c'est-à-dire applique la stratégie indiquée.

Dans un tel jeu « fini, à information complète, sans partie nulle », une stratégie gagnante existe toujours : une façon de jouer assure à l'un des deux joueurs de gagner quoi que fasse l'autre. Il est, dans le cas des 20 jetons, facile d'établir une stratégie et de l'appliquer et il est également intéressant de savoir que, dans tous les cas, une telle stratégie existe : cela nous encourage à la chercher.

Pour les jeux « finis, à information complète avec parties nulles », comme le jeu d'échecs et le jeu de dames, mais pas le bridge ou le poker où l'information n'est pas parfaite, car on ne sait pas ce que sont les cartes des autres, soit il existe une stratégie gagnante pour l'un des joueurs, soit chaque joueur est certain de pouvoir au moins faire nul à chaque partie (si les deux joueurs jouent bien, toutes les parties sont nulles). Pour le jeu d'échecs ou les dames, ces stratégies optimales sont trop complexes pour être calculées effectivement, mais elles existent ; si quelqu'un réussit un jour à les expliciter, alors ce sera la mort de ces jeux, plus sûrement encore que si un ordinateur devient champion du monde.

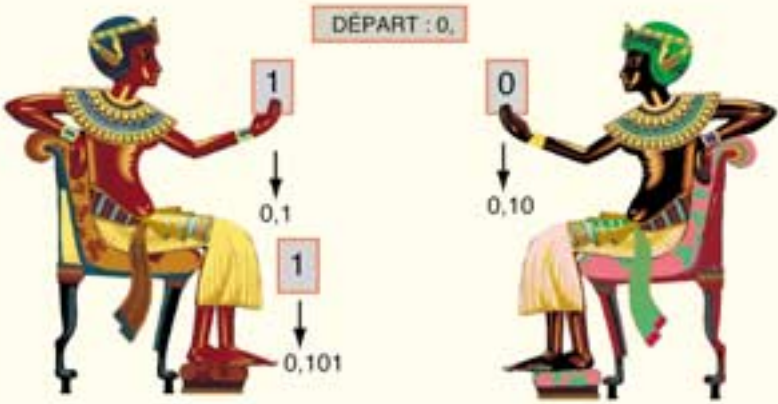
Nous avons examiné des jeux finis, où le nombre de parties possibles est immense : dans le cas des échecs, ce nombre de parties possibles est supérieur au nombre d'électrons dans l'Univers visible. Aussi paradoxal que cela paraisse, la complexité de ces stratégies optimales finies est supérieure à celle des stratégies optimales pour certains jeux infinis. Ces jeux sont au cœur des derniers développements de la théorie des ensembles.

Nous avons tout le temps

Prenons un ensemble A de nombres réels, chacun compris entre 0 et 1. Par exemple : $A = \{0, 1, 1/2, 1/4, 1/8, \dots\}$. Le joueur I choisit un chiffre '0' ou '1' ; imaginons que c'est '1', et que ce joueur commence le développement binaire d'un nombre réel : 0,1. Le joueur II choisit un chiffre '0' ou '1' ; imaginons que c'est '0', et il le juxtapose aux chiffres précédents, ce qui donne : 0,10. Etc.

1. LE JEU DES PHARAONS

L'ensemble A contient tous les nombres inférieurs à 1 dont le développement binaire ne comporte jamais trois 0 ou trois 1 consécutifs. L'ensemble A contient par exemple $2/3 = 0,10101010\dots$, $6/7 = 0,110110110\dots$



DÉPART : 0,

0,1

0,10

0,101

Le premier pharaon choisit un chiffre, 0 ou 1, et commence à écrire le développement binaire, 0,1 par exemple. Le second pharaon choisit à son tour un chiffre, 0 ou 1, et le juxtapose : 0,10, et ainsi de suite. Le but du premier pharaon est que le nombre obtenu à la fin de la partie infinie soit un élément de l'ensemble A . Le but du second pharaon est que ce nombre ne soit pas dans l'ensemble A . Ici le premier pharaon gagne en choisissant toujours l'inverse de ce que vient de jouer le second pharaon. Lorsqu'il existe une stratégie gagnante pour un des deux joueurs, on dit que le jeu est déterminé et que l'ensemble A est déterminé. L'affirmation que tout ensemble est déterminé est un indécidable de la théorie des ensembles.