

Le suicide des cellules

JEAN-CLAUDE AMEISEN

Les cellules sont perpétuellement en instance de mort ; elles ne restent en vie qu'à condition de recevoir des signaux de survie émis par leur environnement. Des anomalies de ces mécanismes seraient responsables de diverses pathologies, tels le cancer, le SIDA et les maladies neurodégénératives.

Pourquoi l'homme tombe-t-il malade, vieillit-il, meurt-il ? Toutes ces interrogations commencent à être élucidées par l'étude des mécanismes qui déterminent la survie et la mort des milliards de cellules qui le constituent.

Pendant longtemps, on a pensé que la mort des cellules, qu'elle soit massive ou limitée, intermittente ou quotidienne, ne pouvait résulter que d'agressions, de l'action du temps, de maladies ou du vieillissement. Puis l'étude de la toute première étape de la vie a progressivement balayé ce dogme : le développement de l'embryon est caractérisé par des phénomènes spectaculaires et incessants de multiplication, de différenciation et de migration des cellules, qui aboutissent à la transformation de l'œuf originel, formé d'une seule cellule, en un être pluricellulaire complexe. Paradoxalement, durant cette période, surviennent, en l'absence de toute maladie et de tout vieillissement, des épisodes massifs de mort cellulaire.

Observés pour la première fois à la fin du XIX^e siècle, ces phénomènes de mort cellulaire ont d'abord été négligés, et considérés comme la conséquence d'erreurs inévitables dues à l'énorme production de cellules qui caractérise la période embryonnaire. Or, ces phénomènes de mort cellulaire surviennent dans toutes les espèces d'organismes pluricellulaires étudiées, dans de très nombreux organes, aux mêmes endroits et aux mêmes moments dans tous les embryons d'une même espèce. Il y a une cinquantaine d'années, cette constatation a conduit les biologistes à supposer que la mort cellulaire fait partie intégrante du programme normal de déve-

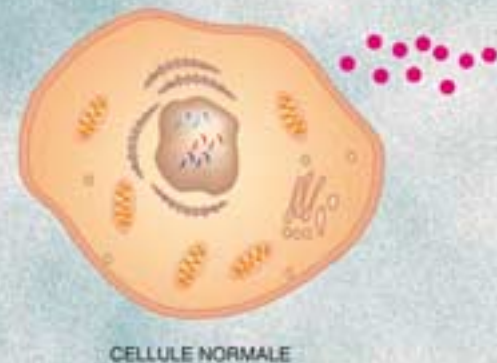
loppement de l'embryon. Cette hypothèse souleva de nombreuses questions quant au rôle possible de ce phénomène, à ses mécanismes et à son contrôle génétique.

On établit d'abord que la mort cellulaire, tel un sculpteur, modèle la forme de l'embryon par élimination de tissus. Ainsi, elle fait disparaître les tissus ancestraux qui n'ont plus de fonction dans l'espèce : la queue de l'embryon humain, par exemple, ou les branchies et la queue du têtard, utiles au cours du développement, mais qui disparaissent lors de la métamorphose en grenouille. Chez les mammifères et les oiseaux, la mort cellulaire sculpte les pattes, élimine les tissus qui joignent les doigts, individualisant ainsi les doigts (l'atténuation de ce phénomène aboutit à la formation des pattes palmées, chez les oiseaux aquatiques).

La mort cellulaire participe aussi à l'ouverture des orifices du tube digestif, à la formation des reins, au remodelage des os et des cartilages, et à la différenciation sexuelle. La mort programmée peut être commandée par des signaux émis par l'organisme : les biologistes l'ont compris quand ils ont découvert le rôle essentiel de certaines hormones dans le déclenchement de cette mort au cours de la métamorphose des insectes et des batraciens. Pourtant, c'est l'étude de la formation du système immunitaire et du cerveau – les deux organes de régulation les plus élaborés des oiseaux et des mammifères – qui a révélé la complexité des mécanismes de mort cellulaire. Dans ces organes, la mort cellulaire n'est pas destinée à sculpter une forme, mais à permettre l'émergence d'une fonction.

Mort cellulaire, système immunitaire et cerveau

L'efficacité remarquable de nos défenses contre la multitude des agents infectieux environnants est due à l'extraordinaire diversité des mécanismes de reconnaissance du système immunitaire. Chacun des quelques centaines de millions de lymphocytes qui le composent porte un récepteur qui lui est propre, et qui lui permet de reconnaître un agent infectieux capté par les cellules de l'organisme. Pour créer cette diversité, l'organisme utilise la formi-



1. UNE CELLULE est sans cesse entre la vie et la mort. Quand elle ne reçoit pas, de son environnement, les signaux qui la maintiennent en vie, elle se suicide : son noyau se condense et se fragmente, sa membrane bourgeonne et son cytoplasme se divise en petits ballonnets (les corps apoptotiques) ; une telle cellule bourgeonnante a été photographiée au microscope électronique à balayage (en bas à l'extrême droite). Une cellule apoptotique exprime à sa surface des molécules qui permettent aux cellules voisines de les identifier et d'absorber les corps apoptotiques. Les cellules en apoptose disparaissent sans laisser de traces.

dable puissance du hasard : il permet à un nombre limité de gènes de s'associer de toutes les façons possibles.

Toutefois, cette solution n'est pas dénuée de risques : un lymphocyte dont le récepteur a été produit à la suite d'une telle loterie risque de se tromper d'adversaire et d'attaquer les constituants de l'organisme. Chaque récepteur lymphocytaire doit être capable de distinguer les molécules qui appartiennent à l'individu (les molécules du soi) et qui ne doivent pas activer le système immunitaire, et les molécules des agents infectieux (le non-soi) qui doivent activer le système immunitaire : la survie de l'individu en dépend.

L'embryon n'a aucun moyen de distinguer *a priori* les récepteurs spécifiques du soi et du non-soi. Pendant la grossesse, à l'abri des agressions extérieures et des agents infectieux, l'embryon fait subir aux lymphocytes encore immatures une étape de sélection obligatoire, où la mort joue un rôle essentiel. Quand un lymphocyte reconnaît trop bien certains constituants de l'organisme, il risque d'attaquer les tissus de l'organisme et de déclencher une maladie auto-immune : il est dangereux et doit mourir. Au contraire, quand un lymphocyte ne reconnaît pas les constituants de l'or-

ganisme, il est incapable d'interagir avec une cellule qui a capté un agent infectieux : il est inutile et doit aussi périr. Plus de 90 pour cent des lymphocytes meurent au cours de cette sélection. L'organisme ne permet qu'aux lymphocytes capables de remplir leur fonction de survivre.

Vie et mort des neurones

De même, dans le système nerveux, l'organisation extrêmement complexe du cerveau émerge d'un apprentissage fondé sur un dialogue entre les cellules et sanctionné par la mort. Dans l'embryon, les cellules nerveuses (les neurones) se multiplient, se déplacent et envoient des prolongements (les axones) qui leur permettent d'établir des connexions (les synapses) avec d'autres populations cellulaires (les muscles ou d'autres neurones) ; les neurones constituent ainsi, de proche en proche, les réseaux de communication qui permettent le fonctionnement du système nerveux. Dans la plupart des régions du système nerveux, un neu-

rone sur deux en moyenne meurt pendant la période où s'établissent ces contacts.

Durant cette période, tous les neurones sont programmés pour mourir, et leur destin – la survie ou la mort – dépend de leur capacité à établir un contact avec leur cible. Dès qu'un neurone établit ce contact, un signal de survie, produit par ses partenaires cellulaires, empêche la mise en route du programme de mort. Sont éliminés les neurones inutiles ayant établi des circuits peu performants qui parasiteraient les circuits efficaces, et les neurones dangereux ayant établi des connexions aberrantes avec des cellules qui ne sont pas des partenaires naturels et ne libèrent pas les signaux indispensables à leur survie.

Progressivement, les circuits performants nés de ces dialogues élémentaires forment de multiples réseaux éphémères, dont la stabilisation détermine la survie des neurones. Ainsi naît

