

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.

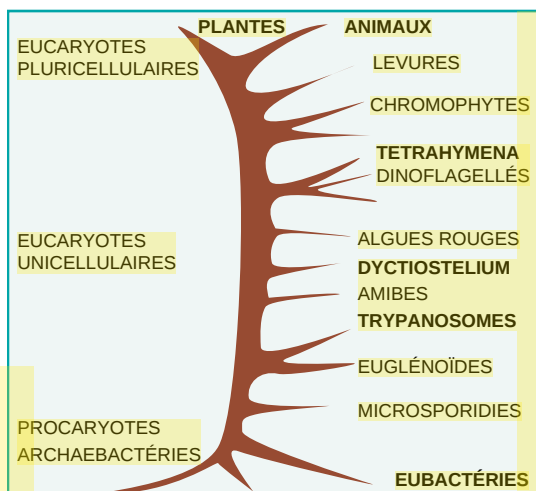
Enfin, les programmes de suicide cellulaire sont peut-être liés au vieillissement, cette frontière floue et ultime entre la santé et la maladie. Le vieillissement résulte-t-il uniquement d'une accumulation aléatoire d'erreurs au cours du temps ou est-il, en partie, génétiquement programmé? La sénescence 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.