

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.

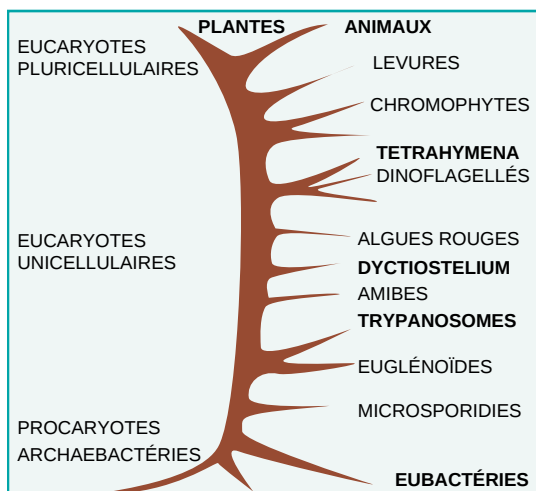
Enfin, les programmes de suicide cellulaire sont peut-être liés au vieillissement, cette frontière floue et ultime entre la santé et la maladie. Le vieillissement résulte-t-il uniquement d'une accumulation aléatoire d'erreurs au cours du temps ou est-il, en partie, génétiquement programmé? La sénescence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

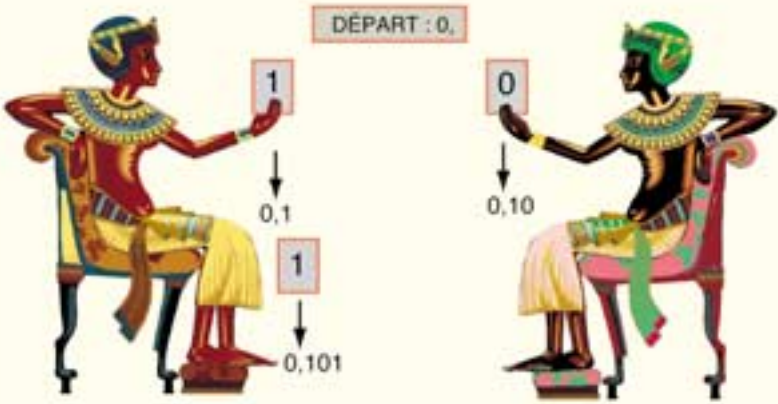
Nous avons examiné des jeux finis, où le nombre de parties possibles est immense : dans le cas des échecs, ce nombre de parties possibles est supérieur au nombre d'électrons dans l'Univers visible. Aussi paradoxal que cela paraisse, la complexité de ces stratégies optimales finies est supérieure à celle 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 $2/3 = 0,10101010\dots$, $6/7 = 0,110110110\dots$



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.

Le but du joueur I est que le nombre obtenu en fin de partie (au bout d'un temps infini!) soit un élément de l'ensemble A , et le but du joueur II est que ce nombre ne soit pas un élément de A . Existe-t-il une façon de jouer, pour I ou pour II, qui assure le gain?

Solution : Le joueur II a une stratégie gagnante. Il joue '1' au début, puis '1' une fois sur deux, et '0' une fois sur deux. Voyons pourquoi il gagne avec cette stratégie. Une petite difficulté initiale ne nous arrêtera pas : il existe deux développements binaires de $1/2$: $0,1000\dots$ et $0,01111\dots$ (le second développement résulte du fait que la somme de la série $1/4 + 1/8 + 1/16 + 1/32 + \dots$ est égale à $1/2$). Similairement, les développements binaires de $1/4$ sont $0,01000\dots$ et $0,0011111\dots$. Dans aucun de ces développements, on ne trouve un '1' suivi plus loin d'un '0', puis plus loin d'un '1' ; donc, dès son troisième coup, le joueur II est certain que le développement obtenu à l'infini sera celui d'un nombre n'appartenant pas à A .

Citons quelques problèmes de jeu infini avec divers ensembles A .

- $A = [1/8, 7/8]$, l'intervalle comprenant tous les nombres réels entre $1/8$ et $7/8$.

Solution : Le joueur I possède une stratégie gagnante qui est : jouer '1' puis '0', puis n'importe quoi, car tout nombre de la forme $0,1?0???\dots$ est compris entre $1/2$ et $1/2 + 1/4 + 1/8 = 7/8$.

- $A = \{r_1, r_2, \dots, r_n\}$, un ensemble fini quelconque fixé de nombres réels.

Solution : Le joueur II a une stratégie gagnante. Elle consiste à se fixer un chiffre de r_1 de rang impair, et à jouer le complémentaire de ce chiffre lorsqu'il y arrive, ce qui «évite» au résultat final d'être r_1 (si r_1 possède deux développements, le joueur II «évite» d'abord le premier, puis le second). Le joueur II évite de même le nombre r_2 , puis le nombre r_3 , etc. Puisqu'il dispose d'un nombre infini de coups, le joueur II évite ainsi tous les éléments de A les uns après les autres, et il est certain de gagner. Remarquons que cette «méthode d'évitement» s'adapte à tout ensemble infini dénombrable A (un ensemble est infini dénombrable si tous ses éléments peuvent être numérotés par les nombres entiers).

- $A =$ les nombres dont le développement binaire ne comporte jamais trois '0' ou trois '1' consécutifs (jeu des pharaons de l'encadré 1).

Solution : Le joueur I gagne en jouant n'importe quoi au premier

coup, et ensuite toujours l'inverse de ce que vient de jouer le joueur II (ce qui assure que jamais trois chiffres consécutifs ne sont identiques, et donc que le nombre obtenu à l'infini est bien dans A).

Nous pourrions multiplier les exemples, et nous découvririons que, pour tout ensemble A pas trop compliqué, l'un des deux joueurs possède une stratégie gagnante. Lorsqu'il en est ainsi, on dit que le jeu est *déterminé* pour l'ensemble A , ou encore que l'ensemble A est *déterminé*.

Quelqu'un est-il sûr de gagner?

Les jeux infinis et leurs stratégies gagnantes furent examinés pour la première fois par les mathématiciens polonais S. Mazur et S. Banach dans les années 1930. Ces développements intéressent aujourd'hui les informaticiens, car, à partir de telles études, on modélise les interactions entre un système informatique et ses utilisateurs. Les informaticiens veulent s'assurer que le système informatique ne tombe jamais en panne et que le système répond aux demandes des utilisateurs en ce qui concerne l'accès aux ressources dont il a la charge (imprimante, modem, etc.). Le système informatique joue donc une sorte de partie infinie avec les utilisateurs qui, par maladresse ou malveillance, pourraient interrompre son fonctionnement. Par ailleurs, les utilisateurs ne doivent pas attendre indéfiniment les accès aux ressources qu'ils sollicitent.

Une stratégie gagnante pour le système assure ainsi qu'il n'y aura jamais de panne et que les utilisateurs seront correctement servis, alors qu'une stratégie gagnante pour les utilisateurs est la marque d'un point faible dans la sécurité. Les problèmes de jeux infinis sont concrets, et pourtant ils nous conduiront aux confins de la théorie des ensembles, en un lieu où les objets considérés sont si gros, si «infinis», que leur existence est indécidable!

Le contenu d'un ensemble A étant défini, existe-t-il une stratégie gagnante pour l'un des joueurs? Autrement dit, tout ensemble A est-il déterminé? Si la réponse est non, quels sont les ensembles déterminés?

La profondeur et la difficulté de ces questions, pourtant de formulation simple, sont inattendues ; on ne sait pas y répondre complètement aujourd'hui.

2. ENSEMBLE DÉNOMBRABLE, HYPOTHÈSE DU CONTINU

Un ensemble infini est dénombrable s'il peut être mis en correspondance, terme à terme, avec l'ensemble des entiers.

Ainsi l'ensemble N de tous les mots qu'on peut écrire avec les deux lettres "a" et "b" est dénombrable :

a	b	aa	ab	ba	bb	aaa	aab	aba	abb	abb	baa	bab	bbb	aaaa
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14

L'ensemble des nombres réels, noté R , en revanche, n'est pas dénombrable. On le démontre avec le raisonnement diagonal de Cantor :

	1.....2.....i.....j.....
$r_0 = 0, \dots$	
$r_1 = 0, \dots$	
$r_i = 0, \dots$	
$r_j = 0, \dots$	
$r = 0, \dots$	

Soit une liste de nombres réels $r_0, r_1, r_2, \dots, r_i, \dots, r_j, \dots$ supposée complète. On définit un nombre réel r qui possède comme décimale numéro i un chiffre différent de la décimale numéro i de r_i . Le nombre réel ainsi construit n'est égal à aucun nombre de la liste $r_0, r_1, r_2, \dots, r_i, \dots, r_j, \dots$. La liste n'est donc pas complète, et donc l'ensemble des nombres réels n'est pas dénombrable. On dit qu'un ensemble qui peut être mis en correspondance terme à terme avec l'ensemble des nombres réels a la puissance du continu.

L'hypothèse du continu est l'affirmation que tout sous-ensemble infini de R est dénombrable ou a la puissance du continu.