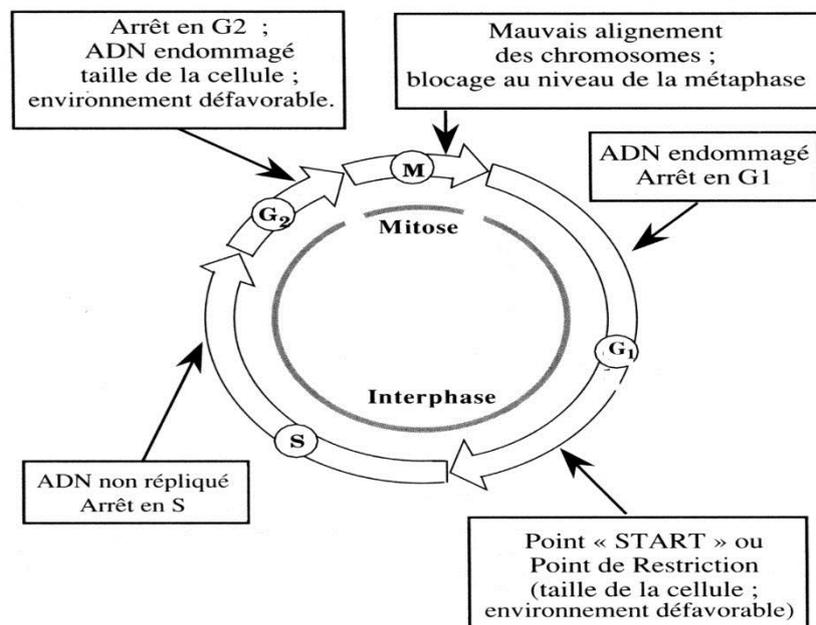


*Département de Médecine Dentaire Faculté de Médecine, Université de Badji-Mokhtar, Annaba*  
 1<sup>ère</sup> Année                      Module de Cytol/histo/ Embryologie                      Volet Cytologie PrDJEKOUN. S  
 bensoltane\_samira@yahoo.fr

## LE VIEILLISSEMENT ET MORT CELLULAIRE

La plus part des cellules dans un organisme de vertébré refusent à partir d'un certain stade de différenciation de continuer à proliférer ; des fibroblastes prélevés sur un embryon et cultivés dans des conditions habituelles n'effectuent qu'une cinquantaine de divisions puis entrent en phase G<sub>0</sub>. Ce même type de cellules verra son nombre de doublements diminuer d'autant plus que la cellule aura été prélevée chez des individus plus âgés. Il existe donc un stade au-delà duquel la cellule perd naturellement ses capacités à se diviser et augmente sa probabilité d'entrer en phase G<sub>0</sub>. On parle de *sénescence cellulaire* par analogie avec le vieillissement de l'organisme entier.



**Figure 1: Les points de contrôle du cycle cellulaire.**

**1-Vieillesse cellulaire :** Deux grands processus semblent être mis en jeu :

**1.1- Aspects génétiques :** de nombreuses hypothèses sont émises pour tenter d'expliquer la sénescence. Certaines suggèrent que l'accumulation de mutations aléatoires défavorables altère la possibilité de reproduction d'un patrimoine génétique correct. En limitant le nombre de divisions, la cellule serait protégée contre les conséquences d'une transmission d'un nombre trop élevé d'erreurs.

**1.2- Aspects énergétique et biochimique**

Le métabolisme cellulaire et tout particulièrement la respiration mitochondriale sont la source principale d'oxygène actif sous la forme de radicaux superoxydes qui vont conduire à la formation de radicaux hydroxyles OH. Des mécanismes de défense contre la formation de telles molécules existent dans la cellule. Ils incluent les enzymes comme le superoxyde dismutase, la catalase, la glutathion réductase, ainsi que des molécules antioxydantes (vitamine E, quinones, vitamine C,...). Lors du vieillissement cellulaire et malgré les mécanismes de défense, les radicaux hydroxyles s'accumulent dans la cellule et interagissent avec de nombreux

constituants cellulaires et sont responsables de lésions oxydatives principalement au niveau des lipides membranaires, des protéines et de l'ADN. Une des premières cibles de ces radicaux est la mitochondrie où ils altèrent irréversiblement l'ADN (l'organite ne possède pas les mécanismes pour réparer son ADN). De plus l'altération des lipides membranaires aboutit à une diminution des capacités mitochondriales à synthétiser l'ATP.

#### **Conséquences :**

- Réduction des fonctions cellulaires : de la phosphorylation oxydative des mitochondries, de la synthèse des acides nucléiques et des protéines de structure, des enzymes, et des récepteurs
- Accumulation de lésions d'origine oxydative, irréversibles,
- Réduction des capacités de réparation chromosomique, diminution de la capacité des cellules à se multiplier, accélération de l'apoptose.

## **2- LA MORT CELLULAIRE**

On distingue classiquement deux origines bien distinctes pour expliquer la mort cellulaire : la nécrose souvent due à l'environnement et l'apoptose (signifiant en grec « chutes des feuilles ») ou mort cellulaire programmée d'origine génétique.

### **2.1- La nécrose**

Elle résulte d'une agression environnementale des cellules comme par exemple une coupure, une brûlure, une infection virale ou bactérienne. En raison de l'incapacité de la cellule à s'adapter à un stress trop violent, elle éclate. La rupture de la membrane cytoplasmique et des membranes des organites intracellulaires libère le contenu cellulaire, (protéines et organites ADN dégradés etc.) dans l'espace extracellulaire et déclenche une réaction inflammatoire, l'un des mécanismes de réponse de la défense immunitaire.

### **2.2-La mort cellulaire programmée**

Si la nécrose concerne généralement un groupe de cellules contiguës, situées à l'endroit du stress, la mort cellulaire programmée affecte des cellules isolées, et elle permet l'élimination silencieuse par phagocytose des corps des cellules indésirables ou devenues inutiles. Elle intervient lors du développement embryonnaire et fœtal où elle contribue puissamment à la morphogenèse ou dans l'élimination des lymphocytes B et T nuisibles (95 % des lymphocytes T meurent lors de leur maturation dans le thymus parce qu'ils reconnaissent l'antigène du soi). Outre ces deux fonctions, elle constitue un système efficace de défense. En effet en s'autodétruisant, la cellule infectée par un virus empêche ce dernier de se répliquer et d'infecter les cellules voisines. On peut donc s'attendre à ce que toute dérégulation de ce programme de mort ait des conséquences néfastes dans l'organisme. En effet, elle s'avère réprimée dans certains cas de cancers, de maladies auto-immunes, de maladies virales et au contraire activées dans le cas du SIDA et certaines maladies neurodégénératives.

#### **2.2.1- Cellules justiciables de la mort programmée**

Au cours de l'apoptose, des millions de cellules meurent en quelques heures sans entraîner ni inflammation, ni lésion dans les tissus où elles disparaissent. Ce sont :

- *Des cellules défectueuses* : par exemple, les lymphocytes T qui ne reconnaissent pas le CMH. Un tiers environ des précurseurs immatures des lymphocytes T meurt chaque jour au cours de l'embryogenèse, sans provoquer la moindre lésion du thymus. L'apoptose est donc un mécanisme aussi important que la mitose ;
- *Des cellules obsolètes* : les cellules de la queue du têtard de grenouille disparaissent par apoptose. La formation des doigts et des orteils du fœtus nécessite la destruction, par apoptose, des cellules qui les unissent. L'élimination de la couche déciduale de la muqueuse utérine lors de la menstruation dépend également de l'apoptose ;
- *Des cellules en excès* : au moment de la formation des connexions neuronales (synapses) dans le cerveau, les cellules en surplus meurent par apoptose... ;

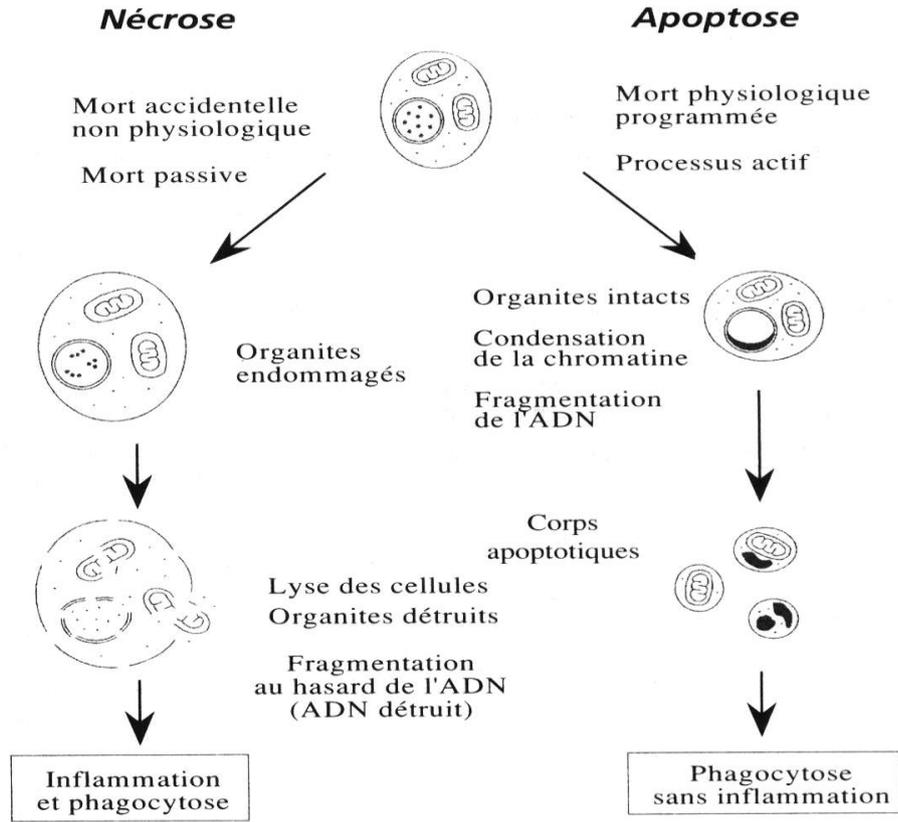
- *Des cellules infectées par les virus* : la mort cellulaire programmée est nécessaire pour détruire les cellules qui présentent un risque pour l'intégrité de l'organisme. Par exemple, les lymphocytes T cytotoxiques (CTL) détruisent les cellules infectées par les virus en induisant leur apoptose : malheureusement, un certain nombre de virus, et en particulier le virus du sida, possède des protéines (la protéine Nef) qui leur permettent d'éviter l'induction de l'apoptose. Lorsque les défenses de l'organisme contrôlées par l'immunité cellulaire diminuent, les cellules effectrices peuvent être éliminées pour éviter les effets des constituants agressant l'organisme. Les CL induisent l'apoptose pour chacune de ces cellules et même pour eux-mêmes. L'absence ou la carence du fonctionnement de la machinerie apoptotique est déterminante dans les maladies auto-immunes comme le lupus érythémateux et l'arthrite rhumatoïde ;
- *Des cellules dont le génome est altéré* (ces altérations peuvent provoquer soit un arrêt du développement embryonnaire conduisant à l'avortement, soit un cancer) : elles élaborent une plus grande quantité d'une protéine, la protéine p53 qui induit l'apoptose. La mutation du gène de la protéine p53 produit une protéine inefficace que l'on rencontre souvent dans les cellules cancéreuses. Enfin les radiations et les substances chimiques utilisées dans la thérapie des cancers induisent l'apoptose de nombreux types de cellules cancéreuses ;
- *Les cellules ayant subi une chimiothérapie* : la chimiothérapie ne tue pas les cellules. Ce sont les lésions provoquées par la chimiothérapie qui déclenche l'apoptose de cellules qui ne sont plus nécessaires à l'organisme.

### **2.2.2- Déroulement de l'apoptose**

La cellule reçoit des signaux de mort qui sont soit d'origine extracellulaire, soit d'origine intracellulaire.

\* Phase initiale ou phase latente : Dès la réception de ces signaux, la cellule entre dans une phase initiale, la phase de condamnation irréversible, dont la durée varie considérablement. La cellule semble normale, mais elle prépare son suicide.

\* Phase d'exécution : Elle débute brutalement et dure 15 min à 1 heure. Cette phase d'exécution requiert la participation des caspases.



**Figure 2: Quelques différences morphologiques entre apoptose et nécrose.**

Pr DJEKOUN S