C'est au milieu du XIX^e siècle que Rudolf Virchow a proposé son hypothèse des pathologies cellulaires et pour la première fois présenté les maladies comme des altérations des processus physiologiques vitaux de la **cellule**. La cellule est la plus petite unité du vivant (Wilhelm Roux), c'est-à-dire qu'elle (et aucune unité plus petite) est capable d'accomplir les fonctions de base de l'organisme, métabolisme, mouvements, croissance, multiplication et transmission des caractères héréditaires. Ces trois derniers processus ne sont possibles que grâce à la division cellulaire, tandis que les cellules qui ne se divisent plus ont encore une activité métabolique et sont encore partiellement mobiles.

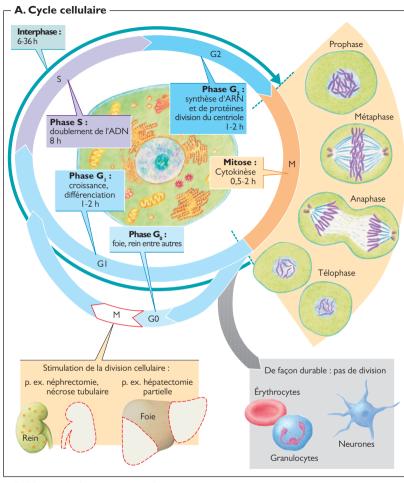
À l'exception des cellules germinales dont la division de maturation (méiose) s'accompagne d'une division par deux du nombre de chromosomes, la majorité des cellules se divise après un doublement préalable du nombre de chromosomes: division indirecte du novau (mitose) associée à la division cellulaire (cytokinèse). Chaque cellule capable de se diviser parcourt ainsi un cycle cellulaire (A) dans lequel une mitose (durée ~0,5 à 2 h) est toujours séparée de la suivante par une **interphase** (durée variable selon la fréquence des divisions : de 6 à 36 h). Le cycle cellulaire est régulé, entre autres, par certaines protéines spécifiques des phases du cycle, les cyclines. Elles forment un complexe avec une protéine kinase exprimée durant toutes les phases du cycle, nommée cdc2 ou p34^{cdc2}. Après la fin de la cytokinèse (= fin de la télophase, A), les cellules qui se divisent en permanence (encore appelées cellules labiles, voir ci-dessous) entrent dans la phase G1 (gap phase 1) pendant laquelle elles vont atteindre leur taille maximale, se différencier et accomplir les fonctions caractéristiques du type cellulaire auquel elles appartiennent (synthèse d'ARN et donc synthèse de protéines élevées). Vient ensuite la phase S, d'une durée d'environ 8 h, pendant laquelle le nombre de chromosomes est doublé (Synthèse d'ADN élevée). Après la phase suivante, la phase G, d'une durée d'environ 1-2 h (importante synthèse d'ARN et de protéines ; mise en réserve d'énergie en prévision de la mitose à venir ; division des centrioles et formation du fuseau achromatique) débute la **mitose** suivante: après la prophase (dédifférenciation de la cellule, par exemple perte des microvillosités et disparition de l'appareil de Golgi, enroulement des chromosomes), vient la métaphase (disparition de la membrane nucléaire, disposition des chromosomes dans le plan équatorial), puis l'anaphase (division des chromosomes et

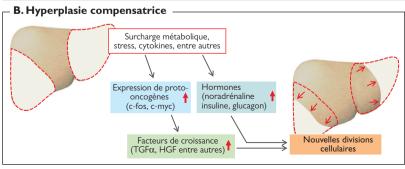
migration vers les pôles), enfin la télophase (reformation de la membrane nucléaire). La cytokinèse débute à la fin de l'anaphase avec l'étranglement de la membrane cellulaire. Débute ensuite une nouvelle phase G1.

Les cellules à courte durée de vie, encore appelées **cellules labiles**, parcourent ce cycle de façon continuelle afin de remplacer les cellules lésées et de maintenir constant le nombre total de cellules. Parmi les tissus dont les cellules sont labiles, citons les épithéliums superficiels comme ceux de la peau, de la muqueuse buccale, du vagin et du col de l'utérus, les épithéliums des glandes salivaires, du tractus gastro-intestinal, des voies biliaires, de l'utérus et de la partie basse des voies urinaires, ainsi que les cellules de la moelle osseuse. Dans la plupart des tissus, les nouvelles cellules proviennent de la division de cellules souches moins différenciées (voir p. 30 et suivantes). Au cours de ce processus, une des cellules filles demeure en général indifférenciée (cellule souche) tandis que l'autre cellule fille se différencie en une cellule ayant perdu la capacité de se diviser, par exemple les érythrocytes et les granulocytes (A). Une division différentielle de ce type est aussi une caractéristique, par exemple,

de la spermatogenèse.

Les cellules de nombreux organes ou tissus ne prolifèrent pas en temps ordinaire (voir ci-dessous). De telles cellules stables ou au repos entrent après la mitose dans une phase de repos appelée phase $G_o(\mathbf{A})$. Ce sont p. ex. les cellules parenchymateuses du foie, du rein et du pancréas ainsi que les cellules du tissu conjonctif et les cellules mésenchymateuses (fibroblastes. cellules endothéliales, chondrocytes, ostéocytes et cellules musculaires lisses). Seuls des stimuli particuliers, comme une surcharge après la lésion ou la réduction d'un organe (p. ex. néphrectomie unilatérale ou nécrose tubulaire. l'ablation ou la nécrose d'une grande partie du foie) ou encore une blessure (p. ex. cutanée) poussent ces cellules à entrer de nouveau en phase G, (A, B). En temps normal, moins de 1 % des cellules hépatiques se divisent mais les cellules en division atteignent plus de 10 % après une hépatectomie partielle. Le passage de la phase G, à la phase G, et, de façon plus générale, le déclenchement de la prolifération cellulaire nécessite, entre autres, la liaison de facteurs de croissance (growth factors, GF) ou d'hormones stimulant la croissance, à des récepteurs spécifiques, situés pour la plupart sur la membrane cellulaire, mais localisés dans le cytoplasme ou le noyau cellulaire dans le cas des stéroïdes (C). Cette fixation déclenche l'activation des récepteurs (le plus souvent une activité 🕨





tyrosine kinase; p. 7 et s., **A10**) ce qui entraîne la *phosphorylation* en cascade d'une série de protéines. La chaîne de signalisation atteint finalement le noyau où la synthèse d'ADN est stimulée, conduisant à une division cellulaire (p. 16).

À côté de facteurs de croissance spécifiques d'un tissu donné (par exemple l'HGF dans le foie), il en existe d'autres avec un spectre d'action plus large, en particulier l'EGF (epiderrmal GF), le TGF\(\alpha\) (transforming GF), le PDGF (platelet-derived GF), les FGF (fibroblast GF) ainsi que certaines cytokines comme l'interleukine 1 et le TNF (tumor necrosis factor). On peut également observer une inhibition de la croissance (p. 16), p. ex. dans le cas d'un épithélium où une lésion a été comblée par la division des cellules, lorsque les cellules voisines entrent en contact les unes avec les autres (inhibition de contact). La croissance compensatrice du foie s'arrête également (B) lorsque l'organe a atteint de nouveau sa taille originale. Les signaux impliqués dans ce cas sont le TGF β et l'interféron β. La régénération des cellules labiles et des cellules stables ne signifie pas forcément que la structure initiale du tissu a été rétablie. Le paramètre indispensable est en fait l'intégrité de la matrice extracellulaire qui sert de guide à la forme des cellules, à leur croissance, à leur migration et à leur différenciation (C). Cette matrice se compose de protéines de structure fibreuses (collagènes I, II et V, élastine) et d'un ciment intermédiaire constitué de glycoprotéines d'adhésion (fibronectine et laminine, entre autres), novées dans un gel de protéoglycanes et de glycosaminoglycanes. Sous forme d'une membrane basale, elle borde les cellules épithéliales, les cellules endothéliales et les cellules musculaires lisses (E). Les intégrines sont des protéines de la membrane cellulaire qui relient la matrice extracellulaire au cytosquelette et transmettent à l'intérieur de la cellule des signaux de croissance, de migration et de différenciation (C). Si la structure de la matrice est également largement touchée comme c'est le cas dans des lésions tissulaires importantes (p. ex. ulcère profond de l'estomac [p. 156 et s.] ou lésions cutanées étendues), le tissu originel sera remplacé par du tissu cicatriciel formé par la prolifération de cellules du tissu conjonctif ou de cellules mésenchymateuses, demeurées jusquelà au repos (voir ci-dessus).

Lorsque les **cellules** dites **permanentes** ont disparu, elles ne peuvent pratiquement plus être remplacées car elles sont incapables de siviser. Citons en particulier les neurones d'un adulte. La capacité de régénération des cellules cardiaques ou des cellules musculaires d'un

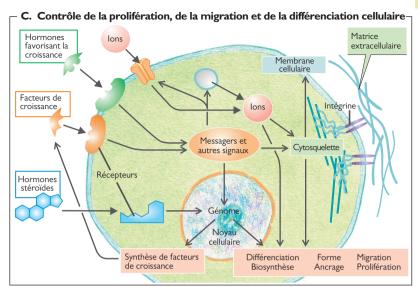
adulte est également très limitée (p. ex. infarctus du myocarde, p. 234).

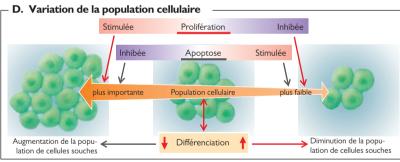
L'adaptation à une variation des besoins physiologiques ou à des situations non physiologiques peut être réalisée par une augmentation ou une diminution du nombre des cellules de l'organisme (hyperplasie ou aplasie; D, E). Cette adaptation peut être déclenchée par voie hormonale (par exemple développement des caractères sexuels secondaires; croissance de l'épithélium des glandes mammaires durant la grossesse) ou bien constituer une compensation, comme c'est le cas lors de la cicatrisation d'une blessure ou après diminution du parenchyme hépatique (B).

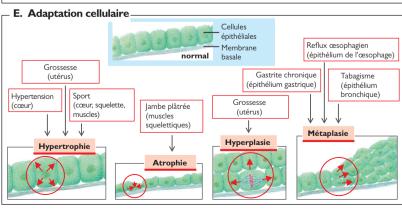
Lorsque la taille des cellules se modifie on parle d'hypertrophie ou d'atrophie; **E**). Ces adaptations peuvent également être déclenchées par des signaux hormonaux ou bien par une augmentation ou une diminution des sollicitations. Tandis que l'utérus subira au cours de la grossesse une hyperplasie aussi bien qu'une hypertrophie, la force des muscles squelettiques ou celle du cœur ne peut être augmentée que par une hypertrophie. C'est ainsi que les muscles vont subir une hypertrophie au cours d'un entraînement (body building) ou une atrophie en position de repos (jambe plâtrée, perte d'innervation). Une hypertrophie cardiaque se développe dans les sports demandant un débit cardiaque élevé (cyclisme, ski de fond) ou de façon pathologique par exemple chez les patients hypertendus (p. 222 et s.). Les cellules atrophiées ne sont pas mortes, elles peuvent être de nouveau réactivées à l'exception des cellules permanentes (atrophie cérébrale!), Cependant, ce sont les mêmes voies de signalisation qui conduisent à l'atrophie ou à l'apoptose, la « mort cellulaire programmée » (p. 14), si bien que dans un tissu atrophié un nombre accru de cellules peuvent aussi disparaître (**D**).

La métaplasie est une transformation réversible d'un type de cellules adultes à un autre (E). Il s'agit aussi dans la plupart des cas d'un phénomène d'adaptation. C'est ainsi que l'épithélium intermédiaire de la vessie se transformera en un épithélium aplati après un traumatisme dû à des calculs. Le même processus se produit pour l'épithélium de l'œsophage après un reflux œsophagien (p. 150 et s.) ou pour l'épithélium cilié des voies respiratoires exposé durablement à la fumée du tabac. L'épithélium de remplacement peut certes mieux supporter ces efforts non physiologiques, mais les irritations qui entretiennent une métaplasie persistante peuvent aussi déclencher le développement de cellules cancéreuses (p. 16).

Planche I.2 Croissance et adaptation cellulaire II







En général les hormones modulent les fonctions cellulaires par l'intermédiaire de signaux intracellulaires secondaires. Une partie des hormones se lie à des récepteurs membranaires (A1-3, 8). Cette interaction déclenche, le plus souvent par l'intermédiaire de **protéines G** (liant les nucléotides guanyliques), la libération d'un signal intracellulaire (second messager). Une hormone peut déclencher la formation de différents signaux intracellulaires. Il peut se produire des **perturbations** de ces mécanismes, en particulier lorsque le nombre de récepteurs est diminué (par exemple down régulation due à l'élévation prolongée de la concentration hormonale), ou lorsque l'affinité du récepteur pour l'hormone décroît ou encore si le couplage à la chaîne intracellulaire de signalisation est altéré (A, défaut du récepteur).

Les grandes **protéines G**, hétérotrimériques, se composent de trois sous-unités, α , β et γ . Lorsque l'hormone se lie au récepteur, une molécule de GTP se fixe à la sous-unité α en échange de GDP et les sous-unités α et β se dissocient. La sous-unité α ainsi activée sera de nouveau inactivée par déphosphorylation du GTP en GDP (activité GTPase intrinsèque) et lors de la réassociation avec la sous-unité β .

De nombreuses **hormones peptidiques** activent l'adénylcyclase (AC), une enzyme qui forme l'adénosine monophosphate cyclique (**AMPc**, **AI**), par l'intermédiaire d'une protéine $G(G_{cw})$.

L'AMPc active à son tour une protéine kinase A (PKA) qui phosphoryle en particulier des enzymes ou des protéines de transport au niveau d'une sérine ou une thréonie, et les régule. l'AMPc module également l'expression des gènes par l'intermédiaire de la PKA et de la phosphorylation d'un élément de réponse à l'AMP (CREB). L'AMPc sera transformé en AMP non cyclique par les phosphodiestérases intracellulaires, ce qui interrompt le signal. La corticotropine (ACTH), l'hormone lutéotrope (LH), la thyrotropine (TSH), la prolactine, la somatotropine, une partie des libérines (RH, releasing hormones) ou des statines (RIH, release inhibiting hormones), le glucagon, la parathormone (PTH), la calcitonine, l'hormone antidiurétique (ADH, récepteur V₂), la gastrine, la sécrétine, le VIP, l'ocytocine, l'adénosine (récepteur A₂), la sérotonine (récepteur 5-HT₂), la dopamine (récepteur D₁), l'histamine (récepteur H₂) et les prostaglandines provoquent par exemple une augmentation de la concentration d'AMPc. D'un autre côté, la somatostatine, l'adénosine (récepteur A₁), la dopamine (récepteur D₂), la

sérotonine (récepteur 5-HT1 α), l'angiotensine II, l'acétylcholine (récepteur M_2) inhibent l'AC par l'intermédiaire d'une protéine G inhibitrice ($G_{\alpha\alpha}$) et diminuent ainsi la concentration intracellulaire d'**AMPc** (**A2**). Quelques hormones peuvent, en se liant à des récepteurs différents, augmenter (adrénaline : récepteur β ; dopamine : récepteur D_1) aussi bien que diminuer (adrénaline : récepteur α_2 , dopamine : récepteur D_3), la concentration d'AMPc.

La chaîne de signalisation de l'AMPc peut être influencée par des médicaments ou des toxines. La toxine cholérique produite par l'agent responsable du choléra et d'autres toxines empêchent la désactivation des sous-unités α, ce qui a pour conséquence une activation incontrôlée de l'AC et donc de canaux Cl-, dépendants de l'AMPc, déclenchant ainsi une sécrétion abondante de chlorure de sodium dans la lumière intestinale et des diarrhées massives (p. 162). La toxine pertussique produite par Bordetella pertussis (agent de la coqueluche) bloque la protéine G, et augmente ainsi la concentration d'AMPc (levée d'inhibition de l'AC). La forskoline stimule l'AC et les dérivés de la xanthine (p. ex. la théophylline) inhibent les phosphodiestérases et donc la dégradation de l'AMPc. Les dérivés de la xanthine agissent toutefois via les récepteurs purinergiques.

À côté de l'AMPc, le guanosine monophosphate cyclique (**GMPc**) sert également de substance signal cellulaire (**A5**). Le GMPc est formé par les *guanylylcyclases*. Le GMPc extemajoritairement ses effets via l'activation d'une protéine kinase (*kinase G*). Le facteur atrial natriurétique (ANF) et le monoxyde d'azote (NO) agissent par l'intermédiaire du GMPc.

L'inositol 1,4,5 triphosphate (IP₂), l'inositol 1, 3,4,5, tétrakisphosphate (IP₄) et le diacylglycérol (DAG) sont d'autres médiateurs intracellulaires : une phospholipase C présente dans les membranes (PLC) clive le phosphatidylinositol diphosphate (PIP₂) en IP₃ et DAG après activation par une protéine $G_{\alpha q}$. Cette réaction est déclenchée entre autres par l'adrénaline (α,), l'acetylcholine (récepteur M,), l'histamine (récepteur H₁), l'ADH (récepteur V₁), la CCK (pancréatozymine), l'angiotensine II, la thyrolibérine (TRH), la substance P et la sérotonine (récepteur 5-HT,). L'IP, libère entre autres du Ca⁺⁺ à partir de réserves intracellulaires. La vidange des stocks ouvre des canaux calciques de la membrane cellulaire (A6). Le Ca⁺⁺ peut d'autre part pénétrer dans la cellule par des canaux activés par des ligands. Le Ca⁺⁺ par sa liaison à la calmoduline, ou via une kinase dépendante de la calmoduline (CAM-kinase) influence, entre autres, le transport épithélial, la libération d'hormones et la prolifération cellulaire.

Le **DAG** et le Ca⁺⁺ activent entre autres la protéine kinase C (PKC). Celle-ci stimule en particulier l'échangeur Na⁺/H⁺, qui régule notamment le métabolisme, l'activité des canaux K⁺ et la division cellulaire, par l'intermédiaire d'une alcalinisation du cytosol et d'une augmentation du volume cellulaire. La protéine kinase C est par ailleurs activée par Î'ester de phorbol (A7). Le Ca⁺⁺ stimule ûne NO-synthase endothéliale qui libère le NO à partir de l'arginine. Le NO active en particulier une protéine kinase G dans les cellules musculaires lisses, cette kinase favorise l'extrusion du Ca++ et donc dilate les vaisseaux en baissant la concentration cytosolique de calcium. Le NO agit aussi par l'intermédiaire de la nitrosylation des protéines.

L'insuline et les facteurs de croissance (p. 16) activent des tyrosine kinases (A8) qui font partie intégrante du récepteur ou s'y associent lors de l'activation. Les kinases agissent souvent via la phosphorylation d'autres kinases et déclenchent ainsi une cascade de phosphorylation. En présence de la petite protéine G Ras, les tyrosine kinases activées peuvent ainsi stimuler la protéine kinase Raf qui active la MAP-kinase (mitogen-activated) par l'intermédiaire de la MAP-kinase-kinase. On aboutit grâce à cet effet « boule de neige » à un renforcement en cascade du signal cellulaire. Les Janus kinases (JAK) activent le facteur de transcription STAT par phosphorylation de tyrosines et assurent ainsi les effets de l'interféron, de la somatotropine et de la prolactine. De la même façon, l'activine, l'hormone anti-müllérienne et le Tumor Growth Factor β (TGFβ) activent les facteurs de transcription Smad par l'intermédiaire d'une sérine/thréonine-kinase.

Les molécules phosphorylées par les kinases peuvent être déphosphorylées par des **phos**phatases, atténuant ainsi l'action des kinases. La calcineurine, une phosphatase activée par le Ca⁺⁺, stimule en particulier le facteur de transcription NFAT, qui est responsable, entre autres, de l'hypertrophie des cellules musculaires lisses et de l'activation des lymphocytes T.

Les facteurs de transcription (A9, p. 10,16) régulent la néosynthèse des protéines. Ils migrent dans le noyau cellulaire et s'associent aux séquences correspondantes de l'ADN, contrôlant ainsi l'expression des gènes.

Les facteurs de transcription peuvent être régulés par phosphorylation (voir ci-dessus).

Ce sont non seulement la synthèse, mais également la dégradation des protéines qui sont étroitement régulées.

Les ubiquitine-ligases fixent un peptide signal, l'ubiquitine, à une protéine destinée à la dégradation.

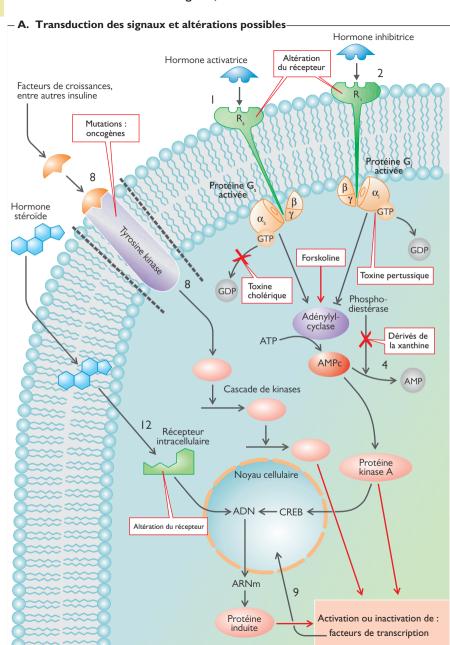
Les protéines ubiquitinylées seront ensuite dégradées dans la voie du protéasome. Les ubiquitine-ligases peuvent à leur tour être régulées par phosphorylation.

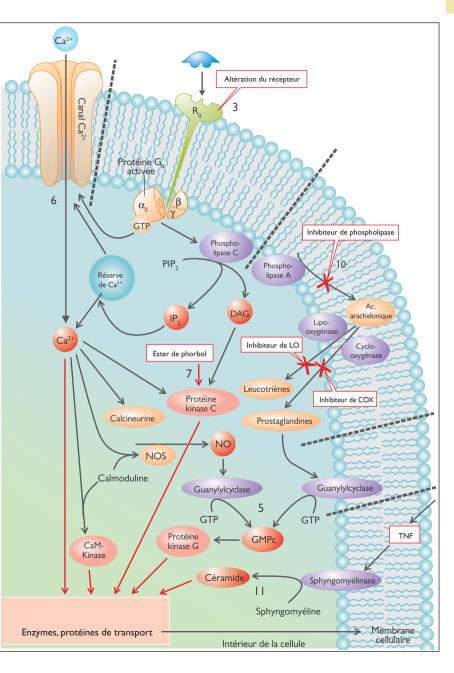
L'acide arachidonique, un acide gras polyinsaturé, peut être libéré à partir des lipides membranaires, y compris du DAG (A10), sous l'action de phospholipases A. L'acide arachidonique exerce par lui-même quelques fonctions cellulaires (p. ex. sur les canaux ioniques) mais peut aussi être transformé en thromboxane et prostaglandines sous l'action de cyclooxygénases. Ces composés exercent en partie leurs effets au niveau des adénylyl et guanylylcyclases. L'acide arachidonique peut de plus être transformé en leucotriènes par les lipoxygénases. Les prostaglandines et les leucotriènes jouent en particulier un rôle fondamental dans les réactions inflammatoires (p. 52 et s.) et peuvent non seulement servir de signaux intracellulaires mais également de médiateurs extracellulaires (p. 322). Les inhibiteurs de lipoxygénases et les inhibiteurs de cyclooxygénases, souvent utilisés sur le plan thérapeutique (p. ex. comme anti-inflammatoires et inhibiteurs de l'agrégation des plaquettes), bloquent respectivement la formation des leucotriènes et celle des prostaglandines.

Quelques médiateurs (p. ex. le Tumor Necrosis Factor [TNF] et le CD 95 [ligand Fas/Apo1] activent une sphingomyélinase acide qui libère des céramides à partir de sphingomyélines (AII). Les céramides déclenchent à leur tour une série d'effets cellulaires, comme l'activation de petites protéines G (par ex. Ras), de kinases, de phosphatases, etc. Les céramides jouent en particulier un rôle dans les phénomènes d'apoptose (p. 14).

Les hormones stéroïdes (glucocorticoïdes, aldostérones, stéroïdes sexuels) ainsi que l'hormone thyroïdienne (récepteur de T3), le calcitriol (récepteur de la vitamine D, VDR), les rétinoïdes (RAR) et les lipides (PPAR) se lient à des récepteurs protéiques intracellulaires (A12). Le complexe hormone-récepteur s'associe à l'ADN dans le noyau cellulaire et régule ainsi la synthèse des protéines.

Les hormones peuvent aussi inhiber la transcription. Le calcitriol, par exemple, inhibe le facteur de transcription NFkB par l'intermédiaire du récepteur de la vitamine D (VDR, p. 10).





Lors de l'activation des récepteurs des facteurs de croissance ou des récepteurs de l'insuline, la phosphatidylinositol-3-kinase (PI3-kinase) vient se fixer au récepteur par l'intermédiaire de résidus tyrosine phosphorylés ou de l'IRS (Insulin receptor substrate 1) (AI). La PI3-kinase va alors former le PI, 45P, (phosphatidylinositol-3,4,5 triphosphate) ancré dans la membrane, sur lequel se fixent la PDK1 (phosphoinositide dependent kinase 1) et la protéine kinase B (PKB/ Akt). PKB/Akt sera phosphorylée et activée par la PDK1 (A2) mais inhibée par le calcitriol (p. 7). PKB/Akt stimule plusieurs processus de transport et en particulier le transporteur du glucose GLUT4 (A3). Via la phosphorylation et l'inactivation du facteur FKHRL1 (forkhead-transcription factor, FoxO1), anti-prolifératif et pro-apoptotique, PKB/Akt intervient dans l'expression des gènes (A4). PKB/Akt inhibe le facteur de transcription pro-apoptotique p53 via la phosphorylation et l'activation de MDM2 (A5). De plus, PDK1 et PKB/akt régulent l'expression des gènes par l'intermédiaire du facteur de transcription NFκB (**A6**). Ce facteur de transcription est associé à une protéine inhibitrice IκB. IκB est phosphorylé par une IkB kinase (IKK), ce qui entraîne son ubiquitinvlation et sa dégradation. NFκB ainsi libéré migrera dans le noyau et stimulera l'expression de certains gènes, parmi lesquels ceux de protéines du tissu conjonctif. PKB/Akt phosphoryle et active IKK, favorisant ainsi l'activité de NFkB. IKK peut aussi être activée par le TNFα et l'interleukine 1.

PKB/Akt phosphoryle d'autre part Bad (A7), une protéine qui stimule la libération du cytochrome c dans la membrane mitochondriale et déclenche donc l'apoptose (p. 14). Bad phosphorylée se lie à la protéine 14-3-3 et ne peut donc pas développer son action pro-apoptotique. PKB/Akt phosphoryle et inactive aussi la caspase 9, une protéase qui participe également à la cascade de signalisation conduisant à l'apoptose (p. 14). PKB/Akt exerce ainsi une action anti-apoptotique.

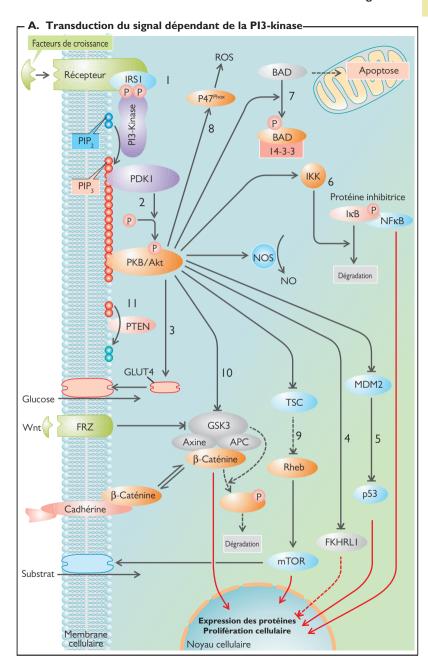
PKB/Akt phosphoryle et active également la NO-synthase. Le NO peut lui aussi exercer une action anti-apoptotique. Par ailleurs PKB/Akt favorise via l'activation de p47^{Phos} la formation de dérivés réactifs de l'oxygène (ROS) (A8). PKB/Akt phosphoryle et inactive la tubérine qui forme un complexe avec l'hammartine (tuberin sclerosis complex, TSC), qui inactive la petite protéine G Rheb (A9). Rheb activée stimule la kinase mTOR (mamalian target of rapamycin), une protéine qui favorise la capture de substrats par la cellule, la synthèse de protéines et

la division cellulaire. En inhibant la tubérine, PKB/Akt entraîne une stimulation de mTOR. Le complexe TSC est par ailleurs stimulé par l'AMP-kinase activée par l'AMP, ce qui inhibe mTOR. La concentration d'AMP dans la cellule augmente et stimule l'AMP-kinase en cas de carence en énergie.

D'autre part, PKB/Akt phosphoryle et inactive la glycogène synthétase kinase 3 (GSK3α et GSK3β, A10). La GSK3 est également inhibée par le facteur de croissance Wnt (via le récepteur frizzled et la protéine dishevelled). La GSK3 s'associe entre autres à un complexe protéique comprenant l'axine, la protéine de von-Hippel-Lindau (vHL) et l'APC (Adenomatosis polyposis coli). Le complexe se lie à une protéine multifonctionelle, la B caténine. GSK3 phosphoryle la β caténine et provoque ainsi sa dégradation. La β caténine peut, par ailleurs, se fixer à la cadhérine E qui participe à l'interaction avec les cellules voisines. La \(\beta \) caténine libre peut migrer dans le noyau cellulaire et réguler, via une interaction avec le complexe de transcription TCF/ Lef, l'expression de plusieurs gènes importants dans la division cellulaire. Wnt et l'activation de la PKB/Akt favorisent l'expression des gènes dépendants de la β caténine via une inhibition de GSK3.

PDK1 active également la **kinase induite par le sérum et les glucocorticoïdes** (SGK1), dont l'expression est, entre autres, stimulée par les glucocorticoïdes, l'aldostérone, le TGFβ, l'ischémie et l'hyperosmolarité et qui active un grand nombre de transporteurs et de canaux. Elle régule de la même façon d'autres protéines cibles comme PKB/Akt et joue surtout un rôle lorsqu'elle a été activée (par exemple par les glucocorticoïdes, les minéralocorticoïdes, le TGFβ, l'hyperglycémie ou l'ischémie). La SGK1 favorise l'hypertension, l'obésité, l'apparition d'un diabète, l'activation des plaquettes sanguines et la croissance tumorale.

La **phosphatase PTEN** déphosphoryle PI_{3,4,5}P₃ et termine ainsi la voie de transduction dépendante de PI_{3,4,5}P₃ (**AII**). PTEN excreainsi, en particulier, une action antiproliférative. Le stress oxydatif (p. 92) inactive PTEN et augmente ainsi l'activité de PKB/Akt et de SGK.



La survie de la cellule est liée au maintien du volume cellulaire et de la composition du milieu intracellulaire (A). Comme la membrane est dans la plupart des cas aisément perméable à l'eau et que l'eau suit le gradient osmotique (AI). la cellule doit assurer l'équilibre osmotique de part et d'autre de la membrane. Elle équilibre la concentration intracellulaire élevée de protéines et la capture des substrats organiques dont elle a besoin (p. ex. les acides aminés, **A7**) en abaissant la concentration ionique du cytosol. Cette fonction est assurée par la Na⁺/ K⁺-ATPase qui pompe hors de la cellule du Na⁺ en échange de K⁺ (**A2**). La membrane est normalement peu perméable au Na⁺ (A3), mais cependant plus perméable au K+, si bien que cet ion va de nouveau diffuser vers l'extérieur (A4). Ce flux de K⁺ génère un potentiel interne négatif (A5) qui pousse les ions Cl- hors de la cellule (A6). Grâce à ce déplacement d'ions utilisant de l'ATP, la baisse de la concentration cytosolique de Na⁺ et Cl⁻ (globalement ~230 mosm/L) est nettement plus importante que l'augmentation de la concentration de K⁺ (~140 mosm/L).

La baisse de la concentration intracellulaire de Na* par la Na*/K*-ATPase génère un gradient électrochimique abrupt de Na*, gradient qui peut être utilisé par quelques **processus de transport**. L'échangeur Na*/H* (**A9**) élimine un H* en échange d'un Na*, l'échangeur sodium-calcium (**A8**) un Ca*+ contre 3 Na*. Les processus de transport couplés au sodium permettent également la capture active (secondaire) par la cellule d'acides aminés, de glucose, de phosphate, etc. (**A7**). La dépolarisation induite par l'ouverture de canaux sodiques (**A10**) sert au traitement et à la propagation du signal dans le système nerveux ainsi qu'au déclenchement de la contraction musculaire.

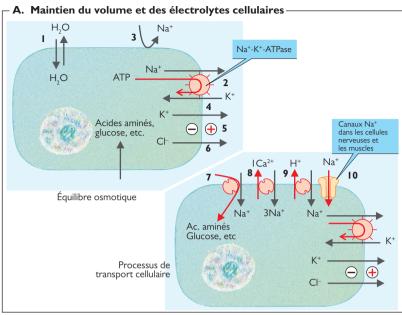
Comme le Na⁺ pénètre en permanence dans la cellule par l'intermédiaire de transporteurs (carriers) et de canaux sodiques, la survie cellulaire nécessite l'activité permanente de la Na⁺/ K⁺-ATPase. Il peut se produire des **altérations** de l'homéostasie intracellulaire du Na⁺ lorsque la capacité de la Na⁺/K⁺-ATPase est affectée par une carence en ATP (ischémie, hypoxie, hypoglycémie). Le K+ intracellulaire diminue tandis que le K⁺ extracellulaire augmente, la membrane se dépolarise et des ions Cl-s'engouffrent dans la cellule qui gonfle (B). Ces altérations peuvent également avoir lieu en cas d'apport énergétique normal, si l'influx de Na+ augmente à un point tel que la Na⁺/K⁺-ATPase est dépassée. Quelques substances endogènes (par exemple le glutamate, un neurotransmetteur) et des

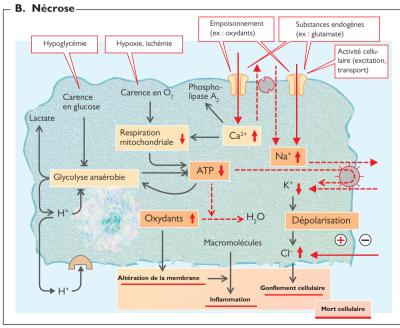
poisons exogènes (p. ex. les oxydants) augmentent l'influx de \mathbf{Na}^+ et/ou de \mathbf{Ca}^{++} via l'activation de canaux correspondants (\mathbf{B}).

L'augmentation de la concentration intracellulaire de Na¹ conduit non seulement à un gonflement cellulaire mais également à un augmentation de la concentration cytosolique de Ca¹⁺ via une altération de l'échangeur 3Na¹/ Ca¹⁺. Le Ca¹⁺ déclenche une série d'actions cellulaires (p. 6 et s.) et pénètre entre autres dans les mitochondries, conduisant à une carence en ATP via une inhibition de la chaîne mitochondriale (B).

En cas de carence en oxygène, le métabolisme énergétique bascule vers un métabolisme anaérobie. La formation d'acide lactique, qui se dissocie en lactate et H⁺, provoque une **acidose** cytosolique altérant les fonctions des enzymes intracellulaires, ce qui a pour conséquence une inhibition de la glycolyse et également une disparition de la dernière source d'ATP (**B**). La formation de lactate génère de plus une acidose extracellulaire qui affecte la cellule via l'activation de récepteurs et de canaux sensibles aux ions H⁺. En cas de carence énergétique, la cellule est exposée à un accroissement des **atteintes** oxydatives, car les mécanismes de défense cellulaire contre les oxydants (radicaux oxygénés) sont dépendants de l'ATP (B). Il se produit alors une destruction de la membrane cellulaire (lipoperoxydation) et la libération de macromolécules intracellulaires dans l'espace extracellulaire. Comme le système immunitaire n'est en temps normal pas exposé à ces macromolécules, il ne possède aucune tolérance contre elles et il se produit donc une activation du système immunitaire et une inflammation qui entraîne de nouvelles lésions cellulaires.

Le laps de temps nécessaire pour aboutir à une nécrose cellulaire après interruption de l'apport énergétique dépend de l'importance de l'influx de Na', mais également, par exemple, de l'activité des cellules excitables ou des capacités de transport des cellules épithéliales. Comme les canaux sodiques et calciques, dépendants du potentiel des cellules excitables, seront activés par la dépolarisation de la membrane, une dépolarisation peut accélérer la mort. L'activité des canaux peut être, entre autres, diminuée par une hypothermie retardant ainsi le processus de nécrose en cas de carence énergétique.





Chaque jour ce sont des centaines de milliard de cellules de notre organisme qui sont éliminées et remplacées par division de cellules existantes (p. 2 et s.). Au contraire de la nécrose (p. 12), l'apoptose est une mort cellulaire programmée et s'avère comme la division cellulaire (p. 2 et s., p. 14), un mécanisme physiologique étroitement régulé. L'apoptose participe à l'adaptation des tissus à des contraintes variables, à l'élimination des cellules devenues superflues au cours du développement embryonnaire ainsi qu'à celle de cellules lésées, comme en particulier les cellules tumorales, les cellules atteintes par un agent pathogène ou les cellules immunocompétentes dirigées contre les antigènes de leur propre organisme.

L'apoptose est réalisée par une **cascade de signalisation** (**A**). La stimulation de certains récepteurs, une activation excessive de canaux calciques, un stress oxydatif (p. 92) ou une autre lésion cellulaire (voir ci-dessous) conduisent à l'activation de protéases, les caspases, et d'une sphyngomyélinase (SM) qui forme des céramides. L'insertion dans la membrane mitochondriale des protéines Bak ou Bax entraîne une dépolarisation des mitochondries et la libération de O₂⁻ et de cytochrome c. Ces effets peuvent être en partie inhibés par deux protéines comparables, Bcl-2 et Bcl-x. L'effet de Bcl-x est à son tour bloqué par une protéine apparentée, Bad.

Le cytochrome c libéré des mitochondries active la caspase 9 après fixation à la protéine APAF-1. La cascade conduit finalement à l'activation de la caspase 3 qui stimule à son tour une endonucléase (fragmentation de l'ADN). L'activation de la calpaïne, une protéase, aboutit à la dégradation du cytosquelette, les cellules perdent des électrolytes et des osmolytes via une activation de canaux ioniques et se désintègrent en petites particules. Au niveau de la membrane plasmique, les molécules de phosphatidylsérine (PS) passent de la face interne à la face externe (scrambling). Les particules portant ces phosphatidylsérines seront reconnues par des macrophages, phagocytées et dégradées sans que les macromolécules intracellulaires soient libérées et puissent déclencher une inflammation.

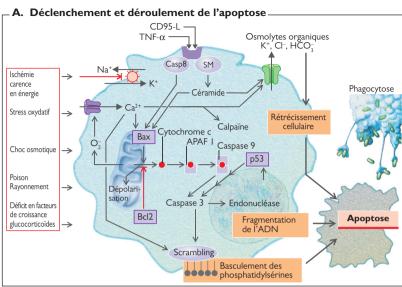
Bad sera phosphorylée et donc inactivée par la PKB/Akt (p. 10). De plus, PKB/Akt et SGK1 peuvent inhiber l'apoptose en phosphorylant et en inactivant la caspase 9 et le facteur de transcription pro-apoptotique FKHRL 1 (p. 10).

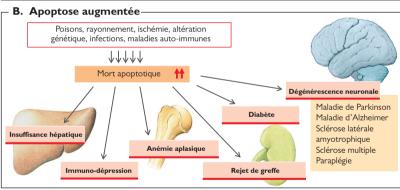
Déclencheurs de l'apoptose (**A**). Ce sont en particulier le facteur $TNF\alpha$ (tumor necrosis factor),

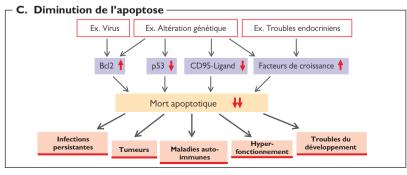
les glucocorticoïdes, une activation des récepteurs CD95 (Fas-Apo1) ou une carence en facteurs de croissance. Des lésions de l'ADN favorisent l'apoptose par l'intermédiaire de la protéine p53. En particulier lors d'une ischémie, les cellules atteintes expriment de temps à autre le récepteur CD95 et s'exposent alors à une apoptose. De cette manière, les cellules « devancent la nécrose » et évitent ainsi la libération à l'extérieur de macromolécules intracellulaires qui aurait pu entraîner une réaction inflammatoire (p. 12).

Augmentation pathologique de l'apoptose. Elle peut être provoquée par une ischémie, des toxines, une rétractation osmotique massive des cellules, l'exposition à un rayonnement ou une réaction inflammatoire (infection, maladie auto-immune). Cette augmentation a pour conséquence une disparition inappropriée de cellules fonctionnellement indispensables, pouvant conduire à une insuffisance de l'organe (B). L'apoptose conduit p. ex. à un rejet de greffe, à une maladie neurodégénérative (maladie de Parkinson, maladie d'Alzheimer, sclérose latérale amyotrophique, tétraplégie, sclérose multiple etc.) ainsi qu'à la disparition de cellules du foie (provoquée par des toxiques, une ischémie ou une réaction inflammatoire : insuffisance hépatique), à la disparition des cellules \(\beta \) des îlots pancréatiques (diabète de type I), de cellules érythropoïétiques et des érythrocytes (anémie) ou de lymphocytes (déficit immunitaire, p. ex. infection à HIV).

Diminution pathologique de l'apoptose. Elle conduit à un excès de cellules (C) dont l'origine peut être, entre autres, un trouble de la régulation endocrine ou paracrine, une déficience génétique ou une infection virale (p. ex. virus d'Epstein-Barr). Un déficit d'apoptose de cellules atteintes par des virus peut entraîner une infection persistante. Les cellules échappant à l'apoptose peuvent se différencier en cellules tumorales. Une apoptose insuffisante de cellules immunocompétentes dirigées contre les structures propres de l'organisme peut être à l'origine de maladies autoimmunes (p. 60). Un excès de cellules peut être associé à des troubles fonctionnels comme p. ex. une sécrétion persistante de progestérone en cas d'apoptose défectueuse de cellules du corps jaune. Finalement, une apoptose déficiente peut entraîner des troubles du développement embryonnaire (p. ex. syndactylie).







En temps normal, la fréquence des divisions cellulaires est ajustée avec précision aux besoins correspondants en cellules (p. 2) par l'intermédiaire de facteurs de croissances, agissant, entre autres, via des tyrosine kinases (AI). Au niveau des phosphotyrosines viennent en particulier se fixer la protéine adaptatrice (GRB2) et le facteur d'échange GDP/GTP SOS, qui active la petite protéine Ras. Par l'intermédiaire de la sérine/thréonine-kinase Raf (A2), Ras stimule une cascade de protéine-kinase-kinase activée par les mitogènes (cascade MAPkinase) et active donc, en particulier, des facteurs de transcription, qui déclenchent l'expression de gènes nécessaires à la division cellulaire (Fos. Jun, Myc, Myb, Rel, E2F, et DP1). L'expression de Myc va de plus être stimulée par la β caténine (p. 10). Les hormones thyroïdiennes se lient à des récepteurs cytosoliques (ErbA : A3). Le complexe hormone-récepteur migre dans le novau cellulaire et favorise l'expression des gènes et la division cellulaire. La capture de substrats et la division cellulaire sont de plus stimulées par mTOR (p. 10).

Les facteurs inhibant la croissance bloquent en temps normal une division excédentaire. Ils agissent en particulier lorsque la cellule a subi des lésions de l'ADN et qu'une division cellulaire pourrait conduire à la formation de cellules filles présentant un défaut génétique. La protéine Rb (rétinoblastome), p. ex., lie et inactive ainsi les facteurs de transcription E2F et DP1 (A4). De son côté, Rb sera inactivée par le complexe de la cycline E et de la kinase CDK, (E-CDK₂) ainsi que par le complexe entre la cycline D et la kinase CDK, (D-CDK,). C'est ainsi que CDK, et CDK, favorisent la division cellulaire. Leur action sera abolie par la protéine p21, exprimée sous l'influence du facteur de transcription p53. p53 inhibe également la division cellulaire (A4). Dépendant en partie de p53, la transcription de certains facteurs de croissance et de certains récepteurs sera inhibée par un régulateur de la transcription WT1. La dégradation de la β-caténine sera favorisée par l'interaction avec un complexe protéique formé de la protéine vHL (von Hippel-Lindau), de la protéine APC (Adenomatosis Polyposis Coli) et de la glycogène synthétase kinase 3β (GSK-3β, p. 10) et l'inactivation de mTOR par l'association avec le complexe tubérine-hammartine (p. 10).

La prolifération cellulaire sera finalement inhibée par l'activation de récepteurs au Ca⁺⁺.

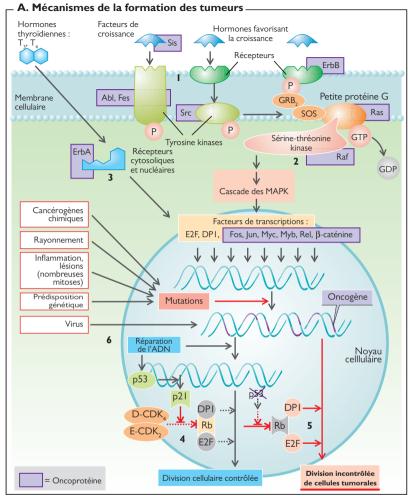
Des mutations survenant au niveau de gènes impliqués dans la prolifération cellulaire peuvent

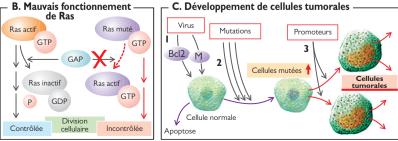
donner naissance à des oncogènes. Les onco**protéines** issues de l'activité de ces gènes sont actives, même en l'absence de stimulateurs physiologiques et peuvent donc stimuler la prolifération cellulaire indépendamment des facteurs de croissance. Parmi les oncoprotéines (A, case violette), citons les facteurs de croissance, produits par les cellules tumorales et qui stimulent de façon autocrine leurs divisions (p. ex. Sis), les récepteurs des hormones thyroïdiennes (ErbA), les récepteurs de facteurs de croissance (p. ex. ErbB, Fms), des tyrosine kinases (p. ex. Abl, Src, Fes), des protéines G (Ras), des sérine/thréonine kinases (p. ex. Raf, Mos) et des facteurs de transcription (Fos, Jun, Myc, Myb, Rel). L'inactivation de Ras sera, par exemple, accélérée par une protéine activant les GTPases (GAP) (B). Des mutations de Ras peuvent réduire cette sensibilité à GAP et le maintenir actif.

Les tumeurs peuvent également survenir à la suite d'altérations de protéines inhibant la prolifération. Une défaillance de Rb (rétinoblastome) ou de p53 (syndrome de Li-Fraumeni favorise une division cellulaire incontrôlée (A5). Une déficience de p53 inhibe par ailleurs l'apoptose (p. 15 A). Une altération génétique de WT1 (néphroblastome), de vHL (maladie de von Hippel-Lindau), d'APC (polypose adénomateuse familiale), de la tubérine (sclérose tubéreuse de Bourneville) et de PTEN (p. 10; en particulier cancer du sein) conduisent à une augmentation de la fréquence d'apparition de tumeurs.

Les cancérogènes chimiques, les rayonnements ou les altérations de la réparation de l'ADN peuvent être des inducteurs de mutations (A, à gauche). Les cellules sont particulièrement sensibles aux mutations pendant la mitose, ce qui signifie que les tissus en cours de prolifération (p. ex. à l'occasion de réactions inflammatoires ou de lésions) sont plus souvent affectés par des mutations que les tissus différenciés. Enfin, des virus peuvent introduire des oncogènes dans les cellules hôtes (A6, C1) ou favoriser la dégénérescence en inactivant (Rb, p53) ou en activant (p. ex. Bcl2) des protéines spécifiques de l'hôte.

En général, il doit se produire plusieurs mutations (C2) avant qu'une cellule ne dégénère en une cellule cancéreuse. Les **promoteurs de tumeur** (p. ex. l'ester de phorbol, p. 6) favorisent la multiplication des cellules mutées et donc la formation de tumeurs sans provoquer eux-mêmes de mutations (C3).





Lors d'une division cellulaire incontrôlée (p. 16), les cellules subissent une dédifférenciation croissante. La cellule ainsi modifiée sera souvent reconnue et éliminée par le système immunitaire. Les cellules tumorales peuvent lui échapper en exprimant, p. ex., à leur surface, les ligands du récepteur CD95 (AI) et en provoquant ainsi l'apoptose des lymphocytes (p. 14). Une déficience immunitaire (p. ex. SIDA, p. 62) favorise également la survie des cellules tumorales.

Si une cellule tumorale prolifère, elle se développe ensuite en une tumeur dont l'extension locale peut déjà provoquer des répercussions sévères. Une tumeur cérébrale p. ex. repousse les neurones voisins et peut ainsi déclencher une épilepsie (A2, p. 364). Comme la calotte crânienne n'autorise aucune augmentation notable du volume du cerveau, une tumeur au cerveau entraîne finalement une augmentation de la pression intracrânienne potentiellement dangereuse (p. 384). Un carcinome bronchique peut bloquer l'apport d'air aux alvéoles correspondantes et provoquer ainsi leur collapsus (atéléctasie, p. 76).

Les tumeurs fortement dédifférenciées peuvent migrer vers d'autres tissus (métastaser, A3). Au cours de ce processus, les cellules tumorales doivent se détacher des autres cellules, pénétrer dans les vaisseaux sanguins puis les quitter pour coloniser d'autres organes et y établir une colonie nouvelle. Quitter le tissu initial nécessite une capacité de migration et la destruction des barrières du tissu. Cette dégradation sera réalisée par la sécrétion d'enzymes protéolytiques ou par l'inhibition de l'expression ou de l'activité d'inhibiteurs de protéase. Les cellules tumorales passées dans la circulation sanguine vont en général demeurer dans le lit capillaire le plus proche. Pour pouvoir quitter la circulation sanguine, elles doivent s'associer à des molécules d'adhésion de l'endothélium, qui leur sont spécifiques et se frayer un passage à travers la paroi capillaire.

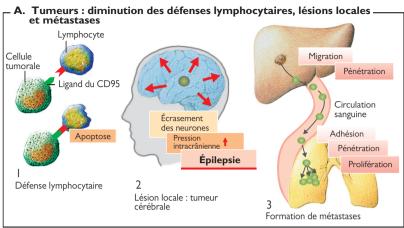
Une augmentation de la taille de la tumeur ou de ses métastases nécessite la formation correspondante de capillaires pour fournir aux foyer tumoraux O₂ et substrats. L'**angiogenèse** sera stimulée par la libération de médiateurs et peut être bloquée par des inhibiteurs d'angiogenèse (angiostatine, endostatine). Dans le cas de grosses tumeurs, le flux sanguin supplémentaire peut surcharger le cœur (↑ débit cardiaque, **B**).

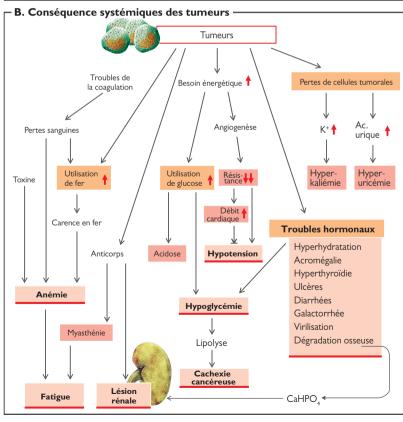
Même si l'apport en O₂ est suffisant, le besoin énergétique des cellules tumorales est souvent fourni par la glycolyse anaérobie. Le rendement

énergétique de cette voie, exprimé par mole de glucose, ne représente que 5 % de celui obtenu dans la dégradation oxydative, ce qui a pour conséquence la survenue d'une hypoglycémie et d'une acidose (**B**). L'hypoglycémie stimule la libération de glucagon, d'adrénaline et de glucocorticoïdes qui favorisent la dégradation des graisses et des protéines. Le patient maigrit finalement fortement (cachexie tumorale. **B**). Les cellules tumorales peuvent activer la coagulation et/ou la fibrinolyse, déclenchant ainsi des troubles de la coagulation sanguine et des pertes de sang. Les saignements, les besoins élevés de la tumeur en fer ainsi que la cachexie tumorale entraînent fréquemment une anémie (p. 40 et s.).

Les cellules tumorales peuvent provoquer des troubles en stimulant des fonctions spécifiques du tissu ou en en créant de nouvelles. C'est ainsi que les plasmocytes tumoraux synthétisent souvent des quantités importantes d'anticorps, en général anormaux, qui peuvent entre autres provoquer des lésions rénales (p. 112). Lors de leur dédifférenciation, les cellules tumorales peuvent exprimer des protéines contre lesquelles seront formés des anticorps. Les anticorps formés par ou contre les cellules tumorales peuvent en particulier bloquer des canaux ioniques ou des récepteurs et déclencher par exemple une myasthénie (p. 330).

Même de petites tumeurs du tissu endocrinien ainsi que des tumeurs indifférenciées d'un tissu non endocrinien (en particulier le carcinome bronchique à petites cellules) provoquent souvent des troubles hormonaux massifs (B). L'augmentation de la sécrétion hormonale peut déclencher des altérations multiples (Chap. 9), p. ex. une hypertension, une hyperhydratation hypotonique, un catabolisme accru, une acromégalie, une hypoglycémie, une perte osseuse, une hypercalcémie associée à des calculs rénaux, une polyglobulie, une hyperthyroïdie, une virilisation, une galactorrhée, des diarrhées et des ulcères. Les hormones seront, d'un autre côté, utilisées comme marqueurs tumoraux pour le diagnostic de certaines tumeurs. Ce sont p. ex. la calcitonine (cancer médullaire de la thyroïde), la gonadotrophine chorionique (cancer des ovaires) ou l'ACTH (cancer du poumon). Lors de l'élimination de cellules tumorales, la libération de K⁺ entraînera une hyperkaliémie et la dégradation des acides nucléiques une hyperuricémie (B, p. 272).





Le vieillissement est un processus normal et inévitable qui se termine par la mort. Alors que l'espérance de vie moyenne d'un nouveauné était estimée à seulement ~10 ans il y a 50 000 ans et à ~25 ans dans la Rome antique (AI), elle a atteint en 2006 (G) entre 34 (Swaziland) et 83 (Andorre) ans et, dans le cas de l'Allemagne 75 ans pour les hommes et 81 ans pour les femmes.

L'espérance de vie moyenne d'un groupe d'âge donné augmente avec l'âge car les décès survenus au cours des jeunes années ne rentrent pratiquement plus en ligne de compte. En Allemagne aujourd'hui les apetuagénaires ont ainsi une espérance de vie moyenne de 82 ans chez les hommes et de 85 ans chez les femmes.

Grâce à la diminution de la mortalité infantile et au contrôle de la plupart des maladies infectieuses (chez l'enfant l), l'espérance de vie des nouveau-nés a fortement augmenté dans les pays industrialisés au cours des 110 dernières années (p. ex. de 47 à 74 ans chez les hommes et 80 ans chez les femmes aux États-Unis d'Amérique). Ce sont les maladies des personnes âgées qui sont aujourd'hui les **principales causes de mort**: ~50 % pour les accidents cardiovasculaires (plus fréquents chez l'homme que chez la femme), et ~25 % de cancers.

Ce sont également les maladies qui nous empêchent d'atteindre notre espérance de vie maximale d'environ 100 ans, aujourd'hui comme autrefois (AI). C'est ainsi que chez les personnes âgées de 98 ans, environ 10 % vivront encore 3 ans après et 0,005 % 10 ans après (A2). Le « record du monde » atteint par Jeanne Calment avec ses 122 ans est une exception extrêmement rare. De nombreux facteurs d'origine génétique exercent également une influence secondaire sur l'espérance de vie, comme p. ex. dans le cas de certaines tumeurs. Des études effectuées chez des jumeaux monozygotes montrent cependant que 2/3 au moins de la variabilité de l'espérance de vie n'est pas d'origine génétique.

Le vieillissement conduit à une **réduction des fonctions de l'organisme (C)**, par exemple de la capacité respiratoire, du débit cardiaque, de l'absorption maximale en O_2 et du taux de filtration glomérulaire. La masse musculaire et la masse osseuse diminuent tandis la masse graisseuse augmente, ce qui est essentiellement dû à un changement endocrinien (**D**). Pour la plupart des personnes très âgées, par ailleurs en bonne santé, c'est cette fragilité qui devient le facteur limitant. Cette « faiblesse du vieillard » est caractérisée par une diminution de la force musculaire, un ralentissement des réflexes, des

lésions articulaires, des troubles de l'équilibre et un manque de résistance ce qui a pour conséquence des chutes, des fractures, une réduction des activités quotidiennes et une perte d'indépendance.

Le vieillissement du système immunitaire (immuno-sénescence) joue aussi un rôle dans le processus général. Ce phénomène touche aussi bien les défenses immunitaires non spécifiques (cellules tueuses naturelles [NK], granulocytes neutrophiles, monocytes/macrophages, cellules dendritiques) que les défenses spécifiques (lymphocytes T et B) et entraîne une réduction de l'activation de la réponse immune chez le sujet âgé, une diminution de la réponse vaccinale et une augmentation de la sensibilité aux maladies infectieuses (mais aussi de la survenue de cancers ou de maladies auto-immunes). Globalement on observe donc une élévation de la morbidité et de la mortalité.

Une étude sur ce thème effectuée en Suède chez des octo- et des nonagénaires a permis d'identifier un profii immunitaire à risque, indicateur d'un décès prochain : augmentation du nombre de cellules T CD8" (spécifique du CMV, voir ci-dessous), une diminution du nombre de cellules T CD4" et de cellules B CD19" ainsi qu'une absence de cellules CD28, costimulatrices de l'activation des cellules T. Dans cette étude, un risque immunitaire élevé était associé avec une infection persistante par le cytomégalovirus (CMV). On en a déduit que l'immunosénescence a pour origine une surcharge chronique en antigène (p. ex. le CMV).

L'origine des troubles de mémoire strictement liés à l'âge (comme par exemple des troubles d'orientation dans un environnement inhabituel) semble être une altération des processus de potentialisation à long terme dans le cortex cérébral et l'hippocampe (diminution de la densité des récepteurs glutamatergiques de type NMDA dans le gyrus denté). La notion selon laquelle il existe au cours du vieillissement normal une importante perte de neurones analogue à celle survenant au cours de la maladie d'Alzheimer ou dans les troubles circulatoires provoqués par une athérosclérose est aujourd'hui remise en doute.

Les **origines du vieillissement** restent mal définies. On observe que des cellules en culture subissent déjà un processus de « vieillissement », c'est-à-dire cessent de se diviser après un nombre donné de cycles (–70 dans le cas de fibroblastes embryonnaires de poumon, **B**). Seules quelques cellules sont « immortelles » (prolifération illimitée, par exemple les cellules germinales ou les cellules hématopoïétiques et de façon pathologique les cellules cancéreuses).