

INTRODUCTION DÉCOUVERTE DE LA MORTALITÉ CELLULAIRE

Une affirmation fausse, émise avec force par un chercheur influent, peut ralentir pendant plusieurs décennies les progrès de la science.

Les médecins cherchent à retarder l'échéance de la mort en combattant toutes les causes de décès prématuré : traumatismes, infections bactériennes et virales, tumeurs. Ayant vaincu ou affaibli ces adversaires, ils doivent maintenant s'attaquer à un mal plus insidieux, qui détériore peu à peu les fonctions de l'organisme humain à mesure qu'il vieillit.

Les biologistes mirent longtemps à discerner les causes du vieillissement. Pendant près de cinq décennies, ils l'ont considéré comme un phénomène global, sans rapport avec le fonctionnement individuel des cellules. Leur esprit était aveuglé par une idée fausse propagée par Alexis Carrel, qui les avait persuadés que les cellules détachées du corps ne vieillissent jamais.

LE MYTHE DE L'IMMORTALITÉ CELLULAIRE

Dès 1910, l'auteur très critiqué de « *L'homme, cet inconnu* » avait mis au point avec son collaborateur Burrows la culture in vitro de cellules différenciées, à partir de petits fragments de tissu prélevés sur des embryons de poulet (*annexe I*). Le succès de l'entreprise est dû au fait que Carrel utilisait comme milieu de culture du plasma sanguin. Il ne pouvait pas savoir que les cellules, même embryonnaires, ne peuvent pas proliférer in vitro sans être stimulées par des **facteurs de croissance***, découverts bien plus tard. Ces facteurs abondent dans le sang, et en particulier dans celui des embryons.

Les publications de Carrel concernant la culture des cellules rencontrèrent un grand scepticisme, particulièrement en France. Pour faire taire les critiques, il entreprit de démontrer que les cellules embryonnaires peuvent vivre et se multiplier indéfiniment lorsqu'elles sont cultivées in vitro. En mars 1912, plusieurs cultures de **fibroblastes*** d'origine cardiaque furent établies dans son laboratoire, situé à New York. En septembre, une seule restait en vie et continuait à prospérer. En 1913 et 1914, Carrel publia des articles décrivant l'état des cellules après 16 et 28 mois de culture et concluait qu'elles pouvaient, comme les micro-organismes, proliférer sans fin. En 1922, Ebeling, à qui Carrel avait confié la tâche de veiller sur la culture initiale, notait que la masse cumulée des cellules propagées en laboratoire aurait largement dépassé celle du soleil, si des contraintes matérielles n'avaient pas limité leur multiplication !

Reprises par la presse générale, ces remarques firent sensation. La plupart des biologistes se laissèrent convaincre que les cellules animales étaient potentiellement immortelles. Ils assimilaient le vieillissement à une sorte de phénomène social imposé aux cellules par la vie en commun, mais aboli par la dispersion résultant de la mise en culture. L'**immortalité*** serait donc un caractère intrinsèque, partagé par les cellules de toute origine.

FIN DU MYTHE

Après plusieurs années, des doutes commencèrent à envahir l'esprit des chercheurs, parce qu'ils ne parvenaient pas à cultiver les cellules humaines ou animales pendant plus d'un an. Seules quelques rares cellules de rongeurs (rat et souris) semblaient capables de proliférer indéfiniment. Mais cette apparente immortalité s'accompagnait de nombreux changements dans les propriétés des cellules, connus sous le nom de **transformation***. Toutefois, ces modifications ne semblaient pas affecter les cellules de poulet mises en culture par Carrel.

Le mythe de l'immortalité cellulaire s'écroula définitivement en 1961, lorsque deux chercheurs américains (Hayflick et Moorhead) publièrent les résultats de leurs travaux portant sur divers types de cellules prélevées sur des fœtus humains. Ils avaient constaté que la multiplication des cellules ralentissait après deux à dix mois de culture, pour cesser définitivement quelques semaines plus tard. Passé ce cap, les cellules commençaient à mourir. Leur nombre diminuait de plus en plus vite, si bien qu'après un an au maximum, il devenait impossible de poursuivre la culture. Pour Hayflick et Moorhead, l'impuissance des cellules à proliférer ne pouvait s'expliquer, ni par des infections virales, ni par l'accumulation de toxines dans les boîtes de culture, ni par l'apparition d'**aberrations chromosomiques***. Elle était le résultat d'une « sénescence au niveau cellulaire ».

Hayflick et Moorhead eurent du mal à publier les résultats de leurs travaux. Ils envoyèrent un article les décrivant à la revue *Journal of Experimental Medicine*, mais leur manuscrit fut refusé par le rédacteur en chef de l'époque Peyton Rous (futur Prix Nobel, mais peu perspicace en cette occasion). D'après Rous, il était extravagant de soutenir que la mort des cellules puisse être due à un phénomène de sénescence. La propagande de Carrel avait été efficace. En tout cas, elle avait fortement retardé les progrès des recherches dans le domaine de la sénescence cellulaire.

Des études ultérieures ont montré que les cellules devenues incapables de se diviser présentent de nombreuses modifications morphologiques et fonctionnelles. Elles s'agrandissent et s'aplatissent. Leur noyau change de forme et de taille. Mais la sénescence ne conduit pas immédiatement à la mort. Les cellules peuvent survivre longtemps, même si elles n'arrivent plus à se diviser. Puisque celles qui meurent ne sont pas remplacées, la population s'amenuise peu à peu. En général, on considère une culture comme sénescente si la population cellulaire ne s'accroît plus pendant plusieurs semaines, bien que le milieu de culture soit renouvelé régulièrement.

Les observations de Hayflick et Moorhead étaient correctes. Il fallut se rendre à l'évidence : de même que l'organisme dont elles proviennent, les cellules en culture sont frappées de **mortalité***. Elles ne peuvent pas proliférer indéfiniment. Suivant Hayflick, il faut considérer le postulat de Carrel, au mieux comme « une erreur regrettable, au pis, comme une mystification ».

BIBLIOGRAPHIE

Hayflick L. Sans titre. *J Amer Med Assoc* 1984; **252**: 45.

Hayflick L, Moorhead PS. The serial cultivation of human diploid cell strains. *Exp Cell Res* 1961; **25**: 585-621.

Witkowski J. The myth of cell immortality. *Trends Biochem Sci* 1985; **10**: 258-60.