



**HAL**  
open science

# L'apoptose modifie-t-elle les concepts de milieu intérieur et de régulation ?

Nicolas Aumonier

► **To cite this version:**

Nicolas Aumonier. L'apoptose modifie-t-elle les concepts de milieu intérieur et de régulation ?. Laurent Cherlonneix, avec la participation de Jean-Claude Ameisen. Nouvelle représentation de la vie en biologie et philosophie du vivant. La "Sculpture du vivant" à la lumière de l'interdisciplinarité, Editions De Boeck Université, chapitre 3, pp. 73-88, 2013, 9782804169008. halshs-01998358

**HAL Id: halshs-01998358**

**<https://shs.hal.science/halshs-01998358>**

Submitted on 29 Jan 2019

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

# Chapitre 3.

## L'apoptose modifie-t-elle les concepts de milieu intérieur et de régulation ?

*Nicolas Aumonier*

Maître de conférences en Histoire et philosophie des sciences  
à l'Université Joseph Fourier-Grenoble I,  
chargé de cours à l'Institut national polytechnique de Grenoble  
Nicolas.Aumonier@ujf-grenoble.fr

Dans *La Sculpture du vivant. Le suicide cellulaire ou la mort créatrice*<sup>1</sup>, le professeur Jean Claude Ameisen expose dès le début du livre sa thèse principale, selon laquelle « Chaque jour, plusieurs dizaines de milliards de nos cellules s'autodétruisent, et sont remplacées par des cellules nouvelles. Nous sommes, à tout moment, pour partie en train de mourir et pour partie en train de renaître » (p. 17). Cette autodestruction ou apoptose<sup>2</sup> peut être décrite comme un processus régulé dans l'organisme, et cette régulation elle-même peut faire l'objet d'une caractérisation génétique. Trois gènes principaux sont ainsi impliqués dans la régulation de l'apoptose chez *Caenorhabditis elegans* : le destructeur (*ced-3*)<sup>3</sup>, l'activateur (*ced-4*) et le protecteur (*ced-9*) (pp. 101-124). L'adoption de ce modèle explicatif pose au moins trois ensembles de questions. 1/ Quel est le déclencheur réel de l'apoptose ? Est-ce une accumulation de signaux qui conduit la cellule à s'isoler, puis à se scinder en petits morceaux, en émettant alors les signaux sucrés qui vont conduire à sa dévoration par les macrophages environnants ? Ou bien est-ce la prise de forme ou l'activité des autres cellules qui la conduit à disparaître ? En d'autres termes, la vie des formes supérieures commande-t-elle des

---

<sup>1</sup> Ameisen, J.C., *La sculpture du vivant. Le suicide cellulaire ou la mort créatrice*, Paris, Editions du Seuil, 1999, mis à jour 2003.

<sup>2</sup> Par opposition à la nécrose accidentelle, la mort cellulaire programmée peut être définie comme l'ensemble des processus qui conduisent à l'autosuppression d'une cellule. L'apoptose est un cas particulier de la mort cellulaire programmée par laquelle une cellule commence par se couper de son environnement, avant d'être méthodiquement découpée par certaines de ses propres enzymes, puis nettoyée par les macrophages ou cellules environnantes.

<sup>3</sup> Par convention, les noms de gènes sont en minuscules et en italiques (*ced-3*), et les noms des protéines qu'ils codent commencent par une majuscule, sans italique (Ced-3).

disparitions au niveau inférieur, ou ces disparitions construisent-elles activement la vie de formes émergentes ? En somme, l'émergence a-t-elle pour cause la vie des formes constituées ou la mort des éléments constituants ? Parce que nous connaissons les difficultés habituelles à faire de la privation un terme positif, les philosophes préfèrent ordinairement attribuer la fonction de cause à une forme plutôt qu'à sa privation. Qu'en est-il dans le cas de l'apoptose ? Sans nous perdre dans la pluralité de ses causes, est-ce à une présence ou à une absence, à une forme ou à une privation que nous pensons pouvoir attribuer son déclenchement ? 2/ N'est-il pas difficile d'employer le terme macroscopique de *mort*, qui désigne généralement le terme de la vie pour un individu pris dans sa totalité, et de l'appliquer aux composants individuels de cette totalité, les cellules ? Le passage de nos cellules à nous est-il valide ? Ne peut-on parler de réutilisation des matériaux libérés ? De *lyse* ou d'autodestruction cellulaires, plutôt que de *mort* ? Pourquoi étendre à l'organisme entier ce qui n'affecte, à un certain moment, que quelques uns de ses constituants cellulaires ? « Vivre, c'est porter au plus profond de soi la potentialité de se donner la mort » (*Ibid.*, p. 329). Le fait que la vie affirme sa force à chaque instant contre la potentialité du suicide renvoie à l'idée d'un déséquilibre positif constamment régulé. Mais pourquoi insister sur la mort, là où Claude Bernard reliait la vie et la mort dans une même unité organique ou harmonique, celle d'un même milieu intérieur partagé entre deux faces caractéristiques, « la *vie*, création organique », et « la *mort*, destruction organique » ? 3/ La mort, à proprement parler, peut-elle avoir une fonction régulatrice, ou n'est-ce pas par abus de langage que nous nous exprimons ainsi, la régulation étant par essence même l'apanage d'un organisme vivant, sinon de la vie elle-même ? Par suite, le concept de mort cellulaire programmée modifie-t-il les concepts de milieu intérieur et de régulation ?

## 1. L'émergence a-t-elle pour cause la vie ou la mort ?

« Le problème de l'émergence est celui de l'apparition de la nouveauté »<sup>1</sup>, non pas de toute nouveauté, mais d'une certaine nouveauté qui ne se laisse pas réduire à l'état antérieur de ce qui existait aupara-

---

<sup>1</sup> Fagot-Largeault, A. in Andler, D. A. Fagot-Largeault et B. Saint-Sernin, *Philosophie des sciences*, Paris, Gallimard, chapitre VIII, "L'émergence", 2002, t. II, p. 939.

vant, ou qui ne se laisse pas exactement prédire à partir de ses conditions antérieures<sup>1</sup>. Le professeur Anne Fagot-Largeault distingue trois moments historiques du concept d'émergence. À la fin du XIX<sup>e</sup> siècle, l'émergence est d'abord une énigme, celle de l'irréductibilité des mouvements vitaux à des mouvements mécaniques. Puis, pendant la première moitié du XX<sup>e</sup> siècle, l'émergence est comprise comme l'apparition d'un saut qualitatif au sein d'un accroissement continu de complexité évolutive. Enfin, dans la seconde moitié du XX<sup>e</sup> siècle, l'émergence désigne l'ensemble des interactions entre des structures hiérarchisées qui produisent un changement de niveau, selon l'idée qu'un être vivant est une boîte faite de boîtes. L'émergence ainsi comprise a-t-elle pour cause la vie ou la mort ? Même si nous disons avec Bichat que la vie est l'ensemble des forces qui résistent à la mort, et même si nous pourrions alors vouloir faire de la représentation de la mort la cause de la vie, il reste que les *forces* d'un organisme quel qu'il soit supposent une spontanéité d'action ou de réaction qui nous les font attribuer nécessairement au fait qu'il vive. Par suite, les notions de mouvement, de saut qualitatif ou de changement de niveau comme autant de manifestations d'une certaine émergence supposent bien un être vivant auxquels ils sont relatifs. Au sens macroscopique d'un organisme entier, l'émergence suppose donc la vie. La description microbiologique de la mort cellulaire programmée modifie-t-elle cette manière de penser ?

Nous l'avons esquissé plus haut, trois protéines principales sont impliquées chez le ver *Caenorhabditis elegans* qui a servi de premier modèle à l'élaboration de la théorie de la mort cellulaire programmée : Ced-4, Ced-3 et Ced-9 (Ced pour *Cell death*). Ced-4 joue le rôle d'activateur d'une sorte de paire de ciseaux, Ced-3, qui est empêchée d'agir par un protecteur, Ced-9. Au-delà d'un seuil critique, il n'est plus possible de s'opposer à la destruction opérée par Ced-3. La cause de la mort cellulaire programmée est toujours l'activité de cisaille de Ced-3. Le déclenchement de cette action peut être soit la neutralisation du protecteur Ced-9, soit l'activation de l'exécuteur Ced-3 (une caspase). À partir de ce premier modèle, le phénomène de mort programmée a été particulièrement étudié dans les neurones de souris, et, chez l'être humain, lors de la sélection des lymphocytes T au moment du développement

---

<sup>1</sup> Pour distinguer une nouveauté qui se laisse prédire à partir des conditions antérieures à l'expérience, de celle qui ne se laisse pas exactement prédire à partir de ses conditions antérieures, George Henry Lewes introduit la distinction entre faits *résultants* (la première) et faits *émergents* (la seconde). *Ibid.*, p. 941 et Lewes, G.H., *Problems of Life and Mind*, London, Kegan Paul, Prench, Turbner & Co, 1874, vol. II, p. 412.

embryonnaire. Le nom des protéines impliquées diffère, mais les trois rôles (activateur, exécuter, protecteur) impliqués dans la mort cellulaire programmée restent remarquablement conservés<sup>1</sup>. Dès lors, est-il possible de soutenir que la mort cellulaire programmée se trouve tapie au sein de nos cellules, et qu'il nous faut adopter une vision thanato-centrée pour comprendre « l'incorporation vitale de la mort à la vie »<sup>2</sup> ? L'analyse de cette expression, comme celle des descriptions microbiologiques qu'elle synthétise, montre que les événements qui surviennent au sein d'une cellule donnent lieu à des réponses métaboliques précises (cascades de phosphorylations, formations de liaisons faibles, modifications d'équilibres par co-présence,...) par lesquelles un fragment d'organisme s'adapte constamment aux modifications de son environnement, adaptation constante en quoi consiste précisément la vie, de sorte qu'elle peut bien être dite la cause des forces qu'elle met en œuvre, qu'il s'agisse des forces qui bloquent l'activation des caspases lorsque celles-ci sont exterminatrices, ou des équilibres qui, à un certain moment, permettent cette activation. La mort cellulaire programmée apparaît ainsi comme un système de régulation au service du développement, du maintien en équilibre, ou de la défense de l'organisme tout entier. L'émergence a bien pour cause tout un ensemble d'actions qui supposent la vie, même si certaines de ces actions peuvent se retourner localement contre une partie de l'organisme qu'elles servent. Parler d'une incorporation *vitale* de la mort à la *vie* se comprend donc en référence à Bichat : la vie est bien l'ensemble des forces qui résistent à la mort, même s'il est utile et fécond de savoir que ce combat s'effectue au cœur même du fonctionnement des cellules des organismes vivants. La mort cellulaire programmée ne saurait donc être une véritable cause, ni une force de néantisation autonome, venant bouleverser le primat logique, ontologique et... biologique de la vie sur la mort. L'émergence des formes a pour cause principale la vie, dût-elle utiliser pour cela quelques causes secondes comme peut l'être la mort cellulaire programmée. La mort cellulaire programmée reste un moyen au service des intérêts vitaux d'un organisme entier. La vie est bien la cause première de l'émergence des formes.

---

<sup>1</sup> Ameisen, J.C., *La sculpture du vivant. Le suicide cellulaire ou la mort créatrice*, Paris, Editions du Seuil, 1999, mis à jour 2003, pp. 99-124.

<sup>2</sup> Cherlonneix, L., « La mort cellulaire et la vie » in Miquel, P.-A., *Biologie du XXIe siècle. Evolution des concepts fondateurs*, Bruxelles, De Boeck & Larcier s.a., 2008, p. 342.

## 2. Un vitalisme de la mort ?

« La frontière entre le contrôle de la vie et de la mort s'estompe. Vivre, c'est porter au plus profond de soi la capacité de se donner la mort. Et la pérennité d'une cellule dépend sans doute à chaque instant de sa capacité à contrebalancer le pouvoir de la plupart de ses composantes de déclencher sa disparition 'avant l'heure' », poursuit le professeur Ameisen<sup>1</sup>.

La mort d'un être cher a toujours pour nous la brutalité de l'irréversibilité. La mort de son grand-père Enoch bouleverse l'auteur<sup>2</sup>. Comment ne pas l'être avec lui ? Et comment ne pas être, d'une certaine manière, rassurés de découvrir que la mort est à l'œuvre au cœur même de nos cellules ?

Mais la mort d'un organisme entier n'est-elle pas bien différente de celle de l'une de ses parties ? Notre système immunitaire ne s'émeut pas du suicide des lymphocytes reconnus inaptes. Le cisaillement de leur ADN par paquets de 200 paires de bases entraîne une disparition de ces lymphocytes, mais non des matériaux qu'ils ordonnaient. En outre, ces matériaux ont beau se fondre dans l'organisme sans laisser de trace, ils doivent bien être réutilisés par lui d'une manière ou d'une autre. Or, même si le terme de mort cellulaire programmée est consacré par l'usage, l'emploi d'un terme identique pour le tout comme pour ses très petites parties cellulaires semble nous exposer au risque d'une unification de la mort, qui ouvre la possibilité d'une représentation de la mort comme sujet d'actions possibles, qui ne semble pas très éloignée de l'ancienne figuration de la mort en grande faucheuse universelle. En d'autres termes, la subsomption sous un même terme de suicides cellulaires qui ne laissent aucune traces, et de la mort d'organismes entiers peut nous conduire subrepticement à vitaliser la mort, et, de la même manière que des vitalistes affirmeraient que la vie ne se réduit pas à la somme de ses parties, à soutenir que la mort est identique pour une partie d'un corps et pour un tout parce qu'elle serait toujours un tout. Mais il suffit de suspendre la représentation émotionnelle que nous en avons pour constater combien il est difficile d'en faire le sujet logique d'une action microbiologique.

Le professeur Ameisen le reconnaît lui-même p. 254 : « Considérer un organisme unicellulaire comme un individu isolé nous apparaît

---

<sup>1</sup> Ameisen, J.C., *La sculpture du vivant. Le suicide cellulaire ou la mort créatrice*, Paris, Editions du Seuil, 1999, mis à jour 2003, p. 329.

<sup>2</sup> *Ibid.*, p. 341.

soudain comme une vision tronquée, et trompeuse, de la réalité ». De même qu'il y a des colonies d'unicellulaires, il y aurait des individus isolés au sein des organismes pluricellulaires, dont on pourrait dire, pour chacun d'entre eux, qu'il « fait autre chose que simplement produire des descendants : il participe à la construction d'une société complexe » (p. 260). Mais si l'organisme et ses composants sont à tour de rôle un et multiples, si la notion d'individualité n'a pas plus de sens étroit que celle de communauté, cette indistinction de l'un et du multiple ne pourrait-elle pas conduire, à la limite, à une sorte d'auto-effacement conceptuel des notions d'organisme ou de sujet ?

Face à ce risque de possible survalorisation de la mort, il semble utile de rappeler l'équilibre asymétrique de la vie chez Claude Bernard.

« Nous avons montré dans les êtres vivants deux faces caractéristiques de leur existence, la *vie*, création organique, la *mort*, destruction organique. Il s'agira aujourd'hui d'affirmer cette division et de montrer qu'elle sert de base à la physiologie générale. Nous ne considérons ici les caractères de la vie que dans leur essence et dans leur universalité, et à ce point de vue, nous les classons en deux grands ordres :

- 1° Les phénomènes d'usure, de *destruction vitale*, qui correspondent aux phénomènes fonctionnels de l'organisme ;
- 2° Les phénomènes *plastiques* ou de création vitale, qui correspondent au repos fonctionnel et à la régénération organique.

Tout ce qui se passe dans l'être vivant se rapporte soit à l'un soit à l'autre de ces types, et la *vie est caractérisée* par la réunion et l'enchaînement de ces deux ordres de phénomènes. [...] Cette division est l'expression de la vie dans ce qu'elle a de plus précis. Elle s'applique à tous les êtres sans exception, depuis l'organisme le plus compliqué de tous, celui de l'homme, jusqu'à l'être élémentaire le plus simple, la cellule vivante. On ne peut, en un mot, concevoir autrement un être doué de la vie.

En effet, tous ces phénomènes se produisent simultanément chez tout être vivant, dans un enchaînement qu'on ne saurait rompre. La désorganisation ou la désassimilation use la matière vivante dans les organes en *fonction* : la synthèse assimilatrice régénère les tissus ; elle rassemble les matériaux des réserves que le fonctionnement doit dépenser. Ces deux opérations de destruction et de rénovation, inverses l'une de l'autre, sont absolument connexes et inséparables, en ce sens, au moins, que la destruction est la condition nécessaire de la rénovation. [...] Les pertes se réparent à mesure qu'elles se produisent et, l'équilibre se rétablissant dès qu'il tend à être rompu, le corps se maintient dans sa composition. Cette usure et cette renaissance des parties constituantes de l'organisme font que l'existence n'est [...] autre chose qu'une perpétuelle alternative de *vie* et de *mort*, de composition et de décomposition. Il n'y a pas de vie sans la mort ; il n'y a pas de mort sans la vie »<sup>1</sup>.

---

<sup>1</sup> Bernard, C., *Leçons sur les phénomènes de la vie communs aux animaux et aux végétaux*, Paris, 1878, Paris, Vrin, 1966, Troisième Leçon, pp. 125-128.

La leçon de ce texte si célèbre est au moins double. D'une part, il n'y a d'équilibre entre la vie et la mort, entre les phénomènes de création et de destruction vitales qu'au sein d'organismes *vivants*. Cet équilibre n'existe donc qu'à la condition logique et physiologique d'être subsumé par un concept asymétrique, celui de vie par rapport à son contraire, celui de mort. D'autre part, il y a ici deux sens de la vie, celui, premier, fondamental, qui couvre l'équilibre entre les phénomènes de composition et les phénomènes de décomposition, et celui, second, d'un renouvellement, d'une régénération, d'une synthèse assimilatrice bientôt suivis d'une dépense, d'une destruction, d'une perte. Le propre de l'organisme vivant bien réel, ou de la vie au sens premier et entier, consiste à équilibrer tous ces innombrables mouvements de vie et de mort au sens second, local, dérivé. La vie et la mort de processus supposeront toujours la vie d'un organisme entier. L'oublier peut donner parfois l'illusion d'un vitalisme de la mort.

### 3. L'équilibre du concept de régulation

La mort cellulaire programmée modifie-t-elle le concept physiologique de régulation théorisé, même si le mot ne figure presque jamais sous sa plume, principalement par Claude Bernard<sup>1</sup> ?

Le concept de régulation peut être défini soit, activement, comme action concertée d'un ensemble de facteurs qui maintiennent constant un processus organique, ou en déterminent l'apparition et la disparition, soit, au sens d'état (différent d'un sens passif), comme contrôle, ou équilibre. Puisque la régulation comme état est le résultat d'un ensemble d'actions concertées, nous prendrons ici régulation au sens actif. Parler de régulation peut nous exposer alors à trois dangers principaux. Le premier est celui de la paresse, lorsque nous affirmons de loin qu'un système est *régulé*, sans vouloir entrer dans la description précise de toute la chaîne des acteurs qui s'y trouvent impliqués, description qui requiert un travail expérimental long, fatigant et parfois ingrat. Il peut être alors commode de faire l'hypothèse d'une homologie de fonctionnement avec un système déjà étudié. Le second danger, plus

---

<sup>1</sup> Dans *La sculpture du vivant. Le suicide cellulaire ou la mort créatrice*, le lecteur ne trouvera nulle mention du nom de Claude Bernard. S'agit-il d'une situation analogue à celle que rappelle Laurent Cherlonneix de Canguilhem parlant d'autant moins de Nietzsche qu'il lui est profondément lié (Laurent Cherlonneix, « Après Nietzsche et Canguilhem », in Fagot-Largeault, A., Debru, C. et Morange, M. (dir.), Hee-Jin Han (éd.), *Philosophie et médecine. En hommage à Georges Canguilhem*, Paris, Vrin, 2008, p. 35) ?



honorable, consiste en une erreur de modélisation, lorsque nous inférons d'expériences réalisées un modèle de fonctionnement qui se révélera faux. C'est pourquoi le microbiologiste sait que le réel existe, mais qu'il lui résiste souvent, et que les interprétations expérimentales ne constituent bien souvent que la meilleure approximation du moment. Enfin, un danger plus insidieux peut consister en une interprétation philosophique abusive, lorsque nous nous risquons à conclure au-delà de ce que le modèle, en toute rigueur, permet.

L'histoire du concept de régulation peut nous aider à évaluer ce troisième type de risque<sup>1</sup>. Cette histoire comprend trois périodes, selon les trois sens historiques du mot. Au XVII<sup>e</sup> et au XVIII<sup>e</sup> siècles, le *regulator* est un ressort spiral qui règle les rouages d'une montre<sup>2</sup>. Mais les conceptions mécaniques ont des implications théologiques. Pour Leibniz (1646-1716), si nous ne voulons pas méconnaître la toute puissance divine, nous devons prendre conscience de ce que Dieu, dans sa sagesse, a tout prévu depuis le commencement des temps. Dans la *Préface* de la *Théodicée* (1710), nous pouvons lire que les simples lois de la mécanique suffisent à expliquer qu'un vaisseau puisse aller « au port où il est destiné, sans être, pendant sa route, gouverné par quelque directeur intelligent ». Le régulateur est un simple rouage qui transmet l'intelligence d'un Dieu qui a tout prévu dès l'origine. Nul besoin de miracles pour cela. Mais Clarke (1675-1729), newtonien, refuse la conception leibnizienne d'un Dieu fainéant qui ne ferait plus rien après la Création. Le régulateur est le moyen par lequel Dieu surveille, répare et corrige continuellement sa création. Leibniz objecte à Clarke l'imperfection d'un Dieu qui aurait besoin de remonter de temps en temps sa montre. Laplace (1749-1829) conclut cette première séquence en fondant son principe régulateur non plus sur Dieu mais sur les lois de la matière.

Le second moment de l'histoire du concept de régulation est physiologique. La physiologie, en étudiant la coordination d'activités organiques au service d'un bien commun, emprunte à Hippocrate (-460, -377) le principe de l'équilibre des humeurs du corps que la nature vient

---

<sup>1</sup> Voir Canguilhem, G., « Régulation », *Encyclopedia universalis*, 1972 ; Canguilhem, G., « La formation du concept de régulation biologique aux XVIII<sup>e</sup> et XIX<sup>e</sup> siècles », in Lichnerowicz, A., J. Lions, F. Perroux, G. Gadoffre, *L'idée de régulation dans les sciences*, Paris, 1977, repris et augmenté in Canguilhem, G. *Idéologie et rationalité dans l'histoire des sciences de la vie*, Paris, 1988, pp. 81-99. Voir également Morange, M., article « Régulation moléculaire », in Lecourt, D. (dir.), *Dictionnaire d'histoire et philosophie des sciences*, Paris, PUF, 1999, et Aumonier, N., « Régulation », *Grand dictionnaire de la philosophie*, Larousse, Paris, 2002.

<sup>2</sup> Harris, J., *Lexicon technicum or an Universal English Dictionary of the Arts and Sciences*, London, Dan Brown, Tim Godwin, John Waltoe & others, 1704, vol. I ; 1708, reed. vol I et vol II.

rétablir lorsqu'il a été rompu. Appliquant ce principe d'équilibre, Watt (1736-1819) perfectionne sa machine à vapeur (1769) en lui adjoignant un régulateur à boules qui rectifie les inégalités de production de vapeur. Lavoisier (1743-1794) reprend ce perfectionnement et le réintroduit dans la tradition hippocratique : « La machine animale est principalement gouvernée par trois régulateurs principaux : la respiration, la transpiration et la digestion »<sup>1</sup>. Buffon (1707-1788) soutient l'existence d'un équilibre de conservation du nombre de molécules organiques indestructibles. Auguste Comte (1798-1857) fait du milieu extérieur le principal régulateur de l'organisme<sup>2</sup>. Enfin, pour Claude Bernard (1813-1878), « la fixité du milieu intérieur est la condition de la vie libre, indépendante : le mécanisme qui la permet est celui qui assure dans le milieu intérieur le maintien de toutes les conditions nécessaires à la vie des éléments [...] La fixité du milieu suppose un perfectionnement de l'organisme tel que les variations externes soient à chaque instant compensées et équilibrées »<sup>3</sup>. Lawrence J. Henderson (1878-1942) montre que la constance de l'acidité (pH) du sang s'explique par un système de régulation qui opère au niveau de l'organisme tout entier. Walter B. Cannon (1871-1945), à partir de ses travaux sur l'adaptation du système endocrinien au stress, définit l'homéostasie comme un équilibre dynamique propre aux êtres vivants. La conception bernardienne de milieu intérieur régulé se trouve confirmée. Un processus de régulation physiologique apparaît ainsi comme un dispositif d'équilibration dynamique par lequel un processus partiel se règle sur un fonctionnement organique total.

L'histoire du concept de régulation se poursuit enfin en cybernétique, puis en biologie moléculaire. La cybernétique ambitionne d'être la science générale des processus de commande et de communication dans les êtres vivants et les machines<sup>4</sup>. L'analyse d'un processus de commande révèle l'importance des notions de *feed back*, de retour d'information ou de rétroaction. Pour qu'un missile puisse atteindre une cible en mouvement, il doit être capable de corriger lui-même automatiquement sa trajectoire. Il faut donc l'équiper des servomécanismes régulateurs adéquats. Les biologistes appliquent le modèle

---

<sup>1</sup> Seguin et Lavoisier, *Premier mémoire sur la Respiration des Animaux*, Œuvres, 1789, Imprimerie Impériale, Paris, 1862, T. II, p. 700, et F. Jacob, *La Logique du vivant*, Paris, 1970, p. 53.

<sup>2</sup> Comte, A., *Système de politique positive*, Paris, 1851-1854, II, p. 26.

<sup>3</sup> Bernard, C., *Leçons sur les phénomènes de la vie communs aux animaux et aux végétaux*, Paris, 1878, Paris, Vrin, 1966, pp. 113-114.

<sup>4</sup> Rosenblueth, A., Wiener N., Bigelow J., "Behaviour, Purpose, Teleology", *Philosophy of Science*, 1943, tr. fr. *Les Etudes philosophiques*, 1961, T. 2, pp. 147-156.

cybernétique au métabolisme bactérien : dans une voie métabolique, l'activité de la première enzyme peut être contrôlée par le produit final de cette voie. Mais ils substituent à la notion de but celle de régulation, pensée comme un ensemble de circuits d'actions et de rétroactions, en réponse aux variations du milieu intérieur ou extérieur.

En 1941, la thèse de Jacques Monod traite du problème suivant. La bactérie *Escherichia coli* a besoin de sucre pour maintenir la stabilité de ses chaînes carbonées. Lorsque ce sucre est du glucose, elle le consomme tout de suite ; mais lorsque ce sucre est du lactose, et en l'absence de glucose, il lui faut un certain temps pour le consommer. Ce laps de temps est d'abord décrit comme un temps d'adaptation enzymatique : les enzymes nécessaires à la dégradation du glucose faisant partie de l'équipement de base de la bactérie sont toujours présents (enzymes constitutifs), tandis que ceux nécessaires à la dégradation du lactose ont besoin d'être fabriqués (enzymes adaptatifs)<sup>1</sup>. L'adaptation du bon enzyme au bon sucre viendrait de ce que la formation de ces enzymes spécifiques est à la fois *contrôlée* par des gènes et *conditionnée* par des facteurs chimiques<sup>2</sup>. Mais le détail de cette double action causale reste inconnu. Monod suppose ensuite, dans un second temps, que la forme du sucre doit induire la forme de l'enzyme (*induction enzymatique*). Mais cette hypothèse d'une action causale directe du milieu extérieur (le sucre) sur l'organisme (l'enzyme) est totalement infirmée par les célèbres expériences Pyjama (abréviation approchée de Pardee, Jacob, Monod) qui révèlent l'existence de deux types de gènes : les *gènes de structure* qui codent trois protéines de structure : la b-galactosidase qui clive le lactose en galactose et allolactose, puis une perméase et une transacétylase capables respectivement de faire entrer le sucre dans la cellule et de l'en faire sortir ; et les *gènes de régulation* qui codent des protéines régulatrices, fixées en amont des gènes de structure, qui en régulent l'expression en agissant sur un site *opérateur* en bloquant, par leur présence, ou en déclenchant, par leur absence, la transcription de ces gènes de structure. Le concept de régulation permet alors de penser le milieu extérieur non plus comme une cause directe, mais comme le sélecteur d'un processus cellulaire qui a sa cohérence propre. Cette première régulation s'effectue au niveau des gènes.

---

<sup>1</sup> Karström, H. *Über die Enzyymbildung in Bakterien und über einige physiologische Eigenschaften der untersuchten Bakterienarten*, Thèse, Helsingfors, 1930 ; Karström, H., *Enzymatische Adaptation bei Mikroorganismen, Ergebnisse der Enzymforschung*, 7, 350-376, 1938

<sup>2</sup> Monod, J., « Facteurs génétiques et facteurs chimiques spécifiques dans la synthèse des enzymes bactériens », in Lwoff, A. (éd.), *Unités biologiques douées de continuité génétique - Paris, juin-juillet 1948*, Paris, 1949, pp. 181-182.

Un second niveau permet de réguler l'état de certaines molécules régulatrices elles-mêmes (comme le répresseur de l'opéron lactose), qui peuvent exister sous au moins deux états ou conformations, et sont capables d'osciller entre ces deux états jusqu'à ce qu'elles soient fixées par un sélecteur (ou ligand), qui se lie à elles en un autre site que celui par lequel elles agissent sur leur substrat. Ces molécules capables d'adopter une « autre conformation », Jacques Monod les appelle *allostériques*. Le lactose n'est donc pas l'inducteur de la formation de la b-galactosidase. Un système très étroitement coordonné ou opéron (groupe de gènes dont l'expression est coordonnée par un opérateur) existe préalablement dans la cellule : en l'absence de lactose, un gros tétramère, le répresseur, présent sur le site de l'opérateur, bloque la synthèse de b-galactosidase ; mais le blocage est imparfait, il y a des fuites, et la présence d'un peu de b-galactosidase suffit à en lancer la fabrication lorsque la bactérie se trouve en présence de lactose sans glucose disponible. Le lactose entre alors dans la cellule grâce à la perméase (présente elle aussi à l'amorçage car le système est imparfaitement bloqué par le répresseur), est séparé en galactose et allolactose par la b-galactosidase, et le produit de cette séparation, l'allolactose, agit comme ligand sur les sites allostériques du répresseur, dont la structure tétramérique se trouve à un certain moment stabilisée en une conformation qui n'est plus compatible avec son maintien sur l'opérateur qui empêchait la polymérase d'effectuer la transcription des trois protéines de structure décrites plus haut. L'action du lactose sur le système qui permet de le dégrader n'est donc que très indirecte. La matière des ligands d'allolactose est totalement indépendante de la matière du répresseur allostérique qu'ils ne font que stabiliser, ne faisant que sélectionner l'un des deux états préalablement existants de cette molécule. Ce second niveau de régulation n'agit pas non plus selon une causalité directe, mais selon une causalité indirecte, ou, plus exactement, comme sélection indirecte. Puisque l'action d'une molécule sur une autre ne dépend pas de sa matière, mais de l'utilisation arbitraire qui peut en être faite comme d'un signe, Monod parle en ce sens d'inducteur « gratuit ». N'importe quelle molécule peut, le cas échéant, servir à réguler n'importe quelle protéine. De l'oscillation d'une protéine régulatrice entre deux états possibles dépend l'activation ou non de la chaîne de réactions dont elle fait partie. C'est par cette régulation moléculaire que l'organisme parvient à adapter ses fonctions aux besoins de la cellule.

En 1970, les biologistes, encore fascinés par la découverte de ces premiers systèmes de régulation, pensaient majoritairement que leurs

opérations étaient placées sous la commande générale d'un programme génétique qui, dépourvu de Psyché pour les orienter, obéissait à « une logique interne qu'aucune intelligence n'a choisie »<sup>1</sup>. Les concepts de régulation, de programme<sup>2</sup>, ou encore de téléonomie<sup>3</sup> prétendaient remplacer ceux de finalité, de téléologie, et, bien entendu, de Dieu créateur. Il semble que ces extensions philosophiques se soient départies du précepte de Chilon (μηδὲν ἄγαν : rien de trop<sup>4</sup>) en excédant les possibilités inférentielles que permet un modèle microbiologique. Les processus de régulation relèvent d'un déterminisme strict, mais historique, c'est-à-dire imprévisible pour le chercheur qui ne l'a pas encore rencontré. Cette imprévisibilité nous empêche de pouvoir déduire ou exclure le concept de finalité de celui de régulation.

En suivant cette rapide esquisse de l'histoire physico-théologique, physiologique et cybernético-moléculaire du concept de régulation, la mort cellulaire programmée nous apparaît bien comme un processus de régulation au service des intérêts vitaux d'un organisme. Sans modifier fondamentalement les concepts de milieu intérieur ni de régulation, la réalité de la mort cellulaire programmée contribue à nous en faire mieux comprendre la profondeur et la précision radicales. Savoir qu'une cellule est capable de programmer sa propre découpe en petits fragments nous tient à distance de conceptions trop vagues du milieu cellulaire comme d'un équilibre aqueux, nous éloigne d'explications thermodynamiques qui ne peuvent rien conclure d'un si petit nombre d'objets (par exemple, à pH 7,6, il n'y a que trois ou quatre molécules de répresseur qui sont fabriquées par le colibacille pendant la petite demi-heure que dure sa vie), et nous encouragent à tenter de connaître de mieux en mieux un système d'auto-effacement simple, radical, mais très étroitement contrôlé. Enfin, cette histoire du concept de régulation, particulièrement par les deux grands niveaux de régulation, génétiques et moléculaires, qu'elle met au jour, nous rappelle utilement que la causalité biologique est souvent indirecte et sélectionniste (par opposition à une causalité directe et instructionniste)<sup>5</sup>. Imaginer, même comme une métaphore, que la mort est créatrice de formes ou sculpte le vivant, risque de nous faire oublier, d'une part, que les causes à l'œuvre dans

---

<sup>1</sup> Jacob, F., *La Logique du vivant*, Paris, Gallimard, 1970, p. 319 et p. 318.

<sup>2</sup> *Ibid.*, pp. 14-17.

<sup>3</sup> Monod, J., *Le Hasard et la nécessité*, Paris, 1970, pp. 26-33.

<sup>4</sup> Aristote, *Rhétorique*, II, 1389 b et Diogène Laërce, *Vie de Thalès*, I, 41

<sup>5</sup> Sur cette opposition, voir notamment Jerne, N.K., Antibodies and learning : selection versus instruction, *The Neurosciences. A study program*, G. C. Quarton, T. Melnechuk & F.O. Schmitt (eds), The Rockefeller University Press, New York, 1967, p. 205.

un organisme agissent par des activations qui renvoient à la vie et non à la mort, et, d'autre part, que ces activations peuvent agir d'une manière indirecte, en sélectionnant un état conformationnel qui préexiste à cette action causale. L'auto-effacement cellulaire reste un moyen indirect, non pas d'action sur un organisme, mais de sélection des conformations les plus utiles à sa vie.

La description de la mort cellulaire programmée enrichit d'un nouvel exemple le concept de régulation, et, loin de le faire disparaître, le renforce. La mort cellulaire programmée est un système très étroitement régulé dans une cellule et dans un organisme entier. Elle est utilisée à son tour comme moyen de sélectionner les états les plus utiles aux intérêts vitaux de cet organisme. Mais c'est bien la vie qui utilise indirectement la mort cellulaire programmée pour faire disparaître rapidement ce qui peut encombrer cette vie. Ce n'est pas la mort qui, devenue sujet, dirige de l'intérieur la vie. Le sujet logique et biologique qui répond, le plus souvent de manière indirecte et sélectionniste, à la présence ou à l'absence de tels ou tels nutriments dans un environnement, et qui souvent se dérobe à nos recherches définitionnelles, mais dont nous ne pouvons nous passer, demeure, comme sujet, la vie.

## À retenir

Il y a une asymétrie entre la vie et la mort : la vie est première, la mort est seconde. La mort cellulaire programmée, apoptose ou suicide cellulaire, suppose une activation, laquelle a pour cause la vie et non la mort. Dire que la mort est au cœur du vivant ne signifie pas qu'elle est cause, ni même qu'elle est le moteur secret de l'évolution. Même si le déclenchement du suicide cellulaire conduit à la mort de la cellule, parler de mort comme s'il s'agissait d'un organisme entier peut nous exposer, si nous l'oublions, à une sorte de vitalisme de la mort.

L'histoire du concept de régulation, qui contient analytiquement celui de mort cellulaire régulée, nous rappelle le danger qui consiste parfois à excéder métaphoriquement ou philosophiquement les limites d'un modèle. Cette histoire nous rappelle aussi que la causalité biologique est le plus souvent indirecte, sélectionniste. Imaginer une action directe de la mort sur la vie reviendrait à oublier cette manière d'agir propre à la vie.

## Pour aller plus loin

- **Questions de discussion**

Comment préciser la manière dont la vie peut être dite sujet de ses actions ? Les descriptions traditionnelles (mémoire, métabolisme, manipulation, compartimentation) suffisent-elles ? Comment aller plus loin que cette presque tautologie par laquelle nous expliquons que l'émergence des formes biologiques a pour cause une action, indirecte et sélectionniste, de la vie elle-même ?

- **Lectures**

Andler, D., A. Fagot-Largeault et B. Saint-Sernin, *Philosophie des sciences*, Paris, Gallimard, 2002.

Bernard, C., *Leçons sur les phénomènes de la vie communs aux animaux et aux végétaux*, 1878, Paris, Vrin, 1966.

Canguilhem, G., *Etudes d'histoire et de philosophie des sciences*, Paris, Vrin, 1968.

Miquel, P.-A. (dir.), *Biologie du XXI<sup>e</sup> siècle. Evolution des concepts fondateurs*, Bruxelles, De Boeck et Larcier s.a., 2008.

Morange, M., *La Vie expliquée ? 50 ans après la double hélice*, Paris, Odile Jacob, 2003.

## Bibliographie

Ameisen, J.C., *La sculpture du vivant. Le suicide cellulaire ou la mort créatrice*, Paris, Editions du Seuil, 1999, mis à jour 2003.

Andler, D., A. Fagot-Largeault et B. Saint-Sernin, *Philosophie des sciences*, Paris, Gallimard, 2002.

Aumonier, N. « Régulation » in Blay, M. (dir.), *Grand dictionnaire de la philosophie*, Paris, Larousse et CNRS Editions, 2003.

Bernard, C., *Leçons sur les phénomènes de la vie communs aux animaux et aux végétaux*, 1878, Paris, Vrin, 1966.

Canguilhem, G., « La formation du concept de régulation biologique aux XVIII<sup>e</sup> et au XIX<sup>e</sup> s. » in A. Lichnerowicz, J. Lions, F. Perroux, G. Gadoffre, *L'idée de régulation dans les sciences*, Paris, Maloine, 1977, repris et augmenté in G. Canguilhem, *Idéologie et rationalité dans les sciences*, Paris, Vrin, 1988, pp. 81-99.

Canguilhem, G., « Régulation », *Encyclopedia universalis*, 1972.

Cherlonneix, L., « La mort cellulaire et la vie » in Miquel, P.-A. (dir.), *Biologie du XXI<sup>e</sup> siècle. Evolution des concepts fondateurs*, Bruxelles, De Boeck & Larcier s.a., 2008.

Comte, A., *Système de politique positive*, Paris, 1851-1854.

Danchin, A., *La Barque de delphes. Ce que révèle le texte des génomes*, Paris, Odile Jacob, 1998.



## L'apoptose modifie-t-elle les concepts de milieu intérieur et de régulation ?

- Debru, C., *L'Esprit des protéines. Histoire et philosophie biochimiques*, Paris, Hermann, 1983.
- Fagot-Largeault, A., Debru, C. et Morange, M. (dir.), Hee-Jin Han (éd.), *Philosophie et médecine. En hommage à Georges Canguilhem*, Paris, Vrin, 2008.
- Gros, F., *Les Secrets du gène*, Paris, Seuil, 1986.
- Jacob, F., J. Monod, « Gènes de structure et gènes de régulation dans la biosynthèse des protéines », *C.R. Acad. Sci. Paris*, 249, 4, pp. 1282-1284, 1959.
- Jacob, F., D. Perrin, D. Sanchez J. Monod, « L'opéron, groupe de gènes à expression coordonnée par un opérateur », *C.R. Acad. Sci. Paris*, 250, pp. 1727-1729, 1960.
- Jacob, F., Monod, J., « On the regulation of genes activity », *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitativ Biology*, 26, pp. 193-211, 1961.
- Jacob, F., *La Logique du vivant*, Paris, Gallimard.
- Jerne, N.K., Antibodies and learning : selection versus instruction, *The Neurosciences. A study programm*, G. C. Quarton, T. Melnechuk & F.O. Schmitt (eds), The Rockefeller University Press, New York, 1967.
- Karström, H. *Über die Enzyymbildung in Bakterien und über einige physiologische Eigenschaften der untersuchten Bakterienarten*, Thèse, Helsingfors, 1930.
- Karström, H., Enzymatische Adaptation bei Mikroorganismen, *Ergebnisse der Enzymforschung*, 7, 350-376, 1938.
- Leibniz, G.W., *Essais de Théodicée sur la bonté de Dieu, la liberté de l'homme et l'origine du mal*, Amsterdam, 1710, Paris, GF.
- Miquel, P.-A. (dir), *Biologie du XXIe siècle. Evolution des concepts fondateurs*, Bruxelles, De Boeck et Larcier s.a., 2008.
- Monod, J., « Facteurs génétiques et facteurs chimiques spécifiques dans la synthèse des enzymes bactériens », in Lwoff, A. (éd.), *Unités biologiques douées de continuité génétique - Paris, juin-juillet 1948*, Paris, 1949.
- Monod, J., *Le Hasard et la nécessité*, Paris, Seuil, 1970.
- Monod, J., Wyman, J., Changeux, J.-P., "On the nature of allosteric transitions : a plausible model", *Journal of Molecular Biology*, 12, 88-118, 1965.
- Morange, M., article « Régulation moléculaire », in Lecourt, D. (dir.), *Dictionnaire d'histoire et philosophie des sciences*, Paris, PUF, 1999.
- Morange, M., *Histoire de la biologie moléculaire*, Paris, La Découverte, 1994.
- Morange, M., *La Part des gènes*, Paris, Odile Jacob, 1998.
- Morange, M., *La Vie expliquée ? 50 ans après la double hélice*, Paris, Odile Jacob, 2003.
- Pardee, A.B., Jacob, F., Monod, J., "The genetic control and cytoplasmic expression of "inducibility" in the synthesis of b-galactosidase by *E. coli*", *Journal of Molecular Biology*, 1, 165-178, 1959.
- Pélissier, Aline et Alain Tête, *Sciences cognitives. Textes fondateurs (1843-1950). Wiener, Rosenblueth, Bigelow, McCulloch, Pitts, von Neumann, Hebb, Weaver, Shannon, Turing*, Paris, Presses universitaires de France, 1995.
- Rosenblueth, A., Wiener, N., Bigelow, J. (1943), "Behavior, Purpose, Teleology", *Philosophy of Science*, tr. fr. *Etudes Philosophiques*, Paris, 2, 147-156, 1961.



Partie 1 – Biologie, épistémologie, métabiologie

Seguin et Lavoisier, *Premier Mémoire sur la Respiration des Animaux*, 1789, Œuvres, Imprimerie impériale, Paris, 1862.

Wiener, N., *Cybernetics or Control and Communication in the Animal and the Machine*, Hermann et Cie, Paris, The MIT Press, Cambridge (Mass.), Wiley and Sons, New York, 1948. Second edition, revised, with two more chapters, The MIT Press, Cambridge (Mass.), Wiley and Sons, New York, 1961.