

Cancer : quand des cellules résistent à leur mort programmée et favorisent le développement des tumeurs

27.8.2026 - Abdel Aouacheria | Université de Montpellier

La mort programmée, ou apoptose, est un processus clé du bon fonctionnement des cellules. De manière paradoxale, c'est quand ce processus se dérègle, quand certaines cellules se caractérisent par une « non mort », que les cancers peuvent se développer et mettre en jeu le pronostic vital.

Abdel Aouacheria (Université de Montpellier) décrypte ces processus tumoraux dans un chapitre de *la Mort, architecte du vivant*, aux éditions Belin. Il raconte aussi les stratégies thérapeutiques à l'œuvre pour empêcher ces cellules de devenir « immortelles ».

Abdel Aouacheria, *Université de Montpellier*

Si la mort cellulaire programmée est indispensable au bon fonctionnement du vivant, elle peut aussi devenir son ennemie. Trop peu de mort, et les cellules s'accumulent anarchiquement : c'est le cancer. Trop de mort, et les tissus s'atrophient, comme dans les maladies dégénératives.

Une mort cellulaire aberrante peut perturber le développement embryonnaire, fragiliser l'immunité, altérer la fertilité ou nuire aux fonctions cognitives. Les cellules ne meurent plus pour laisser place au neuf ; elles s'éteignent massivement ou, à l'inverse, persistent effrontément quand elles devraient disparaître, compromettant ainsi les fonctions essentielles des tissus et des organes.

Le même processus, qui dans un cadre physiologique vise à promouvoir l'intégration et l'harmonie, peut, dans un autre contexte, revêtir un tout autre visage, mortifère, et conduire à des pathologies graves, voire provoquer la mort de l'organisme tout entier.

Cancer : quand la mort cellulaire est en panne

Selon les données du CépiDe (le Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès) de l'Inserm, les cancers constituent la première cause de mortalité en France, représentant environ un quart des décès en 2023.

Parmi les plus meurtriers figurent les cancers du poumon, du côlonrectum, de la prostate et du pancréas.

Mais quel rôle joue exactement la mort cellulaire dans cette hécatombe biologique ? Quels sont les liens entre cancers et mort cellulaire ?

La cancérisation est une dérive cellulaire progressive, multifactorielle, marquée par une succession d'étapes. D'abord, l'initiation, où une mutation génétique irréversible altère un gène clé (un oncogène ou un gène suppresseur de tumeur), souvent sous l'effet d'un agent mutagène, comme certaines substances chimiques ou des radiations.

Puis vient la promotion, phase au cours de laquelle les cellules mutées prolifèrent de manière excessive sous l'influence de signaux environnementaux ou hormonaux, favorisant l'accumulation de

clones déviants.

Enfin, la progression correspond à l'accumulation d'anomalies additionnelles qui dotent les cellules transformées de nouveaux pouvoirs, tels qu'envahir les tissus, échapper à l'immunité et coloniser d'autres organes après avoir formé des métastases.

Des cellules incapables de mourir quand il le faudrait

Dans une synthèse remarquable publiée en 2000, puis mise à jour dix ans plus tard, deux médecins californiens, Douglas Hanahan et Robert Weinberg, ont formalisé les caractéristiques fondamentales des cellules cancéreuses. Parmi les « signes distinctifs du cancer », on trouve sans surprise la résistance à la mort cellulaire programmée.

Le constat que font ces auteurs est sans appel :

À l'échelle cellulaire, la résistance à la mort favorise la survie de cellules présentant des altérations génétiques majeures, promouvant ainsi l'instabilité génomique, qui est un moteur clé de la carcinogenèse. Ce défaut d'élimination alimente une spirale de mutations, favorise la sélection de clones de plus en plus agressifs et booste le potentiel invasif de la tumeur. Ce n'est donc pas seulement la multiplication anarchique des cellules qui caractérise le cancer, mais aussi leur incapacité à mourir quand il le faudrait.

La tumeur résiste aux signaux de mort et façonne son environnement

La résistance à l'apoptose est par ailleurs étroitement liée à la plasticité cellulaire. De nombreuses cellules cancéreuses subissent une transformation (la transition épithélio-mésenchymateuse, ou EMT), qui les rend plus mobiles et invasives, mais aussi moins sensibles aux signaux de mort. Ces cellules acquièrent notamment une tolérance au stress oxydatif, ce qui leur permet de survivre dans des environnements tissulaires hostiles.

Simultanément, la tumeur façonne son microenvironnement. Elle stimule l'angiogenèse, c'est-à-dire la formation de nouveaux vaisseaux sanguins, pour s'assurer un apport constant en oxygène et en nutriments. Elle sécrète également des cytokines inflammatoires qui contribuent à créer un milieu favorable à sa propre croissance. La résistance à la mort cellulaire s'inscrit dans toute une dynamique d'adaptations cellulaires, métaboliques et immunologiques.

Des métastases favorisées aussi par l'arrêt de la mort cellulaire

Ce blocage de l'apoptose (*cette mort cellulaire qui sculpte nos tissus, ndlr*) joue aussi un rôle central dans la dissémination métastatique. Pour quitter leur site d'origine et coloniser d'autres organes, les cellules tumorales doivent résister aux forces mécaniques des tissus qu'elles traversent, mais aussi échapper aux défenses immunitaires. Or, elles y parviennent en partie en détournant l'action des lymphocytes T cytotoxiques, ces cellules du système immunitaire chargées de traquer et de détruire les cellules anormales.

Pour ce faire, les tumeurs surexpriment des molécules inhibitrices telles que PD-L1 (*programmed deathligand 1*), qui se lie au récepteur PD-1 (*programmed death-1*) présent à la surface des lymphocytes T, les désactivant et court-circuitant ainsi la réponse immunitaire.

Traiter les cancers en réactivant l'apoptose

Ce mécanisme d'évasion a ouvert la voie à des thérapies innovantes, utilisant des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (comme les anticorps anti-PD-1), qui permettent de restaurer la capacité des lymphocytes à reconnaître et détruire les cellules tumorales. Ces traitements ont révolutionné le pronostic de certains cancers jusqu'alors très résistants, en redonnant au système immunitaire les moyens de faire son travail.

De façon générale, la plupart des traitements anticancéreux visent à réactiver les voies de mort cellulaire dans les tumeurs, qu'il s'agisse de chimiothérapies, de radiothérapies ou de thérapies ciblées. Mais là encore, la plasticité des cellules cancéreuses complique la tâche. Lorsque les mécanismes d'autodestruction sont gravement altérés, les traitements deviennent inefficaces.

Des voies de survie comme PIK/AKT (*une voie de signalisation qui joue un rôle dans la croissance, la prolifération et la survie cellulaire, ndlr*) ou NF-KB (*une famille de protéines impliquées dans la réponse immunitaire, ndlr*), souvent hyperactivées dans les cancers, permettent aux cellules tumorales de contourner les effets cytotoxiques des thérapies. Cet exemple illustre la manière dont les cellules tumorales manipulent activement les voies de la mort cellulaire pour assurer leur propre survie.

Les cellules cancéreuses, des entités « quasi immortelles »

Le cancer, en plus d'échapper aux signaux létaux, subvertit également les voies de survie, car la résistance à la mort cellulaire confère un avantage sélectif aux cellules tumorales. Cette résistance fait des cellules cancéreuses des entités « quasi immortelles », capables de se multiplier sans frein en échappant aux mécanismes normaux de contrôle, de remodeler leur environnement et de survivre loin de leur territoire d'origine.

C'est cette aptitude à persister envers et contre tout qui fait du cancer non seulement une maladie de la prolifération, mais aussi une maladie de la « non-mort » cellulaire qui, paradoxalement, peut finir par provoquer la mort de l'organisme. Au fond, tout cancer est voué à scier la branche sur laquelle il se trouve...

Abdel Aouacheria, Biologiste, chargé de recherches au CNRS, spécialiste de la vie et de la mort des cellules, *Université de Montpellier*

Cet article est republié à partir de The Conversation sous licence Creative Commons. Lire l'article original.

<https://www.umontpellier.fr/articles/cancer-quand-des-cellules-resistent-a-leur-mort-programmee-et-favorisent-le-developpement-des-tumeurs>