science & médecine
Le Monde

« Trix » marche sur Paris

Le tyrannosaure « Trix », assemblé à la Galerie de géologie et de minéralogie du Jardin des plantes, à Paris. LOLA MELKONIAN/MNHN

Datant de 67 ou 68 millions d'années, ce spécimen remarquable de tyrannosaure – 250 ossements authentiques – vient d'être assemblé au Muséum national d'histoire naturelle. A partir du 6 juin, cette figure populaire d'un monde disparu fera frémir les visiteurs venus se confronter à sa démesure

VAHÉ TER MINASSIAN

C'est la course à la Galerie de géologie et de minéralogie du Jardin des plantes. En cette fin mai, c'est le coup de collier avant l'ouverture de la nouvelle exposition temporaire du Muséum national d'histoire naturelle (MNHN). Les techniciens sortent des caisses les ossements de plusieurs dizaines de kilos. Les restaurateurs et les socleurs apportent la dernière touche aux fossiles de plantes et de coquillages géants. Ça tape. Ça perce. Ça s'active. Mais ça en vaut la peine : la manifestation à venir ne se propose-t-elle pas d'attirer le public avec ce qui se fait de mieux en matière de bêtes à sensation ? En l'occurrence, un animal d'une espèce disparue, mais jouissant du titre spectaculaire et hautement excitant de plus gros et de plus grand carnivore de tous les temps. Rien de moins que la figure centrale de *Jurassic Park*, le numéro un du box-office dinosaurien, le monstre du cinéma : *Tyrannosaurus rex* !

En effet, à compter du 6 juin, la nef du bâtiment, spécialement réaménagée pour l'occasion, accueillera, en exclusivité française, l'authentique et rarissime squelette d'un de ces théropodes de la fin de l'ère du crétacé. Complet à plus de 75 %, et en excellent état de conservation, ce spécimen, vieux de 67 millions d'années, baptisé « Trix », tourne en Europe, le temps de travaux au Centre de biodiversité Naturalis de Leyde (Pays-Bas), qui en est propriétaire. Après Salzbourg (Autriche) et Barcelone (Espagne), il fait une escale de trois mois à Paris.

Il ne sera pas le seul représentant de son époque à laisser le visiteur bouche bée. En effet, outre des animations destinées aux enfants, le parcours comprendra un espace où les *T. rex* seront replacés dans leur contexte chronologique, géographique et environnemental. Entièrement imaginée et conçue par les équipes du Muséum, cette partie s'appuiera sur des pièces tirées des riches collections du Jardin des plantes, dont certaines, non moins impressionnantes que Trix, sortiront pour la première fois des réserves. Pile au moment où sort en salle le cinquième épisode de la série des *Jurassic Park* (*Jurassic World : Fallen Kingdom*). Et quelques semaines avant l'anniversaire des 120 ans de la Galerie de paléontologie et d'anatomie comparée du Jardin des plantes, que le Muséum célébrera le 21 juillet.

Mais on n'en est pas encore là. En ce 23 mai, les chercheurs ont du pain sur la planche. Dans la première salle, seul un panneau consacré aux tyrannosauroïdes a pour l'instant été installé. On y apprend que c'est au sein de ce groupe de théropodes carnivores, initialement de petite taille, que la créature est apparue en Amérique du Nord, il y a 68 ou 67 millions d'années. L'espèce a ainsi survécu un million d'années avant de disparaître au cours de la crise du crétacé-tertiaire qui, sous l'effet de changements climatiques dus au volcanisme et à la chute d'une météorite, a abouti à l'extinction de l'ensemble des dinosaures, les oiseaux exceptés.

→ LIRE LA SUITE PAGES 4-5

Contre le cancer, la percée des cellules CAR-T

Cette forme d'immunothérapie s'appuie sur des cellules du système immunitaire modifiées pour combattre les leucémies. Ses progrès ont été évoqués lors d'un congrès à Chicago

PAGE 2

Des phoques en éclaireurs sous la glace

Equipés de capteurs, ces pinnipèdes aident les chercheurs à récupérer, pendant la nuit polaire, des données inédites sur la fonte des plates-formes de glace qui bordent l'Antarctique

PAGE 3

Making of d'une enquête en intégrité

Notre article sur la gestion d'une affaire de soupçon de méconduite scientifique a suscité la mise en ligne d'une lettre ouverte signée par 503 chercheurs

PAGE 7

Cancérologie : la percée des cellules CAR-T se confirme

ONCOLOGIE - Le Congrès mondial de cancérologie, jusqu'au 5 juin à Chicago, a réaffirmé les promesses de cette immunothérapie innovante dans des cancers du sang. Trois défis demeurent : sa sécurité, son modèle économique et son déploiement contre des tumeurs solides

Chaque année, l'ASCO, le congrès de l'association américaine d'oncologie clinique, rassemble, à Chicago, près de 40 000 professionnels – médecins, chercheurs, industriels… L'édition 2018, qui se déroule du 1er au 5 juin, confirme la vague d'intérêt pour une nouvelle forme d'immunothérapies, ces stratégies qui misent sur nos propres défenses immunitaires pour combattre les tumeurs.

Ce traitement très inventif, c'est la « thérapie par cellules CAR-T ». Malgré ce nom abscons, il montre, dans certains cancers du sang, une puissance de tir *« révolutionnaire »*, selon le professeur Nicolas Boissel, hématologue à l'hôpital Saint-Louis (AP-HP, Paris). Au passage, une digression : l'hématologie, rarement en vedette à l'ASCO, est souvent à la pointe de l'innovation en oncologie.

Ainsi, dans les rechutes de leucémie chez l'enfant, dont le pronostic est très sombre, cette thérapie fait grimper le taux de rémission à trois ans de 15 % à 80 %-90 %. *« Chez certains patients, on peut presque parler de guérison, car une seule injection de cellules CAR-T peut suffire à contrôler durablement la tumeur »*, relève le docteur Aurélien Marabelle, directeur clinique du programme d'immunothérapie de l'Institut Gustave-Roussy (Villejuif, Val-de-Marne).

La stratégie de la start-up française Cellectis : faire appel aux lymphocytes de donneurs sains – et non plus à ceux du patient lui-même –, manipulés pour qu'ils ciblent tel ou tel antigène tumoral. VINCENT MONCORGE/CELLECTIS

Des cancers jusqu'ici incurables

« La thérapie par cellules CAR-T est sur le point de transformer le pronostic d'enfants et d'adultes atteints de cancers jusqu'ici incurables », déclarait, en janvier, la Société américaine d'oncologie clinique. Et l'ASCO de consacrer cette stratégie « avancée thérapeutique de l'année », en 2017.

Elle repose sur ce principe : des globules blancs, les lymphocytes T du patient, soldats de l'immunité, sont prélevés, cultivés in vitro, puis modifiés génétiquement de manière à leur faire exprimer un récepteur artificiel (le « CAR »), qui reconnaît les cellules de la tumeur à combattre. Après un délai de plusieurs semaines, ils sont ensuite réinjectés au patient, prêts à tuer ces cellules.

Tout commence en Israël, à l'Institut Weizmann des sciences. *« Quand nous avons conçu le modèle des premières cellules CAR-T, dans les années 1980 et au début des années 1990, un dogme voulait que les lymphocytes T n'aient qu'une efficacité limitée contre les cancers »*, se souvient le professeur Zelig Eshhar, du Weizmann, dans la revue *Human Gene Therapy*. Son équipe montrera pourtant l'efficacité anticancer de cette approche chez la souris.

De la souris à l'homme, le chemin est semé d'embûches. En 2005, un premier essai chez l'homme se solde par un échec contre des cancers du rein. Retour à la paillasse : le modèle des cellules CAR-T est peaufiné, on lui ajoute une autre pièce de Lego.

En 2011, la stratégie montre enfin son efficacité chez l'homme, contre des leucémies ou les lymphomes « à cellules B » agressifs. Cette percée sera réalisée par les équipes américaines de Carl June, de l'université de Pennsylvanie, de Michel Sadelain, du Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, à New York, et de Steven Rosenberg, du National Cancer Institute, à Bethesda.

En 2017, la toute-puissante agence du médicament américaine, la Food and Drug Administration, autorise les deux premières thérapies par cellules CAR-T : le Kymriah (Novartis) contre une leucémie rare réfractaire aux traitements classiques chez les moins de 25 ans – son indication sera élargie en mai 2018 au « lymphome diffus à grandes cellules B ». Et le Yescarta (Kite Pharma, racheté par Gilead), contre un lymphome agressif chez l'adulte. *« L'autorisation européenne de ces deux traitements est attendue cette année »*, espère Nicolas Boissel.

La dernière édition de l'ASCO confirme l'intérêt chez l'homme d'une autre thérapie par cellules CAR-T (développée par Bluebird Bio, et dont Celgene a acquis la licence) dans un autre cancer du sang, le myélome multiple.

Indications encore limitées

Cet enthousiasme doit être tempéré. *« Il y a un énorme lobbying et beaucoup de buzz autour de cette stratégie*, convient Aurélien Marabelle. *Pour l'heure, ses indications restent limitées à certains cancers du sang. »* Ces traitements sont très lourds : le patient doit commencer par subir un conditionnement par chimiothérapie, *« presque comme pour une greffe de moelle »*, même si les cellules CAR-T proviennent de son organisme. *« L'organisation de ces parcours de soins n'est pas simple »*, témoigne Nicolas Boissel. En France, l'hôpital Saint-Louis et l'hôpital Robert-Debré sont actuellement les deux seuls centres à avoir accès aux cellules CAR-T pour traiter de jeunes patients atteints de leucémie aiguë – environ vingt-cinq à ce jour.

Mais le principal talon d'Achille de ce remède vient de sa toxicité, qui peut être fatale. Il peut entraîner la libération de « flots » de cytokines, molécules du système immunitaire. Cette « tempête de cytokines » peut induire un syndrome pseudo-grippal, *« avec une forte fièvre, une hypotension, voire des défaillances d'organes, qui peut nécessiter une hospitalisation en réanimation »*, précise Nicolas Boissel. Cette menace impose une prise en charge dans des centres spécialisés. Une étude, publiée le 28 mai dans *Nature Medicine,* éclaire l'origine de ce syndrome chez la souris : ce sont les macrophages du receveur, et non les cellules CAR-T, qui libèrent ces cytokines. Fait encourageant, ce syndrome peut être atténué par des inhibiteurs de cytokine.

Autre frein majeur : le modèle économique de ce traitement n'est *« pas tenable »*, juge le professeur Eric Vivier, immunologiste à Aix-Marseille (AP-HM) et directeur scientifique d'Innate Pharma. Le coût du traitement, à partir des cellules du patient, s'élève à plus d'un million de dollars. D'où une stratégie alternative lancée par la start-up française Cellectis, pionnière dans ce domaine : les cellules CAR-T « sur étagère ». Au lieu de recourir aux lymphocytes du patient, la méthode fait appel aux lymphocytes de donneurs sains, dits « allogéniques », manipulés à l'avance pour qu'ils ciblent tel ou tel antigène tumoral. Les avantages sont manifestes : *« Le processus de fabrication est moins coûteux, car il peut être déployé à grande échelle »*, relève Eric Vivier. Et le traitement, qui peut être congelé, est immédiatement disponible. Inconvénient, la durée de vie des cellules injectées est plus courte, car elles sont éliminées par le système immunitaire du patient. *« C'est une stratégie extrêmement séduisante dont il faudra préciser la place »*, estime Nicolas Boissel, qui a traité les premiers patients en France il y a quelques mois.

Reste ce troisième défi : démontrer l'efficacité des cellules CAR-T contre des tumeurs solides. *« Les cancers du sang sont plus accessibles au système immunitaire que les tumeurs d'organes »*, explique Nicolas Boissel. Mais le potentiel de ces cellules commence à être exploré dans des tumeurs du cerveau, ou « gliomes », qui touchent surtout les enfants. Selon un article publié le 16 avril, également dans *Nature Medicine*, des cellules CAR-T ciblant un antigène (GD-2) sont efficaces pour éliminer ce type de tumeurs chez la souris. Reste à faire la preuve d'une telle efficacité chez l'homme.

« Ce traitement révolutionnaire est très lourd et coûteux ; il peut être hypertoxique. Mais, étant donné son efficacité dans certaines leucémies, si j'avais un enfant malade, je ferais tout pour qu'il puisse recevoir ce traitement, quitte à faire un appel aux dons », résume le professeur Christophe Le Tourneau, chef du département d'essais cliniques précoces de l'Institut Curie, à Paris et Saint-Cloud. Cet établissement pourrait, à son tour, investir dans cette stratégie. *« Il y a désormais en France une volonté de développer les thérapies par cellules CAR-T »*, confirme Aurélien Marabelle. L'Institut Gustave-Roussy va, lui aussi, participer à des essais cliniques. ■

FLORENCE ROSIER

Un nouveau Graal pour l'industrie ?

Les Big Pharma déploient les grandes manœuvres. En septembre 2017, Gilead a investi 11,9 milliards de dollars (environ 10 milliards d'euros) pour racheter Kite Pharma, un des pionniers de la thérapie par cellules CAR-T. En décembre, Janssen (Johnson & Johnson) a annoncé sa collaboration avec la biotech chinoise Legend. En janvier, Celgene rachetait pour 9 milliards de dollars Juno Therapeutics, expert de la technologie CAR-T. Le géant Pfizer, de son côté, a recruté des anciens de Kite Pharma pour monter Allogene Therapeutics. Et, en mai, Gilead annonçait la création d'une plate-forme de production du Yescarta aux Pays-Bas. Parallèlement à ces traitements à partir des propres cellules du patient, les CAR-T venant de donneurs sains ont aussi la cote. Cinq essais cliniques sont en cours avec cette approche chez Cellectis. Selon André Choulika, son cofondateur et PDG : *« Novartis, Gilead, Celgene… sont en train de se mettre aux CAR-T allogéniques. C'est la prochaine vague, très compétitive, qui se joue. »*

Sur l'étendue gelée de Pluton aussi il y a des dunes

PLANÉTOLOGIE - Un « processus plutonien » permet aux faibles vents de déplacer des grains de méthane en suspension dans de l'azote sublimé

Ce n'est pas le Sahara. C'est même exactement le contraire. Pas de sable ici ni de chaleur accablante puisque la température de la plaine Spoutnik, essentiellement constituée de glace d'azote, s'élève à 235 degrés en dessous de zéro. Bienvenue sur Pluton… Nous sommes bien loin de la Terre et pourtant, ainsi que vient de le révéler une étude internationale publiée dans *Science* du 1er juin, une partie de cette vaste étendue gelée est recouverte par des dunes, comme au Sahara.

Cette trouvaille est née de l'analyse des données et clichés envoyés par la sonde américaine New Horizons, lors de son survol de la planète naine en juillet 2015. *« Quand nous avons vu pour la première fois les images de New Horizons, nous avons instantanément pensé qu'il s'agissait de dunes,* raconte la planétologue américaine Jani Radebaugh, de l'université Brigham Young (Provo, Utah), qui a cosigné l'étude. *Mais c'était vraiment surprenant parce que nous savons qu'il n'y a pas grand-chose comme atmosphère »* sur Pluton. Car qui dit dunes dit déplacement des grains qui les composent par la voie des airs. Or, sur la planète naine, les airs sont quasi inexistants et la pression atmosphérique est 100 000 fois plus faible que sur la Terre. En guise de vents, on n'a que de légères brises.

Directeur de recherches à l'Institut Pierre-Simon Laplace et lui aussi coauteur de cet article, le planétologue François Forget aurait donc a priori eu tendance à identifier cette alternance de bandes claires et sombres comme des figures dues à des phénomènes de sublimation des glaces – leur passage direct de l'état solide à l'état gazeux – et de condensation : *« Avec une pression si faible, je pensais qu'il était impossible d'avoir des dunes,* reconnaît le chercheur français. *Il a donc fallu me convaincre qu'il s'agissait de grains déplacés par le vent. »*

Faire décoller les grains

L'examen minutieux des photographies prises par New Horizons a montré qu'en plus de ressembler à des dunes ces reliefs parallèles se comportaient aussi comme elles. *« Quand on regarde attentivement, on voit que ces formations ont tendance à recouvrir des structures sous-jacentes,* explique François Forget. *Et que cela se passe à un endroit où l'on distingue des traces, des stries, laissées par les vents. »*

Mais l'hypothèse des dunes se heurtait toutefois à un gros hic : si les mollassons vents plutoniens peuvent éventuellement transporter de minuscules grains de glace en suspension dans l'air, ils sont en revanche incapables de les soulever du sol. Il fallait donc trouver un mécanisme pour faire « décoller » lesdits grains.

Le processus existe et il est franchement exotique, voire *« extraterrestre »*, pour reprendre le mot de François Forget qui souligne à quel point Pluton constitue un monde difficile à imaginer pour un cerveau humain. La plaine Spoutnik *« est une grande calotte glaciaire*, résume-t-il. *Il s'agit essentiellement de glace d'azote dans laquelle sont piégés de petits cristaux de méthane solide. Or ce glacier est très vivant, très actif : tous les après-midi, le Soleil le chauffe. Sur Terre, la glace fondrait et s'écoulerait en petits ruisseaux. Sur Pluton, elle ne peut que se sublimer et des quantités très importantes de gaz passent dans l'atmosphère ».*

Colonne de gaz

Chaque après-midi plutonien, une colonne de gaz d'un kilomètre de haut s'élève ainsi au-dessus de la glace. *« C'est un flux non négligeable*, explique François Forget. *Les grains de méthane piégés dans la glace restent à l'état solide quand l'azote se sublime. Comme ils mesurent entre 0,2 et 0,3 millimètre, ils peuvent être facilement mis en suspension, soufflés dans l'air par ce flux vertical. »*

A partir de là, les vents de Pluton peuvent prendre le relais. Pour mieux illustrer le phénomène, le planétologue donne l'image d'un petit tas de farine posé sur un plateau, en extérieur : *« Avec un vent léger, la farine va rester sur place. Mais, si on la met en suspension dans l'air, par exemple en tapant dedans, elle ne retombera pas tout de suite et le vent pourra la transporter loin. »* Il faut aussi rappeler que Pluton est un astre modeste où la gravité est douze fois moindre que sur Terre.

Les dunes de Pluton viennent s'ajouter à un catalogue déjà bien fourni dans le Système solaire. En plus d'être présentes sur Terre, ces formations éoliennes se retrouvent sur Vénus, Mars et Titan, le plus gros satellite de Saturne. On pense même en avoir détecté à la surface de la comète 67P/Tchourioumov-Guérassimenko qu'a étudiée la sonde européenne Rosetta entre 2014 et 2016. ■

PIERRE BARTHÉLÉMY