

A

CTUALITÉS

P.6 Échos des labos

P.16 Livres du mois

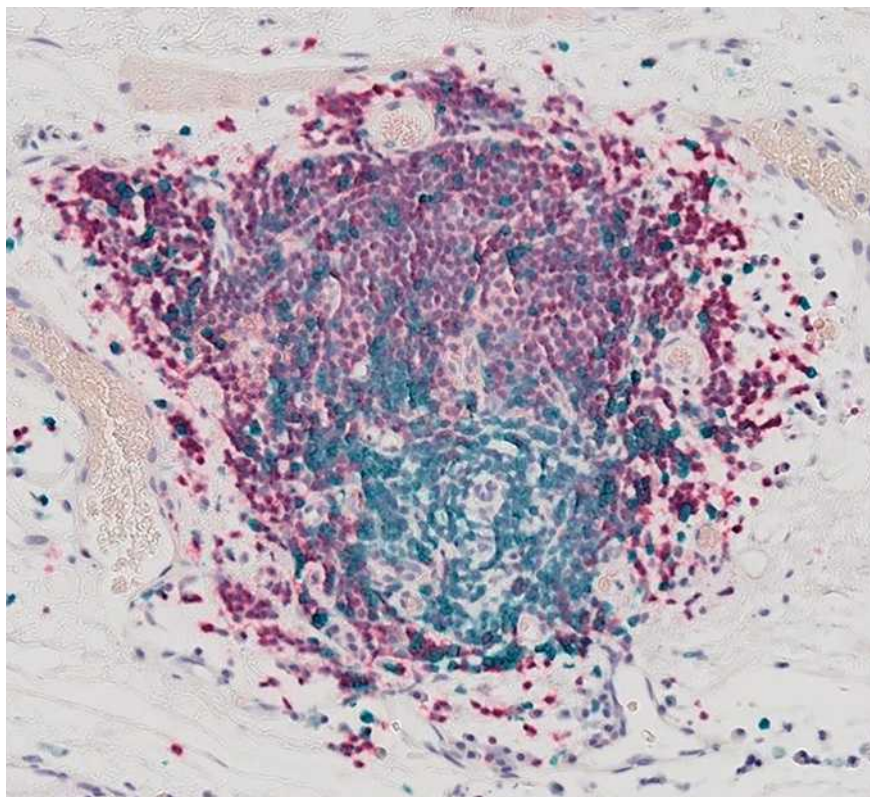
P.18 Agenda

P.20 Homo sapiens informaticus

P.22 Questions de confiance

CANCÉROLOGIE

LES LYMPHOCYTES B, NOUVEAUX ALLIÉS DANS L'IMMUNOTHÉRAPIE



Les structures lymphoïdes tertiaires (SLT) sont des agrégats cellulaires riches en lymphocytes B (violet) trouvés à proximité des tumeurs.

Des agrégats de cellules riches en lymphocytes B dans certaines tumeurs seraient un facteur prédictif de la survie du patient et de sa réponse à l'immunothérapie.

L'arsenal de lutte contre le cancer comporte différentes armes. Certaines, comme la radiothérapie et la chimiothérapie, visent directement les cellules tumorales pour les détruire. D'autres agissent de façon indirecte. C'est le cas de l'immunothérapie, dont l'objectif est de stimuler le système immunitaire du patient afin que celui-ci s'attaque aux cellules anormales.

Dans cette dernière approche, les chercheurs s'étaient jusqu'à présent surtout focalisés sur les lymphocytes T, des cellules immunitaires connues pour leurs

capacités à détruire des virus ou des cellules cancéreuses. Trois équipes viennent cependant de mettre en avant l'intérêt de prendre en compte les lymphocytes B, une autre classe de cellules immunitaires qui intervient dans la mémorisation des nouveaux agents pathogènes rencontrés et module les réponses immunitaires.

Actuellement, sans que l'on sache encore précisément pourquoi, seuls certains patients répondent bien à l'immunothérapie contre le cancer. « Par exemple, dans le cas des sarcomes des tissus mous, qui sont des cancers rares, agressifs et résistants à la chimiothérapie,

seuls 15% des patients environ répondent à l'immunothérapie », explique Hervé Fridman, professeur d'immunologie à l'université de Paris. Son équipe s'est précisément intéressée à ces cancers, qui s'attaquent par exemple aux muscles ou aux vaisseaux sanguins. Les chercheurs ont classé 608 tumeurs en fonction des caractéristiques de leur microenvironnement tumoral (les éléments biologiques qui entourent la tumeur) : les tumeurs pauvres en cellules immunitaires et peu vascularisées; les tumeurs fortement vascularisées; les tumeurs riches en cellules immunitaires.

Dans ce dernier groupe, ils ont observé la présence d'agrégats de cellules riches en lymphocytes B, des agrégats nommés «structures lymphoïdes tertiaires» (SLT). L'équipe a montré que la présence des lymphocytes B détermine le pronostic, indépendamment du nombre de lymphocytes T. Les patients présentant des tumeurs riches en SLT ont un taux de survie plus élevé que ceux présentant des tumeurs immunologiquement pauvres ou fortement vascularisées. Leur taux de réponse à une immunothérapie (le pembrolizumab) est lui aussi élevé (50%).

Les deux autres équipes ont obtenu des résultats similaires, à savoir que la présence de SLT riches en lymphocytes B dans la tumeur favorise une meilleure survie et prédit une meilleure réponse à l'immunothérapie, pour des patients atteints de cancer du rein d'une part et de mélanome d'autre part. Par ailleurs, au cours du traitement, on observe davantage de SLT chez les patients qui répondent bien à l'immunothérapie.

De nombreuses questions restent encore à résoudre: ces résultats sont-ils valables pour d'autres types de cancers? Quels facteurs régissent le développement des SLT? Pourquoi sont-elles présentes dans certains cancers et pas dans d'autres? Quels sont les mécanismes à l'œuvre dans leur action antitumorale? L'hypothèse des chercheurs est que les SLT sont des sites dans lesquels les lymphocytes B «apprennent» aux lymphocytes T, notamment les lymphocytes T CD8⁺, à reconnaître les antigènes tumoraux. «Mon hypothèse est que les lymphocytes B produisent des anticorps contre les tumeurs, explique Hervé Fridman. Mais pour cela, la proximité de l'antigène est essentielle, puisque l'on constate que des SLT distantes de la tumeur n'ont pas d'impact.»

Ces résultats permettent en tout cas d'affiner la personnalisation du traitement pour les patients. Un essai clinique, coordonné par Antoine Italiano, de l'Institut Bergonié (centre régional de lutte contre le cancer de la Nouvelle-Aquitaine) et incluant des patients présentant des tumeurs immunologiquement riches, est en cours. ■

ALINE GERSTNER

B. A. Helmink *et al.*, *Nature*, vol. 577, pp. 549-555, 2020 ; F. Petitprez *et al.*, *ibid.*, pp. 556-560 ; R. Cabrita *et al.*, *ibid.*, pp. 561-565

Starlink, un cauchemar pour les astronomes

L'entreprise SpaceX a annoncé le lancement d'une constellation d'au moins 12 000 satellites, baptisée *Starlink*, d'ici le milieu de la décennie. Fabrice Mottez nous en détaille les conséquences inquiétantes pour les astronomes, en raison de la forte pollution lumineuse engendrée.



Propos recueillis par LUCAS GIERCZAK

FABRICE MOTTEZ
astronome, directeur
de recherche du CNRS
au Laboratoire univers
et théories (Luth),
à l'observatoire de Paris

Qu'est-ce que *Starlink* ?

Il s'agit d'un projet de l'entreprise américaine SpaceX, fondée par Elon Musk, pour fournir à des particuliers une connexion internet à haut débit partout sur Terre grâce à une constellation de satellites. Il faut pour cela que chaque point de la planète soit couvert à tout instant par un satellite. Ainsi, soit les satellites sont placés loin de la Terre pour que chacun d'eux couvre une portion importante de la surface terrestre, soit ils sont mis en orbite basse, et doivent alors être beaucoup plus nombreux. C'est cette seconde solution qu'a choisie SpaceX, pour transmettre des signaux le plus vite possible. L'entreprise est donc en train de lancer des petits satellites (260 kilogrammes, environ un mètre cube et des panneaux solaires de 2 mètres par 8) en orbite basse.

Combien de satellites sont prévus ?

C'est là que le projet *Starlink* inquiète. En février 2018, deux prototypes ont été lancés et, depuis, les satellites sont mis en orbite par lots de 60. Le lancement du 29 janvier dernier porte leur nombre dans le ciel à 242, et, à terme, vers 2025, la flotte devrait comporter environ 12 000 satellites, un nombre qui pourra être augmenté à 42 000. Ces chiffres semblent énormes ; ils le sont ! Le nombre de satellites actifs s'élève à environ 2 000 aujourd'hui. Il faut y ajouter 3 000 satellites « abandonnés », envoyés surtout dans les années 1970 et 1980, toujours en orbite car leur fin de vie n'était pas prévue. Au total, 5 000 satellites constellent donc le ciel actuellement. Les 12 000 satellites de SpaceX à venir représentent ainsi une multiplication considérable de leur nombre.

Comment ces satellites perturbent-ils les observations astronomiques ?

Les satellites forment de petits points lumineux dans le ciel. Sur les photos astronomiques, ils laissent alors des traînées rectilignes. Jusque-là, quand les astronomes trouvaient ces parasites sur leurs photos, ils jetaient simplement ces dernières : le problème était gérable du fait de la relative rareté des satellites dans le ciel. Mais si le nombre de satellites explose, comme c'est prévu, la plupart des clichés risquent d'être gâchés. Le problème n'est donc pas lié directement aux technologies développées par SpaceX : c'est un problème de nombre. Par ailleurs, les astronomes ont mesuré la luminosité des satellites *Starlink* ; elle est proche de celle de l'étoile polaire. De fait, les satellites de la constellation apparaissent clairement même sur des clichés pris en plein Paris !

L'entreprise SpaceX a-t-elle trouvé des solutions ?

Gwynne Shotwell, l'une des dirigeantes de SpaceX, a reconnu que l'entreprise n'avait pas envisagé le problème lors de la conception. Par la suite, cependant, SpaceX a tenté de le régler : les ingénieurs ont décidé de recouvrir la face que les satellites présentent à la Terre – toujours la même – d'un revêtement plus sombre. L'effet a été limité, mais un revêtement plus sombre ou intégral ferait surchauffer le satellite, empêchant le bon fonctionnement de l'électronique de bord. Et même si leur luminosité était atténuée au point de rendre les satellites invisibles à l'œil nu, ils réapparaîtraient toujours sur les photos prises par les astronomes, amateurs comme professionnels. Le problème de pollution lumineuse n'est donc pas réglé, et c'est sans parler de la crainte d'une multiplication des collisions entre satellites ou d'une explosion incontrôlable de la densité de débris spatiaux, ainsi que des questions de monopole dans la colonisation de l'orbite basse. ■

MATHÉMATIQUES

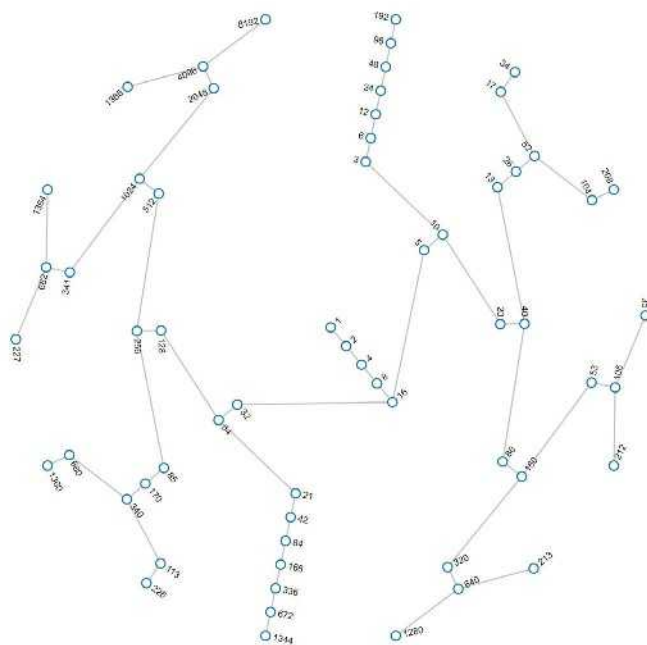
UNE PERCÉE DANS LA CONJECTURE DE COLLATZ

Ce problème mathématique à l'énoncé élémentaire défie les chercheurs depuis plus de quatre-vingts ans. Un résultat de Terence Tao ouvre une brèche.

En mathématiques, une conjecture s'énonce parfois très facilement tout en donnant du fil à retordre aux chercheurs. C'est le cas de la «conjecture de Collatz», ou «conjecture de Syracuse», qui a la réputation d'être le problème non résolu le plus simple de toutes les mathématiques. Proposée par l'Allemand Lothar Collatz en 1937, cette énigme part de la procédure suivante. Prenez un entier strictement positif; s'il est pair, divisez-le par 2; s'il est impair, multipliez-le par 3 et ajoutez 1. Répétez cette procédure – nommée «fonction de Collatz» – avec le nouvel entier obtenu, et ainsi de suite. La conjecture de Collatz affirme que vous finirez par tomber sur le nombre 1. Par exemple, si l'on part de 1, on obtient successivement les nombres: 1, 4, 2, 1, 4, 2, 1... et l'on reste bloqué dans cette boucle. En partant de 3, on trouve 3, 10, 5, 16, 8, 4, 2, 1... Aucune régularité n'émerge, mais on retombe toujours sur 1: c'est ce qu'affirme la conjecture. Terence Tao, de l'université de Californie à Los Angeles, vient de franchir un pas important en montrant que la conjecture est «presque vraie» pour «presque tous» les nombres.

Les mathématiciens ont numériquement vérifié la conjecture de Collatz pour tous les entiers jusqu'à environ 10^{20} , sans avoir réussi à fournir une preuve. Mais ils ont obtenu des résultats partiels: pour la plupart, ceux-ci donnent un résultat sur «presque tous» les entiers. Ce mot a un sens mathématique précis, qu'on définit souvent de la façon suivante. Pour un entier N et une propriété (P), on compte le nombre $N(P)$ d'entiers plus petits que N et vérifiant (P). On considère alors le rapport $N(P)/N$; si cette proportion tend vers 1 lorsqu'on fait croître N à l'infini, on dira que «presque tous» les entiers vérifient (P).

C'est ce type de résultat que vient d'obtenir Terence Tao, dans une version modifiée et forte. Considérons n'importe quelle fonction f associant à chaque entier un nombre réel, en supposant seulement qu'en prenant des entiers N tendant vers l'infini, les nombres $f(N)$ tendent aussi vers l'infini; autrement dit, f tend vers l'infini. Mais la fonction f peut cependant avoir une croissance très lente, comme la fonction logarithme, de sorte que $f(N)$ peut être



Ce graphe représente les nombres obtenus en itérant la fonction de Collatz à partir de certains entiers. Seuls les nombres qui mènent à 1 en 13 étapes ou moins sont représentés.

9 232

EN APPLIQUANT SUCCESSIVEMENT LA FONCTION DE COLLATZ À L'ENTIER 27, ON NE TOMBE SUR 1 QU'AU BOUT DE 111 ÉTAPES, EN PASSANT PAR DES ENTIERS DONT LE PLUS GRAND EST 9 232. IL EXISTE AINSI DES « SUITES DE COLLATZ » EXCEPTIONNELLEMENT LONGUES ET HAUTES PAR RAPPORT À L'ENTIER DE DÉPART.

beaucoup plus petit que N . Le théorème de Terence Tao stipule qu'en partant de «presque tout» entier N et en appliquant successivement la fonction de Collatz, on atteint au moins une fois une valeur inférieure à $f(N)$.

Pour prouver son théorème, Terence Tao a montré le résultat pour un ensemble d'entiers restreint, mais doté de certaines propriétés intéressantes qui le rendent «universel». Plus précisément, il a choisi ces entiers pour que leurs propriétés arithmétiques (ici, leurs restes dans les divisions par toutes les puissances de 3) soient adaptées au comportement de la fonction de Collatz.

Ce résultat ne suffit pas pour dire qu'on tombe toujours sur 1, mais cette avancée relance l'espoir d'une preuve – peut-être très différente de l'approche de Terence Tao – pour la version originale de la conjecture. ■

L. G.

T. Tao, prépublication du 8 septembre 2019, <https://arxiv.org/abs/1909.03562>