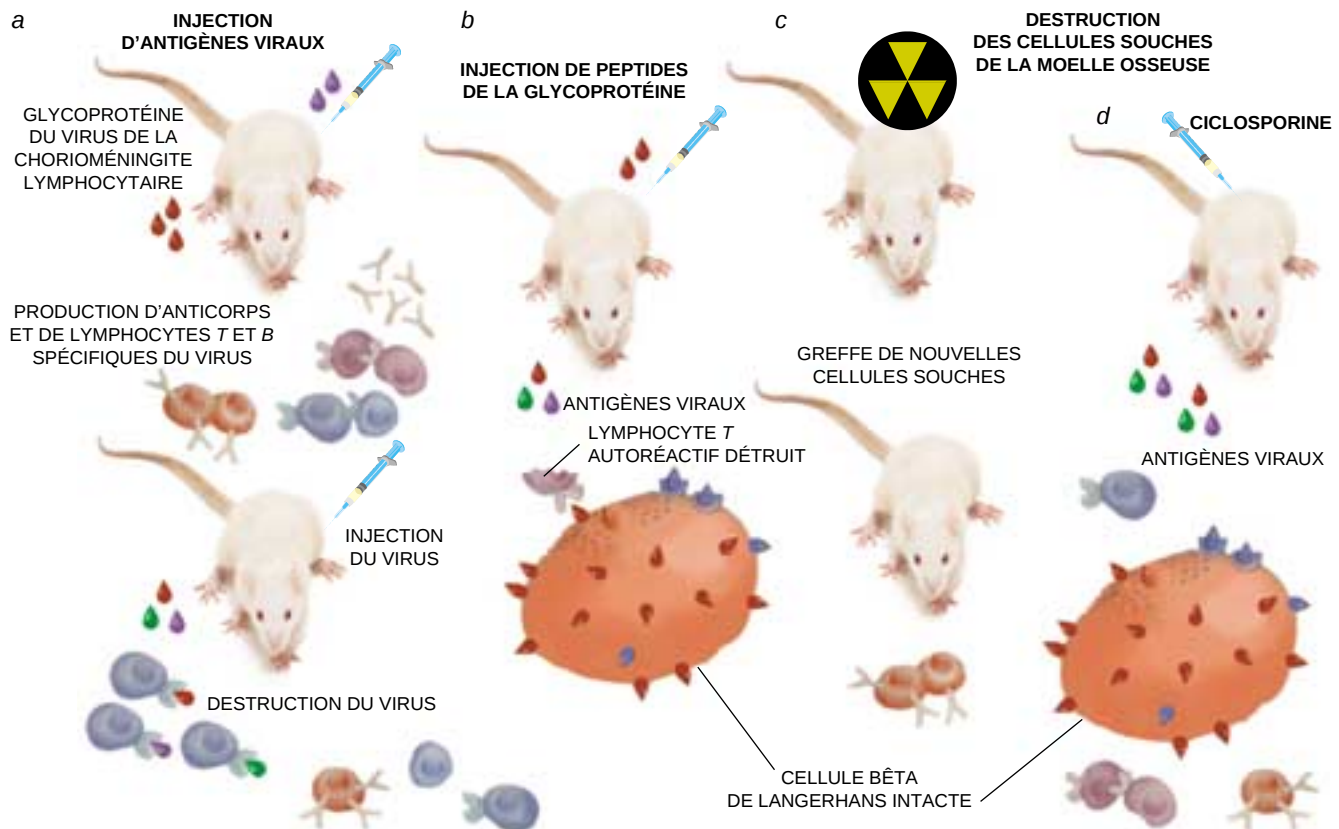




6. LE DÉCLENCHEMENT des maladies auto-immunes pourrait être évité de diverses façons. Avec la souris transgénique qui exprime la glycoprotéine du virus de la chorioméningite lymphocytaire, diverses méthodes ont été testées. L'injection d'antigènes de ce virus (différents de la glycoprotéine) déclenche la fabrication d'anticorps. Lorsqu'on injecte le virus à la souris vaccinée, le système immunitaire le détruit avant que la réaction auto-immune aboutissant au diabète ne se déclenche : les souris ne deviennent pas diabétiques (a). L'injection d'une grande quantité de peptides de la glycoprotéine peut aussi rendre tolérants les lymphocytes T cytotoxiques, ce qui évite le déclenchement des mécanismes immunopathologiques : les souris ne deviennent pas dia-

bétiques quand elles sont infectées par le virus (b). Une troisième stratégie consiste à irradier les souris pour éliminer les cellules souches et les lymphocytes T potentiellement autoréactifs, puis à greffer de nouvelles cellules souches qui expriment la glycoprotéine ; cette dernière est présentée dans le thymus, de sorte que les lymphocytes T spécifiques de la glycoprotéine sont éliminés. Les souris qui n'ont plus de lymphocytes susceptibles d'attaquer la glycoprotéine des cellules bêta ne deviennent pas diabétiques après injection du virus (c). Enfin, un traitement par un agent immunosuppresseur, telle la ciclosporine, inhibe le système immunitaire. Après injection du virus, la souris ne devient pas diabétique, mais le virus persiste (d).

leur injecte, en même temps que le virus de la chorioméningite lymphocytaire, un traitement immunosuppresseur : la ciclosporine. On obtient une immunosuppression générale qui prévient la destruction des cellules bêta des îlots de Langerhans ; en revanche, le virus persiste. L'inhibition des lymphocytes T autoréactifs spécifiques d'un antigène pourrait prévenir, voire guérir les maladies auto-immunes. Des expériences complémentaires ont été menées par d'autres équipes avec divers virus et un autre autoantigène du cerveau, la protéine basique de la myéline. Les résultats obtenus avec cet autoantigène ont confirmé nos conclusions tirées des expériences faites avec la glycoprotéine.

Certains virus participent aux phénomènes auto-immuns, mais, si les mécanismes se précisent, diverses questions restent ouvertes : quelles sont les maladies que l'on qualifie aujourd'hui de maladies auto-immunes et qui

sont en réalité des immunopathologies déclenchées par des agents pathogènes ? Comment différencier les réactions immunopathologiques et les réactions auto-immunes dues à des virus qui sont très banals ou qui n'ont pas encore été identifiés ? Comment identifier les virus qui engendrent les réactions autoagressives ? Quels sont les « seuils » – quantitatifs et qualitatifs – nécessaires à l'activation des lymphocytes T et B autoréactifs ?

Étant donné le nombre des autoantigènes exprimés dans les tissus périphériques, les maladies auto-immunes sont relativement rares : elles ne touchent que cinq à dix pour cent de la population et ne se déclenchent généralement qu'à un âge avancé. Les conditions que doivent remplir les antigènes du soi pour activer le système immunitaire sont donc très efficaces. Toutefois, les remparts de la protection

sont parfois franchis. Si l'on admet que des infections virales, bactériennes ou parasitaires sont à l'origine de beaucoup de maladies auto-immunes, la prévention par l'hygiène ou par la vaccination, ou le traitement par des antibiotiques, des agents antiviraux et des immunosuppresseurs pourraient inhiber les mécanismes auto-immuns.

R. ZINKERNAGEL, *Immunology Taught by Viruses*, in *Science*, vol. 271, pp. 173-178, 12 janvier 1996.

P. AICHELE, M. BACHMANN, H. HENGARTNER, R. ZINKERNAGEL, *Immunopathology or Organ-Specific Autoimmunity as a Consequence of Virus Infection*, in *Immunological Reviews*, n° 152, 1996.

M. BACHMANN, R. ZINKERNAGEL, *The Influence of Virus Structure on Antibody Response and Virus Serotype Formation*, in *Immunology Today*, vol. 17, n° 12, pp. 553-558, 1996.

Chimie combinatoire et nouveaux médicaments

MATTHEW PLUNKETT • JONATHAN ELLMAN

Grâce à cette nouvelle technique, on fabrique rapidement de nombreuses molécules de structures apparentées, accélérant ainsi la découverte de médicaments potentiels.

Pour combattre les maladies, le système immunitaire fabrique des protéines, les anticorps, qui neutralisent les micro-organismes envahisseurs ; plus d'un milliard d'anticorps peuvent être synthétisés par des combinaisons variées des divers gènes qui codent les parties de ces anticorps. Pourtant le système immunitaire ne fabrique pas de nouveaux anticorps chaque fois qu'il est confronté à un nouvel agent pathogène. Il crible tous les anticorps disponibles, sélectionne les plus efficaces et les fabrique en grande quantité. Pour trouver de nouvelles molécules thérapeutiques, les chimistes ont décidé de suivre cet exemple : la chimie combinatoire qu'ils ont récemment mise au point synthétise de nombreux composés apparentés dont on évalue ensuite l'éventuel pouvoir thérapeutique.

La méthode diffère notablement de celle qu'utilisaient jusqu'à présent les laboratoires pharmaceutiques : la recherche systématique d'une activité biologique dans des composés de synthèse et dans toutes les substances d'origine naturelle, par exemple extraites de bactéries ou de plantes. Quand on identifie une substance intéressante, qui constitue alors une «tête de série», les chimistes modifient pas à pas la structure, vérifiant systématiquement comment évoluent les propriétés chimiques et biologiques de la molécule.

L'efficacité et la sécurité des composés ainsi obtenus sont

généralement correctes, mais, pour un médicament qui est mis sur le marché, des milliers d'autres sont élaborés, puis abandonnés. Cette méthode est longue et coûteuse : il faut plusieurs années de travail et des centaines de millions de francs pour passer d'une tête de série à un médicament commercialisé.

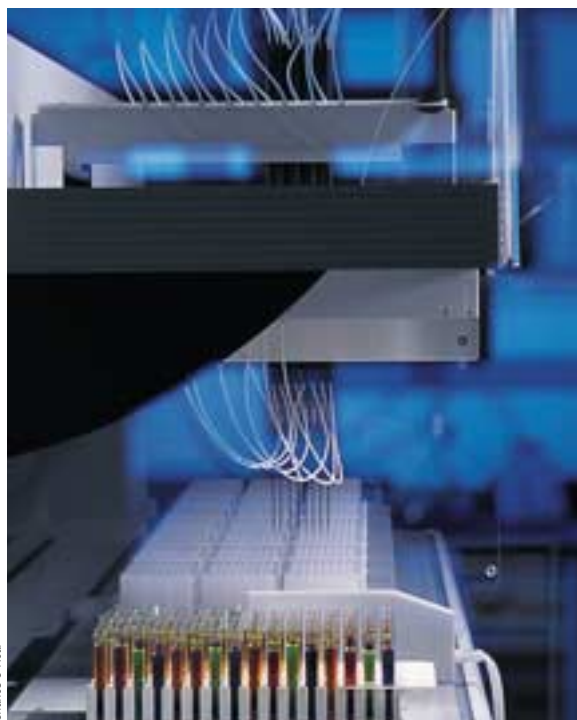
La méthode a été améliorée par la mise au point de tests rapides et fiables d'évaluation de l'efficacité et de la toxicité ; en outre, on sait mieux aujourd'hui

prévoir comment évoluera l'activité biologique d'une molécule en fonction des modifications imposées à sa structure. Toutefois, à mesure que la médecine progresse, la demande de médicaments s'accélère. Les biologistes demandent toujours plus de molécules à tester et des têtes de série qui nécessitent de moins en moins de modifications.

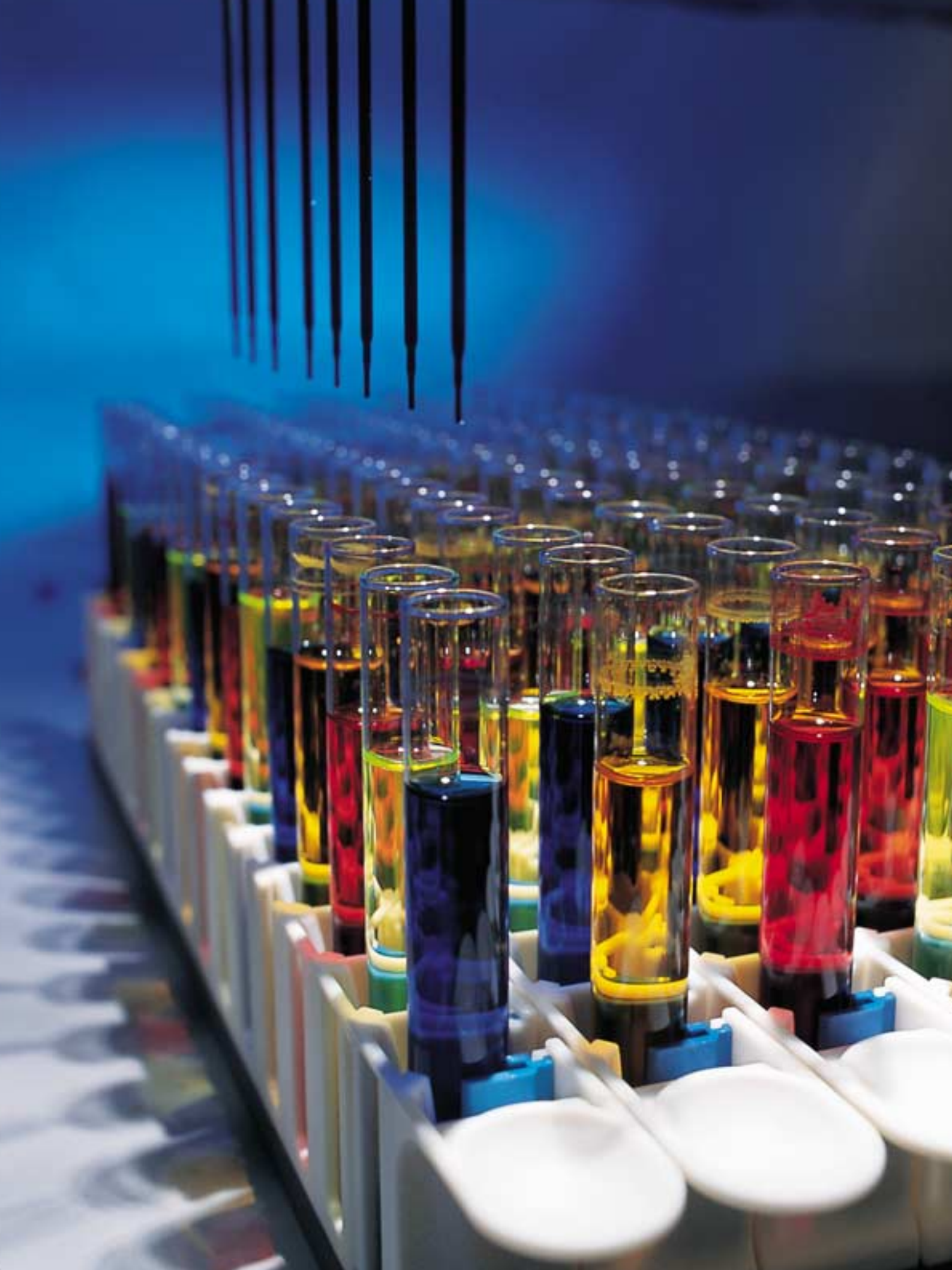
La bonne combinaison

La chimie combinatoire répond à ces exigences, en produisant rapidement des millions de molécules de structures apparentées. Il ne s'agit pas de molécules quelconques, car les chimistes sélectionnent celles qu'ils font réagir, afin d'obtenir les propriétés voulues. Le criblage des molécules obtenues révèle les plus actives : la chimie combinatoire fournit des médicaments potentiels, disponibles pour les tests cliniques beaucoup plus rapidement qu'auparavant et à un coût inférieur.

Les collections, ou banques, combinatoires de produits à cribler s'obtiennent facilement : on utilise des réactions standards pour assembler des éléments constitutifs sélectionnés de façon aussi variée que possible. Considérons, par exemple, quatre molécules, A1, A2, B1 et B2. Les molécules A1 et A2, dont



1. LE MÉLANGE aléatoire de sous-unités moléculaires est le fondement de la chimie combinatoire. Cette méthode permet de synthétiser rapidement d'innombrables molécules. Un robot (ci-dessus) répartit dans des tubes à essai (ci-dessus et à droite) les sous-unités qui réagissent pour former une grande variété de molécules.



les structures sont voisines, appartiennent à une même classe de composés ; B1 et B2 à une deuxième classe. Supposons que les composés de type A puissent réagir avec les composés de type B et former de nouvelles molécules dont on a toute raison de croire que certaines auraient une efficacité thérapeutique. La chimie combinatoire permet de construire toutes les combinaisons possibles : A1-B1, A1-B2, A2-B1 et A2-B2.

Naturellement, les chimistes utilisent beaucoup plus de deux molécules par famille. Soit 30 molécules de structure proche ayant toutes un groupe amine ($-NH_2$), par exemple, et 30 molécules portant un acide carboxylique ($-CO_2H$). Dans des conditions appropriées, la réaction des amines et des acides forme de nouvelles molécules, nommées amides (elles ont un groupe $-CONH-$). La réaction des 30 amines et des 30 acides donne au total 30×30 ,

soit 900 combinaisons différentes. Si l'on effectue une réaction avec 30 molécules d'une troisième série, le nombre total de combinaisons sera égal à 27 000 ($30 \times 30 \times 30$). Et avec plus de 30 molécules dans chaque série, le nombre de combinaisons augmente rapidement.

Les chimistes disposent de deux techniques combinatoires : la première, la synthèse en parallèle, a été élaborée au milieu des années 1980 par Mario Geysen, des Laboratoires *Glaxo Wellcome* ; la seconde, la synthèse par mélange et répartition, a été mise au point à la fin des années 1980 par Árpád Furkan, du Laboratoire *Advanced Chem-Tech*, à Louisville.

Initialement, M. Geysen utilisait la synthèse en parallèle pour identifier rapidement le site de fixation d'une protéine à un anticorps. Il fabriquait des fragments de protéine, ou peptides, en combinant plusieurs acides aminés (les protéines et les peptides sont des enchaînements d'acides aminés). En réalisant des dizaines, voire des centaines de réactions simultanées, puis en vérifiant si les peptides obtenus se liaient à un anticorps sélectionné, il repéra rapidement les peptides actifs parmi une multitude de molécules.

Dans une synthèse en parallèle, tous les couples de réactifs sont préparés séparément : les chimistes les placent souvent dans des plaques de microtitrage, c'est-à-dire des feuilles de plastique moulées, comportant huit rangées de douze petits puits ; chaque puits reçoit les quelques millilitres de solution où auront lieu les réactions. Cet agencement en lignes et en colonnes facilite l'identification des constituants combinés et celle des composés présents dans les puits.

Si l'on veut produire, par exemple, une série d'amides en combinant huit amines différentes et douze acides carboxyliques, comme on l'a décrit précédemment, on place une solution contenant la première amine dans les puits de la première rangée, une solution de la deuxième amine dans les puits de la deuxième rangée, et ainsi de suite. Puis on ajoute un des acides dans les puits de la première colonne, un autre acide dans les puits de la deuxième colonne, et ainsi de suite jusqu'à la dernière colonne. Ainsi, à partir de 20 molécules différentes seulement, on obtient une banque de 96 produits.

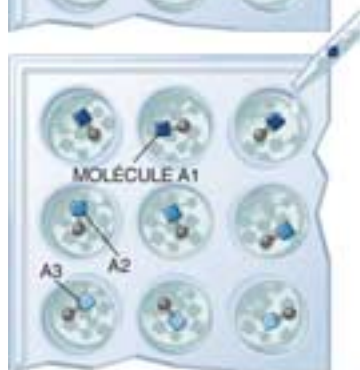
Les chimistes commencent souvent une synthèse combinatoire en fixant la première série de molécules réactives

La synthèse en parallèle



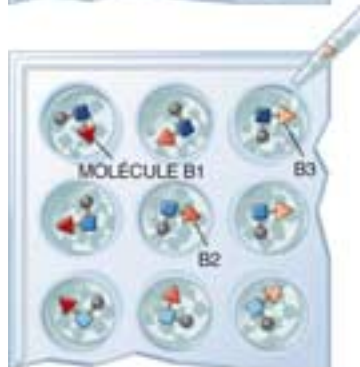
Étape 1

On part d'une feuille de plastique moulée (une plaque de microtitrage) comportant des puits ; les puits sont partiellement remplis avec une solution contenant des billes de polystyrène inertes (les cercles gris). Les plaques de microtitrage ont généralement 8 rangées et 12 colonnes, soit 96 puits ; on n'a représenté ici que le coin supérieur gauche de la plaque.



Étape 2

On ajoute une première série de molécules – celles de la classe A (les carrés) – aux billes, en mettant les molécules A1 dans la première rangée, les molécules A2 dans la deuxième rangée, et ainsi de suite. Après avoir ajouté la première classe de molécules, on filtre le contenu de chaque puits afin d'éliminer toutes les molécules qui ne se sont pas fixées aux billes.



Étape 3

On ajoute la deuxième série de molécules – celle de la classe B (les triangles) – dans les colonnes : les molécules B1 dans la première colonne, les molécules B2 dans la deuxième, etc. Comme dans l'étape 2, on élimine les réactifs en excès.



Étape 4

Quand la banque des 96 produits est achevée, on détache les produits obtenus de leur support solide, afin d'en tester l'activité biologique.

sur des supports solides, telles des billes microscopiques de polystyrène, chimiquement inertes. Après chaque réaction, on élimine par lavage les réactifs qui n'ont pas réagi et qui restent en solution, et l'on ne conserve que les produits fixés sur les billes. Cette technique impose que l'on fixe les réactifs sur les billes, puis qu'on détache les produits de la réaction ; toutefois, la facilité de la purification compense les éventuelles difficultés posées par ces deux opérations.

Aujourd'hui, dans de nombreux laboratoires, le travail routinier de la synthèse en parallèle est automatisé : des robots déposent les réactifs dans les puits appropriés. La méthode est ainsi plus précise et moins fastidieuse. Les chercheurs de la Société *Parke-Davis* avaient construit le premier système automatisé pour la synthèse en parallèle, qui permettait l'obtention simultanée de 40 composés ; aujourd'hui, un robot de la Société *Ontogen* fabrique jusqu'à 1 000 molécules par jour. La durée d'une synthèse en parallèle dépend du nombre de composés obtenus et, en raison des limitations pratiques, on produit des banques de quelques dizaines de milliers de composés au plus par cette méthode.

La synthèse par mélange et répartition

Contrairement à la synthèse en parallèle, où chaque composé reste dans son propre puits, la synthèse par mélange et répartition brasse des produits qui se ressemblent dans un même tube à essai. On réduit ainsi le nombre de tubes à essai nécessaires tout en augmentant le nombre des produits obtenus (on peut en obtenir plusieurs millions). En contrepartie, l'identification de tous ces produits et la mesure de leur activité biologique sont très difficiles.

Supposons que trois groupes de molécules A, B et C soient respectivement composés de trois molécules (A1, A2, A3 ; B1, B2, B3 ; C1, C2, C3). Dans un récipient, on fixe les molécules A1 sur des billes de polystyrène ; dans un deuxième récipient, on place les molécules A2 et, dans le troisième, les molécules A3. On réunit alors toutes les billes portant des molécules A dans un même récipient, on les mélange, puis on divise le mélange en trois parties égales : chaque récipient contient un mélange des trois composés A. Puis on ajoute les molécules B1

dans le premier récipient, les molécules B2 dans le deuxième et les molécules B3 dans le troisième. Après avoir recommencé les mêmes manipulations et introduit les molécules C, on obtient 27 composés différents. On procède ainsi par divisions successives, car, si l'on mélangeait tous les composés en une seule fois, seuls ceux qui réagissent le plus vite se fixeraient, les autres ne réagiraient pas.

Pour isoler la molécule la plus efficace, on teste d'abord toutes les combinaisons et l'on détermine celle qui a l'activité biologique recherchée la meilleure.

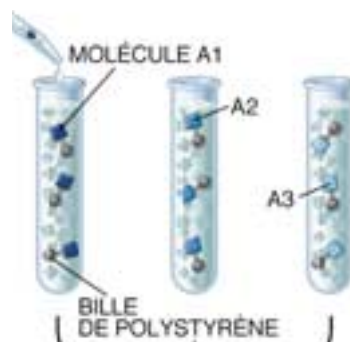
Plusieurs laboratoires pharmaceutiques ont automatisé la méthode de synthèse par mélange et répartition. L'un des premiers robots, celui de la Société *Chiron* fabrique des millions de molécules en quelques semaines : il délivre les produits chimiques et les mélange, et répartit les billes de polystyrène.

La principale difficulté de cette méthode reste l'identification d'un composé actif parmi des milliers d'autres. Kit Lam, de l'Université d'Arizona, a surmonté cet obstacle, car il a remarqué qu'à la fin d'une synthèse de ce type, toutes les molécules fixées sur une

La synthèse par mélange et répartition

Étape 1

Dans des tubes à essai, on place une suspension de billes de polystyrène inertes (les cercles gris). Pour simplifier, on n'a indiqué sur cette figure que trois tubes, mais on peut en utiliser des dizaines. On ajoute une première série de molécules – la classe A (les carrés) – dans les tubes, à raison d'un type moléculaire par tube.



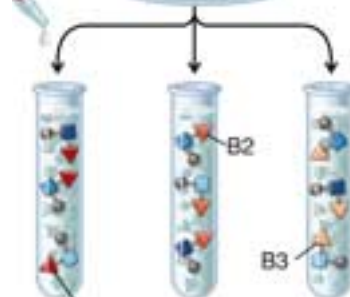
Étape 2

On regroupe le contenu des trois tubes.



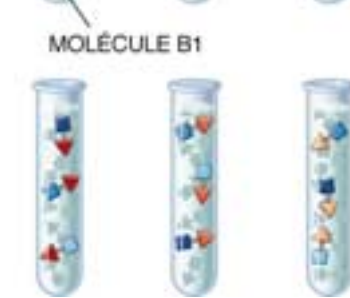
Étape 3

On partage le mélange en trois. Puis on ajoute la deuxième série de molécules – la classe B (les triangles) – en plaçant les molécules B1 dans le premier tube, les molécules B2 dans le deuxième, etc. On répète les étapes 1, 2 et 3 autant de fois que nécessaire, selon le nombre de sous-unités qui doivent être ajoutées.



Étape 4

On sépare les billes des réactifs qui n'ont pas réagi, puis on détache des billes les produits formés. Les chercheurs testent souvent l'activité biologique du mélange de chaque tube afin de déterminer l'activité biologique moyenne. Comme tous les mélanges sont identiques, au début de l'étape 3, on détermine quel est le mélange le plus actif : si c'est le tube où l'on a ajouté B2, on recommence la synthèse en ajoutant seulement des molécules B2 aux composés A. On détermine ensuite quelle est la combinaison A-B2 la plus active biologiquement.



Jared Schneidman Design

même bille sont identiques (chaque bille porte plusieurs centaines de milliards de molécules). Après avoir séparé du mélange les billes qui portent des molécules biologiquement actives, on détermine la structure moléculaire de ces composés. Malheureusement, cette méthode ne s'applique qu'à certaines molécules, notamment aux peptides et aux fragments d'ADN pour lesquels on sait déterminer la séquence sur des quantités infimes (par PCR, ou méthode d'amplification des gènes).

D'autres chercheurs ont une autre méthode, qui consiste à placer sur chaque bille une molécule connue, ou étiquette chimique, en même temps qu'une sous-unité réactive (on associe à chaque sous-unité une étiquette spécifique). En fin de réaction, on décroche les étiquettes, et leur identi-

fication, par une méthode chromatographique, par exemple, permet de reconstruire la formule chimique de la molécule synthétisée, sans avoir à identifier ses sous-unités. Néanmoins, l'identification des composés obtenus par la méthode de synthèse par mélange et répartition est généralement si difficile que la plupart des laboratoires pharmaceutiques utilisent la méthode de synthèse en parallèle.

Des banques de médicaments

Les deux techniques de la chimie combinatoire ont été initialement conçues pour la fabrication de peptides. Importantes dans les systèmes biologiques, ces molécules sont de médiocres médicaments, car elles sont

dégradées dans le tube digestif, mal absorbées par la paroi de l'estomac et rapidement éliminées.

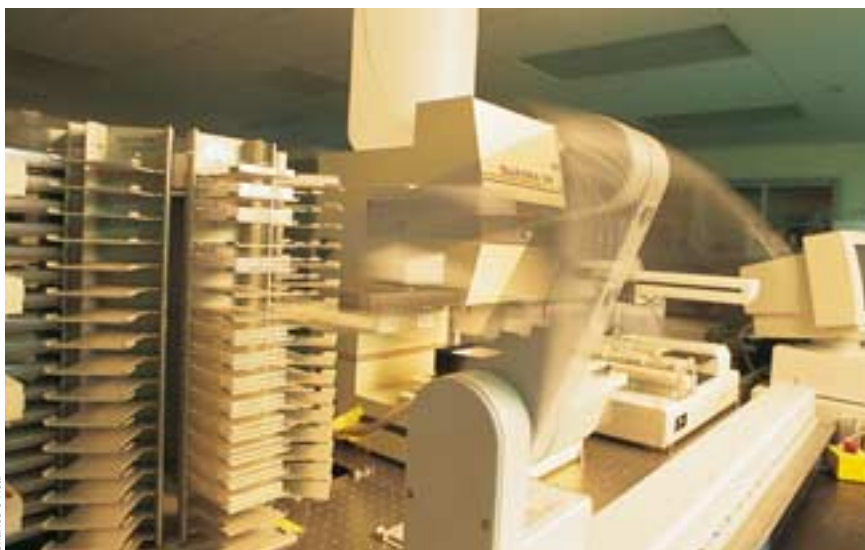
L'industrie pharmaceutique a continué avec acharnement à améliorer les méthodes combinatoires quand elle a compris qu'elle pouvait aussi les appliquer à des analogues de certains médicaments, les benzodiazépines notamment.

Ces médicaments sont parmi les plus prescrits. Le plus connu est le diazépam, ou Valium, mais beaucoup d'entre eux ont une importante activité biologique ; on trouve ainsi des agents anticonvulsifs et antihypnotiques, des antagonistes du facteur d'activation des plaquettes (une molécule essentielle à la coagulation du sang), des inhibiteurs de l'enzyme transcriptase inverse du VIH ou des inhibiteurs de la Ras farnésyle transférase, une enzyme qui participe au développement des cancers. En raison de la diversité de leur activité biologique, les benzodiazépines ont été les premiers composés non peptidiques préparés par synthèse combinatoire, dans l'espoir de trouver de nouveaux médicaments. En 1992, l'un d'entre nous (J. Ellman) a mis au point une méthode de synthèse des benzodiazépines sur support solide, ce qui a permis la constitution de banques contenant des milliers de dérivés des benzodiazépines.

Plus récemment, nous avons amélioré la synthèse des benzodiazépines sur support solide et avons obtenu un nombre de nouveaux composés encore supérieur. Dans les synthèses combinatoires, on doit minimiser les réactions secondaires qui produisent des impuretés. Nous avons ainsi passé plus d'un an à perfectionner les conditions de notre nouvelle synthèse des benzodiazépines, mais, une fois les conditions optimales précisées, nous avons mis deux mois seulement pour fabriquer 11 200 composés !

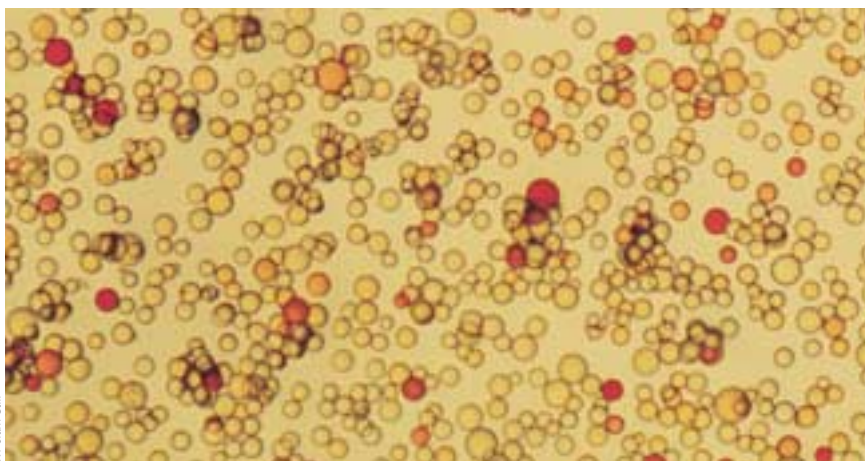
Plusieurs de ces molécules ont une activité biologique prometteuse. L'une d'entre elles inhibe une enzyme qui intervient dans le cancer du côlon et dans l'ostéoporose ; une autre bloque l'interaction de certains anticorps et de l'ADN simple brin (une telle interaction est souvent incriminée dans une maladie auto-immune, le lupus érythémateux). Pour le moment, ces composés sont en cours d'évaluation en laboratoire.

Lorsque l'industrie pharmaceutique a vu que la chimie combinatoire



Charles O'Rear

2. CE ROBOT DE CRIBLAGE transporte automatiquement des plaques, où sont fixées des banques combinatoires, jusqu'à l'appareil qui teste leur activité biologique.



W. Clark Still

3. DES BILLES DE POLYSTYRÈNE (agrandies environ 100 fois) sont souvent utilisées en chimie combinatoire : elles retiennent les produits de réaction, de sorte qu'un lavage élimine les molécules qui n'ont pas réagi. Les billes qui deviennent rouges sont celles qui ont une forte affinité pour un récepteur stéroïdien de synthèse.

4. DES MATÉRIAUX SUPRACONDUCTEURS peuvent aussi être obtenus par chimie combinatoire. Cette banque de 128 dérivés d'oxyde de cuivre a fourni plusieurs films supraconducteurs.

créait des principes actifs, les projets se sont multipliés. Au cours des cinq dernières années, des dizaines de petites sociétés entièrement consacrées à la chimie combinatoire ont vu le jour. La plupart des grands laboratoires pharmaceutiques ont fondé leur propre département de chimie combinatoire ou se sont associés à un laboratoire plus petit, spécialisé dans ce domaine.

Les chimistes ne se sont naturellement pas limités aux benzodiazépines et ont appliqué la synthèse combinatoire à des molécules variées. Soit ils ont cherché de nouvelles têtes de série, soit ils ont formé des dérivés de têtes de série déjà connues. Dans le premier cas, on crée souvent de grandes banques, composées de dizaines de milliers, voire de millions de produits. En revanche, les banques utilisées pour l'amélioration des têtes de série déjà isolées sont plus petites, avec seulement quelques centaines de molécules.

Quelques principes actifs découverts par chimie combinatoire sont en cours d'essais cliniques chez l'homme. Aucun n'est encore sur le marché, car les essais ne sont pas terminés, mais les premiers médicaments issus de la chimie combinatoire devraient être bientôt commercialisés.

Ainsi, en 1993, le Laboratoire pharmaceutique *Pfizer* a synthétisé, par les méthodes classiques, une tête de série qui semblait prévenir l'athérosclérose (un durcissement des artères). En moins d'un an, utilisant la synthèse en parallèle, le laboratoire a fabriqué plus de 1 000 dérivés de la structure initiale : certains étaient 100 fois plus actifs que le composé de départ. L'un d'eux est en cours d'essais cliniques chez l'homme. Il a fallu fabriquer plus de 900 molécules avant de constater une amélioration de l'activité biologique. La méthode exigeait de modifier la molécule pas à pas, et peu de laboratoires auraient ainsi consenti à investir autant de temps et d'argent pour synthétiser près de 1 000 dérivés avant d'en trouver un plus efficace que le produit d'origine.

De même, des chimistes du Laboratoire pharmaceutique *Eli Lilly* ont utilisé la synthèse en parallèle pour mettre au point un médicament contre les migraines, qui est en cours d'essais cliniques. Ils avaient trouvé une molé-

cule qui se liait à la cible voulue, mais aussi à d'autres récepteurs analogues à la cible, ce qui aurait déclenché des effets secondaires indésirables. Ils fabriquent environ 500 dérivés de cette molécule par synthèse en parallèle avant d'obtenir celle qui est en cours d'évaluation.

Les chimistes apprendront certainement à créer des banques combinatoires encore plus vite et à des coûts inférieurs. Des techniques qui augmentent le rendement et évitent l'utilisation des billes de polystyrène sont déjà en cours d'élaboration. Les méthodes d'évaluation de l'activité des produits testés seront certainement améliorées. Par exemple, la façon dont les milliers de composés d'une banque combinatoire se lient à un récepteur spécifique renseigne les chercheurs sur la forme, la taille et la charge électrique de ce récepteur, même si l'on en ignore la structure exacte. De telles informations aident les chimistes à modifier des composés existants ou à choisir les molécules qui seront à l'origine de nouvelles banques combinatoires.

La chimie combinatoire ne se limite pas au domaine pharmaceutique : elle est déjà utilisée en chimie des matériaux. Peter Schultz et ses collègues de l'Université de Berkeley ont utilisé les méthodes combinatoires pour synthétiser des supraconducteurs fonctionnant à haute température. D'autres chimistes ont appliqué ces méthodes aux cristaux liquides qui seraient utilisés dans des écrans plats et aux matériaux pour batteries en couches minces. Ils espèrent produire rapidement de nouveaux matériaux bon marché.

La chimie combinatoire peut sembler aléatoire : combiner diverses sous-

unités et espérer pêcher une molécule intéressante dans le mélange, ne serait-ce pas le triomphe de la chance aveugle sur le savoir et sur le raisonnement? Non, car les résultats ne sont probants que lorsque les banques sont intelligemment construites. Les chimistes doivent choisir la nature des sous-unités qu'ils utiliseront et les méthodes d'analyse qui détermineront l'activité biologique des composés obtenus. La chimie combinatoire bouleverse les habitudes des chimistes qui cherchent de nouveaux médicaments. L'imitation du système immunitaire aboutira vraisemblablement à la synthèse de molécules qui... pallieront les insuffisances du système immunitaire!

Matthew PLUNKETT travaille au Laboratoire pharmaceutique *Arris*, où il prépare des banques combinatoires. Jonathan ELLMAN travaille dans le département chimie de l'Université de Berkeley.

Lorin A. THOMPSON et Jonathan A. ELLMAN, *Synthesis and Applications of Small Molecule Libraries*, in *Chemical Reviews*, vol. 96, n° 1, pp. 555-600, janvier 1996.

Combinatorial Chemistry, numéro spécial de *Chemical & Engineering News*, vol. 74, n° 7, pp. 28-73, 12 février 1996.

Combinatorial Chemistry, numéro spécial d'*Accounts of Chemical Research*, sous la direction d'Anthony W. Czarnik et Jonathan A. Ellman, vol. 29, n° 3, mars 1996.

James R. BROACH et Jeremy THORNER, *High-Throughput Screening for Drug Discovery*, in *Nature*, vol. 384, n° 6604, pp. 14-16, 7 novembre 1996.



Peter G. Schultz

Comment l'érosion construit les montagnes

NICHOLAS PINTER • MARK BRANDON

Paradoxalement, l'interaction des forces tectonique, érosive et climatique façonne les montagnes et éclaire l'histoire de la Terre.

Pour les Grecs, les montagnes étaient des symboles de la puissance divine : au sommet de l'Olympe, la plus haute des montagnes grecques (2917 mètres), régnaient les dieux, qui régissaient l'existence des mortels. Cependant, ainsi placés, les dieux n'auraient pas dominé longtemps le monde : les montagnes naissent, vivent et meurent selon des cycles complexes.

Contrairement à ce qu'on pensait jusque dans les années 1970, les montagnes ne sont pas uniquement dues aux collisions des plaques qui constituent l'extérieur de notre planète : elles sont aussi créées et façonnées par l'éro-

sion et le climat. Les interactions des forces tectoniques, de l'érosion et du climat déterminent la forme et la hauteur des sommets, ainsi que le temps nécessaire à la création ou à la disparition des chaînes de montagnes. Paradoxalement, la formation des montagnes semble dépendre autant des forces destructrices, l'érosion, que des forces constructives, la tectonique. Après avoir considéré pendant plus d'un siècle l'érosion comme un facteur secondaire, de nombreux géologues y voient aujourd'hui un mécanisme géophysique puissant : les montagnes les plus imposantes

devraient leurs formes à de minuscules gouttelettes de pluie.

Ce résultat a d'importantes conséquences en sciences de la Terre. Les plaines, les vallées et, surtout, les montagnes renseignent les géologues sur l'histoire de notre planète durant des centaines de millions d'années. Les montagnes sont les témoins irréfutables de l'activité des forces tectoniques et de leur durée.

Les modèles de formation et d'évolution des montagnes ont une longue histoire. Selon le modèle du cycle géologique publié en 1899, les montagnes naissaient soudainement, en raison d'un spasme tectonique, puis elles vieillissaient lentement, en raison d'une érosion régulière. La simplicité et la logique de ce modèle ont conduit les géologues à oublier ses imperfections jusqu'à la révolution tectonique des années 1960, après laquelle

on a relié la surrection des chaînes de montagnes aux collisions des grandes plaques lithosphériques qui constituent la partie relativement froide et fragile de l'exté-

1. CETTE VALLÉE SPECTACULAIRE, dans les montagnes Rocheuses canadiennes, a été creusée par les glaciers – l'un des plus puissants facteurs d'érosion – pendant la dernière époque glaciaire, il y a 20 000 ans.

