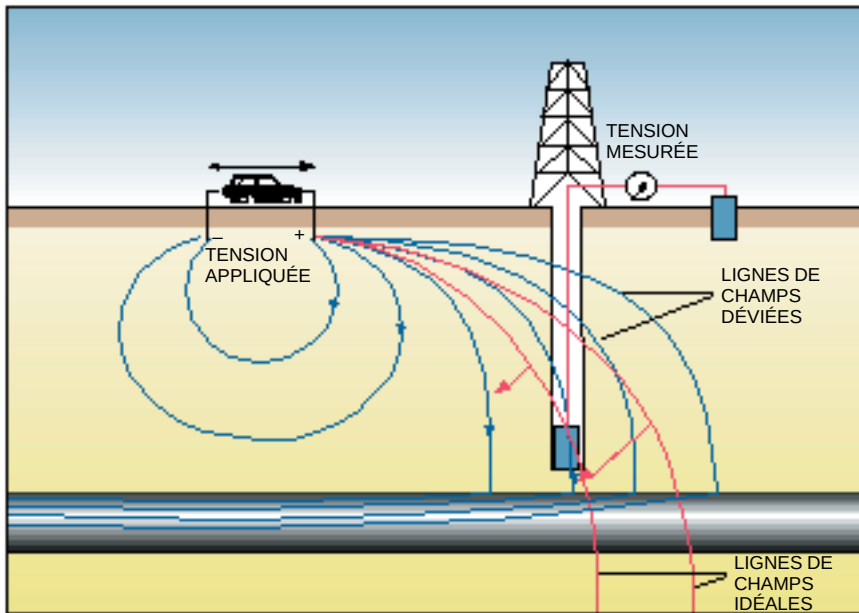




7. LORS DE L'EXPÉRIENCE de type dipôle-dipôle, une tension électrique était appliquée à la surface du sol à une certaine distance du puits de forage, et le parcours des lignes de champ était mesuré au fond du puits. L'existence de bons conducteurs électriques, dans les couches profondes de la Terre, a été révélée par la déformation des lignes de champ, qui normalement sont circulaires.

fondeur de 1 000 mètres environ. Ce gradient augmente au cours des 500 mètres suivants et oscille alors autour d'une valeur de 28 degrés par kilomètre.

Cette observation pose toute une série de questions encore ouvertes. Pour l'instant, les mesures de température, dans le forage principal, sont trop rares et trop imprécises, car les opérations de percement ont perturbé la température de la roche environnante. Leur retour à l'équilibre thermique prendra un temps de l'ordre de celui de la durée du percement.

Enfin l'un des buts principaux du programme KTB était d'analyser le comportement mécanique de l'écorce terrestre. Les connaissances dans ce domaine sont fondamentales, car elles expliqueront la tectonique des plaques continentales internes, la formation des chaînes montagneuses, la création de bassins sédimentaires, ainsi que les causes et les mécanismes des séismes.

Notre connaissance actuelle des propriétés de l'écorce terrestre est fondée sur des expériences de laboratoire qui ont montré que la résistance de la partie supérieure de l'écorce terrestre dépendrait de la résistance au frottement sur des «surfaces de rupture» ; les contraintes maximales augmenteraient proportionnellement à la profondeur. D'autre part, des expériences menées à haute température et à faible

vitesse de déformation ont montré que la plasticité des roches augmenterait de manière exponentielle au-delà d'une certaine température.

À l'intersection de ces deux régimes correspond la transition fragile-plastique. Dans le cas du quartz, omniprésent dans l'écorce terrestre, cette transition devrait se produire aux environs de 300 °C.

La compréhension de cette transition étant d'une importance considérable en sciences de la Terre, les géophysiciens du programme KTB procédèrent à toute une série d'expériences, afin de déterminer les contraintes jusqu'au fond du forage principal. Ainsi ont-ils découvert que les contraintes mécaniques sont effectivement transmises à partir de la partie superficielle et rigide de l'écorce terrestre. Elles augmentent avec la profondeur jusqu'à ce qu'elles atteignent la limite de rupture des roches.

Pour mieux connaître ce comportement, on a fracturé les roches, à des profondeurs variées, par des moyens hydrauliques, au cours d'une expérience de vidage du trou de forage et d'injection de fluides. Un sismographe disposé au fond du préforage a détecté plus de 400 microséismes d'une intensité atteignant une magnitude de 1,2. L'expérience a d'ores et déjà démontré que des systèmes de fissures existent également dans les couches

profondes de l'écorce terrestre et qu'elles peuvent s'ouvrir sous l'action de la pression hydraulique.

Un indicateur approximatif du début de la zone fragile de l'écorce profonde est donné par la profondeur jusqu'à laquelle des tremblements de terre localisés se produisent. L'analyse des microséismes de la zone KTB à l'aide du réseau local de sismographes a montré que les épicentres sont souvent situés à une profondeur d'une dizaine ou, au maximum, d'une douzaine de kilomètres sous la surface. L'observation microscopique et submicroscopique des caractéristiques structurales de minéraux tels que le quartz, qui subit des modifications considérables lors de la transition vers la plasticité, fournit un autre indice qui permet l'identification directe du domaine de transition. Ces modifications sont aisément reconnaissables sur les plus petits échantillons de forage observés au microscope électronique, et elles ont révélé que le forage principal avait effectivement atteint le domaine de transition.

Depuis la fin du forage, Windischeschenbach est devenu un observatoire géologique. L'ensemble des deux puits, distants de 200 mètres, permet d'analyser la roche intermédiaire. On effectue aussi des expériences sismiques de «trou croisé», au cours desquelles une source d'ondes sonores est placée dans un puits, et une sonde réceptrice dans l'autre ; on a également analysé la communication hydraulique entre les deux puits. Windischeschenbach est aussi l'amorce d'une collaboration internationale pour l'étude de l'écorce terrestre. Le programme international de forage continental profond doit repartir cette année.

Rolf EMMERMANN travaille au Centre de recherches géologiques de Potsdam.

The German Continental Deep Drilling Program (KTB). Site Selection Studies in the Oberpfalz and Schwarzwald, sous la direction de R. Emmermann et J. Wohlenberg, Springer-Verlag, 1989.

Geodynamik und Plattentektonik, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, 1995.

Scientific Rationale for Establishment of an International Program of Continental Scientific Drilling, sous la direction de Mark Zoback et R. Emmermann, GeoForschungsZentrum Potsdam, 1994.

Les taxoïdes: de nouvelles armes contre le cancer

KYRIAKOS NICOLAOU • RODNEY GUY • PIERRE POTIER

Après avoir découvert le principe anticancéreux de l'if, les chimistes mettent au point des composés analogues qui permettent de combattre la maladie.

Il y a sept ans, la presse annonçait une avancée dans le traitement des cancers de l'ovaire grâce à un composé nommé taxol, extrait de l'if américain, *Taxus brevifolia*. Toutefois, cette découverte faisait surgir un grave problème écologique : la substance était extraite de l'écorce du tronc de l'arbre et obligeait donc à l'abattre. Or, les ifs poussent lentement (un arbre atteint la maturité en une centaine d'années et il mesure alors environ huit mètres) et ils ne produisent chacun qu'une faible quantité d'écorce : un arbre centenaire ne fournit qu'un gramme de taxol, soit la moitié de la quantité nécessaire pour le traitement d'une seule personne pendant un an. De surcroît, les ifs dont l'écorce contient du taxol ne se trouvent que dans les forêts anciennes, fragiles et protégées du Nord-Ouest américain. L'abattage massif des ifs suscita une controverse aux États-Unis : les écologistes réclamaient la protection des arbres restants, tandis que les personnes atteintes de cancer et leurs familles réclamaient le médicament.

La chimie a mis fin à cette âpre opposition : en 1994, l'Agence américaine du médicament (FDA) a autorisé l'utilisation du taxol hémisynthétique, fabriqué en laboratoire et disponible en quantité illimitée, pour le traitement de divers cancers (voir plus loin). Au début de 1996, une équipe médicale de l'Université Emory a publié les résultats de ses études sur les propriétés thérapeutiques de cet agent : sans se lamenter sur la pénurie,

les médecins ont insisté sur son efficacité inattendue. En effet, les femmes souffrant de cancer avancé des ovaires et traitées par du taxol associé à un autre médicament anticancéreux (par exemple, du cis-platine) vivaient en moyenne 14 mois de plus que les patientes autrement traitées. Aujourd'hui, le taxol est considéré comme l'un des traitements les plus prometteurs contre les cancers de l'ovaire, mais, aussi, du sein et d'autres types de cancer : des études ont montré son efficacité contre le cancer du poumon et contre les mélanomes. Comment cet agent, naguère rare, s'est-il ainsi imposé ?

L'histoire du taxol est un bel exemple de travail scientifique et technique : les chimistes avaient identifié ce composé il y a près de 30 ans ; puis, progressivement, les biologistes ont déterminé comment il agissait, et les médecins en ont exploré les propriétés bénéfiques. Aujourd'hui, de nombreux chimistes cherchent à mettre au point toute une famille de composés analogues au taxol – les taxoïdes – qui seraient plus faciles à fabriquer et plus actifs que le taxol.

Redécouvrir le taxol

Si l'on ne s'est intéressé au taxol que vers 1960, les propriétés médicinales de l'if sont connues depuis des siècles. Dans l'un des sept livres de *La guerre des Gaules*, Jules César rapportait la mort du chef Catuvolcus, qui se suicida en buvant une infusion d'écorce d'if. Les

tribus indiennes du Nord-Ouest des États-Unis, tels les Quinault, les Multnomah et les Nez Percés, utilisaient l'écorce de l'if du Pacifique comme désinfectant, comme substance abortive et comme traitement du cancer de la peau. Cependant, au cours de ces 100



1. ON UTILISE LE TAXOL contre le cancer, en l'injectant dans les veines, lors de plusieurs séances qui durent chacune jusqu'à six heures. Les chimistes espèrent que des dérivés du taxol, les taxoïdes, pourront être administrés par de simples injections ou même par voie orale.

dernières années, l'arbre fut négligé. Dans le Nord-Ouest des États-Unis, par exemple, les sociétés d'exploitation du bois brûlaient les ifs qui les gênaient quand ils abattaient les pins et les sapins dont ils faisaient le commerce.

En 1962, le botaniste américain Arthur Barclay déclencha un processus long et tortueux qui devait redorer le blason de l'if. À l'époque, l'Institut américain contre le cancer avait demandé à ses chercheurs d'explorer les milieux naturels, afin d'identifier des substances aux propriétés pharmaceutiques nouvelles. A. Barclay récolta toutes les parties de l'if du Pacifique de la forêt de Gifford Pinchot, dans l'État de Washington, et les envoya en Caroline du Nord, où les chimistes Mansukh Wani et Monroe Wall découvrirent qu'un extrait préparé à partir des écorces du tronc tuait des cellules leucémiques conservées en culture. En 1967, M. Wani et M. Wall isolèrent de ce mélange le principe actif qu'ils nommèrent taxol.

Aujourd'hui l'appellation «taxol» reste largement utilisée, mais les Laboratoires *Bristol-Myers Squibb*, qui ont déposé la marque «Taxol», préférèrent que la communauté scientifique utilise plutôt le terme «paclitaxel» (bien qu'un médicament français, maintenant disparu, utilisé contre la constipation, ait déjà porté le nom de taxol).

Après le travail de M. Wani et M. Wall, le taxol retomba presque dans l'oubli, car l'Institut américain du cancer n'en avait pas vu toutes les potentialités. Au cours des premiers essais biologiques, d'autres composés s'étaient révélés tout aussi efficaces contre la prolifération cancéreuse ; de plus, le taxol était difficile à obtenir et fort peu soluble. Toutefois M. Wall restait convaincu de son intérêt et continua d'en vanter les propriétés. En 1977, l'Agence accepta d'approfondir les recherches en la matière, mais ces travaux supplémentaires ne montrèrent pas de supériorité particulière du composé.

Des microtubules rigides

Cette deuxième série d'essais était à peine achevée que deux biologistes du Collège de médecine Albert Einstein, à New York, découvrirent une nouvelle facette du taxol : en 1978, Susan Horwitz et Peter Schiff démontrèrent que l'action anticancéreuse du taxol différait complètement de celle des autres médicaments connus à l'époque. Progressivement, pendant dix ans, S. Horwitz et ses collègues explorèrent les effets du taxol, découvrant notamment que la molécule se liait à des structures cellulaires nommées microtubules, qui font partie du cytosquelette, ou squelette interne des cellules.

Normalement, les microtubules sont des assemblages souples, qui jouent un rôle crucial au cours de la division cellulaire ; ce sont les principaux constituants du fuseau mitotique, qui contribue à la séparation des chromosomes, au cours de la mitose. Quand le taxol se lie aux microtubules, ces der-

