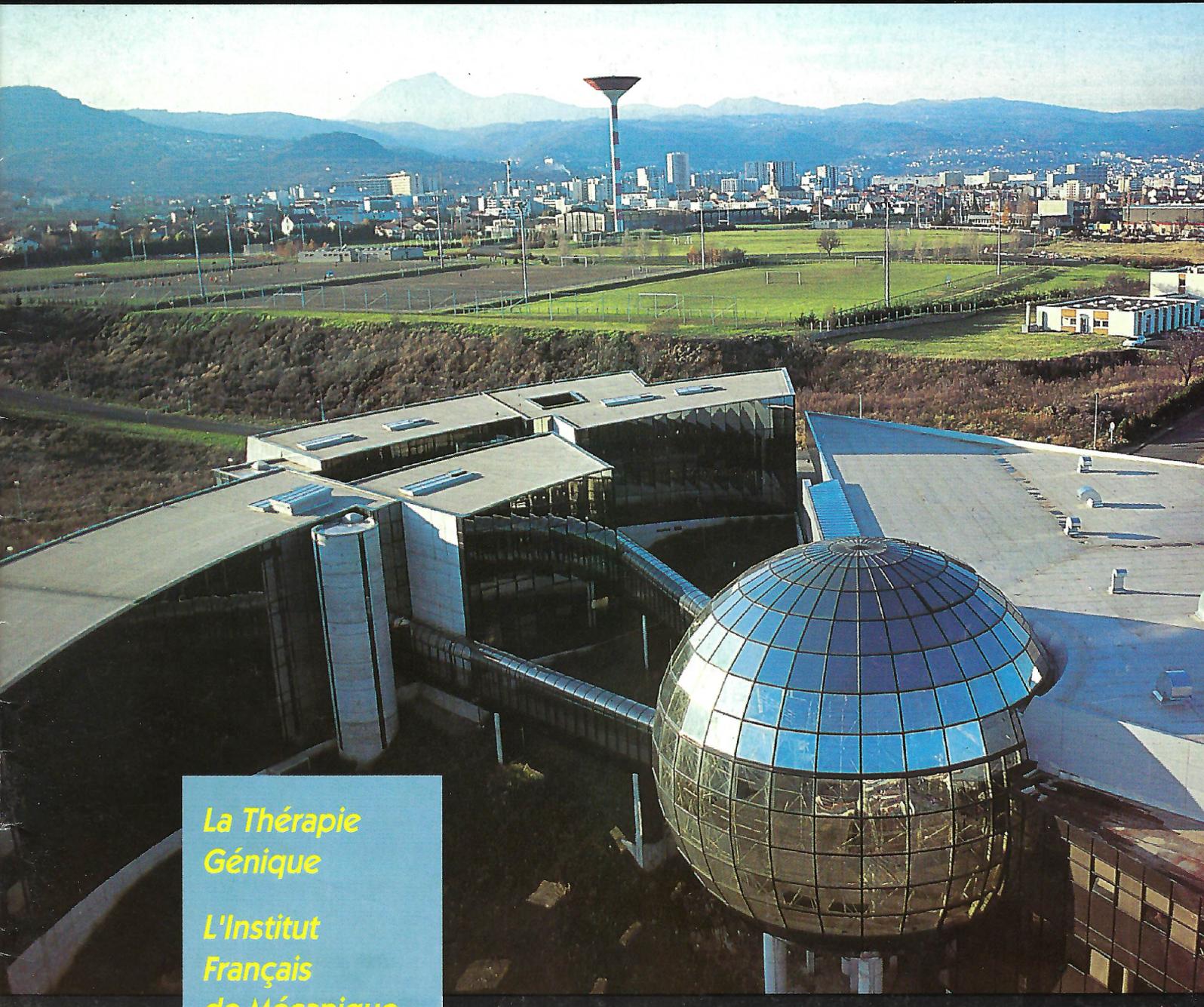


AUVERGNE SCIENCES

BULLETIN DE L'ADASTA

Mars 1994

N° 29



*La Thérapie
Génique*

*L'Institut
Français
de Mécanique
Avancée*

LE DOSSIER :

La thérapie génique p. 3
 Les premiers résultats, ses limites et ses espoirs par le Pr. Yves-Jean Bignon.

HISTOIRE**DES TECHNIQUES :**

Le bout du tunnel p. 12

CENTENAIRES ET**BICENTENAIRES EN 1994**

..... p. 17

JOURNÉES DE**MÉTÉOROLOGIE AU CNAM**

..... p. 18

EXPOSITION POLYTECH

..... p. 18

L'INSTITUT FRANÇAIS**DE MÉCANIQUE****AVANCÉE DE****CLERMONT-FERRAND**

..... p. 19

L'ADASTA a reçu en 1993
 le soutien financier du

- Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche.
- Conseil Régional d'Auvergne.

AUVERGNE - SCIENCES -

Publication trimestrielle
 19, rue de Bien-Assis
 63100 CLERMONT-FERRAND

Directeur de la Publication :

Pierre SOLE

Rédaction :

Roland JOUANISSON

N° ISSN 1166-5904

Photo de couverture :

L'Institut Français de Mécanique
 Avancée de Clermont-Ferrand
 (Photo J. DAMASE)



Dépôt Légal MARS 1994
 N° Imprimeur : 1870

Nos lecteurs auront certainement remarqué des changements importants dans nos publications depuis quelques mois. Nous avons adopté une nouvelle formule pour « Auvergne-Sciences » en nous efforçant d'introduire davantage de clarté dans la présentation. Notre « supplément pédagogique », plus étoffé, sera désormais entièrement composé par nos soins, grâce à l'outil informatique. Cette amélioration touchera également l'ensemble des autres documents pédagogiques : fiches, films, logiciels, publications diverses...

Cependant nos objectifs restent les mêmes : produire des documents de qualité, susceptibles de faciliter la tâche de tous ceux qui sont chargés de transmettre les connaissances scientifiques et techniques, notamment aux jeunes.

C'est ainsi que dans ce numéro vous trouverez un article important sur un sujet d'actualité : le Pr. Bignon fait le point sur les premiers résultats de la thérapie génique ; il en dessine également les limites.

L'histoire des sciences et techniques commence heureusement à susciter un certain intérêt dans notre pays. Les nouveaux programmes de physique des classes secondaires y font allusion à diverses reprises. Dans un document officiel destiné aux enseignants, on peut lire : « Il convient de souligner l'impact des découvertes fondamentales dans l'univers technologique et au-delà l'impact sur l'évolution de l'humanité ». Enfin ! Pour notre modeste part nous avons profité de l'achèvement du tunnel sous la Manche pour retracer brièvement l'histoire de ce grand projet.

Enfin, comme son nom l'indique « Auvergne-Sciences » a aussi pour mission de faire connaître tout ce qui se passe d'important dans notre région dans les domaines scientifiques et techniques. La création de l'Institut Français de Mécanique Avancée est là pour donner raison à ceux qui croient en l'avenir de l'Auvergne...

R.J.

Adhésions et Abonnements

Adhésions à titre individuel	150 F
Adhésions à titre collectif	500 F
Membre bienfaiteur	1 000 F

L'adhésion donne droit au service gratuit du bulletin et à des réductions sur les différents services rendus par l'Association (publications, stages, visites ...).

Adressez le courrier à **ADASTA, 19, rue de Bien-Assis - 63100 Clermont-Ferrand**
Tél. 73 92 12 24 - Fax 73 92 11 04

La thérapie génique

ses premiers résultats, ses limites et ses espoirs

Pr Yves-Jean BIGNON*



QU'EST CE QUE LA THÉRAPIE GÉNIQUE ?

La thérapie génique se définit comme un système de production in vivo de produits géniques à effet thérapeutique. Le niveau d'intervention de la thérapie génique est l'acide nucléique (ADN, ARN).

Elle est définie par son objectif : traiter les maladies associées à un dysfonctionnement ou à l'absence du produit d'un gène, causés par une anomalie de l'information codée par l'ADN. Son objectif la différencie ainsi des transferts de gènes, terme plus général, signifiant l'introduction de matériel génétique dans les cellules, sans préjuger les effets obtenus qui peuvent éventuellement être thérapeutiques.

Elle peut ainsi ajouter, remplacer, ou inhiber l'expression d'un gène. Idéalement elle ne doit pas introduire d'autres changements dans le génome des cellules traitées que la correction de l'anomalie elle-même : plus que de thérapie génique il s'agira d'une thérapie du gène (Vega, MA, 1991), que nos moyens techniques en 1994 ne permettent pas encore.

* Le Professeur Yves-Jean Bignon est Directeur du Laboratoire d'Oncologie Moléculaire du Centre Jean-Perrin à Clermont-Fd depuis 1990, Directeur du laboratoire d'Immunologie gignausque à l'Université Blaise-Pascal depuis 1992 et membre du Conseil du Département de biologie de cette université.

Une révolution au sens fort du terme, dans l'approche thérapeutique des maladies humaines se prépare dans quelques rares laboratoires.

Pendant des millénaires nous avons soigné nos maladies plus ou moins empiriquement avec des protéines ou glycoprotéines naturelles modifiées progressivement par les chimistes. Depuis 1990, les acides nucléiques (ADN ou ARN) supports de notre patrimoine héréditaire, arrivent au rang des outils thérapeutiques. Les chercheurs et les médecins ont enfin l'impression de faire des traitements rationnels, parce qu'ils agissent directement sur les mécanismes moléculaires en cause dans le déclenchement des maladies.

Mais si "toucher" à notre patrimoine génétique est plein de promesses, la perception qu'en a le public est souvent empreinte d'une certaine inquiétude justifiée le plus souvent par la méconnaissance de la thérapie génique. Il est vrai, néanmoins, que certaines dérives dangereuses pourraient apparaître, vis à vis desquelles l'opinion publique internationale doit être vigilante, afin de préserver une éthique digne de l'homme, voire une Morale universelle.

LES 2 NIVEAUX DE THÉRAPIE GÉNIQUE

Il faut distinguer la thérapie génique effectuée sur les cellules somatiques (seule pratiquée), de celle effectuée sur les cellules germinales (interdite dans l'espèce humaine).

Les cellules germinales sont les cellules qui forment nos gamètes et nous permettent de nous reproduire : toute modification génique à leur niveau aura des conséquences pour la descendance de l'individu traité. Ainsi ce n'est plus le malade qui est traité mais l'espèce humaine, ou au moins une branche familiale de notre espèce. Les cellules somatiques sont toutes les autres cellules de notre organisme (cellules sanguines, hépatiques, cérébrales...) : toute modification génique à leur niveau ne concernera qu'un type cellulaire et n'aura de conséquences que pour l'individu traité.

On imagine sans difficulté les réticences à intervenir sur les cellules germinales de l'espèce humaine, source de toutes les inquiétudes actuelles sur la thérapie génique. En effet si un consensus international s'est établi pour interdire la thérapie germinale chez l'homme, un certain nombre de chercheurs prennent publiquement position en sa faveur. Nous discuterons donc les éléments de ce sujet sensible, d'autant que les

biologistes font depuis plus de 10 ans de la thérapie germinale chez les animaux (il n'y a donc qu'un obstacle technique partiel).

Les résultats de thérapie génique présentés ici ne concernent donc que la thérapie somatique.

HISTOIRE DE LA THÉRAPIE GÉNIQUE ET BILAN FIN 1993

La 1^{re} introduction d'un gène chez l'homme a été effectuée le 22 Mai 1989 par Steven Rosenberg avec gène marqueur (gène repérable facilement par les techniques de biologie moléculaire mais sans activité thérapeutique) de résistance à la néomycine sur des TIL (Tumor Infiltrating Lymphocytes) chez des patients atteints de cancers incurables. L'objectif de cet essai était de tester l'innocuité ou les dangers de l'introduction d'un matériel génique dans un organisme humain. Aucun effet secondaire lié au gène introduit n'a été noté.

Le 1^{er} traitement génique a été réalisé par Michael Blaese et French Anderson le 14 Septembre 1990 chez Ashanthi De Silva, petite fille de 4 ans atteinte d'un déficit immunitaire sévère (déficit en adénosine déaminase ou ADA) Le traitement a consisté à introduire le gène de l'ADA *ex vivo* dans les lymphocytes d'Ashanthi récupérés par cytophérèse, puis à les réinjecter par voie intraveineuse. En Décembre 1993 Ashanthi va toujours bien, tout comme la 2^e petite fille traitée depuis, Cindy Cutshall.

Le 2^e protocole de thérapie génique (effectué par S. Rosenberg) aura été pour les cancers avancés. Des TIL de mélanomes ont été modifiés pour sécréter une cytokine toxique pour la tumeur (TNF ou Tumor Necrosis Factor). Les résultats de ce type de traitement n'ont pas répondu aux espoirs, et l'on sait maintenant que cela était dû à une mauvaise évaluation des cellules cibles à traiter. Depuis ces derniers essais, les protocoles se sont multipliés. En effet il y avait 13 protocoles de thérapie génique acceptés en 1991, 37 accep-

tés en 1992 et plus de 64 en 1993 correspondant à un total de plus de 150 patients traités. Rapidement un registre de tous les essais ne sera plus tenable. Globalement les premiers résultats sont plutôt encourageants, que ce soit pour les traitements des déficits en ADA ou pour le traitement des cancers et plus particulièrement des tumeurs cérébrales. De plus, l'innocuité des traitements se confirme avec la multiplication des malades traités.

Fin 1993, il y avait quatre types d'indications de thérapie génique (Anderson, WF, 1993) :

- 69% (44/64) des protocoles concernent les cancers : 19/44 sont des études de marqueurs, 25/44 (56%) sont des tentatives thérapeutiques.

- 19% (12/64) des protocoles concernent 5 maladies héréditaires.

- les déficits en ADA
- la mucoviscidose (débuté en Juin 1993)

• l'hypercholestérolémie familiale : le 1^{er} malade traité qui vient d'être rapporté fin 93 avec un abaissement du taux de cholestérol

- la maladie de Gaucher
- l'hémophilie B en Chine

11% (7/64) des protocoles concernent le S.I.D.A.

2% (1/64) des protocoles concernent la transplantation partielle de foie avec un gène marqueur.

TECHNOLOGIE DE LA THÉRAPIE GÉNIQUE

En thérapie génique 4 facteurs interviennent :

- le matériel génétique utilisé
- la cellule cible
- faire rentrer le matériel génétique dans la cellule *in vivo* ou *ex vivo* au laboratoire.
- avoir un effet thérapeutique qui dépend du niveau d'expression du gène, mais aussi de paramètres liés à l'introduction *in vivo*.

Le matériel génétique utilisé

Il est possible d'insérer un gène fonctionnel. L'idéal serait de remplacer un gène anormal par un gène normal (c'est la thérapie du gène déjà

évoquée). Actuellement on ne sait intégrer un gène fonctionnel qu'au hasard dans le génome cellulaire, où il est possible de faire produire des cytostatiques aux cellules malignes qui se "suicideront", ou des enzymes dans un organisme qui en est déficient. L'ADN (sous forme d'ADN, d'ADNc, de chromosome artificiel, d'oligonucléotides) comme les ARN peuvent être utilisés avec succès (les ARN ne s'intègrent pas aux chromosomes, et n'ont qu'une expression transitoire) (Jirikowski, GF. 1992).

Il est possible aussi d'inhiber la fonction d'un gène :

- au niveau de l'ADN par rupture du cadre de lecture d'un gène délétère par recombinaison homologue, ou par l'insertion d'ADN (ou d'oligonucléotide) en antisens dont le produit inhibera la transcription du gène cible.

- au niveau transcriptionnel avec des ARN antimessagers ou des ribozymes capables de couper des ARN messagers spécifiques (aucun traitement chez l'homme n'a encore été effectué, mais il est très probable que les ribozymes seront utilisés pour la première fois dans le courant de l'année 1994 pour le traitement du S.I.D.A.)

Les cellules utilisées

Tous les types cellulaires peuvent servir de support à la thérapie génique.

Ce sont surtout les cellules médullaires du fait de leur facilité d'accès et de culture *in vitro* qui font l'objet du plus d'attention. Elles peuvent être réinjectées dans l'organisme lors d'une autogreffe de moëlle osseuse, technique thérapeutique bien connue des médecins depuis de nombreuses années. Le principal obstacle technique reste le faible rendement d'intégration de matériel génétique dans ces cellules.

Les principaux autres types cellulaires utilisés sont :

- les cellules endothéliales, intéressantes pour produire des protéines à faire passer dans la circulation sanguine
- les fibroblastes,
- les cellules immunitaires
- les myoblastes (Barr, E. 1991 ;

Dhawan, J. 1991) ont la propriété de fusionner avec les myofibrilles de voisinage et peuvent avoir une action systémique par passage sanguin du produit génique (du fait de la vascularisation importante des muscles).

- les cellules épithéliales
- les kératinocytes.
- les hépatocytes pour les maladies métaboliques.

Méthodes d'introduction de gènes dans les cellules

Les acides nucléiques peuvent être introduits directement dans l'organisme malade, et l'on parle de thérapie génique directe ou *in vivo*, ou bien ils sont introduits dans des cellules extirpées de l'organisme, traitées au laboratoire puis réinjectées, et l'on parle de thérapie génique indirecte ou *ex vivo*. Dans les deux situations il faut, quoi qu'il en soit, faire pénétrer l'acide nucléique dans les cellules, et les techniques seront les mêmes. Les problèmes posés par la réinjection des cellules ou l'introduction *in vivo* des acides nucléiques sont similaires et seront envisagés avec les aspects pratiques de l'obtention de l'effet thérapeutique.

Les moyens pour faire entrer l'acide nucléique dans les cellules sont multiples avec des degrés d'efficacité et de simplicité variables. Ce sont :

- l'endocytose simple de matériel génétique nu (quel qu'en soit le type : ADN, ARN, ribozyme, oligonucléotides.) Récemment cette technique peu efficace a été améliorée en facilitant l'endocytose par un récepteur (receptor targeted gene therapy). Un relargage efficace de l'ADN requiert la condensation de l'ADN avec un polycation (polylysine), l'inclusion d'un ligand de cellule pour l'internalisation de l'ADN (transferrine ou asialoglycoprotéine), et l'inclusion d'une activité de rupture de membrane endosomale pour libérer l'ADN thérapeutique (apporté par une particule adénovirale capsidique dont l'ADN a été inactivé par le psoralène).

- les vecteurs viraux sont de loin les plus utilisés car les plus efficaces. Ce sont principalement les rétrovirus, les adénovirus, les AAV (adeno-associated virus) et les virus de l'herpès.

Les rétrovirus (Vasseur M. 1989) sont des virus naturels, sphériques, comprenant un core (capside protéique et nucléoprotéines) enfermé dans une enveloppe lipidique. Ils possèdent un génome composé de deux ARN monocaténares de 4 à 10Kb de long. Chaque ARN est constitué par le gène gag (group-specific antigen) codant pour les protéines de capsid, les polypeptides internes et les déterminants antigéniques de groupe, le gène pol (polymerase) codant pour trois enzymes (la reverse transcriptase, la RNase H et l'intégrase), et le gène env (enveloppe) codant pour deux protéines de surface spécifiant le tropisme cellulaire du virus. Le cycle répliatif des rétrovirus se caractérise par l'intégration du génome viral dans le génome cellulaire hôte. L'infection des cellules cibles se fait par adsorption du virus sur des récepteurs cellulaires spécifiques. Un ADN proviral bicaténaire est ensuite synthétisé dans le cytoplasme grâce à la reverse transcriptase et à la RNaseH. Cet ADN comporte à chacune de ses extrémités une structure formée des régions U3, R, U5 appelée LTR (long terminal repeat). Après transport dans le noyau, et grâce à l'intégrase, cet ADN proviral s'intègre dans le génome cellulaire. Le provirus est transcrit sous forme de deux ARN : 1- un ARN complet utilisé comme ARN génomique viral pour la formation des virions dans le cytoplasme, et comme ARNm pour l'expression des protéines gag et pol. 2- une ARN épissé, utilisé dans le cytoplasme pour l'expression des protéines env. Ont lieu ensuite, les processus de maturation des protéines et d'assemblage de la capsid se terminant grâce au signal ψ d'encapsidation qui permet l'incorporation des deux molécules d'ARN viral complet. Les virions sont libérés par bourgeonnement, et iront infecter de nouvelles cellules. Quand on utilise un vecteur rétroviral en transfert de gène, le vecteur est sous la forme d'ADN cloné dans un plasmide bactérien. Il porte le gène à greffer, les séquences cis régulatrices de transcription, d'encapsidation et de répliation, et souvent un gène de sélection. Ce rétrovirus est déficient pour les gènes

gag, pol et env, et peut être transmis verticalement lors des mitoses cellulaires, mais pas horizontalement par infection d'une cellule à ses voisines. Ce vecteur rétroviral est transfecté dans une lignée cellulaire dite lignée d'emballage qui contient dans son génome un provirus intégré comprenant les gènes gag, pol, env mais déficient pour la séquence d'encapsidation ψ . Il s'établit une complémentarité entre le virus et le provirus rendant les transmissions verticales et horizontales possibles. Des virions porteurs du gène à greffer, mais toujours déficients pour les gènes gag, pol et env sont produits et iront transduire par infection les cellules cibles. Les avantages des vecteurs rétroviraux sont leur efficacité de transfert qui est la plus importante, leur intégration stable dans le génome des cellules hôtes, leurs spectres d'hôtes assez larges. Il ont néanmoins les inconvénients de ne pouvoir infecter que des cellules en division, de n'accepter d'ADN étranger de taille inférieure à 5 Kb, d'avoir des titres infectieux faibles comparés aux adénovirus (10^5 à 10^7 contre 10^{13}), de s'intégrer au hasard dans le génome des cellules hôtes ou dans l'ADN nucléosomique (Pryciak, PM. 1992) où ils peuvent induire une mutagenèse au site d'insertion : des lymphomes thymiques ont été rapportés chez des souris nouveaux-nés (Yang, W-K.1993) et même chez des primates (Donahue RE.1992).

Les adénovirus sont également très utilisés, car ils sont actifs sur de nombreux types cellulaires comme les cellules musculaires, hépatiques, pulmonaires, nerveuses, cutanées voire fœtales. Comparés aux rétrovirus, ils permettent d'obtenir des titres en particules virales supérieurs, leur stabilité est identique, ils ne nécessitent pas de division cellulaire pour entrer dans la cellule, ils acceptent des inserts plus grands que les rétrovirus (7Kb), ils sont sans danger pour l'espèce humaine, mais ils ne s'intègrent pas dans le génome et restent extrachromosomiques sans possibilité d'autoreplication (leur action de ce fait est limitée dans le temps avec la durée de vie de la cellule hôte). Ces virus ont été utilisés pour les pre-

miers traitements géniques de la mucoviscidose.

Les AAV : ce sont des virus à ADN qui se répliquent dans le noyau cellulaire (nécessitent des fonctions hélpes exprimées par les adénovirus et les herpès virus), ont un spectre d'hôte large (singe, rongeur, homme), ne requièrent pas de cellules en division, n'expriment pas d'antigènes viraux, produisent de forts titres viraux, peuvent empaqueter jusqu'à 4,5 Kb et s'intègrent dans le génome en un site spécifique.

Les virus herpès simplex sont surtout étudiés pour transférer des gènes dans le cerveau en ayant pris soin d'abroger leur cytotoxicité tout en préservant l'expression du gène thérapeutique pendant la latence dans le tissu nerveux (manipulation de la région promotrice). Des applications thérapeutiques sont envisagées pour la production de dopamine dans les maladies de Parkinson.

- les vecteurs de synthèse : les acides nucléiques peuvent être empaquetés dans des liposomes (ils peuvent contenir des fragments d'ADN jusqu'à 14 Kb), dans des microcapsules, dans des films de polymère d'hydrogel.

- Les méthodes physiques : on peut utiliser un canon à particules (particules d'or ou de tungstène recouvertes d'ADN, poussées par une sorte de fusil à gaz), la litotrypsie (les ondes de choc des ultrasons induisent transitoirement une augmentation de perméabilité des cellules) ou l'électroporation (chocs électriques qui cassent beaucoup de cellules, pour une faible efficacité), voire les micro-injections de cellules par micromanipulation sous microscope (demandent beaucoup de temps).

- Les méthodes chimiques : ce sont les précipitations au chlorure de calcium, ou l'utilisation de capsules biocompatibles à enveloppes phospholipidiques.

- La recombinaison homologue (Mansour SL. 1988) : elle ne peut s'envisager qu'en thérapie génique indirecte contrairement aux autres

méthodes qui peuvent être utilisées en thérapie directe ou indirecte.

Le principe de la technique repose sur une double sélection des cellules *in vitro*. Le transgène comprend le gène TK (thymidine kinase) de HSV (herpès simplex virus) et le gène néo^R de résistance à la néomycine. S'il y a recombinaison homologue les cellules sont résistantes à la néomycine et perdent le gène TK : elles sont alors résistantes à la fois au G418 (sélection positive des cellules ayant incorporé le transgène avec la résistance à la néomycine) et au gancyclovir (sélection négative par élimination des cellules ayant incorporé le transgène au hasard et ayant gardé de ce fait le gène HSV-TK). On peut aussi utiliser le gène néo^R et le gène HGPRT (hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transférase), avec sélection par 6 thioguanine et G418. L'efficacité de recombinaison homologue reste très faible, et suppose une sélection importante des cellules qui font que cette technique est inutilisable en thérapie génique, car il resterait trop peu de cellules transduites pour espérer avoir un effet thérapeutique.

Aspects pratiques de l'obtention d'un effet thérapeutique

- En thérapie génique directe, le gène purifié est directement introduit dans l'organisme *in vivo* soit nu, soit dans un vecteur.

Les voies d'introduction peuvent être :

- intraveineuse ou intra-artérielle (Zhu N. 1993) avec un espace de diffusion systémique ou limité (par cathétérisme vasculaire)

- intramusculaire : le groupe de Wolff (Acsadi G. 1991, Wolff JA. 1990) a pu injecter des plasmides, ou l'ADNc de la dystrophine humaine dans les muscles squelettique et cardiaque de souris, et obtenir une expression prolongée du gène.

- intratrachéale

- par fibroscopie dans toutes les cavités naturelles de l'organisme (appareils respiratoire, urogénital, digestif)

- intraportale pour le foie
- intratumoral

- en thérapie génique indirecte le gène est introduit dans l'organisme via un vecteur cellulaire qui est manipulé *ex vivo*. L'efficacité thérapeutique dans ce cas sera aussi dépendante de la situation et de la fonction des cellules manipulées. Les cellules peuvent être réintroduites dans l'organisme selon leur "homing" ou par voie générale. Des cellules allogéniques ou a fortiori xénogéniques seront toujours rejetées immunologiquement par l'organisme sauf si on les empaquette dans des microcapsules d'alginate permselectives (laissent passer le produit génique des cellules transduites, mais sont imperméables à la réaction immunitaire). Ces cellules ont l'avantage de pouvoir être produites en grandes quantités et utilisées pour plusieurs malades à la fois.

Il existe un certain nombre de facteurs limitants à améliorer en thérapie génique. L'efficacité de transfert (ou intégration dans la cellule cible) est le plus souvent faible (les vecteurs rétroviraux et adénoviraux étant les plus performants), elle se fait au hasard dans le génome (et comporte de ce fait un risque potentiel de mutagenèse dans un gène clef ou dangereux). Intégration ne veut pas dire expression du gène, et ne veut pas dire expression à un niveau d'efficacité thérapeutique. L'efficacité thérapeutique dépend de la toxicité du transgène, du nombre et de la durée de vie des cellules transduites, de la durée et du niveau d'expression du transgène dans ces cellules (possibilités d'instabilité d'intégration, de réactions immunes contre la protéine du transgène ou contre le vecteur, d'"extinction" transcriptionnelle, de régulation négative d'expression du transgène) et de la concentration du produit du transgène au niveau des sites cibles. Souvent est introduit avec le transgène, un marqueur moléculaire (comme néo^R) dont la fonction dans l'organisme est inutile, tout comme des séquences nucléotidiques de vecteurs viraux. Il faudrait pouvoir éliminer dans un 2^e temps ce marqueur (ceci n'a été réalisé que chez les plantes ; Dale, EC. 1991).

LE CAS PARTICULIER DE LA THÉRAPIE GÉNIQUE DES CANCERS

Début 1994, les malades atteints de cancers représentent la très grande majorité des patients traités par thérapie génique.

Les stratégies envisagées ont pour cible :

- soit la tumeur (addition d'antioncogènes, suppression d'expression d'oncogènes, gènes suicides, modulation d'immunogénicité),
- soit l'hôte (protection des tissus sains contre les oncostatiques, renforcement des défenses immunitaires),
- soit les deux (sécrétions de cytokines immunologiques par les cellules tumorales) à la base des nouveaux "vaccins" anticancers.

Thérapie génique au niveau de la tumeur

L'objectif des traitements avec les gènes suicides est d'intégrer spécifiquement dans les cellules tumorales un gène dont le produit sera mortel pour la cellule. Par exemple on peut faire des constructions de virus avec des séquences régulatrices spécifiques de tissus tumoral (a foetoprotéine pour le foie) en amont d'un gène pour une prodrogue comme la 6-méthoxypurine arabinonucléoside (Huber BE.1991). La prodrogue est alors transformée uniquement dans les cellules hépatiques qui ont intégré le transgène en métabolite toxique pour la cellule (adenine arabinonucléoside triphosphate). Cette technique est appelée VDEPT : "Virus-directed enzyme/prodrug therapy". Son inconvénient est qu'elle suppose pour être efficace de traiter toutes les cellules.

Par hasard a été découvert un "effet de voisinage" ou "bystander" avec un autre gène suicide. Le gène TK de HSV (thymidine Kinase du virus herpès simplex) introduit dans des cellules tumorales les rend sensibles au Gancyclovir. Le Gancyclovir est un analogue des bases guanidiques, et est métabolisé en un produit cytotoxique par la TK de HSV et non par la TK des cellules de mammifères.

Son produit phosphorylé est incorporé dans les chaînes d'ADN naissantes de cellules prolifératives et agit comme terminateur de chaîne, entraînant la mort cellulaire. L'effet de voisinage permet, quand seulement 50% des cellules ont incorporé le transgène, d'obtenir la mort de 100% des cellules tumorales par traitement au Gancyclovir ! Cet effet nécessite un contact entre les cellules (Bi, WL. 1993) pour permettre le passage par les "gap junctions" de la forme active du gancyclovir. Toutes les tumeurs ne sont pas sensibles à cet effet, certaines sont résistantes (elles auraient moins de "gap junctions"). Des premiers résultats de traitement de tumeurs cérébrales par ce procédé chez 8 malades ont été présentés fin 1993, avec des échecs certes, mais surtout des réponses au traitement et même des disparitions complètes des tumeurs qui permettent tous les espoirs pour ces tumeurs que l'on sait très mal traiter.

Dans le processus de cancérisation des cellules, un des mécanismes mis en jeu est l'absence d'expression de certains gènes appelés antioncogènes. Il apparaît rationnel d'apporter ce qui manque aux cellules pour qu'elles soient normales. Là aussi, pour être efficace il faut pouvoir traiter toutes les cellules. La chance nous sourit encore une fois car il vient d'être démontré que l'expression stable (>6 mois) de l'antioncogène TP53 *via* un rétrovirus, dans des cellules tumorales humaines de cancer du poumon (Cai, DW. 1993) induisait une réversion des cellules en cellules normales et avait de plus un effet "bystander".

A l'inverse des antioncogènes, dans les cellules malignes d'autres gènes sont impliqués quand ils sont activés : l'objectif de la thérapie génique est alors d'inhiber l'expression de ces gènes appelés oncogènes. Un exemple parmi d'autres montre que la transduction rétrovirale dans des cellules humaines de cancer pulmonaire d'ARN antisens de l'oncogène ras inhibe l'expression du phénotype malin des cellules (Zhang, Y. 1993). De même un ribozyme de ras est capable de reconnaître le ras muté du ras normal, dans des cellules de can-

cer de la vessie, et reverse les propriétés métastatiques, tumorigènes et invasives des cellules.

Thérapie génique au niveau de l'hôte

Il est possible de faire produire de l'IL-2 (interleukine 2) à des fibroblastes pour augmenter l'immunité locale antitumorale, ou à des lymphocytes qui infiltrent naturellement les tumeurs mais sont inefficaces spontanément. Un essai est actuellement en cours aux USA, d'introduction d'un gène de résistance à la chimiothérapie (gène MDR-1) dans les cellules de la moëlle osseuse de malades atteints de cancers de l'ovaire : on espère ainsi pouvoir traiter avec de fortes doses de chimiothérapie les malades et les guérir plus facilement sans risque vital d'aplasie médullaire.

Effet vaccin-immunothérapie des cancers

Un vaccin est défini comme une substance qui, inoculée à un individu, lui confère l'immunité prolongée contre la maladie. Il y a près de 20 ans que l'on cherche à fabriquer des vaccins contre le cancer, mais les premières tentatives restaient "empiriques" et ce n'est qu'avec les techniques de transfert de gènes dans les cellules tumorales et la découverte d'expression d'antigènes spécifiques des tumeurs que les effets "vaccins" sont devenus plus prometteurs.

On sait que l'organisme développe une réaction immunitaire spécifique contre les tumeurs, mais cette réaction est insuffisante pour en limiter la progression. La plupart des réponses immunitaires anti-tumorales détectées chez l'homme sont de faible efficacité *in vivo* alors que la cytotoxicité *in vitro* des lymphocytes peut être importante.

Des travaux récents montrent que le transfert de certains gènes dans des cellules tumorales, mais curieusement pas dans les cellules immunitaires, peut faire évoluer les tumeurs *in vivo* en trois étapes : diminution de l'évolutivité tumorale suivie de la disparition de la tumeur puis d'une

immunité anti-tumorale spécifique efficace y compris sur les cellules tumorales non transduites, avec mémoire immunitaire empêchant tout développement tumoral ultérieur (vaccin anti-tumoral). La démonstration d'un effet vaccin se fait en 2 étapes voire 3 :

- injection des cellules transduites à une souris pour tester sa tumorigénicité : si la tumeur ne se développe pas, elle induit une réponse immunitaire qui peut avoir un effet vaccin testé par :

- l'administration 2 à 4 semaines plus tard de 10⁶ cellules tumorales originelles non transduites. S'il y a effet vaccin, ces cellules ne se développent pas chez la souris.

- l'administration de cellules transduites à des souris porteuses d'une tumeur homologue en place : c'est l'évolution de la tumeur en 3 phases que nous avons vue. Ici on a fait une immunothérapie efficace contre la tumeur avec une immunité résiduelle (effet vaccin). C'est la situation clinique en pathologie humaine, qui fait qu'il est difficile de parler de vaccin et que l'on devrait plutôt parler d'immunothérapie. Le vaccin, i.e. le traitement préventif des cancers ne peut s'envisager qu'expérimentalement.

Cet effet vaccin-immunothérapie, même s'il est testé actuellement n'a reçu aucune démonstration chez l'homme. La liste des gènes qui donnent un effet vaccin-immunothérapie s'allonge régulièrement. Ce sont : les gènes de l'IL 2 (Foa R.1992), IL-4, IL-6, IL-7, IL-13, du tumor necrosis factor α , du complexe majeur d'histocompatibilité (Plautz GE.1993), de facteurs de croissance des granulocytes-macrophages GM- et G-CSF, de l'antigène B7, de l'interféron gamma, de l'Insulin-like Growth Factor 1 en antisens (Trojan J.1993), de l'hsp 65 (bactériale heat shock protein). Cet effet vaccin-immunothérapie n'est observé que pour certaines tumeurs.

Sont actuellement en cours d'évaluation chez l'homme l'interleukine 2, les gènes du complexe majeur d'histocompatibilité et l'interféron gamma, dans les mélanomes principalement mais aussi dans les tumeurs

du rein, du côlon et bientôt du cerveau. Là aussi, des premiers résultats chez l'homme ont été présentés et montrent une efficacité objective sans effets secondaires de ces traitements. Pour savoir si un effet "vaccin" peut être observé, il faudra attendre plusieurs années, c'est à dire voir si les malades mis en rémission complète de leur cancer ne rechutent pas, ce qui signifierait qu'ils ont mis en place une immunité antitumorale prolongée efficace.

LA THÉRAPIE GÉNIQUE GERMINALE

Elle est l'objet de toutes les inquiétudes de la thérapie génique chez l'homme, et fait l'objet de nombreux débats et prises de positions. Nous essayerons de voir objectivement ce qu'elle représente.

Considérations scientifiques sur la thérapie génique germinale

La thérapie germinale peut toucher les gamètes avant fertilisation, ou les premiers stades du développement embryonnaire voire les premiers stades post-fertilisation. Pour le moment on sait surtout faire après fertilisation. Depuis plus de 10 ans, des animaux transgéniques sont obtenus en laboratoire (animaux ayant incorporé un gène étranger de façon stable dans leur patrimoine génétique et le transmettant à leur descendance). On sait aussi par recombinaison homologue, inactiver spécifiquement certains gènes dans des lignées de souris, de façon stable et transmise à la descendance.

Ces techniques sont parfaitement adaptables à l'homme, mais elles comportent des insuffisances : on ne sait pas si les cellules embryonnaires qui permettent la recombinaison homologue existent chez l'homme (cellule ES ou embryonic stem cells), la fréquence d'intégration du transgène est très variable, cette intégration peut être associée avec délétion, duplication, translocation d'ADN, l'intégration se fait au hasard dans le génome avec ses risques du mutagenèse aux sites d'insertion permettant

l'activation de proto-oncogènes ou l'inactivation d'antioncogène.

Des problèmes techniques doivent être résolus avant d'appliquer cette technologie à l'homme (Wivel, NA.1993) :

- le gène inséré doit fonctionner et être régulé normalement
- pas de mutagenèse d'insertion
- pas d'effets secondaires du gène inséré
- la manipulation ne doit pas être létale pour l'implantation (le risque doit être <5%)

Cela veut dire que l'on a besoin d'une efficacité de transfert très élevée et que le site d'intégration du nouvel ADN doit être contrôlé.

Les scénarios possibles pour une thérapie germinale

2 scénarios sont possibles

- 2 parents sont homozygotes atteints pour une maladie récessive : tous les enfants seront atteints (la situation sera d'autant plus fréquente que l'on prolonge la vie des individus). On peut proposer une thérapie génique somatique à chaque génération au début de la vie ou une thérapie germinale.

- 2 parents sont hétérozygotes pour une maladie récessive (le problème est le même si la maladie est dominante). Ils ont 75% de chance d'avoir un enfant normal. il y a 3 options :
 - diagnostic prénatal et avortement si le fœtus est atteint
 - diagnostic préimplantatoire et tri d'embryon
 - thérapie germinale

Le choix est entre la thérapie germinale, l'eugénisme ou ne pas vouloir savoir et assumer le risque.

Les maladies génétiques candidates à une thérapie germinale

Si la thérapie somatique est efficace et introduit moins de mutations que la thérapie germinale, alors la thérapie germinale ne sera pas justifiée. Les maladies candidates sont les plus traumatisantes que nous connaissons comme les prédispositions héréditaires aux cancers ou certaines maladies monogéniques ayant un retentissement sur le fonctionnement céré-

bral des enfants atteints (Lesh-Nyhan, Tay-Sachs ou leucodystrophie métachromatique). La thérapie somatique dans ces derniers cas devrait impliquer une intervention sur le système nerveux central et chez le fœtus à un moment certainement très précoce du développement.

Les problèmes éthiques

Certains arguments sont avancés en faveur de la thérapie germinale :

- éviter le tri d'embryons
- obligations morales des professions de santé d'utiliser les meilleures méthodes de thérapie
- décision parentale d'avoir accès à la technologie pour avoir un enfant sain
- thérapie germinale plus efficace et moins coûteuse que la thérapie somatique
- liberté scientifique et valeur intrinsèque de la connaissance. Les arguments contre la thérapie germinale sont :
- intervention coûteuse pour des applications limitées
- il existe des stratégies alternatives pour la prévention des maladies (diagnostic préimplantaire)
- risques qu'on ne peut se permettre, erreurs irréversibles
- pression inévitables pour l'utilisation de la thérapie germinale pour l'amélioration des individus (plus artiste, plus intelligent...). Il faudrait distinguer ce qui est déficit de ce qui est amélioration. Le consensus ne peut exister sur cette définition (le nanisme doit être traité, la petite taille ne doit pas être traitée ?)
- les néomutations germinales viennent à tout moment créer de nouvelles familles atteintes.

Les raisons officielles du refus de thérapie germinale présentées aux USA par le Council for responsible genetics, Human genetics committee à l'automne 1992 sont :

- l'ignorance des conséquences de l'introduction d'un gène
- la notion d'homme perfectible par les gènes aurait trop d'impact en termes sociaux par exemple de préjugés et de discrimination
- l'impossibilité de définir le mauvais gène par rapport au bon gène

- la notion d'eugénisme n'est pas différente de celle du nazisme
- la thérapie génique germinale ne répond pas à une menace de la survie de la personne à traiter : la cible correspond aux générations futures.

Perspectives

Il y a 4 stades de développement des problèmes éthiques majeurs (ils se sont produits pour la thérapie somatique de 1967 à 1990)

- le seuil
- le conflit ouvert
- le débat étendu
- l'adaptation

Il est impossible de prédire ce qui sera pour la thérapie germinale : technologie trop dangereuse, approche justifiée dans certains cas limités.

Sera-t-on capable de limiter les indications, est-on capable de mesurer les dangers de ce que l'on ne connaît pas. Pourra-t-on empêcher la technologie d'évoluer et de poser la thérapie germinale en d'autres termes dans les prochaines années ?

LES ESPOIRS DE LA THÉRAPIE GÉNIQUE

Malgré les lourdes incertitudes qui pèsent sur la possibilité de faire de la thérapie germinale chez l'homme, la thérapie génique somatique, la seule pratiquée, ouvre des perspectives considérables en médecine.

A de très rares exceptions près, les médecins ne guérissent pas des maladies leurs patients (exceptions de certaines maladies infectieuses et certains cancers) : ils permettent, ce qui est déjà fort important, de mieux vivre avec sa maladie. La rationalité que la biologie moléculaire introduit dans la compréhension des maladies permet le développement de traitements de nombreuses maladies pour lesquelles le médecin ne pouvait que rester contemplatif, au premier rang desquelles viennent les maladies héréditaires (l'hérédité de fatalité devient une maladie curable). Il y a environ 4 000 maladies héréditaires connues actuellement !

Les espoirs sont de pouvoir traiter au moins les maladies héréditaires monogéniques (dans la génèse desquelles n'intervient l'altération que d'un seul gène). Les maladies héréditaires polygéniques semblent une perspective plus lointaine, encore que le traitement des prédispositions héréditaires aux cancers, n'est peut-être pas pour un futur trop éloigné. Les moyens thérapeutiques face aux maladies virales de plus en plus nombreuses et face aux maladies parasitaires restent peu nombreux, et la thérapie génique devrait apporter de nombreux moyens efficaces qu'il reste à tester.

L'espoir est aussi de voir s'améliorer rapidement les possibilités techniques, et peut-être de simplifier les méthodes d'introduction des gènes dans les cellules (actuellement l'utilisation des virus comme des vecteurs de gènes, nécessite l'installation des laboratoires de haute sécurité type P3, comme il vient d'en être construit un au Centre Jean-Perrin de Clermont-Ferrand grâce à la contribution de la Ligue Contre le Cancer départementale du Puy-de-Dôme). Un grand pas en avant serait de pouvoir faire la thérapie du gène, c'est à dire n'introduire dans une cellule que la correction de l'anomalie génique dont elle est porteuse.

L'espoir, c'est surtout que les avancées technologiques permettent à l'homme d'être raisonnable et sage dans sa quête de connaissance et de maîtrise du vivant.

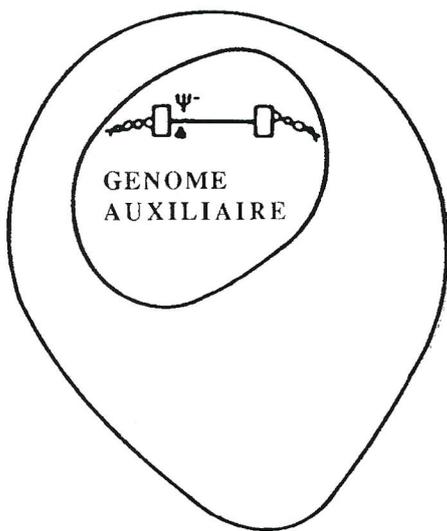
CONCLUSIONS

La thérapie génique en 1994 reste expérimentale et le restera encore quelques années. Le consensus international pour le moment est d'utiliser la thérapie somatique pour des maladies menaçant dans des délais brefs et certains, la vie des malades.

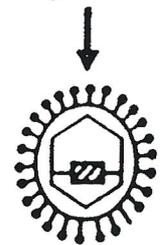
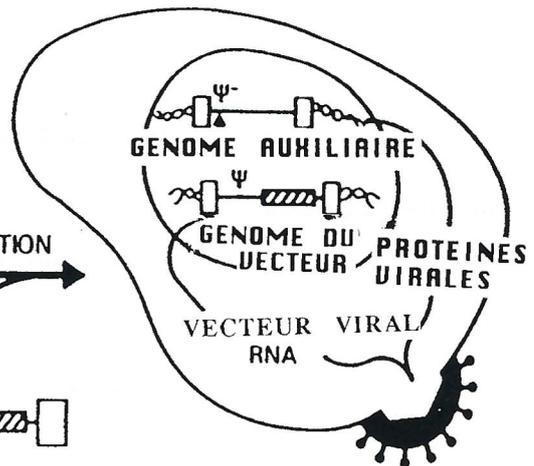
Les premiers traitements faits chez l'homme montrent l'innocuité et l'efficacité de ces traitements, qui permettent tous les espoirs pour une nouvelle médecine moléculaire du troisième millénaire qui sera naturelle, peu agressive et curative.

CELLULE D'EMPAQUETAGE

CELLULE PRODUCTRICE

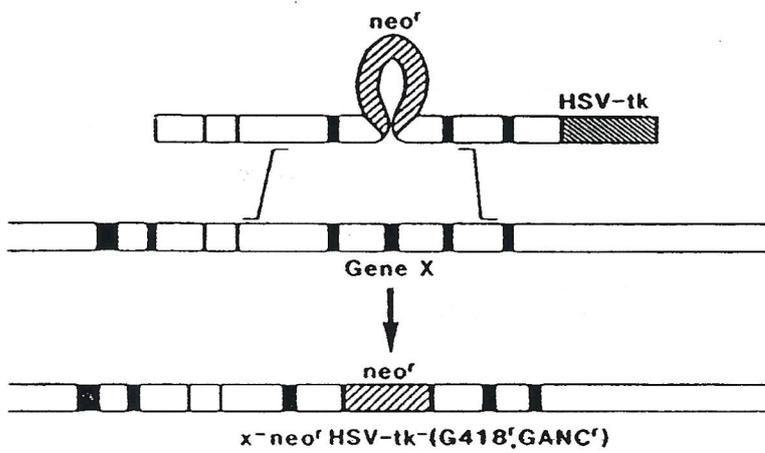


TRANSFECTION

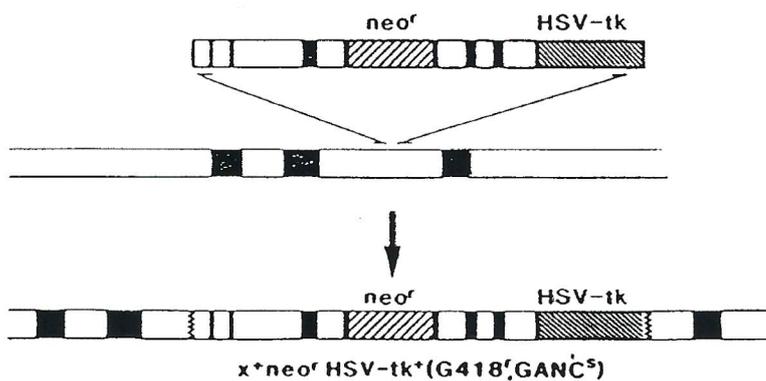


VECTEUR RETROVIRAL

a Ciblage génique



b Intégration au hasard



REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- ACSADI, G.(1991) *Human dystrophin expression in mdx mice after intramuscular injection of DNA constructs.* *Nature* 352 : 815-818.
- ANDERSON, WF.(1993) *End-of-the-year potpourri-1993.* *Hum. Gene Therapy* 4 : 701-702
- BARR, E.,JM.(1991) *Systematic delivery of recombinant proteins by genetically modified myoblasts.* *Science* 254 : 1507-1509.
- BI, WL., PARYSEK, LM, WARNICK, R., STAMBROOK, PJ.(1993) *In vitro evidence thath metabolic cooperation is responsible for the bystander effect observed with HSV tk retroviral gene therapy.* *Hum. Gene Therapy* 4 : 725-731.
- CAI, DW., MUKHOPADHYAY, T, LIU, Y., FUJIWARA, T, ROTH, JA.(1993) *Stable expression of the wild type p53 gene in human lung cancer cells after retrovirus-mediated gene transfer.* *Hum. Gene Therapy* 4 : 617-624.
- DALE, EC, OW, DW (1991) *Gene transfer with subsequent removal of the selection gene from the host genome.* *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 88 : 10558-10562.
- DHAWAN, J., PAN, LC, PAVLATH, GK, TRAVIS, MA, LANCTOT, AM, BLAU, HM.(1991) *Systemic delivery of human growth hormone by injection of genetically engineered myoblasts.* *Science* 254 : 1509-1512
- DONAHUE, RE, KESSLER, SW, BODINE, McDONAGH, K, DUNBAR, C., GOODMAN,S., AGRICOLA, B., BYRNE, E, RAFFELD, M., MOEN, BACHER, J., ZSEBO, KM, NIENHUIS, AW (1992) *Helper virus induced T cell lymphoma in nonhuman primates after retroviral mediated gene transfer.* *J. Exp. Med.* 176: 1125-1135.
- FOA, R., GUARINI, A., GANSBACHER, B. (1992) *IL2 treatment for cancer : from biology to gene therapy.* *Br.J. Cancer* 66 : 992-998.
- HUBER, BE.(1991) *Retroviral-mediated gene therapy or the tratment of hepatocellular carcinoma : an innivative approach for cancer therapy.* *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 88 : 8039-8043.
- MANSOUR SL. (1988) *Diruption of the proto-oncogene int-2 in mouse embryo-derived stem cells : a general strategy for targeting mutations to non-selectable genes.* *Nature* 336 : 348-352.
- PLAUTZ, GE., YANG, ZY., WU, BY, GAO, X, HUANG, L.,NABEL, GJ.(1993) *Immunotherapy of malignancy by in vivo gene transfer into tumors.* *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 90 : 4645-4649.
- PRYCIAK, PM, VARMUS, HE(1992) *Nucleosomes, DNA-binding proteins, and DNA sequence modulate retroviral intergration target site selection.* *Cell* 69: 769-780
- TROJAN, J. JOHNSON, TR, RUDIN, SD, ILAN, J, TYKOCINSKI, ML, ILAN, J.(1993) *Treatment and prevention of rat glioblastoma by immunogenic C6 cekks expressing antisense Insulin-like Growth Factor I RNA.* *Science* 259 : 94-97.
- VASSEUR, M.(1989) *Les virus-oncogènes, Introduction à la Biologie Moléculaire du Cancer.* Eds HERMANN-Editeur des sciences et des arts.p.279-343
- VEGA, M.A.(1991) *Prospects for homologous recombination in human gene therapy.* *Hum. Genet.* 87 : 245-253
- WIVEL, NA, WALTERS, LR,(1993) *Germ-mine gene modification ans disease prevention : some medical a,d ethical perspectives.* *Science* 262 : 533-538.
- WOLFF, JA.(1990) *DIrect gene transfer into muscle in vivo.* *Science* 247 : 1465-1468.
- YANG, WK, WANG, T-H, YANG D-M, HENLEY, DC, CH'ANG, L-Y.(1993) *Test for the tumorigenicity of retroviral vectors in mice: effects of animal age and prior chemical carcinogen treatment.* *J. Cell. Bioch. suppl* 17 E, 204, abstr. S217.
- ZHANG, Y., MUKHOPADHYAY, T., DONEHOWER, LA, GEORGES, RN, ROTH, JA(1993) *Retroviral vector-mediated transduction of K-ras antisense RNA into human lung cancer cells inhibits expression of the malignant phenotype.* *Hum. Gene Therapy* 4 : 451-460.
- ZHU, N.LIGGITT, D, LIU, Y., DEBS, R (1993) *Systemic gene expression after intravenous DNA delivery into adult mice.* *Science* 261 : 209-211.

Le bout du Tunnel

Lorsque le 1^{er} décembre 1990 les équipes française et anglaise ont opéré leur jonction sous la Manche après avoir percé 50 km de tunnel, le monde a pu prendre conscience que deux siècles de rêves et de projets venaient enfin d'aboutir et que cette réalisation constituait à la fois un exploit technique et un tournant dans l'histoire de la construction de l'Europe.

Dans quelques semaines seront mises en service commercial des liaisons ferroviaires sous la Manche qui vont faciliter considérablement les échanges entre la France et l'Angleterre. Mais avant d'en arriver là que d'efforts il aura fallu déployer, que de difficultés, qui ne sont pas toutes d'ordre technique, il aura fallu vaincre !

Aucun envahisseur n'a foulé le sol de l'Angleterre depuis la conquête des Normands en 1066. Le sentiment national de ce pays s'est enraciné dans cette insularité qui l'a protégé des épidémies et des idées subversives. Et pourtant ce sont les anglais qui, semble-t-il, avaient le plus intérêt à faciliter les échanges avec le continent pour renforcer leur suprématie commerciale au siècle dernier. Or, ce sont les Français, amateurs de grands travaux, qui ont le plus dépensé d'énergie pour faire aboutir ce projet .

LES ECHANGES FRANCO-ANGLAIS

Par beau temps on distingue de la côte française, les falaises anglaises distantes de 33,5 km. Le passage est peu profond (54 m au maximum) avec des hauts-fonds (en fait le bras de mer a envahi l'isthme franco-anglais qui existait encore il y a 8000 ans).

Le franchissement du détroit a depuis longtemps stimulé l'imagination des inventeurs. Le 7 janvier 1785 J.P Blanchard et le Dr Jeffies réussissent la traversée en ballon. Pilâtre de Rozier tente de renouveler l'exploit quelques mois plus tard mais son ballon prend feu et l'aéronaute trouve la mort. La voie des airs est une idée prématurée...

La Révolution Française fait de l'Angleterre un ennemi. Bonaparte concentre une flotte à Boulogne en 1801 pour tenter l'invasion. C'est à ce moment qu'aurait germé le premier projet du tunnel attribué à l'ingénieur Matthieu mais les archives sont peu explicites. Toujours est-il que l'épopée engendrera une méfiance durable chez les Anglais.

La Restauration ramène le calme ; le commerce est florissant en Angleterre qui est alors "l'entrepôt de l'Europe". Le premier bateau à vapeur traverse la Manche en 1816 et le premier service régulier entre les deux pays est établi en 1820. En 1850 on installe un câble pour les communications télégraphiques. Puis on en vient fatalement à l'idée du tunnel.

LE TEMPS DES PROJETS

Les moyens techniques se sont considérablement développés ; l'ère industrielle pousse les inventeurs toujours plus loin, l'émulation se manifeste partout pour réaliser de grands projets. La construction des chemins de fer, notamment, entraîne la réalisation de nombreux ouvrages d'art. Le percement du canal de Suez, vieux rêve de l'Antiquité, est à l'ordre du jour. Dans les Alpes, on s'apprête à percer le Mont-Cenis et le Saint-Gothard.

Un viaduc de plus de 2 km le long sera construit en Ecosse sur la Forth. Creuser un tunnel de 34 km sous la mer, dans un terrain inconnu, donne cependant à réfléchir. On envisage alors de déposer un tube au fond de l'eau : les progrès de la technologie et les moyens de transport permettent de retenir cette solution. Le premier projet de ce type authentifié est

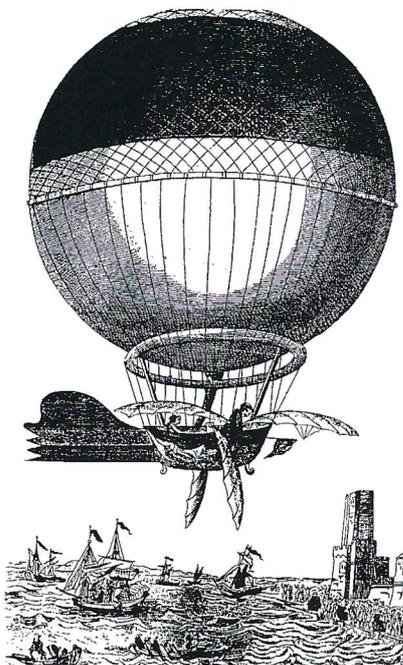


Figure 1
Première traversée de la Manche
en ballon, le 7 janvier 1785.

l'œuvre de Charles Franchot et Cyprien Fessié du Mottay en 1843. En 1849, Samuel Dunn imagine une machine pour niveler le sol, une sorte de bouclier qui avance au fur et à mesure des travaux : cette machine est en fait l'ancêtre de celle qui servira à percer le tunnel.

1851. L'exposition universelle de Londres relance l'intérêt pour le tunnel dans un contexte politique et économique favorable. Le tunnel foré commence à s'imposer, mais exige une connaissance approfondie du sous-sol. C'est alors que Thomé de Gamond présente son projet. Thomé est un personnage hors du commun. Exilé sous la Restauration il est l'ami d'enfance du futur Napoléon III dont il partage les jeux ; il voyage en Egypte où il s'intéresse au percement de l'isthme de Suez ; il se passionne pour le tunnel sous la Manche auquel il consacra une partie de sa fortune. Thomé étudie diverses possibilités, y compris un pont, et s'arrête au tunnel foré. Pour cela il n'hésite pas à aller recueillir par 33 mètres de fond des échantillons, chargé de sacs attachés aux jambes et harnaché comme les pêcheurs de la Méditerranée. Thomé établit une coupe des terrains pour une ligne Cap Gris Nez-Folkestone. Il évalue le prix et indique, précision utile, que le tunnel serait facilement rendu inutilisable en temps de guerre.

Le projet de Thomé est communiqué à Napoléon III qui nomme une commission nationale d'expertise. La Reine Victoria est également favorable au tunnel (on la dit sujette au mal de mer !) mais les experts demandent un supplément d'information ; la presse en parle, l'idée est bien lancée.

Il nous faut passer sur les nombreux autres projets qui, dans les années 60, vont se bousculer. Projets de digues avec écluses, projets de tubes où les trains circuleraient à la manière des dépêches par pneumatiques, projets de ponts...Le pont semble une solution acceptable compte tenu du peu de profondeur du détroit et des progrès techniques réalisés, mais il a l'inconvénient de gêner la navigation.

A partir de 1864, on voit apparaître des projets d'origine anglaise. L'ingénieur Hawkshaw, qui s'est acquis une solide réputation, propose à nouveau le forage d'un tunnel après avoir effectué des études géologiques. W.Low fait de même et crée une association (où figure Thomé), laquelle demande une concession aux gouvernements. Les rivalités apparaissent au grand jour : signe que l'idée est crédible.

Enquêtes et études techniques se succèdent. La presse s'empare de l'affaire. En 1869, on inaugure le

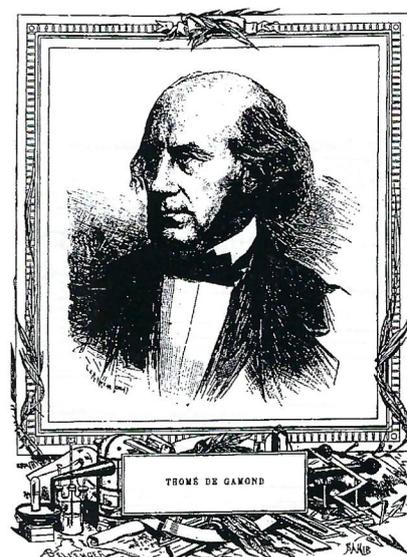


Figure 3
Thomé de Gamond, le véritable promoteur du tunnel sous la Manche.

percement de l'isthme de Suez. Les rêves se réalisent...On revient à l'idée des tubes assemblés mais se posent encore des problèmes de ventilation. D'autre part, à l'époque, on n'a pas les moyens de travailler par 50 mètres de fond.

Ernest Martin et Gilbert le Gay, notaire à Randan dans le Puy-de-Dôme, déposent un brevet (2 août 1869) décrivant un procédé original pour construire un tunnel immergé. D'autres projets envisagent de construire le tube en surface sur des bouées et de le tirer ; on propose même un tunnel immergé entre deux eaux ainsi qu'un bateau sous-marin circulant sur voie ferrée !

Les compagnies maritimes jugent que la situation est suffisamment sérieuse pour réagir : elles réduisent sensiblement la durée de la traversée et améliorent le confort des passagers. Les ports de Boulogne et Calais seront agrandis.

LES PREMIERS TRAVAUX

1872 voit la naissance de la Channel Tunnel Railway Company, avec des capitaux privés. Le projet consiste en un tunnel rectiligne percé dans la craie bleue, qui va de la ferme Mouron entre Calais et Sangatte, à la baie de St. Margaret's. Le tunnel se trouvera à au-moins 46 mètres du fond de la mer ; il coûtera 100 MF

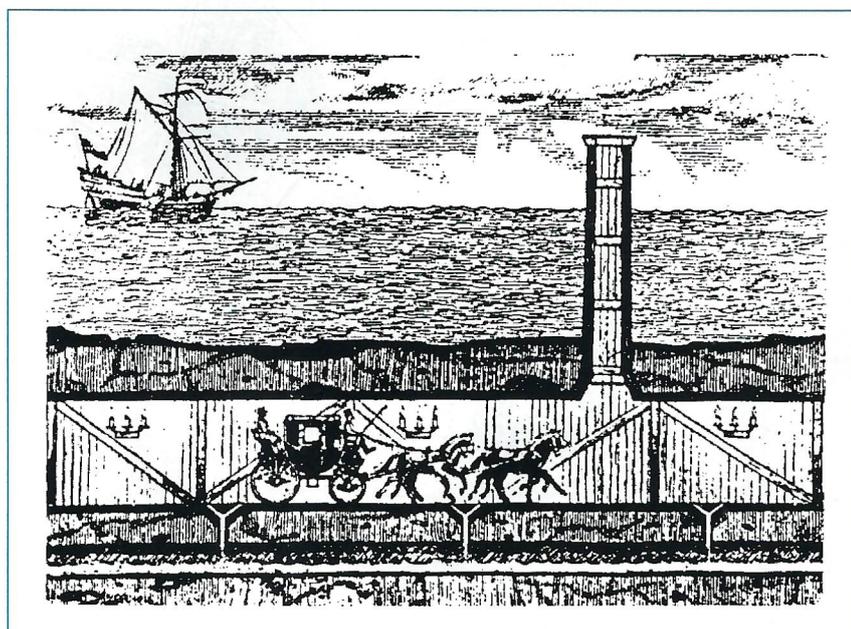


Figure 2 - Premier projet de tunnel attribué à Matthieu en 1802.

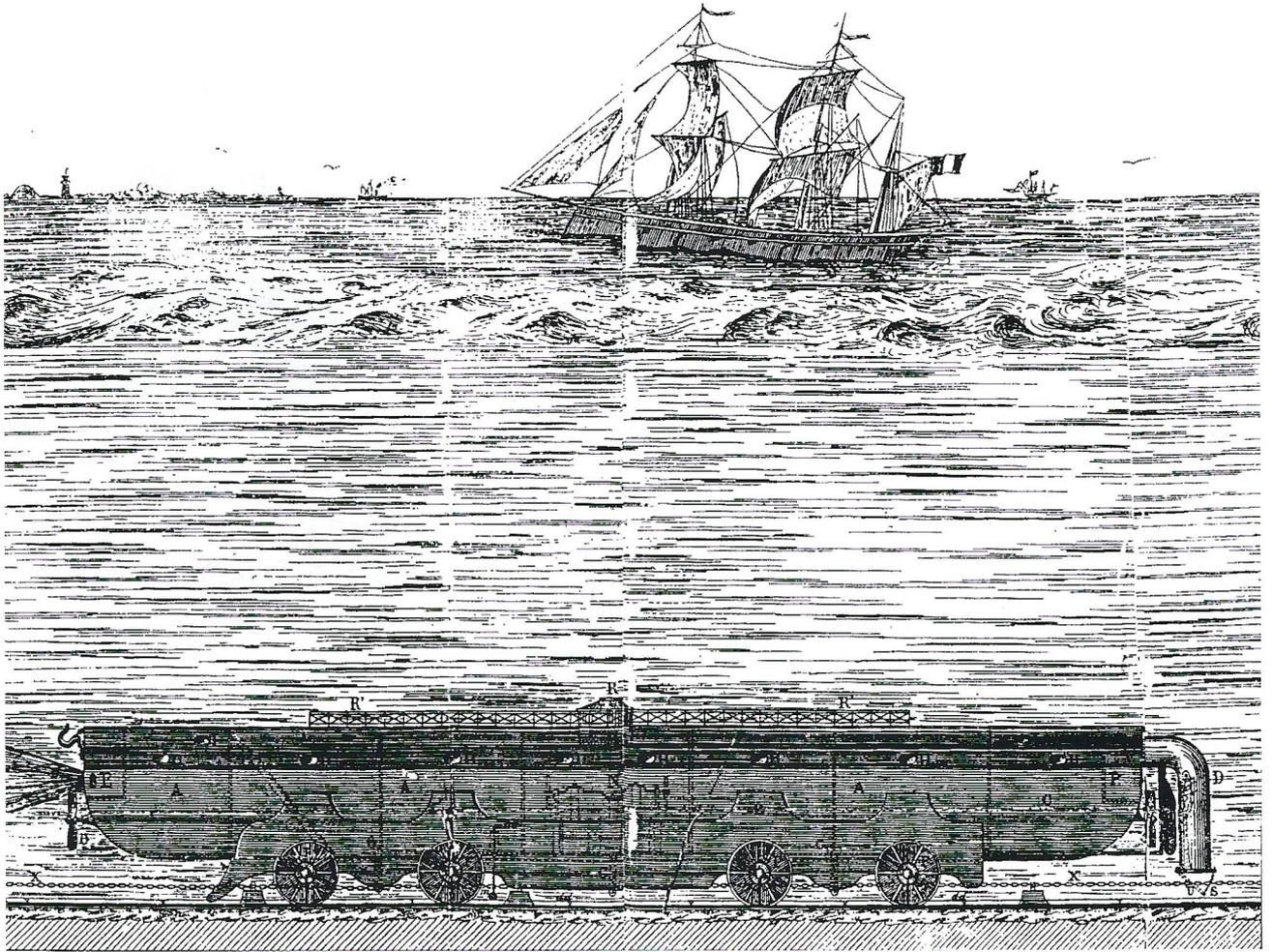


Figure 4 - Projet de bateau sous-marin circulant sur voie ferrée.

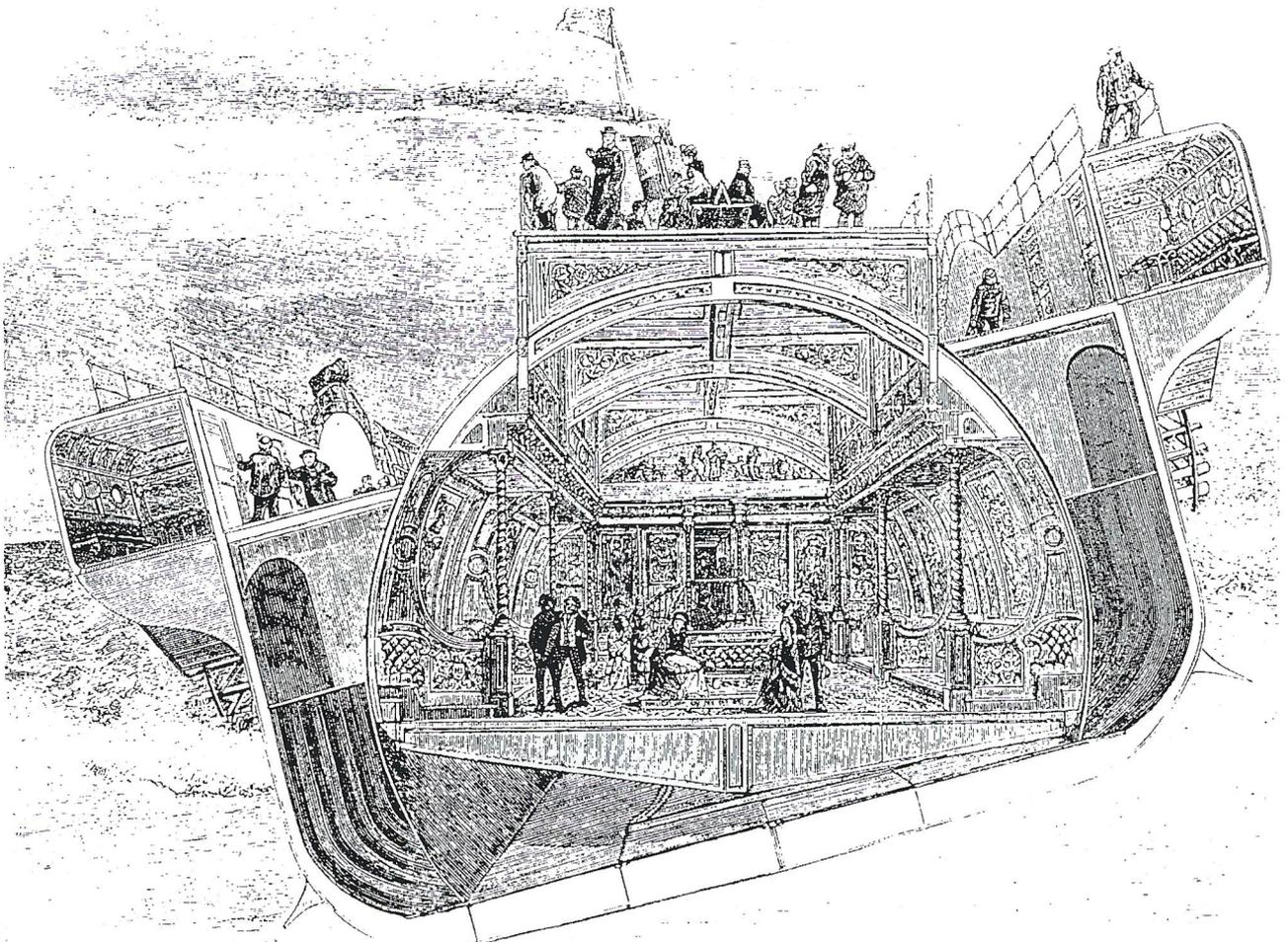


Figure 5 - Pour améliorer le confort des passagers Henri Bessemer propose de construire pour les compagnies maritimes un système anti-roulis. Celui-ci se révélera peu efficace.

mais les Londonniens pourront facilement aller passer un week-end à Paris !

La concession est accordée en 1875 par l'Assemblée Nationale, après une nouvelle enquête d'utilité publique, à l'Association Française du tunnel sous-marin entre la France et l'Angleterre. Le même jour le Parlement anglais donne le droit à la Channel Tunnel Company d'exproprier les terrains et d'entreprendre les travaux préparatoires.

Tout semble désormais réglé sur le plan diplomatique. Les premiers travaux vont commencer.

Un premier trou de sonde est percé en 1876 près de Sangatte, un autre en 1879. Des difficultés apparaissent qui obligent à déplacer l'itinéraire prévu. Cependant en France l'affaire est bien engagée.

Il n'en est pas de même de l'autre côté de la Manche, à cause des rivalités entre sociétés. Les affaires traînent. A l'automne 1882 la Channel

Tunnel Railway, après 5 ans d'inactivité, demande à nouveau un permis de forer, selon un tracé différent, et finalement n'entreprend pas de forage. Ce sont alors deux autres compagnies, l'Anglo-French Submarine Railway, créée par Low, et la South Eastern Railway qui prennent les choses en main et entreprennent des forages près de Folkestone. Une nouvelle société est créée en 1881 : la Submarine Continental Railway qui entretient de bonnes relations avec l'Association Française.

Pendant que durent ces tergiversations, on reparle du tunnel immergé. En 1880 Beau de Rochas demande une concession pour un tube formé d'anneaux de fonte. Construit à partir des rives, on utilisera pour le pousser la technique mise au point pour les ponts métalliques.

Ce sont les progrès réalisés dans la construction des machines perforatrices qui vont être déterminants. En 1875, le Colonel Frederick

Beaumont met au point une machine montée sur rails qui permet de forer les roches tendres par l'action d'un grand nombre de tranchants. Cette machine fonctionne à l'air comprimé selon la technique inventée par Colladon et qui a été expérimentée dans le percement du tunnel du Mont-Cenis.

En 1882, 1800 m de galerie ont été creusés à partir de Shakespeare Cliff et Abbot's Cliff. Côté Français, on atteint début 1883 une cadence de 25 mètres par jour. A ce rythme le tunnel sera bientôt une réalité ! L'opinion publique anglaise va réagir...

LE NOUVEAU CHEVAL DE TROIE

Le tunnel n'est donc plus une vue de l'esprit. La classe politique et les militaires, jusque là favorables au projet, font valoir les risques de "coup de main français" qui ouvrirait



Figure 6 - Sondage au pied de la colline St-Margaret's.

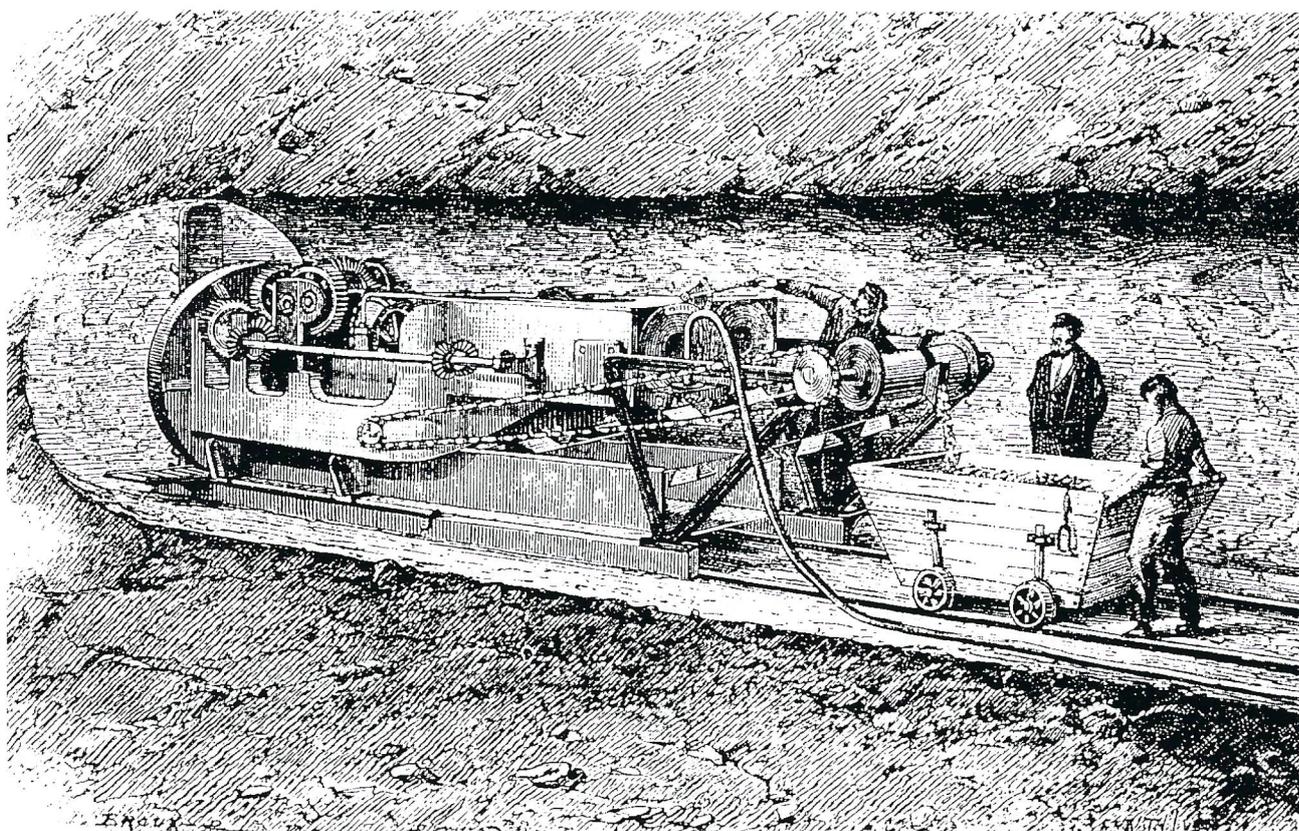


Figure 7 - Machine de Beaumont qui a servi à creuser les galeries en 1882 et 1883.

la route à l'invasion ; c'est le Cheval de Troie des temps modernes ! On imagine le scénario suivant qu'on trouve sous la plume de l'Amiral Dunsany dans la Nineteenth Century : "qui vous assurera, qu'une nuit, par trahison, par surprise ou par force, quelques centaines d'hommes ne s'empareront pas de la place de Douvres et ne se rendront pas ainsi maîtres de l'entrée du Tunnel en dépit de toutes les mines que vous aurez disposées pour le faire sauter". Les arguments militaires sont un prétexte. Beaucoup d'Anglais redoutent en fait de perdre leur identité et de voir leur mode de vie perturbé. Contre

l'opinion publique qui se déchaîne, les promoteurs organisent des contre-feux. On offre même le champagne aux visiteurs au fond de la galerie...Mais le couperet tombe en mai 1882 : les travaux sont interrompus sur ordre du Board of Trade. La décision est confirmée en juin par la Haute Cour de Justice. Côté français c'est la stupéfaction. Il faut se résigner. Les travaux sont arrêtés en mars 1883...

Avec 100 ans de recul on se rend compte que les risques militaires invoqués pour l'arrêt des travaux sont dérisoires et que ce sont des

réactions passionnelles qui ont fait échouer le projet. En fait, les options choisies (techniques et économiques) étaient les bonnes et elles sont toujours d'actualité. Cependant il n'est pas sûr qu'à l'époque les techniciens eussent été en mesure de résoudre tous les problèmes posés dans les fissures par où arrive l'eau sous haute pression.

Le premier chapitre vient de se terminer en 1882 ; un deuxième, tout aussi mouvementé, nous conduira au bout du tunnel...en 1994.

R.J.

Une grande partie de la documentation utilisée dans cet article provient de l'excellent livre de Bertrand LEMOINE, "Le Tunnel sous la Manche", Editions Moniteur, 1990.

Centenaires et bicentenaires en 1994

En 1994 on célébrera avec éclat le bicentenaire de la mort de Lavoisier et celui de la création de l'Ecole Polytechnique. 1994 est aussi l'année du centenaire de la disparition de plusieurs hommes de science qui, à des titres divers, ont laissé une trace importante dans l'histoire des sciences et techniques. Parmi eux, citons Hermann von Helmholtz (voir encadré), considéré comme un des plus grands esprits du XIX^e siècle, Heinrich Hertz (qui fut l'élève de Helmholtz) dont on connaît surtout les travaux sur les ondes électromagnétiques, Alfred Solvay qui a donné son nom à un procédé de fabrication de la soude, Ferdinand de Lesseps, dont l'œuvre la plus connue est le percement de l'isthme de Suez, Louis Figuier, le vulgarisateur bien connu. A cette liste nous ajoutons John Tyndall, disparu fin 1893, dont les travaux ont enrichi considérablement différentes branches de la physique.

LAVOISIER

Les ouvrages sur Lavoisier sont nombreux et de qualité. Aussi nous renvoyons le lecteur à la bibliographie ci-dessous.

* R. Dujarric de la Rivière et M. Chabrier, *la vie et l'œuvre de Lavoisier d'après ses écrits* (A. Michel, 1959)

* M. Berthelot, *la Révolution chimique : Lavoisier* (Blanchard, 1965)

* L. Velluz, *vie de Lavoisier* (Plon, 1966)

* M. Goupil, *Lavoisier et la Révolution chimique*, actes du colloque, Ecole Polytechnique (Sabix, 1992)

* J.P. Poirier, *Lavoisier* (Pygmalion, 1993)

* B. Bensaude-Vincent, *Lavoisier*

(Flammarion, 1993)

Lavoisier est considéré comme le créateur de la chimie moderne. Il est certainement l'un des plus grands hommes de science que la France ait donné à l'humanité. Comme chacun sait, Lavoisier fut guillotiné sous la terreur le 8 mai 1794.

A l'occasion du bicentenaire de sa mort l'Académie des Sciences, dont il fut un actif président, et l'ensemble de la Communauté des Chimistes, sociétés savantes, CNRS, Maison de la Chimie, Union des Industries chimiques, ont voulu faire de 1994 l'année de la chimie.

Parmi les manifestations prévues citons :

- du 3 au 6 mai : colloque Lavoisier, Maison de la chimie, Paris-Blois, avec notamment la présentation des instruments du laboratoire de Lavoisier du Musée National des Techniques, au CNAM, 292, rue St-Martin, 75003 Paris.

- 4 mai : Cérémonies à la Maison de la Chimie avec notamment les conférences de Claude Fréjacques, Guy Ourisson et Hubert Curien.

- du 13 janvier au 1^{er} mars : Exposition "Il y a 200 ans, Lavoisier..." Chapelle de la Sorbonne à Paris

- de mars à décembre : "Forum Lavoisier 94". Il s'agit d'une exposition itinérante composée de 20 panneaux retraçant la vie et l'œuvre de Lavoisier et qui sera présentée dans les 10 lycées et collèges qui portent son nom en France.

- du 3 au 20 mars : Exposition "Humboldt et Gay Lussac" (Agence EDF-GDF, 76 bis, rue de Rennes à Paris)

- du 23 au 25 mars : "La Chimie dans la Société" (Biarritz, Palais Bellevue)

- 2 mai : L'image de l'Industrie

Chimique chez les jeunes (Maison de la Chimie, Paris)

- 9 et 10 mai : colloque "Lavoisier en Europe - Négocier un nouveau langage pour la Chimie" (Ecole Supérieure de Physique et Chimie Industrielle, Paris)

- 25 mai : Remise des prix des olympiades de la Chimie (Maison de la Chimie, Paris)

Diverses autres manifestations auront lieu :

- au Musée Carnavalet à Paris

- à la Faculté de Pharmacie de Paris ("Chimie & Santé")

- au CNAM (Symposium "Nutrition : Sélection de substrats énergétiques")

- Au Palais des Congrès ("Congrès international de chimie thérapeutique")

- A Mulhouse ("La Chimie et l'Alsace")

- A Strasbourg

- A Chambéry...

Des informations plus précises peuvent être obtenues auprès de l'Académie des Sciences (tél. : 44.41.43.86) ou en s'adressant à Mme Tissier (Fondation de la Maison de la Chimie, 28, rue St-Dominique, 75007 Paris - Tél. 47.05.10.73).

HERMANN VON HELMHOLTZ (1821 - 1894)

Tous ceux qui s'intéressent aux sciences ne peuvent ignorer le nom de Helmholtz, l'un des génies les plus universels du XIX^e siècle. Sa contribution, à la connaissance scientifique, est considérable dans tous les domaines, que ce soit la physique, la physiologie, la géométrie ou la philosophie.



Il commence une carrière de médecin. Dans son premier mémoire sur la conservation de la force, il est près de découvrir le principe de la conservation de l'énergie (l'antériorité de R. Mayer fut par la suite reconnue). Ses connaissances en physiologie le conduisent à l'étude du mécanisme de l'oreille et des caractères physiques du son. Il montre le rôle des harmoniques dans le timbre des sons et invente un procédé d'analyse avec des résonateurs. Il publie alors son célèbre traité connu en France sous le titre *Théorie physiologique de la Musique*.

Entre temps il a publié le monumental *Handbuch der Physiologischen Optik* en 1856, 1860 et 1866. Une traduction française, parue en 1867 a été rééditée à plusieurs reprises, et encore tout récemment. Dans cet ouvrage où se côtoient mathématiques, physique et physiologie, Helmholtz traite tous les problèmes liés à la dioptrique de l'œil, aux sensations et perceptions visuelles. C'est là qu'est décrit notamment l'ophtal-

moscope, cet appareil qui permet d'éclairer le fond de l'œil pendant que l'on examine à travers une petite ouverture percée au centre du miroir. Dans son mémoire sur les faits d'expérience qui sont à la base de la géométrie, Helmholtz développe l'idée d'une géométrie non euclidienne. Ses travaux théoriques le ramènent à l'acoustique et la mécanique : résonance, cordes frappées, tuyaux sonores, tourbillons et mouvements des vagues... Bien connues sont également les bobines de Helmholtz qui permettent d'obtenir des champs magnétiques uniformes dans un grand espace.

Ses derniers travaux concernent l'électrolyse, la théorie des piles électriques et les phénomènes dynamiques de l'atmosphère. Les dernières années de sa vie sont consacrées à la création puis à la direction de l'Institut physico-technique de l'Empire d'Allemagne.

Il meurt à Charlottenburg le 8 septembre 1894, victime d'une attaque d'apoplexie.

JOURNEES DE METROLOGIE AU CNAM

A l'occasion de son bicentenaire le CNAM organise avec le concours de l'Institut National de Métrologie des "Journées de Métrologie".

Le 4 mai 1994 : "Chaleur, température, rayonnement"

Cette journée sera consacrée à des exposés destinés notamment à analyser les méthodes les plus récentes qui permettent de réaliser les échelles de température et les étalons photométriques.

Le 15 septembre 1994 : "le mètre et la lumière"

Cette journée est consacrée à l'étude des progrès dans le domaine de la métrologie, notamment grâce aux sources lasers. Signalons que P. Bouchareine (qui se rendra à Clermont-Ferrand fin août à l'occasion de l'Université d'Eté organisée par l'ADASTA) y prononcera une conférence sur les applications de l'interférométrie.

Pour tout renseignement s'adresser au CNAM 292, rue St-Martin - Paris Tél. 40 27 21 55

EXPOSITION

POLYTECH

A l'occasion de leur bi-centenaire l'Ecole Polytechnique et Conservatoire National des Arts de Métiers ont réalisé une exposition itinérante destinée au grand public.

Cette exposition entreprend un tour de France des capitales régionales du 11 mars au 12 juin. De plus sont organisées des « portes ouvertes » dans des usines, des laboratoires, des grands chantiers et lieux de formation.

L'exposition itinérante est formée de trois camions dans lesquels les visiteurs pourront découvrir quelques uns des « beaux problèmes » de la recherche et de la technologie de notre époque : du calcul des mouvements des planètes pour analyser la stabilité du système solaire à la fabrication des protéines par les cellules vivantes, les principaux domaines de la Science sont abordés.

L'exposition sera à Clermont-Ferrand (place des Salins) du 9 au 11 avril 1994. Diverses manifestations sont prévues à l'initiative du CNAM.

P.S.M. COMPOSANTS

- ▶ Composants électroniques professionnels
- ▶ Appareils de mesure
- ▶ Matériel et outillage
- ▶ Librairie technique

22, rue Saint-Adjutor - 63000 Clermont-Ferrand
Tél. : 73 31 13 76 Fax : 73 31 09 34

L'Institut Français de Mécanique Avancée de Clermont-Ferrand

Le "SUPELEC" de la mécanique

Définies comme une réponse aux demandes des industriels, les formations, originales pour la France, préparent des ingénieurs, véritables architectes assembleurs de systèmes. Les ingénieurs de l'IFMA auront la maîtrise simultanée de la mécanique traditionnelle et des technologies nouvelles issues de l'électronique et de l'informatique dont elle est le support obligatoire : c'est la mécanique avancée. Ils seront préparés à des métiers de concepteurs et de constructeurs de machines, de systèmes complexes, d'équipements industriels et de systèmes de production.

L'enjeu actuel de toute l'industrie française est de gagner la course à la modernisation, à l'automatisation de la production, à l'informatisation des tâches, à l'intégration de toutes les composantes de l'entreprise. On oublie trop souvent que la mécanique est à la base de toute l'industrie : usiner, transmettre des efforts, guider, mettre en forme, contrôler, supporter, assembler, emballer, saisir, transporter sont des actions mécaniques. Sans mécanique rien ne fonctionne. Or, actuellement l'industrie française manque d'ingénieurs en mécanique avancée, adaptés à ses besoins. La création de l'IFMA répond à cette urgente nécessité de formation ressentie par l'ensemble des milieux socio-économiques. Elle s'est faite à l'initiative du Conseil Régional d'Auvergne et des industriels, et se concrétise grâce au contrat de plan Etat-

A la rentrée 1991 s'est ouvert à CLERMONT-FERRAND, l'Institut Français de Mécanique Avancée. Etablissement public autonome de l'Education Nationale, habilité par la Commission des Titres d'ingénieur le 9 avril 1991, créé par décret le 16 décembre 1991, l'IFMA a l'ambition de devenir le "Supélec" de la Mécanique : une école de haut niveau scientifique à forte composante technologique.



*Le Professeur Claude BONTHOUX
Directeur de l'IFMA*

Région et au plan "Université 2000".

Pour renforcer la composante technologique de ces formations, les enseignants chercheurs disposeront d'un Centre de Transfert Technologique, intégré à l'Institut. Unique en France par son importance et à l'image des Technische Hochschulen allemandes, le Centre de Transfert Technologique est une usine pilote. Les équipements industriels d'une valeur de 30 millions de francs à la création de l'Institut devraient atteindre 100 millions de francs en 1998. Le Centre de Transfert Technologique regroupe autour d'un système flexible de production automatisée et de divers centres d'usinage, des ateliers spécialisés de formation par exemple en Dessin, Conception et Fabrication Assistés par Ordinateur (D.C.F.A.O), en automates programmables, en réseaux, robotiques et visionique, en assemblage automatisé, etc...

Autre originalité, l'IFMA bénéficie d'un partenariat exemplaire avec les milieux industriels, dont la pérennité est assurée par la Fondation de l'IFMA. Grande Fondation déclarée d'utilité publique par le Conseil d'Etat le 26 mars 1993, au capital initial de 5 millions de francs, la Fondation de l'IFMA a comme premiers membres fondateurs, de grandes entreprises.

Le recrutement de la majorité des élèves est effectué après les classes préparatoires aux Grandes Ecoles. En

1993, pour recruter sa troisième promotion, seront autorisés à se présenter aux épreuves orales d'admission les élèves admissibles au concours spécial T' et à l'une des huit Grandes Ecoles : groupe des Ecoles Centrales, Supélec, Sup optique, ENS Cachan option B', ENSAM. Les élèves suivent un cursus de formation alternée de huit semestres comprenant une année optionnelle à l'étranger intégrée dans le cursus. Cette année leur permet de découvrir la culture industrielle d'un autre pays et d'être mieux préparés à exercer leur métier dans le contexte économique international. L'IFMA prépare à trois métiers développés dans trois pôles de formation : le pôle Systèmes de Production Automatisée, le pôle Mécanismes, Machines et Systèmes et le pôle Produits et Structures. En laissant une latitude de choix dans les enseignements, l'organisation pédagogique offre aux étudiants la possibilité de construire eux-même leur profil scientifique et professionnel. Un pôle de Formation Générale complète la formation d'homme d'entreprise.

L'Institut a accueilli en 1991 une première promotion de 30 étudiants. La seconde promotion de 60 étudiants est entrée en septembre 1992, dans la première moitié d'un complexe ultra-moderne de 15000 m², financé dans le cadre du contrat de plan Etat-Région 1989-1993 pour un coût d'environ 120 millions de francs. Le Plan "Université 2000" 1991-1995 permettra dans la foulée de réaliser l'autre moitié pour doubler la capacité de l'Institut. Cet ensemble pourra alors accueillir 200 élèves-Ingénieurs par promotion dont 25% d'étrangers. Le projet architectural de l'IFMA est directement inspiré de la mécanique. Autour d'une sphère centrale s'articulent dans un mouvement hélicoïdal les bâtiments réservés aux trois pôles de formation. Seul le bâtiment triangulaire abritant le Centre de Transfert Technologique contrastera avec l'arrondi des locaux affectés aux pôles de formation.

A l'image de ses bâtiments modernes et fonctionnels, l'IFMA proposera demain aux chefs d'entreprises des

hommes et des femmes capables de les aider pour gagner le défi de la modernisation des entreprises et de la compétitivité internationales.

LE CRENEAU DE L'IFMA : FORMER DES INGENIEURS APTES A CREER DES PRODUITS ET DES OUTILS DE PRODUCTION COMPETITIFS

Le créneau choisi par l'IFMA en étroite concertation avec les industriels français est celui de la formation d'ingénieurs à la conception-construction de systèmes de production automatisée, de biens d'équipements et de produits industriels mécaniques.

L'Institut Français de Mécanique Avancée répond ainsi à un des problèmes majeurs de l'Economie Française : disposer d'ingénieurs capables de créer les machines et les équipements industriels qui font cruellement défaut sur le marché français et qui sont indispensables pour moderniser l'outil industriel et faire face à la concurrence internationale.

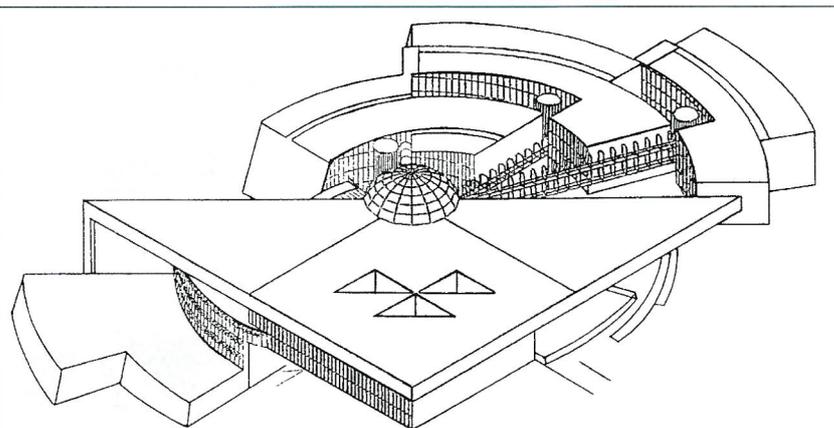
Hautement scientifique, cette formation originale se veut également fortement technologique, à la différence de nombreuses formations d'ingénieurs actuelles, généralistes, qui donnent moins de place à la nécessaire composante technologique de l'ingénieur, primordiale pour la vie de l'entreprise.

La compétitivité de secteurs entiers de notre économie, allant de la machine outil, des machines spéciales ou des robots aux systèmes intégrés de production de biens d'équipement et de procédés repose sur une intégration de nombreuses compétences transversales. Seules la maîtrise simultanée de connaissances en mécanique, et en technologies associées comme l'électronique, l'automatique, l'informatique, la mesure, l'instrumentation et l'optique, permet de concevoir des produits et des ensembles très élaborés. La maîtrise de la mécanique avancée est indispensable pour organiser une production fortement automatisée, répondant aux exigences de productivité, de coût, de qualité et de délai du marché.

LA FONDATION DE L'IFMA : UN PARTENARIAT INDUSTRIEL EXEMPLAIRE

La Fondation de l'IFMA qui a eu son assemblée constitutive le 26 Avril 1991, et vient d'être reconnue d'utilité publique par le Conseil d'Etat le 26 mars 1993, est l'aboutissement d'une volonté pressante des industriels de voir former en France des Ingénieurs mécaniciens adaptés à leurs besoins. Elle concrétise, dans un souci de pérennité, un partenariat exemplaire entre une école d'ingénieurs et des industriels.

Grande Fondation d'Utilité Publique, au capital initial de 5 millions de



L'usine-pilote et deux des trois bâtiments constituent la première phase du projet. La seconde partie sera livrée courant 1995.

Francs, la Fondation regroupe des grandes entreprises comme AUBERT & DUVAL, Automobiles PEUGEOT, Eaux de VOLVIC, HURON GRAFFENSTADEN, MICHELIN, PECHINEY, TELEMECANIQUE, NUM, USINOR-SACILOR et des syndicats nationaux professionnels comme le SYMAP et le CSIM... Les milieux socio-économiques de la région Auvergne se sont fortement associés à la création de la Fondation. Parmi les membres fondateurs figurent en particulier le Conseil Régional d'Auvergne, le Conseil Général du Puy-de-Dôme, la Ville de Clermont-Ferrand, les Chambres Consulaires de Clermont-Ferrand, Riom, Thiers et Montluçon-Gannat, les Chambres Syndicales des Industries Métallurgiques du Puy-de-Dôme et de l'Allier, la Banque Populaire du Massif Central, la Banque Nuger, la Fédération Régionale du Crédit Agricole Mutuel, la Société Générale. La Fondation regroupe également de petites et moyennes entreprises régionales : A.C.C., A.M.C., AMIS, DUPRAT, l'Imprimerie de la

Banque de France, S.E.E.R. et VERDOME.

Les industriels ont assigné deux missions principales à la Fondation. Elle a pour objet de veiller au fil des années à l'évolution des formations en fonction des besoins anticipés de l'industrie ; elle doit aussi apporter à l'Institut des moyens complémentaires tant humains que matériels ou financiers pour mieux répondre aux objectifs. L'adaptation permanente des formations exige en effet un renouvellement constant des équipements et des compléments de matériels dans des domaines technologiques en évolution constante.

LE CENTRE DE TRANSFERT TECHNOLOGIQUE : UNE USINE PILOTE DANS L'INSTITUT

A l'image de toutes les Technische Hochschulen allemandes et pour la première fois en France, l'Institut Français de Mécanique Avancée pos-

sédera un Centre de Transfert Technologique (C.T.T) de 3 200 m² utiles, véritable usine pilote dans l'Institut. Doté initialement d'équipements d'une valeur de 30 millions de Francs à la création de l'Institut, qui devraient atteindre 100 millions de Francs en 1998, le Centre de Transfert Technologique donnera aux élèves l'accès à des machines en grandeur réelle. Etablir un programme pour une machine et voir son programme immédiatement mis en application, adapter des cycles de travail, mettre au points des îlots de fabrication, construire une chaîne complexe de production, ne seront plus des exercices d'écoles, mais de vraies expériences professionnelles sur de vraies machines.

Une halle principale de 1 500 m² utiles accueillera notamment un atelier flexible avec des postes de travail à commande numérique, un magasin et un chargement automatique, des chariots opto-guidés et des robots manipulateurs. Le C.T.T. disposera aussi de divers centres d'usinage, et d'ateliers spécialisés de for-



Inauguration de l'IFMA - de gauche à droite : Paul Germain, Jacques Calvet, François Michelin, Jean Gandois, Serge Dassault et Louis Gallois (Photo La Montagne)

mation en D.C.F.A.O. (Dessin, Conception et Fabrication Assistés par Ordinateur), en G.P.A.O. (Gestion de Production Assistée par Ordinateur), en réseaux et informatique industrielle.

D'autres ateliers seront consacrés à la robotique et à la visionique, aux capteurs et actionneurs, à l'assemblage et au montage, aux automates programmables et à la commande numérique de machine-outils, aux asservissements et à la régulation, à l'hydraulique de puissance et à la pneumatique, au contrôle de qualité et à la métrologie.

Véritable usine pilote autonome dans l'Institut, le C.T.T. pourra être mis à disposition d'autres grandes écoles appartenant au réseau PRIMECA (Pôle de Ressources Informatique pour la Mécanique), programme du comité d'application de l'Académie des Sciences, mais aussi des Universités de Clermont-Ferrand et des entreprises. Le C.T.T. répondra aussi aux attentes des chefs d'entreprises désireux de mener une recherche confidentielle sur une machine ou de tester une nouvelle machine avant d'en faire l'acquisition.

TROIS POLES DE FORMATION : UNE PREPARATION A DE VERITABLES METIERS

A l'heure où une majorité d'ingénieurs sortant des Grandes Ecoles n'utilisent qu'une faible fraction des connaissances acquises pendant leur formation, les ingénieurs de l'IFMA auront la maîtrise de métiers qui les rendront immédiatement opérationnels dans l'entreprise.

La préparation à ces métiers s'effectue dans trois pôles de formation : la conception des produits et des structures (PST), la conception de mécanismes en machines et systèmes (MMS) et la conception de systèmes de production automatisée (SPA). Les profils correspondant à ces trois pôles se construisent à partir d'un tronc commun constitué d'une solide formation générale et d'une formation scientifique et technique où la

mécanique joue un rôle privilégié. Chaque étudiant pourra construire lui-même, par le choix de cours complémentaires, son profil professionnel et sera ainsi préparé à trois métiers "gigognes" : conception-construction de composants de machines, de machines complexes et de systèmes formés d'ensemble de machines.

L'ensemble des formations dispensées par l'IFMA s'intègre dans le cursus de formation alternée selon le schéma suivant :

- deux semestres de formation commune ;
- trois semestres d'entraînement au métier d'ingénieur avec la possibilité de préparer simultanément, durant le premier semestre de troisième année, la partie théorique d'un Diplôme d'Etudes Approfondies (D.E.A.) ;
- une année optionnelle, mais fortement conseillée par les industriels, d'ouverture internationale comportant un semestre de stage dans une industrie étrangère et un semestre de formation dans une institution homologue étrangère avec la préparation possible, de façon simultanée, de la partie théorique d'un Master of Sciences ou d'un diplôme équivalent ;
- un dernier semestre à l'Institut, consacré à la résolution d'un grand projet de fin d'études, véritable problème industriel éventuellement rapporté de l'étranger pour le diplôme d'ingénieur et pouvant servir de support à la partie pratique du Master of Sciences ou du D.E.A.

Des stages en entreprise chaque année complètent cette formation.

UNE FORMATION A VOCATION EUROPEENNE : UNE ANNEE A L'ETRANGER (OPTIONNELLE) INTEGREE AU CURSUS

L'intégration dans le cursus de formation, à titre d'option fortement recommandée, de deux semestres de séjour à l'étranger pouvant déboucher sur un Master of Sciences, confère aux diplômés de l'IFMA une formation d'ingénieur qui sera reconnue dans toute l'Europe. Insérée dans la formation, et non, comme c'est le

cas habituellement, après les trois années d'école, cette année à l'étranger facilitera un retour des technologies et des problèmes rencontrés à l'étranger et donc favorisera un enrichissement de l'Institut, tant au niveau des enseignants-chercheurs que du transfert vers l'industrie.

A l'heure où les entreprises souhaitent que les ingénieurs aient une expérience internationale, l'IFMA propose à ses étudiants deux semestres de formation, sur des postes réservés à l'Institut, dans des entreprises et des établissements de formation et de recherche étrangers.

Au cours du stage industriel, les étudiants occuperont des fonctions techniques (procédés, bureaux d'études, ingénierie) ou des fonctions de production (fabrication, méthodes, maintenance). Pendant le semestre de formation dans une institution étrangère, ils pourront préparer, de façon simultanée, la partie théorique d'un Master of Science ou d'un diplôme équivalent.

Les projets industriels conçus et résolus pendant le dernier semestre à l'Institut pourront recevoir un double encadrement français et étranger, ce qui cautionnera encore mieux la valeur européenne des diplômes acquis.

Les étudiants dont 25% d'étrangers, auront ainsi la possibilité de se familiariser avec des cultures d'entreprises étrangères. Ils découvriront qu'il existe des mentalités, des modes de pensée, et de raisonnement, de travail et de vente très différents, autant de connaissances qui seront appréciées de leurs futurs employeurs.

LE RECRUTEMENT

Pour obtenir un très haut niveau scientifique et technique, l'Institut a choisi de recruter de très bons élèves ingénieurs et de sélectionner des professeurs de renom.

Les 30 élèves de la première promotion sont principalement des élèves des classes préparatoires de Mathématiques spéciales M, P', T', T, TA, TS. Ils ont été admissibles à



L'Institut Français de Mécanique Avancée est officiellement inauguré. A cette occasion ont été réunis autour du Président Valéry Giscard d'Estaing et du Directeur de l'Ecole Claude Bonthoux, cinq dirigeants de grandes entreprises : Jacques Calvet (Peugeot S.A), Serge Dassault (Dassault Aviation), Louis Gallois (Aérospatiale), Jean Gandois (Péchiney), François Michelin, auxquels s'était joint le Professeur Germain, secrétaire perpétuel de l'Académie des Sciences et président du Haut Comité de Mécanique.

L'enseignement de la mécanique en France remonte à la création des grandes Ecoles au début du siècle dernier mais son entrée dans l'Université ne date que de 1960 où fut fondé le premier département de mécanique. Ce sont les besoins de l'aéronautique et le développement du

nucléaire qui ont accéléré le mouvement.

Il n'existe pas, à proprement parler, d'enseignement de la mécanique adaptée aux besoins des PME où seraient impliquées Science, Technique et Industrie. En fait, l'avenir est prometteur pour les industries mécaniques : l'existence de matériaux nouveaux va modifier les données dans ce domaine. Un gros effort dans la circulation des informations doit être fait ainsi que dans les transferts de technologie et la formation.

Les différents intervenants ont souligné les révolutions qui sont en train de se produire dans les processus de conception et de réalisation des produits industriels : de la conception assistée par ordinateur des années 80, on est passé à l'industrialisation intégrée par ordinateur. La réduction des cycles de production où le facteur temps devient

Inauguration de l'IFMA par le Président V. Giscard d'Estaing et M. Rondreux, Manufacture Michelin, Vice-Président de la Fondation de l'IFMA. A gauche, MM. Wolff et Fanget, députés ; à droite, M. Bonthoux, directeur de l'Ecole et Roger Quilliot, Sénateur-Maire de Clermont-Ferrand.

un élément décisif suppose des moyens considérables en informatique afin de réaliser une cohérence complète dès le départ d'une fabrication.

Les hommes ne sont pas destinés à s'effacer devant les machines. Au contraire, on aura de plus en plus besoin d'esprits ouverts, cultivés, innovants. Les ingénieurs doivent être plus que jamais des gens de caractère, des meneurs d'hommes.

François Michelin a rappelé que dans toute innovation il y a pour les hommes la nécessité de savoir observer et la faculté de s'émerveiller.

l'un des quatre concours communs Centrale-Supélec, Mines-Ponts, Arts et Métiers et Spécial T'. Ils ont passé des épreuves orales supplémentaires d'admission propres à l'Institut. Elles testaient le niveau de maîtrise de deux langues obligatoires, la motivation des candidats pour le métier d'ingénieur, l'ouverture d'esprit et la curiosité, les aptitudes techniques et l'aptitude à communiquer. Un recrutement universitaire est ouvert pour les étudiants titulaires d'une des licences de mécanique, de technologie mécanique ou d'E.E.A (Electronique, Electrotechnique, Automatique).

**DES BATIMENTS
ULTRA-MODERNES :
UNE ARCHITECTURE
INSPIREE PAR LES LOIS
DE LA MECANIQUE**

Implanté sur le campus universitaire des Cézeaux à CLERMONT-FERRAND, l'Institut Français de

Mécanique Avancée présente une architecture inspirée des lois de la mécanique. Articulés autour d'une sphère centrale, les bâtiments, tels une hélice, s'agencent sur cinq niveaux dans un mouvement concentrique. Les pôles "Produits et Structures", "Mécanismes, Machines et Systèmes" et "Système de Production Automatisée" disposant chacun d'un bâtiment spécifique constituent les éléments de cette forme hélicoïdale. Seul le bâtiment triangulaire du Centre de Transfert Technologique contraste avec l'arrondi des locaux affectés aux pôles de formation et de Recherche..

La construction est prévue en deux phases. Une première phase qui a débuté en juillet 1991 et s'est achevée avec l'accueil de la deuxième promotion (construction des deux pôles et du Centre de Transfert Technologique). D'un coût d'environ 120 millions de Francs avec les équipements, elle est financée par le contrat de plan Etat-Région qui com-

porte une participation de l'Etat de 50%, de la Région de 40%, du Conseil Général du Puy-de-Dôme de 5%, et de la ville de Clermont-Ferrand de 5%.

La deuxième phase de la construction s'achèvera en 1996, en parfaite harmonie avec les bâtiments existants, le projet ayant été initialement conçu pour qu'aucune modification immobilière ne soit nécessaire. Elle sera réalisée grâce au plan "Université 2000" 1991-1995 qui a retenu le reste du projet dans son contenu et sera totalement financé par les collectivités locales. Des possibilités d'extension seront possibles en cohérence avec l'architecture des bâtiments.

La surface totale sera d'environ 15 000 m² dont 3 200 pour le Centre de Transfert Technologique.

Rappelons que cet ensemble a été conçu par les cabinets d'architectes AMEIL et JALICON.

EXPOSITION

du 9 avril au 5 juin 1994, au Musée d'Histoire Naturelle
15, rue Bardoux, à Clermont-Ferrand

LES DINOSAURES

Renseignements : Tél. 73 91 93 78

CONFERENCE

LES PREMIERS INSTANTS DE L'UNIVERS

par Hubert Reeves

*A l'invitation des étudiants du lycée agricole de Marmilhat et de l'ADASTA,
Hubert Reeves sera à Clermont-Ferrand, le 8 mai 1994*

où il prononcera une première conférence

à l'amphithéâtre de la Faculté de Médecine, à 16 h

et une autre

dans l'auditorium de l'Ecole Supérieure de Commerce, à 19 h.

Pour tous renseignements, s'adresser à l'ADASTA.