

ASSOCIATION FRANÇAISE DES CHERCHEURS SENIORS



Récolte de l'écorce de quinquina sauvage au Pérou (voir à l'intérieur *La grande saga des antipaludiques*)

La

Lettre

de

CHERCHEURS

TOUJOURS

N° 35, septembre 2020

SOMMAIRE

page

CONFÉRENCES-DÉBATS ET ATELIERS DE L'ASSOCIATION

LES DÉFIS DU MICROBIOTE (en partenariat avec l'AFAS)	3
<i>Patrice DEBRÉ</i>	
LE GLYPHOSATE : « Je t'aime, moi non plus »	8
<i>Agnès JACQUÉSY et CLAUDE MONNERET</i>	
2019 : ANNÉE MONDIALE DU TABLEAU PÉRIODIQUE DES ÉLÉMENTS	9
<i>Jean-Pascal DUCHEMIN</i>	

TS

CYCLE DE CONFÉRENCES-DÉBATS EN PARTENARIAT AVEC LA SEIN

OUVERTURE DU CYCLE IA –INTELLIGENCE AUGMENTÉE, JUSQU'OU ?	12
<i>Thierry LABOUREAU</i>	
OÙ VA L'INTELLIGENCE ARTIFICIELLE ?	12
<i>Jean-Gabriel GANASCIA</i>	
VERS UN DÉPLOIEMENT INDUSTRIEL DE L'INTELLIGENCE ARTIFICIELLE	15
<i>Juliette MATTIOLI</i>	
IA ET APPLICATIONS INDUSTRIELLES (résumé par Thierry LABOUREAU)	17
<i>Jean-Louis QUEGUINER, Stéphane EL MABROUK, Benoit HUYOT et Thibault LEVRAY</i>	

ARTICLES DE SYNTHÈSE

QU'EST CE QU'UNE BLOCKCHAIN ?	19
<i>François ANDRAULT</i>	
LA GRANDE SAGA DES ANTIPALUDIQUES	25
<i>Claude MONNERET</i>	

Illustration de la couverture

Exploitation de quinquinas* dans les forêts de Carabaya au Pérou, Vallée de San Juan de Oros. In *H. A. Weddell, Histoire Naturelle des Quinquinas, Paris : Masson, 1842*. Bibliothèque Universitaire Diderot, Lyon [photo de Simon Verrière, réencadrée].

**Cinchona officinalis*, Rubiaceae, dont l'écorce est une source naturelle de la quinine et de ses dérivés.

PROJETS DE RÉUNIONS

Ces réunions potentielles, qui imposent le respect des règles de sécurité sanitaire (au premier chef, le port d'un masque), sont tributaires de la situation du moment et des recommandations ou restrictions gouvernementales qui en résulteraient ainsi que de la politique d'accueil qui existerait alors pour les différents locaux nous accueillent. Toutes sont donc sous réserve et seront confirmées ou infirmées par mail dès que possible ; l'inscription préalable auprès de secretariat.ct@gmail.com est obligatoire.

- **Conférence-débat sur ÉTHIQUE ET SCIENCE, le 6 octobre 2020** à l'Institut Curie* ;
- **Atelier sur la SOUFFRANCE AU TRAVAIL, le 27 octobre 2020** à l'Inserm ;
- **Conférence-débat sur NEUROGÉNÈSE ET MEMOIRE, le 3 décembre 2020** à l'Institut Curie

*à 14 h 30, 11-13 rue Pierre-et-Marie Curie, Paris 5^{ème} (amphithéâtre Biologie du Développement) ; intervenants : **Michèle LEDUC** (Directrice de recherche émérite au CNRS, ancienne présidente du Comité d'Éthique du CNRS) et **Léo COUTELLE** (Maître de conférences à l'Université Paris-Saclay).

INFORMATION

Nous avons appris avec tristesse le décès de notre ami **Guy André VOISIN**, co-fondateur de l'association en 1988 et président de 1998 à 2001. Une notice biographique lui sera consacrée dans notre prochain numéro, en principe au début de l'année 2021 (N° 36).

CONFÉRENCES-DÉBATS ET ATELIERS

LES DÉFIS DU MICROBIOTE

Patrice DEBRÉ

Membre titulaire de l'Académie nationale de médecine et Sorbonne université
Département d'Immunologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière, CIMI Paris, UPMC / Inserm U1135

Les microbes sont responsables de 25 % des décès (14 millions de morts/an), dont les deux tiers sont des enfants, atteignant principalement les pays à ressources limitées. En même temps, ils vivent en nous, avec nous, pour nous, en germes commensaux de l'homme : c'est le microbiote.

Le terme *microbiote* désigne l'ensemble des microbes qui habitent l'homme et cohabitent avec lui, quelle que soit leur localisation anatomique, sur la peau, dans le conduit auditif, les bronches, la cavité vaginale, etc. (1, 2). Les recherches sur le microbiote ont cependant essentiellement porté sur les bactéries et leur présence dans le tube digestif, où l'on en trouve le plus grand nombre, mais aussi parce c'est là que leur influence sur la physiologie de l'organisme semble déterminante.

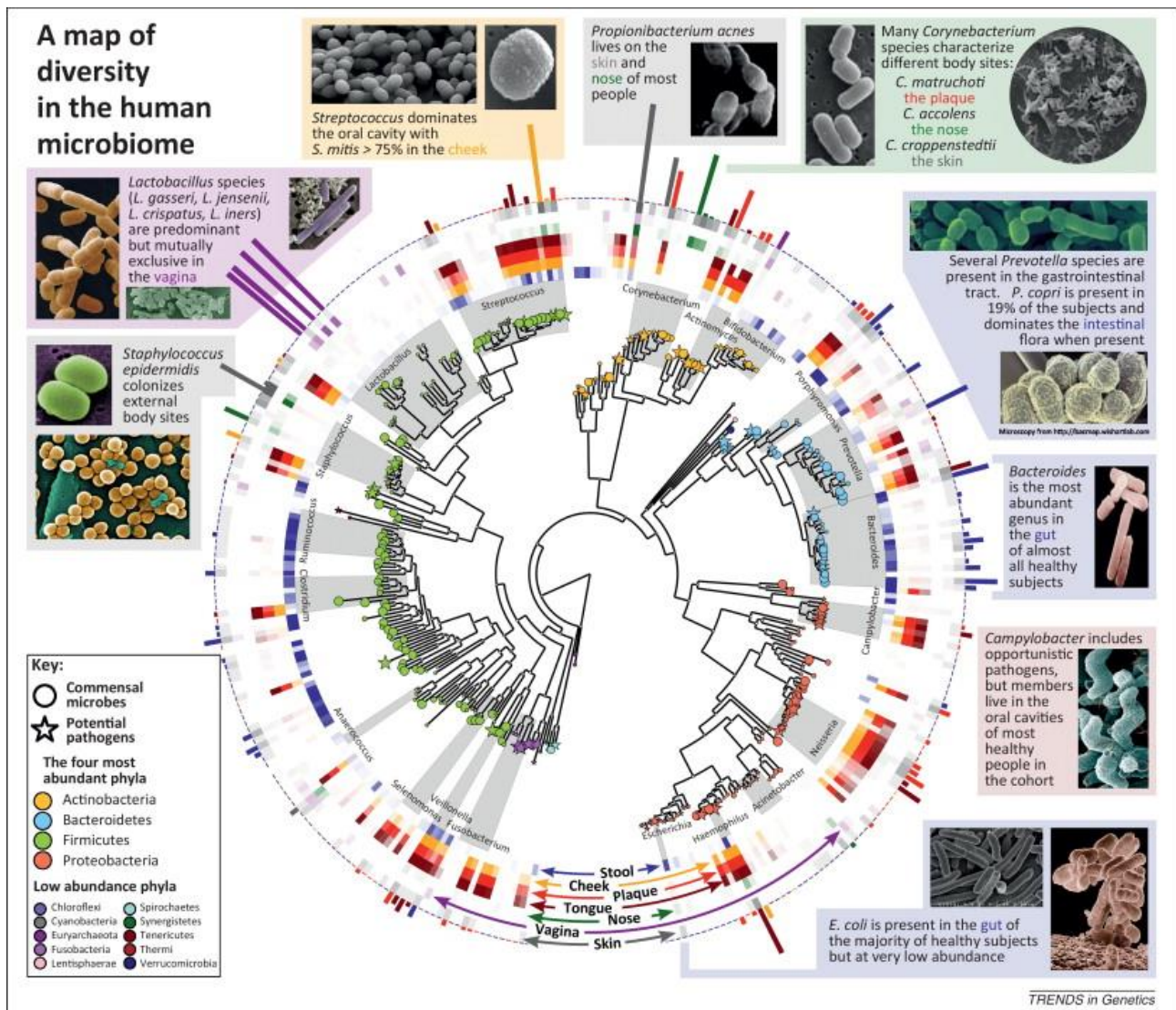
Il y a 100 milliards de bactéries dans 1 g de selles, autant que de cellules qui constituent notre cerveau, même si les neurones sont de plus grande taille. Entre la bouche et l'anus, sur une surface considérable de près de 400 m², plusieurs centaines de milliards de bactéries cohabitent, sans compter les virus et les champignons. Les microbes qui habitent l'homme ont ainsi fait la conquête d'un autre environnement. Les effets heureux de la sélection naturelle ont sans doute aussi apporté leur contribution à l'humanité en passant du parasitisme agressif à la symbiose. Hommes, animaux ou plantes abritent, depuis leur apparition sur terre, des virus, bactéries ou champignons qui leur préexistaient et dont ils assurent, de manière asymétrique, l'habitat, la nourriture, parfois la défense. Au fur et à mesure de l'évolution, l'inverse s'est pourtant produit. L'hôte exige la réciprocité. On passe alors à un état de mutualisme ou de symbiose, forme sans doute la plus aboutie de la co-évolution.

Les territoires et fonctions du microbiote digestif

La bouche héberge plus de 320 espèces différentes de bactéries commensales, réparties entre la salive, les lèvres, les joues, le palais, la langue, les dents et la gencive. Plusieurs millions de germes sont présents par millilitre de salive. Des espèces peuvent encore y être découvertes. La plus célèbre des bactéries qui prolifèrent dans l'œsophage et l'estomac est *Helicobacter pylori*, seule capable de survivre en milieu aussi acide, mais aussi de donner des ulcères. Si l'on poursuit l'étude des bactéries du tube digestif, dans la dernière partie de l'intestin grêle, l'iléon, vit une population plus importante de microbes, de l'ordre de 100x10⁶ bactéries par gramme de matière, qui fait de ces dernières la part essentielle de ce qu'on peut y trouver. La flore y est cependant assez mal définie car son examen nécessite des prélèvements par chirurgie ou intubation, mais sa diversité est proche de celle observée dans les selles. Dans le côlon, la diversité et le nombre des bactéries sont considérables, mille fois supérieurs à leur concentration dans l'iléon. La moitié de la matière qui constitue les selles correspond à des bactéries. Seules subsistent les anaérobies strictes. Ainsi les bactéries *Escherichia coli*, qui se sont adaptées à la vie sans oxygène, y prolifèrent.

Le microbiote est unique à chacun de nous, même s'il comporte une grande diversité (figure 1). Deux grands groupes bactériens dominent : les *firmicutes* et les *bactéroïdes*. Ces deux grandes populations correspondent à plus de 80 % des bactéries de notre intestin. Pourtant, elles divergent presque autant que le règne animal et végétal. Les *firmicutes* (*Firmus cutis*) représentent une espèce qui comprend des germes très courants et connus comme le staphylocoque ou le streptocoque. D'autres, comme le *Lactobacillus bulgaris* sont moins

connus. Les bactéroïdes représentent le groupe le plus important de bacilles à Gram négatif. Ils sont essentiellement anaérobies. Si plus de deux cent cinquante espèces ont ainsi été identifiées dans ces deux phylums majeurs, il existe de nombreuses autres bactéries dans la microflore. Elles appartiennent majoritairement à deux autres groupes : les *Actinobacteria* et les *Proteobacteria*, parmi lesquelles des bactéries réductrices de soufre. Mais on trouve aussi des archéobactéries.



Biodiversité et écologie microbienne (figure 1)

Les deux tiers des espèces intestinales dominantes qu'héberge chaque individu adulte lui sont totalement spécifiques. Le tiers restant étant plus ou moins partagé selon les individus. Bien entendu, cet équilibre dépend de l'alimentation, de la prise d'antibiotiques, de l'hygiène. Chez un même individu, les grands équilibres entre espèces varient cependant peu, malgré les éventuelles modifications de régime alimentaire. La flore intestinale reste difficile à étudier. Il faut en effet la prélever. Aussi se réfère-t-on plus facilement au microbiote fécal que cœcal, malgré les différences entre les deux. Il y a quelques années, l'analyse ne pouvait être fondée que sur les techniques de culture qui, selon leur composition, permettaient une sélection par genre ou espèce, ou au contraire leur prolifération en masse. Aux critères de forme phénotypique et de caractérisation du métabolisme bactérien sont venues s'adjoindre aujourd'hui les données de la génomique qui ont permis l'analyse simultanée de l'ensemble des populations microbiennes, la *métagénomique*.

Né stérile, de sa condition *in utero*, le nouveau-né se trouve propulsé dans un univers microbien riche et varié, celui de sa mère. De manière étonnante cependant, malgré l'extraordinaire diversité des microbes maternels, il est colonisé de façon rapide et massive par un microbiote relativement simple qui va se modifier par l'allaitement. D'autres éléments influencent encore l'implantation et la composition de la flore

intestinale : le mode d'accouchement, l'environnement, le type d'alimentation, l'âge à la naissance et l'antibiothérapie.

Le microbiote a deux grandes fonctions principales, capitales pour l'homme ; il permet la digestion de l'amidon et des sucres complexes des fibres alimentaires ; il joue un rôle dans l'activation, la différenciation et l'homéostasie du système immunitaire, lui permettant de tolérer les microbes commensaux et d'éliminer les pathogènes.

Le microbiote permet la digestion de l'amidon et des sucres complexes des fibres alimentaires

Une part importante de l'amidon se déverse dans le côlon sans avoir été préalablement transformé. Cette portion qu'on appelle « amidon résistant », sert à la prolifération des bactéries, qui transforment les aliments amidonnés et permettent leur absorption. Les fibres alimentaires se déversent dans le gros intestin où elles se trouvent confrontées à de très nombreuses enzymes bactériennes différentes, capables de détruire tous les sucres des grains, tubercules, rhizomes, fruits. Les bactéries ne s'attaquent cependant pas qu'aux sucres alimentaires, elles digèrent aussi le mucus. Sans bactéries, le mucus, qui est continuellement secrété et jusqu'à des quantités considérables, entraînerait une distension colique comme cela est observé chez les souris axéniques ou chez les hommes qui vivent sans germes. La dégradation par le microbiote des protéines présentes dans le côlon génère de nombreuses substances métaboliques potentiellement toxiques pour l'hôte. Elles sont dégradées en peptides, qui sont la principale source azotée du gros intestin. Cette hydrolyse est indispensable aux bactéries dont la prolifération requiert des hydrates de carbone et composés azotés. Si la structure, la solubilité, le temps de transit jouent dans cette décomposition, l'essentiel provient d'enzymes bactériennes, les protéases, actives dans la partie distale du côlon où l'acidité est la plus forte. Les peptides par eux-mêmes ont un rôle important sur la biodiversité du microbiote colique. Outre la production d'acides gras correspondant à la fermentation des acides aminés, l'un des principaux corps produits par cette transformation est l'ammoniaque. Absorbée par la muqueuse colique, l'ammoniaque est transportée vers le foie où elle est transformée en urée, puis éliminée dans les urines. La production est cependant faible et sans effet notable sur la santé dans les régimes alimentaires équilibrés. Les lipides qui parviennent dans le côlon sont très divers. Le microbiote peut également les utiliser ou les transformer. Certaines bactéries agissent sur le cholestérol en le transformant en un corps qui ne peut être absorbé et qui est éliminé dans les selles, jouant ainsi un rôle dans la régulation de son métabolisme. Une part importante des sels biliaires produits à partir du cholestérol parviennent également jusqu'au côlon où ils sont métabolisés par les bactéries. Les bactéries du microbiote sont, de plus, une source importante de vitamines, parmi lesquelles les vitamines K, B12, mais aussi B1, B2, B6, B9.

Les microbes commensaux ont une action majeure sur l'activation et la différenciation lymphoïde

Ils induisent un faible niveau d'activation du système immunitaire par une inflammation « physiologique » autorisant leur tolérance, tandis qu'un pathogène conduit à une réaction d'une tout autre ampleur. Les microorganismes établissent une continuité entre ces deux extrêmes : commensaux et pathogènes se différencient par leur capacité à moduler la réponse immunitaire de l'hôte. Mieux encore, les bactéries résidentes éduquent le système immunitaire, l'entraînent à lutter contre les germes délétères. La plupart des connaissances sur ce sujet proviennent des études comparatives entre les animaux axéniques dépourvus de microbiote et leurs congénères élevés dans les conditions classiques des animaleries de laboratoire. Les rongeurs maintenus en milieu stérile présentent une raréfaction des structures lymphoïdes enchâssées dans la muqueuse de la partie terminale de l'intestin grêle, les plaques de Peyer. La réponse immunitaire intestinale mobilise ces formations de lymphocytes B et T. Leur développement anormal s'accompagne d'un déficit de l'épithélium digestif en lymphocytes. La rate et les ganglions lymphatiques disséminés dans tout le corps présentent également des anomalies architecturales et des zones lymphocytaires atrophiées, immatures. L'absence de stimulation par les commensaux est donc à l'origine d'une atrophie des organes lymphatiques secondaires qui dépasse la sphère digestive, affecte l'ensemble des zones lymphoïdes et perturbe l'homéostasie immunitaire de l'organisme dans sa globalité, notamment du fait d'une carence en lymphocytes matures. En plus de leur quantité, le microbiote préserve l'équilibre qualitatif des cellules de

l'immunité. Certaines populations bactériennes favorisent la production de lymphocytes T dits Th17 qui ont un rôle important dans l'organisation de la réponse immune protectrice, tandis que d'autres bactéries stimulent les lymphocytes T régulateurs qui inhibent cette réponse. Les commensaux participent ainsi à l'équilibre entre tolérance et rejet, ils maintiennent le système immunitaire entre action et inhibition. Le microbiote n'a donc pas qu'une mission locale de maintien de l'équilibre entre les cellules immunes de l'intestin et les bactéries qui y prolifèrent. Il joue un rôle plus important pour l'homéostasie du système immunitaire.

Les menaces du microbiote

Le microbiote est lié à une série de pathologies, dont il peut représenter, au moins indirectement, des facteurs favorisants et ainsi de nouvelles cibles thérapeutiques.

Le microbiote tient aujourd'hui une bonne place parmi les éléments qui favorisent la surcharge pondérale. Car la flore intestinale est particulière chez les sujets obèses. Elle y est globalement moins diversifiée, avec une augmentation des firmicutes et une diminution des bactéroïdes. Si on examine attentivement le spectre des gènes microbiens par étude métagénomique, l'analyse du microbiote des patients obèses révèle certaines spécificités. Il se caractérise par une prévalence élevée de cinq populations de bactéries qui ne varient pas qu'en nombre. Ces bactéries ont des fonctions particulières capables d'induire diverses manifestations délétères pour l'organisme. La moindre diversité génétique des souches est associée à une résistance à l'insuline, qui peut conduire au diabète, à une anomalie des lipides et à un syndrome inflammatoire, que signent une série de biomarqueurs dosés dans le sang. D'autres éléments rattachent le microbiote à l'obésité. Ainsi le transfert de flore intestinale de souris obèses à leurs congénères non obèses induit une prise de poids importante chez les souris nouvellement colonisées.

Le microbiote semble jouer également un rôle dans les cancers coliques. On constate en effet une modification importante des populations de bactéries dans les selles des patients cancéreux : augmentation des anaérobies, notamment du groupe des bactéroïdes, avec production de toxines inflammatoires et, parallèlement, diminution du nombre des firmicutes. Ces modifications ne se retrouvent pas que dans les selles, elles existent aussi au contact de la tumeur, où les germes anaérobies prolifèrent. Elles s'accompagnent d'une diminution de la production de butyrate, métabolite d'importance qui représente le principal substrat énergétique de l'épithélium intestinal et qui a, de plus, un effet trophique sur le biofilm bactérien. En supprimant le premier biofilm de bactéries commensales et protectrices, on laisse la place à des microorganismes qui, insuffisamment contrôlés par la réponse immunitaire, suscitent une multiplication désordonnée des cellules intestinales jusqu'à les rendre cancéreuses. Ce mécanisme, à la fois simple et complexe, peut être résumé et reproduit dans des modèles de souris. Il suffit d'introduire une modification du biotope pour induire des cassures chromosomiques dans les cellules intestinales et passer d'un stade purement inflammatoire, une altération bénigne, à la genèse du cancer.

Il est depuis longtemps admis qu'il existe un axe cerveau – intestin. Le cerveau influence les capacités motrices, sensibles et sécrétoires dans l'intestin. Nous devons au cerveau le péristaltisme intestinal qui assure la progression des aliments, mais aussi du microbiote par la motilité qu'il instille à travers deux cents millions de neurones, soit mille fois moins que le cerveau lui-même mais autant que le cortex d'un chien ou d'un chat. Quatre-vingt quinze pour cent de la sérotonine, un des médiateurs du système nerveux qui participe à la gestion de nos émotions, est sécrétée par l'intestin. Les sécrétions bactériennes peuvent influencer le cerveau en produisant des neurotransmetteurs. Le nerf vague transmet directement les informations des viscères à l'hypothalamus, structure profonde du cerveau essentielle dans les comportements émotionnels, et à l'amygdale, une zone cérébrale qui coordonne des activités végétatives et sensibles. Tous ces éléments donnent ainsi du poids à une série d'expériences qui, depuis quelques années, relie le microbiote au comportement. Ainsi, des souris qui naissent par césarienne et ne possèdent pas les microbes qui vivent normalement dans le vagin ou le rectum maternel, semblent plus anxieuses que leurs congénères nées par voie basse. De meilleures preuves viennent de la transplantation fécale croisée de rats ou de souris d'humeurs différentes. Deux souches de souris qui possèdent des habitudes comportementales

distinctes peuvent échanger celles-ci par transplantation de leur microbiote. Des souris timides et anxieuses qui réagissent fortement au stress deviennent de véritables exploratrices, et vice versa. Le microbiote est également mis en cause chez des enfants présentant des douleurs abdominales périodiques ou encore dans l'autisme.

Un certain nombre de travaux relie le microbiote à l'apparition de maladies allergiques, auto-immunes ou inflammatoires à partir d'une théorie, la théorie hygiéniste, qui stipule que l'excès d'hygiène et d'antibiotiques a favorisé leur essor. Cette hypothèse hygiéniste est née d'observations montrant que dans les familles nombreuses, rhumes des foies et eczémas frappaient plus souvent les aînés, moins exposés que leurs cadets aux infections et au défaut-d'hygiène. Ceci suggérerait que l'exposition en bas âge aux microbes était nécessaire à l'éducation du système immunitaire. Cette idée fut confortée par le fait que les enfants de milieux ruraux, au contact avec une grande variété de microbes, sont souvent moins à risque de devenir asthmatiques et allergiques. Or les quatre ou cinq dernières décennies ont été marquées, dans les pays qui ont adopté des normes exigeantes d'hygiène, par une diminution considérable des maladies infectieuses telles que l'hépatite, la tuberculose, la rougeole ou le rhumatisme streptococcique. Simultanément, on a assisté à une augmentation spectaculaire des affections de nature allergique ou dysimmunitaire, telles que les maladies inflammatoires du côlon – parmi lesquelles la maladie de Crohn –, le diabète insulino-dépendant de type 1 ou la sclérose en plaques. La fréquence de ces maladies suit un gradient décroissant en partant des pays du Nord vers ceux du Sud.

Agir contre les effets délétères du microbiote

Probiotiques, prébiotiques, xénobiotiques (substances produites par les bactéries), transplantations fécales, sont autant de moyens pour modifier notre microbiote et ainsi potentiellement agir sur ces menaces.

Il existe plusieurs types de *probiotiques* qui se distinguent et se concurrencent par leurs bienfaits sur la santé et, plus spécialement, leurs performances intestinales. Identifiés par genres, espèces, capacités d'adhésion, les bactéries et levures des probiotiques correspondent à plusieurs catégories de microbes. Les bacilles lactiques regroupent aujourd'hui plus de cinquante espèces de lactobacilles. De multiples résultats démontrent que les probiotiques peuvent gagner l'intestin, survivre et se développer, même à titre transitoire, et accroître ainsi la diversité du microbiote. Mais il faut admettre que leur impact sur la santé est encore faible si on le compare à celui de l'alimentation ou des antibiotiques. La part de l'environnement, de la nourriture ou de la diète sur l'effet observé reste difficile à quantifier. Une des questions essentielles, celle qui résume toutes les autres, est de savoir déterminer si les probiotiques ont un impact sur la santé de l'homme, et pas seulement sur l'écologie du microbiote. Cette preuve n'a pas encore été apportée, particulièrement au regard de la longue liste des maladies qu'une dysbiose du microbiote est supposée entraîner.

Les *prébiotiques* réduisent le nombre de pathogènes, une qualité attestée par l'incidence diminuée des diarrhées infectieuses et l'utilisation moindre des antibiotiques. Il reste à en comprendre le mécanisme, qu'il s'agisse d'une redistribution de la colonisation des pathogènes par modification du biofilm, ou d'une stimulation des réponses innées et adaptatives du système immunitaire par les bactéries commensales.

Les *xénobiotiques* agissent sur la diversité de notre microbiote par action directe des antibiotiques sur la flore microbienne, qu'ils modifient ou détruisent selon les cas. Ici encore, la métagénomique permet d'appréhender ces effets, comme cela a été étudié pour certains antibiotiques de la famille des fluoroquinolones. On observe, trois à quatre jours après la prise du médicament, un effet important et rapide sur le microbiote intestinal, avec perte de diversité bactérienne et redistribution des communautés microbiennes. Qu'ils soient à large spectre ou non, les antibiotiques déséquilibrent notre flore, et à travers ce phénomène, ont un impact indirect sur de nombreuses maladies, notamment sur l'obésité. À cet égard, la perturbation de la flore intestinale par des antibiotiques pris dans les premières semaines de la vie est très certainement à éviter.

Les premières publications de l'utilisation de la *transplantation fécale* chez l'homme datent de 1958. Si ce traitement fécal a pour principale indication l'infection bactérienne à *Clostridium difficile*, les relations de

plus en plus évidentes entre les anomalies du microbiote, la perte de sa biodiversité, le déséquilibre de ses fonctions, et nombre de pathologies, plaident en faveur de son utilisation dans d'autres maladies. L'avenir dira si le syndrome du côlon irritable, les maladies inflammatoires de l'intestin, les allergies, l'obésité, l'autisme ou l'anorexie mentale, tout autant que le diabète de type 1 ou d'autres affections auto-immunes, pourront bénéficier de cette modalité d'utilisation du microbiote humain, qui viendra alors s'ajouter à la panoplie des thérapeutiques déjà existantes.

Conclusions

L'étude du microbiote ouvre un nouveau paradigme en microbiologie, qui devrait intéresser toutes les sciences de la médecine et de la biologie, favoriser une approche pluridisciplinaire et associer la recherche académique et industrielle à son étude et à ses relations avec de nombreuses pathologies dites non transmissibles. C'est là un nouveau défi pour la recherche médicale reliant l'étude de l'écologie microbienne à une nouvelle approche environnementale, celle du corps humain.

Bibliographie

1. Debré P., 2014, *L'homme microbiotique*, Odile Jacob éd.
2. Debré P., 2020, *Les révolutions de la biologie et le comportement humain*, Odile Jacob éd.

LE GLYPHOSATE : « JE T'AIME MOI NON PLUS »

Agnès JACQUESY* et Claude MONNERET**

*Directrice de recherche honoraire au CNRS

**Directeur de recherche émérite au CNRS,

Président honoraire de l'Académie nationale de Pharmacie

Cet herbicide, massivement utilisé dans le monde, facile et peu coûteux à synthétiser, est depuis quelques décennies dans le domaine public. Quelques 80 sociétés en fabriquent aujourd'hui dans le Monde ; en France, on en utilise environ 9 000 tonnes par an, la forme la plus connue étant le « *Round up* ». Il est interdit actuellement dans les parcs et jardins publics et, en principe, interdit de vente aux particuliers, le plus gros utilisateur étant la SNCF. Le glyphosate est depuis quelques années au cœur d'une controverse scientifique, où chaque mot a son importance, d'autant que les différentes agences sanitaires chargées d'évaluer son risque pour la santé humaine, le jugent limité, soulignant à ce propos la différence entre l'utilisateur « du dimanche » et l'agriculteur [1].

En 2015, le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC), une agence de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), a classé le glyphosate comme « *cancérogène probable* » alors que les autorités européennes de sécurité des aliments (EFSA), l'agence américaine de protection de l'environnement (EPA) et l'organisation des Nations unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO), l'avaient classé comme non carcinogène chez l'homme. Une application différente des lignes directrices de l'OCDE a été invoquée pour expliquer les divergences entre l'avis du CIRC et celui des agences.

En tout état de cause, le jugement du CIRC n'a pas de valeur réglementaire, d'autant que les études scientifiques qui ont suivi sont plus circonspectes. Plusieurs études sérieuses ont néanmoins pointé de possibles risques pour les agriculteurs qui utilisent des produits à base de glyphosate. Enfin, outre la santé des personnes, son usage massif dans le monde pose également des problèmes environnementaux par sa rémanence dans les sols, mais aussi à cause de son impact sur les insectes, dont les pollinisateurs et donc sur la biodiversité. On peut aussi, par exemple, s'interroger sur son relargage dans l'environnement en fonction de la nature des sols (argileux par exemple) ou suite à des ruissellements, inondations...

Alors, le glyphosate, vrai poison ou faux sujet ? Avant d'en décider, il faut tenir compte de la forme pure ou commercialisée (c'est à dire avec des additifs favorisant son absorption) mais aussi du contexte d'exposition. Ce n'est, par exemple, pas la même chose d'étudier les effets de cet herbicide sur des agriculteurs qui en pulvérisent régulièrement ou sur des consommateurs qui y sont exposé, à faibles doses, via l'alimentation. Ainsi, les agences sanitaires ont réévalué le pesticide après la publication du CIRC en 2015 pour adapter, si nécessaire, les réglementations en vigueur. La majorité de ces rapports ont estimé que les risques posés par le glyphosate pour l'espèce humaine sont limités. C'est notamment le cas de l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA). Sur la base de son évaluation, cette dernière a fixé des seuils d'exposition au glyphosate qu'elle juge tolérables. Ainsi sur proposition de l'EFSA, la Commission européenne a effectivement relevé la DJA de glyphosate de 0,3 à 0,5 mg/kg masse corporelle/jour. Les niveaux d'exposition au glyphosate constatés via l'alimentation sont largement inférieurs à ces seuils.

Le fait de retrouver du glyphosate dans les urines de la population est une preuve de son omniprésence, pas une indication sur le risque encouru par les personnes testées. Certainement plus sujets à risque sont les agriculteurs. Une étude épidémiologique récente [2], avec toutes les difficultés d'une telle étude, a conclu que ceux-ci, comme les autres travailleurs les plus exposés au glyphosate, auraient un risque accru de développer un lymphome non Hodgkinien. Enfin, et ce peut-être là un effet plus incideux du glyphosate, celui-ci induirait des effets épigénétiques transgénérationnels [3] qui ne sont pas sans rappeler l'histoire du distillène. Ce dernier point mérite, sans nul doute, d'être approfondi.

Quoi qu'il en soit, la décision de prolonger l'autorisation du glyphosate pour 5 ans a été prise le 29 novembre 2017, soit jusqu'à fin 2022, par la majorité des pays européens malgré l'opposition de la France. Depuis le 1er janvier 2019, le glyphosate et autres pesticides de synthèse sont interdits en France aux particuliers, à la vente comme à l'utilisation. En revanche, les agriculteurs y ont encore accès. De son côté, l'Allemagne va bannir le glyphosate en 2023, même si l'UE prolonge son autorisation.

Bibliographie sommaire

- [1] Jacquesy RA & Monneret C (2018) Glyphosate, je t'aime moi non plus. *Actualité chimique*, 425, 9-11 (et référence citées).
- [2] Zhang L, Rana I, *et al.* (2019) Exposure to glyphosate-based herbicides and risk for non-Hodgkin lymphoma: a meta analysis and supporting evidence. *Mutat. Res.* 781,186.
- [3] Kubsad D, Nilsson EE, King SE *et al.* (2019) Assessment of glyphosate induced epigenetic transgenerational inheritance of pathologies and sperm epimutations: Generational toxicology. *Nature Scientific Rep.* 9, 6372.

2019 : ANNÉE MONDIALE DU TABLEAU PÉRIODIQUE DES ÉLÉMENTS SELON L'UNESCO

Jean-Pascal DUCHEMIN

Ingénieur chimiste, docteur d'État, ex-responsable de départements chez Thomson-CSF/Thales
Administrateur de la SEIN, de l'AFAS et des ARE

L'année 2019 avait été proposée par l'Assemblée générale des Nations Unies et approuvée par la conférence générale de l'UNESCO comme « Année internationale du Tableau périodique des éléments », le Tableau périodique étant l'outil qui permet aux scientifiques du monde entier de prédire et d'expliquer les propriétés de la matière visible sur terre et dans tout l'univers.

L'histoire moderne de la connaissance des éléments chimiques et de leur classement selon leurs propriétés dans un tableau périodique a commencé voici 250 ans avec Lavoisier et ses contemporains du siècle des lumières qui voulaient « éclairer » le monde par la raison et la science. L'étude se poursuit encore en ce début de XXI^{ème} siècle, notamment par la compréhension de l'origine des noyaux atomiques et la synthèse de noyaux lourds et instable, la dernière grande étape de cette « saga ».

La longue histoire du tableau périodique peut se classer en deux grandes parties. La première étape est celle des chimistes qui rangent les éléments en fonction de leur masse atomique croissante et de leurs ressemblances chimiques. Ce parcours marque un succès en 1869 avec la classification proposée par Mendeleïev et voit son plein accomplissement après la découverte des gaz inertes à la fin du XIX^{ème} siècle. La seconde étape, qui chevauche la première sur une ou deux décennies, débute sérieusement au début du XX^{ème} siècle avec la découverte de la structure de l'atome : électron, protons... et l'apparition de la physique quantique ; elle conduit à une classification basée sur le numéro atomique c'est-à-dire sur le nombre de protons.

Antoine Lavoisier (1743-1794) avait hérité d'une charge de fermier général : il était donc collecteur d'impôt ; par ailleurs, il était en charge pour le gouvernement des poudres et salpêtres. Avec son épouse et collaboratrice, Anne-Marie Pierrette, il avait construit un laboratoire dans les combles de leur logement de fonction. Lavoisier disposait des meilleures balances de son époque, lui permettant de mesurer fidèlement les entrants et sortants solides, liquides ou gazeux de toute réaction chimique. Bien qu'il ne semble pas avoir prononcé cette phrase, toute son œuvre pourrait se résumer par l'expression : « en chimie, rien ne se perd, rien ne se crée, tout se transforme ». Il a démontré le non-fondé de la théorie du phlogistique. À partir de ses travaux, les chimistes mesurèrent les proportions qui entraient en réaction et comparèrent les éléments qu'ils connaissaient en fonction de leur masse atomique. Rapidement, on a compris que le plus léger de tous les éléments connus était l'hydrogène et sa masse fut prise égale à un gramme, par définition. John Dalton (1766-1840) proposa aussi, dès 1808, sa théorie atomique qui mit plus d'un siècle avant d'être admise définitivement. Pendant ce temps, Volta inventa la pile électrique, on découvrit l'électrolyse et on isola, grâce à celle-ci, de nouveaux éléments. En 1808, Humphry Davy révéla des propriétés communes à la triade d'éléments calcium, strontium, baryum, puis, quelques années plus tard, à une autre, lithium, sodium et potassium ; en 1850, une vingtaine de triades étaient identifiées. Pendant presque un siècle les « proportionnistes », ceux qui défendaient le fait que les éléments se combinent simplement selon des proportions bien définies, et les atomistes, ceux qui, comme John Dalton, justifient ces proportions par l'existence des atomes qui se lient selon des règles particulières, s'affrontèrent. Ce ne fut qu'au congrès de Karlsruhe (1860), considéré comme le premier congrès international scientifique, que les deux points de vue apparurent identiques aux plus jeunes. À ce congrès, on reconnut que les gaz hydrogène, oxygène, azote, fluor, chlore, iode se présentaient sous une forme diatomique, on admit aussi l'existence des valences. Jean-Baptiste Dumas ajouta un quatrième élément à certaines triades qui devinrent des tétrades, telles celles du fluor, chlore, brome et iode ou magnésium, calcium, strontium et baryum. Fort de ces nouvelles contestations, Dimitri Mendeleïev recalcula ou remesura les masses atomiques d'un grand nombre d'éléments et après un effort intense qui dura presque une décennie il proposa une classification périodique de la soixantaine d'éléments connus à l'époque. Des manques apparaissaient dans ce tableau, Mendeleïev en prédit les masses atomiques et les propriétés. Ces manques furent comblés par la découverte du gallium, du germanium et du scandium quelques années plus tard, ce qui fit la renommée de ce chimiste. En 1869, les gaz rares n'étaient pas connus, on ne savait donc pas où interrompre une ligne ; dans le tableau de Mendeleïev, les alcalins suivent les halogènes. Ce n'est qu'à la découverte de ces éléments inertes, au tout début du XX^{ème} siècle, par William Ramsay, que le tableau périodique des chimistes prit la forme que l'on lui connaît aujourd'hui.

À partir de la découverte de l'électron par J.J. Thomson, au tournant des XIX^{ème} et XX^{ème} siècles, il a fallu moins d'un demi-siècle aux physiciens pour justifier par la mécanique quantique les acquis expérimentaux des chimistes. E. Rutherford montre en 1911 que les charges positives qui rassemblent la masse d'un atome

occupent un très petit volume : l'atome est constitué en apparence de « vide ». À partir de ces observations, Bohr élabore un modèle planétaire de l'atome, mais il ne doit autoriser que certains niveaux d'énergie pour rendre compte des raies d'absorption de l'hydrogène. H. Moseley montre, avant le conflit 1914-1918 où il trouvera la mort, que la fréquence des rayons X émis par une cible métallique est proportionnelle au carré de son nombre de protons, il met ainsi en évidence le numéro atomique.

Malgré de rapides succès avec l'atome d'hydrogène, le modèle Bohr conduit à une impasse et c'est après la découverte de la dualité onde-électron par L. de Broglie qu'E. Schrödinger propose sa célèbre équation dans laquelle la fonction d'onde est telle que le carré de son module représente la probabilité de rencontrer un électron dans le volume considéré. La résolution de cette équation nécessite l'introduction de quatre nombres dits nombres quantiques : n (nombre quantique principal, entier positif non nul) ; l (nombre quantique secondaire, entier positif ou nul pouvant prendre toutes les valeurs jusqu'à $n-1$) ; m (nombre quantique magnétique, négatif, nul ou positif, pouvant prendre toutes les valeurs de $-m$ à $+m$) et s (nombre quantique de spin, $+\frac{1}{2}$ ou $-\frac{1}{2}$). La nouvelle physique, appelée, « physique quantique », montre par ailleurs que la couche extérieure d'un atome ne peut dépasser huit électrons et qu'après remplissage complet, cette couche contient $2n^2$ électrons. Le remplissage complet se fait par retour en arrière d'une unité du nombre n pour chacune des séries des métaux de transition et de deux unités pour les séries des lanthanides (terres rares) et les actinides.

Tableau périodique des éléments

Légende de l'élément Fer (Fe) :

- états d'oxydation (autres les plus courants en gras)
- 1^{re} énergie d'ionisation (en kJ/mol)
- électronégativité (Pauling)
- configuration électronique
- électrons par niveau d'énergie
- nom de l'élément (gaz, liquide ou solide à 0°C et 101,3 kPa)
- numéro atomique
- symbole chimique
- masse atomique relative (ou celle de l'isotope le plus stable) [C.I.W.A. Atomic Weights 2013 - rev. 2015]

Légende de classification :

- Métaux : Alcalins, Alcalino-terreux, Lanthanides, Actinides, Métaux de transition, Métaux pauvres, Métalloïdes
- Non métaux : Autres non-métaux, Halogènes, Gaz nobles
- Non classés
- Origine : primordial, désintégration d'autres éléments, synthétique

Ainsi, à la fin des années quarante du siècle dernier, le tableau périodique des éléments avait la configuration que l'on lui connaît maintenant : les propriétés des éléments trouvaient leur justification par leurs structures électroniques qui, elles-mêmes, ne dépendent que de leur numéro atomique. C'est ce travail considérable, sur plus de deux siècles - dans lequel des milliers de femmes et d'hommes du monde entier ont apporté leur contribution par la découverte de nouveaux éléments, la découverte de nouvelles propriétés des éléments connus, l'élaboration d'hypothèses, la formulation d'interprétations, de synthèses... - qui a fait de ce tableau, un chef d'œuvre, symbole de ce que l'Humanité peut accomplir de mieux quand elle œuvre collectivement à la recherche de la Vérité scientifique.

SEIN, Hôtel de l'Industrie, place Saint-Germain-des-Prés, Paris 6^{ème}

CYCLE DE CONFÉRENCES SUR L'INTELLIGENCE ARTIFICIELLE (IA)

Co-organisées par la SEIN en partenariat avec ADELI, AFAS, MURS et CHERCHEURS TOUJOURS

SEIN : Société d'Encouragement pour l'Industrie Nationale

ADELI : Explorateurs des espaces numériques (ex-Association pour le Développement de la Logique Informatique)

AFAS : Association Française pour l'Avancement des Sciences

MURS : Mouvement Universel de la Responsabilité Scientifique

Jeudi 3 octobre 2019

OUVERTURE DU CYCLE IA-INTELLIGENCE AUGMENTÉE, JUSQU'OU ?

Modérateur : Thierry LABOUREAU, président du Comité des Arts Physiques de la SEIN

INTRODUCTION

Jean-Gabriel GANASCIA

Professeur à l'Université Paris 6, Membre de l'Institut Universitaire de France

Président du comité d'éthique du CNRS (COMETS)

L'intelligence artificielle (IA) est une discipline scientifique née en 1956 aux États-Unis. Plus de 63 ans d'existence ! Sans doute, n'était-ce plus la prime jeunesse. Pourtant, de nos jours, on médiatise à l'extrême cette vieille dame et personne ne songe à la mettre à la retraite... Peut-être est-ce là ce qui interroge ? À moins que l'on s'inquiète de la rivalité entre intelligence artificielle et intelligence humaine ou que l'on craigne le chômage et la perte de responsabilité qui résulteraient de la prééminence des machines, ou encore que l'on redoute le coût énergétique associé à leur utilisation.

On se rassurera à bon compte en se disant que, quand bien même un ordinateur nous surpasserait, sa compétence demeure étroite, limitée à un domaine de la connaissance et à une tâche spécifique. Mais, en sommes-nous bien certain ? Déjà des machines qui apprennent en savent plus que nous sur certains sujets. Jusqu'ou cela peut-il aller ? Sans compter que l'Homme n'est peut-être que machine. Dans cette éventualité, les machines fabriquées seront-elles en mesure de reproduire cette machine naturelle que nous sommes ? Et, qui sait, peut-être acquerront-elles une conscience ? Voire, accueilleront-elles nos propres consciences et ce faisant nous ouvriront-elles les portes de l'immortalité ? Telles sont les questions que des philosophes comme Descartes, Leibniz ou Pascal posent depuis plusieurs centaines d'années et auxquelles les chantres du transhumanisme prétendent apporter une réponse. Les sciences et les technologies modernes permettent-elles vraiment d'en savoir plus aujourd'hui qu'hier et de fonder des arguments solides en faveur des différentes thèses en présence ? Et quelles responsabilités en découlent ? C'est ce que nous essayerons d'expliquer au cours de cette conférence d'ouverture du cycle sur l'IA, en illustrant notre propos avec des exemples concrets d'applications pratiques et contemporaines de l'IA.

OÙ VA L'INTELLIGENCE ARTIFICIELLE ?

Jean-Gabriel GANASCIA

Résumé d'après les notes de Marie-Françoise Merck, co-organisatrice au nom de Chercheurs Toujours

C'est par une image de l'Odyssée de l'Espace que J.-G. Ganascia commence son exposé, celle d'un astronaute se déplaçant dans un salon du 18^{ème} siècle, pour s'interroger sur une question essentielle :

l'intelligence artificielle est-elle la poursuite du projet des modernes ou va-t-on vers autre chose, au delà de la modernité ? C'est à cette question qu'il s'efforcera de répondre au cours des trois parties de sa conférence.

L'histoire de l'intelligence artificielle

Le concept d'intelligence artificielle (IA) date de très loin. Déjà, certains philosophes des 17-18^{ème} siècles s'interrogeaient sur la possibilité de mathématiser la logique car pour eux, penser, ou « toute notation qui représente le raisonnement, même si elle n'a aucun rapport avec les nombres », n'était que calcul (Leibniz). Puis dans la première moitié du 19^{ème} siècle, Ada Lovelace-Byron, mathématicienne et fille du poète, conçoit les premiers programmes pour une machine-ordinateur imaginée par l'économiste anglais Charles Babbage. Une machine virtuelle, jamais réalisée, car la fabriquer à l'époque aurait été trop complexe et coûteux. Un siècle plus tard, en 1948 et 1950, Alan Turing écrit deux articles sur ce qu'est « penser » pour une machine qu'il prévoit capable d'apprendre et acquérir elle-même des connaissances.

Mais la véritable naissance de l'Intelligence Artificielle se situe en 1955 à Dartmouth (USA) avec deux jeunes mathématiciens universitaires, John McCarthy et Marvin L. Minsky, qui décident d'en faire une nouvelle discipline scientifique (cf. plaque commémorative). Faisant suite à la construction du premier ordinateur électronique en 1946, leur idée était d'utiliser cette machine pour mieux comprendre, de manière analytique, ce qu'est l'intelligence. Un ensemble de fonctions qu'ils se proposaient de décomposer en ses différents éléments, de façon si précise qu'une machine puisse les simuler. Ces fonctions de base étaient réparties en cinq catégories :

- la perception des informations se fait à l'aide des capteurs, organes des sens de la machine ;
- l'acquisition des données, leur mise en mémoire, servent à l'apprentissage ;
- l'exploitation des nouvelles connaissances permet la modélisation du raisonnement, le calcul des représentations ;
- tous ces acquis ouvrent aux échanges entre agents artificiels ou entre l'agent artificiel et l'homme ;
- la décision pour l'exécution, l'action.

L'IA a permis l'émergence des sciences cognitives et le développement très rapide de nombreuses applications dans tous les domaines, jusqu'à transformer notre quotidien et la société. Les exemples ne manquent pas : le web et l'hypertexte, dérivant du couplage d'un réseau de télécommunication et d'un modèle de mémoire, les robots, les véhicules autonomes, la biométrie, la reconnaissance vocale, etc. Il serait difficile d'établir où l'IA n'intervient pas aujourd'hui !

Mythes, peurs et limites de l'IA

Dans cette deuxième partie J.-G. Ganascia nous a présenté de quelle manière l'IA pouvait faire ressurgir des peurs anciennes et être ressentie comme une menace.

Bien qu'initialement il s'agissait d'utiliser des machines pour mieux comprendre les fonctions de l'intelligence et développer les sciences cognitives, la première crainte du public s'est portée sur l'éventualité de créer un double artificiel de l'homme. Ainsi ? des machines meilleures que l'homme pourraient devenir incontrôlables et se retourner contre lui. Ces craintes rejoignent les légendes anciennes et leurs malédictions. Telle la belle statue de Pygmalion qui prend vie, le Golem qui se retourne contre son créateur, l'andréide ou la femme parfaite de Villiers de L'Isle Adam, etc. Les hommes-machines, les robots, font plus peur que la robotique elle-même. À noter ces surprenants robots, de véritables « doubles » de l'homme imaginés au Japon, qui n'étaient en fait qu'une belle supercherie de machines télécommandées, certes extrêmement sophistiquées, mais sans aucune autonomie ni super puissance.

La 2^{ème} menace serait la disparition du travail. Une crainte qui s'était déjà manifestée à l'aube de la révolution industrielle. Mais un métier est lié à plusieurs tâches. Si certaines ont été très vite, et sont toujours améliorées par l'informatique et la robotique, d'autres ne le peuvent pas. De sorte que nous assistons à la mutation de multiples métiers. Des emplois ont disparu mais de nouveaux apparaissent.

La 3^{ème} source d'angoisse concerne les robots-soldats. Dans les faits, aucun militaire ne souhaite que les armes puissent devenir autonomes, capables de décider de leur cible. Cependant cette crainte a été jusqu'à amener le parlement européen à recommander qu'il n'y ait aucun financement IA dans les systèmes de défense.

En dernière menace ressentie par certains est le nouveau mythe de la singularité technologique : terminologie utilisée pour désigner le passage critique où l'intelligence-machine va devenir supérieure à celle de l'homme. Nous arrivons au moment où les puissances de calcul et les capacités d'apprentissage augmentent et où les machines sont de plus en plus perfectionnées, perfectibles. Elles vont devenir plus puissantes et intelligentes que nous. Les mythes anciens sont de retour.

Dans ses livres « Sapiens » et « Homo Deus », Yuval Noah Harari décrit l'histoire de l'humanité en trois étapes. D'abord celle de la religion dans laquelle l'homme est sous la dépendance de Dieu. Vient ensuite celle de l'humanisme où l'homme est autonome et responsable de lui-même. Enfin la dernière étape, la nôtre, est celle des machines et des données (le dataïsme : les données sont au cœur de la prise de décision). D'après lui, il n'y a pas de limites possibles à l'apprentissage des machines qui vont pouvoir prévoir et décider mieux que nous. Ce qui serait en quelque sorte la fin de l'humanité. Stéphane Hawkins parlait également de l'IA comme d'un réel danger existentiel pour l'humanité.

A contrario, les adeptes du transhumanisme pensent pouvoir augmenter les capacités humaines, par exemple, au moyen d'implants cérébraux. Ainsi, Google envisagerait d'hybrider l'homme à la machine par le téléchargement de son esprit dans la machine. Il deviendrait un être virtuel réincarné dans un robot.

Mais pour J.-G. Ganascia, ces rêves et ces peurs vont très au delà des limites possibles que pourra atteindre l'apprentissage machine et relèvent de la pure science-fiction.

Questions éthiques

Ces fausses peurs engendrées par nos fantasmes ne doivent pas occulter les vrais dangers menaçant l'avenir de notre société.

Aujourd'hui, le développement de l'IA repose en majorité sur la gestion d'innombrables données. Des données souvent personnelles sur notre identité, notre comportement, prises à notre insu et souvent utilisables dans un contexte économique. Les capteurs de moins en moins chers et de plus en plus performants permettent la connexion de tout ce qui nous entoure. Une véritable ré-ingénierie des objets de notre quotidien facilite en contrepoint l'alimentation des bases de données et d'information. Demain les sociétés d'assurance pourront nous proposer des contrats sur risques personnalisés, faisant disparaître la notion de mutualisation.

La société se transforme avec de nouvelles vulnérabilités, l'exploitation des données à partir des réseaux sociaux, les manipulations de l'information, et beaucoup de pertes de confiance amenant à une refonte du tissu social. Ces questions concrètes de grande actualité ne doivent pas être confondues avec ce qui relève de l'imaginaire et du mythe.

Pour J.-G. Ganascia, la singularité technologique et toutes les fables autour de l'IA seraient comme une sorte d'« opium du peuple », une nouvelle religion dont la fonction serait de masquer les vrais dangers liés aux questions d'éthique soulevées aujourd'hui par l'IA.

Bibliographie

- *Ce matin, maman a été téléchargée*, de Gabriel Naëj (alias J.-G. Ganascia), Éditions Buchet Chastel, 2019.
- *Le mythe de la Singularité : faut-il craindre l'intelligence artificielle ?*, Éditions du Seuil, Collection Sciences Ouvertes, 2017.
- *L'intelligence artificielle : vers une domination programmée ?*, Éditions du Cavalier Bleu, 2017.
- *Le temps des robots est-il venu ? Découvrez comment ils transforment déjà notre quotidien* » (avec J. Braly), Éditions Quae, 2017.

VERS UN DÉPLOIEMENT INDUSTRIEL DE L'INTELLIGENCE ARTIFICIELLE

Juliette MATTIOLI

Senior Expert en Intelligence Artificielle, Thales
Membre de délégations françaises officielles pour l'IA (G7)
juliette.mattioli@thalesgroup.com

Un peu d'histoire

L'intelligence artificielle est un champ extraordinairement vaste, mais difficile à définir. Cette expression « Intelligence Artificielle » fut adoptée au Congrès de Dartmouth en 1956 pour désigner le domaine de recherche qui s'ouvrait alors (Figure 1).

La définition la plus simple de l'IA est celle que donne la mission Villani*.

« Une intelligence artificielle est un programme informatique visant à effectuer, au moins aussi bien que des humains, des tâches nécessitant un certain niveau d'intelligence. »

Grâce aux progrès considérables de la microélectronique, à la puissance de calcul et à l'accès à des quantités massives de données, l'IA vit aujourd'hui un renouveau. Cette discipline est redevenue visible ces dernières années sous la double impulsion de résultats très médiatisés – depuis la victoire de Deep Blue sur Gary Kasparov aux échecs en 1997 à celle de Alpha Go sur le grand maître Lee Seedol au jeu de Go en 2016, en passant par la victoire de Watson à Jeopardy en 2011 ou la victoire de Psibernetix en simulation de combats aériens contre les meilleurs pilotes américains en 2016 – et d'avancées significatives sur des problèmes jugés difficiles comme la reconnaissance d'image, la reconnaissance de la parole, la traduction automatique ou l'analyse prédictive à partir de données massives.

Ces dernières années, l'IA connexionniste via les techniques d'apprentissage (*machine learning*) et les réseaux de neurones est à l'honneur, relayant l'IA symbolique au second plan.



Figure 1 : Un bref historique de l'intelligence artificielle ; les deux approches : IA connexionniste et IA symbolique

Revenons cependant, à la définition originelle de l'IA : « ensemble de théories et techniques permettant à un système artificiel de simuler l'intelligence ». On parle de capacités cognitives telles que percevoir, apprendre, raisonner, décider, dialoguer et agir. Dans ce cadre, l'IA connexionniste repose sur l'idée que le monde est

* Villani, C. et coll. (2018) « Donner un sens à l'intelligence artificielle : pour une stratégie nationale et européenne », téléchargeable sur <http://aiforhumanity.fr>

compositionnel et cherche donc, en s'inspirant du modèle du cerveau humain, à retrouver ce monde à partir d'exemples d'informations. Elle est bien adaptée à la perception mais peu ou pas à la résolution de problèmes complexes.

L'IA symbolique, comme le définit Nicholas Asher, chercheur CNRS, basé à l'Institut de recherche en informatique de Toulouse (IRIT) et directeur scientifique du projet ANITI, « utilise le raisonnement formel et la logique ; c'est une approche cartésienne de l'intelligence, où les connaissances sont encodées à partir d'axiomes desquels on déduit des conséquences. La prédiction doit être juste même si l'on ne dispose pas de données exhaustives ». L'IA symbolique quant à elle reste pertinente pour la résolution de problème complexe comme la décision sous contraintes dans un contexte d'incertitude.

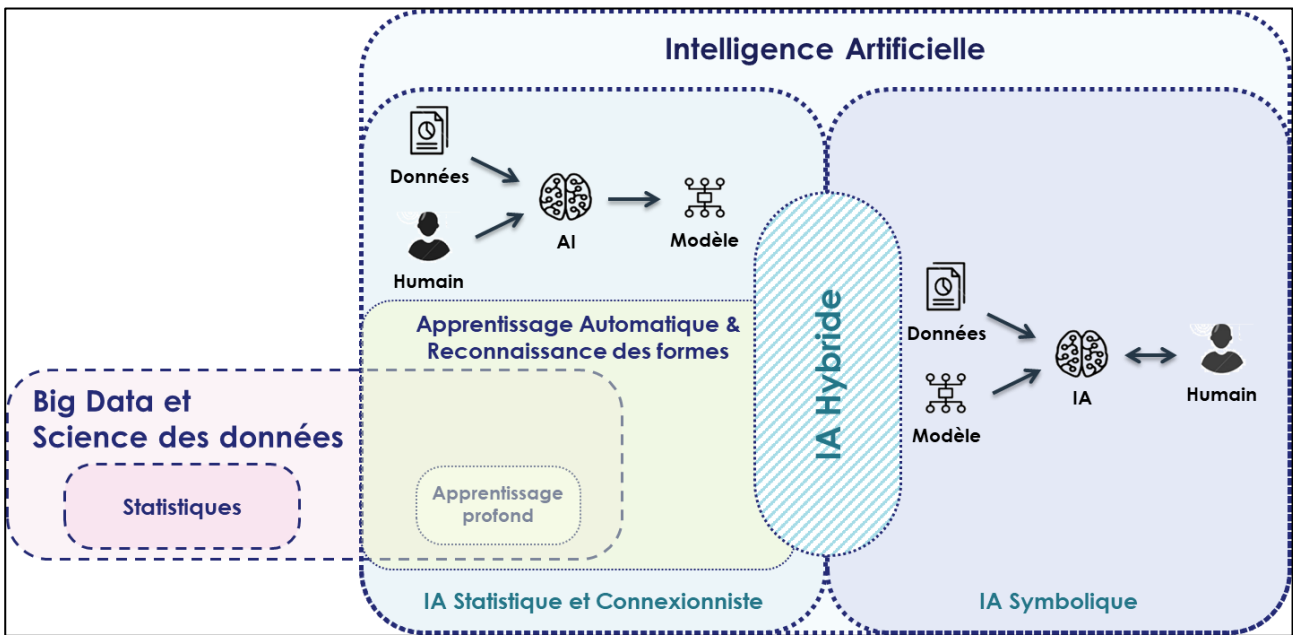


Figure 2 : les deux grandes approches de l'IA : IA connexionniste et IA symbolique

Ainsi, David Sadek, VP Recherche Technologies et Innovation de Thales explique que « L'IA connexionniste est l'IA des sens, et l'IA symbolique est celle du sens ». C'est pourquoi, pour couvrir l'ensemble des capacités cognitives, l'avenir est dans l'hybridation des deux approches (Figure 2).

Quelques exemples d'applications à base d'IA



Le contexte technologique est favorable et repose sur l'augmentation des volumes de données disponibles, la disponibilité d'algorithmes de plus en plus sophistiqués, l'accélération des échanges et la puissance de calcul et de stockage. Ainsi, le champ des possibles de l'IA est alors immense et ne cesse de s'étendre. En effet, ces dernières d'années, les progrès en intelligence artificielle (IA) se sont accélérés et des nouveaux champs d'application et usages ont vu le jour dans de nombreux secteurs comme les assistants personnels, la santé, le commerce et le marketing, les transports et la mobilité, l'environnement, l'industrie, la finance, ou encore la défense et la sécurité (Figure 3).

Figure 3 : Applications de l'IA

Le commerce et le marketing sont des domaines où l'IA s'est démocratisée très rapidement. Depuis plus de 20 ans, TF1 utilise l'IA symbolique pour le placement optimisé des publicités en fonction de l'horaire et de l'audience. Le commerce en ligne a très vite adopté les systèmes de recommandation - dont les plus célèbres

sont ceux de Netflix, Amazon ou eBay - ou déployé des assistants virtuels comme pour Sephora ou H&M. La communication digitale n'est pas non plus en reste et utilise l'IA pour la création de contenu. Enfin, la grande distribution optimise depuis longtemps sa logistique et sa gestion des stocks par le biais d'algorithmes venant du domaine de la recherche opérationnelle et/ou de l'IA symbolique.

Dans le cadre des assistants personnels, citons l'usage de l'apprentissage dans les correcteurs orthographiques, les filtres anti-spam et la catégorisation des mails mais aussi pour la reconnaissance automatique de personnes pour les réseaux sociaux, de plantes dans les applications telle que Pl@ntNet ou de musiques comme Shazam©. Le « speech to text » (Siri, Alexa, Cortana), les traducteurs automatiques, la recherche de contenu (Google Search, Qwant) ou les valets digitaux (Amazon Echo, Google Home) reposent sur de l'IA hybride.

Les techniques d'apprentissage appliquées aux traitements d'images ont de nombreuses applications dans le domaine de la santé comme par exemple l'aide au diagnostic pour le cancer des poumons ou les mélanomes cancéreux. Citons aussi, un projet de recherche de l'Université de Montréal au Canada qui combine l'IA symbolique à l'IA des données pour mieux comprendre et expliquer l'autisme.

Le secteur agricole investit dans des systèmes intelligents pour optimiser par exemple l'utilisation d'herbicides ou la gestion de l'eau.

Dans l'industrie financière, la technologie CEP (Complex Event Processing) à base de règles spatio-temporelles est embarquée dans les systèmes de trading. Les banques en ligne déploient des robots conseillers pour optimiser les portefeuilles d'actions.

Les nouveaux enjeux

Qu'elle soit symbolique, connexionniste ou statistique, et/ou combinée à la science des données, l'IA semble promise à un fort développement, il n'en demeure pas moins qu'un certain nombre de verrous freine son déploiement en particulier dans les systèmes critiques, systèmes qui doivent par construction garantir des propriétés de sécurité et de sûreté mais aussi suivre des principes de confiance et de responsabilité. Mais, la conception de ces systèmes critiques n'est pas neutre. Elle doit reposer sur une IA de confiance et des ingénieries algorithmique et système adaptées et rigoureuses. Pour aller au-delà du PoC (Proof of Concept), il devient donc nécessaire de garantir des propriétés telles que l'explicabilité, la validité, l'intégrité... ainsi que la responsabilité, questions encore aujourd'hui ouvertes mais pour lesquelles les réponses seront sans doute apportées par l'IA hybride. Ainsi Thales travaille aujourd'hui sur un cadre de développement que nous avons nommé « Thales TrUE AI » qui prône le développement d'une IA transparente, explicable et éthique.

Mercredi 22 janvier 2020

IA & APPLICATIONS INDUSTRIELLES

Modérateur et auteur du résumé : Thierry LABOUREAU, Président du Comité des Arts Physiques de la SEIN

L'objectif de cette conférence était de faire intervenir deux grands groupes industriels français présents à l'échelle mondiale, OVHcloud et Thales Digital Factory, sur leurs implications technologiques ayant trait à l'Intelligence Artificielle.

OVHcloud

Jean-Louis QUEGUINER, *Directeur technique IA*

OVHcloud est une entreprise française, spécialisée à l'origine dans le Cloud computing. Le groupe gère 30 centres répartis sur 12 sites implantés dans 4 continents. Il fabrique ses propres serveurs (parc de 400 000 machines), construit ses propres centres de données et déploie son propre réseau mondial en fibre optique afin d'atteindre une efficacité maximale. OVHcloud apporte liberté, sécurité et innovation pour résoudre les défis liés à la data d'aujourd'hui et de demain.

Fort d'une expérience de 20 ans et d'un ancrage européen, OVHcloud s'efforce d'être la force motrice de la prochaine évolution du cloud et s'engage à développer des technologies responsables. Spécialisé dans les solutions performantes et abordables pour mieux gérer, sécuriser et maîtriser la montée en charge des données, ce groupe se positionne comme une puissante alternative pour l'hébergement Web, les emails, les serveurs dédiés, le hosted private cloud, et le cloud hybride et public.

Après avoir insisté sur l'importance des big data qui sont au cœur des applications de l'Intelligence artificielle, J.-L. Queguiner a introduit les techniques de Deep Learning. Ces techniques permettent à la machine, par l'utilisation de réseaux de neurones artificiels, d'analyser un très grand nombre de données issues des cas de figure rencontrés. Le cheminement est complexe pour la machine mais le data scientist reste au contrôle.

OVHcloud a mis en œuvre une approche originale ayant permis de réduire à environ deux semaines tout projet géré par un seul expert. La stratégie adoptée pour les choix des projets à suivre serait d'en cibler cinq avec 75 % de chance réussite plutôt qu'un seul avec 99,99 %.

De nombreuses applications ont pu être menées à bien telles que la détection de fraudes pour les cartes bancaires, la détection d'anomalies de température, l'optimisation des consommations électriques, de la téléphonie, les analyses et les retours clients twitter...

Thales Digital Factory

Stéphane EL MABROUK, *Directeur général*

Benoit HUYOT, *Data Scientist Manager*

Thibault LEVRAY, *Data Value Manager*

Après son rachat récent de Gemalto, le groupe Thales réunit actuellement 80 000 personnes pour 19 milliards d'euros de chiffre d'affaires et 1 milliard de dépenses Recherches et développements. Il est spécialisé dans l'aérospatiale, le transport, la défense, la sécurité.

La *Digital Factory* (TDF) est la nouvelle arme de **Thales** dédiée au numérique et à l'intelligence artificielle. Créée en 2017, cette unité est présente à Paris, Montréal et Singapour et rassemble aujourd'hui 250 personnes spécialisées en intelligence artificielle, big data ou cybersécurité. Leur stratégie de recrutement favoriserait plutôt des profils d'experts « apprenant », se remettant facilement en question, plutôt que « sachant ». Leur mission est d'accélérer la transformation digitale du groupe Thales et de sa clientèle en développant de nouvelles offres (valorisant l'UX, la Data, l'IA...) et en testant de nouvelles façons de travailler (Design Thinking, Lean Startup, MVP, Agile Manifesto...).

La TDF travaille essentiellement pour les Business Groups Thales mais commence à s'ouvrir auprès de clients hors groupe au fur et à mesure de la maturité de ses réalisations.

Des techniques permettent à des systèmes informatiques de mimer l'intelligence humaine. Ceci est rendu possible par l'apprentissage profond qui concède à ces systèmes le pouvoir d'apprendre par eux-mêmes à partir des données issues de l'expérience humaine.

Cette approche a permis à la TDF de réaliser des projets tels que l'optimisation du trafic des taxis, l'analyse en temps réel du taux de remplissage des rames de métro et l'analyse des flux vidéo des aéroports pour compter et localiser les personnes de façon à optimiser les temps d'attente.

Comme pour OVHcloud, ces applications ont pu être réalisées grâce à l'analyse de grands nombres de données issues du savoir-faire humain, données qui constituent la pierre angulaire du monde numérique actuel. L'accès, le partage, la propriété, la gestion des données sont des points clés pour le développement de l'IA.

ARTICLES DE SYNTHÈSE

QU'EST CE QU'UNE BLOCKCHAIN ?

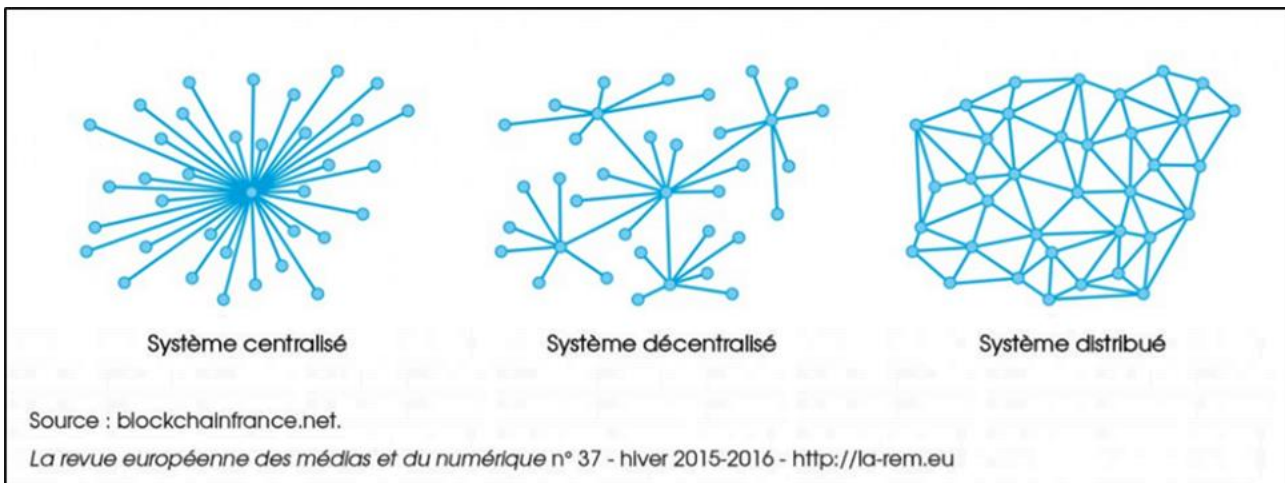
François ANDRAULT*

Ingénieur IDN (Centrale Lille)

Au moment où l'on fête les 30 ans du World Wide Web, une application numérique nouvelle se développe rapidement : le concept de *blockchain* s'est fait connaître avec le lancement de sa cryptomonnaie, le *bitcoin*.

Mais d'abord, de quoi s'agit-il et puis, à quoi cela sert-il ?

Avec un *b minuscule*, blockchain est une des technologies préexistantes assemblées pour créer la Technique des Registres Distribués avec un *B majuscule*, la Blockchain est synonyme de cette technique.



La philosophie du système Blockchain, initialement quelque peu libertaire, est de contrôler, garantir, dater et enregistrer durablement des informations entre partenaires, en s'affranchissant de tout contrôle et de toute intervention de tiers, intermédiaire, notaire, banque, état. Dans les habitudes et dans les lois, la BCE ou l'État garantissent la valeur de la monnaie, la banque garantit la disponibilité de fonds lors d'un achat, le notaire garantit la propriété lors d'un échange, etc.

Toutes ces tâches, habituellement assurées par des tiers, seront exécutées par un grand nombre d'ordinateurs, *nœuds* d'un réseau. Le système ne comporte ni administrateur central, ni stockage de données centralisé, il est ouvert à tout le monde ; il n'est pas même nécessaire de s'identifier (on peut utiliser un pseudo).

Le principe de la « **Technique des Registres Distribués ou Partagés** », est de consigner dans un fichier, ou *registre*, l'historique de toutes les informations validées et horodatées que les partenaires désirent garder et préserver. Ces informations ne pourront jamais être modifiées ou supprimées. Ce registre est simultanément enregistré et synchronisé sur un réseau d'ordinateurs ; il se complète par l'addition de nouvelles informations préalablement validées par l'entière du réseau. Le registre peut être consulté par tout un chacun, mais pratiquement, il ne peut être ni modifié, ni falsifié, ni détruit.

Satoshi Nakamoto, personne ou groupe, on ne sait pas, aurait créé la Blockchain Bitcoin en novembre 2008.

Quelles sont les principales tâches remplies habituellement par les intermédiaires et que cette technique doit assurer ?

- L'existence de l'émetteur,
- La validation des informations,

* Cet article fait suite à la conférence du 12 mars 2019 de Marc DURAND, ex-responsable de la Blockchain chez IBM (réunion organisée et animée par F. Andrault).

- La fiabilité des transmissions,
- L'existence du destinataire,
- L'horodatage et la pérennité de l'enregistrement des informations.

La Technique des Registres Distribués ou Blockchain doit s'acquitter de toutes ces tâches

Comment être sûr que l'information est vraie et qu'il n'y a pas de substitution d'identité ?

Une fonction mathématique dite de *hachage* cryptographique répond à cette question. Sa propriété essentielle est d'être pratiquement impossible à inverser : l'image d'un message par la fonction (*hach*) se calcule très facilement, mais le calcul inverse, qui consiste à trouver un message à partir de son image, se révèle pratiquement impossible : le temps et les moyens nécessaires pour y parvenir sont beaucoup trop importants. Le *hach* d'un message est unique, et à un hach ne correspond qu'un seul message.

On transmet un message avec son hach et le destinataire, en hachant le message à son tour, peut, par comparaison, s'assurer de la validité de ce message et en même temps de l'identité de l'émetteur.

Peut-on faire confiance au système qui transmet, peut-on être certain que l'information reçue n'est pas falsifiée ?

La sécurité de transmission des données est assurée par cryptographie asymétrique, chiffrement à *clé publique* et *clé privée*. Le destinataire procède à la création d'une transaction, il génère, à l'aide d'un logiciel dédié, une clé publique et une clé privée. Il garde secrète la clé privée et ne la transmet à personne ; il envoie la clé publique au(x) aux émetteur(s). Elle est disponible à toute personne désirant envoyer un message crypté au destinataire.

L'émetteur certifie son identité grâce à un système de signature numérique. Il la joint au message et crypte le tout avec un algorithme de hachage cryptographique utilisant la clé publique : la donnée devient inintelligible à qui ne possède pas la clé privée. Le récepteur l'utilise dans un algorithme de déchiffrement et prend connaissance du message et s'assure de l'identité de l'émetteur.

Le chemin des messages ne passe pas par un organisme de contrôle et de gestion, mais d'ordinateur à ordinateur (*peer to peer*) en respectant un ensemble de règles qui régissent les échanges de données ou le comportement collectif de processus ou d'ordinateurs en réseaux, TCP/IP.

Comment garantir la date et l'enregistrement des messages de manière pérenne ?

On distribue les informations à tous les nœuds d'un réseau d'ordinateurs. Un *nœud* est un ordinateur détenant une copie d'une blockchain. La plupart des blockchains possèdent entre des centaines et des dizaines de milliers de nœuds.

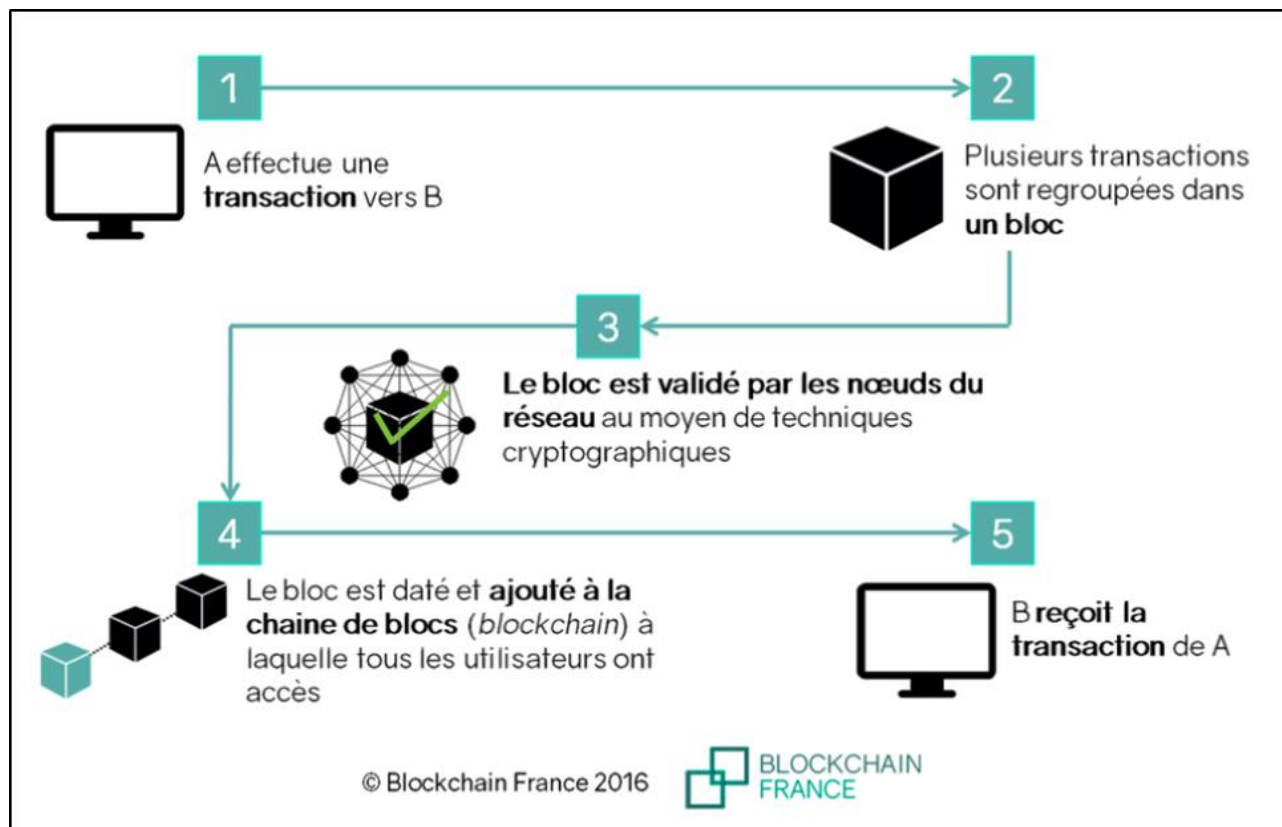
Un grand nombre de nœuds réseau préserve l'intégrité de la blockchain. Cela permet aux cryptomonnaies d'être insensibles aux tentatives de hack et aux coupures d'électricité. Chacun de ces nœuds est réparti à travers le monde sur des ordinateurs différents. Plus le nombre de nœuds est important, plus le système est sécurisé. Pratiquement, c'est ainsi réalisé pour le *bitcoin*, un destinataire regroupe plusieurs transactions pendant un certain laps de temps (10 minutes par exemple) et les distribue pour validation à tous les opérateurs (nœuds) du réseau.

La véracité des interlocuteurs et la disponibilité des acquis à échanger sont vérifiées grâce à l'enregistrement historique (depuis l'origine du système) de tous les messages. Quand les différentes données sont garanties, l'algorithme de consensus détermine qui enregistrera.

C'est maintenant qu'intervient le concept de blockchain : les messages sont assemblés en un *bloc* qui comporte en outre un entête avec la taille du bloc, le nombre de transactions qu'il contient, la date et l'heure, une somme de contrôles (*hash*) qui empêchera toute modification du bloc et lui servira d'identificateur, et enfin l'identificateur du bloc précédant (sa signature numérique). Le bloc est enregistré dans le registre à la suite de ceux précédemment enregistrés. On ajoute ainsi un maillon à une *chaîne*, d'où le terme *blockchain*, et chaque opérateur reçoit la signature numérique du nouveau bloc.

Nul ne peut altérer l'enregistrement des transactions, car il devrait le faire simultanément sur la totalité des supports sur lesquels il est conservé. De plus, tenter de modifier une information obligerait à modifier toutes les transactions précédentes et tous les détenteurs du registre en seraient immédiatement informés.

Le registre de la blockchain Bitcoin est assez volumineux (actuellement d'environ 120 Go), mais sa signature seule suffit à le garantir.



Toutes ces tâches techniques sont appelées *minage* et les vérificateurs enregistreurs sont dits *mineurs* en souvenir des mineurs d'or. N'importe qui peut devenir mineur, l'inscription, très facile, ne dure qu'une dizaine de minutes. Tous les mineurs reçoivent une copie, une signature, du registre.

Dans le cadre des *cryptomonnaies*, le travail de minage est rémunéré en cryptomonnaie. L'inflation ainsi générée est réglementairement contrôlée et bornée dans le temps. Le *minage* des cryptomonnaies consomme énormément d'énergie électrique, il est donc extrêmement coûteux (en 2018 : 400 fois la puissance de calcul de Google). Cela ne peut être durablement toléré (restrictions déjà en Chine). Certaines cryptomonnaies ne sont maintenant plus minées : les « stable coins » comme le *tether* et bientôt le *libra*.

Typologie des blockchains

Il existe trois types de blockchain, dont les conditions de fonctionnement varient, ce qui a un impact notamment sur les modes de validation des opérations et donc sur la sécurité des données :

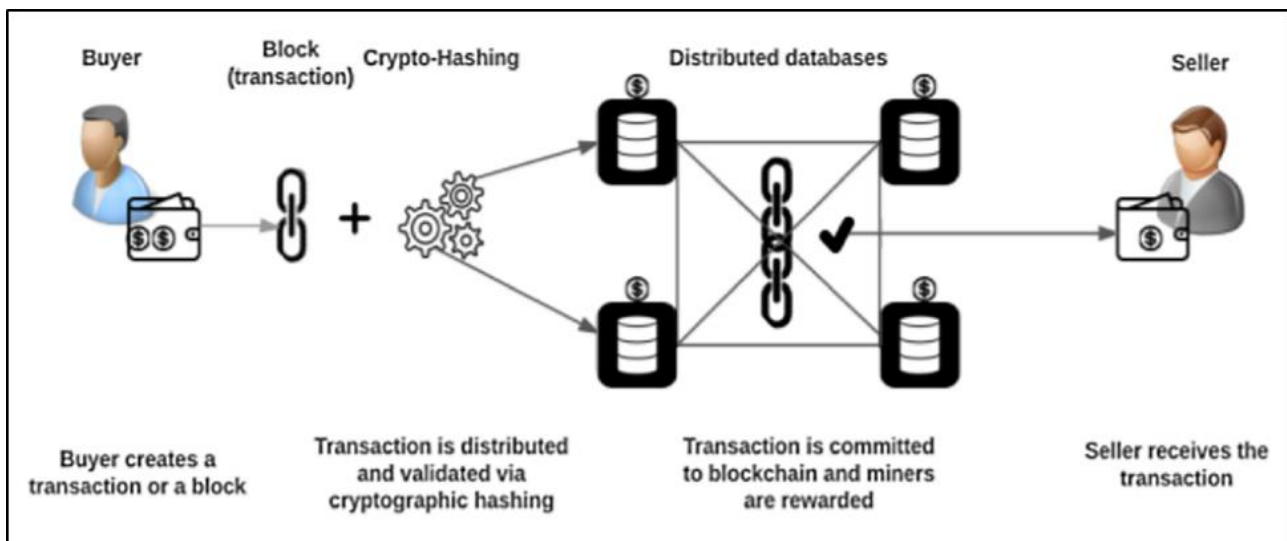
Le droit de lire la blockchain, c'est-à-dire l'accès au registre, peut-être soit public, soit réservé à tous participants du réseau, soit encore réservé à un pool des participants au réseau.

Les *blockchains publiques* (pour les cryptomonnaies) sont ouvertes à tous et accessibles via Internet. La validation des transactions repose sur la notion de « consensus décentralisé », effectuée par ses membres et s'affranchit d'une autorité centrale de contrôle. On y trouve la plupart des cryptomonnaies, dont Bitcoin, Ethereum, et aussi Ripple, Litecoin, Dash ou NEO, etc. Certaines, comme *Ethereum*, permettent les contrats intelligents - protocoles informatiques qui facilitent, vérifient et exécutent la négociation ou l'exécution d'un contrat ou qui rendent une clause contractuelle inutile.

Les *blockchains hybrides* sont des blockchains dont la gouvernance est partiellement décentralisée entre plusieurs entités qui forment un *consortium* (institutions financières ou entreprises, par exemple). L'accès en est donc limité aux entités membres de ce consortium et la validation des transactions est effectuée par eux sur la base de règles de type « vote majoritaire » : au moins la moitié des acteurs doivent valider les transactions.

Les *blockchains privées* sont, elles, soumises à une restriction d'accès et à une gouvernance centralisée. Les participants d'un regroupement de partenaires peuvent gérer en commun un « processus métier ». Ils se connaissent mais ne se font pas confiance, par défaut ! Pour les rejoindre, les participants doivent être préalablement acceptés par l'entité qui les administre. C'est cette entité centrale qui définit les règles de fonctionnement (droits d'écriture et de lecture) de la chaîne. L'existence d'une cryptomonnaie n'est pas nécessaire pour les blockchains privées.

Quels problèmes pourraient perturber le système blockchain ?



Pour faire, la première fois, une transaction en bitcoins, il faut aller sur un portail spécialisé en services financiers, s'identifier et se créer un portefeuille. On peut ensuite acheter des bitcoins ou toute autre cryptomonnaie sous un pseudo. C'est un bien immatériel protégé par un mot de passe que vous êtes seul à connaître. Vous ne pourrez pas cliquer sur « Mot de passe oublié ? ». En février 2019, un riche milliardaire est mort sans divulguer son mot de passe : l'équivalent de 17 milliards de dollars ont été définitivement perdus et la cryptomonnaie concernée valorisée d'autant !

Cependant, à l'avenir, on peut sérieusement envisager deux problèmes

D'abord l'*ordinateur quantique* remettra le cryptage en question car sa « force brute » sera ultra rapide ! Ensuite, si un groupe de mineurs de connivence dispose de plus de la majorité, il pourrait changer l'utilisation du système ; mais il ne pourrait pas changer les données antérieures qui seraient préservées.

Les incidents, qui ont été signalés sur le Bitcoin, proviennent de fautes de gouvernance, en amont de la blockchain proprement dite. En 10 ans, il n'a jamais été « cracké ».

On peut reprocher à beaucoup de cryptomonnaies de ne pas avoir de contrepartie matérielle (sauf le *tether* et bientôt le *libra* ; Alipay et WeChat sont adossées à la banque centrale chinoise), mais le dollar non plus pas de contrepartie matérielle depuis 1971. Les conversions avec les monnaies usuelles réelles sont donc fluctuantes car dépendant essentiellement de l'offre et de la demande.

Les conversions entre monnaies numériques sont, jusqu'à présent, non interopérables.

À retenir parmi les avantages : la Technique des Registres Distribués est un système discret, totalement anonyme, invulnérable, inviolable, rapide, peu coûteux, *business to business*. Il garantit l'impossibilité de crack financier et pour les cryptomonnaies, un taux d'inflation très faible et diminuant dans le temps.

Dans le cas de blockchain privée, seuls les acteurs autorisés bénéficient d'informations complètes.

Quelles sont les applications de la Technique des Registres Distribués ?

À l'heure actuelle, elle est utilisée dans presque tous les domaines, comme la finance et les transactions internationales, l'énergie, la santé, les industries de fabrication et de transformation, les transports, jusqu'au commerce de détail, etc.

Dans le domaine de la finance, les cryptomonnaies comme le bitcoin, restent partiellement spéculatives, leur valeur fluctue selon l'offre et la demande. Elles servent aussi à des opérations illégales. Une cryptomonnaie assure des transactions sans banque ou organisme de contrôle, d'une personne à une autre, entre sociétés comme entre banques centrales. Elle accélère les processus commerciaux et facilite le suivi et l'automatisation des règlements. Toutes les grandes entreprises et les banques centrales utilisent aujourd'hui cette technique. Qualité principale : la rapidité.

Dans le cadre de la production et de l'autoconsommation d'énergie électrique d'une collectivité, grâce à la Technique des Registres Distribués, on enregistre en quasi continu la consommation et le cas échéant, la production de chaque client, les frais de gestion, etc. Il n'est plus nécessaire de passer par EDF pour acheter de la puissance électrique à l'étranger. La recharge de véhicules électriques, la gestion de réseaux électriques intelligents, les échanges internationaux de gaz et autres formes d'énergie peuvent faire appel à cette technique. Qualités principales : simplicité, économie.

Dans tous les cas où un seul document doit décrire intégralement, de manière certaine et indiscutable toutes les étapes de vie d'un produit matériel, la Technique des Registres Distribués est ou va être indispensable. On pourra consulter les apports de tous les créateurs, les matériels et produits qui ont concouru à sa création, les incidents de vie, tels que dégradations et maintenance, dates, acteurs, ajouts, les échanges de propriété, jusqu'à la date de destruction et de fin d'existence légale.

Pour le domaine du commerce international, des transports, notamment les transports maritimes internationaux (Maersk), la Technique des Registres Distribués est à l'origine de la création d'une plateforme de renseignement regroupant tous les acteurs de commerce international : commerçants, douanes, autorités portuaires, transporteurs, commerce de détail, etc. Des objets connectés collectent de manière permanente et automatique des données de sécurité (froid). Cela assure, en temps réel, le suivi et la traçabilité de l'acheminement et de la qualité de tout produit transporté.

Dans les industries manufacturières et le commerce, les exemples ne manquent pas, depuis l'enregistrement des brevets, celui des contrats, la protection de la propriété intellectuelle et des biens, la protection de tout ce qui touche aux marques, la traçabilité de tous produits.

La maintenance prédictive des machines et appareillages de sécurité (ascenseurs), la transparence des processus de transformation et du respect des normes de qualité n'est envisageable qu'avec la Technique des Registres Distribués. Un bon exemple est celui de la chaîne du froid : des objets connectés collectent des données de sécurité alimentaire qui sont enregistrés automatiquement et en permanence aux fins de traçabilité. Walmart, avec lequel Carrefour s'est associé, utilise cette technologie. Qualité principale : fiabilité.

Le domaine de la santé offre de nombreuses possibilités d'utilisation de la Technique des Registres Distribués pour certifier, protéger et conserver toutes les données de santé d'une personne : les examens, les analyses, l'historique des maladies et des traitements, les vaccinations, etc.

L'accès aux données peut être limité : par exemple si un généraliste a besoin de toutes les informations, il peut les consulter, mais un kinésithérapeute, par contre, ne reçoit que les informations qui lui sont strictement nécessaires.

Hôpitaux, centres d'analyse, centres de recherche, compagnies d'assurance, laboratoires pharmaceutiques, soignants, patients, sont demandeurs de sécurité pour les données telles que les prescriptions, le suivi de

thérapies personnalisées, la certification d'essais cliniques, la véracité et la validation des travaux de recherche, ainsi que pour tracer les médicaments et assurer la sécurité des approvisionnements. Le système aide à lutter contre la contrefaçon (Sanofi venture et Curisium), garantit la passation de marchés et préserve la carte de sécurité numérique de toute fraude.

Pour certifier la propriété, la réalité d'acquisitions, l'identité d'objets, et surtout de personnes (d'immigrés par exemple), on peut enregistrer définitivement, de manière infalsifiable, toutes les données nécessaires, éventuellement jusqu'aux données génétiques, et on ne donnera qu'un accès limité aux stricts besoins de telle ou telle instance.

Une start-up américaine, Everledger, recense 40 attributs des diamants : taille, couleur, pureté, masse en carat, lieu d'extraction, etc., qui constituent 40 métadonnées à partir desquelles un numéro de série unique est créé. Ce numéro de série est ensuite gravé microscopiquement sur la pierre d'une part, et d'autre part ajouté à la blockchain avec les 40 métadonnées. Elle enregistre l'histoire de vie de tous les diamants. Il peut en être ainsi de tous les produits de luxe.

L'acquisition d'un diplôme peut aussi être certifiée et toute personne ayant besoin de s'en assurer recevra le droit d'accès aux données concernées.

La Technique des Registres Distribués protège les droits des créateurs (musiques, bijoux, brevets, etc.). De même, un reporter peut s'assurer que ses informations ne seront pas altérées ou détruites et se référer à un enregistrement inviolable si contestation.

Une utilisation étonnante dans le domaine de la protection des droits, dans l'immobilier : en Afrique, le cadastre certifié « Technique des Registres Distribués » remplace l'autorité du chef du village !

Des actions similaires sont en cours de réalisation dans le domaine de la propriété foncière en Europe.

Lors d'élections, cette technique peut valider et enregistrer chaque vote (machine à voter électronique) ; il n'est plus possible de pirater ou de truquer des élections. Les informations sont définitivement enregistrées.



Le commerce de détail n'échappe pas aux cryptomonnaies stables (Alipay et WeChat : 800 millions d'utilisateurs). On commence à les utiliser un peu partout en Europe (BHV, Galeries Lafayette, bureaux de tabac...).

On peut utiliser un simple QR code pour s'identifier. Il est scanné par le smartphone de l'acheteur.

Les monnaies locales africaines ne facilitent pas les achats sur Internet : les cryptomonnaies sont bienvenues. Qualité principale : simplicité.

Dans le domaine de la défense et l'échange d'informations c'est le modèle de la blockchain privée qui correspond le mieux.

L'armée française étudie l'automatisation d'une procédure d'interconnexion des Services d'Information

L'armée de l'air américaine (USAF) cherche à mettre en place une blockchain pour sécuriser diverses sources de données dans le cadre de ses opérations de défense.

La Defense Advanced Research Projects Agency (DARPA) a lancé en 2016 un projet de messagerie sécurisée, sans serveur central, qui offre à l'armée américaine un moyen d'échanger des données cryptées rapides en développant un *code « inachable »*. Qualité principale : sécurité.

Conclusion

Encore considérée avec beaucoup de méfiance à cause de débuts tumultueux, la technique blockchain se développe à une vitesse fulgurante et se révèle maintenant indispensable dans de nombreux domaines

informatisés. Rien que dans la finance, début 2019, elle atteint 285 milliards de dollars de capitalisation (supérieure à VISA) et les transactions journalières sont de l'ordre de 30 milliards !

Cette importance devient si grande que les états commencent s'en inquiéter : Facebook termine la mise au point en Suisse du *libra*, une monnaie garantie par la capitalisation des ses adhérents (2,5 milliards de clients potentiels, connus, utilisant Facebook, Instagram et WhatsApp). Il dépasse les possibilités financières et de contrôle de nombreux états et, battant monnaie, pourrait en effet être considéré comme tel ! D'où la position dernièrement prise par Christiane Lagarde, présidente de la BCE. Cependant, dans la majorité des cas, on doit considérer l'usage de la technique des registres distribués comme une avancée majeure dans l'administration des biens et le bien être des personnes.

LA GRANDE SAGA DES ANTIPALUDIQUES

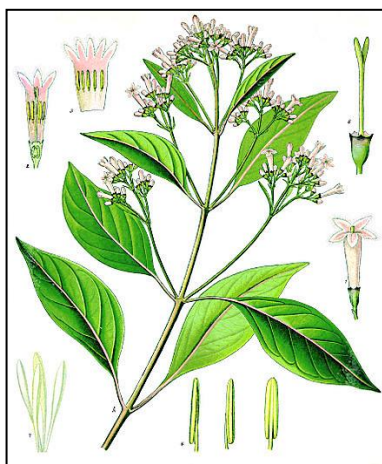
Claude MONNERET

Directeur de recherche émérite au CNRS
Président honoraire de l'Académie nationale de Pharmacie
Président de l'association

PARTIE 1. DU QUINQUINA À LA QUININE : ENTRE LÉGENDES ET SÉRENDIPITÉ

L'histoire de la découverte de la quinine [1-3] est passionnante à plus d'un titre. Elle représente un progrès thérapeutique d'une universalité rarement égalée et sa découverte, dont l'origine n'est pas formellement établie, est un mélange de légendes et de sérendipité.

Les quinquinas sont des arbustes non caducs de la famille des Rubiacées comme le caféier, originaire des hautes forêts (1500 à 2700 m) de l'Équateur, du Pérou et de la Bolivie. Nommés *cinchona* ou *quinaquina* par les indigènes, leurs écorces semblent avoir été de longue date, bien avant l'arrivée des espagnols en tous cas, utilisées pour leur propriété antipyrétique. Ce qui va susciter leur intérêt par la suite, ce sont les propriétés antipaludiques des extraits de ces écorces et il est difficile de démêler le vrai du faux quant à leur développement en tant que tel.



Feuilles de quinquina

L'une des légendes voudrait que cette propriété ait été découverte par sérendipité, C'est ainsi qu'en 1631, un jésuite venu du Pérou rapporta un petit paquet d'écorce de quinquina que les Indiens absorbaient, pilée, pour lutter contre les frissons de la fièvre. Ce jésuite pensait qu'elle pouvait aussi servir de fébrifuge contre les frissons causés par la malaria (le paludisme en français), aussi appelée fièvre quarte ou intermittente. C'est le père Domenico Anda, le patron des apothicaires de l'*Ospedale* (hôpital) *Santo Spirito*, qui fit la première prescription de *Corticus peruvianus*, « l'écorce péruvienne », bref, de cet alcaloïde qu'est la quinine. Pendant près de cent ans, toute la quinine livrée en Europe viendrait, sous forme d'extraits de plantes, de la botica

créée par un autre apothicaire jésuite installé à Lima, Agustino Salumbrino. Au cours des deux siècles qui suivirent, plusieurs naturalistes traverseraient les océans pour venir étudier le quinquina dans son habitat naturel.

Selon une autre version décrite en 1663 par Caldera de Heredia un médecin lusitano-espagnol, les pères jésuites eurent l'idée d'utiliser la poudre des fièvres après avoir vu des mineurs indiens grelottant de froid après la traversée d'un torrent, prendre de l'écorce d'un arbre pour soulager leurs tremblements. Par analogie, ils supposèrent qu'un remède calmant les tremblements pouvait être employé pour soigner les fièvres intermittentes.

Autre version longtemps accréditée, celle selon laquelle, les indiens connaissaient depuis très longtemps les propriétés fébrifuges de la poudre qu'ils tiraient de l'écorce de l'arbre. L'exemple cité est celui de la guérison de la comtesse de Chinchon, doña Francisca Henriquez de Ribera, épouse de don Luis Jeronimo Fernandez de Cabrera y Bobadilla, vice roi du Pérou. Celle-ci atteinte de fièvre intermittente et de frissons ne répondait à aucun traitement, son état empirant de jour en jour. On en vint à craindre pour ses jours jusqu'à ce que cette nouvelle parvint aux oreilles du prévôt de Loja, don Juan Lopez de Canizares qui fit porter au vice-roi, un paquet d'écorces de quinquina accompagné du mot suivant : « *Altesse, humblement et respectueusement, je vous fais porter par mon serviteur quelques morceaux d'écorces de l'arbre quinaquina qui pousse sur ce territoire. Vous pouvez le rendre agréable au goût en le mêlant, une fois pulvérisé, avec du vin fort et, si Dieu le veut, cela guérira la comtesse* ». Cette dernière prit donc la décoction et la fièvre disparut dès le second jour et la guérison ne se fit guère attendre.

Belle histoire à propos de laquelle subsistent des doutes, car son époux le comte ne mentionne pas cet événement dans son Journal officiel qui couvre cette période. Ceci est d'autant plus étrange que ce journal traite au jour le jour les plus minimes activités du comte or rien sur ce traitement.

Néanmoins, Linné, recevant des écorces de la part de Celestino Mutis, un médecin naturaliste espagnol dirigeant une expédition scientifique en Nouvelle-Grenade (aujourd'hui la Colombie) créa en 1742 le genre *Cinchona* en hommage à la comtesse de Chinchon, tout en déformant son nom [4]. Hippolyte Ruiz, un autre botaniste d'origine espagnole, chef d'une expédition au Pérou, en fit la remarque en 1792 dans son ouvrage la *Quinologia - Quinologie* en français -, mais Linné ayant disparu entre temps (en 1778), l'orthographe proposée par Linné fut conservée [5].



Linné

Un ouvrage du même nom sera le traité rédigé par les pharmaciens Augustin-Pierre Delondre (1790-1865) et Apollinaire Bouchardat (1806-1886), qui s'intitule *Quinologie. Des Quinquinas et des questions qui, dans l'état présent de la science et du commerce, s'y rattachent avec le plus d'actualité* (1854). Selon leurs auteurs, le but de ce traité pratique est le suivant : préciser la dénomination, la classification et l'efficacité thérapeutique des différentes espèces de Quinquinas, en se basant sur leur origine géographique, ainsi que sur la teneur en alcaloïdes de leurs écorces [6].

Le remède arrive en Espagne, vers 1620 par les soins de Barnabé de Cobo, jésuite procureur de la province du Pérou, mais la diffusion de la poudre de quinquina à l'ensemble de l'Europe se fera à partir de Rome. Finalement c'est le cardinal de Lugo, jésuite avisé et entreprenant issu d'une famille de la haute noblesse de

Séville, qui, enthousiasmé par l'annonce des effets du quinquina, en parle au pape qui charge son médecin, Fonseca, de l'étudier. Après l'avoir expérimentée sur les habitants de la campagne romaine, celui-ci déclare qu'elle vient à bout des fièvres et qu'elle est dépourvue d'effet nocif. Dès lors, la « poudre des Jésuites » ou encore « poudre cardinale » va être plus largement utilisée comme fébrifuge. Elle se répand dans toute l'Europe mais les résultats ne sont pas toujours au rendez-vous, peut-être par une mauvaise utilisation du produit ou une malfaçon, car les fraudes se multiplient devant l'augmentation de la demande. Quelles que soient les réponses apportées à ces questions, les réactions négatives seront nombreuses. À l'opposé, il faudra toute l'aura d'un médecin anglais du nom de Thomas Sydenham, qualifié d'Hippocrate anglais, pour rétablir sa réputation. Il publie en 1666, dans *Methodus curandi febres*, des résultats remarquables avec le quinquina au cours des fièvres intermittentes. Deux autres personnages vont lui apporter leur soutien, en France, Charles Barbeyrac, docteur de Montpellier, et en Italie, Sebastiano Baldo.

Un anglais peu scrupuleux du nom de Talbot ayant découvert leur secret, se met à leur faire concurrence, d'abord en Angleterre puis en France. Médecin personnel du roi Charles II, il vient en France pour soigner Marie-Louise d'Orléans, la fille de Monsieur, frère du roi. Il traite également le dauphin et toute la famille royale [7]. Fort intéressé, il ne tarde pas à faire fortune. Selon Madame de Sévigné, il faisait payer 400 pistoles chaque dose de son remède. L'exemple royal devient une référence pour bien des courtisans qui veulent s'en procurer. Cette poudre, dont le secret est bien gardé, sera connue en France sous le nom de « remède anglois ».

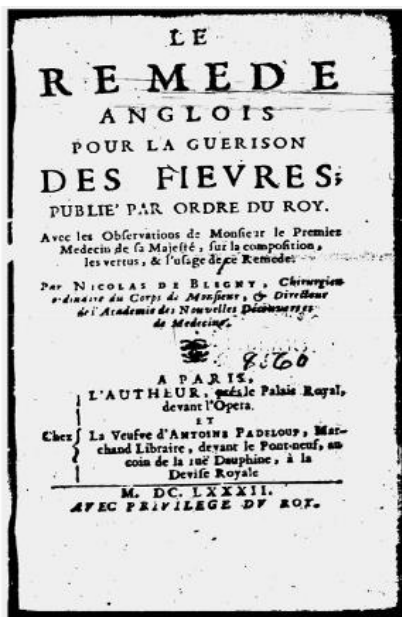
Survient alors la « querelle du quinquina » qui oppose en 1682 Robert Talbot à Nicolas de Blégné, premier médecin du roi. Ce dernier publie dans *Le Remède anglois pour la guérison des fièvres avec les observations de M. le premier Médecin de S. M.*, une attaque dans laquelle il rejette l'idée selon laquelle le remède serait nouveau. L'innovation de Talbot consiste en une préparation assez rudimentaire précisant la quantité de quinquina par pinte de vin et des prises espacées de deux heures, plusieurs fois par jour. Talbot estime que huit onces pourraient venir à bout de toute fièvre. Au passage, il en modifie la préparation : « *Il faut laisser le quinquina infuser plus longtemps et on ne saurait le prescrire en cas de fièvre causée par des dévoyemens excitez par l'intempérie des viscères et l'irritation d'une bile répandue* ». *Il ne faut pas non plus nourrir le patient immédiatement après le traitement* ».

À cette époque, le paludisme sévit un peu partout en France, des Flandres à la Camargue en passant par les marais de la Brenne, le marais poitevin, ou la Sologne, pour ne citer que les régions les plus touchées [8, 9]. Les Solognots étaient d'ailleurs souvent surnommés les « *ventres jaunes* », le paludisme infectant les cellules hépatiques. La fièvre donnait la « *tremblote* », d'où le nom de Tremblevif donné jusqu'en 1854 au village de Saint-Viâtre, en plein cœur de la Sologne des étangs.

Le fils de Louis XIV, le grand Dauphin de France, fut à son tour atteint d'un accès palustre en 1679 alors qu'on assainissait les marais de Versailles. La « poudre des Jésuites » ayant fait son effet, le Roi-Soleil demanda à l'apothicaire Royal de publier un document sur les bienfaits de ce remède.

Le « nouveau » remède fait parler de lui et passionne l'élite cultivée. On aborde le sujet dans les salons, d'où le célèbre Poème sur le quinquina de La Fontaine, dédié à la duchesse de Bouillon. Aux Italiens, on célèbre ce quinquina en jouant une pièce intitulée *Le remède anglois ou Harlequin, prince de Quinquina*. Le succès du quinquina est définitivement établi lorsque Daquin l'utilise avec succès sur le roi pour venir à bout des poussées fébriles qui accompagnent la suppuration d'une fistule anale avant que celle-ci soit opérée.

L'exemple royal va susciter l'engouement des courtisans toujours soucieux d'imiter le roi. Dans une lettre que Racine écrit à Boileau en 1687, il souligne ceci dans les termes suivants : « *On ne voit à la cour que des gens qui ont le ventre plein de quinquina* ». Le soi-disant secret de Talbot étant éventé, celui-ci va disparaître de la cour et de l'histoire.



« Le remède anglois pour la guérison des fièvres » (1683) Nicolas de Blegny) : le premier ouvrage publié en France qui décrit l'efficacité du quinquina dans les fièvres, déjà utilisé depuis plusieurs années en Angleterre



« Les admirables qualitez du Kinkina » décrivant l'efficacité du quinquina dans les fièvres (1689)

Les pharmacopées officielles n'accorderont pas au quinquina la place qu'on croirait devoir lui être attribuée. Pour beaucoup, le quinquina ne constituerait qu'un remède parmi des milliers d'autres si le nom de Louis XIV n'y était implicitement associé.

La Fontaine en fait l'éloge dans le *Poème du quinquina* (1682). À la fin du XVIII^e siècle, plus personne ne doute que l'écorce de l'arbre appelé *Cinchona* par Linné en 1753, ou encore quinquina, contient un principe actif contre les fièvres. Elle entre dans la pharmacie des vaisseaux de ligne britanniques. Mais l'efficacité des écorces, jaune, rouge ou grise, obtenues d'arbres de la côte ou de la montagne, est variable ; en outre, bien des contrefaçons circulent.

Cet arbre ainsi formé se couvre d'une écorce
 Qu'au cinnamome on peut comparer en couleur.
 Quant à ses qualités, principes de sa force,
 C'est l'âpre, c'est l'amer, c'est aussi la chaleur.
 Celle-ci cuit les sucs de qualité louable,
 Dissipe ce qui nuit ou n'est point favorable ;
 Mais la principale vertu
 Par qui soit ce ferment dans nos corps combattu,
 C'est cet amer, cet âpre, ennemis de l'acide,
 Double frein qui, domptant sa fureur homicide,
 Apaise les esprits de colère agités.
 Non qu'enfin toutes âpretés
 Causent le même effet, ni toutes amertumes :
 La nature, toujours diverse en ses coutumes,
 Ne fait point dans l'absinthe un miracle pareil ;
 Il n'est dû qu'à ce bois, digne fils du Soleil.

Extrait du « *Poème du quinquina* » de Jean de La Fontaine

Sous Louis XV, en 1735, l'Académie royale des Sciences envoya une expédition scientifique au Pérou. C'est Charles Marie de La Condamine, explorateur, astronome et encyclopédiste du XVIII^{ème} siècle qui se rend à Lima, au début de 1737 avec Joseph de Jussieu, médecin généraliste à ses côtés. Le but premier de ce voyage était d'effectuer des mesures d'un arc méridien. Joseph de Jussieu profita de son séjour péruvien pour collectionner les spécimens de quinquina et en faire la description, mais suite à des vols et une série de naufrages, l'ensemble du travail du médecin naturaliste fut perdu à l'exception d'une étude des quinquinas de la région de Loja qui avait été remise à La Condamine. Celui-ci, dénué de tout scrupule, s'empressa d'envoyer en France ces notes « *revues et corrigées de sa main* ». Ainsi, la communication à l'Académie

royale des Sciences en 1737 sur *L'étude du quinquina, de ses vertus, de la meilleure manière d'en extraire le suc* ne parût pas sous le nom de Jussieu mais sous celui de la Condamine.

La quinquina jouit alors d'une réputation formidable. Manon Roland, égérie des Girondins, celle qui deviendra sous la plume de Lamartine, Stendhal ou Michelet une légende, une « héroïne de la révolution et une martyre de la liberté », convalescente, écrit à son mari le 3 janvier 1782. « *Eh bien, j'ai eu encore une nuit calme et délicieuse, un sommeil doux et restaurant ; quinquina, vin d'Espagne me font digérer parfaitement : je suis à la nourriture ordinaire, avec quelques précautions cependant.* » [10].



La Condamine

Vers l'élucidation de la quintessence, la recherche du principe actif

Ce sont tout d'abord les travaux du comte de la Garaye et de son épouse [11]. Bouleversée par la mort subite de sa sœur, le comte et son épouse, délaissant la vie mondaine décident de servir les pauvres pour l'amour de Dieu. Leur château est transformé en hôpital pour accueillir, nourrir et soigner les pauvres. Ils vendent leurs biens pour financer leur œuvre et se mettent à l'œuvre avec leurs domestiques. Ils se forment à la médecine, à la chirurgie et à la chimie à Paris en 1714. Le comte développe un laboratoire de chimie pour la création de médicaments. Le roi Louis XV l'encourage dans cette voie à Marly en 1731 et lui achète la méthode pour extraire les « sels essentiels » des plantes médicinales. Il publie en 1745 un livre intitulé *Chimie hydraulique, pour extraire les sels essentiels des végétaux, animaux et minéraux, avec l'eau pure*, où il traite du quinquina par la nouvelle chimie. Il expose essentiellement la façon d'absorber le quinquina, soulignant que le quinquina bien choisi est un des meilleurs remèdes dans les fièvres intermittentes. C'est ainsi qu'il préconise différentes façons d'absorber le quinquina, « *en substance ou en infusion, en bol ou en tisane, en sirop ou en extrait, seul ou mêlé avec d'autres drogues* », ajoutant plus loin que « *le sel essentiel de quinquina de La Garaye est une préparation efficace et facile à prendre* ». On lui doit la préparation de l'extrait sec de quinquina longtemps appelé « sel de La Garaye ».



Claude Toussaint Marot de la Garaye et son épouse

Compte tenu de l'intérêt thérapeutique des quinquinas, de nombreuses analyses vont susciter l'intérêt d'un grand nombre de chimistes et... de faussaires [12]. Les premières analyses dignes d'une attention spéciale sont celles qui ont été faites par Buquet et Cornette en 1779, chargés par la société royale de médecine de France d'examiner deux échantillons (poudre d'écorce) de quinquina envoyés de Santa Fe de Bogota [13]. Ils proposent un nouveau « sel essentiel » de quinquina. Ici comme précédemment, il semble bien que l'on ait eu affaire à un sel de calcium de l'acide quinique [13].

Toujours en relation avec des études plus ou moins approximatives de ces quinquinas, se succèdent ensuite les noms de Guillaume Saunders, un médecin anglais, de Jacques Schot, de Vitet, un médecin de Lyon, de Marabelli, un professeur de chimie à Paris, du docteur Mallet, de Moretti...

Antoine François de Fourcroy, dont le nom est rarement évoqué, n'a jamais manqué de s'intéresser à la thérapeutique et aux apports que la chimie nouvelle pouvait et devait lui apporter. En 1791, il présenta ses analyses du quinquina de Saint Domingue. Il conclut ses travaux par une ces phrases visionnaires : « *Ces expériences faites avec soin, (...), donneront certainement des lumières sur un des médicaments les plus précieux que la médecine possède. Elles jetteront peut être aussi quelque jour sur une découverte dont nos recherches nous ont fait entrevoir la possibilité ; celle d'une substance anti-périodique, fébrifuge, qui, une fois connue, pourroit être trouvée et extraite dans d'autres végétaux. Nous faisons des vœux pour que de pareils travaux soient entrepris sur les grands médicaments que l'art possède, et dont il tireroit sans doute un parti bien avantageux encore, si leurs principes étoient mieux connus.* » [14].



Antoine François de Fourcroy

Dans cet inventaire il faut également mentionner le nom de Deschamps, un pharmacien de Lyon, qui « *est parvenu à retirer, d'une livre de quinquina jaune, jusqu'à trois onces d'un sel cristallisé, à acide végétal et à base de chaux, qu'il a nommé quinquinate de chaux.* ». Son procédé fut d'ailleurs publié dans les *Annales de chimie* [15].

Plus tard, Napoléon Ier, malgré ses préoccupations multiples, n'oublia pas le rôle salutaire du quinquina et en ordonna des distributions aux armées ainsi qu'à ses bonnes villes de France en 1809.

La notion d'alcaloïdes

L'idée prévalait en ce temps, que les végétaux ne contenaient que des substances neutres ou acides, ces dernières combinées à des alcalis ou alcalino-terreux minéraux. C'est à cette période que naît le nom d'*alcaloïde*. Ce mot a, semble-t-il, été forgé par l'anglais William Thomas Brande selon les uns, par l'allemand Messner outre-Rhin en 1817, selon les autres.

Quoi qu'il en soit Derosne, pharmacien à Paris, peut être considéré comme un des pionniers de l'isolement de ces alcaloïdes [16]. En 1813, par traitement à l'alcool de l'opium, il extrait une substance active que l'allemand Sertürner identifie en 1815 au méconate d'un alcali végétal qu'il nomme **morphine** (*morphium*), premier alcaloïde connu. Ils furent un peu oubliés au profit de Vauquelin qui jouissait alors d'une véritable vénération. On considéra à cette époque que c'est lui qui le premier avait eu l'idée de l'existence des alcalis végétaux lors de ses recherches sur le *Daphne alpina*, résultats qu'il publia en 1812.

C'est alors qu'intervient Vauquelin qui va procéder à une étude systématique de dix-sept espèces de quinquina à l'aide de divers réactifs (tannins, gélatine, émétique...), ce qui lui permet de classer les différents quinquinas. Il réussit à obtenir une substance amère, résiniforme ou est concentrée l'activité. En revanche il isole et caractérise le *kinate de chaux*, déjà connu sous le nom de « sel de Deschamps » [17].

Isolement de la quinine

En 1820, poursuivant l'isolement par précipitation acide-base de substances actives des plantes médicinales, les deux pharmaciens parisiens, Joseph Bienaimé Caventou et Pierre Joseph Pelletier, extraient de l'écorce

de quinquina jaune un mélange de substances amer et basique, dans lequel prédomine donc un alcaloïde, la **quinine** [18].



1820 : Découverte de la quinine, Pelletier et Caventou (timbre de 1970)

Petit fils et fils de maîtres-apothicaires, Pierre-Joseph Pelletier fut reçu pharmacien en 1810 et dès 1811 publiait dans les *Annales de Chimie* une analyse de différentes résines, dont celles d'une plante méridionale, l'Opoponax, suivie en 1814 d'études sur la sarcocolle et la gomme d'olivier et sur des matières colorantes comme l'orcanète, le santal rouge et le curcuma. En 1817 sa collaboration avec le médecin et physiologiste François Magendie créateur de la pharmacologie moderne, aboutissait à la découverte de l'*émétine*, alcaloïde à action antidiysentérique extrait de l'ipéca.

De son côté Joseph Bienaimé Caventou, né en 1795, était fils de pharmacien militaire, pharmacien lui-même vers 1815. Mû par un certain patriotisme, il s'engagea dans l'armée napoléonienne au retour de Napoléon de l'île d'Elbe puis revint à ses études après la défaite de Waterloo. Il prit alors la direction de la pharmacie de l'hôpital Saint-Antoine. Tout jeune encore, il publia une *Nouvelle nomenclature chimique d'après la classification adoptée par Thénard*.

Leur rapprochement va être particulièrement fécond. Ils vont ainsi isoler la *strychnine* en 1818, la brucine en 1819 à partir de la noix vomique ou fève de Saint Ignace, *Strychnos nux-vomica*, un arbre que l'on trouve en Asie du Sud-Est. À leur actif également, la vératrine en 1919 dans les graines de la cévadille, *Veratrum sabadilla*, et dans l'hellébore blanc, *Veratrum album*.

Petite anecdote à propos de la strychnine dont l'étude pharmacologique réalisée par Magendie mis en exergue sa toxicité et son activité thérapeutique comme tonifiant musculaire : Pelletier et Caventou souhaitait le nommer « vauqueline » en hommage à leur maître, Louis-Nicolas Vauquelin. Les commissaires de l'Académie refusèrent cette appellation au motif qu'un « *nom chéri ne pouvait être appliqué à un principe malfaisant* ». Ils durent donc se résoudre à appeler ce nouvel alcaloïde, la strychnine.

Après ces divers travaux issus de leur collaboration, ce sera la découverte de la quinine qui immortalisera leurs recherches [19]. Pour répondre à la demande du corps médical, soutenue par Magendie, Pelletier créa des ateliers de production hors Paris, à Neuilly-Sablons (actuellement Hauts-de-Seine). Ces ateliers pourront traiter, en 1826, 138 tonnes d'écorce de quinquina et en extraire 1 800 kilos de sulfate de quinine. Il s'agit là d'une première firme de production pharmaceutique.

N'ayant pas protégé leur découverte, plusieurs entrepreneurs allemands vont se lancer dans l'extraction à grande échelle de la quinine alors qu'aux États-Unis, le laboratoire Rosengarten and Sons, établi à Philadelphie, commence à faire un usage commercial de la méthode Pelletier-Caventou. La même année, les cloches des temples de la vallée du Mississippi appelaient chaque soir à la consommation des pilules à base de quinine du Dr. John Sappington (Dr. Sappington's Fever Pill), ce qui fit la fortune de ce dernier.

C'est le médecin parisien François-Joseph Double, fils d'un apothicaire de Verdun-sur-Garonne et beau-frère de Joseph Pelletier, qui en a connaissance et va développer son utilisation. Inventeur de l'auscultation en 1817, il fut l'un des premiers à étudier cliniquement les effets de la quinine ainsi que d'autres alcaloïdes. C'est ainsi qu'il fut amené à tester le sulfate de quinine sur une jeune fille ayant contracté le paludisme à Palaiseau. Il constata qu'au bout de trois jours, la fièvre avait disparue. Il traita également avec succès un enfant de 9 ans, la fille d'un général, une femme de chambre... [20]

On vantait ses prescriptions originales, surtout de bols, dont quelques-unes demeurèrent longtemps dans les formulaires. L'histoire retiendra surtout le nom de François de Magendie à qui Pelletier avait envoyé de la quinine pour les tester sur l'animal et sur l'homme. Il note, en 1829, dans son *Formulaire pour la préparation et l'emploi de plusieurs médicaments* : « S'il est toujours du plus haut intérêt pour le médecin de connaître précisément la dose de la substance active contenue dans le médicament qu'il emploie, cet avantage n'est jamais plus manifeste que par rapport au quinquina, dont l'activité varie beaucoup suivant la nature et la qualité des écorce. On est d'ailleurs souvent très heureux de pouvoir administrer ce médicament sous un aussi petit volume et sous une forme qui n'a rien de rebutant. »

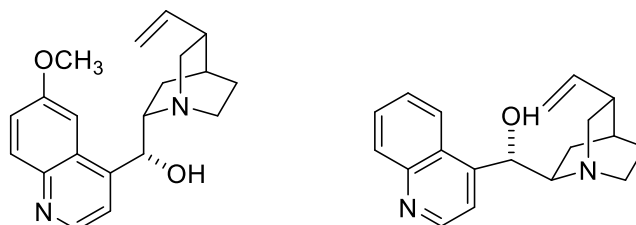


Figure 1. Structures de la quinine et de la cinchonine

Magendie soutient sans réserve la pharmacie chimique, bien qu'il en mesure dès l'origine, les excès et les risques : « chacune de ces substances nous présente un médicament dans sa plus grande simplicité (pureté pharmaco-chimique), mais aussi dans sa plus grande énergie. »

Dès son apparition en thérapeutique, la quinine deviendra un enjeu médical international et même mondial. Annexé à la publication de Pelletier et Caventou de mars 1821 parue dans le *Journal de pharmacie*, Magendie fait le rapport de ses essais sous la forme d'une note intitulée : « Sur les propriétés physiologiques et médicinales de la quinine et de la cinchonine », texte également fondateur des évaluations contrôlées par l'expérimentation.

La découverte de ces alcaloïdes fut également attribuée à Gomes pour la cinchonine et à Runge pour la quinine. S'il est exact que la cinchonine fut découverte par Gomes, comme cela est attesté par les travaux que celui-ci publie en 1811 dans les *Memorias de Academia da Academia Real das Sciencias* de Lisboa puis dans *The Edinburg Medical and Surgical Journal*, en revanche F.F. Runge en 1819-1820 n'avait isolé qu'un mélange d'alcaloïdes dont le composant principal n'était même pas la quinine.

En 1827, l'académie de Pharmacie attribue, à l'unanimité, le grand prix Montyon (10 000 francs or) à Pelletier et Caventou, soulignant qu'ils sont « dignes d'être à jamais placés parmi ceux des bienfaiteurs de l'humanité ».

D'un autre côté, le 24 février 1825, le libérateur, Simon Bolivar (1783-1830) et le tout jeune Parlement péruvien, fraîchement libéré de la tutelle de l'Espagne, donnèrent leur accord pour que le quinquina figure sur le blason national du pays... Le blason comporte un écu où sont figurés une vigogne (la faune), un arbre de quinquina (la flore) et une corne d'abondance déversant des pièces jaunes (la richesse minérale).



Drapeau du Pérou



Armoirie centrale

Insignes du Pérou

La détermination de la structure de la quinine fera l'objet de nombreux travaux impliquant nombre de chimistes comme Strecker, Skraup, Konigs, Hesse, Rabe... La formule brute de la quinine sera établie en 1854 par Adolph Strecker (1822-1871) et sa structure chimique de quinoléine décrite vers la fin du siècle par Zdenko Skraup et Wilhelm Königs [21].

PARTIE 2. DE LA QUININE À L'HYDROXYCHLOROQUINE

En vue de pallier le manque de quinine d'origine naturelle, les chimistes vont s'y intéresser dès 1849 mais la chimie organique de synthèse est encore balbutiante à cette époque et la structure moléculaire exacte de la quinine non encore établie. Le premier à se manifester est August Wilhelm von Hofmann (1818-1892), directeur du Royal College of Chemistry à Londres, un expert en goudron de houille. En 1849 il déclare « *it is obvious that naphthalidine (cf. naphthylamine) differing only by the elements of two equivalents of water might pass into quinine simply by an assumption of water* ». Il ajoute ensuite : « *We cannot of course expect to induce the water to enter merely by placing it in contact but a happy experiment may attain this end by the discovery of an appropriate metamorphic process...* ».

De leurs côtés, les Français ne sont pas en reste. En 1850, la Société Française de Pharmacie de Paris, créée en 1803 et présidée par Parmentier et Vauquelin, lance un appel aux chimistes en offrant une récompense de 4 000 francs pour qui découvrira une voie de synthèse permettant d'accéder à la quinine et en fournira au moins une demi-livre, la limite de participation étant fixée au 1^{er} janvier 1851. Cet appel restera sans réponse.

Parmi les élèves du professeur Hofmann figure William Perkin, étudiant en chimie. En 1856, alors qu'il a seulement 18 ans, Perkin tente de synthétiser la quinine à partir d'aniline. Au lieu de la quinine désirée, il obtient un résidu noir. Esprit curieux, source de sérendipité, il remarque que, dilué dans l'alcool, le résidu donne une teinte violette. Perkin teste sa molécule qui se révèle capable de teindre les tissus et réalise qu'il peut la commercialiser. Il perfectionne le procédé pour le transposer à l'échelle industrielle, à partir de réactifs peu coûteux. Il raconte :

En 1856, encore jeune chimiste, j'essayai de synthétiser la quinine pour combattre le paludisme qui touchait nos fières troupes qui défendaient aux Indes l'honneur britannique. Après plusieurs essais, j'en arrivai à oxyder un dérivé de l'aniline, l'allyltoluidine. J'obtins vite un splendide précipité rouge-brun. Bien sûr, ce composé n'avait rien à voir avec la quinine artificielle que je recherchais mais il éveilla cependant ma curiosité de chimiste car, en ayant renversé une petite éprouvette, je vis qu'il produisait sur le parquet et sur ma blouse des tâches, certes belles mais surtout indélébiles. Sans le savoir je venais d'inventer ce colorant de bonne tenue dont l'industrie textile avait tant besoin. Je l'appelai d'abord « violet allyltoluidin » puis « pourpre d'aniline », mais mon épouse trouvant ce nouveau nom encore trop barbare lui préféra celui de « mauveine » qui fut définitivement adopté. Ce fut, pour nous tous, le début d'une période faste chargée de gloire et de richesses. Tout cela pour avoir découvert, par hasard et breveté en toute connaissance de cause, le premier colorant artificiel utilisable par l'industrie en toutes quantités.

Ce ne sera qu'en 1918, qu'une première synthèse partielle sera publiée par Paul Rabe et Karl Kindler. En 1944, Robert Burns Woodward et Gilbert Stork publieront la première synthèse de la quinine [21].

Source naturelle

La **quinine** sera fabriquée et vendue vers 1830. La matière première provient de la côte ouest de l'Amérique du Sud, où les Indiens locaux sont employés par les Occidentaux lors d'expéditions de récolte des écorces. Cependant, l'exploitation de cette plante va vite poser des problèmes d'approvisionnement et causer d'importants impacts écologiques. Suite à une production accrue de quinine et donc à une cueillette excessive du quinquina, la raréfaction de la source de quinine commence à se faire sentir.

Les premiers à se lancer dans la culture du quinquina sont les Britanniques, vers 1850, dans une petite zone himalayenne chaude et humide (région de Darjeeling) puis à Ceylan pour des problèmes de surfaces cultivables. Ils seront suivis de près par la Hollande, en particulier sur l'île de Java. La Hollande supplantera l'Angleterre après avoir importé d'Amérique du Sud des graines de plusieurs espèces de quinquina et avoir réalisé de nombreuses hybridations. Les quinquinas jaunes du groupe « ledgeriana » dont les écorces sont très riches en quinine (12 % environ, au lieu de 5 %) vont remplacer les quinquinas du groupe « succirubra ». En trois années, la Hollande va ruiner la culture des planteurs de Ceylan mais l'Angleterre palliera cette

catastrophe économique en remplaçant la culture du quinquina par celle du thé. La Hollande gardera le monopole de l'exploitation du quinquina jusqu'en 1939, l'exportation étant centralisée sur Amsterdam.

Il est à peu près certain que la recherche d'antipaludiques de synthèse est liée aux deux guerres mondiales. Peu après la première guerre mondiale de 1914-1918, les Allemands, coupés des régions productrices de quinquina, avaient développé une recherche intensive pour pallier ce manque. Ces recherches avaient abouti à la production de *plasmoquine* (ou *pamaquine*) en 1922 puis à celle de l'*atébrine* (ou mépacrine ou quinacrine) en 1926 dans le laboratoire Bayer. Elle sera commercialisée en France par Rhône-Poulenc sous licence Bayer.

En 1940, l'Allemagne nazie détruit les stocks lors du bombardement d'Amsterdam et les Japonais envahissent l'île de Java. Du coup, les troupes alliées, australiennes et américaines, combattant dans la zone du Pacifique sud n'ont plus les produits nécessaires pour traiter leurs soldats atteints de paludisme. Il leur faut donc prendre des mesures compensatoires. Pour cela, les alliés ont le choix entre réaliser la synthèse d'analogues de la quinine ou introduire des cultures de quinquina en Afrique de l'Ouest (Guinée, Cameroun, Côte d'Ivoire, Congo belge). Cela explique qu'à cette époque, les principaux producteurs et exportateurs de quinquinas sont l'Indonésie et l'actuelle République démocratique du Congo.

L'occupation japonaise des zones de production de l'écorce de quinquina, et le besoin pressant d'antipaludiques pour les soldats alliés, stimulèrent la recherche de voies de synthèse. Les antipaludiques de synthèse, avec le même noyau de base (quinoléine) et de coût de fabrication très faible, tendent ensuite à remplacer la quinine d'extraction, plus chère.

Vers les anti paludiques de synthèse, sérendipité oblige

Dans les années 1920, les chimistes de la firme Bayet développent un programme de recherche dans ce domaine, aidé en cela par une technique consistant à tester les produits de synthèse sur des canaris infectés par *Plasmodium relictum*. Le choix des molécules repose sur une observation antérieure. Dès 1891, Ehrlich, de retour d'Égypte où il avait vu les ravages dus au paludisme [7] avait préconisé une méthode de coloration à base de bleu de méthylène pour mettre en évidence les parasites du paludisme. Il en déduisit que la capacité du bleu de méthylène à colorer le parasite devait certainement altérer ce dernier, d'où l'idée d'administrer ce colorant à certains patients infectés par le Plasmodium. Certes, ce ne fut pas un miracle, mais tout de même, les symptômes régressèrent chez quelques-uns d'entre eux. Bien sûr, cela ne devait pas remplacer la quinine, mais cette observation restait en tête des chimistes de Bayer. Aussi s'engageant dans ce domaine, ils entreprirent de préparer des dérivés du bleu de méthylène.

Il leur suffisait pour cela, d'ajouter une chaîne latérale, de préférence basique. Une chimie pas très complexe, en fait. Toutefois, si le composé ainsi préparé est actif, comme le constate Roehl, il a la fâcheuse tendance à colorer en jaune la peau du patient qui l'a absorbé. Une des façons d'éviter cela était de préparer des composés analogues mais sans le squelette comportant trois cycles insaturés, ce que l'on désigne sous le nom de chromophore, responsable de la coloration. Les chimistes de Bayer (parfois aussi désigné sous le nom d'IG Farben par suite de la fusion en 1918 de Bayer, BASF et Hoechst, pour ne citer que les grands groupes) se tournèrent alors vers un analogue à deux cycles, une amino-8 quinoléine, tout en gardant la même chaîne latérale. Afin d'accroître la similitude avec la quinine, ils lui ajoutèrent un groupe méthoxyle en position 6 du bicyclic. C'est ainsi que va naître en 1925, le *premier antipaludique de synthèse*, la pamaquine 5, premier dérivé synthétique de la quinoléine qui va se montrer efficace contre les parasites du paludisme des canaris. Au vu de ces résultats, les molécules intéressantes sont ensuite essayées sur des patients syphilitiques atteints de paralysie générale et qui, selon la procédure que Julius Wagner-Jauregg venait d'expérimenter à Vienne, ont été traités par inoculation du paludisme.

Toutefois la toxicité avérée de la pamaquine va conduire les Allemands à chercher à faire mieux, ce qui sera le cas avec la mépacrine 3, relativement peu toxique et surtout très active sur les formes asexuées de *Plasmodium falciparum*. Celle-ci sera préparée chez IG Farben Industrie en 1932. Elle comporte un noyau acridine, ce qui signifie trois cycles, avec une longue chaîne aminée. Sa particularité est de colorer la peau

après en avoir avalé. Elle sera particulièrement utilisée durant une épidémie à Ceylan en 1935, une épidémie qui fera environ 3 millions de malades et 82 000 morts.

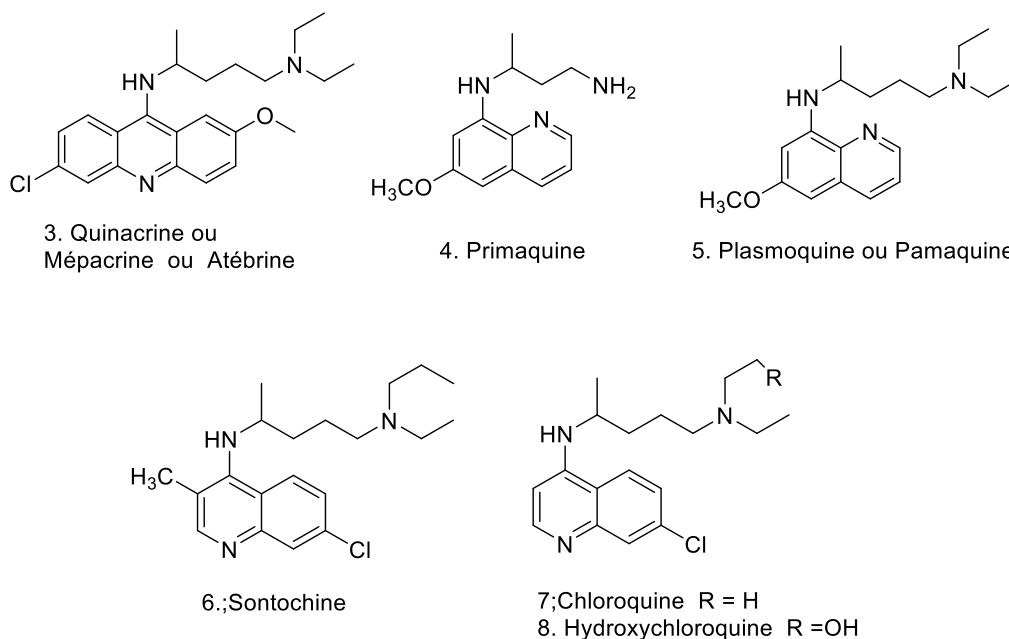


Figure 2. Antipaludiques dérivés de la quinine de première génération

En résumé, il y aura ainsi des antipaludiques de synthèse comportant soit un chromophore de type bleu de méthylène : mépacrine ou quinacrine ou atébrine (3), retirée du marché), soit des 8-amino-quinoléines : primaquine (4) et plasmoquine ou pamaquine (5), soit des 4-amino-quinoléines : résoquine ou diphosphate de chloroquine, sontochine ou 3-méthylchloroquine(6), **chloroquine** ou nivaquine (7) et son dérivé hydroxylé, **hydroxychloroquine** (8). Ceux-ci, de coût de fabrication très faible, tendront ensuite à remplacer la quinine d'extraction, plus chère (Figure 2).

Des essais cliniques sont ensuite menés avec la sontochine et la résoquine en Tunisie (sous domination allemande) par le Dr. Philippe Decourt [22], des laboratoires Rhône Poulenc-Specia qui avaient passé un accord sur la sontochine avec IG Farben en juillet 1941. Les essais montrèrent la bonne efficacité et la bonne tolérance des molécules. Lui-même raconte :

« Le médicament essentiel était une substance colorante jaune, la quinacrine. Elle avait divers inconvénients qui limitaient ses possibilités d'emploi : parfois une coloration jaune de la peau après un traitement prophylactique prolongé ou à un rythme trop rapide, tolérance imparfaite dans certains cas de traitements curatifs. Parmi les corps dont la synthèse avait été faite par les Allemands plusieurs années auparavant se trouvaient des produits ayant une parenté chimique avec la quinacrine, mais blancs. La société Rhône-Poulenc m'en fournit deux, étiquetés Sontochin et Resochin, et plus tard Nivaquine B et C (les deux produits ayant une activité identique). En 1941, il s'agissait d'établir définitivement la valeur thérapeutique de cette série chimique qui n'avait pas encore été l'objet d'essais cliniques : efficacité, meilleure tolérance, possibilité de donner sans inconvénient des doses plus fortes, ce qui était important au début des traitements curatifs, absence de coloration même en cas de prophylaxie longtemps prolongée et à rythme plus rapide au cours d'épidémies ou endémies graves. Les essais furent continués en 1942 avec Paul Durand, directeur de l'Institut Pasteur de Tunis, et mon collaborateur Jean Schneider, qui avait pu me rejoindre en Tunisie. Après le débarquement allié en Afrique du Nord (après mon départ de Tunisie), Schneider communiqua les produits restants et les résultats obtenus tant en traitement curatif qu'en prophylaxie, au Haut Commandement allié à Tunis.

Le 23 mai 1943 Schneider est alors transporté à Alger, emportant 5000 comprimés de sontochine.

La résoquine reçut le nom de **chloroquine** en février 1946 ; en France, elle fut mise sur le marché en 1949 sous le nom de **Nivaquine** (de *niva*, neige, et *quine*). Antipaludique de la famille des amino-4-quinoléines,

elle a été largement commercialisée non seulement en France mais également aux États-Unis, sous le nom d'**Aralen**.

Plus près de nous, trois autres molécules dérivées de la quinine ont vu le jour, la **méfloquine**, une amino-quinoléine perfluorée, commercialisée sous le nom de **Lariam®** (Roche). Dû à de sérieux effets psychiatriques et nerveux [22], la FDA en 2013 a mis en garde contre son utilisation. En 2017, à la suite d'une réévaluation du profil de sécurité de la méfloquine au niveau européen, l'Agence européenne des médicaments (EMA) a conclu que le rapport bénéfice/risque du chlorhydrate de méfloquine n'était pas modifié. Le Lariam ne devra ainsi être envisagé qu'en dernière intention dans la chimioprophylaxie du paludisme, si le bénéfice est jugé supérieur au risque par le médecin prescripteur. Des alternatives mieux tolérées sont à privilégier.

L'**halofantrine** ou **Halfan®** est un antipaludique de synthèse (dérivé du phénanthrène, dont les études chez l'animal et chez l'homme ont démontré l'efficacité sur différents plasmodes et en particulier sur les souches de *Plasmodium falciparum* résistantes à la chloroquine. Ayant obtenu l'autorisation de mise sur le marché le 03/05/1988 par GlaxoSmithKline, il a été retiré du marché en mars 2016.

La **luméfántrine**, de Novartis Pharma; dérivée du fluorène, le Riamet® (AMM en 2000) et le **Coartem®** sont des antipaludiques composés de l'association d'artéméter et de luméfántrine, utilisés par voie orale. En effet compte tenu des résistances acquises des souches de *Plasmodium*, tous ces nouveaux antipaludiques dérivés de la quinine sont recommandés sous forme de combinaisons thérapeutiques à base d'**artémisinine** et de ses dérivés.

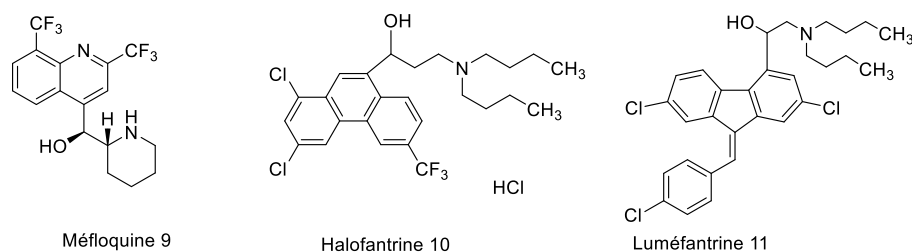


Figure 3. Antipaludiques dérivés de la quinine de seconde génération

Anti-paludiques de synthèse de troisième génération

Dernière molécule en date de cette série d'amino-quinoléines, la **ferroquine**. Sa structure dérive de la découverte du ferrocène dans les années 1950 qui comporte un atome de fer entre deux cycles cyclopentadiényle. Cette découverte a ouvert la voie à la chimie des métallocènes, composés de même nature mais comportant d'autres atomes métalliques et potentiellement utilisable en chimie thérapeutique. Un tel dérivé de la quinine possède une activité *in vitro* supérieure à celle de la quinine qui pourrait être due à une augmentation de sa lipophilie et de son affinité pour les vacuoles digestives des parasites [23].

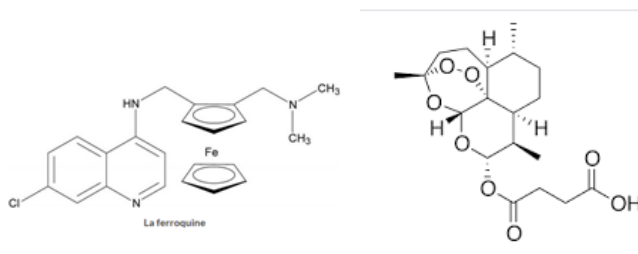


Figure 4. Composants de l'artefeno

Cette molécule est brevetée par Sanofi dans l'association l'**artefenomel**, ou OZ439, qui inclut également un analogue semi-synthétique de l'artémisinine, l'artésunate [24].

Autres indications des antipaludiques de synthèse dérivés de la quinine

Les antipaludiques de synthèse sont des bases faibles qui interfèrent avec les fonctions phagocytaires par le biais d'une élévation du pH intracellulaire. Cela entraîne une altération de la présentation sélective des auto-antigènes, de faible affinité, tout en respectant celle des antigènes exogènes, de plus forte affinité. La chloroquine et l'hydroxychloroquine bloquent les réponses lymphocytaires T à la stimulation induite par les mitogènes et inhibent la production de certaines cytokines, d'interféron α et de facteur de nécrose tumorale (TNF α). Ces effets bloquants passent par une inhibition de l'activation du récepteur *toll-like*, impliqué dans l'immunité innée et dans les pathologies auto-immunes, notamment le lupus, par le biais d'une liaison aux acides nucléiques.

La chloroquine et l'hydroxychloroquine abaissent la clairance de l'insuline et augmentent l'insulinémie, d'où un risque hypoglycémique (en association aux antidiabétiques) et un effet favorable sur le contrôle du diabète. Elles améliorent le profil lipidique, possiblement par le biais d'une diminution de la synthèse hépatique de cholestérol. Elles diminuent l'agrégation plaquettaire. Du fait de ces trois propriétés, l'hydroxychloroquine améliore le profil de risque vasculaire dans le lupus.

L'hydroxychloroquine (une 4-aminoquinoléine) est un traitement majeur du lupus systémique. Elle a été utilisée avec un succès variable dans diverses affections auto-immunes, inflammatoires et infectieuses (comme la *polyarthrite rhumatoïde* et la *sarcoïdose cutanée*) en bloquant la formation de l'interféron. Les effets indésirables les plus fréquents sont habituellement bénins et réversibles : effets gastro-intestinaux, prurit, hypoglycémie (en association avec les antidiabétiques oraux), céphalée, insomnie, irritabilité, troubles audio-vestibulaires. La complication la plus grave, heureusement très rare, est la cardiomyopathie, qui peut conduire à une insuffisance cardiaque parfois irréversible.

Activité antivirale

Depuis la fin des années 1960, la chloroquine - testée pure ou sous forme de sels ou d'hydroxychloroquine - a souvent eu *in vitro* des effets prometteurs pour la lutte contre des maladies virales aiguës. Toutefois, les études cliniques chez l'homme n'ont jamais été suffisamment concluantes pour inclure ces molécules dans les recommandations thérapeutiques, que ce soit pour le SIDA en 1990, le virus H5N1 de la grippe aviaire, le chikungunya en 2003, l'hépatite C en 2016, le virus Zika en 2017 ou encore la dengue. Certaines études ont même conclu à des effets défavorables. Ainsi dans le cas du chikungunya, non seulement la chloroquine n'est pas efficace, mais elle peut même aggraver la réplication du virus et avoir des effets négatifs après coup [25].

La seule étude contrôlée qui a conclu à une efficacité de l'hydroxychloroquine chez l'homme dans une affection virale est une étude égyptienne [26] qui montrait que l'adjonction d'hydroxychloroquine à d'autres médicaments chez des patients atteints d'hépatite C contribuait significativement à baisser la charge virale plasmatique et le taux d'ALAT (un enzyme hépatique). Cependant, cette étude n'a pas été répliquée. La chloroquine pourrait même favoriser la réplication de certains virus en diminuant la réponse immunitaire et la réaction anti-inflammatoire. Même constat général dans le cas du VIH, avec des résultats contradictoires, dont des effets négatifs comme l'aggravation de la baisse des lymphocytes CD4 et l'augmentation de la réplication virale.

Selon une publication de 2005 [27] la chloroquine est en culture cellulaire, un puissant inhibiteur du coronavirus SARS selon un mode d'action non complètement élucidé : élévation du pH endosomal inhibant l'entrée du virus dans la cellule, prévention de la glycosylation terminale des immunoglobulines etc. Cette molécule, sous sa forme hydroxylée, fait actuellement l'objet de nombreux débats concernant le bien-fondé ou non de son utilisation dans le traitement de la Covid 19.

Bibliographie

1. Avenas P. À propos de la quinine, *L'Actualité Chimique*, 2014, 390, p. 6.
2. Bodo B. Acte 1. Le quinquina, remède du nouveau monde pour une maladie de l'ancien : légendes et réalités d'une découverte. <https://www.mediachimie.org/valeur/gratuit>.
3. Dictionnaire d'histoire de la pharmacie. Des origines à la fin du XIV siècle. Sous la direction d'Olivier Lafont. Pharmathèmes 2003.

4. Carl von Linné, *Species plantarum :exhibentes plantas rite cognitias (...)* Holmiae :Impensis Laurentii Salvii, 1753 (lire en ligne [archive]).
5. Léonardo Gutierrez-Golomer. Confusions historiques à propos du quinquina. *Revue d'histoire de la Pharmacie* 1968 ; 199 : 187-190.
6. La quinologie de Delondre et Bouchardat. Consulté sur <https://bibulyon.hypotheses.org/10271>.
7. S. Ferez. Louis XIV et le quinquina, 2003, Vesalius IX, 2, pp. 25-30. Consulté sur : <https://www.biusante.parisdescartes.fr/ishm/vesalius/vesx2003x09x02x025x030.pdf>.
8. Ambroise-Thomas. La petite et la grande histoire du paludisme. Rapport Académie nationale de Médecine 2007.Consulté sur : <http://www.academie-medecine.fr/la-petite-et-la-grande-histoire-du-paludisme/>.
9. Callot J. Un problème complexe : la régression du paludisme en France. *Annales* 1947 ; 2-3 : 328-335.
10. Lettre dans *Lettres de Madame Roland de 1780 à 1793/Lettres/1782*. Consulté sur : https://fr.wikisource.org/wiki/Lettres_de_Madame_Roland_de_1780_%C3%A0_1793/Lettres/1782.
11. Arnaud de Saint Jouan M.. Le château de Lagaraye, *Bulletin de la Société Nationale des Antiquaires de France*, 1990 - 1988, p. 25-39.
12. Un arrêt du Conseil d'Etat, en date du 22 mars 1735, interdit l'entrée en France du faux quinquina ou quinquina femelle ; rapporté dans « Sur l'essai des médicaments en France avant 1789 par Bouvet M. *Revue d'Histoire de la Pharmacie* 1956 ; 149 : pp. 305-316.
13. Baumes JBT. Traité des fièvres rémittentes et des indications qu'elles fournissent pour l'usage du quinquina 1821 ; volume 2 page 389.
14. Feltgen K. Hommage à Antoine François de Fourcroy (1755 – 1809) à l'occasion du bicentenaire de sa mort. CHU Rouen, 2009, consultable sur : <https://www.chu-rouen.fr/wp-content/uploads/sites/2/2017/04/Hommage-a-Antoine-Francois-de-Fourcroy-1755-1809-a-loccasion-du-bicentenaire-de-sa-mort-Dr.-Karl-Feltgen-GHHR-decembre-2009.pdf>.
15. Deschamps, Procédé pour extraire le sel à base de chaux que contient le quinquina jaune. *Ann. Chimie*, 1803 (an XII), 48, p. 65-73.
16. Flahaut J. LES DESRONES, Pharmaciens parisiens de 1779 à 1855. *Revue d'histoire de la pharmacie*, 2005, 346, p.221-234.
17. Rossignol P. Les travaux scientifiques de Joseph Pelletier. *Revue d'histoire de la pharmacie*. 1989 ; 281-282 : 135.
18. Pelletier PJ, CaventouJ.B., Recherches chimiques sur les quinquinas, *Ann. Chimie Phys.* 1820, 15, p. 289-318.
19. Double MJ. Considérations thérapeutiques sur une nouvelle préparation du quinquina. *J Général Med Chirurgie, Pharma.* 1821 ; 74 : 50-75.
20. Kaufman T, Ruveda E A The quest for quinine ; those who won the battles and those who won the war. *Ang. Chem. Intl Ed.*, 2005, 44, p. 854-885.
21. Decourt P. « Principes de l'étude pharmacologique des antipaludiques » sur les expériences de laboratoire (dans *Actualités pharmacologiques*, deuxième série, 1950, Masson éd.),
22. Remington L, Nevin A serious nightmare : psychiatric and neurologic adverse reactions to mefloquine are serious adverse reactions. *Pharmacol Res Perspect* 2017 ; 5(4) : e00328.
23. Biot C, Nosten F, FraisseL *et al.*. The antimalarial ferroquine : from bench to clinical. *Parasite* 2011 ; 18(3) : 207-214.
24. Supan C, Mombo-Ngoma G, Kombila M *et al.* Phase 2a, Open-Label, 4-Escalating-Dose, Randomized Multicenter Study Evaluating the Safety and Activity of Ferroquine (SSR97193) Plus Artesunate, versus Amodiaquine, in African Adult Men with Uncomplicated *Plasmodium falciparum* Malaria. *Am J Trop Med Hyg.* 2017 ; 97(2) : 514.
25. Roques P, Thiberville SD, *et al.* Paradoxical effects of chloroquine treatment in enhancing Chikungunya virus infection. *Viruses* 2018 ; 10 : 268.
26. Helal GK, Gad MA, Abd-Ellah MF, Eid MS. Hydroxychloroquine augments early virological response to pegylated interferon plus ribavirin in genotype-4 chronic hepatitis C patients. *J Med Virology* 2016 ; 88 ; 2170.
27. Vincent MJ *et al.* Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virology Journal* 2005 ; 2 : 69.



ASSOCIATION FRANÇAISE DES CHERCHEURS SENIORS CHERCHEURS TOUJOURS

Association scientifique inter-disciplines et inter-organismes soutenue par le CNRS et l'INSERM

Présidente d'honneur : Françoise Barré-Sinoussi, prix Nobel

Siège : INSERM, 101 rue de Tolbiac, 75013 PARIS ; www.chercheurs-toujours.org

CHERCHEURS, INGÉNIEURS, UNIVERSITAIRES

VOUS ÊTES OU PARTEZ BIENTÔT À LA RETRAITE ?

REJOIGNEZ NOUS PARTICIPEZ À NOS ACTIONS

- **Conférences-débats** sur des sujets d'actualité scientifique ou d'impact sociétal
- **Visites** d'institutions, laboratoires ou expositions
- **Ateliers** de libre discussion sur des thèmes choisis par les adhérents
- **Opérations** destinées aux lycéens et étudiants, au grand public...

Pour en savoir plus, consultez notre site : www.chercheurs-toujours.org

AJOUTEZ VOS COMPÉTENCES AUX NÔTRES AGISSONS ENSEMBLE

CONTACT



Association Chercheurs Toujours
CNRS, Bâtiment H, 7 rue Guy Môquet, 94800 Villejuif



secretariat.ct@gmail.com



BULLETIN D'ADHÉSION (candidature soumise au Conseil d'administration)

Prénom et NOM (avec accents où nécessaire) :

Adresse postale complète :

Mail :

Téléphone (fixe/mobile) :

Date de retraite (effective ou prévue) :

Titre ou fonction, organisme, lieu d'exercice (antérieurs ou actuels) :

Domaine scientifique (ou autre : candidature membre associé) :

Questions ou commentaires :



CHERCHEURS TOUJOURS – ASSOCIATION FRANÇAISE DES CHERCHEURS SENIORS

Association scientifique inter-disciplines et inter-organismes soutenue par le CNRS et l'INSERM

Présidente d'honneur : Françoise Barré-Sinoussi, prix Nobel

Siège : INSERM, 101 rue de Tolbiac, 75654 Paris cedex 13 ; www.chercheurs-toujours.org

Correspondance : CNRS, Bâtiment H, 7 rue Guy Môquet, 94800 Villejuif ; secretariat.ct@gmail.com