

ASSOCIATION FRANÇAISE DES CHERCHEURS SENIORS



Image symbolisant l'infiltration de la littérature scientifique par des revues prédatrices
(voir à l'intérieur la synthèse de la conférence-débat sur la crise des publications)

LA

LETTRE

DE

CHERCHEURS

TOUJOURS

N° 41, décembre 2023

SOMMAIRE

LE MOT DU PRÉSIDENT	3
<i>Claude MONNERET</i>	
SYNTHÈSE DES CONFÉRENCES-DÉBATS	4
PUBLICATIONS SCIENTIFIQUES ET CRISE DÉONTOLOGIQUE	4
<i>Hervé MAISONNEUVE</i>	
ACCIDENT VASCULAIRE CÉRÉBRAL	12
-AVC : PRÉSENTATION GÉNÉRALE	12
<i>Jean-Louis MAS (résumé par Claude MONNERET)</i>	
-GLENZOCIMAB, UN NOUVEAU TRAITEMENT INNOVANT POUR LA PHASE AIGUË DE L'ACCIDENT VASCULAIRE CÉRÉBRAL	16
<i>Sophie LEBEL-BINAY</i>	
MISSIONS ASTÉROÏDES	25
<i>Brigitte ZANDA ; Pierre-Marie ZANETTA (résumé commun par Marie-Françoise MERCK)</i>	
RÉSUMÉ D'UN ATELIER DE DISCUSSION	28
ÉLÉMENTS DE COMPRÉHENSION DE L'INTELLIGENCE ARTIFICIELLE	28
<i>Véronique PELLETIER</i>	
COMPTE RENDU D'UNE VISITE GUIDÉE	38
ACADÉMIE NATIONALE DE MÉDECINE	38
<i>Marie-Françoise MERCK</i>	
PROJETS POUR LE PREMIER SEMESTRE 2024	42
BULLETIN D'ADHÉSION	43

Illustration de la couverture

Adaptation d'une image tirée de la « Conférence des Doyens des Facultés de médecine et du CNU-santé » tenue en 2023 pour lutter contre l'invasion des revues prédatrices (<https://conferencedesdoyensdemedecine.org/la-conference-des-doyens-de-medecine-et-du-cnu-sante-luttent-contre-les-revues-predatrices/>). [CNU : Conseil National des Universités].

En annexe de ce document figure une liste, non exhaustive (94 pages au 29 juin 2023), des quelque 3 400 journaux scientifiques et médicaux jugés non prédateurs et donc recommandables (<https://conferencedesdoyensdemedecine.org/wp-content/uploads/2023/06/Liste-de-revues-recommandables-SU-Med-29-06-23-Finale.pdf>).

LE MOT DU PRÉSIDENT

Mes chers collègues, ce nouveau numéro de la *Lettre* vous parviendra en ce début d'année 2024*. C'est pourquoi tous mes vœux vous accompagnent, aussi bien dans votre vie professionnelle que personnelle. Que 2024 soit enfin une année de paix à travers le monde et qu'elle nous permette de nous retrouver nombreux lors de nos conférences et ateliers, de façon à resserrer nos liens sociaux.

Le programme déjà élaboré par les deux piliers de l'association que sont Rodica Ravier et Marie Françoise Merck, avec notre conseil d'administration en son entier, est d'ores et déjà alléchant. Il va de ce monde de fiction qu'est le *Métavers* (*Metaverse* en anglais) à un pseudo-champignon qui, bien que singulier, n'est pas virtuel, dénommé le *Blob*. Ici, la réalité dépasse la fiction, car cet être unicellulaire arrive parfaitement à détecter la présence de nourriture et à l'ingérer alors qu'il est dépourvu de bouche, d'estomac et d'yeux. Dépourvu de

pattes et de jambes, il se déplace sans problème et telle la queue du lézard qui une fois coupée, repousse, coupez-le en deux, il cicatrisera en deux temps trois mouvements. Leur capacité à fusionner et à transmettre leur savoir à d'autres blobs reste un mystère. Pour un « écerelé », c'est magique.

Au-delà de ce monde virtuel ou magique, revenant de façon plus terre à terre vers cette planète qui nous abrite, vous entendrez parler de sujet géopolitique avec *l'Afrique et les migrations*, d'écologie, avec *Comment habiter la terre maintenant*, de santé, avec les *Vaccins à ARN* (et leurs nouveaux dérivés), qui ont sauvé des millions de vie, ou encore du *Potentiel des organoïdes* et *Biomimétisme*, avec deux exemples particulièrement bien choisis ayant un impact sur notre vie quotidienne.

En attendant le plaisir de vous retrouver,
Avec l'assurance de mon dévouement,

Claude MONNERET

**En raison de l'indisponibilité de l'éditeur, ce numéro vous parviendra avec un trimestre de décalage par rapport à la date marquée en couverture. Nous vous prions de nous en excuser.*

Yaroslav DE KOUCHKOVSKY, Vice-Président et Éditeur

SYNTHÈSE DES CONFÉRENCES-DÉBATS

9 juin 2023, Institut Curie, Paris

PUBLICATIONS SCIENTIFIQUES ET CRISE DÉONTOLOGIQUE

Hervé MAISONNEUVE

MD, MBA, Consultant

Ancien président de l'*European Association of Science Editors*

Animateur du blog *Rédaction Médicale et Scientifique*

En 350 ans, les revues scientifiques ont une histoire très riche, mais leur rôle historique de gérer les savoirs est malmené depuis les années 2010. Cette histoire peut se résumer ainsi :
« De la toute-puissance des sociétés savantes à l'arrivée d'acteurs mercantiles hors du champ académique ».

I. L'ÂGE D'OR DES SOCIÉTÉS SAVANTES

Ce sont les Sociétés savantes françaises et anglaises qui ont créé les premières revues scientifiques en 1665. Les 650 pages d'un

ouvrage merveilleux, «A history of scientific journals», décrivent en détail les cinq phases qu'ont vécues les revues :

1. L'invention des revues scientifiques, 1665 – 1750
2. La maturité et l'institutionnalisation, 1750 – 1820
3. La professionnalisation de la science, 1820 – 1890
4. La croissance de la science, 1890 – 1950
5. Le business des publications, 1950 – 2023

Les Sociétés savantes ont des rôles que nous avons définis ainsi : « Groupes organisés, dans un champ disciplinaire donné, dont les adhérents ont pour objectif de rendre compte de leurs travaux, d'améliorer la connaissance dans leur domaine, d'assurer la formation et la recherche, de diffuser les résultats de leurs activités, de soutenir et promouvoir leur discipline ». Après 300 ans de règne sur les savoirs, les Sociétés savantes ont dû en partager la gestion avec d'autres organisations. Elles ont observé le développement des universités depuis le milieu du 20^{ème} siècle, puis celui des agences publiques dans la plupart des pays développés.

Les Sociétés savantes ont géré le savoir avec les revues scientifiques qui étaient envoyés aux

membres payant des cotisations. Ce modèle économique a été mis en danger avec l'arrivée des nouvelles technologies et la disparition lente mais inéluctable de l'abonnement. En matière d'information scientifique, les jeunes générations veulent tout, tout de suite, à tout moment et gratuitement.

Les rôles des revues scientifiques sont d'enregistrer, d'évaluer/valider/certifier, de diffuser et d'archiver les savoirs. Mais à partir des années 1970, des indicateurs et des compétitions entre chercheurs ont commencé à mettre à mal ce système et les rôles historiques des revues scientifiques. Ces revues ont été utilisées pour évaluer les chercheurs et allouer des ressources à des équipes de chercheurs. Ce n'était pas leur rôle.

II. LE 'PUBLISH OR PERISH' VA DEVENIR LE 'PUBLISH AND PERISH'

La création du facteur d'impact par Eugene Garfield dans les années 1960s a permis de développer la « scientométrie ». Le *facteur d'impact* est un indicateur de notoriété des revues basé sur les citations des articles dans un corpus de revues. Sa production est maintenant assurée par une société privée américaine, Clarivate. C'est un bon indicateur pour étudier la diffusion de la science et les pratiques des chercheurs.

Cet indicateur de notoriété des revues n'a jamais évalué la qualité des articles, donc des recherches. Il a été détourné de son objectif initial d'évaluer la notoriété d'une revue. Il a

été détourné par des chercheurs, et surtout par des jurys d'évaluation, pour assurer des promotions en évaluant des chercheurs, et/ou pour allouer des ressources. Des messages ont été envoyés à toute la communauté scientifique par les 'hauts dirigeants' des universités.

- Les chercheurs ont compris qu'il fallait publier beaucoup et s'assurer que leurs articles soient cités (voire auto-cités).
- Les revues ont manipulé les citations pour augmenter leur notoriété. Elles ont préféré publier des 'hot papers', ces articles beaucoup cités, quelle que soit la qualité de la

recherche. Les revues ont compris qu'il fallait privilégier des contes de fées, sans trop vérifier la qualité des méthodes, des données, des statistiques.

- Les jurys se sont adaptés, car il est tellement plus facile de compter des haricots, de comparer des nombres sur un boulier que de lire des articles pour les évaluer.

MacDonaldisation de la recherche		
Méconduites		
Erreurs honnêtes	Pratiques discutables en recherche	Fraude
Ignorance :	Qualité d'auteur	Fabrication & Falsification de données
Méthodes	« Tortures » ou « massages » des données	
Réglementations	Manipulation des revues	Plagiat
Science ouverte	Liens d'intérêts (non déclarés)	
	Financement Médias	
Non intentionnel		Intentionnel

Figure 1. La fréquence des erreurs honnêtes n'est pas connue. Les fraudes sont rares (hors plagiat) mais très médiatisées. Les pratiques discutables en recherche sont très fréquentes.

La course au facteur d'impact a eu de nombreuses conséquences, un auteur devenant 'vendable' avec une valeur marchande. Il était plus important de construire un CV que de s'intéresser à l'avancement des savoirs de qualité. Il était important de publier beaucoup et vite. Cette compétition a changé des comportements : progressivement des pratiques discutables en recherche (*Figure 1*) ont été adoptées par la communauté. Il ne

s'agit pas des erreurs honnêtes que l'on peut excuser, ni de la fraude inexcusable et qui est rare. Les pratiques discutables en recherche sont des méconduites qui ne respectent pas les procédures d'une recherche responsable. Ces pratiques concernent plus de la moitié des articles et sont reconnues par plus de la moitié des chercheurs lors d'enquêtes. Elles ont été mises en évidence et bien décrites à partir des années 2000.

III. LA RÉVOLUTION DE L'ACCÈS OUVERT

Les nouvelles technologies ont commencé à avoir un impact sur les revues au début des années 1990s. Il y a eu trois phases :

1. Les archives ouvertes et les revues électroniques 1990 – 2000

La première archive ouverte a été créée en 1991 par l'université américaine Cornell avec le nom d'*arXiv*. Cette innovation permettait

aux chercheurs de déposer leurs manuscrits avant de les soumettre ou non à des revues scientifiques. Ces manuscrits appelés

'preprints' (ou 'prépublications' en français) n'ont pas été évalués par les pairs et sont gratuitement accessibles à la communauté. Développée initialement pour la physique, arXiv a été adopté par les mathématiques, l'informatique, la biologie quantitative, la finance quantitative, la statistiques, l'ingénierie électrique et l'économie. En 2001, le CNRS a créé une plate-forme française, appelée *HAL*. Ce n'est qu'en 2013 que les biologistes ont adopté les preprints avec *bioRxiv* et fin 2019 que les médecins ont créé *medRxiv*.

2. Le changement des modèles économiques 2000 – 2010

En 2000, le groupe *BioMedCentral (BMC)* en Angleterre est créé avec le lancement de revues scientifiques sans aucun format papier. Tout était mis en ligne et ce groupe était financé au début par un mécène. Le modèle historique de l'abonnement ('lecteur – payeur') ne pouvait plus être utilisé pour lancer des revues électroniques. Les chercheurs et institutions (bibliothèques) appréciaient ce modèle de lecture gratuite. Des mouvements de chercheurs demandaient un accès gratuit aux résultats de recherches financées par les citoyens. En 2002, le propriétaire de BMC propose aux chercheurs de payer des *frais de traitement des articles (FTAs)* lors de l'acceptation des manuscrits pour publication. Le modèle '*auteur – payeur*' était créé et il a été adopté par la communauté des chercheurs.

D'autres groupes, en particulier **PLOS** (ou PLoS, *Public Library of Science*) ont été fondés sur ce modèle économique auteur-payeur. En 2003, PLOS Biology est créée puis PLOS ONE en 2006. PLOS appartient à la bibliothèque de l'université de Stanford, et c'est une entité privée à but non lucratif. PLOS ONE est une mégarevue, c'est-à-dire que cette revue accepte des articles dans tous les domaines de la science. L'évaluation par les pairs (*peer review*

Les revues scientifiques ont commencé une longue marche pour devenir les outils que nous connaissons actuellement : mise en ligne de PDF sur un site en même temps que la publication de la revue papier, articles courts dans la revue 'papier' avec version longue et suppléments dans la version électronique, adoption progressive de modèles pour des lectures sur des tablettes, publications rapides sans attendre une mise au sommaire, ajout de podcasts et autres outils. Les versions imprimées des revues survivent, mais parfois avec difficultés.

en anglais) n'est plus assurée par un comité de rédaction mais par des rédacteurs bénévoles de la communauté avec des relecteurs qu'ils choisissent. La sélection des articles est plutôt basée sur la pertinence et la qualité des méthodes plutôt que sur des résultats innovants. D'autres groupes de revues électroniques ont été créés pendant cette décennie, notamment pas les éditeurs historiques comme Springer, Elsevier, Wiley, etc.

Les *frais de traitement des articles (FTAs)* appelés '*article processing charges*' (*APCs*) par les Anglo-Saxons ont toujours été un objet de discussion car il existe des prix de marché sans rationnel économique clair et les FTAs vont de 1000 à 10 000 dollars. Ces prix de marché peuvent être basés sur la notoriété de la revue scientifique (jusqu'à 9500 € pour *Nature*) ou sur le domaine scientifique (plus bas en sciences humaines et sociales, plus élevés en biomédecine). Les ressources étant basées sur le nombre d'articles acceptés, il faut avoir des procédures solides pour refuser un article. Si les taux d'acceptation des manuscrits sont faibles (de 10 à 20 %) ou moyens (de 30 à 50 %), comment assurer les ressources sans moduler les FTAs car tout article refusé a un coût pour la revue, et c'est une perte.

3. De nombreux modèles économiques cohabitent

La complexité des modèles économiques et des accords divers entre éditeurs et institutions demande une attention particulière. De ce fait, les chercheurs sont parfois perdus et ont du mal à choisir le modèle économique qui convient à leur recherche, sans évoquer les droits de propriété des articles.

Le modèle de l'abonnement ou de paiement à l'article (*paywall*) est en voie de disparition.

Schématiquement, il existe trois principaux modèles :

- La voie dite *verte* (ou **green open access**) est un auto-archivage. Les auteurs déposent leurs *postprints* (version acceptée par un journal mais non éditée) ou leurs articles publiés (appelés *Version of Record*) sur des plateformes comme *HAL* ou *PMC (PubMedCentral)* et bien d'autres. Les chercheurs peuvent déposer d'autres productions scientifiques (cours d'université par exemple, posters de congrès...) ; ces plateformes sont financées par des organismes de recherche, des universités, voire des financeurs privés.

4. Les revues mercantiles 2010 – actuel

• LES REVUES PRÉDATRICES

Au début des années 2000, un documentaliste américain a constaté que des revues nouvelles étaient créées et proposaient une publication très rapide (moins d'un mois), une acceptation automatique des articles et des FTAs de l'ordre de 200 à 300 €. Les sites de ces revues étaient de mauvaise qualité, avec des erreurs, de faux facteurs d'impact, des adresses factices. La soumission des manuscrits était faite par attachement à des mails et non plus sur des plateformes dédiées. Une définition a été proposée en 2019 : « *Les revues et les éditeurs*

- La voie dite *dorée* (ou **gold open access**) est dite 'auteur-payeur'. Les chercheurs ou leurs institutions payent des FTAs à l'acceptation de leurs articles. Ces FTAs sont payés à des éditeurs et sont parfois élevés. Certaines revues, dites hybrides, fonctionnent selon les deux modèles, c'est-à-dire, abonnement et voie dorée.

- La voie *diamant* ou *platine* (ou **diamond or platinum access**) concerne des journaux d'accès gratuit qui ne demandent de frais ni aux auteurs, ni aux lecteurs. Ces journaux sont soutenus par des institutions diffusant les savoirs, soit publiques, comme Wellcome Open Research (<https://wellcomeopenresearch.org/>), soit privées (par exemple Gates Open Research <https://gatesopenresearch.org/>).

- D'autres services, comme la publicité, peuvent générer des revenus ; le modèle *fremium* est une variante quand des services sont payants (par exemple accès au PDF). Des financeurs peuvent lier l'attribution de ressources à un engagement de publier dans un journal que le financeur soutient ; c'est la pratique du *Wellcome Trust* et de la fondation *Bill & Melinda Gates*.

prédateurs sont des entités qui privilégient l'intérêt personnel au détriment de l'érudition et se caractérisent par des informations fausses ou trompeuses, un écart par rapport aux bonnes pratiques rédactionnelles et de publication, un manque de transparence et/ou le recours à des pratiques de sollicitation agressives et sans discernement ». Il existerait environ 16 000 revues prédatrices. Les chercheurs des pays développés ont été bien informés et semblent être moins nombreux à se faire piéger.

• LES REVUES DE FAIBLE QUALITÉ

Des éditeurs sont entrés dans ce marché en proposant un service meilleur que celui des revues prédatrices avec des FTAs plus élevés (1000 à 2000 €). Ces groupes créent des revues scientifiques ayant un fonctionnement qui privilégie la rapidité (moins d'un mois entre

soumission et publication) en faisant un peer review de qualité très variable. Les taux d'acceptation des articles sont très élevés. Un rapport du réseau des Académies des sciences (The *Interacademy Partnership, IAP*) a décrit ces phénomènes

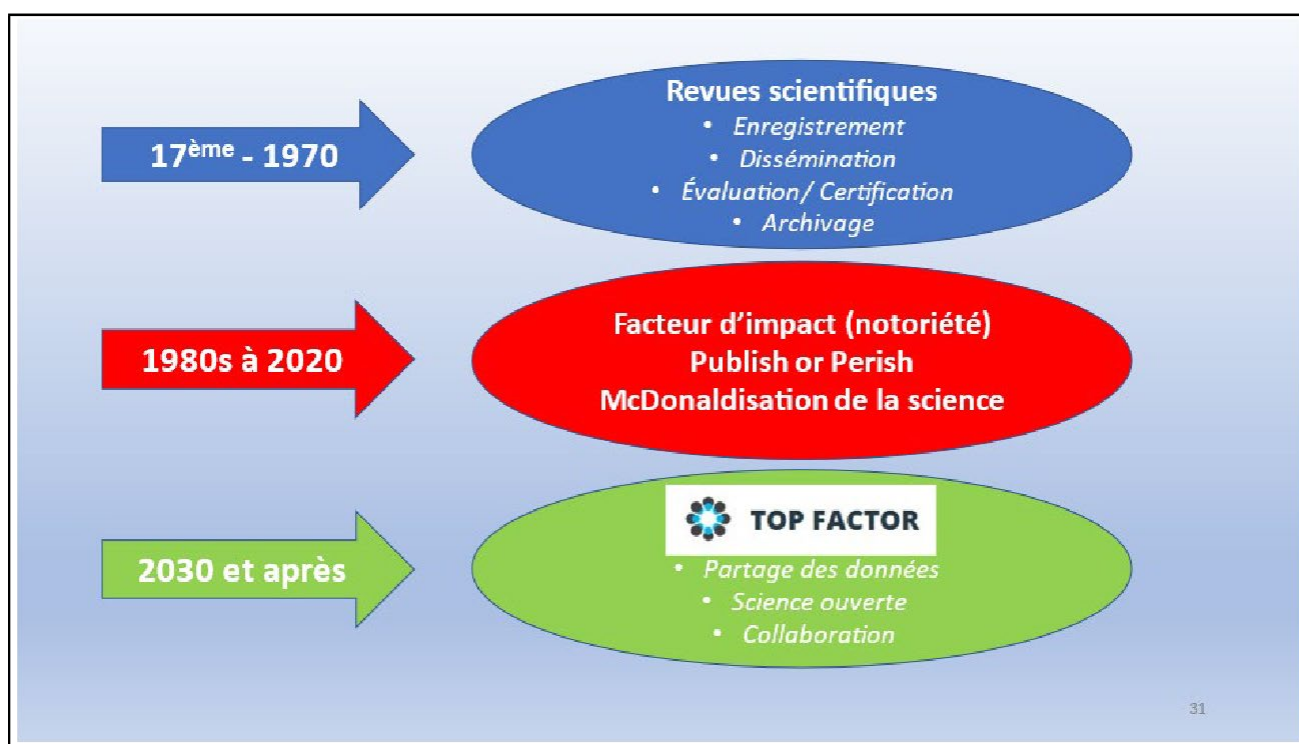


Figure 2. Avec l'augmentation du nombre des publications, les pratiques discutables en recherche, la diffusion des savoirs échappe aux revues des sociétés savantes depuis les années 1980s. Les attentes de la science ouverte pourraient permettre aux milieux académiques de reprendre le contrôle des savoirs.

Ces éditeurs ont surtout créé des numéros spéciaux par milliers. Ils sollicitent des leaders d'opinion en leur proposant de faire un numéro spécial en quelques semaines. Ces éditeurs de faible qualité générale publient un très grand nombre d'articles, dont certains sont bons et

les chercheurs sont ainsi contents : acceptation presque assurée avec une publication en moins d'un mois. Depuis quelques années, les volumes d'articles ainsi publiés augmentent vite, alors que le nombre de chercheurs augmente très peu, voire diminue.

IV. VERS UN AVENIR AVEC UNE SCIENCE OUVERTE COLLABORATIVE

À partir des années 2000, la mise en évidence de pratiques discutables en recherche et l'augmentation des publications de faible qualité alertent la communauté scientifique. De nombreuses initiatives existent pour tenter

de rendre vertueux le système de la diffusion des savoirs. L'objectif serait que les milieux académiques reprennent le contrôle de la diffusion des savoirs (*Figure 2*). Les changements de comportements sont lents et

difficiles à évaluer. Citons de manière non exhaustive des initiatives :

- Depuis janvier 2011 (Académie des sciences en France), des alertes sur le détournement de la bibliométrie ont été lancées. **DORA (Declaration on Research Assessment)** propose de ne pas utiliser les indicateurs de notoriété comme le facteur d'impact pour évaluer la recherche ou les chercheurs. La plupart des institutions ont signé ces déclarations mais sans mettre en œuvre leurs objectifs.
- Des déclarations comme les principes de Hong Kong ou des projets comme *SOP4RIs (Standard Operating Procedures for Research Integrity)* proposent de changer les méthodes d'évaluation des chercheurs et des projets de recherche.
- Des pays, des universités demandent de limiter la longueur des *curriculum vitae* et obliger les jurys à lire les articles. Par exemple en Australie, un CV ne doit pas contenir plus de 10 articles et tous doivent avoir été publiés depuis moins de dix ans.
- Le modèle dit **Registered Reports** est proposé par environ 300 revues. Il s'agit de faire l'évaluation des protocoles de recherche pour prendre une décision de principe de publier les résultats quand ils seront obtenus. Cette décision d'**IPA (In Principle Acceptance)** est prise avant la recherche et les chercheurs savent que l'article sera publié quels que soient leurs résultats. Ils ne sont plus tentés de raconter des contes de fées convaincants pour plaire aux relecteurs et rédacteurs. Il faudra beaucoup de temps pour changer ce modèle d'évaluation au sein des revues.
- La collaboration entre équipes, au niveau national et surtout international, est source de meilleures pratiques. Cette collaboration commence à être valorisée, ce qui va de pair avec des initiatives pour partager les données-sources (data-sharing) et les codes et les mettre ainsi à la disposition d'autres chercheurs.
- La science ouverte décrit toutes les méthodes et initiatives pour s'orienter vers une recherche responsable. Le site du Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche décrit les espoirs attendus de la science ouverte : *C'est la diffusion sans entrave des résultats, des méthodes et des produits de la recherche scientifique. Elle s'appuie sur l'opportunité que représente la mutation numérique pour développer l'accès ouvert aux publications et aux données, aux codes sources et aux méthodes de la recherche. Elle permet à la recherche financée sur fonds publics de conserver la maîtrise des résultats qu'elle produit. Elle construit un écosystème dans lequel la science est plus transparente, plus solidement étayée et reproductible, plus efficace et cumulative. Elle induit une démocratisation de l'accès aux savoirs, utile à l'enseignement, à la formation, à l'économie, aux politiques publiques, aux citoyens et à la société dans son ensemble. Elle constitue enfin un levier pour l'intégrité scientifique et favorise la confiance des citoyens dans la science.*
- Un indicateur, le **facteur TOP (Transparency Openness Promotion)** évalue les pratiques ouvertes des chercheurs et pourrait être utilisé par les institutions.

VI. BIBLIOGRAPHIE (pour en savoir plus)

Chambers, CD., Tzavella, L (2022) The past, present and future of Registered Reports. *Nat Hum Behav* 6, 29–42.

de La Blanchardière A, Barde F, Peiffer-Smadja N, Maisonneuve H (2021) Revues prédatrices : une vraie menace pour la recherche médicale. 1. Identifier ces revues et comprendre leur fonctionnement. Revue de Médecine Interne 42 (6), 421-426.

de La Blanchardière A, Barde F, Peiffer-Smadja N, Maisonneuve H (2021) Revues prédatrices : une vraie menace pour la recherche médicale. 2. Évaluer leurs conséquences et engager une riposte. Revue de Médecine Interne 42(6), 427-433.

Fovet-Rabot C (2022) Mdpi, produire en masse les articles avec un délai soumis-accepté de quatre semaines (Résumé exécutif). CIRAD Montpellier, 8 pp. <https://agritrop.cirad.fr/601528/>.

Maisonneuve H (2023) Histoire des revues scientifiques : les Sociétés savantes sont-elles encore le garant des savoirs ? Tribunes de la santé 1. (N° 75), 35-48.

Mejlgaard N, Bouter LM, Gaskell G, Kavouras P, Allum N, Bendtsen AK, Charitidis CA, Claesen N, Dierickx K, Domaradzka A, Reyes Elizondo A, Foeger N, Hiney M, Kaltenbrunner W, Labib K, Marušić A, Sørensen MP, Ravn T, Ščepanović R, Tijdink JK, Veltri GA (2020) Research integrity : nine ways to move from talk to walk. Nature 586 (7829), 358-360.

Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche (2023) Ouvrir la science. <https://www.ouvrirelascience.fr/accueil/>.

Moher D, Bouter L, Kleinert S, Glasziou P, Sham MH, Barbour V, Coriat AM, Foeger N, Dirnagl U. (2020) The Hong Kong Principles for assessing researchers : Fostering research integrity. PLoS Biol. Jul 16 ;18(7) : e3000737.

Nosek BA, Alter G, Banks GC, Borsboom D, Bowman SD, Breckler SJ, Buck S, Chambers CD, Chin G, Christensen G, Contestabile M, Dafoe A, Eich E, Freese J, Glennerster R, Goroff D, Green DP, Hesse B, Humphreys M, Ishiyama J, Karlan D, Kraut A, Lupia A, Mabry P, Madon TA, Malhotra N, Mayo-Wilson E, McNutt M, Miguel E, Paluck EL, Simonsohn U, Soderberg C, Spellman BA, Turitto J, VandenBos G, Vazire S, Wagenmakers EJ, Wilson R, Yarkoni T (2015) Scientific standards. Promoting an open research culture. Science 348 (6242), 1422-1425.

The Interacademy Partnership (2022) Combating predatory academic journals and conferences, 126 pp. <https://www.interacademies.org/publication/predatory-practices-report-English>.

FIGURES COMPLÉMENTAIRES TIRÉES DU DIAPORAMA PROJETÉ LORS DE LA CONFÉRENCE

L'auteur devient vendable

Construire un CV plutôt que s'intéresser à l'avancement du savoir

> 1 000 articles serait une performance alors que c'est honteux

IMAD A. MOOSA
Publish or Perish
Perceived Benefits versus Unintended Consequences

The slide features a blue background with white text. On the right, there is a book cover for 'Publish or Perish' by Imad A. Moosa, showing a man sitting on a stack of books.

La folie 'Facteur d'Impact'

Messages des 'Hauts dirigeants' aux

- Chercheurs : quantité plutôt que qualité
- Revues : notoriété mesurée par les citations
- Évaluateurs : un indicateur simple (manipulé par les revues)

PROFESSOR McWIT DIDN'T PUBLISH SO PERISHED

The slide has a blue background with white text. On the right, there is a cartoon illustration of a tombstone with a crow perched on top. The tombstone is inscribed with 'PROFESSOR McWIT DIDN'T PUBLISH SO PERISHED'.

La révolution 'Open Access'

Je veux tout, tout de suite, 24/7 et..... gratuitement

Pour les 'concepteurs', tout devait être gratuit

Mais... de green à gold access !

Disparition du modèle abonnement et apparition du modèle auteur-payeur (voie dorée)

Libre accès



Les revues de faible qualité

Payer pour une évaluation rapide

Numéros spéciaux


Facteur d'impact

Complicité des chercheurs

Des Sociétés savantes tentées de transférer leurs revues ?

Lutter contre les revues et conférences académiques prédatrices

RAPPORT DE SYNTHÈSE



22 mai 2023, Institut Curie, Paris

L'ACCIDENT VASCULAIRE CÉRÉBRAL

AVC : PRÉSENTATION GÉNÉRALE

Jean-Louis MAS

Chef du service de Neurologie à l'Hôpital Saint-Anne, Paris, Professeur émérite à l'Université Paris-Cité, Membre de l'Académie Nationale de Médecine

Résumé rédigé par Claude MONNERET

Ancien Président de l'Académie Nationale de Pharmacie, Président de l'Association

Après avoir défini l'AVC comme étant une maladie hétérogène, un déficit neurologique soudain dû à l'occlusion ou à la rupture d'un vaisseau irrigant le cerveau, le conférencier en décrit les causes. Il s'agit essentiellement de maladies artérielles comme l'athérosclérose, l'artériosclérose et autres

artériopathies (Figure 1), de maladies cardiaques telle la fibrillation atriale, les maladies valvulaires, les cardiomyopathies. Des états prothrombotiques, des hémopathies, des médicaments ou des drogues peuvent également en être la cause

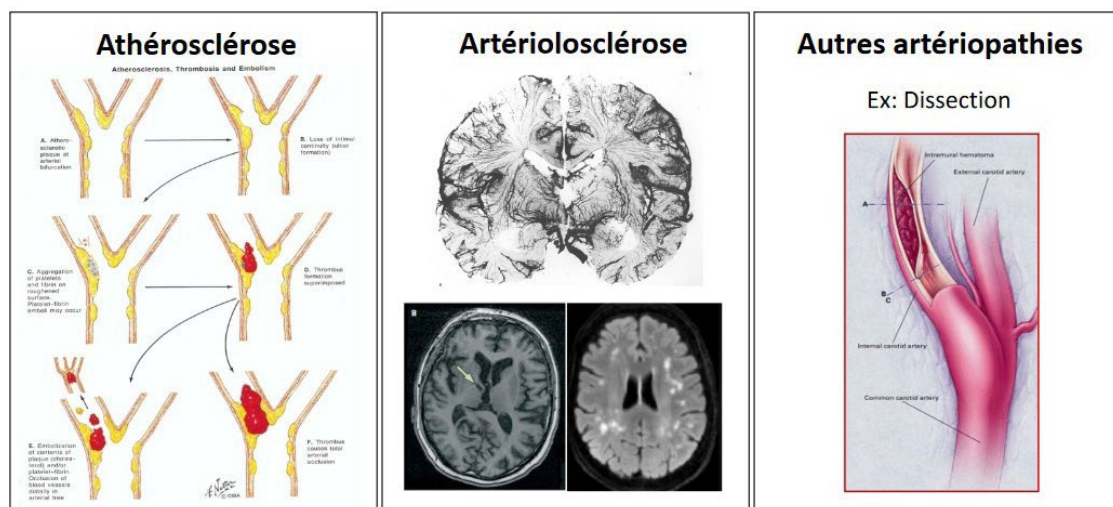


Figure 1. Maladies artérielles causes d'AVC

À ceci, on doit ajouter les malformations vasculaires, les troubles de la coagulation, des causes accidentelles comme un traumatisme crânien et... l'alcool.

L'épidémiologie montre que la probabilité d'avoir un AVC augmente avec l'âge, que ce soit chez l'homme ou la femme. L'AVC est la 2^{ème} cause de décès et la 3^{ème} cause de décès ou de handicap dans le monde. Ce sont environ 16 millions de cas qui sont observés chaque année, responsables de 5,7 millions de décès. On estime que ce nombre devrait augmenter avec le vieillissement de la population.

En France, selon la base de données des de tous les séjours hospitaliers publics et privés [1] (population d'environ 66 millions d'habitants), il y a eu 120 000 nouveaux cas en 2019 : un AVC toutes les 4 mn (infarctus cérébraux 84%). Une personne sur cinq aura un AVC au cours de sa vie ; 76% > 65 ans, 28% ≥ 85 ans. C'est la première cause de handicap physique acquis de l'adulte (environ 50% gardent un handicap plus ou moins sévère), la seconde cause de démence après la maladie d'Alzheimer et la

troisième cause de mortalité (décès durant l'hospitalisation : infarctus cérébral 8,6%, hémorragie cérébrale 31,7%).

Au-delà des AVC qui constituent la partie émergée de l'iceberg, il peut y avoir accumulation insidieuse de lésions cérébrales d'origine vasculaire responsable de démence souvent associée à une maladie d'Alzheimer, de troubles de la marche, de chutes, de dépression ou de perte d'autonomie du sujet âgé.

Quels sont les **signes annonciateurs** ? La survenue soudaine de paralysie ou d'engourdissement de la face, du bras ou de la jambe doit y faire penser. Il en est de même lors de brusques difficultés d'élocution, ou de compréhension, de troubles visuels d'un ou des deux yeux, de troubles de la marche, de l'équilibre ou de la coordination, de vertiges. Autre signe : un mal de tête aigu.

Mais alors que faire ? En extrême urgence, téléphoner au 15, car dans le cas d'infarctus cérébral, ce sont 2 millions de neurones qui sont perdus chaque minute.

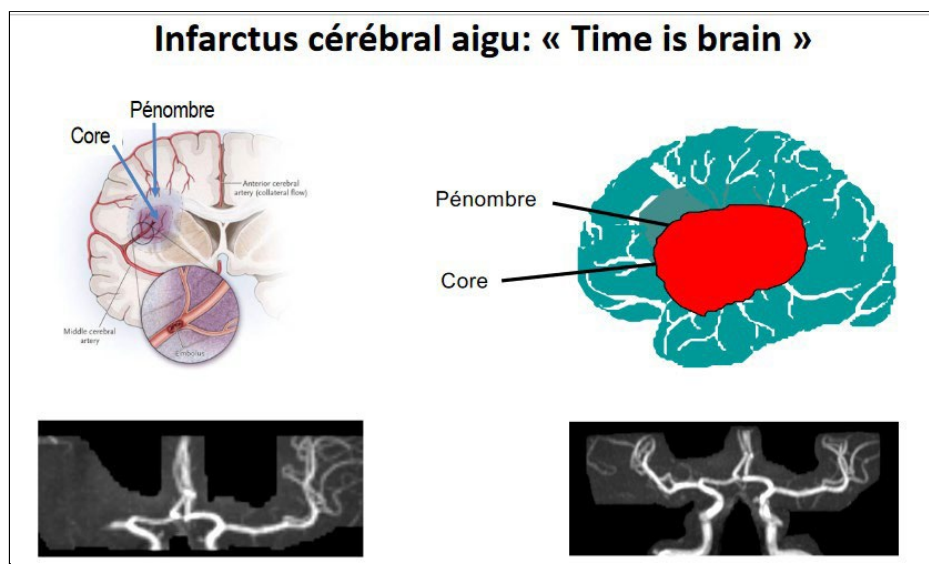


Figure 2

L'objectif thérapeutique majeur est la restauration du flux sanguin, que ce soit par thrombolyse chimique intravasculaire (moins de 4h30 après l'attaque) avec l'altéplase ou le ténecteplase ou

par thrombectomie mécanique (moins de 6h après). Cette seconde intervention vise à capturer le caillot grâce à un dispositif médical appelé *stent retriever*, sorte de grille déployable.

Dans le cas d'hémorragie cérébrale, les séquelles les plus fréquentes et invalidantes sont l'hémiplégie et l'aphasie. De façon à améliorer le traitement de l'AVC aigu, il faut :

- Combler le déficit en lits d'USI-NV (unité de soin intensif neuro-vasculaires) : voir figure 3.
- Diminuer le délai entre le début des symptômes et le traitement.

- Améliorer la sélection par l'imagerie des patients des patients bénéficiant d'une revascularisation.
- Améliorer le traitement de reperfusion de l'ischémie cérébrale aiguë.
- Améliorer le traitement des hémorragies cérébrales.
- Réévaluer la neuroprotection.

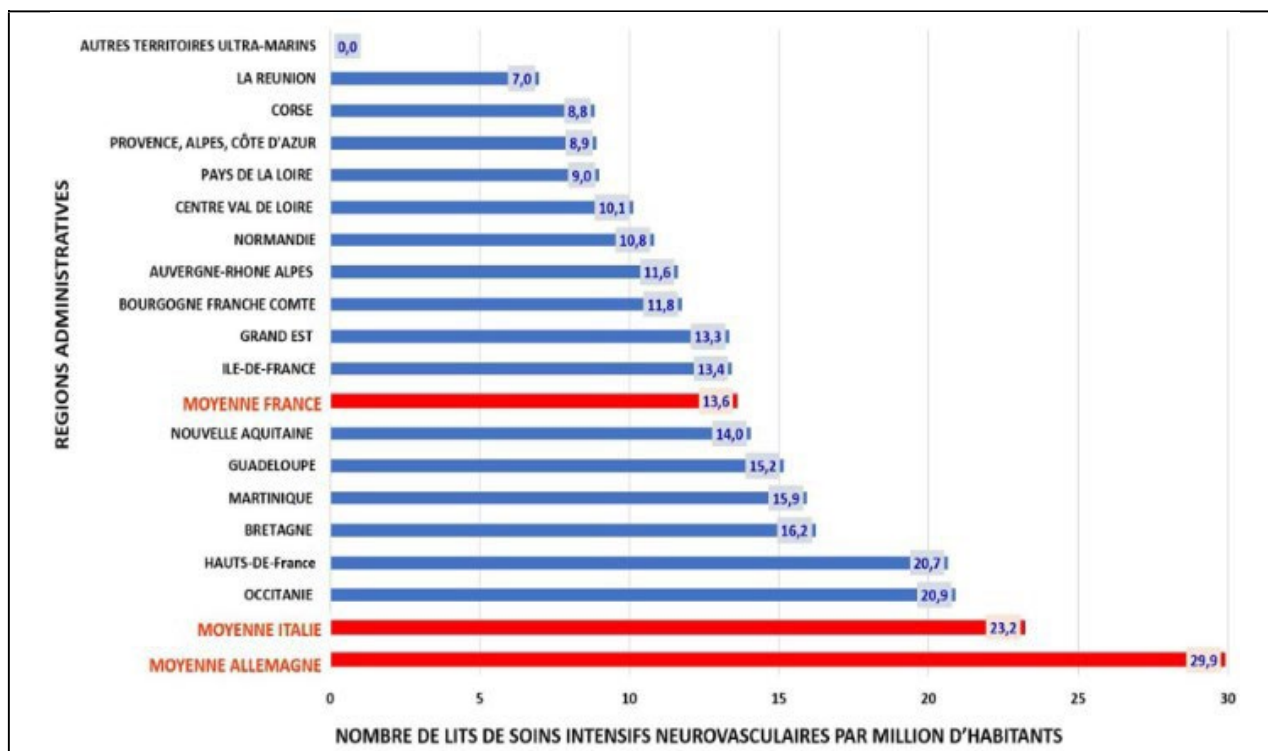


Figure 3. Nombre de lits de soins intensifs neurovasculaires par million d'habitants et par régions (enquête d'un groupe de travail de l'Académie nationale de Médecine [2]).

Toujours selon cette enquête, les bénéfices attendus d'une prise en charge optimale seraient :

- 55 000 patients supplémentaires pris en charge en UNV par création de 75 lits d'UNV supplémentaires, sous réserve d'une durée moyenne de séjour de 3 jours et une répartition homogène sur le territoire.
- 3125 survivants indépendants supplémentaires ;
- 16 047 patients supplémentaires ayant une thrombolyse IV ;
- 1146 survivants indépendants supplémentaires ;
- 6042 patients supplémentaires ayant une thrombectomie mécanique ;
- 1373 survivants indépendants supplémentaires ;
- **Bénéfice annuel attendu > 5000 survivants indépendants supplémentaires.**

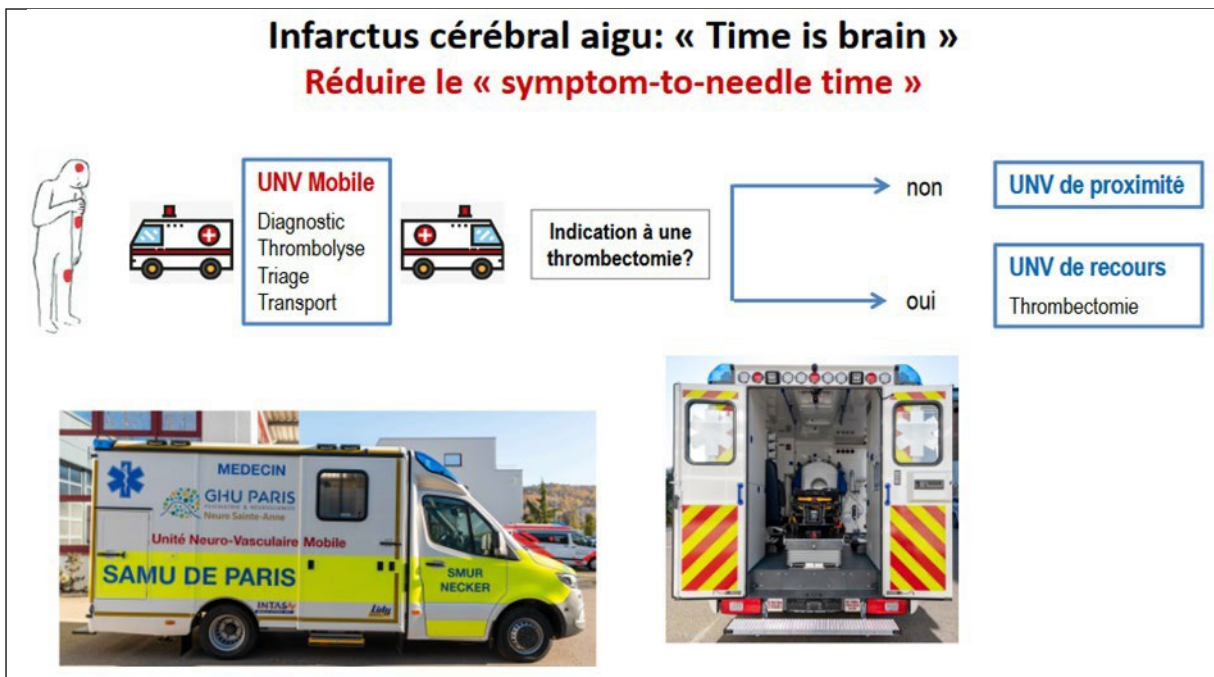


Figure 4. Schéma optimal d'intervention.

Comment prévenir les AVC ?

- **En prévention primaire**, il existe un certain nombre de facteurs de risque vasculaires :
 Des *facteurs médicaux* comme l'hypertension artérielle ++, l'hypercholestérolémie.
 Et le Diabète ? Des *facteurs liés au style de vie* comme le tabac, l'alcool, l'alimentation « athérogène », l'inactivité physique, le surpoids et l'obésité, des facteurs génétiques et enfin des facteurs émergents comme la pollution ou le stress psycho-social. Toutefois il faut également tenir compte en prévention primaire de lésions cérébrales asymptomatiques d'origine vasculaire tels que l'infarctus cérébral silencieux, les microhémorragies cérébrales et les anomalies de la substance blanche.

- **En prévention secondaire** : se fixer des objectifs comme le contrôle de la pression artérielle, la réduction du taux de LDL cholestérol, le contrôle de la glycémie et de l'HbA1c glyquée.

Mode de vie : Arrêt du tabac ; Alcool \leq 2verres/j, \geq 1/sem. sans alcool ; alimentation type « méditerranéen » et, de surcroît, une activité physique régulière.

Suivre un traitement antiplaquettaire, voire anticoagulant, après un infarctus cérébral.

Surveiller toute sténose de la carotide. Un *foramen ovale perméable* (FOP) peut être mis

en cause [3] ; Il s'agit d'une persistance après la naissance d'une communication entre les deux oreillettes. La découverte d'un FOP chez un jeune patient présentant un AV est la situation la plus fréquemment rencontrée. Parmi les autres pathologies associées au foramen ovale perméable on note les accidents de plongée, et selon certains, des migraines.

Comment améliorer la récupération, la plasticité cérébrale après un AVC ?

Par des traitements spécifiques : kinésithérapie, orthophonie... ou des Stratégies en cours de développement ou d'évaluation : facteurs de

croissance, anticorps monoclonaux, médicaments (neurotransmetteurs), thérapie cellulaire, stimulation cérébrale.

Références

- Olié V *et al.* Patients Hospitalized for Ischemic Stroke and Intracerebral Hemorrhage in France : Time Trends (2008–2019), In-Hospital Outcomes, Age and Sex Differences. *J Clin Med* 2022, 11, 1669.
- Leys D *et al.* Prise en charge en urgence dans les unités neurovasculaires des personnes ayant un accident vasculaire cérébral. *Bull Acad Natl Med*, Vol. 206, N° 9, December 2022, 1169-1178. Consultable sur : <https://doi.org/10.1016/j.banm.2022.10.006>
- Mas JL *et al.* Patent Foramen Ovale Closure or Anticoagulation vs. Antiplatelets after Stroke. *New Engl J Med* 2017 ; 377 :1011-1021.

GLENZOCIMAB, UN NOUVEAU TRAITEMENT INNOVANT POUR LA PHASE AIGUË DE L'ACCIDENT VASCULAIRE CÉRÉBRAL

Sophie LEBEL-BINAY

Docteur en immunologie

Directrice de Recherche et Développement préclinique et Directrice scientifique « Acticor Biotec »
(NDLR. Le texte de l'article ne fait pas mention des figures qui sont incluses en tant qu'illustrations indépendantes)

Introduction

L'accident vasculaire cérébral (AVC) est l'une des principales causes de décès dans le monde, avec 5,5 millions de morts chaque année, et la principale cause de handicaps graves et à long terme chez les adultes : environ 45% des patients victimes d'un AVC grave ont une dépendance fonctionnelle ou meurent, et parmi ceux qui survivent, plus de 50% ont un certain degré d'invalidité.

Parmi les AVC, on distingue l'AVC hémorragique (15 % des cas) et l'AVC

Les traitements actuels

Actuellement, le seul traitement par thrombolyse intravasculaire (IVT) approuvé est l'alteplase (Activase®, Genentech ou Actilyse®, Boehringer Ingelheim), un activateur tissulaire du plasminogène recombinant. Ce traitement doit être initié dans les 3 heures (FDA) ou 4,5 heures (EMA) suivant l'apparition des symptômes. Au-delà de ce seuil, la balance bénéfique/risque est considérée comme négative, ce qui contre-

ischémique (85% des AVC). L'AVC ischémique est une des causes majeures de décès et d'invalidité dans la population vieillissante, avec des options thérapeutiques limitées. L'objectif thérapeutique principal est la restauration du flux sanguin par thrombolyse intravasculaire (IVT) et, plus récemment, par thrombectomie mécanique (MT), toutes deux idéalement pratiquées dans des centres hautement spécialisés dans la prise en charge des AVC.

indique son administration chez environ 85 % des patients ayant subi un AVC ischémique en raison de leur admission à l'hôpital au-delà de cette fenêtre temporelle.

Cependant, environ 40 % des patients traités à l'alteplase restent dépendants sur le plan fonctionnel à 3 mois. Les taux de recanalisation des patients traités à l'alteplase sont très faibles, d'environ 34%, et les taux de ré-occlusion secondaire atteignent 14-34%. De plus, même

chez les patients qui ont une recanalisation réussie, la reperfusion n'est pas obtenue dans environ 25 % des cas, faute de rétablissement d'une circulation microvasculaire normale.

Depuis 2015, plusieurs essais cliniques et méta-analyses ont validé scientifiquement l'application de la thrombectomie mécanique endovasculaire, montrant que, ajoutée aux soins médicaux standard (alteplase), elle améliore significativement la reperfusion et le résultat fonctionnel à 90 jours, sans augmenter la transformation hémorragique ou la mortalité.

La méthode repose sur l'utilisation d'un dispositif (par exemple, un *stent retriever*)

délivré par voie endovasculaire à proximité du site d'occlusion pour récupérer le caillot. La thrombectomie est recommandée en complément de la thrombolyse ou comme traitement autonome en cas de contre-indication ou d'échec de la thrombolyse.

Cependant, la thrombectomie n'est applicable qu'à 5 à 10 % des patients atteints d'AIS, un nombre limité par le type et la localisation du thrombus, mais aussi par l'accès à des services hospitaliers spécialisés possédant l'équipement de neuroimagerie approprié et un personnel qualifié.

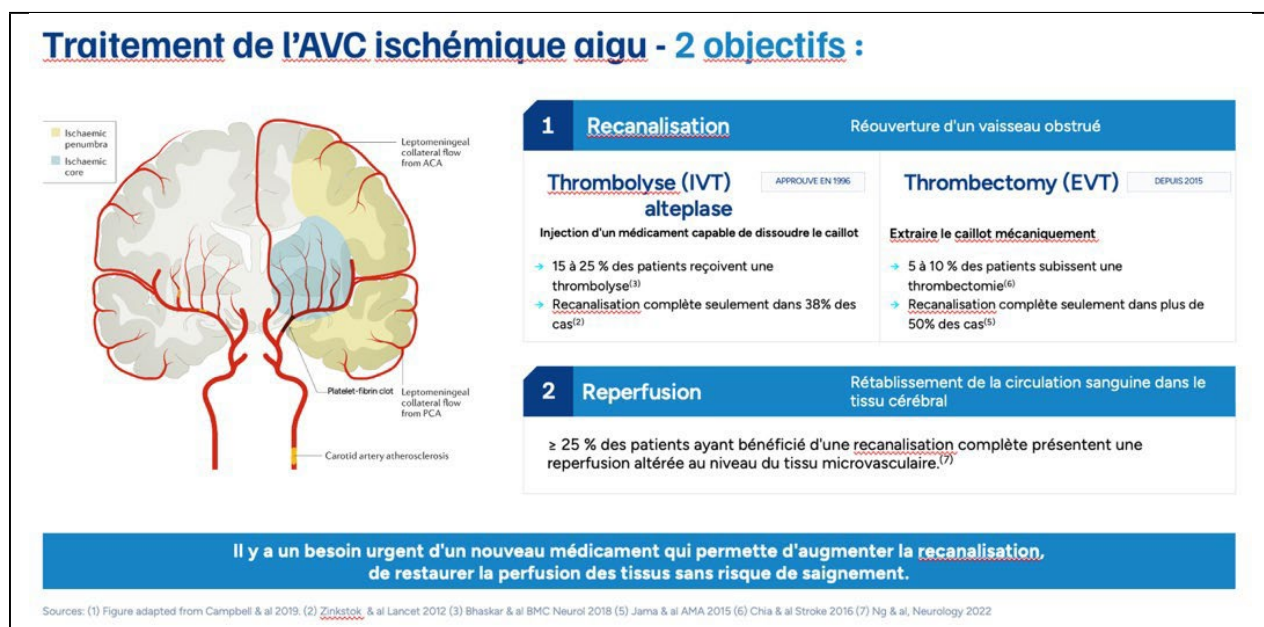


Figure 1. Traitements de la phase aiguë de l'AVC ischémique

Les thérapies antiplaquettaires constituent une première ligne de traitement ainsi qu'une prévention secondaire des maladies coronariennes. Chez les patients atteints d'AIS, les plaquettes sont activées et peuvent provoquer des caillots sanguins, risquant ainsi d'endommager davantage les tissus. Par conséquent, l'utilisation d'une thérapie antiplaquettaire apparaît comme un bon moyen de traiter l'AVC et de prévenir les récives. Cependant, le bénéfice des anti-agrégants plaquettaires, comme l'aspirine, dans le traitement de l'AVC ischémique aigu est

fortement limité en raison du risque hémorragique inhérent à son administration. Par conséquent, l'aspirine n'est pas recommandée à la phase aiguë de l'AVC (0 à 12 heures) des AVC modérés à sévères en raison du risque associé de transformation hémorragique.

Malgré l'utilité des médicaments antiplaquettaires, aucune molécule ciblant le rôle thrombotique des plaquettes tout en préservant leur fonction hémostatique n'est actuellement utilisée dans le traitement de

l'AVC. Les traitements antiplaquettaires actuels sont tous associés à un risque de saignement qui peut l'emporter sur leur effet antithrombotique. Il existe donc un besoin clairement identifié de nouveaux traitements pharmacologiques sans risque hémorragique qui pourraient exercer un effet antithrombotique dans les premières

heures suivant l'AVC, avec un mécanisme d'action différent et complémentaire de celui des agents thrombolytiques actuels, et susceptibles d'améliorer leur efficacité, dans une fenêtre temporelle où le potentiel de récupération neurologique reste le plus élevé.

Glenzocimab, un médicament innovant pour le traitement la phase aiguë de l'AVC ischémique

La cible : la glycoprotéine GPVI

Au cours de la dernière décennie, la glycoprotéine plaquettaire (GP)VI a été de plus en plus considérée comme une cible appropriée pour lutter contre la thrombose sans altérer l'hémostase (Mangin et al. 2023).

En effet, (i) le déficit en GPVI ne semble pas être associé à des saignements importants chez l'homme, ou dans des modèles animaux (GPVI KO) ; (ii) la GPVI apparaît comme un élément clé dans la thrombose : elle déclenche l'activation des plaquettes et contribue à la croissance et à la stabilité des agrégats plaquettaires via son interaction avec la fibrine(ogène) et le collagène ; elle contribue de manière importante à l'activité pro coagulante des plaquettes (Mammadova-Bach E, et al. 2015). De plus, la GPVI a été démontrée comme impliquée dans les processus thrombo-

inflammatoires conduisant à l'obstruction par les plaquettes, les neutrophiles et les agrégats de fibrine, de la microcirculation en aval d'une occlusion artérielle, conduisant aux hémorragies intracérébrales (De Meyer S, et al. 2022).

De plus, l'expression de la GPVI est restreinte aux plaquettes et à leurs précurseurs, les mégacaryocytes, ce qui limite les effets indésirables liés à son inhibition.

L'ensemble des observations et des études suggèrent fortement que l'inhibition pharmacologique de la GPVI peut être proposée pour contribuer et compléter les traitements actuels de l'AVC ischémique aigu, tout en préservant l'hémostase physiologique et en réduisant le risque de saignement (Wichaiyo S, et al. 2022).

Le médicament : le glenzocimab

Le glenzocimab est un fragment d'anticorps monoclonal (Fab) dirigé contre la glycoprotéine plaquettaire GPVI. Il s'agit d'un inhibiteur réversible, à haute affinité, de la voie GPVI, qui empêche l'activation et l'agrégation des plaquettes. Le glenzocimab (ACT017) a été obtenu par humanisation de l'anticorps monoclonal de souris 9O12. La liaison du glenzocimab à la GPVI empêche la formation de dimères GPVI de collagène et de fibrine(ogène) de haute avidité et bloque le regroupement du récepteur, une étape

nécessaire à l'activation plaquettaire (Billiald P, et al. 2023).

Le glenzocimab inhibe spécifiquement les réponses plaquettaires dépendantes de la GPVI. Son injection chez les souris humanisées pour l'expression de la GPVI et les singes cynomolgus (seule espèce avec une forte homologie de séquence) ne modifie pas l'expression de la GPVI à la surface des plaquettes. Le glenzocimab ne déclenche pas de régulation négative de l'expression de la GPVI,

ni son clivage (shedding) contrairement à d'autres anticorps anti-GPVI décrits dans la littérature (Lebozec K, et al 2017).

Sur la base de la compréhension actuelle de l'implication des plaquettes à différents stades de l'AVC ischémique aigu, un double mode d'action est envisagé pour le glenzocimab :

1- Effet additif sur la recanalisation : le glenzocimab renforce les traitements thrombolytiques ou la fibrinolyse physiologique en inhibant le recrutement de nouvelles plaquettes dans le caillot fibrine-

plaquettes, même pendant la lyse, et en évitant l'activité pro-coagulante ;

2- Effet indépendant sur la reperfusion de la microcirculation : La GPVI a été décrit comme un acteur clé de la thrombo-inflammation médiée par les plaquettes en aval de l'occlusion primaire. La thrombo-inflammation et la formation de petits micro-thrombi sont considérées comme la cause principale de l'incapacité à restaurer la circulation microvasculaire et de la transformation hémorragique.

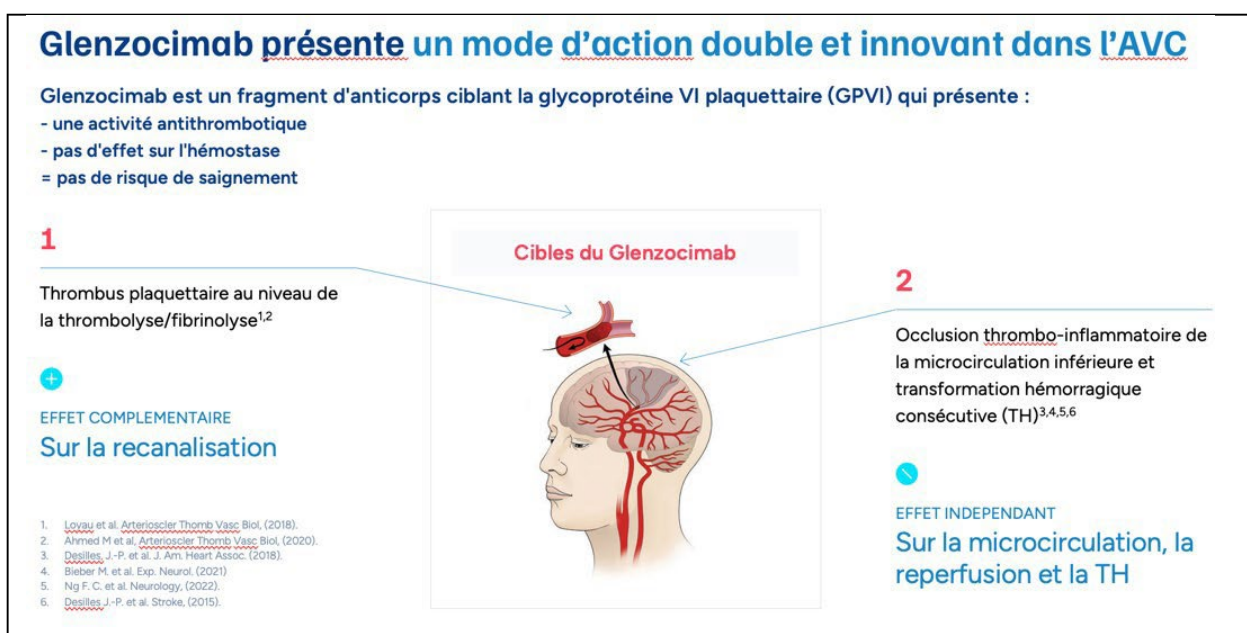


Figure 2. Mode d'action du glenzocimab dans l'AVC

Le développement du glenzocimab dans l'AVC

Dans les études précliniques réalisées au cours du développement du glenzocimab, il a été notamment démontré que le glenzocimab inhibe de manière dose-dépendante l'agrégation ex-vivo des plaquettes humaines au collagène. Dans divers modèles de microfluidique et *in vivo* chez l'animal, il a également été démontré que le glenzocimab, seul ou associé à l'alteplase, inhibe la formation et la croissance du thrombus et favorise la désagrégation préformée du thrombus. Testé dans des modèles animaux de thrombose aiguë, le glenzocimab montre une très bonne tolérance

et un effet direct sur la reperfusion vasculaire, chez la souris, et sur la taille de l'infarctus cérébral chez le singe.

Chez les souris transgéniques hGPVI et les singes, l'administration de glenzocimab n'augmente pas le temps de saignement ou la perte de sang, ne modifie pas la numération plaquettaire ou l'expression de la GPVI. L'inhibition de l'agrégation plaquettaire est entièrement réversible.

Les études conduites chez le singe *Cynomolgus* ont permis de définir :

- le schéma d'administration du glenzocimab et la dose pharmacologique efficace (8 mg/kg, perfusion IV de 6 heures avec ¼ de la dose administrée en 15 minutes et 3/4 de dose en 5h et 45 minutes)
- le très bon profil de tolérance
- l'effet du glenzocimab sur la réduction de la taille de l'infarctus cérébral cortical dans un modèle de lésion artérielle cérébrale photo-induite.

Le glenzocimab étant proposé pour le traitement d'urgence de la phase aiguë de l'AVC ischémique, le traitement est développé comme une administration en une seule dose, par perfusion intraveineuse (IV) pendant 6h. Par conséquent, des études de toxicologie à dose unique ont été menées en utilisant la même voie et le même schéma d'administration (perfusion IV de 6 heures) pour refléter l'utilisation clinique prévue. Le programme de toxicologie a été mené sur des singes *Cynomolgus*, la seule espèce pertinente pour de telles études. Les études ont été conduites avec le glenzocimab seul jusqu'à la dose maximale administrable de 240 mg/kg ou en association avec les traitements thrombolytiques (alteplase

Phase 1 chez les volontaires sains

La première étude de phase 1 chez l'homme a été réalisée sur 48 volontaires sains (Voors-Peete et al., 2019).

Au cours de cette étude, le glenzocimab a été administré à 36 volontaires sains (hommes et femmes), 12 autres volontaires sains (hommes et femmes) ont reçu le placebo selon le même schéma d'administration :

- une perfusion IV unique de 6 heures avec ¼ de la dose administrée en 15 minutes et 3/4 de dose en 5h et 45 minutes ;
- des doses de 62,5 mg, 125 mg, 250 mg, 500 mg, 1000 mg et 2000 mg de glenzocimab ont été administrées.

Dans cette étude, aucun événement indésirable grave n'a été signalé. Tous les événements

ou tenecteplase). Qu'elle que soit la dose ou la combinaison évaluée dans ces études chez le singe, le glenzocimab a montré une très bonne tolérance et aucun signe de toxicité.

Enfin, il n'y a pas eu d'effets sur le système nerveux central (SNC), le système cardiovasculaire (CV) ou le système respiratoire (SR) à des doses allant jusqu'à 240 mg/kg.

L'ensemble de ces observations et de ces résultats de pharmacologie et de toxicologie préclinique ont permis d'envisager une administration à l'homme.

Pour l'application clinique, les niveaux de dose obtenus notamment chez le singe, ont été transférés en doses fixes et non en dose/kg. En effet, le nombre de plaquettes dans le sang est indépendant du poids chez l'homme et une dose fixe est plus appropriée pour la préparation d'un traitement d'urgence. La dose pharmacologique chez le singe de 8 mg/kg a été convertie en une dose cible de 8 mg/kg chez l'homme. Cette dose correspond à une dose fixe de 500 mg de glenzocimab chez l'homme adulte (dose fixe arrondie pour un poids moyen de 60 kg chez l'homme).

indésirables étaient d'intensité légère ou modérée et se sont résolus spontanément ou avec un traitement symptomatique adapté. Aucune anomalie ou modification cliniquement significative des signes vitaux n'a été signalée et aucun des sujets n'a signalé de réaction au site de perfusion.

Aucun changement dose-dépendant, du temps de saignement, de la numération plaquettaire, des données de coagulation, des paramètres hématologiques, ni de l'expression de GPVI n'a été observé.

En parallèle de la mesure de la pharmacocinétique du glenzocimab, l'inhibition de l'agrégation plaquettaire induite par le collagène a été mesurée *ex vivo* chez les

volontaires recevant du glenzocimab ou du placebo. Dès 15 minutes après l'administration du produit, on observe une inhibition de l'agrégation plaquettaire en fonction de la dose. Aux doses de 500 mg, 1000 mg et 2000 mg, l'inhibition de l'agrégation plaquettaire est observée chez tous les sujets, avec un effet

prolongé d'environ 8 heures, 18 heures et 24 heures, respectivement.

Après 48 heures, l'agrégation plaquettaire revient au niveau initial pour les doses de 500 et 1000 mg, le retour au niveau de base est observé au jour 7 pour la dose de 2 000mg.

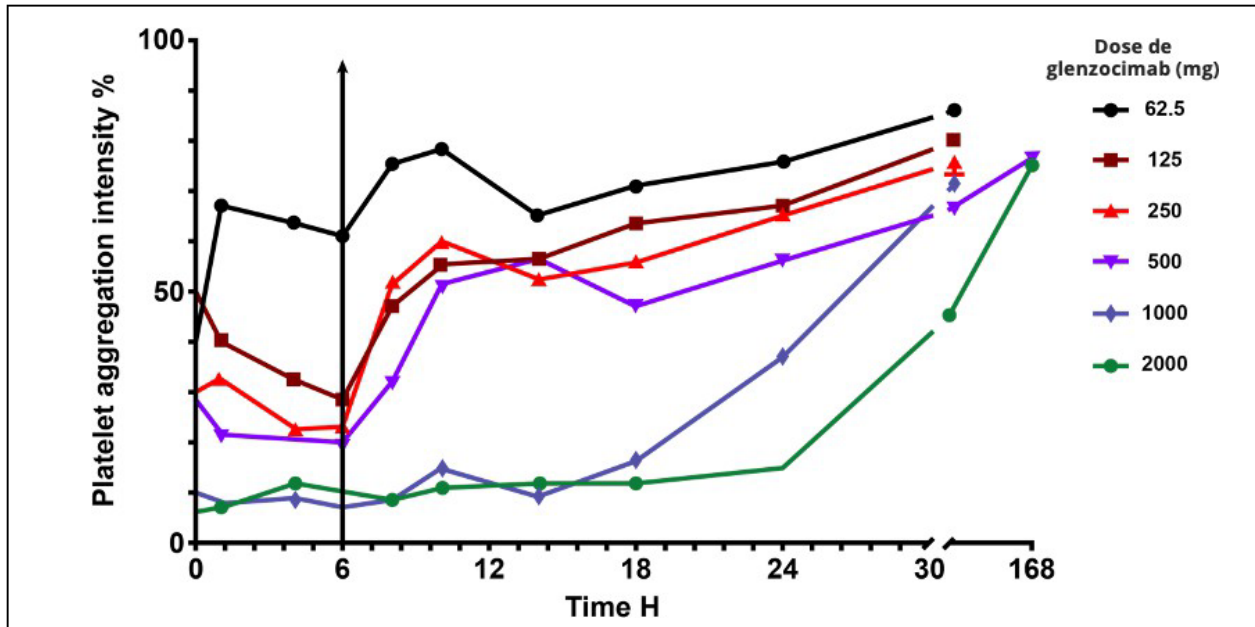


Figure 3. Inhibition *ex-vivo* de l'agrégation plaquettaire au collagène chez les volontaires sains

Sur la base des données de pharmacocinétique et de l'inhibition *ex vivo* de l'agrégation plaquettaire induite par le collagène, des doses allant de 250 mg à 2000 mg peuvent être considérées comme pharmacologiquement actives.

Par conséquent, une dose minimale active de 125 mg (50% d'inhibition de l'agrégation plaquettaire pendant 6 heures) a été choisie comme dose de départ pour la première étude chez le patient, et la dose de 1000 mg comme dose maximale.

Phase 1b/2a chez les patients présentant un AVC ischémique

Le glenzocimab a été évalué dans un essai clinique de phase 1b/2a en double aveugle (ACTIMIS, NCT038030037) avec une phase d'escalade de dose (1b) et une phase de consolidation (2a) chez des patients atteints d'un accident vasculaire cérébral ischémique aigu en plus du traitement de référence (thrombolyse +/- thrombectomie) (Mazighi M et al., sous presse).

patients ayant subi un AVC ischémique aigu lorsqu'il est administré en plus des traitements et soins standard avec un accent particulier sur les hémorragies intracrâniennes (HIC). Les objectifs secondaires incluaient l'amélioration neurologique précoce (score NIHSS à 24h) et la récupération des lésions cérébrales en fin d'étude (score mRS (modified Rankin Scale) à J90).

L'objectif principal de l'étude ACTIMIS était d'évaluer la tolérance du glenzocimab chez les

Cette évaluation à 90 jours est un reflet assez fidèle du handicap final et est considéré comme

un critère d'enregistrement par les agences réglementaires.

Au total, 166 patients victimes d'un AVC ischémique aigu et éligibles à un traitement par alteplase +/- thrombectomie mécanique ont été traités par glenzocimab ou par un placebo correspondant. Le recrutement de la phase 1b s'est achevé avec un total de 60 patients évaluable traités par glenzocimab (125 à 1000

mg) ou placebo. À la suite de l'analyse des données de sécurité par un Comité de Sécurité Indépendant (DSMB), la dose maximale testée de 1000 mg a été considérée comme sûre pour poursuivre la phase de consolidation, la phase 2a. Cette phase a été menée auprès de 106 patients supplémentaires dans le cadre d'une étude en groupes parallèles (glenzocimab 1000 mg versus placebo), tous deux en complément du traitement standard.

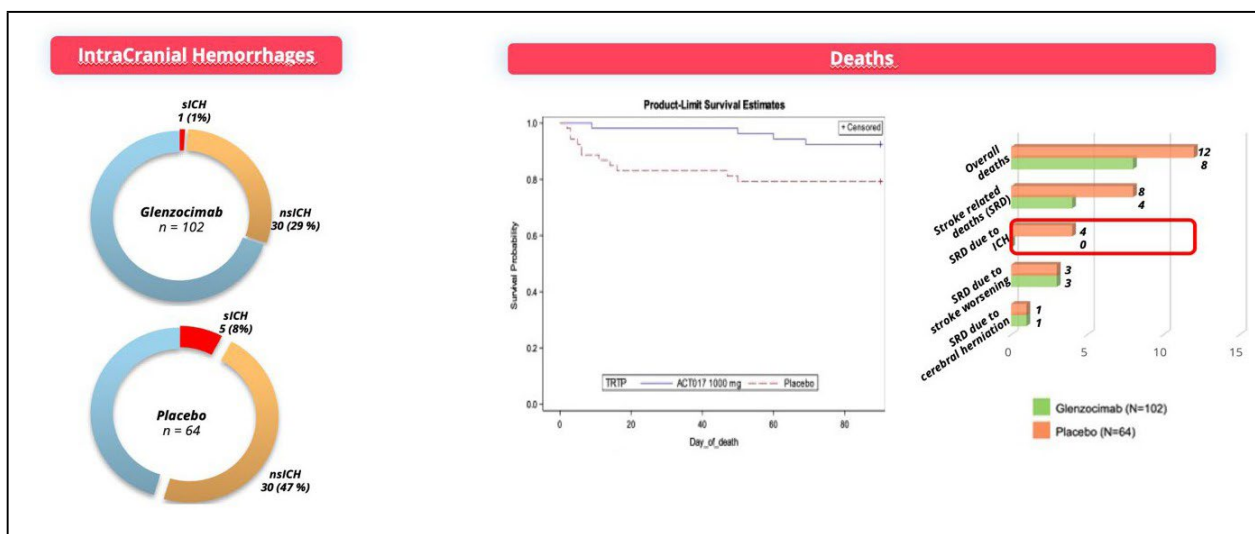


Figure 5. Incidence des hémorragies Intracérébrales (HIC) (phase 1b/2a) et courbe de Kaplan Meyer (phase 2a)

Le critère de jugement principal de l'étude était la tolérance, incluant les hémorragies intracrâniennes et la mortalité. Ce critère principal a été atteint sur l'ensemble des patients de l'étude (phases 1b et 2a réunies). L'incidence des hémorragies intracrâniennes (HIC) symptomatiques s'est avérée inférieure dans le groupe traité avec glenzocimab (toutes doses confondues) versus le placebo et le traitement de référence, avec 1% d'HIC symptomatiques dans le groupe des patients sous glenzocimab contre 8% dans le groupe placebo. De même, un taux inférieur d'HIC asymptomatiques a été observé à l'imagerie, atteignant 29% sous glenzocimab toutes doses confondues contre 47% sous placebo.

Des analyses d'imagerie cérébrales ont également été réalisées à l'aide d'un logiciel

d'Intelligence Artificielle développé par une société britannique Brainomix, et les volumes de lésion ischémique et de transformation hémorragique ont pu être mesurés et quantifiés. Cette évaluation objective de l'évolution de la lésion cérébrale due à l'AVC a ainsi montré que les patients recevant glenzocimab présentaient, après traitement, des volumes de lésions cérébrales plus faibles que les patients ayant reçu un placebo (traitement standard uniquement), principalement en raison d'une réduction significative des volumes de transformation hémorragique.

De façon également inattendue, le taux de mortalité est diminué (statistiquement significatif) dans le groupe traité par glenzocimab (toutes doses et 1000 mg). Vingt

décès toutes causes confondues ont été rapportés, 8/102 (8%) dans le groupe glenzocimab et 12/64 (19%) dans le groupe placebo. Sur les vingt décès rapportés dans l'étude, 12 étaient liés à des accidents vasculaires cérébraux et principalement dans le groupe thrombolyse + thrombectomie. Il est à noter qu'il n'y a eu aucun décès lié à une HIC dans le groupe glenzocimab, contre 4 dans le groupe placebo.

Une analyse de la survie dans la phase 2a par courbe de Kaplan-Meier montre une réduction, d'environ 3 fois, du nombre de décès accompagnée d'un délai de survenue plus tardif à l'avantage du glenzocimab (test du logrank stratifié selon la présence/absence de En conclusion, cet essai clinique a permis d'évaluer le glenzocimab en association avec le traitement de référence, la thrombolyse associée ou non à la thrombectomie, chez des patients présentant un AVC ischémique aigu. Le glenzocimab a pu montrer sur la globalité de la population traitée une diminution du nombre

thrombectomie et non ajusté pour multiplicité : $p < 0.05$).

Le critère secondaire de l'étude était l'efficacité du glenzocimab chez les patients de la phase 2a (53 patients sous glenzocimab et 53 sous placebo) par l'amélioration précoce des symptômes neurologiques à 24h (évolution du score NIHSS) et de l'autonomie fonctionnelle à 90 jours (score mRS) et les décès.

Bien que l'étude soit en sous-puissance statistique, on note une tendance à l'évolution favorable chez les patients sous glenzocimab, en particulier, chez les patients âgés (65 ans et au-delà de 80 ans), chez les patients les plus sévères et ceux ayant subi une thrombectomie. d'hémorragies intracrâniennes et dans la phase 2a une diminution du nombre de patients présentant un handicap sévère ou décédés (score mRS 4, 5, 6). Cette étude vient confirmer l'intérêt clinique de l'inhibition de la GPVI et doivent être confirmés dans des études de phase 2/3.

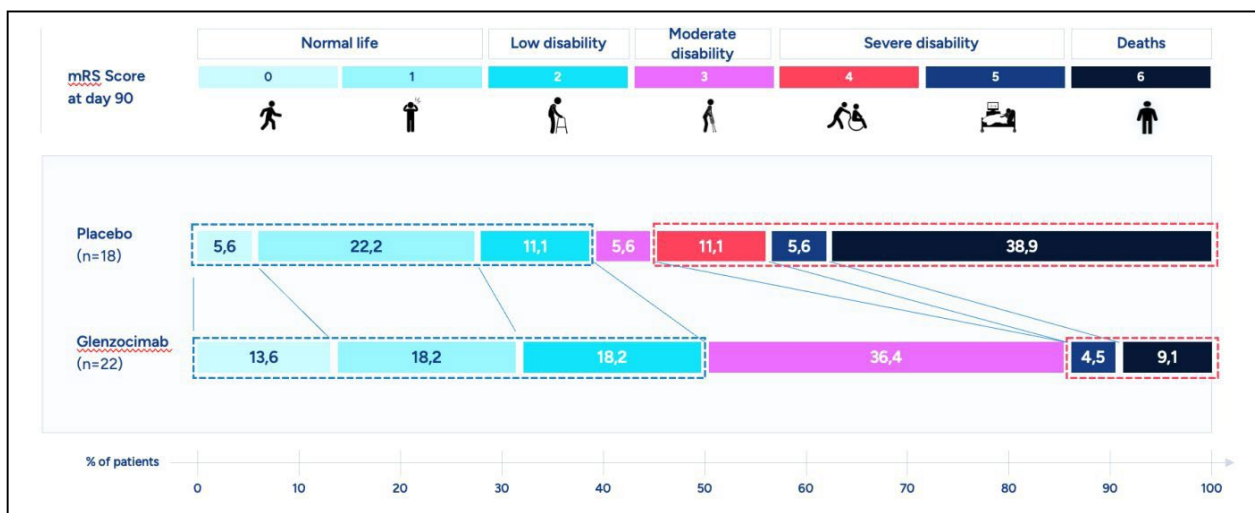


Figure 7. Autonomie fonctionnelle à 90 jours (score mRS) chez les patients âgés de plus de 65 ans et thrombectomisés (phase 2a)

Phase 2/3 chez les patients présentant un AVC ischémique

Une étude adaptative de phase 2/3 (ACTISAVE) a été initiée avec pour objectif principal l'évaluation de l'efficacité, dans les 4,5 premières

heures suivant un AVC ischémique aigu, d'une perfusion IV unique de glenzocimab en plus de la prise en charge standard.

Il s'agit d'une étude internationale, adaptative, multicentrique, randomisée, réalisée en double aveugle et en groupes parallèles, contrôlée contre placebo, en dose unique visant à évaluer l'efficacité et la tolérance du glenzocimab utilisé en traitement additionnel au traitement de référence (thrombolyse avec ou sans thrombectomie) dans les 4,5 heures suivant un accident vasculaire cérébral ischémique aigu.

Le critère principal est l'amélioration du handicap sévère et des décès à 90 jours (mRS 4-6). Le critère secondaire est le retour à l'autonomie fonctionnelle (mRS 0-2). Les patients de l'étude (plus de 400) ont tous été inclus à ce jour et les résultats sont attendus au 2eme trimestre 2024.

Une seconde étude de phase 2/3 évaluant le glenzocimab est également en cours, menée sous la promotion de l'Assistance Publique - Hôpitaux de Paris, et faisant partie du RHU BOOSTER, avec le soutien financier de l'Agence Nationale de la Recherche et du Programme Investissements d'Avenir, l'étude GREEN (NCT05559398) a démarré avec le recrutement de premiers patients début 2023. Il s'agit d'une étude randomisée, en double aveugle, multicentrique, contrôlée par placebo, sur l'efficacité et la sécurité du glenzocimab utilisé comme traitement complémentaire à la thrombectomie mécanique dans l'accident vasculaire cérébral ischémique aigu.

L'objectif primaire de cette étude est d'évaluer l'efficacité du glenzocimab, en association avec la thrombectomie par rapport à la thrombectomie seule dans les 24 premières heures, sur le résultat fonctionnel à 90 jours (mRS).

Les objectifs secondaires sont d'évaluer l'impact du glenzocimab sur la survie globale, la reperfusion, l'amélioration clinique à 24h, les hémorragies intracérébrales symptomatiques et asymptomatiques, les effets indésirables graves (SAE), les effets indésirables graves inattendus

(SUSAR) et la qualité de vie. Cette étude inclura près de 260 patients éligibles à la thrombectomie mécanique.

Conclusion

Le ciblage de la glycoprotéine VI plaquettaire pourrait donc contribuer au traitement des accidents vasculaires cérébraux ischémiques aigus en améliorant la recanalisation et en modulant la thrombo-inflammation en agissant sur la microcirculation en aval par un effet de reperfusion.

D'autres classes d'agents antiplaquettaires ont été ou sont en cours d'évaluation, comme les antagonistes de la glycoprotéine GPIIb/IIIa. Le premier, l'abciximab, un fragment Fab chimérique, n'est plus prescrit dans les AIS en raison d'un risque de saignement supérieur au bénéfice. En revanche, l'eptifibatide et le tirofiban sont évalués dans plusieurs essais cliniques. Actuellement, l'essai Multi-arm Optimization of Stroke Thrombolysis (MOST) évalue l'utilisation de l'eptifibatide en complément de la thrombolyse.

L'étude ACTIMIS a été le premier essai clinique évaluant la tolérance du glenzocimab et dans laquelle des données d'efficacité ont également été recueillies.

L'utilisation du glenzocimab en plus des techniques de recanalisation par l'alteplase, avec ou sans thrombectomie mécanique, n'a pas montré d'effet significatif du glenzocimab sur l'indépendance fonctionnelle à 3 mois, définie par un mRS de 0-2. En revanche, une forte diminution de la mortalité et des hémorragies intracérébrales est observée. Le bénéfice du glenzocimab pourrait être lié à la réduction des saignements et à la transformation hémorragique liée à la thrombose de la microcirculation,

Cette hypothèse mérite d'être explorée plus avant dans le cadre d'essais cliniques en cours de phase 2/3 destinés à évaluer l'efficacité du glenzocimab.

Références

- Billiald P, et al. Targeting platelet GPVI with glenzocimab : a novel mechanism for inhibition. *Blood Adv.* 2023 ;7 :1258–1268.
- De Meyer S, et al. Thrombo inflammation in Brain Ischemia : Recent Updates and Future Perspectives. *Stroke.* 2022 ;53 :1487–1499
- Lebozec K, et al. Design, development and characterization of ACT017, a humanized Fab that blocks platelet's glycoprotein VI function without causing bleeding risks. *MAbs.* 2017, 9 945-958.
- Mangin P, et al. Glycoprotein VI interplay with fibrin(ogen) in thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2023 ;21 :1703–1713.
- Mammadova-Bach E, et al. Platelet glycoprotein VI binds to polymerized fibrin and promotes thrombin generation. *Blood.* 2015 ;126 :683–691.
- Mazighi M, et al. Safety and efficacy of platelet glycoprotein VI inhibition in acute ischaemic stroke (ACTIMIS): a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 1b/2a trial. *Lancet Neurol* (in press)
- Renaud L, et al. Population Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Modeling of Glenzocimab (ACT017) a Glycoprotein VI Inhibitor of Collagen-Induced Platelet Aggregation. *J. Clin Pharmacol* 2020 ; 60 : 1198–208.
- Voors-Pette C, et al. Safety and tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of ACT017, an antiplatelet GPVI (glycoprotein VI) fab. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2019; 3 9: 956–964.
- Wichaiyo S, et al. Glenzocimab : A GPVI (Glycoprotein VI)-Targeted Potential Antiplatelet Agent for the Treatment of Acute Ischemic Stroke. *Stroke* 2022 ; 53 : 3506–13.

12 janvier 2023, Institut Curie, Paris

MISSIONS ASTÉROÏDES

Brigitte ZANDA

Météoritologue, Maîtresse de Conférences au Muséum National d'Histoire Naturelle, Paris
Co-directrice du réseau FRIPON (Fireball Recovery and Inter Planetary Observation Network)

Pierre-Marie ZANETTA

Post doctorant *Mission Hayabusa*, University of Arizona, USA

Synthèse de la conférence rédigée par Marie-Françoise MERCK

avec l'aide de Madeleine SÉLO, Attachée honoraire au Museum National d'Histoire Naturelle

C'est à un voyage dans l'espace et le temps auquel nous avons été conviés par nos deux conférenciers, spécialistes des astéroïdes et des météorites.

Pour mémoire, rappelons que l'âge du système solaire est estimé à 4,56 milliards d'années. Il a été formé par effondrement sur lui-même d'un nuage de gaz et de poussières, et d'une mise en rotation autour du jeune soleil. Les planètes se

sont construites par accréation successives de corps évoluant dans ce disque. Toutefois, dans une région située entre Mars et Jupiter, l'énorme attraction de la planète géante Jupiter n'a pas permis à l'accréation d'aboutir à la formation de planètes. Les corps rocheux, résultats de cette accréation manquée, sont définis comme des **Astéroïdes** et se sont concentrés dans ce qui a été dénommé « la ceinture d'astéroïdes » (Figure 1).

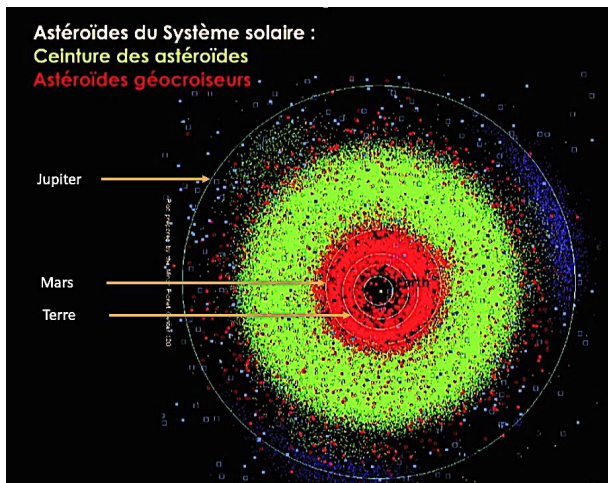


Figure 1. La ceinture d'astéroïdes entre les orbites de Mars et Jupiter.

Cette ceinture est constituée de millions d'astéroïdes dont la taille varie de poussières centimétriques à des roches de plusieurs centaines de kilomètres. Malgré les apparences, la masse totale des astéroïdes ne dépasse pas la dixième de la masse de la lune, alors qu'ils gravitent sur un anneau de plus de 300 à 500 millions de kilomètres de large, distance qui correspond à l'intervalle entre Mars et Jupiter.

Dans cette ceinture, les plans de révolution des astéroïdes autour du soleil sont différents. En conséquence, ils peuvent entrer en collision et se fragmenter. Les orbites des astéroïdes sont perturbées par l'action du soleil qui chauffe préférentiellement les surfaces orientées vers le centre du système solaire. Le refroidissement par rayonnement de ces surfaces perturbe leur trajectoire et dans certains cas, les astéroïdes sont expulsés de la ceinture par des phénomènes de résonance (ce sont des effets de marées causés par la présence des planètes géantes Jupiter ou Saturne). Ils peuvent être alors, soit attirés par Jupiter et expédiés vers les confins du système solaire, soit attirés vers le soleil et recouper l'orbite de la Terre. Ils sont alors appelés "Géocroiseurs". Les plus gros sont particulièrement surveillés du fait d'interactions possibles entre leurs trajectoires et celle de la Terre entraînant un risque de collision dévastatrice. Les petits fragments d'astéroïdes qui atteignent la Terre sont

désignés sous le nom de **Météorites**. Les astéroïdes sont donc considérés comme les corps parents des météorites.

La traversée de l'atmosphère terrestre par les météorites à des vitesses de l'ordre de 10-20 km/seconde provoque des transformations et des remaniements de leurs matériaux initiaux. En conséquence, pour avoir accès aux composants d'origine, contemporains de la nébuleuse solaire, il est nécessaire d'aller prélever les échantillons in-situ, sur les astéroïdes. C'est ainsi que les missions japonaises Hayabusa I-II et américaine Osiris-Rex ont été imaginées. Ces missions spatiales, avec la collecte d'échantillons sur le sol d'astéroïdes et leur retour sur Terre ont en outre deux objectifs essentiels : identifier les sources des météorites et évaluer leur transformation lors de la traversée de l'atmosphère.

La compilation des résultats obtenus sur les météorites depuis des décennies a permis de déterminer que leurs corps parents forment des familles différentes. La différence essentielle entre ces familles repose sur leur histoire thermique : certaines sont fondues, d'autres pas. L'origine de la chaleur dans les corps parents des météorites est la présence d'un radio-isotope de courte période, l'aluminium-26, qui existait dans le système solaire primitif. La décroissance rapide de ce radio-isotope a entraîné la fusion totale des plus gros corps parents avec comme conséquence la séparation du métal liquide formant le noyau et des silicates plus légers formant la croûte des astéroïdes. A l'instar de la structure de la Terre, on parle de différenciation planétaire.

Les astéroïdes qui se sont accrétés, loin du soleil, ou qui sont de trop petites tailles, ne contiennent pas assez d'aluminium-26 pour que ce type de différenciation entre silicate et métaux existe. Ce sont les objets les plus primitifs du système solaire ; ils sont, en quelque sorte, des fossiles des constituants originaux des planètes. Les météorites

primitives qui en proviennent, appelées "Chondrites", représentent 86 % des météorites qui arrivent sur la terre. Parmi ces chondrites, 3,5 % sont des chondrites carbonées. Elles sont

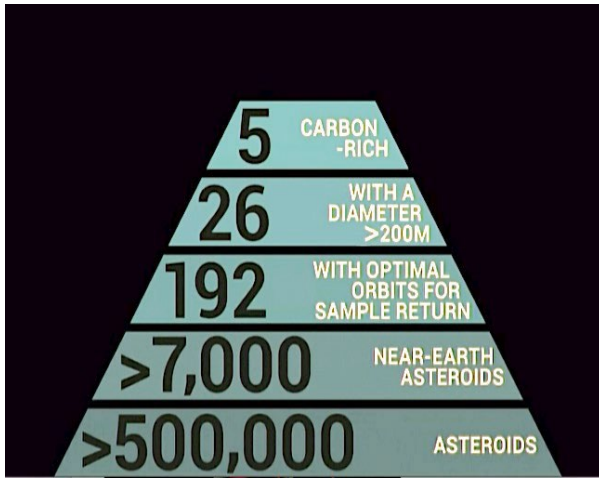


Figure 2. Critères pour le choix d'un astéroïde

La difficulté essentielle de ces missions spatiales est de choisir l'astéroïde sur lequel seront prélevés les échantillons. De nombreux paramètres ont été retenus (fig. 2) : la distance de l'astéroïde à la Terre, qui contrôle la durée du voyage, son orbite, sa taille, sa composition chimique, étudiée par analyse spectrale depuis la Terre (fig. 3). Les chondrites carbonées, outre leur richesse en molécules carbonées, sont les cibles de choix pour ces missions dont l'objectif est la collecte des matériaux les plus anciens et les mieux conservés du système solaire primitif.

Envisager des missions sur des distances de plusieurs centaines de millions de kilomètres,

particulièrement étudiées car elles renferment des molécules organiques qui pourraient représenter les premières briques de la matière vivante.

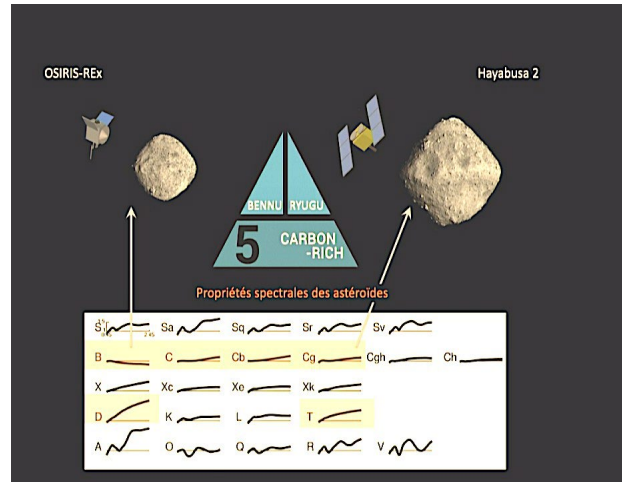


FIGURE 3. Analyses spectrales de Ryugu et de Bennu.

avec prélèvements sur place et retour d'échantillons sur Terre, est évidemment du domaine de l'extraordinaire, difficile à concevoir. Ces missions nécessitent des années de préparation, des années pour faire arriver la sonde sur place et la faire revenir sur Terre, des années pour analyser les échantillons récupérés mettant en jeu de nombreuses collaborations internationales de laboratoires spécialisés dans l'analyse de la matière solide. Les missions astéroïdes avec retour d'échantillons sont des prouesses technologiques incroyables que les deux conférenciers se sont empressés de souligner maintes fois.



Figure 4. Missions astéroïdes dont trois avec retour d'échantillons.

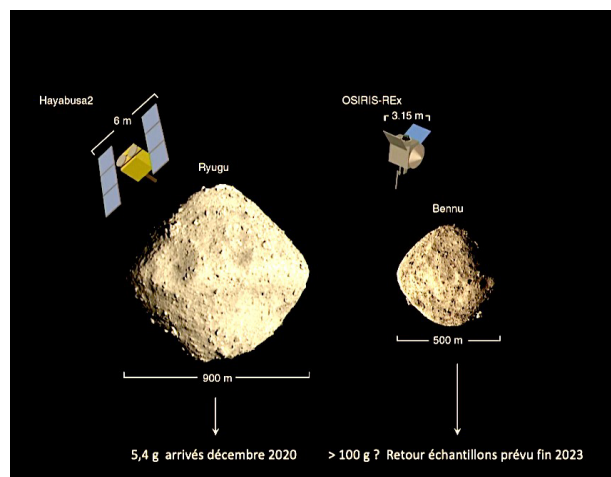


Figure 5. Ryugu et Bennu.

À ce jour, trois de ces missions ont été couronnées de succès (Figure 4) : Hayabusa I sur l'astéroïde Itokawa, Hayabusa II sur Ryugu (Figure 5) et la troisième Osiris-Rex sur

Bennu (Figure 5) dont le retour a eu lieu sur Terre le 24 septembre 2023 comme prévu et avec, de plus, une récolte inespérée de 250 grammes de roche.

Sur le tableau suivant sont détaillées différentes caractéristiques de ces trois missions, comme le nom et la dimension de l'astéroïde, les dates de lancement et de retour sur Terre et la taille croissante des échantillons récupérés.

Missions	Astéroïde	Taille	Lancement	Retour /Terre	Échantillon
Hayabusa I	Itokawa	535 mètres	2003	06/2010	1500 microgrammes
Hayabusa II	Ryugu	820 mètres	03/12/2014	05/12/2020	5,4 grammes
Osiris-Rex	Bennu	560 mètres	08/09/2016	24/09/2023	250 grammes

Les prélèvements des échantillons se font de préférence en dessous de la surface « d'atterrissage » sur l'astéroïde afin d'éviter les zones de transformations des matériaux dues aux altérations spatiales subies par les couches superficielles. Différentes techniques sont utilisées pour arracher des fragments en profondeur ; par exemple par projection d'une balle sur Ryugu ou d'un flux d'azote sur Bennu. Les fragments déplacés sont récupérés dans les logettes de la capsule qui sera ré-envoyée sur Terre. Toutes les conditions de prélèvement sont filmées en contrôle de qualité technique.

De retour sur Terre des prélèvements sont distribués aux équipes internationales les plus compétentes avec toutefois la sauvegarde d'une partie très conséquente en attente de nouvelles technologies d'analyses (70% pour Osiris-Rex).

Actuellement il semblerait que la microscopie en transmission avec résolution atomique soit considérée comme le « couteau suisse » des outils analytiques. Ryugu présente des traces d'altérations aqueuses en surface ainsi que des assemblages minéralogiques altérés semblables à ceux décrits dans la météorite Orgueil. De plus, des altérations spatiales liés aux vents solaires et aux impacts de micrométéorites ont été identifiées sur Ryugu.

En dernière information, nous avons appris, qu'après un voyage de sept ans et d'environ six milliards de kilomètres dans l'espace, le retour récent d'Osiris-Rex (avec largage de la capsule contenant les échantillons) n'était qu'une des étapes d'un programme qui se poursuit actuellement avec la même sonde vers un autre astéroïde, Apophis, qu'elle atteindra en 2029.

ATELIER DE DISCUSSION

9 juin 2023, siège de l'INSERM, Paris

ÉLÉMENTS DE COMPRÉHENSION DE L'IA

Véronique PELLETIER

Experte en systèmes d'information, estimation des charges et méthodologies
Présidente de l'association ADELI (*Explorateurs des espaces numériques*)



Citations

«Our future is a race between the growing power of technology and the wisdom with which we use it», Stephen Hawking

(Notre avenir est une course entre la puissance croissante de la technologie et la sagesse avec laquelle nous l'utilisons).

Stephen Hawking, généré par DallE2



« Les algorithmes s'imposent à nous comme des lois que nous n'avons pas votées » - Michèle Sebag

L'IA

L'Intelligence Artificielle (IA) est une discipline universitaire ainsi qu'un ensemble de technologies. L'IA vient des mathématiques, en particulier de la logique mathématique.



En 1931, Kurt Gödel publie un article sur les théorèmes d'incomplétude. Gödel était mathématicien, et logicien.



- En 1936, Alan Turing, mathématicien et cryptologue, pose les bases de la « machine universelle ». Elle est virtuelle, elle répond au problème posé par le mathématicien David Hilbert de la décision et du formalisme.
- Pendant la seconde guerre mondiale Alan Turing a décrypté le code allemand de chiffrement / déchiffrement de la machine allemande Enigma.
- En 1950, Alan Turing publie un article qui pose les fondations de l'intelligence artificielle : «*computing machinery and intelligence*». Il décrit dans son article le *test de Turing*.
- 1954 – A. Newel : écrit un programme pour bien jouer aux échecs.
- En 1956, John Mc Carthy et Marvin Minski, lors du colloque de Dartmouth

(USA), ont posé les bases de la machine pensante et du terme intelligence artificielle.

- Claude Shannon est le père de la théorie de l'information.
- 1956 – IPL1 Information Processing Language 1 est créé par Newel, Shaw, Simon.
- 1957 – Les mêmes ont créé un programme de jeu d'échec NSS (Newel, Shaw, Simon).
- Heuristiques : règles qui permettent de faire des choix en l'absence de résultats théoriques sûrs.
- En 1958, création de GPS – General Problem Solver.
- 1960 – John Mac Carthy crée le langage LISP.
- EPAM (Elementary Perceiving and Memorising Program) – Edward Feigenbaum fait de la simulation psychologique.
- Traduction automatique
- 1965 – J. Robinson : systématisation du raisonnement par l'absurde (formalisation et interprétation de nombreux problèmes - démontrer des théorèmes, vérifier des programmes, manipuler des objets).
- 1971 – Alain Colmerauer invente le langage PROLOG et démontre la puissance de la logique du 1^{er} ordre.
- Autres langages : PLANNER, QA4, MACSYMA, REDUCE.

- D'après Wikipedia, au XX^{ème} siècle, l'étude de la logique mathématique a fourni l'essentiel des avancées qui ont rendu plausible l'intelligence artificielle. Les bases ont été mises en place avec des œuvres telles que les Lois de la pensée de Boole et l'Idéographie de Frege. S'appuyant sur le système de Frege, Russell et Whitehead ont présenté un traitement formel des fondements des mathématiques dans leur chef-d'œuvre *Principia Mathematica* en 1913. Inspiré par le succès de Russell, David Hilbert a défié les mathématiciens des années 1920-1930 afin de répondre à la question fondamentale : « Le raisonnement mathématique peut-il être entièrement formalisé ? » On répondit à sa question par les théorèmes d'incomplétude de Gödel, la machine de Turing et le lambda-calcul de Church. Leur réponse était surprenante à plusieurs titres. Tout d'abord, ils prouvèrent qu'il y avait, en fait, des limitations dans ce que la logique mathématique pouvait accomplir.

En robotique

Les problématiques en robotique étaient les suivantes :

- Piloter des systèmes fixes ou mobiles du monde réel ;
- Problèmes de capteurs ;
- Vision par caméra ;
- Détection des contours et d'objets cachés dans des univers complexes...
- 1968 – les chercheurs utilisent des micro univers de travail (jeux, géométrie, calcul intégral, monde des blocs, phrases courtes sur petit vocabulaire)

Méthode retenue

- Amélioration du combinatoire – on restreint l'énumération exhaustive à l'aide du bon sens, de fonctions d'évaluation numériques et d'heuristiques ;
- Les performances des jeux rivalisent avec les nôtres (échecs, Dames, Othello, Bridge, Go) ;
- Atteindre le niveau des experts.

Comment représenter la connaissance ?

Les problématiques qui se sont posées au départ étaient importantes. Comment représenter la connaissance ?

- 1970 : L'expérience est la connaissance accumulée au fil des années, mais comment donner cette connaissance à un programme ?
- Le programme doit acquérir des données de l'expert lui-même.
- Par opposition, un langage de programmation ne permet que d'exprimer des ordres exécutables, contrairement à la représentation des connaissances.

Test de Turing

Le test de Turing est une proposition de test d'intelligence artificielle fondée sur la faculté d'une machine à imiter la conversation humaine. Décrit par Alan Turing en 1950 dans sa publication *Computing Machinery and Intelligence* : mettre un humain en confrontation verbale à l'aveugle avec un ordinateur et un autre humain. Si la personne qui engage les conversations n'est pas capable de dire lequel de ses interlocuteurs est un ordinateur, on peut considérer que le logiciel de l'ordinateur a passé avec succès le test (Wikipedia).

Système expert

- DENDRAL un des premiers systèmes expert (SRI – Stanford)
- Joshua Lederberg, médecin, Prix Nobel chimie, déduit des formules chimiques développées de corps chimiques à partir de leur spectographe de masse
- METADENDRAL analyse de familles chimiques mal connues et a permis la rédaction d'articles dans des revues internationales de Chimie.

- Un système expert se compose de 3 parties :
 - une base de faits ;
 - une base de règles ;
 - un moteur d'inférence.
- Le moteur d'inférence est capable d'utiliser faits et règles pour produire de nouveaux faits, jusqu'à parvenir à la réponse à la question experte posée.
- La plupart des systèmes experts existants reposent sur des mécanismes de logique formelle et utilisent le raisonnement déductif. Pour l'essentiel, ils utilisent des règles d'inférence de la forme suivante (syllogisme) : si P est vrai (*fait* ou *prémisse*) et si on sait que P implique Q (*règle*) alors, Q est vrai (*nouveau fait* ou *conclusion*).

Compréhension du langage naturel

- SHRDLU est l'un des premiers programmes informatiques de compréhension du langage naturel. Il a été développé par Terry Winograd du MIT à partir de 1968. Il était écrit en Micro Planner et en Lisp et implémenté sur un ordinateur PDP-6 de DEC équipé d'un terminal graphique DEC - un robot manipulateur de cubes en dialoguant. Il arrive à résoudre les métaphores, justifier son comportement, rendre compte de ses actions.

Quelques personnalités

Jacques Pitrat

Jacques Pitrat est un pionnier de l'IA.

La journée d'hommage de l'Afia (Association Française pour l'Intelligence Artificielle) à Jacques PITRAT, organisée le 6 mars 2020 au CICSU Sorbonne Université <https://afia.asso.fr/journee-hommage-j-pitrat/>

intervention de Henri Prade (CNRS Toulouse) et Jean-Paul Haton (U. Lorraine) : « Jacques Pitrat, son œuvre scientifique dans l'histoire de l'IA »

- <https://www.actuia.com/dossiers/quelques-elements-concernant-lhistoire-de-lintelligence-artificielle-12/>
- <https://www.dailymotion.com/video/x7tkhcu>

Jean-Louis Laurière

Les problématiques de l'IA des années 1985-1990 sont :

- Acquisition et représentation de la connaissance
- Apprendre à comprendre
- Apprendre à résoudre des problèmes
- Apprendre à apprendre
- Reasonner
- Assimiler, analyser, transposer, généraliser, faire face à des situations concrètes et résoudre des problèmes
- Lecture d'un texte, écriture manuscrite, identification de visages humains, compréhension de textes, de paroles, démonstration de théorèmes, résolution de problèmes, choix d'un coup au jeu d'échecs, construction d'un emploi du temps, réponse à un test de QI, conception d'un plan en architecture, élaboration d'un diagnostic en médecine, analyse d'un article de journal.

Les domaines de l'IA

- Perception et reconnaissance des formes
- Mathématiques et démonstration automatique des théorèmes
- Les jeux
- La résolution de problèmes
- Compréhension du langage naturel (LN)

- Traduction...

Interdisciplinarité

Une force de l'IA est l'interdisciplinarité :

- Psychologie
- Mathématique
- Logique
- Linguistique
- Biologie
- Informatique
- Médecine
- Didactique
- Pédagogie...

Une définition de l'IA

- « L'intelligence artificielle rassemble toutes les techniques permettant à des ordinateurs de simuler et de reproduire l'intelligence humaine... mais on peut considérer qu'elle existe depuis que l'ordinateur fait tourner des algorithmes qui ne sont que des reproductions du raisonnement humain. » Stéphane Roder.

IA générative

On en parle beaucoup, on en parle tellement...

L'IA générative, comme ChatGPT :

- est multimodale
- permet la génération de textes
- donne des informations, fait des synthèses, écrit un poème, écrit une chanson...
- génère du code informatique
- génère des images
- génère des vidéos
- génère des sons
- est puissante ; elle imite la voix d'un animateur radio (radioGPT).

Quelques outils d'IA générative

- ChatGPT, DALL-E, Mid Journey, DeepMind et prochainement Bard, les technologies dites IA génératives, pour Intelligence Artificielle générative, ont explosé ces derniers mois.
- ChatGPT utilise GPT 3. qui a 175 milliards de paramètres, mais on ignore sur quelles données le modèle a été entraîné.
- Sur GPT 4, on ne sait pas.

Fonctionnalités de ChatGPT

- Générer de la musique, des images, des vidéos, des textes, des designs
- Répondre à des questions sur des sujets généraux, tels que l'histoire, la géographie, la science et la technologie
- Écrire des histoires, des poèmes, des nouvelles, des articles, des citations, des scénarios, des posts Instagram ou LinkedIn, etc.
- Traduire un texte d'une langue à une autre
- Faire la conversation sur n'importe quel sujet, comme si vous parliez à un ami, en choisissant un ton, voire un personnage ou un rôle
- Résumer des textes en quelques points clés, mais aussi des livres, des films ou des séries télévisées
- Faire des prédictions sur des sujets tels que la météo, les actions boursières et le sport

- Générer du code informatique à partir de spécifications...
- Suggérer des films, des livres et de la musique en fonction de vos préférences personnelles
- Analyser la tonalité d'un texte et le classer dans la catégorie « positif », « négatif » ou « neutre »
- Retranscrire de la voix en texte
- Planifier un itinéraire pour un voyage en voiture, en avion ou à pied, s'informer sur les sites et les musées à visiter, les activités qui peuvent vous intéresser durant votre voyage
- Donner des conseils de cuisine, comme des recettes, des substitutions d'ingrédients ou des astuces de préparation
- Comparer des produits, tels que des smartphones, des ordinateurs ou des appareils électroménagers. Vous pouvez consulter cet [article de Harvard Business Revue](#).

Exemple : interrogation de ChatGPT

Le dialogue entre VE, l'auteur de cet article, et GPT3, l'*IA générative* (mise en italique) est le suivant :

- **VE : Combien de paramètres a GPT2**
 - **GPT3** : *Le modèle de traitement de langage naturel GPT-2 (Generative Pre-trained Transformer 2) de OpenAI a été publié en 2019. Il existe plusieurs tailles de modèles GPT-2 avec différents nombres de paramètres. Voici les chiffres approximatifs pour chaque taille de modèle :*
 - *GPT-2 Small : 117 millions de paramètres*
 - *GPT-2 Medium : 345 millions de paramètres*
 - *GPT-2 Large : 774 millions de paramètres*
 - *GPT-2 XL : 1,5 milliard de paramètres*
 - *Il est important de noter que le nombre de paramètres n'est pas la seule mesure de la performance d'un modèle de traitement de langage naturel. D'autres facteurs tels que la qualité et la diversité des données d'entraînement, l'architecture du modèle et les techniques d'optimisation peuvent également avoir une grande influence sur les performances du modèle.*
- **VE : Combien de paramètres a GPT3**
 - **GPT3** : *GPT-3 (Generative Pre-trained Transformer 3) est le modèle de traitement de langage naturel le plus avancé développé par OpenAI. Il a été publié en 2020. Il existe également plusieurs tailles de modèles GPT-3 avec des nombres de paramètres différents. Voici les chiffres approximatifs pour chaque taille de modèle :*
 - *GPT-3 Small : 125 millions de paramètres*
 - *GPT-3 Medium : 345 millions de paramètres*
 - *GPT-3 Large : 175 milliards de paramètres*
 - *GPT-3 XL : 275 milliards de paramètres*
 - *GPT-3 XXL : 13,5 billions de paramètres*
 - *Le modèle GPT-3 Large est déjà très performant dans de nombreuses tâches de traitement de langage naturel, et les modèles encore plus grands, tels que GPT-3 XL et GPT-3 XXL, sont capables d'effectuer des tâches encore plus complexes. Cependant, les modèles de grande taille nécessitent des ressources informatiques importantes pour être entraînés et utilisés efficacement.*
- **VE : Quels types de ressources utilise le modèle ?**
- **GPT3** : *Le modèle GPT-3 est très sophistiqué et utilise une grande variété de ressources pour fonctionner efficacement. Voici quelques-unes des principales ressources utilisées par le modèle :*
 - *Données : Le modèle GPT-3 est entraîné sur une quantité massive de données de texte provenant d'une grande variété de sources, notamment des livres, des articles de journaux, des sites web, des discussions en ligne et bien plus encore.*
 - *Calcul intensif : Le modèle GPT-3 utilise des réseaux de neurones profonds, qui nécessitent des calculs informatiques très intensifs pour fonctionner. Le modèle est entraîné sur des superordinateurs dotés de milliers de processeurs graphiques (GPU) pour accélérer les calculs.*
 - *Stockage : Le modèle GPT-3 est extrêmement volumineux et nécessite des centaines de gigaoctets d'espace de stockage pour être stocké et utilisé efficacement.*

- *Infrastructures de serveurs : les modèles de langage naturel comme GPT-3 nécessitent une infrastructure de serveurs massive pour pouvoir être utilisés de manière efficace. Les infrastructures de serveurs sont utilisées pour héberger le modèle et pour traiter les demandes des utilisateurs.*
- *Algorithmes d'apprentissage automatique : le modèle GPT-3 utilise une variété d'algorithmes d'apprentissage automatique pour entraîner le modèle et pour adapter son comportement en fonction des entrées qu'il reçoit.*
- *En somme, le modèle GPT-3 est un système complexe et sophistiqué qui utilise une grande variété de ressources pour fonctionner efficacement.*
- **VE : Qu'est-ce qu'un super ordinateur ?**
- **GPT3 : Un superordinateur est un type d'ordinateur hautement performant conçu pour effectuer des calculs très intensifs à grande échelle. Les superordinateurs sont souvent utilisés pour effectuer des simulations scientifiques et des modélisations complexes, telles que la simulation de la propagation de maladies, la prévision météorologique, la conception de médicaments et bien plus encore.**
 - *Les superordinateurs sont capables d'effectuer des millions, voire des milliards de calculs par seconde, ce qui en fait des outils indispensables pour de nombreuses disciplines scientifiques et techniques. Ils utilisent souvent des architectures de traitement parallèle et des systèmes de mémoire haute performance pour maximiser leur efficacité de calcul.*
 - *Les superordinateurs sont généralement constitués de milliers de processeurs, de grandes quantités de mémoire et de stockage de données, ainsi que de réseaux de communication à haute vitesse. Ils nécessitent également des systèmes de refroidissement sophistiqués pour éviter la surchauffe des processeurs.*
 - *Les superordinateurs sont souvent utilisés par les gouvernements, les universités, les entreprises de haute technologie et les centres de recherche pour effectuer des calculs scientifiques et des simulations complexes. Ils sont également utilisés dans des domaines tels que la finance, la production de films et la conception de produits pour accélérer les processus de calcul intensif.*

Robots

Voici quelques exemples de robots impressionnants :

- [Démonstration de Atlas de Boston Dynamics](#)
- [Robot chirurgicaux CHU Rouen](#)
- [Robot humanoïde pour apporter du réconfort](#)

Apprentissage automatique

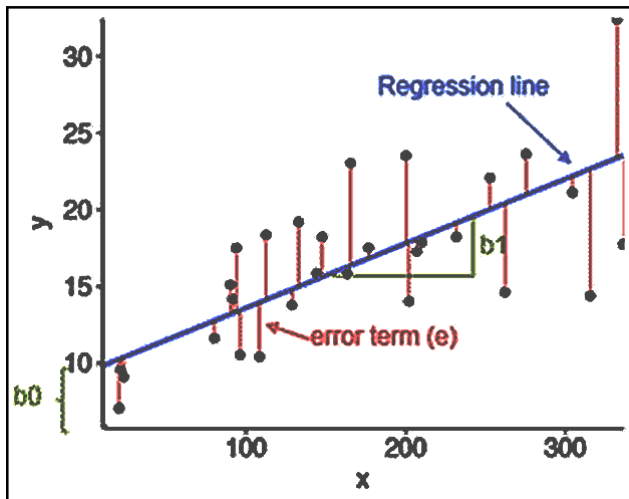
Définition de l'apprentissage automatique

Selon Wikipedia (octobre 2022) la définition de l'apprentissage automatique est la suivante :

« L'apprentissage automatique (en anglais *machine learning*, littéralement « apprentissage machine », apprentissage artificiel ou apprentissage statistique, est un champ d'étude de l'intelligence artificielle qui se fonde sur des approches mathématiques et statistiques pour donner aux ordinateurs la capacité d'« apprendre » à partir de données, c'est-à-dire d'améliorer leurs performances à résoudre des tâches sans être explicitement programmés pour chacune. Plus largement, il concerne la conception, l'analyse, l'optimisation, le développement et l'implémentation de telles méthodes. On parle d'apprentissage *statistique* car l'apprentissage consiste à "créer un modèle dont l'erreur *statistique moyenne* est la plus faible possible. »

Régression linéaire

D'après Wikipedia, « en statistiques, en économétrie et en apprentissage automatique, un modèle de **régression linéaire** est un modèle de régression qui cherche à établir une relation linéaire entre une variable, dite expliquée, et une ou plusieurs variables, dites explicatives. »



Source : Medium.com

Cognitivism ou connexionnisme ?

- Deux courants sont en opposition :
 - Le cognitivism : traitement symbolique de la pensée - évaluation d'expressions symboliques = moteur d'inférences, systèmes experts ;
 - Le connexionnisme : neurone formel (premier modèle mathématique du neurone en 1943 par Warren McCulloch et Walter Pitts – neurologues) généralisé par Marvin Minsky du neurone formel au réseau de neurones dans sa thèse à Princeton.
- 1990 Yann LeCun : lecteur de code postal manuscrit, puis inventa deep learning
- 2012 Compétition ImageNet de reconnaissance d'objets, Geoffrey Hinton passe de 25 à 16% d'erreurs
- 2016 DeepMind, racheté par Google programme AlphaGo qui bat le champion du monde du jeu de Go, Lee Sedol

Les fonctions de l'intelligence humaine

Les fonctions de l'intelligence humaine sont les suivantes :

- Capacité de perception (vue, ouïe, toucher...)
- La mémoire, l'apprentissage et la représentation de la connaissance ;
- Le calcul sur les représentations ; la pensée ;
- Les capacités de communication expressives ;
- Les capacités exécutives.

Ces fonctions ont tenté d'être imitées, simulées par l'intelligence artificielle.

Business Intelligence - BI

La BI (informatique décisionnelle) est un précurseur de l'IA moderne.

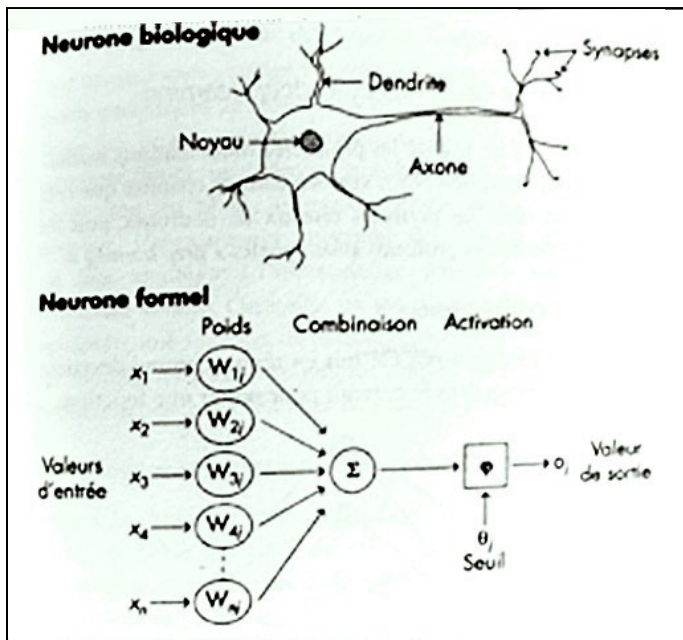
Business Object - BO est un outil de BI. Il donne la possibilité à un humain de voir ses données.

Les métiers de la data vont évoluer vers la modélisation.

Un moteur de règles n'apprend pas, son savoir est statique. Il est déterministe car le savoir est limité aux règles contrairement au machine learning qui apprend à partir d'exemples et construit un savoir statistique.

Neurone formel

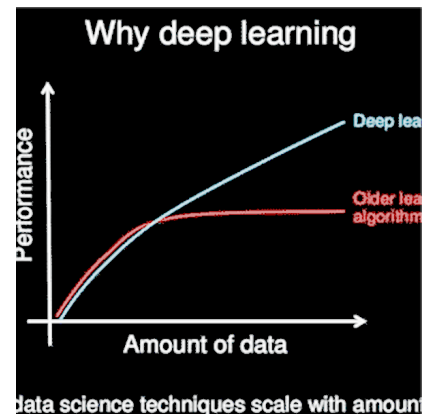
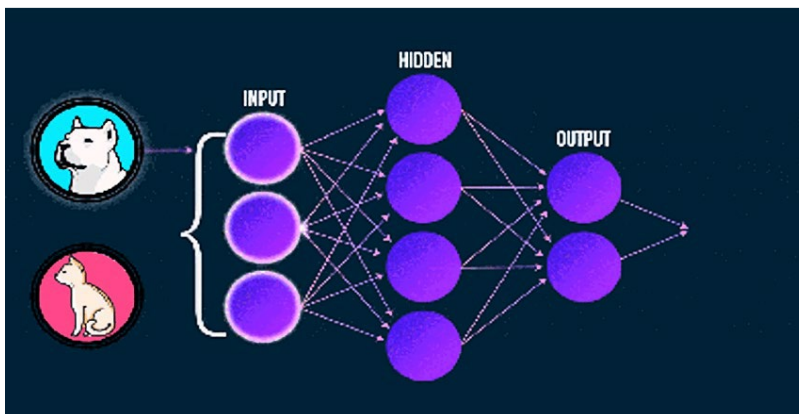
Le neurone formel a été imaginé à partir du neurone biologique. Voici un [modèle de neurone formel](#). Chaque entrée a un poids. Les entrées sont sommées et en fonction d'un seuil, la valeur de sortie est obtenue. C'est un mécanisme simple.



Deep learning - Apprentissage profond

Le deep learning est basé sur des réseaux de neurone répartis en plusieurs couches. Plus il y a de couches, plus l'apprentissage est profond. Les informations passent d'une couche à une autre. Il est capable d'analyser des données non structurées, un peu comme un cerveau humain.

A partir d'une image de chien et de chat, décider automatiquement de quel animal il s'agit (datascientist.com – source medium.com).



Source : medium.co

On utilise le deep learning si on a entraîné le modèle avec beaucoup de data.

Au fil des années, avec l'émergence du **big data** et de composants informatiques de plus en plus puissant, les algorithmes de Deep Learning, gourmands en puissance et en données, ont dépassé la plupart des autres méthodes. **Ils semblent être prêt à résoudre bien des problèmes : reconnaître des visages, vaincre des joueurs de go ou de poker, permettre la conduite de voitures autonomes ou encore la recherche de cellules cancéreuses...**

Cours d'initiation à l'IA Deep learning

Vous pouvez trouver un cours gratuit et en français sur le [deep learning](#) chez OpenClassrooms.

Éthique de l'IA

Prix Turing

Le **prix Turing** ou ACM Turing Award **2018** a été décerné conjointement à **Yoshua Bengio**, **Geoffrey Hinton** et **Yann LeCun**. Ces trois personnes forment le trio que plusieurs appellent les pères de la révolution de l'apprentissage profond. Ils ont été récompensés par le prix Turing pour leurs travaux menés depuis les années 1980 et ayant permis de faire évoluer les concepts d'apprentissage profond et des réseaux neuronaux.

Problèmes éthiques

- Examiner les trois principaux problèmes éthiques et juridiques qui entourent les algorithmes : les **biais algorithmiques**, l'**explicabilité** et la **responsabilité**.
- Identifier les enjeux sociétaux tels que l'impact de l'intelligence artificielle sur l'**emploi** et la **démocratie**.
- Examiner les questions et les solutions techniques, de gouvernance et de régulation qui encadreront l'IA dans différents cas d'usage (santé, transport, finance, justice, défense, administration publique).
- Distinguer les risques et les mesures de protection pour participer à l'élaboration d'une étude d'impact IA éthique.

OMS - organisation mondiale de la santé

L'intelligence artificielle (IA) est très prometteuse pour améliorer les prestations de soins en santé et en médecine dans le monde, mais seulement si l'éthique et les droits de l'homme sont au cœur de sa conception, de son déploiement et de son utilisation, selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Le rapport de l'OMS, Éthique et gouvernance de l'intelligence artificielle pour la santé, est le résultat de deux ans de consultations menées par un panel d'experts internationaux nommés par l'OMS. Il est sorti en juin 2021.

Suspendre l'apprentissage de l'IA

Elon Musk, Yoshua Bengio et des centaines d'experts appellent à suspendre temporairement la formation de systèmes d'IA plus puissants que GPT-4.

Lettre pétition signée par 6 000 personnes

« ...Par conséquent, nous appelons tous les laboratoires d'IA à suspendre immédiatement pendant au moins 6 mois la formation des systèmes d'IA plus puissants que GPT-4. Cette pause doit être publique et vérifiable, et inclure tous les acteurs clés. Si une telle pause ne peut pas être décrétée rapidement, les gouvernements devraient intervenir et instituer un moratoire. Les laboratoires d'IA et les experts indépendants devraient profiter de cette pause pour développer et mettre en œuvre conjointement un ensemble de protocoles de sécurité partagés pour la conception et le développement avancés d'IA qui sont rigoureusement audités et supervisés par des experts externes indépendants. Ces protocoles devraient garantir que les systèmes qui y adhèrent sont sûrs au-delà de tout doute raisonnable [4]. Cela ne signifie pas une pause dans le développement de l'IA en général, mais simplement un recul par rapport à la course dangereuse vers des modèles de boîtes noires imprévisibles, toujours plus grands avec des capacités émergentes. La recherche et le développement de l'IA devraient être recentrés sur la fabrication des systèmes puissants et à la pointe de la technologie d'aujourd'hui plus précis, sûrs, interprétables, transparents, robustes, alignés, dignes de confiance et loyaux... »

Signé par Elon Musk et Joeffrey Hinton

« En parallèle, les développeurs d'IA doivent travailler avec les décideurs politiques pour accélérer considérablement le développement de systèmes de gouvernance de l'IA robustes. Celles-ci devraient au minimum inclure : de nouvelles autorités de réglementation compétentes dédiées à l'IA ; la surveillance et le suivi de systèmes d'IA hautement performants et de vastes pools de capacités de calcul ; des systèmes de provenance et de filigrane pour aider à distinguer le réel du synthétique et à

suivre les fuites de modèles ; un solide écosystème d'audit et de certification ; responsabilité pour les dommages causés par l'IA ; un financement public solide pour la recherche technique sur la sécurité de l'IA ; et des institutions bien dotées en ressources pour faire face aux perturbations économiques et politiques dramatiques (en particulier pour la démocratie) que l'IA entraînera. L'humanité peut profiter d'un avenir florissant avec l'IA. Après avoir réussi à créer de puissants systèmes d'IA, nous pouvons maintenant profiter d'un « été de l'IA » dans lequel nous récoltons les fruits, concevons ces systèmes pour le bénéfice de tous et donnons à la société une chance de s'adapter. La société a fait une pause sur d'autres technologies avec des effets potentiellement catastrophiques sur la société. Nous pouvons le faire ici. Profitons d'un long été d'IA, ne nous précipitons pas sans préparation dans une chute. »

Est-ce éthique ?

Des implants cérébraux ont été développés par la startup [Neuralink](#). Cette start-up a été fondée en 2016 par Elon Musk et son équipe : Ben Rapoport, Dongjin Seo, Max Hodak, Paul Merolla, Philip Sabes, Tim Gardner, Tim Hanson, Vanessa Tolosa. Les implants sont en interface avec les neurones. Ils sont contrôlables à distance ! Cela permettrait à un tétraplégique de communiquer directement par la pensée.

Information sensible

Des employés de [Samsung Semiconductor divulguent des informations](#) sensibles via ChatGPT.

Quelques chiffres

- **142 zettaoctets** ; Le volume de données produit dans le monde devrait passer de 33 zettaoctets en 2018 à 175 en 2025 (1 zettaoctet représente un milliard de gigaoctets ou 10^{21} octets)
- **11% - 37%** ; Estimation de l'augmentation de la productivité du travail liée à l'IA, d'ici 2035 (EP Think Tank 2020)
- **1,5% - 4%** ; Estimation de combien l'IA pourrait aider à réduire les émissions mondiales de gaz à effet de serre d'ici 2030 (EP Think Tank 2020)
- **14 %** ; des emplois au sein des pays de l'OCDE sont susceptibles d'être automatisés et 32% supplémentaires pourraient subir de grands changements (estimation, EP Think Tank 2020). – European Parliament

Cadre juridique européen

L'importance juridique de l'IA a été confirmée.

La Commission européenne a dévoilé le premier cadre juridique sur l'intelligence artificielle (IA), en 2021, au sein de l'Union européenne. L'objectif est d'asseoir une vision européenne de l'IA basée sur l'éthique en prévenant les risques inhérents à ces technologies par un règlement commun permettant d'éviter certaines dérives.

Risques IA

Les [risques liés à l'IA](#) sont nombreux. En voici une liste, loin d'être exhaustive :

- sous-exploitation et surexploitation de l'IA ;
- qui est responsable en cas de dégâts causés par l'IA ?
- les risques par rapport aux droits fondamentaux et à la démocratie ;
- l'influence de l'IA sur l'emploi ;
- concurrence ;
- les risques sécuritaires ;
- défis du point de vue de la transparence...

Geoffroy Hinton a quitté son emploi chez Google

- [Geoffrey Hinton a quitté son emploi chez Google](#), qu'il occupait depuis 10 ans, et a déclaré au New York Times qu'il regrettait son rôle de pionnier de l'IA.

- Il s'est dit préoccupé par le fait que la technologie diffuserait de fausses informations et éliminerait des emplois.
- Il a déclaré qu'il avait démissionné afin de pouvoir avertir des risques de l'IA sans se soucier de l'impact sur Google.

RGPD

- Le sigle RGPD signifie « [Règlement Général sur la Protection des Données](#) » (en anglais «General Data Protection Regulation» ou GDPR). Le RGPD encadre le traitement des données personnelles sur le territoire de l'Union européenne.
- Le contexte juridique s'adapte pour suivre les évolutions des technologies et de nos sociétés (usages accrus du numérique, développement du commerce en ligne...).
- Ce nouveau règlement européen s'inscrit dans la continuité de la Loi française Informatique et Libertés de 1978 et renforce le contrôle par les citoyens de l'utilisation qui peut être faite des données les concernant.
- [Qu'est-ce que le RGPD ?](#)
- Il harmonise les règles en Europe en offrant un cadre juridique unique aux professionnels. Il permet de développer leurs activités numériques au sein de l'UE en se fondant sur la confiance des utilisateurs.

Conclusion

Yann LeCun a dit : « L'intelligence artificielle sera très différente de l'intelligence humaine ».

« L'histoire de l'intelligence artificielle nous raconte donc la capacité qu'a eu l'homme à réaliser l'analyse physiologique du fonctionnement du cerveau, l'analyse de son fonctionnement symbolique et les différentes modélisations mathématiques qui en ont découlé. » - Stéphane Roder.

Mais attention : L'IA doit être régulée au niveau européen et mondial afin de limiter les abus, permettre les progrès et servir l'humanité. Transparence, responsabilité, respect de l'homme et de ses données...

Références

- Sorbonne Université – Paris 6 – Jussieu – Jean-Louis Laurière
- LORIA – Nancy
- Leçon inaugurale Yann Le Cun 2015 au Collège de France
- Leçon inaugurale de Stéphane Mallat 2018 au Collège de France
- Wikipedia
- ActuIA
- MIT, IBM
- ENS – PSL
- Polytechniques Insights
- Harvard Business revue

VISITE GUIDÉE

Jeudi 16 mars 2023, siège de l'Académie (16 rue Bonaparte, Paris)

L'ACADÉMIE NATIONALE DE MÉDECINE

Visite guidée par Jeanne BRUGÈRE-PICOUX, Professeure honoraire à l'École Vétérinaire de Maisons-Alfort, Membre de l'Académie nationale de Médecine et de l'Académie Vétérinaire de France

*Compte rendu par Marie-Françoise MERCK
Secrétaire Générale de l'Association*

Cette excellente visite, organisée par Chercheurs Toujours en partenariat avec l'AFAS, Association Française pour l'Avancement des Sciences, était commentée par Jeanne Brugère-Picoux, membre de cette Académie, également présidente honoraire de

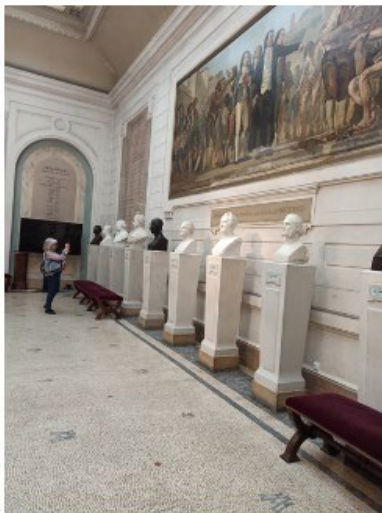
l'Académie vétérinaire de France. Visite d'autant plus privilégiée que les académiciennes sont encore extrêmement rares dans cette institution. La première en fut Marie Curie et à la suite d'une élection mouvementée !



Jenner et la vaccination contre la variole



Salle des Séances



Salle des Bustes



Bibliothèque



Epidémie d'Espagne

Photos : de haut en bas et de gauche à droite : Jenner et la vaccination contre la variole (G. Mélingue), salle des séances, salle des bustes, bibliothèque, l'épidémie d'Espagne (J. Aparicio).

C'est en 1820, sous Louis XVIII conseillé par son premier médecin, le baron Antoine Portal, que l'Académie royale de médecine fut créée. Devenue Académie de médecine, elle se dénomme « nationale » en 1947.

Après avoir siégé dans différents endroits, c'est rue Bonaparte que l'hôtel que nous visitons est construit pour l'Académie qui l'occupe depuis 1902. Mitoyen avec l'École des Beaux-Arts, il se trouve très proche de l'Institut de France, qui abrite cinq autres académies. Le but initial de cette société savante était de faire progresser

l'« art de guérir » avec devoir de conseil auprès du Gouvernement.

Cette institution est ouverte à tous ceux qui s'occupent des maladies humaines et animales. S'y retrouvent majoritairement des médecins mais également des chirurgiens, pharmaciens, vétérinaires, biologistes... Tout d'abord nommés par le roi, les membres seront ensuite élus par les académiciens eux-mêmes.

L'Académie est responsable de sa composition, de son fonctionnement et décide de ses

activités, en relation si besoin avec les autres académies. Les réunions hebdomadaires du mardi sont ouvertes au public. Les rapports de séance sont disponibles sur Internet et font l'objet d'un bulletin édité depuis 1836 et reformulé en 2020. Toutes ces précisions nous ont été données, soit en introduction dans le salon Lhermitte, proche du hall d'entrée, soit dans la salle des séances alors que nous étions installés dans les fauteuils des académiciens.

Pour accéder à cette fameuse salle, nous avons emprunté l'escalier d'honneur tout en marbre et orné d'une ferronnerie remarquable. En haut des marches et à l'entrée de la salle des bustes, nous nous sommes arrêtés devant le grand tableau de Gaston Mélingue illustrant Jenner et sa première vaccination contre la variole.

La salle des séances est impressionnante : organisation en demi-cercle orienté vers une coupole nimbant d'une lumière bleutée particulière la haute statue blanche d'Hippocrate. Chaque académicien a son bureau-pupitre attitré, avec son nom inscrit. Les meubles sont sombres, les ferronneries du balcon raffinées, l'éclairage indirect très étudié joue avec les couleurs murales bleutées pour la coupole ou bien beiges ornées de dorures pour les autres murs et le plafond, créant ainsi une atmosphère très spéciale.

La vaste salle des bustes qui lui est attenante rassemble, à la suite de dons ou de legs, des sculptures en marbre ou en bronze de différents académiciens célèbres. Le buste de Marie Curie, réalisé par souscription auprès des académiciens en 2022 pour l'anniversaire de son entrée à l'Académie de médecine cent ans auparavant, sera inauguré fin 2023 ou début 2024.

La visite s'est poursuivie vers la bibliothèque et la salle de lecture en présence du responsable Jérôme Van Wijland. Enrichie, dès sa création en 1820, par les fonds d'archives et de manuscrits de l'Ancien Régime, elle réunit

actuellement 400 000 volumes et 6 000 têtes de périodiques. Derrière les vitrines se trouve une belle collection de livres anciens. Outre des textes du Moyen Âge et des incunables, sont dénombrés 9 000 volumes des XVIe, XVIIe et XVIIIe siècles offrant un panorama historique parfait de l'édition médicale. La salle est relativement petite, d'atmosphère studieuse et parée de grandes peintures telles l'Épisode de la fièvre jaune à Valence 1804, par José Aparicio, ou Larrey opérant sur le champ de bataille par Charles Louis Müller.

À noter l'édition récente, par Jérôme Van Wijland, d'un catalogue des 260 peintures et sculptures visibles en cet hôtel édifié à l'image d'une bourgeoisie aisée et attachée aux valeurs médicales et à leur histoire.

Au terme de cette visite, c'est de nouveau dans le salon Lhermitte, orné de nombreux tableaux (Édouard Vuillard, Ary Scheffer, Léon Bonnat...) que nous avons évoqué et discuté de l'intérêt actuel de ce type d'institution en réponse à une grande attente de la société. Face à l'évolution des sciences et de la médecine, des technologies et du numérique, l'Académie nationale de médecine se situe, dans le contexte actuel, en garante de leurs bien-fondés. Comme pour la Covid survenant lors de son bicentenaire, cette société savante s'efforce de faire connaître ses points de vue et réflexions auprès des politiques, des médias et du citoyen. Son rôle est de répondre au Gouvernement sur les questions de santé publique mais aussi de lutter contre la désinformation.

Ce fut une visite remarquable d'un endroit à la fois chargé d'histoire et très présent dans notre actualité. Le précieux accompagnement de Jeanne Brugère-Picoux nous l'a rendu particulièrement concrète, vivante, animée de nombreux échanges. Ce fut un magnifique moment très apprécié par les vingt personnes présentes.

PROJETS POUR LE PREMIER SEMESTRE 2024

Certains de ces projets ont déjà été réalisés et ne sont cités ici que pour mémoire, d'autres sont susceptibles d'être modifiés ou même annulés, alors que d'autres encore pourront être ajoutés.

CONFÉRENCES-DÉBATS (en partenariat avec l'AFAS)

- *Jeudi 25 janvier 2024* : **Le Métavers**, avec Jean-Gabriel GANASCIA et Raphael GRANIER DE CASSAGNAC (en partenariat avec ADELI).
- *Mercredi 7 février 2024* : **L'Afrique et les migrations**, avec Michel KORINMAN à l'occasion de la sortie du dernier numéro de la revue *Outre-Terre* pour présenter une vision géopolitique de la situation.
- *Mercredi 27 mars 2024* : **Des cellules souches aux organoïdes : potentiels et limites**, avec Sylvie SCHNEIDER-MAUNOURY et Thierry JAFFREDO.
- *Jeudi 30 mai 2024* (probablement) : **Comment habiter la terre maintenant**, conférence sur l'écologie avec Michel ALLENBACH et un partenaire.
- *Jeudi 6 juin 2024* (en ouverture de la prochaine Assemblée générale annuelle) : **Le « Blob »**, avec Laurent PALKA, spécialiste des protistes au MNHN.

À l'étude pour le deuxième semestre

- **Histoire de l'Univers**, Yann MAMBRINI, Directeur de Recherche au CNRS.
- Autres : **La fabrication des cellules vivantes artificielles**, **L'évolution du chromosome Y**, **L'immunothérapie des tumeurs**, **Le Biomimétisme** (fin 2024).

ATELIERS DE DISCUSSION

- *Mardi 12 mars 2024* : **Le monde singulier des jumeaux**, avec Ondine Bomsel, basé sur son livre éponyme récemment imprimé.
- *Mardi 14 mai 2024* : **De la révolution industrielle à la révolution cybernétique : une révolution des structures politiques et sociales**, avec Gabriel PÉRIES.
- *Autres* : **Les petits ARN interférents (siRNA)**,

VISITES (à l'étude)

Parcours autour de la lutte contre les maladies et la mort (reprise de contact avec Philippe CHARLIER après son départ du Musée du Quai Branly – Jacques Chirac), **Bibliothèque Nationale de France** (site Richelieu), **Bibliothèque de l'Assemblée Nationale**, **Musée du parfum**, **Musée du CNAM** restructuré, **Musée des Mathématiques** nouvellement créé.



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

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

**CHERCHEURS, UNIVERSITAIRES, INGÉNIEURS...
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
- **Ateliers** de discussion en petit comité sur des thèmes choisis par les adhérents
- **Visites** d'institutions, laboratoires ou expositions
- **Opérations** destinées aux lycéens et étudiants, au grand public...

**AJOUTEZ VOS COMPÉTENCES AUX NÔTRES
AGISSONS ENSEMBLE**

CONTACT



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



secretariat.ct@gmail.com



BULLETIN D'ADHÉSION

ENVOYER LE BULLETIN PAR LA POSTE OU EN TANT QUE PIÈCE JOINTE À UN MAIL : V. ADRESSES CI-DESSUS

*Candidature soumise au Conseil d'administration qui peut la classer comme membre **actif** ou **associé** selon le profil professionnel (mais, sauf sur certains points du statut, tous délibèrent avec les mêmes droits)
Cotisation 45 €/an (ne rien payer avant la décision du Conseil)*

Prénom et NOM (avec accents et autres signes s'il y a lieu) :

Adresse postale complète :

Mail :

Téléphone (fixe/mobile) :

Date de retraite (effective ou prévue) :

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

Domaine scientifique (ou autre, en particulier pour les candidatures comme membre associé) :

Compléments, 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
Secrétariat-Courrier : CNRS, 7 rue Guy Môquet, 94800 Villejuif ; secretariat.ct@gmail.com*