



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE
PHARMACIE
RABAT



Année: 2023

Thèse N °: 231

L'INTELLIGENCE ARTIFICIELLE ET L'AVENIR DES ANTIBIOTIQUES FACE À LA MENACE DE L'ANTIBIORÉSISTANCE

Thèse

Présentée et soutenue publiquement le: / / 2023

PAR

Monsieur Moncef ESSAMADI

Né le 02 Juillet 1996 à Safi

**Pour l'Obtention du Diplôme de
Docteur en Médecine**

Mots Clés : Résistance aux antibiotiques – Bactéries - Intelligence artificielle – Futur

Membres du Jury :

Monsieur Ahmed GAOUZI

Professeur de Pédiatrie

Président du jury

Monsieur Mimoun ZOUHDI

Professeur de Microbiologie

Directeur de thèse

Madame Saida TELLAL

Professeur de Biochimie

Juge

Madame Mariama CHADLI

Professeur de Microbiologie

Juge

Monsieur Yassine SEKHSOKH

Professeur de Microbiologie

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

لَا إِلَهَ إِلَّا اللَّهُ الْحَيُّ الْقَيُّومُ لَا تَأْخُذُهُ سِنَةٌ وَلَا نَوْمٌ لَمْ يَلَمْسْ مَا فِي
السَّمَاوَاتِ وَمَا فِي الْأَرْضِ مَنْ ذَا الَّذِي يَشْفَعُ عِنْدَهُ إِلَّا بِإِذْنِهِ
يَعْلَمُ مَا بَيْنَ أَيْدِيهِمْ وَمَا خَلْفَهُمْ وَلَا يُحِيطُونَ بِشَيْءٍ مِنْ عِلْمِهِ إِلَّا بِمَا شَاءَ
وَسِعَ كُرْسِيُّهُ السَّمَاوَاتِ وَالْأَرْضَ وَلَا يَئُودُهُ حِفْظُهُمَا هُوَ الْعَلِيُّ الْعَظِيمُ



DOYENS HONORAIRES :

- 1962 _ 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 _ 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 _ 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 _ 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 _ 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 _ 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 _ 2013 : Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI
2013 _ 2022 : Professeur Mohamed ADNIOU

ORGANISATION DECANALE :

- Doyen

Professeur Brahim LEKEHAL

- Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et Etudiantes

Professeur Amal THIMOU

- Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Taoufiq DAKKA

- Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Younes RAHALI

- Secrétaire Général

Mr. Mohamed KARRA

SERVICES ADMINISTRATIFS :

- Chef du Service des Affaires Administratives

Mr. Abdellah KHALED

- Chef du Service des Affaires Etudiantes, Statistiques et Suivi des Lauréats

Mr. Azzeddine BOULAAJOL

- Chef du Service de la Recherche, Coopération, Partenariat et des Stages

Mr. Najib MOUNIR

- Chef du service des Finances

Mr. Rachid BENNIS

- Chef du Service Informatique

Mr. Abdelhakim EL MESSAOUDI

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <i>Clinique Royale</i>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed	Médecine Interne
---------------------	------------------

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha	Gynécologie -Obstétrique
--------------------	--------------------------

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim	Anesthésie Réanimation
Pr. BAYAHIA Rabéa	Néphrologie
Pr. BELKOUCHI Abdelkader	Chirurgie Générale
Pr. BERRAHO Amina	Ophthalmologie
Pr. BEZAD Rachid	Gynécologie Obstétrique <i>Méd. Chef Maternité des Orangers</i>
<i>Rabat</i>	
Pr. CHERRAH Yahia	Pharmacologie <i>Doyen de la Fac. Phar. Abulcassis Rabat</i>
Pr. SOULAYMANI Rachida	Pharmacologie- <i>Dir. du Centre Anti Poison et de Pharmacovigilance</i>

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed	Chirurgie Générale <i>Doyen de FMPT</i>
Pr. BENSOUADA Adil	Anesthésie Réanimation
Pr. EL OUAHABI Abdessamad	Neurochirurgie
Pr. FELLAT Rokaya	Cardiologie
Pr. JIDDANE Mohamed	Anatomie
Pr. ZOUHDI Mimoun	Microbiologie

Mars 1994

Pr. BEN RAIS Nozha	Biophysique
Pr. CAOUI Malika	Biophysique
Pr. CHRAIBI Abdelmjid	Endocrinologie et Maladies Métaboliques <i>Doyen de la FMFA</i>
Pr. EL AMRANI Sabah	Gynécologie Obstétrique
Pr. ERROUGANI Abdelkader	Chirurgie Générale – <i>Directeur du CHIS Rabat</i>
Pr. ESSAKALI Malika	Immunologie
Pr. ETTAYEBI Fouad	Chirurgie Pédiatrique
Pr. IFRINE Lahssan	Chirurgie Générale
Pr. SENOUCI Karima	Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*	Urologie <i>Inspecteur du SSM</i>
Pr. BENTAHILA Abdelali	Pédiatrie
Pr. BERRADA Mohamed Saleh	Traumatologie – Orthopédie
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae	Ophthalmologie

Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSEINI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Chirurgie Pédiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie *Directeur HMI Mohammed V Rabat*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Noureddine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie *Directeur Hôp.Ar-razi Salé*
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Neurologie *Doyen de la Fac. Méd. Abulcassis Rabat*
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAB Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURLARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique *Directeur Hôp. d'Enfants Rabat*
Chirurgie Générale
Pédiatrie -
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale *Directeur Hôpital Ibn Sina Rabat*
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique - *Doyen de la FMPR*
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie *Directeur HMI Moulay Ismail-Meknès*
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique

Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. HACHI Hafid
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre *
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif*
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. ZERAIDI Najia

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal

Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie V-D chargé Aff Acad. Est.
Chirurgie Générale Directeur de l'ERPPLM

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie Directeur HM Avicenne-Marrakech
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie Directeur Hôp. Al Ayachi Salé
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie
Hématologie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio - Vasculaire. Directeur Hôpital Ibn Sina Marr.
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie

Pr. FELLAT Ibtissam
 Pr. FAROUDY Mamoun
 Pr. HARMOUCHE Hicham
 Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
 Pr. JROUNDI Laila
 Pr. KARMOUNI Tariq
 Pr. KILI Amina
 Pr. KISRA Hassan
 Pr. KISRA Mounir
 Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 Pr. MANSOURI Hamid*
 Pr. OUANASS Abderrazzak
 Pr. SAFI Soumaya*
 Pr. SOUALHI Mouna
 Pr. TELLAL Saida*
 Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
 Pr. ACHACHI Leila
 Pr. AMHAJJI Larbi *
 Pr. AOUI Sarra
 Pr. BAITE Abdelouahed *
 Pr. BALOUCH Lhousaine *
 Pr. BENZIANE Hamid *
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHERKAOUI Naoual *
 Pr. EL BEKKALI Youssef *
 Pr. EL ABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Noureddine
 Pr. HADADI Khalid *
 Pr. ICHOU Mohamed *
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LOUZI Lhoussain *
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. OUZZIF Ez zohra *
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine *
 Pr. SIFAT Hassan *
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour *
 Pr. TLIGUI Houssain

Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Médecine Interne
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie

Réanimation médicale
 Pneumo phtisiologie
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Anesthésie réanimation
 Biochimie-chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie cardio-vasculaire
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie biologique
 Biochimie-chimie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie-orthopédie
 Parasitologie

Pr. TOUATI Zakia

Mars 2009

Pr. ABOUZAHER Ali *

Pr. AGADR Aomar *

Pr. AIT ALI Abdelmounaim *

Pr. AKHADDAR Ali *

Pr. ALLALI Nazik

Pr. AMINE Bouchra

Pr. ARKHA Yassir

Pr. BELYAMANI Lahcen *

Pr. BJIJOU Younes

Pr. BOUHSAIN Sanae *

Pr. BOUI Mohammed *

Pr. BOUNAIM Ahmed *

Pr. BOUSSOUGA Mostapha *

Pr. CHTATA Hassan Toufik *

Pr. DOGHMI Kamal *

Pr. EL MALKI Hadj Omar

Pr. EL OUENNASS Mostapha *

Pr. ENNIBI Khalid *

Pr. FATHI Khalid

Pr. HASSIKOU Hasna *

Pr. KABBAJ Nawal

Pr. KABIRI Meryem

Pr. KARBOUBI Lamy

Pr. LAMSAOURI Jamal *

Pr. MARMADE Lahcen

Pr. MESKINI Toufik

Pr. MSSROURI Rahal

Pr. NASSAR Ittimade

Pr. OUKERRAJ Latifa

Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

Mars 2010

Pr. FILALI Karim *

Pr. CHEMSI Mohamed*

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha

Pr. AMEZIANE Taoufiq*

Pr. BELAGUID Abdelaziz

Pr. CHADLI Mariama*

Pr. DAMI Abdellah*

Pr. DENDANE Mohammed Anouar

Pr. EL HAFIDI Naima

Pr. EL KHARRAS Abdennasser*

Pr. EL MAZOUZ Samir

Pr. EL SAYEGH Hachem

Pr. ERRABIH Ikram

Pr. LAMALMI Najat

Cardiologie

Médecine interne

Pédiatrie

Chirurgie Générale

Neuro-chirurgie

Radiologie

Rhumatologie

Neuro-chirurgie *Directeur Hôp.des Spécialités Rabat*

Anesthésie Réanimation *Directeur de la Clinique Royale*

Anatomie *Dir. Délégué de la Fondation Ch.Kh.Ibn Zaid*

Biochimie-chimie

Dermatologie

Chirurgie Générale

Traumatologie-orthopédie

Chirurgie Vasculaire Périphérique

Hématologie clinique

Chirurgie Générale

Microbiologie

Médecine interne

Gynécologie obstétrique

Rhumatologie

Gastro-entérologie

Pédiatrie

Pédiatrie

Chimie Thérapeutique

Chirurgie Cardio-vasculaire

Pédiatrie

Chirurgie Générale

Radiologie

Cardiologie

Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie-Réanimation *Directeur ERSSM*

Médecine Aéronautique

Anesthésie réanimation

Médecine Interne

Physiologie

Microbiologie

Biochimie- Chimie

Chirurgie Pédiatrique

Pédiatrie

Radiologie

Chirurgie Plastique et Réparatrice

Urologie

Gastro-Entérologie

Anatomie Pathologique

Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Decembre 2010

Pr.ZNATI Kaoutar

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil *
Pr. BENCHEBBA Driss *
Pr. DRISSI Mohamed *
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane *
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed

Février 2013

Pr.AHID Samir
Pr.AIT EL CADI Mina
Pr.AMRANI HANCHI Laila
Pr.AMOR Mourad
Pr.AWAB Almahdi
Pr.BELAYACHI Jihane
Pr.BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr.BENCHEKROUN Laila
Pr.BENKIRANE Souad

Pr.BENSGHIR Mustapha *
Pr.BENYAHIA Mohammed *
Pr.BOUATIA Mustapha
Pr.BOUABID Ahmed Salim*
Pr.BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr.CHAIB Ali *
Pr.DENDANE Tarek
Pr.ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr.ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr.ELFATEMI NIZARE
Pr.EL GUERROUJ Hasnae
Pr.EL HARTI Jaouad
Pr.EL JAOUDI Rachid
Pr.EL KABABRI Maria
Pr.EL KHANNOUSSI Basma
Pr.EL KHLOUFI Samir
Pr.EL KORAICHI Alae
Pr.EN-NOUALI Hassane *
Pr.ERRGUIG Laila
Pr.FIKRI Meryem
Pr.GHFIR Imade
Pr.IMANE Zineb
Pr.IRAQI Hind
Pr.KABBAJ Hakima

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique

Anatomie Pathologique

Chirurgie pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique

Pharmacologie *Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'UM6SS*
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie-Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Traumatologie orthopédie
Anatomie
Cardiologie *Président de la Ligue N. de L. contre les M. CV*
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologique
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie
Médecine Nucléaire
Pédiatrie
Endocrinologie et maladies métaboliques
Microbiologie

Pr.KADIRI Mohamed *

Pr.LATIB Rachida

Pr.MAAMAR Mouna Fatima Zahra

Pr.MEDDAH Bouchra

Pr.MELHAOUI Adyl

Pr.MRABTI Hind

Pr.NEJJARI Rachid

Pr.OUBEJJA Houda

Pr.OUKABLI Mohamed *

Pr.RAHALI Younes

Pr.RATBI Ilham

Pr.RAHMANI Mounia

Pr.REDA Karim *

Pr.REGRAGUI Wafa

Pr.RKAIN Hanan

Pr.ROSTOM Samira

Pr.ROUAS Lamiaa

Pr.ROUIBAA Fedoua *

Pr.SALIHOUN Mouna

Pr.SAYAH Rochde

Pr.SEDDIK Hassan *

Pr.ZERHOUNI Hicham

Pr.ZINE Ali *

AVRIL 2013

Pr.EL KHATIB MOHAMED KARIM *

MAI 2013

Pr. BOUSLIMAN Yassir*

JUIN 2013

Pr.BENALI Bennaceur Médecine du Travail

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah

Pr.BENCHAKROUN Mohammed *

Pr.BOUCHIKH Mohammed

Pr. EL KABBAJ Driss *

Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira *

Pr. HARDIZI Houyam

Pr. HASSANI Amale *

Pr. HERRAK Laila

Pr. JEAIDI Anass *

Pr. KOUACH Jaouad*

Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar

Pr. SEKKACH Youssef*

Pr. TAZI MOUKHA Zakia

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKASSEM Rachid*

Pr. AIT BOUGHIMA Fadila

Pr. BEKKALI Hicham *

Pr. BOUABDELLAH Mounya

Psychiatrie

Radiologie

Médecine Interne

Pharmacologie

Neuro-chirurgie

Oncologie Médicale

Pharmacognosie

Chirurgie Pédiatrique

Anatomie Pathologique

Pharmacie Galénique *Vice-Doyen à la Pharmacie*

Génétique

Neurologie

Ophthalmologie

Neurologie

Physiologie

Rhumatologie

Anatomie Pathologique

Gastro-Entérologie

Gastro-Entérologie

Chirurgie Cardio-Vasculaire

Gastro-Entérologie

Chirurgie Pédiatrique

Traumatologie Orthopédie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Toxicologie

Chirurgie Thoracique

Traumatologie- Orthopédie

Chirurgie Thoracique

Néphrologie

Biochimie-Chimie

Histologie- Embryologie-Cytogénétique

Pédiatrie

Pneumologie

Hématologie Biologique

Gynécologie-Obstétrique

CCV

Médecine Interne

Génécologie-Obstétrique

Pédiatrie

Médecine Légale

Anesthésie-Réanimation

Biochimie-Chimie

Pr. DERRAJI Soufiane*	Pharmacie Clinique
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali	Anatomie
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL MARJANY Mohammed*	Radiothérapie
Pr. FEJJAL Nawfal	Chirurgie Réparatrice et Plastique
Pr. JAHIDI Mohamed*	O.R.L
Pr. LAKHAL Zouhair*	Cardiologie
Pr. OUDGHIRI NEZHA	Anesthésie-Réanimation
Pr. RAMI Mohamed	Chirurgie Pédiatrique
Pr. SABIR Maria	Psychiatrie
Pr. SBAI IDRISSE Karim*	Médecine Préventive, Santé Publique et Hyg.

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem	Dermatologie
Pr. TAHIRI Latifa	Rhumatologie

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine	Chirurgie Générale
Pr. EL ASRI Fouad*	Ophthalmologie
Pr. ERRAMI Nouredine*	Oto-Rhino-Laryngologie

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*	Microbiologie
Pr. ASFALOU Ilyasse*	Cardiologie
Pr. BOUAITI El Arbi*	Médecine Préventive, Santé Publique et Hyg.
Pr. BOUTAYEB Saber	Oncologie Médicale
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim	Oncologie Médicale
Pr. HAFIDI Jawad	Anatomie
Pr. MAJBAR Mohammed Anas	Chirurgie Générale
Pr. OURAINI Saloua*	Oto-Rhino-Laryngologie
Pr. RAZINE Rachid	Médecine Préventive, Santé Publique et Hyg.
Pr. SOUADKA Amine	Chirurgie Générale
Pr. ZRARA Abdelhamid*	Immunologie

PROFESSEURS AGREGES :

MAI 2018

Pr. AMMOURI Wafa	Médecine interne
Pr. BENTALHA Aziza	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL AHMADI Brahim	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL HARRECH Youness*	Urologie
Pr. EL KACEMI Hanan	Radiothérapie
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa	Radiothérapie
Pr. FATIHI Jamal*	Médecine Interne
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah	Anesthésie-Réanimation
Pr. JROUNDI Imane	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil	Radiologie
Pr. TADILI Sidi Jawad	Anesthésie-Réanimation
Pr. TANZ Rachid*	Oncologie Médicale

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq*
Pr. ACHBOUK Abdelhafid *
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*
Pr. BASSIR Rida Allah
Pr. BOUATTAR Tarik
Pr. BOUFETTAL Monsef
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed *
Pr. BOUZELMAT Hicham*
Pr. BOUKHRIS Jalal *
Pr. CHAFRY Bouchaib *
Pr. CHAHDI Hafsa*
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD *
Pr. DAMIRI Amal *
Pr. DOGHMI Nawfal*
Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir
Pr. EL ANNAZ Hicham*
Pr. EL HASSANI Moulay El Mehdi*
Pr. EL HJOUJI Abderrahman *
Pr. EL KAOUI Hakim *
Pr. EL WALI Abderrahman*
Pr. EN-NAFAA Issam *
Pr. HAMAMA Jalal *
Pr. HEMMAOUI Bouchaib*
Pr. HJIRA Naouafal *
Pr. JIRA Mohamed *
Pr. JNIE NE Asmaa
Pr. LARAQUI Hicham *
Pr. MAHFOUD Tarik *
Pr. MEZIANE Mohammed *
Pr. MOUTAKI ALLAH Younes *
Pr. MOUZARI Yassine *
Pr. NAOUI Hafida *
Pr. OBTEL MAJDOULINE
Pr. OURRAI ABDELHAKIM *
Pr. SAOUAB RACHIDA *
Pr. SBITTI YASSIR *
Pr. ZADDOUG OMAR*
Pr. ZIDOUH SAAD *

Néphrologie
Chirurgie réparatrice et plastique
Radiothérapie
Gynécologie-Obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie-Générale
Cardiologie
Traumatologie-Orthopédie
Traumatologie-Orthopédie
Anatomie pathologique
Neuro-chirurgie
Anatomie Pathologique
Anesthésie-Réanimation
Pharmacie-Galénique
Virologie
Gynécologie-Obstétrique
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Radiologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Oto-Rhino-Laryngologie
Dermatologie
Médecine interne
Physiologie
Chirurgie-Générale
Oncologie Médicale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Parasitologie-Mycologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pédiatrie
Radiologie
Oncologie Médicale
Traumatologie-Orthopédie
Anesthésie-Réanimation

NOVEMBRE 2020

Pr. LALYA ISSAM *

Radiothérapie

SEPTEMBRE 2021

Pr. ABABOU Karim*

Pr. ALAOUI SLIMANI Khaoula*

Pr. ATOUF OUAFIA

Pr. BAKALI Youness

Pr. BAMOUS Mehdi*

Pr. BELBACHIR Siham

Pr. BELKOUCH Ahmed*

Pr. BENNIS Azzelarab*

Pr. CHAFAI ELALAOUI Siham

Pr. DOUMIRI Mouhssine

Pr. EDDERAI Meryem*

Pr. EL KTAIBI Abderrahim*

Pr. EL MAAROUFI Hicham*

Pr. EL OMRI Naoual*

Pr. EL QATNI Mohamed*

Pr. FAHRY Aicha*

Pr. IBRAHIM RAGAB MOUNTASSER Dina*

Pr. IKEN Maryem*

Pr. JAAFARI Abdelhamid*

Pr. KHALFI Lahcen*

Pr. KHEYI Jamal*

Pr. Khibri Hajar

Pr. LAAMRANI Fatima Zahrae

Pr. LABOUDI Fouad

Pr. LAHKIM Mohamed*

Pr. MEKAOUI Nour

Pr. MOJEMMI Brahim

Pr. OUDRHIRI Mohammed Yassaad

Pr. SATTE AMAL*

Pr. SOUHI Hicham *

Pr. TADLAOUI Yasmina*

Pr. TAGAJDID Mohamed Rida*

Pr. ZAHID Hafid*

Pr. ZAJJARI Yassir*

Pr. ZAKARYA Imane *

Chirurgie Réparatrice et Plastique

Oncologie Médicale

Immunologie

Chirurgie Générale

CCV

Psychiatrie

Médecine des Urgences et des Catastrophes

Traumatologie-Orthopédie

Génétique

Anesthésie-Réanimation

Radiologie

Anatomie Pathologique

Hématologie Clinique

Médecine Interne

Médecine Interne

Pharmacie Galénique

Néphrologie

Parasitologie

Anesthésie-Réanimation

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Cardiologie

Médecine Interne

Radiologie

Psychiatrie

Radiologie

Pédiatrie

Chimie Analytique

Neurochirurgie

Neurologie

Pneumo-phtisiologie

Pharmacie Clinique

Virologie

Hématologie

Néphrologie

Pharmacognosie

(*) Enseignants Chercheurs Militaires

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie <i>Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.</i>
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr. AANNIZ Tarik	Microbiologie et Biologie moléculaire
Pr. BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. CHERGUI Abdelhak	Botanique, Biologie et physiologie végétales
Pr. DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL BAKKALI Mustapha	Physiologie
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LAZRAK Fatima	Chimie
Pr. LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie Organique Pharmaco-Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique (<i>mis en disponibilité</i>)
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

Mise à jour le 20/02/2023

KHALED Abdellah

Chef du Service des Affaires Administratives

FMPR

Le Doyen



Dédicace

A Allah

Je tiens avant tout à remercier Dieu tout puissant qui m'a inspiré qui m'a guidé dans

le bon chemin Je vous dois ce que je suis devenue.

Louanges et remerciements pour votre clémence et miséricorde.

الحمد لله

الذي بنعمته تتم الصالحات

A la mémoire de ma très chère mère DOUKALI LAZIZI Mouna

A la mémoire de la femme bienveillante et exemplaire que vous étiez durant votre vie.

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude pour votre soutien et votre amour inconditionnels. Votre absence physique est douloureuse, mais votre présence spirituelle continue de m'inspirer. Votre bienveillance et votre soutien durant mon enfance ont forgé ma personnalité et ont fait de moi la personne que je suis actuellement. Je dédie cette thèse à votre mémoire et vous remercie pour tout. Vous resterez à jamais dans mon cœur.

اللهم ارحمها

A mon très cher père ESSAMADI Jamal Eddine

Je tiens à vous exprimer ma profonde gratitude pour votre soutien inconditionnel tout au long de mon parcours. Votre amour, votre encouragement et votre présence ont été des piliers essentiels dans cette aventure académique. Vos conseils avisés, votre soutien moral et votre exemple de persévérance ont été une source d'inspiration pour moi. Votre rôle de guide et de modèle dans ma vie a été précieux, et je suis honoré d'avoir pu partager cette réussite avec vous. Votre amour et votre influence continueront de m'inspirer et de me guider dans mes futurs projets. Je vous remercie du fond du cœur pour tout, cher père.

A mes très chers grands parents maternels: ACHAHBAR Zohra et

DOUKALI LAZIZI Abdeslam

Je n'arriverai jamais à exprimer ma profonde gratitude pour votre amour, votre soutien et vos enseignements tout au long de ma vie. Votre présence bienveillante a été une source d'inspiration et de réconfort. Vos sages conseils, votre générosité et vos valeurs transmises ont façonné la personne que je suis aujourd'hui. Je suis reconnaissant(e) d'avoir eu la chance de grandir à vos côtés et de bénéficier de votre amour inconditionnel. Votre héritage continuera de guider mes pas et de m'inspirer dans tous mes projets. Je vous remercie du fond du cœur pour votre impact précieux dans ma vie.

A la mémoire de mon grand père paternel ESSAMADI Ahmed

Aujourd'hui, je tiens à rendre hommage à votre mémoire et à exprimer ma profonde gratitude pour votre influence et votre soutien. Vos valeurs, votre sagesse et vos conseils ont été une source d'inspiration constante pour moi. Vous avez toujours été l'exemple de l'homme honnête et droit à mes yeux. Votre héritage continuera à m'inspirer et m'accompagner durant toute ma vie.

اللهم ارحمه

A ma grand mère paternelle CHENTOUF Fatima

Je tenais simplement à vous remercier du fond du cœur pour votre amour, votre sagesse et votre soutien pendant ma thèse. Votre présence bienveillante a été une source d'inspiration constante. Vos conseils et votre confiance en moi m'ont permis de persévérer. Je vous suis profondément reconnaissant pour tout ce que vous avez fait pour moi.

A ma chère tante DOUKALI LAZIZI Salwa

A vous que je considère comme une deuxième mère, je vous remercie de votre soutien, votre tendresse et votre gentillesse durant toute ma vie. Je tiens à vous exprimer ma sincère gratitude pour votre soutien et votre encouragement tout au long de mon parcours. Votre présence bienveillante et vos mots d'encouragement ont été une source de motivation pour moi. Votre soutien inconditionnel m'a permis de surmonter les défis et d'atteindre mes objectifs. Merci du fond du cœur.

A mon cher oncle DOUKALI LAZIZI Nabil et sa femme

Je vous remercie pour votre soutien et votre bienveillance. Vos encouragements et vos conseils éclairés ont été d'une grande aide durant ce parcours académique exigeant. Que dieu vous accorde à vous et vos enfants une vie pleine de bonheur et de succès.

A mes frères ESSAMADI Jaouad et Mehdi

Je vous remercie de votre soutien durant mon parcours académique et durant toute ma vie. J'espère que vous trouverez dans cette thèse l'expression de mon affection pour vous. Je vous souhaite un avenir florissant et une vie pleine de bonheur, de santé et de prospérité.

A mes petites soeurs ESSAMADI Mouna et Rim

A vous mes petits anges. Je ne pourrai exprimer à travers ces lignes mes sentiments d'amour et de tendresse envers vous. J'espère que le bon dieu vous préserve une longue vie pleine de bonheur pleine de bonheur et de succès. Et surtout continuez à illuminer ma vie.

A ma très chère Salma

Je tiens à te remercier pour ta présence et ton soutien inconditionnel. Tu as toujours été une source de réconfort et de motivation tout au long de ce parcours exigeant. Tu m'as toujours aidé à me relever dans mes moments les plus difficiles. Je suis infiniment reconnaissant d'avoir pu compter sur toi, de partager avec toi mes joies et mes peines, de t'avoir à mes côtés dans chaque étape et de m'inspirer à donner le meilleur de moi même.

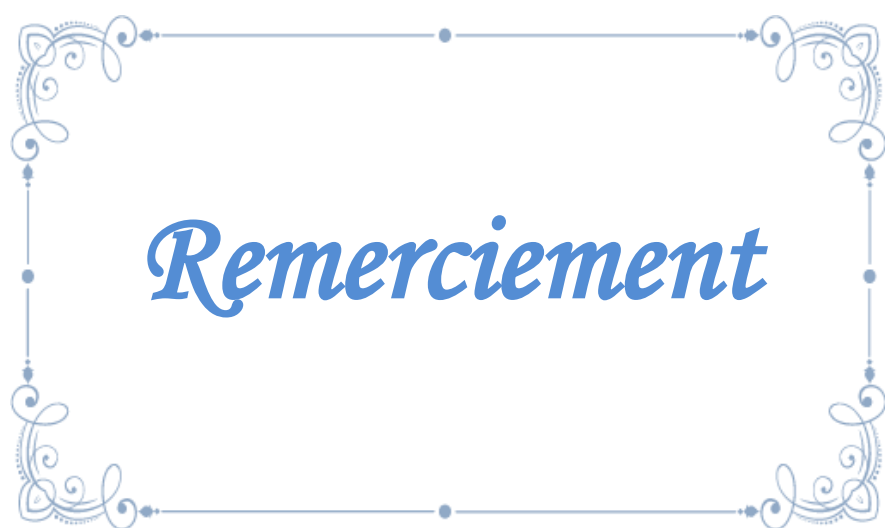
Je te dédie ce travail en te remerciant du fond du cœur, et en te souhaitant plein de joie et réussite dans ta vie.

A mes très chers oncles, tantes, ma belle mère, cousins et cousines

En témoignage de mon immense respect, de ma profonde tendresse et reconnaissance, je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de succès et que dieu, le tout puissant, vous protège et vous garde.

A tous mes amis

Je vous considère comme des frères, comme ma deuxième famille. Je tiens à vous remercier de votre soutien et vos encouragements durant tout mon parcours. Pour tous les moments qu'on a partagé ensemble et tous nos souvenirs je vous dédie ce travail en témoignage de ma reconnaissance et mon respect.



*À notre Maître et Président de Jury, Pr A. GAOUZI Professeur de
Pédiatrie*

*Je tiens à vous exprimer ma profonde gratitude pour avoir accepté d'être le
président du jury de ma thèse.*

*Je vous prie, cher Maître, d'accepter dans ce travail le témoignage de ma
haute considération, de ma profonde reconnaissance et mon sincère respect.*

*À notre maître et Rapporteur de thèse Pr. M. ZOUHDI Professeur de
Microbiologie*

Vous m'avez fait le grand honneur d'accepter de me diriger dans cette thèse.

*Votre expertise, votre évaluation approfondie et vos commentaires
constructifs ont été d'une valeur inestimable pour l'avancement de ma
recherche. Je vous suis profondément reconnaissant pour le temps que vous
m'avez accordé, pour votre engagement et votre contribution précieuse à ma
thèse.*

A notre Maître et Membre du jury, Pr. S. TELLAL Professeur de Biochimie

Je tiens à vous adresser mes plus chaleureux remerciements pour votre participation en tant que membre du jury de ma thèse. Je vous exprime ma profonde admiration pour la sympathie par laquelle vous m'avez accueilli. Je vous suis profondément reconnaissant pour votre implication et votre précieuse contribution à mon travail.

A notre maitre et Membre du jury, Pr. M. CHADLI Professeur de Microbiologie

Je tiens à vous exprimer mes plus sincères remerciements pour avoir accepté de siéger auprès de ce noble jury.

Je vous suis énormément reconnaissant de la spontanéité et de l'amabilité avec laquelle vous avez accepté de juger notre travail.

Votre présence nous honore. Veuillez agréer, Professeur, l'expression de notre profond respect.

A notre maitre et Membre du jury, Pr. Y. Sekhsokh Professeur de Microbiologie

Je tiens à vous exprimer mes sincères remerciements de m'avoir donné l'honneur de faire partie du jury de mon travail.

Je vous admire pour votre spontanéité, pour votre bienveillance et vos qualités humaines.

Je suis honoré par votre présence. Veuillez agréer, Professeur, mes salutations les plus distinguées.

Liste des abréviations:

ADN : Acide désoxy-ribonucléique

AESOP : Endoscopic System for Optimal Positioning

AMP : Antimicrobial peptides

ARN : Acide ribonucléique

ARNt : Acide ribonucléique de transfert

ATB : Antibiotique

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CLSI : Clinical Laboratory Standard Institute

CMB : concentration minimale bactéricide

CMI : Concentration Minimale Inhibitrice

COVID-19 : Coronavirus disease of 2019.

CPOE : Computerized physician order entry

CRE : Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae

DAIR : debridement, antibiotic and implant retention

DL : deep learning

EARS-NET : European Antimicrobial Resistance Surveillance Network

ERC : Enterobacteriaceae résistantes aux carbapénèmes

ERV : entérocoques résistant à la vancomycine

ESAC-Net : European Surveillance of Antimicrobial Consumption

EHR: electronic healthcare record

FAO : Food and Agriculture Organization of the United Nations

FDA : Food and Drug Administration,

GAP-AMR : Global Action Plan on antimicrobial resistance

HAI: healthcare associated infection

IA : intelligence artificielle

IBM : international Business Machines Corporation

ICD :infection à Clostridium difficile

IN : infections nosocomiales

INH : isoniazide

IPC : contrôle et prévention des infections

IT : Indice thérapeutique

JIACRA : Joint Inter-Agency Antimicrobial Consumption and Resistance Analysis MDR : Multiple drug-resistance

LCR : Liquide Céphalo Rachidien

MIT : Massachusetts Institute of Technology

ML : machine learning

NGS : séquençage de nouvelle génération

OMS : Organisation mondiale de la Santé

OMSA : Organisation mondiale de la santé animale

PAC : pneumonie communautaire

PABA : Para-aminobenzoïque

PBP : Penicillin-binding proteins

PRAN : Plan national de résistance aux antibiotiques

RAM : Résistance aux antimicrobiens

SARM : Staphylococcus aureus résistant à la méthicilline

SARS-CoV-2 : Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2.

SIDA : Syndrome d'immunodéficience acquise

TB : tuberculose

TMP : Triméthoprim

UE : Union européenne

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

Liste des Schémas

Schéma 1 : Structure chimique du bêta-lactames	5
Schéma 2 : Structure des aminosides.....	6
Schéma 3 : Structure des quinolones	8
Schéma 4 : Structure des tétracyclines.....	9
Schéma 5 : Notion de bactéricide et bactériostatique.	10
Schéma 6 : Représentant un antibiogramme.....	11

Liste des figures

Figure 1 : Fonctionnement du Machine Learning schématisé	33
Figure 2 : Chevalier mécanique de Léonard de Vinci	42
Figure 3 : Robot Da Vinci (chirurgie).....	42
Figure 4 : Robotique et amélioration de la qualité des soins en gériatrie	43
Figure 5 : Application mobile pour l'hygiène des mains.....	51
Figure 6 : Principales technologies d'intelligence artificielle utilisées dans les études	56
Figure 7 : Analyse de la boîte de petri via une application mobile.....	69
Figure 8 : Essais de thérapie par les phages chez l'homme et gamme de sites/infections cibles.	82
Figure 9 : Thérapie combinatoire personnalisée par les phages. Image adaptée d'Akanda et al	89

Liste des tableaux

Tableau 1 : Différentes familles d'antibiotiques.....	4
Tableau 2 : Macrolides vrais et apparentés.....	7
Tableau 3 : Tableau montrant les avantages et inconvénients de différentes voies d'administration.....	78

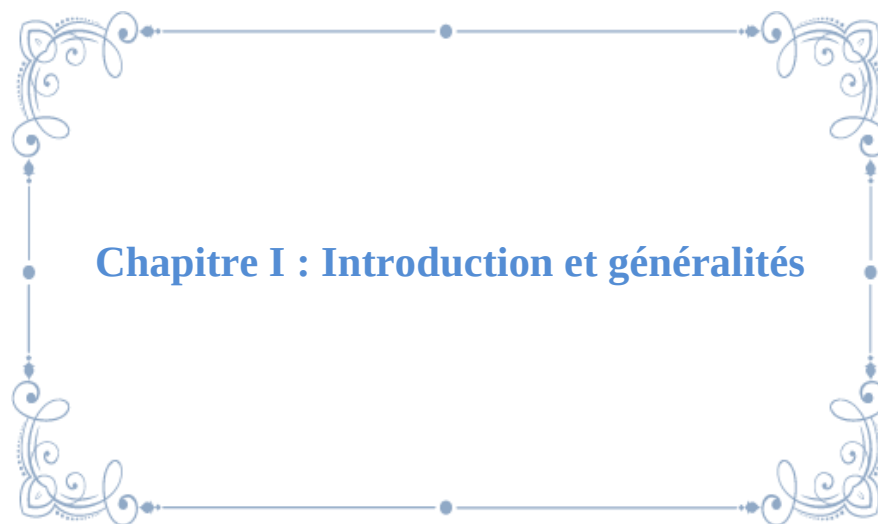
Sommaire

Chapitre I : Introduction et généralités	1
I. Introduction.....	2
II. Généralités sur les antibiotiques :	3
1. Historique :.....	3
2. Principales classes et familles d'antibiotiques :.....	4
a. Les bêta-lactamines	4
b. Les aminosides :	6
c. Macrolides et apparentés :	7
d. Les quinolones / fluoroquinolones :	8
e. Les cyclines ou tétracyclines	8
3. Définitions :.....	9
4. Activité des antibiotiques :.....	10
a. L'activité intrinsèque d'un antibiotique: CMI/CMB.....	10
b. L'antibiogramme (méthode de diffusion en milieu gélosé)	11
Chapitre II : Résistance aux antibiotiques	12
I. Résistance acquise et résistance naturelle	13
1. Résistance naturelle :.....	14
2. Résistance acquise.....	14
II. Mécanismes de résistance :	15
1. L'inactivation enzymatique des antibiotiques :	15
2. Imperméabilité de la membrane bactérienne :	16
3. Modifications de la cible :	16
III. Causes de la crise d'antibiorésistance :	16

1. La surconsommation :	16
2. Les prescriptions inappropriées :	17
3. Une utilisation agricole intensive :	18
4. Disponibilité de peu de nouveaux antibiotiques :	19
5. Obstacles réglementaires :	21
IV. La résistance chez les principales familles d'antibiotiques :	23
1. Bêta lactamines :	23
2. Quinolones :	24
3. Macrolides et apparentés :	24
4. Aminosides :	25
5. Tetracyclines	25
V. Les principales bactéries multi-résistantes aux antibiotiques :	25
VI. L'antibiorésistance au Maroc : états des lieux	26
Chapitre III : Les applications de l'intelligence artificielle	29
I. Définition de l'IA :	30
II. IA spécialisée vs. IA générale :	31
III. Machine Learning et Deep Learning :	32
IV. Différentes applications de l'intelligence artificielle :	34
V. L'histoire de l'intelligence artificielle :	35
VI. Les applications de l'IA en médecine :	37
1. La médecine prédictive :	37
a. Maladie d'Alzheimer :	38
b. Le cancer :	38
c. Le diabète :	39

2. La médecine de précision (médecine personnalisée) :	39
3. Robotique chirurgicale :	40
4. Robots compagnons :	43
5. Médecine préventive en population générale :	44
Chapitre IV : L'intelligence artificielle et les antibiotiques: une alliance pour le futur	46
I. Amélioration de la détection des infections :	47
1. Surveillance des infections nosocomiales :	47
2. Diagnostic d'une infection avec l'implication du programme IPC.....	50
3. L'hygiène des mains:	51
II. Optimisation de l'utilisation des antibiotiques :	54
III. Découverte de nouveaux antibiotiques :	55
1. Machine Learning et Deep Learning Technologies dans le développement des antibiotiques.....	55
2. Réseaux neuronaux et composés antimicrobiens	58
3. Peptides antimicrobiens et intelligence artificielle :	59
4. Des antibiotiques spécifiques pour des bactéries spécifiques :	64
5. Un nouvel antibiotique surpuissant : l'halicin.....	66
IV. Prédiction des épidémies de résistance aux antibiotiques :	67
V. Amélioration de la communication et de l'éducation sur l'utilisation des antibiotiques:..	
.....	70
Chapitre V : Limites de l'intelligence artificielle	71
Chapitre VI : Autres moyens prometteurs pour la lutte contre l'antibiorésistance.....	74
I. Bactériophages :	75
1. Biologie des bactériophages.....	75
2. Pharmacologie des phages :	75

a. Pharmacodynamie :	76
b. Pharmacocinétique :	77
II. Phagothérapie :.....	78
1. Rôle de la réponse immunitaire dans la phagothérapie :.....	78
2. La résistance aux bactériophages :.....	79
3. Essais cliniques de la phagothérapie sur l'homme :	81
a. Traitement des brûlures par les phages :	83
b. Traitement d'un patient atteint de septicémie et de lésions rénales aiguës :.....	83
c. Phages modifiés pour le traitement des mycobactéries chez un patient atteint de mucoviscidose :.....	84
d. Thérapie par les phages pour les infections respiratoires :.....	85
e. Thérapie par les phages pour les infections des voies urinaires :.....	86
f. Thérapie par les phages contre la diarrhée :	87
g. Traitement de l'infection péri-prothétique de l'articulation :	88
h. Traitement des otites :.....	89
Conclusion	90
Résumés	90
Références	90



I. Introduction

Pendant des milliers d'années, l'humanité a été livrée sans défense à divers types d'infections, qui ont souvent atteint des proportions épidémiques et ont coûté la vie à des millions de personnes et a éradiqué des civilisations entières. C'est précisément depuis cette époque que l'humanité pense aux maladies infectieuses et à la question de leurs causes. Cependant, en raison d'un manque de connaissances, la recherche de stratégies pour combattre, guérir et prévenir la propagation des maladies transmissibles est restée longtemps sans succès.

C'est dans les années 1920, que le scientifique britannique Alexander Fleming a découvert la pénicilline, le premier antibiotique utilisé pour traiter les infections bactériennes. La découverte de la pénicilline a ouvert la voie à une nouvelle ère de traitement des infections bactériennes et a permis de sauver des millions de vies au cours des décennies suivantes.

Cependant, l'utilisation excessive et inappropriée de ces médicaments a conduit à l'émergence de bactéries résistantes aux antibiotiques, un phénomène connu sous le nom d'antibiorésistance. L'antibiorésistance est un problème mondial majeur, car elle compromet l'efficacité des antibiotiques, réduisant ainsi le nombre d'options thérapeutiques disponibles pour traiter les infections bactériennes.

Selon les estimations de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), environ 700 000 personnes meurent chaque année dans le monde en raison de l'antibiorésistance. Si rien n'est fait pour freiner sa propagation, l'OMS estime que l'antibiorésistance pourrait causer jusqu'à 10 millions de décès par an d'ici 2050.

Face à cette menace grandissante, de nombreux scientifiques cherchent à développer de nouveaux moyens pour lutter contre la résistance aux antibiotiques. L'intelligence artificielle (IA) est l'une de ces technologies prometteuses, car elle permet d'accélérer la découverte de nouveaux médicaments et de mieux comprendre les mécanismes de la résistance aux antibiotiques.

Cette thèse vise à explorer l'utilisation de l'IA dans la recherche de solutions pour faire face à la menace de l'antibiorésistance et pour assurer un avenir durable pour l'utilisation des antibiotiques. En examinant l'histoire de la découverte des antibiotiques et de l'évolution de l'antibiorésistance, cette thèse cherche à comprendre comment les antibiotiques ont été utilisés dans le passé et comment nous pouvons les utiliser de manière plus responsable à l'avenir.

II. Généralités sur les antibiotiques :

1. Historique :

L'histoire des antibiotiques commence en 1928, avec la découverte de la pénicilline par Alexander Fleming, un microbiologiste écossais. Fleming a découvert que certaines moisissures produisent une substance qui était capable de tuer des bactéries. Il a nommé cette substance "pénicilline" et a commencé à travailler sur son utilisation comme traitement pour les infections bactériennes.

Cependant, ce n'est qu'en 1940 que la pénicilline a été produite en quantités suffisantes pour être utilisée comme médicament. Pendant la Seconde Guerre mondiale, la pénicilline a été largement utilisée pour traiter les blessures infectées des soldats alliés. Cette utilisation a permis de sauver de nombreuses vies et a contribué à la reconnaissance de la pénicilline comme un traitement efficace pour les infections bactériennes.

Au cours des années 1940 et 1950, d'autres antibiotiques ont été découverts, tels que la streptomycine, la tétracycline et l'érythromycine. Ces antibiotiques ont été développés à partir de bactéries et de champignons, et ont été utilisés pour traiter une variété d'infections bactériennes.

Au fil du temps, la production d'antibiotiques est devenue un processus de plus en plus sophistiqué. Les scientifiques ont commencé à synthétiser des antibiotiques en laboratoire, plutôt que de les extraire à partir d'organismes naturels. Cela a permis de produire des antibiotiques plus puissants et plus efficaces.

Dans les années 1960, les antibiotiques étaient largement utilisés dans la pratique médicale. Cependant, l'utilisation excessive et inappropriée des antibiotiques a commencé à entraîner l'apparition de bactéries résistantes aux médicaments. Cette résistance a été identifiée comme un problème majeur de santé publique à l'échelle mondiale.

2. Principales classes et familles d'antibiotiques :

On distingue cinq principales familles d'antibiotiques:

- Les bêta-lactamines,
- Les aminosides,
- Les cyclines,
- Les fluoroquinolones/quinolones,
- Les macrolides.

En dehors de ces cinq classes on retrouve d'autres dans le tableau ci-dessous

Tableau 1 : Différentes familles d'antibiotiques(1)

Famille	Antibiotiques (DCI)
β-lactamines	Pénicillines : amoxicilline, oxacilline...
	Céphalosporines : céfotaxime, ceftazidime, ceftriaxone...
Aminosides	Amikacine, gentamicine, nétilmicine, streptomycine, tobramycine
Macrolides	Érythromycine, spiramycine, azithromycine
Cyclines	Doxycycline, minocycline, métacycline...
Fluoroquinolones	Ciprofloxacine, ofloxacine, péfloxacine, lévofloxacine
Glycopeptides	Vancomycine, teicoplanine
Nitro-5-imidazolés	Métronidazole
Phénicolés	Thiamphénicol

a. Les bêta-lactamines

C'est la famille la plus importante d'antibiotiques, contenant des sous familles, elles-mêmes subdivisées pour certains en sous-groupes. Toutes les bêta-lactamines ont la même structure de base: le cycle bêta-lactame

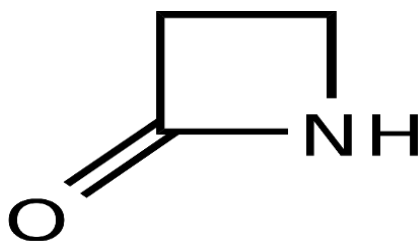


Schéma 1 : Structure chimique du bêta-lactames(2)

Cette famille comprend cinq groupes majeurs : les pénames, les pénèmes, les oxapénames, les céphèmes et les monobactames.

➤ Les pénames :

Ce groupe d'antibiotiques est divisé en plusieurs sous-groupes dont le principal est la pénicilline et ses dérivés, pénicilline M (les anti-staph), Aminopénicillines (pénicilline A) c'est les pénicillines à large spectre dont le fameux Amoxicilline, les Carboxy-pénicillines, les Acyl-amino-pénicillines (Uréido-pénicillines), les Amidino-pénicillines et les Pénicillines sulfones (inhibiteurs de β lactamases utilisées en association avec une β lactamine)

➤ Les céphèmes :

Les molécules de ce groupe sont désignées en céphalosporines et sont classées selon leur activité antibactérienne en 3 générations à savoir:

- Céphalosporines de 1ère génération
- Céphalosporines de 2ème génération
- Céphalosporines de 3ème génération

Ces molécules à large spectre dont l'intérêt réside principalement dans leur activité sur les bacilles à Gram(-).

Dans les bêta-lactamines on trouve ensuite les carbapénèmes avec l'ertapénem, l'imipénem et le méropénem ainsi qu'un monobactam, l'aztréonam.

Il existe aussi des inhibiteurs de bêta-lactamases comme l'acide clavulanique par exemple, qui sont toujours utilisés en association.

b. Les aminosides :

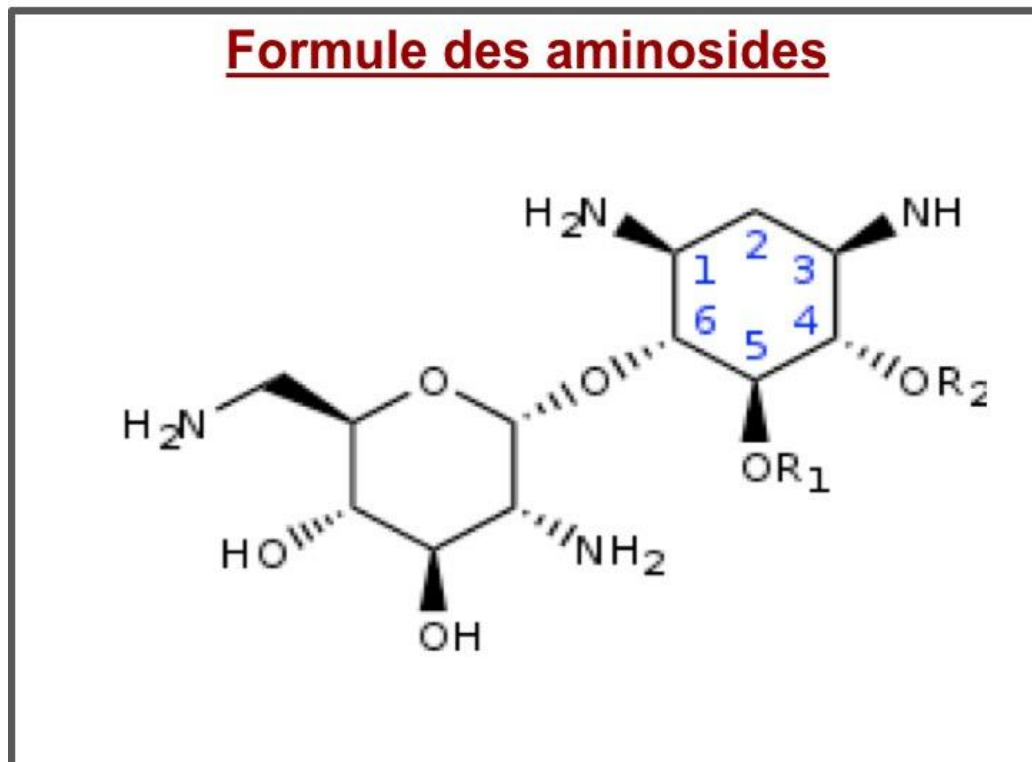


Schéma 2 : *Structure des aminosides (3)*

Les aminosides sont des antibiotiques bactéricides utilisables en première intention par voie parentérale pour traiter les infections sévères à germes Gram négatif aérobies.

Ils comprennent: Amikacine, Gentamic, Kanamycine, Néomycine, Plazomicine, Streptomycine et Tobramycine.

Cette famille est généralement utilisée en association avec d'autres antibiotiques tels que les bêta-lactamines. Le mode d'action de ces molécules consiste en leur action sur la synthèse protéique.

c. Macrolides et apparentés :

Groupe MLSK: Macrolides – Lincosamines – Synergistines –Ketolides

Ce sont des classes différentes mais qui ont le même mode d'action et la même pharmacocinétique.

On distingue dans le tableau suivant les macrolides vrais et les apparentés

Tableau 2 : Macrolides vrais et apparentés

Les macrolides vrais	Les macrolides apparentés
- Erythromycine (chef de fil) - Azithromycine - Spiramycine - Oléandomycine - Midécamycine - Iosamycine - Roxithromycine - Dirithromycine	- Les lincosamides : - Lincomycine - Clindamycine. - Les streptogramines ou synergistines : - Virginiamycine - Pristinamycine. - Les kétolides

Les macrolides sont des ATB largement utilisés dans les infections courantes en raison de leur excellente biodisponibilité et leur bonne tolérance. Cependant ils présentent un inconvénient: leurs multiples interactions médicamenteuses.

Donc il faut toujours faire attention et établir un interrogatoire minutieux avant la prescription d'un macrolide

d. Les quinolones / fluoroquinolones :

Ce sont des ATB bactéricides occupant une place importante, ils agissent par inhibition des acides nucléiques. Cette famille est subdivisée selon leur spectre en quatre générations:

- 1ère génération: Quinolones
- 2ème, 3ème et 4ème génération: fluoroquinolones

Cette famille d'antibiotiques présente de nombreuses résistances. Donc malgré leur efficacité, ces molécules sont à prescrire avec précaution et surtout à éviter en première intention.

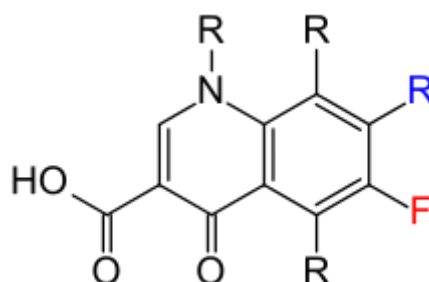


Schéma 3 : Structure des quinolones (4)

e. Les cyclines ou tétracyclines

Ces ATB doivent leur nom à leur structure composée de quatre cycles accolés.

On distingue 3 générations de cyclines:

- ✓ **Tétracyclines de 1ère génération :** tétracycline, oxytétracycline, chlortétracycline
- ✓ **Tétracyclines de 2ème génération :** doxycycline, minocycline, lymécycline
- ✓ **Tétracyclines de 3ème génération:** Tigécycline

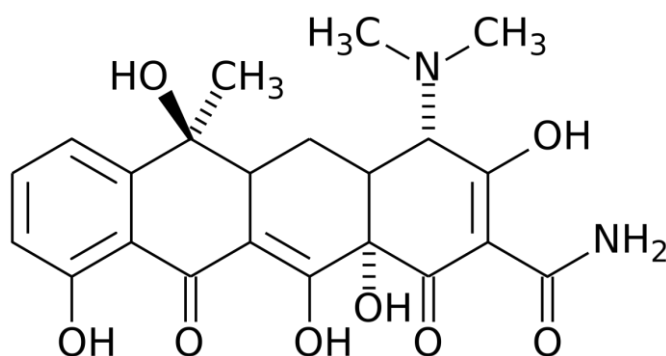


Schéma 4 : Structure des tétracyclines.

3. Définitions :

Avant d'aborder la résistance aux antibiotiques et ses répercussions, il est nécessaire de clarifier la signification du terme « antibiotique » et ses concepts associés.

Le mot "antibiotique" vient du grec "bios" signifiant "vie" et "anti" signifiant "contre", ce qui indique son rôle de combattre la vie. Les antibiotiques sont des substances naturelles, synthétiques ou semi-synthétiques qui ont pour but de détruire ou de freiner la croissance des bactéries.

En médecine, un antibiotique est une "substance chimique organique d'origine naturelle ou synthétique qui inhibe ou tue les bactéries pathogènes à faible concentration et possède une toxicité sélective", c'est-à-dire qu'elle cible spécifiquement les bactéries sans affecter l'hôte infecté aux doses prescrites pour le traitement. En général, un antibiotique est une substance antibactérienne il diffère d'un antiseptique qui vise à éliminer les microbes de manière non spécifique et à une concentration élevée, et qui n'est utilisé qu'en usage externe. Les antibiotiques ne sont pas efficaces contre les virus, un agent antimicrobien qui agit contre les virus est appelé antiviral. L'antibiothérapie peut être prophylactique, curative, probabiliste ou documentée. L'antibioprophylaxie ou antibiothérapie préventive a pour objectif de prévenir une infection particulière dans des circonstances spécifiques, telles que la prévention des infections post-opératoires ou des actes dentaires. Elle s'adresse aux personnes qui ne sont pas infectées mais qui ont un risque élevé de l'être. L'antibiothérapie probabiliste vise à prévenir une

infection non identifiée sur le plan microbiologique mais elle est entreprise en raison d'un diagnostic clinique ou en attente d'un résultat bactériologique.

4. Activité des antibiotiques :

a. L'activité intrinsèque d'un antibiotique: CMI/CMB

- **CMI:** Concentration minimale inhibitrice, c'est la concentration la plus faible d'un antibiotique permettant d'inhiber toute une culture visible après 18h d'incubation.

C'est la valeur indicatrice du pouvoir bactériostatique d'une molécule.

- **CMB:** Concentration minimale bactéricide, c'est la concentration minimale d'un antibiotique capable de réduire 99,9% de la population bactérienne initiale après 24H.

C'est la valeur indicatrice du pouvoir bactéricide d'un antibiotique.

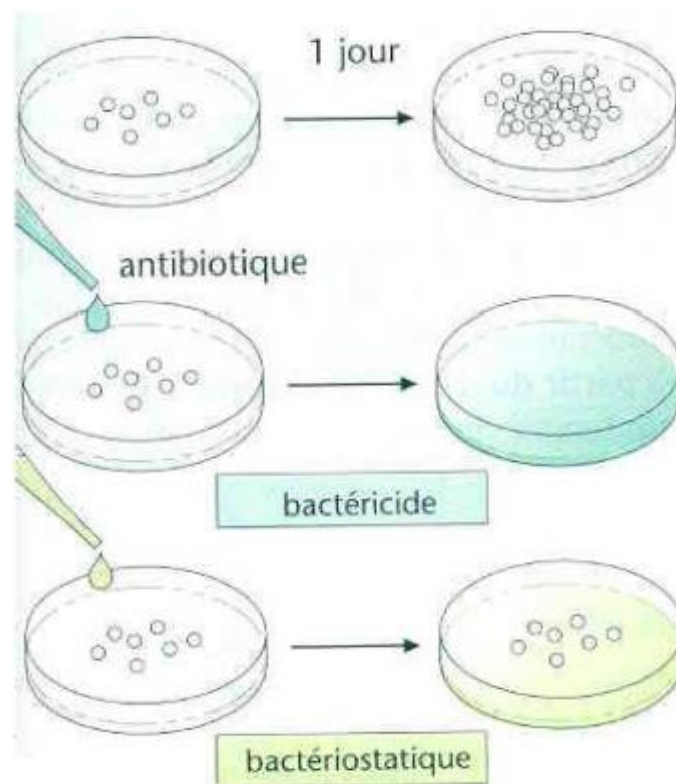


Schéma 5 : Notion de bactéricide et bactériostatique.

b. L'antibiogramme (méthode de diffusion en milieu gélosé)

L'antibiogramme est un moyen permettant de déterminer la sensibilité d'une bactérie à divers antibiotiques. La technique de référence est l'antibiogramme par la méthode de diffusion en milieu gélosé (Kirby Bauer).

En pratique c'est un outil qui permet de guider le clinicien en cas de doute à choisir l'antibiotique le plus adapté en se basant sur des données fiables, il est également utile pour détecter les différentes résistances bactériennes.

Cette technique doit son nom aux travaux de Bauer et ses collègues menées à l'université de Washington en 1966.

La technique consiste à placer des disques de papier saturés d'agents antibiotiques sur une gélose contenant la bactérie à tester, la préparation doit être incubée pendant une nuit. Lors de l'incubation la bactérie est censée de se multiplier, cependant si elle est sensible à l'antibiotique sa croissance sera arrêtée et une zone d'inhibition va se former, le diamètre de cette zone est mesuré pour déterminer le degré de sensibilité. Si cette zone ne se forme pas cela veut dire que la bactérie est résistante.

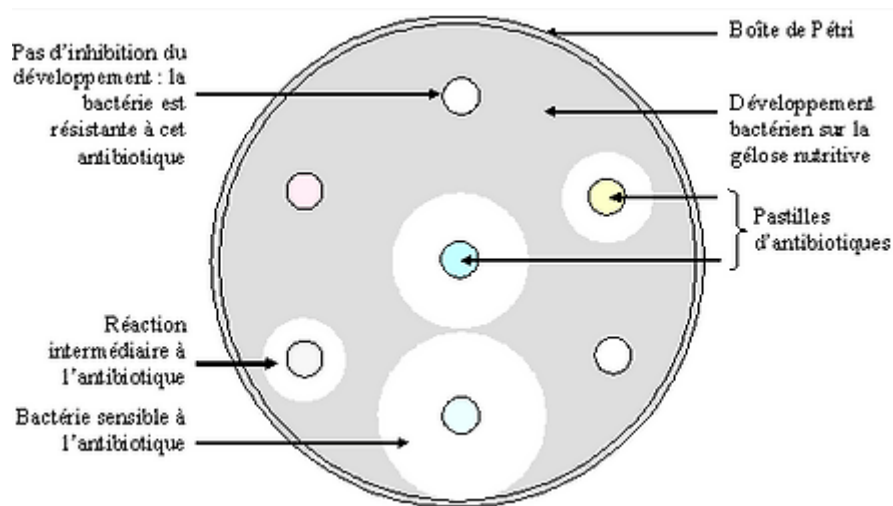
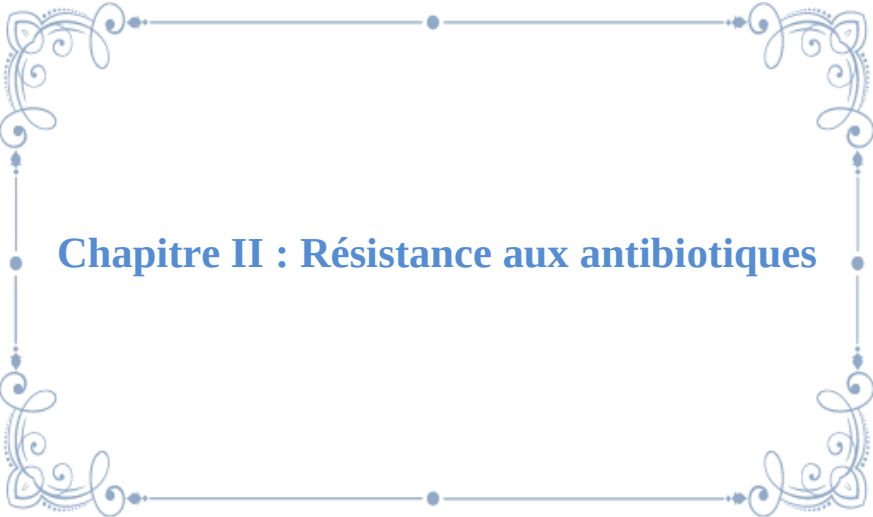


Schéma 6 : Représentant un antibiogramme (8)



Chapitre II : Résistance aux antibiotiques

La résistance aux antibiotiques est un phénomène qui se produit lorsque les bactéries évoluent et développent des mécanismes pour résister aux antibiotiques. Les bactéries peuvent développer une résistance naturelle ou acquérir une résistance par le biais de mutations génétiques ou de l'échange de matériel génétique avec d'autres bactéries résistantes.

La résistance aux antibiotiques est un problème croissant dans le monde entier et peut avoir des conséquences graves sur la santé publique. Les bactéries résistantes peuvent causer des infections qui sont difficiles, voire impossibles à traiter avec des antibiotiques courants. Cela peut conduire à des hospitalisations prolongées, à des complications médicales, voire à la mort.

Il est important de réduire la résistance aux antibiotiques en utilisant les antibiotiques de manière responsable et en prévenant la propagation des infections. Cela peut inclure l'utilisation appropriée d'antibiotiques, le renforcement de l'hygiène personnelle et l'amélioration des pratiques sanitaires dans les hôpitaux et les centres de soins de santé.

I. Résistance acquise et résistance naturelle

La résistance aux antibiotiques peut être acquise ou naturelle.

La résistance naturelle est innée chez certaines espèces bactériennes et est due à leur composition génétique et à leur structure cellulaire. Ces bactéries peuvent résister à certains types d'antibiotiques sans avoir été exposées à ces derniers auparavant. Par exemple, les bactéries de l'intestin sont naturellement résistantes à certains types d'antibiotiques.

La résistance acquise est due à des changements dans le matériel génétique de la bactérie, qui peut se produire spontanément ou être transmis par l'échange de gènes avec d'autres bactéries résistantes. Les bactéries résistantes peuvent se propager dans l'environnement, en particulier dans les hôpitaux et les centres de soins de santé, où les patients sont vulnérables aux infections. Les antibiotiques sont souvent utilisés de manière excessive ou inappropriée, ce qui favorise la résistance acquise aux antibiotiques.

La résistance acquise est un problème majeur en matière de santé publique, car elle peut rendre les infections plus difficiles à traiter et causer des maladies graves. La prévention de la

propagation de la résistance acquise aux antibiotiques est essentielle pour préserver l'efficacité des antibiotiques existants et assurer la sécurité des patients.

1. Résistance naturelle :

On peut parler de résistance naturelle quand toutes les souches d'une même espèce bactérienne sont résistantes à un même antibiotique.

C'est en fait de bactéries insensibles au mode d'action de l'ATB, c'est un caractère d'espèce. Quelques bactéries sont naturellement résistantes à certaines molécules, par exemple *Klebsiella pneumoniae* est naturellement résistante aux pénicillines (amoxicilline, ticarcilline) car elle produit une bêta-lactamase de classe A (type SHV-1), la *Streptococcus pneumoniae* aux quinolones 1ère génération et aussi aux fluoroquinolones (lévofloxacine et

moxifloxacine), pareil pour les bactéries anaérobies qui sont des germes naturellement résistants aux aminosides vu que le passage de ces derniers à travers la membrane cytoplasmique requiert un système de transport actif qui est absent chez les anaérobies.

La résistance naturelle est une résistance dite stable, transmise à la descendance, mais elle ne se transmet presque jamais sur mode horizontal (d'une bactérie à une autre au sein de la même espèce ou entre différentes espèces).(9)

2. Résistance acquise

On peut parler de résistance acquise quand une ou plusieurs souches d'une même espèce bactérienne qui sont à l'origine sensible à un ATB y deviennent résistantes. Donc la résistance acquise se définit par une apparition subite d'une résistance à un ou plusieurs ATB chez certains germes qui étaient sensibles auparavant.

La résistance acquise est la plus importante du point de vue clinique: elle est due à la modification du matériel génétique de la bactérie et apparaît suite à une mutation chromosomique ou des mécanismes de transfert génétique.

Les mutations peuvent se produire au niveau du chromosome bactérien, il s'agit d'évènements ponctuels permettant de contourner l'effet délétère qui caractérise l'antibiotique,

cependant ce phénomène ne peut concerner qu'un seul antibiotique ou qu'une seule famille d'antibiotiques à la fois.

L'acquisition de gènes responsables de la résistance résulte du transfert du matériel génétique porteur de gènes de résistance à partir d'une bactérie résistante. Ce mécanisme est le plus répandu à travers le monde et surtout le plus inquiétant car il peut concerner en même temps plusieurs d'ATB, voire plusieurs familles d'ATB.

Une même souche peut accumuler plusieurs mécanismes de résistance donnant ce qu'on appelle bactéries multi résistantes BMR, dont la résistance concerne plusieurs familles d'ATB posant des problèmes lors des prescriptions conduisant parfois à des impasses thérapeutiques.

Il est important de signaler que les ATB ne provoquent pas la mutation, c'est un phénomène naturel qui se produit spontanément. La présence d'ATB favorise la souche résistante en éliminant les germes non mutés tandis que les bactéries mutées se mettent à se reproduire rendant le traitement inefficace.(6)

II. Mécanismes de résistance :

On distingue principalement trois mécanismes de résistances: (10)

- L'inactivation enzymatique des antibiotiques.
- Imperméabilité de la membrane bactérienne.
- Modifications de la cible.

1. L'inactivation enzymatique des antibiotiques :

Les bactéries produisent des enzymes qui inactivent l'antibiotique ; les plus importantes sont les bêta-lactamases. Chez les bactéries à Gram positif, elles sont généralement plasmidiques, inductibles et extracellulaires, et dans les bactéries à Gram négatif, elles sont d'origine plasmidique ou par des transposons, constitutifs et périplasmiques.

Il existe aussi des enzymes qui modifient les aminoglycosides bien qu'il ne s'agisse pas de leur principal mécanisme. Également le chloramphénicol, les tétracyclines et les macrolides peuvent être inactivés par des enzymes.

2. Imperméabilité de la membrane bactérienne :

Les bactéries produisent des mutations dans les porines de la paroi qui empêchent l'entrée de certains antibiotiques (bêta-lactamines) ou modifient les systèmes de transport (aminoglycosides chez les anaérobies). Dans d'autres cas, elles peuvent provoquer l'expulsion de l'antibiotique par un mécanisme d'expulsion actif, l'empêchant de s'accumuler en quantité suffisante pour agir efficacement.

3. Modifications de la cible :

Ce mécanisme agit en prévenant ou en entravant l'action de l'antibiotique. On peut observer des altérations de l'antibiotique au niveau de l'ADN gyrase dans le cas des résistances aux quinolones, de l'ARNr 23S pour les macrolides, des enzymes de la PBP (penicillin-binding proteins) qui sont des protéines liant la pénicilline nécessaires pour la formation de la paroi cellulaire (résistance aux bêta-lactamines).

III. Causes de la crise d'antibiorésistance : (11)

1. La surconsommation :

Dès 1945, Sir Alexander Fleming tire la sonnette d'alarme concernant la surconsommation d'antibiotiques en avertissant que "le public demandera [le médicament] et [...] commencera alors une ère [...] d'abus". La surconsommation d'antibiotiques favorise clairement l'évolution de la résistance. Des études épidémiologiques ont démontré une relation directe entre la consommation d'antibiotiques et l'émergence et la dissémination de souches bactériennes résistantes. Chez les bactéries, les gènes peuvent être hérités de membres de la famille ou acquis de personnes non apparentées sur des éléments génétiques mobiles tels que les plasmides. Ce transfert horizontal de gènes (HGT) peut permettre de transférer la résistance

aux antibiotiques entre différentes espèces de bactéries. La résistance peut également se produire spontanément par mutation. Les antibiotiques éliminent les concurrents sensibles aux médicaments, laissant derrière eux des bactéries résistantes qui se reproduisent grâce à la sélection naturelle. Malgré les mises en garde concernant l'utilisation excessive, les antibiotiques sont prescrits en trop grande quantité dans le monde entier.

Une analyse de la base de données Midas d'IMS Health, qui estime la consommation d'antibiotiques sur la base du volume d'antibiotiques vendus dans les pharmacies de détail et les pharmacies hospitalières, indique qu'en 2010, 22,0 unités standard (une unité équivalant à une dose, c'est-à-dire une pilule, une capsule ou une ampoule) ont été vendues dans le monde entier, ce qui représente une augmentation de plus de 20 % par rapport à l'année précédente. Le nombre d'ordonnances d'antibiotiques varie d'un État à l'autre, le plus grand nombre étant rédigé dans les États situés entre les Grands Lacs et la côte du Golfe, tandis que la côte ouest est celle où l'utilisation est la plus faible. Dans certains États, le nombre de traitements antibiotiques prescrits par an est supérieur à celui de la population, soit plus d'un traitement par personne et par an.

Dans de nombreux pays, comme le Maroc par exemple, les antibiotiques ne sont pas réglementés et sont en vente libre sans ordonnance. Cette absence de réglementation a pour conséquence que les antibiotiques sont facilement accessibles, abondants et bon marché, ce qui favorise leur surconsommation. La possibilité d'acheter ces produits en ligne les a également rendus accessibles dans les pays où les antibiotiques sont réglementés.

2. Les prescriptions inappropriées :

Les antibiotiques prescrits de manière incorrecte contribuent également à la promotion de bactéries résistantes. Des études ont montré que l'indication du traitement, le choix de l'agent ou la durée de l'antibiothérapie sont incorrects dans 30 à 50 % des cas. Une étude américaine a rapporté qu'un agent pathogène n'avait été défini que chez 7,6 % des 17 435 patients hospitalisés pour une pneumonie communautaire (PAC). En comparaison, des chercheurs de l'Institut Karolinska en Suède ont pu identifier l'agent pathogène probable chez 89 % des patients atteints de PAC grâce à l'utilisation de techniques de diagnostic moléculaire (réaction

en chaîne de la polymérase [PCR] et PCR semi-quantitative). En outre, 30 à 60 % des antibiotiques prescrits dans les unités de soins intensifs se sont révélés inutiles, inappropriés ou non-optimaux.

Les antibiotiques prescrits de manière incorrecte ont un bénéfice thérapeutique discutable et exposent les patients aux complications potentielles de l'antibiothérapie. Les concentrations d'antibiotiques subinhibitrices et sous-thérapeutiques peuvent favoriser le développement de la résistance aux antibiotiques en soutenant les altérations génétiques, telles que les changements dans l'expression des gènes, l'HGT et la mutagenèse. Il a été démontré que de faibles niveaux d'antibiotiques contribuent à la diversification des souches dans des organismes tels que *Pseudomonas Aeruginosa*.

3. Une utilisation agricole intensive :

C'est une cause peu connue mais non négligeable. Dans les pays développés comme dans les pays en voie de développement, les antibiotiques sont largement utilisés comme suppléments de croissance pour le bétail. On estime que 80 % des antibiotiques vendus aux États-Unis sont utilisés chez les animaux, principalement pour favoriser la croissance et prévenir les infections. Le traitement du bétail avec des antibiotiques est censé améliorer la santé générale des animaux, ce qui permet d'obtenir des rendements plus élevés et un produit de meilleure qualité.

Les antibiotiques utilisés chez le bétail sont ingérés par les humains lorsqu'ils consomment de la nourriture. Le transfert de bactéries résistantes à l'homme par les animaux de ferme a été constaté pour la première fois il y a plus de 35 ans, lorsque des taux élevés de résistance aux antibiotiques ont été trouvés dans la flore intestinale des animaux de ferme et des agriculteurs. Plus récemment, les méthodes de détection moléculaire ont démontré que les bactéries résistantes chez les animaux de ferme atteignent les consommateurs par l'intermédiaire des viandes animales. Cela se produit dans la séquence d'événements suivante :

- 1) L'utilisation d'antibiotiques chez les animaux producteurs d'aliments tue ou supprime les bactéries sensibles, ce qui permet aux bactéries résistantes aux antibiotiques de se développer ;
- 2) Les bactéries résistantes sont transmises à l'homme par l'intermédiaire de l'approvisionnement alimentaire ;
- 3) Ces bactéries peuvent provoquer des infections chez l'homme susceptibles d'avoir des conséquences graves pour la santé.

L'utilisation agricole d'antibiotiques affecte également le microbiome environnemental. Jusqu'à 90 % des antibiotiques administrés au bétail sont excrétés dans l'urine et les selles, puis largement dispersés dans les engrais, les eaux souterraines et les eaux de ruissellement. En outre, les tétracyclines et la streptomycine sont pulvérisées sur les arbres fruitiers comme pesticides dans l'ouest et le sud des États-Unis. Cette pratique contribue également à l'exposition des micro-organismes dans l'environnement à des agents inhibiteurs de croissance, ce qui modifie l'écologie environnementale en augmentant la proportion de micro-organismes résistants par rapport aux micro-organismes sensibles.

Les antibiotiques vendus à des fins d'hygiène ou de nettoyage peuvent également contribuer à ce problème, car ils peuvent limiter le développement des immunités contre les antigènes environnementaux chez les enfants et les adultes. Par conséquent, la polyvalence du système immunitaire peut être compromise, ce qui peut accroître la morbidité et la mortalité dues à des infections qui ne seraient normalement pas néfastes pour la santé.

4. Disponibilité de peu de nouveaux antibiotiques :

Le développement de nouveaux antibiotiques par l'industrie pharmaceutique, une stratégie qui s'est avérée efficace pour lutter contre les bactéries résistantes dans le passé, s'est essentiellement arrêté en raison d'obstacles économiques et réglementaires. Sur les 18 plus grandes entreprises pharmaceutiques, 15 ont abandonné le domaine des antibiotiques. Les fusions entre entreprises pharmaceutiques ont également réduit de manière substantielle le nombre et la diversité des équipes de recherche. La recherche sur les antibiotiques menée dans

les universités a été réduite en raison de la diminution des financements due à la crise économique.

Le développement d'antibiotiques n'est plus considéré comme un investissement économiquement judicieux pour l'industrie pharmaceutique. Comme les antibiotiques sont utilisés pendant des périodes relativement courtes et qu'ils sont souvent curatifs, ils ne sont pas aussi rentables que les médicaments qui traitent les maladies chroniques, telles que le diabète, les troubles psychiatriques, l'asthme ou le reflux gastro-œsophagien. Une analyse coût-bénéfice réalisée par l'Office of Health Economics de Londres a calculé que la valeur actuelle nette (VAN) d'un nouvel antibiotique n'est que d'environ 50 millions de dollars, contre environ 1 milliard de dollars pour un médicament utilisé pour traiter une maladie neuromusculaire. Les médicaments destinés à traiter les maladies chroniques étant plus rentables, les sociétés pharmaceutiques préfèrent investir dans ces médicaments.

Les nouveaux antibiotiques sont généralement vendus à des prix beaucoup moins élevés que la chimiothérapie anticancéreuse à titre d'exemple.

En outre, les microbiologistes et les spécialistes des maladies infectieuses ont conseillé de faire preuve de retenue dans l'utilisation des antibiotiques. Par conséquent, une fois qu'un nouvel antibiotique est commercialisé, les médecins - au lieu de le prescrire immédiatement - gardent souvent ce nouvel agent en réserve pour les cas les plus graves par crainte de favoriser la résistance aux médicaments, et ils continuent à prescrire des agents plus anciens qui ont montré une efficacité comparable. Par conséquent, les nouveaux antibiotiques sont souvent traités comme des médicaments de "dernière ligne" pour combattre les maladies graves. Cette pratique conduit à une utilisation réduite des nouveaux antibiotiques et à une diminution du retour sur investissement.

Lorsque de nouveaux agents sont finalement utilisés, l'émergence d'une résistance est presque inévitable. Cependant, l'évolution bactérienne étant incertaine, le calendrier de développement de la résistance est imprévisible. Un fabricant qui investit des sommes importantes dans le développement d'antibiotiques peut donc découvrir que ses bénéfices sont prématurément réduits lorsqu'une résistance se développe à un nouvel antibiotique. L'incertitude économique liée à la Grande Récession a également eu un effet restrictif sur les

utilisateurs finaux d'antibiotiques. Les pays développés dotés de systèmes de soins de santé bien financés ont appliqué des mesures d'austérité, tandis que les pays en développement tels que la Chine et l'Inde comptent encore une large cohorte de population qui n'a pas les moyens d'acheter de nouveaux médicaments coûteux. Autre complication, la plupart des antibiotiques sont actuellement hors brevet et sont fournis par des fabricants de médicaments génériques. Il en résulte un accès à des médicaments bon marché et généralement efficaces, ce qui est une bonne chose pour le public ; toutefois, l'inconvénient est que de nombreux payeurs s'attendent à ce que tous les antibiotiques soient vendus au même prix, même les nouveaux agents qui ciblent les pathogènes multirésistants (MDR).

En raison de ces facteurs, de nombreuses grandes entreprises pharmaceutiques craignent de ne pas pouvoir rentabiliser les millions de dollars américains nécessaires au développement d'un nouvel antibiotique. L'Infectious Diseases Society of America (IDSA) a indiqué qu'en 2013, peu de composés antibactériens étaient en phase 2 ou 3 de développement. En particulier, l'IDSA a noté qu'un nombre inacceptable d'agents actifs contre les bactéries gram-négatives émergentes et extrêmement résistantes, telles que les entérobactéries, *Pseudomonas aeruginosa* et *Acinetobacter baumannii*, étaient en cours de développement. Les sociétés pharmaceutiques se sont également intéressées plus activement au développement d'antibiotiques pour le *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (SARM), plutôt que pour les pathogènes à Gram négatif. L'explication la plus probable de ce déséquilibre est que le SARM est un problème majeur dans le monde entier, alors que le marché du traitement des organismes à Gram négatif est plus petit, et un peu plus imprévisible étant donné que la résistance s'acquiert rapidement.

5. Obstacles réglementaires :

Même pour les entreprises qui sont optimistes quant à la poursuite de la découverte de nouveaux antibiotiques, l'obtention de l'autorisation réglementaire constitue souvent un obstacle. Entre 1983 et 2007, le nombre d'autorisations de mise sur le marché de nouveaux antibiotiques a considérablement diminué. Les difficultés rencontrées pour obtenir l'autorisation réglementaire sont les suivantes : bureaucratie, manque de clarté, différences dans

les exigences en matière d'essais cliniques d'un pays à l'autre, modifications des règles en matière de réglementation et d'autorisation et inefficacité des canaux de communication.

Les modifications apportées aux normes de conception des essais cliniques par la Food and Drug Administration (FDA) américaine au cours des deux dernières décennies ont rendu les essais cliniques sur les antibiotiques particulièrement difficiles. Les études comparant les antibiotiques à un placebo sont considérées comme contraires à l'éthique ; les essais sont donc conçus pour démontrer la non-infériorité des nouveaux agents par rapport aux médicaments existants, avec une marge statistique variable. Cela nécessite un échantillon de population important et, par conséquent, des coûts élevés, ce qui rend le développement d'antibiotiques peu rentable et peu attrayant. Bien que de petites entreprises soient intervenues pour combler le vide dans la découverte et le développement d'antibiotiques précédemment occupés par les grandes entreprises pharmaceutiques, la complexité et le coût élevé des essais cliniques de phase 3 peuvent dépasser les moyens financiers de ces entreprises.

Shlaes et Moellering ont expliqué comment la modification des exigences relatives à la conception des essais peut avoir un impact significatif sur la taille, et donc le coût, de la conduite des essais cliniques. Bien qu'il reste du travail à faire dans ce domaine, la FDA a publié en 2013 des lignes directrices qui ont modifié l'essai clinique requis pour les infections bactériennes aiguës de la peau et des structures cutanées. Ces modifications comprenaient de nouvelles définitions de l'état pathologique et des critères d'évaluation, un calendrier d'évaluation des critères d'évaluation, des conseils sur l'inclusion et l'exclusion des patients, ainsi que des preuves et des justifications statistiques pour les marges de non-infériorité proposées. Bien qu'encore au stade de projet, les directives mises à jour ont été adoptées dans certains essais cliniques et servent de base aux discussions concernant d'autres améliorations du protocole d'étude.

L'IDSA a proposé une nouvelle voie d'approbation réglementaire pour les médicaments antibiotiques à population limitée (LPAD) qui a suscité des commentaires publics positifs de la part des responsables de la FDA. Ce modèle permettrait des essais cliniques beaucoup plus petits, moins coûteux et plus rapides. En échange d'une autorisation réglementaire fondée sur des essais cliniques plus restreints, l'antibiotique bénéficierait d'une indication très étroite axée

uniquement sur les patients à haut risque pour lesquels il a été démontré que les avantages l'emportent sur les risques. De telles autorisations limitées existent déjà dans d'autres situations, telles que les médicaments orphelins pour le traitement de maladies rares.

IV. La résistance chez les principales familles d'antibiotiques : (10)

1. Bêta lactamines :

La résistance bactérienne aux bêta-lactamines est un problème grave, car il s'agit probablement du groupe d'antibiotiques le plus utilisé.

Les bactéries développent au moins trois mécanismes de résistance aux bêta-lactamines, qui sont indépendants les uns des autres, mais qui peuvent agir en synergie : altération des enzymes cibles (PBP), perturbation de la membrane externe et production d'enzymes inactivantes (bêta-lactamases).

Les PBPs sont nécessaires pour que la bactérie forme sa paroi cellulaire, et les antibiotiques bêta-lactamines se fixent sur ces enzymes en l'empêchant. Si la bactérie modifie ses PBPs de manière à ne pas fixer d'antibiotique, elle deviendra résistante; d'autres mécanismes seraient l'hyperproduction ou l'acquisition de PBPs résistants. La résistance à la méthicilline pour les staphylocoques, aux bêta-lactamines pour les pneumocoques et les entérocoques et dans certaines bactéries gram négatives (*Haemophilus*, gonocoque), peuvent être dues à des altérations des PBPs.

La modification de la membrane externe, lorsqu'elle est le seul mécanisme impliqué, n'est généralement pas important, mais lorsqu'elle est associée à la production de bêta-lactamases, elle est particulièrement déterminante dans les cas de maladies à Gram négatif, car les bêta-lactamines pénètrent à travers les porines, qui lorsqu'elles sont modifiées ou qu'elles disparaissent, peuvent causer des résistances à *E. coli*, *Pseudomonas*, *Haemophilus* et gonocoque.

La production d'enzymes inactivation est sans aucun doute le mécanisme le plus important des bêta-lactamines puisque l'acquisition de bêta-lactamases (plasmidiques ou chromosomiques), est la cause la plus fréquente de résistance.

Les bêta-lactamases plasmidiques à Gram négatif produisent un niveau élevé de résistance et sont très répandues, en particulier chez les entérobactéries, dont certaines sont à spectre étendu et confèrent une résistance à la quasi-totalité des bêta-lactamines.

Depuis qu'on s'est rendu compte de l'importance des bêta-lactamases, des recherches sur les inhibiteurs de ces enzymes ont vu le jour, donnant naissance à plusieurs composés chimiques tels que l'acide clavulanique, le sulbactam et le tazobactam, cependant de nouveaux betalactamases sont apparus donnant des résistances à ces inhibiteurs.

2. Quinolones :

La résistance est liée à la principale cible d'action, la topoisomérase II ou la gyrase, et principalement dans la sous-unité A du ribosome.

Cependant, on attache de plus en plus d'importance à la présence de mécanismes d'expulsion qui empêchent l'atteinte de concentrations intracellulaires d'antibiotiques suffisantes ou entravent son passage à travers la paroi.

Récemment, la présence de plasmides, et même d'une souche de *Klebsiella pneumoniae* dotée d'un plasmide de résistance multiple comprenant des quinolones.

3. Macrolides et apparentés :

Ces groupes d'antibiotiques, étant hydrophobes, traversent mal la membrane externe, ce qui explique la résistance naturelle des bacilles à Gram négatif, bien que des modifications dans de nouvelles molécules comme l'azithromycine semblent atténuer ce phénomène. Il existe également des mécanismes d'exclusion actifs. La résistance à la méthylation qui empêche la liaison des médicaments au ribosome 50S est codée par des plasmides dans des transposons, se produit dans les cocci gram-positifs et les cocci anaérobies gram-positifs et gram-négatifs. La production d'enzymes transférases peut également déterminer la résistance des staphylocoques à la lincomycine et à la clindamycine.

4. Aminosides :

L'inactivation enzymatique par le biais des plasmides représente le principal mécanisme de résistance chez les Entérobactéries, Pseudomonas, Staphylocoques et entérocoques, mais il existe d'autres mécanismes, tels que des altérations de la perméabilité membranaire et/ou mutations chromosomiques. Les bactéries anaérobies sont naturellement résistantes parce qu'elles n'ont pas de systèmes de transport pour capturer les aminosides.

5. Tétracyclines

Bien qu'il existe une résistance due à une modification enzymatique codée par des transposons, le mécanisme de résistance le plus important chez les entérobactéries est le mécanisme de résistance active, et chez les bactéries gram-négatives telles que Neisseria, Haemophilus et Campylobacter par la production de protéines cytoplasmiques qui empêchent la molécule de se lier au ribosome. En général, la résistance est croisée pour toutes les tétracyclines

V. Les principales bactéries multi-résistantes aux antibiotiques :

L'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) a identifié plusieurs bactéries multi-résistantes (BMR) qui sont considérées comme des menaces importantes pour la santé publique en raison de leur capacité à échapper aux traitements antibiotiques. Voici quelques-unes des principales bactéries multi-résistantes selon l'OMS : (12)

- Acinetobacter baumannii : Cette bactérie est souvent associée à des infections nosocomiales (contractées dans un établissement de soins de santé), telles que les infections respiratoires et les infections de la peau. Elle est particulièrement résistante à un large éventail d'antibiotiques.
- Pseudomonas aeruginosa : Cette bactérie est également souvent trouvée dans les établissements de soins de santé et peut causer des infections graves, telles que des infections des voies urinaires, des infections de la peau et des infections respiratoires. Elle est résistante à de nombreux antibiotiques couramment utilisés.

- *Enterobacteriaceae résistantes aux carbapénèmes (ERC)* : Les ERC sont un groupe de bactéries qui sont résistantes à une classe d'antibiotiques appelés carbapénèmes, qui sont souvent utilisés comme traitement de dernier recours pour les infections résistantes aux antibiotiques. Les ERC peuvent causer une variété d'infections, y compris des infections de la vessie et des infections sanguines.
- *Staphylococcus aureus résistant à la méthicilline (SARM)* : Cette bactérie est souvent appelée « staphylocoque doré » et peut causer des infections cutanées graves, telles que les infections de la plaie et les furoncles. Le SARM est résistant à de nombreux antibiotiques, y compris à la méthicilline, un antibiotique couramment utilisé.

Il est important de noter que cette liste n'est pas exhaustive et que de nouvelles bactéries multi-résistantes peuvent émerger avec le temps. Il est également important de suivre les recommandations de votre professionnel de la santé en matière de prévention et de traitement des infections bactériennes pour aider à prévenir la propagation de ces bactéries résistantes aux antibiotiques.

VI. L'antibiorésistance au Maroc : états des lieux (13)

L'antibiorésistance est un problème de santé publique majeur dans le monde entier, y compris au Maroc. Malgré un manque de données précises sur la prévalence de l'antibiorésistance au Maroc, certaines études ont suggéré que la résistance aux antibiotiques est un problème croissant dans le pays.

En 2019, l'OMS a publié un rapport sur la résistance aux antimicrobiens (RAM) au Maroc, qui a révélé que la résistance aux antibiotiques était un problème croissant dans le pays. Selon le rapport, la prévalence de la résistance aux antibiotiques chez les bactéries telles que *Escherichia coli* et *Klebsiella pneumoniae* était élevée, ce qui peut entraîner des infections plus difficiles à traiter. De plus, les taux de résistance aux antibiotiques chez certaines bactéries responsables d'infections nosocomiales, telles que *Pseudomonas aeruginosa* et *Acinetobacter baumannii*, étaient également élevés. En outre, la surutilisation d'antibiotiques est également un problème préoccupant au Maroc. Les antibiotiques sont souvent mal utilisés ou prescrits de manière inappropriée, ce qui peut contribuer à la résistance aux antibiotiques. En plus, la vente

d'antibiotiques sans ordonnance est courante au Maroc, ce qui peut également contribuer à la résistance aux antibiotiques. Le gouvernement marocain a pris des mesures pour lutter contre la résistance aux antibiotiques, notamment en élaborant un plan national de lutte contre la RAM en 2018. Le plan comprend des mesures visant à sensibiliser les professionnels de la santé et le grand public à l'utilisation responsable des antibiotiques, à améliorer la surveillance de la résistance aux antibiotiques et à promouvoir la recherche sur les antibiotiques et les résistances associées.

❖ **En hospitalier :**

D'après des études menées dans les hôpitaux du Maroc, on estime que le taux de résistance d'*Escherichia Coli* aux traitements des infections urinaires tels que l'amoxicilline seule ou associée à l'acide clavulanique se situe entre 50% et 70%. En 2005, le pourcentage de résistance d'*Escherichia coli* à l'amoxicilline/acide clavulanique était de 50% à l'hôpital Militaire Mohamed V de Rabat, puis il est passé à 60% entre 2005 et 2007 à l'hôpital universitaire international Cheikh Zaid de Rabat. Dans une autre étude menée au CHU de Fès, ce pourcentage était estimé à 67%. Une étude réalisée entre 2009 et 2010 à l'hôpital militaire de Marrakech a révélé qu'en ce qui concerne les nourrissons, le taux de résistance du même germe à l'amoxicilline seule était de 69%, et de 55% pour l'association amoxicilline/acide clavulanique.

❖ **En ville :**

Une étude menée à El Jadida met en garde contre la préoccupante croissance de l'antibiorésistance chez *Escherichia Coli*. Ce germe présente un pourcentage de résistance à l'amoxicilline estimé à 61%.

En raison d'un échantillon insuffisamment représentatif sur le plan statistique, il est impossible de tirer des conclusions définitives sur la véritable réalité de l'antibiorésistance dans notre pays. Cependant, le taux de résistance aux antibiotiques reste élevé, même si le nombre d'échantillons dans les études précédemment citées est limité.

En comparant la sensibilité d'*Escherichia Coli* au Maroc avec sa situation dans les pays développés, on constate une grande différence. Les résultats des études menées par le réseau de surveillance (The Surveillance Network) en Amérique du Nord et par les réseaux de surveillance en Europe sont presque similaires et indiquent ce qui suit : le taux de résistance d'*E. Coli* à l'ampicilline est compris entre 25% et 35%, et diminue à 2-10% pour les aminopénicillines associées à un inhibiteur des bêta-lactamases.



Chapitre III : Les applications de l'intelligence artificielle

I. Définition de l'IA : (14)

En 1950, le mathématicien Alan Turing s'est posé une question : "Les machines peuvent-elles penser comme les humains ? Cette simple question allait transformer le monde.

L'article d'Alan Turing "Computing Machinery and Intelligence" et le "Test de Turing" qui s'ensuivit ont jeté les bases de l'intelligence artificielle, de sa vision et de ses objectifs.

En fait, l'intelligence artificielle vise à répondre par l'affirmative à la question d'Alan Turing. Elle vise à reproduire ou à simuler l'intelligence humaine dans des machines.

Il s'agit d'un objectif ambitieux, qui soulève également de nombreuses questions et suscite des débats. Ainsi, il n'existe toujours pas de définition unique de l'intelligence artificielle.

La description des "machines intelligentes" n'explique pas ce qu'est réellement l'intelligence artificielle et ce qui rend une machine intelligente. Pour tenter de remédier à ce problème, Stuart Russell et Peter Norvig ont publié le livre "Artificial Intelligence : A Modern Approach".

Dans cet ouvrage, les deux experts rassemblent leurs travaux sur le thème des agents intelligents dans les machines. Selon eux, "l'IA est l'étude des agents qui reçoivent des perceptions de l'environnement et exécutent des actions".

Selon eux, quatre approches distinctes ont historiquement défini le domaine de l'intelligence artificielle : la pensée humaine, la pensée rationnelle, l'action humaine et l'action rationnelle.

Les deux premières approches s'intéressent au raisonnement et au traitement de la pensée, tandis que les deux autres s'intéressent au comportement. Dans leur livre, Norvig et Russell se concentrent principalement sur les agents rationnels capables d'agir pour obtenir le meilleur résultat.

Patrick Winston, professeur d'intelligence artificielle au MIT, définit quant à lui l'IA comme "des algorithmes déclenchés par des contraintes, exposés par des représentations qui soutiennent des modèles liant la pensée, la perception et l'action".

Une autre définition moderne décrit l'IA comme "des machines qui répondent à des simulations comme des humains, avec la capacité de contemplation, de jugement et d'intention". Ces systèmes sont capables de "prendre des décisions qui requièrent normalement un niveau de connaissance humain". Ils possèdent trois qualités qui constituent l'essence de l'intelligence artificielle : l'intentionnalité, l'intelligence et l'adaptabilité.

Ces différentes définitions peuvent paraître abstraites et complexes. Cependant, elles permettent d'asseoir l'intelligence artificielle en tant que science informatique.

En 2017, lors de la Japan AI Experience, Jeremy Achin, PDG de DataRobot, a donné sa propre définition moderne et humoristique de l'IA : "L'intelligence artificielle est un système informatique capable d'effectuer des tâches qui nécessitent normalement une intelligence humaine... beaucoup de ces systèmes d'IA sont basés sur l'apprentissage automatique, certains sur l'apprentissage profond, et d'autres sur des choses très ennuyeuses comme les règles".

II. IA spécialisée vs. IA générale(14) :

Il existe deux grandes catégories d'intelligence artificielle. L'IA de type "narrow" (étroite), également connue sous le nom d'IA "weak" (faible), ne peut fonctionner que dans un contexte limité. Elle tend à se concentrer sur l'exécution d'une seule tâche, qu'elle est capable de réaliser parfaitement.

Cependant, bien qu'une telle machine puisse sembler intelligente, elle est beaucoup plus limitée que l'intelligence humaine. Elle n'est qu'une imitation de l'intelligence humaine.

On peut citer comme exemples le moteur de recherche web de Google, les logiciels de reconnaissance d'images, les assistants virtuels tels que Siri d'Apple ou Alexa d'Amazon, les véhicules autonomes ou les logiciels tels que Watson d'IBM.

En revanche, la deuxième catégorie est celle de l'intelligence artificielle "générale". Cette IA s'apparente à celles que l'on voit dans les films et les livres de science-fiction.

Il s'agit d'une machine dotée d'une intelligence artificielle générale, comparable à celle d'un être humain et capable de résoudre n'importe quel type de problème. Un algorithme universel, capable d'apprendre et d'agir dans n'importe quel environnement.

Mais en réalité, ce type d'IA n'existe pas encore. Aucune technologie n'est suffisamment avancée à ce jour pour rivaliser avec le cerveau humain.

C'est pourquoi la création d'une IA générale reste, pour l'instant, le “Graal” des chercheurs en IA. C'est une quête ambitieuse, mais semée d'embûches. Malgré les progrès techniques, il reste très difficile de concevoir une machine dotée de capacités cognitives complètes.

III. Machine Learning et Deep Learning(14) :

Le Machine Learning (apprentissage automatique) et le Deep Learning (apprentissage profond) sont les deux principales techniques d'intelligence artificielle utilisées aujourd'hui. La distinction entre IA, ML et DL peut prêter à confusion.

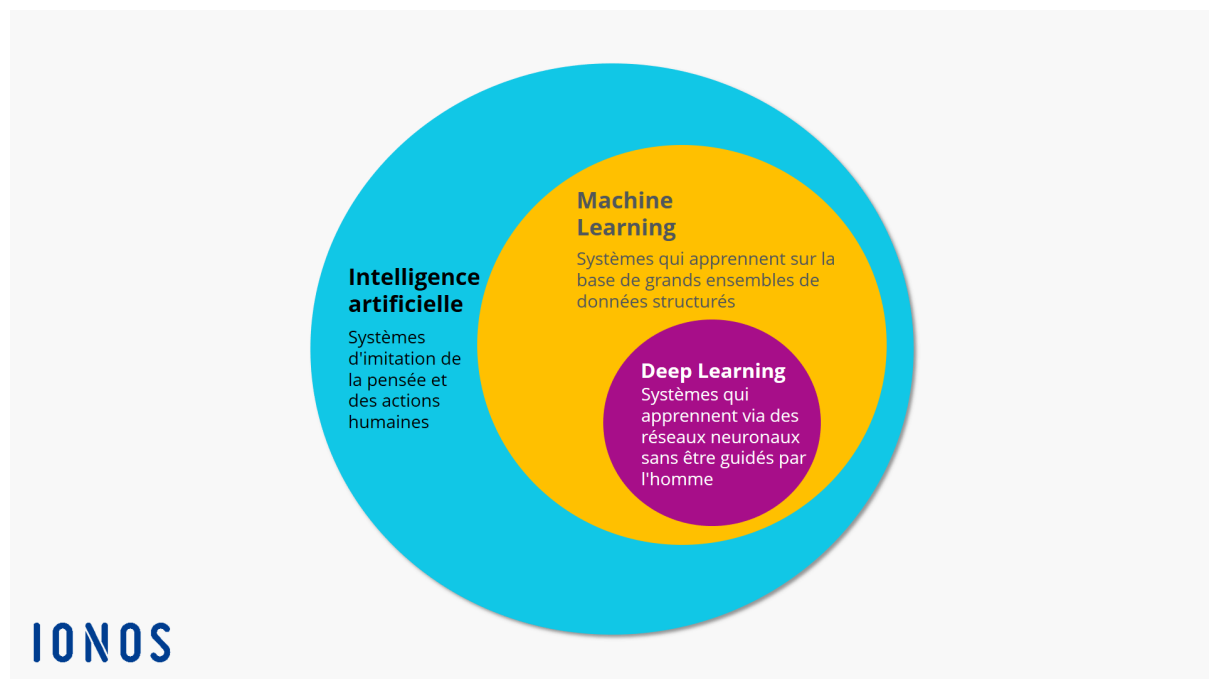


Schéma : Le deep learning peut être envisagé comme une forme de machine learning(15)

En réalité, l'intelligence artificielle peut être définie comme un ensemble d'algorithmes et de techniques visant à imiter l'intelligence humaine. L'apprentissage automatique est une catégorie de l'IA, et l'apprentissage profond est une technique d'apprentissage automatique.

L'apprentissage automatique consiste à alimenter un ordinateur en données. La machine utilise des techniques d'analyse de ces données pour "apprendre" à effectuer une tâche.

Pour ce faire, elle n'a pas besoin d'une programmation spécifique avec des millions de lignes de code. C'est pourquoi on parle d'apprentissage "automatique".

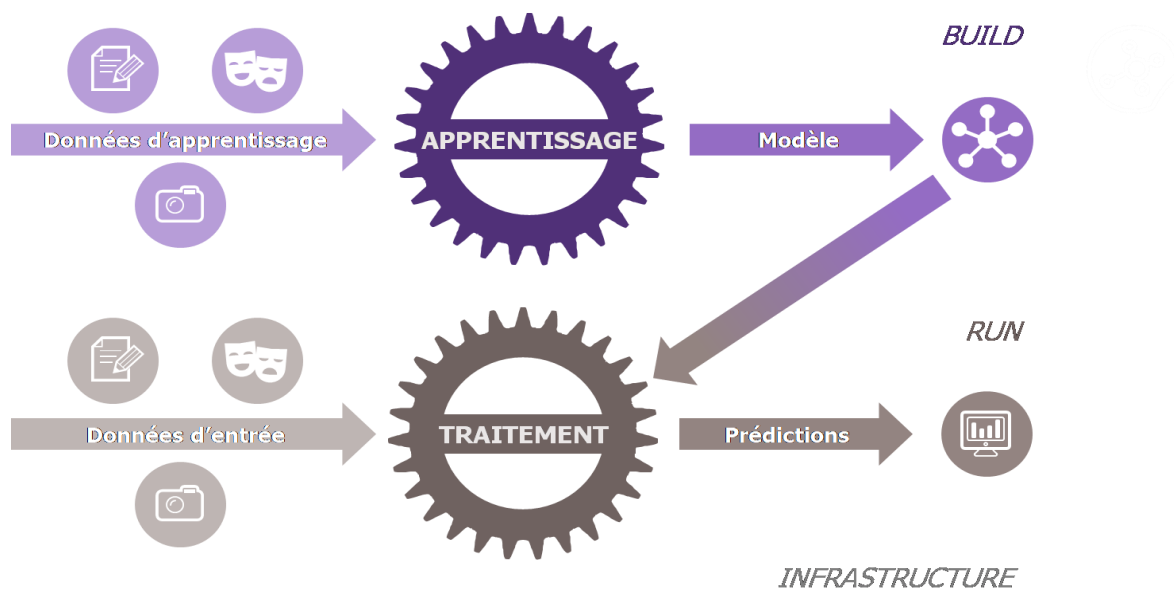


Figure 1 : Fonctionnement du Machine Learning schématisé (16)

L'apprentissage automatique peut être "supervisé" ou "non supervisé". L'apprentissage supervisé est basé sur des ensembles de données étiquetées, tandis que l'apprentissage non supervisé est basé sur des ensembles de données non étiquetées.

L'apprentissage profond est un type d'apprentissage automatique directement inspiré de l'architecture des neurones du cerveau humain. Un réseau neuronal artificiel est composé de plusieurs couches, à travers lesquelles les données sont traitées. C'est ce qui permet à la machine d'"approfondir" son apprentissage, en identifiant les connexions et en modifiant les données d'entrée pour obtenir les meilleurs résultats.

IV. Différentes applications de l'intelligence artificielle :

L'intelligence artificielle a de nombreux objectifs, tels que l'apprentissage, le raisonnement et la perception. Elle est utilisée dans tous les secteurs, à tel point que les applications sont infinies et impossibles à répertorier de manière exhaustive.

Dans le domaine de la santé, elle est utilisée pour développer des traitements personnalisés, découvrir de nouveaux médicaments ou analyser des images médicales telles que les radiographies et les IRM. Les assistants virtuels peuvent également aider les patients et leur rappeler de prendre leurs médicaments ou de faire de l'exercice pour rester en forme.

Le secteur de la vente au détail utilise l'IA pour fournir des recommandations et des publicités personnalisées aux clients. Elle peut également servir à optimiser la présentation des produits ou à mieux gérer les stocks.

Dans les usines, l'intelligence artificielle analyse les données pour prédire la charge et la demande grâce à l'apprentissage profond. Elle peut également anticiper les dysfonctionnements potentiels et intervenir à un stade précoce.

Les banques, quant à elles, utilisent l'IA pour prévenir et détecter les fraudes. La technologie peut également être utilisée pour vérifier si un client sera en mesure de rembourser le crédit qu'il demande et pour automatiser les tâches de gestion des données.

Ce ne sont là que quelques exemples de secteurs utilisant l'intelligence artificielle. Comme on peut le constater, cette technologie révolutionnaire est appelée à bouleverser tous les secteurs d'activité dans les années à venir.

V. L'histoire de l'intelligence artificielle :

L'histoire de l'intelligence artificielle commence en 1943 avec la publication de l'article "A Logical Calculus of Ideas Immanent in Nervous Activity" par Warren McCulloch et Walter Pitts. Dans cet article, les scientifiques ont présenté le premier modèle mathématique pour la création d'un réseau neuronal.

Le premier ordinateur à réseau neuronal, Snarc, a été créé en 1950 par deux étudiants de Harvard : Marvin Minsky et Dean Edmonds. La même année, Alan Turing publie le test de Turing, qui est encore utilisé aujourd'hui pour évaluer les IA.

En 1952, Arthur Samuel crée un logiciel capable d'apprendre à jouer aux échecs de manière autonome. Le terme "intelligence artificielle" a été utilisé pour la première fois lors de la conférence du Dartmouth Summer Research Project on Artificial Intelligence de John McCarthy en 1956.

À cette occasion, les chercheurs ont présenté les objectifs et la vision de l'IA. Beaucoup considèrent cette conférence comme la véritable naissance de l'intelligence artificielle telle qu'on la connaît aujourd'hui.

En 1959, Arthur Samuel a inventé le terme "apprentissage automatique" alors qu'il travaillait chez IBM. Pendant ce temps, John McCarthy et Marvin Minsky fondent le projet d'intelligence artificielle du MIT. En 1963, John McCarthy crée également le "AI Lab" à l'université de Stanford.

Dans les années qui suivent, des doutes planent sur le domaine de l'IA. En 1966, le rapport américain ALPAC souligne l'absence de progrès dans la recherche sur la traduction automatique visant à traduire simultanément la langue russe dans le contexte de la guerre froide. De nombreux projets financés par le gouvernement américain ont été annulés.

De même, en 1973, le gouvernement britannique publie son rapport "Lighthill" qui souligne les déceptions de la recherche en IA. Là encore, les projets de recherche sont réduits par les coupes budgétaires. Cette période de doute dure jusqu'en 1980, et est aujourd'hui appelée le "premier hiver de l'IA".

Cet hiver se termine par la création de R1 (XCON) par Digital Equipment Corporations. Ce système expert commercial, destiné à configurer les commandes de nouveaux systèmes informatiques, a déclenché un véritable boom des investissements qui a duré plus d'une décennie.

Le Japon et les États-Unis investissent massivement dans la recherche sur l'IA. Les entreprises dépensent plus d'un milliard de dollars par an en systèmes experts et l'industrie continue de croître.

Malheureusement, le marché des machines Lisp s'est effondré en 1987 avec l'apparition d'alternatives moins chères. Ce fut le "deuxième hiver de l'IA". Les entreprises se sont désintéressées des systèmes experts. Les gouvernements américain et japonais ont abandonné leurs projets de recherche et des milliards de dollars ont été dépensés pour rien.

Dix ans plus tard, en 1997, l'histoire de l'IA a été marquée par un événement important. L'IA Deep Blue d'IBM triomphe du champion du monde d'échecs Gary Kasparov. Pour la première fois, l'homme est vaincu par la machine.

Dix ans plus tard, les avancées technologiques ont permis la résurgence de l'intelligence artificielle. En 2008, Google fait des percées dans le domaine de la reconnaissance vocale et lance la reconnaissance vocale dans ses applications pour smartphones.

En 2012, Andrew Ng nourrit un réseau neuronal avec 10 millions de vidéos YouTube comme base de données d'entraînement. Grâce à l'apprentissage profond, ce réseau neuronal a appris à reconnaître un chat sans qu'on lui ait appris ce qu'est un chat. Ce fut le début d'une nouvelle ère pour l'apprentissage profond.

L'année 2016 a été marquée par une nouvelle victoire de l'IA sur l'homme, le système AlphaGo de Google DeepMind ayant battu le champion de go Lee Sedol. L'intelligence artificielle a également conquis le domaine des jeux vidéo, notamment avec DeepMind AlphaStar dans Starcraft ou OpenAI Five dans Dota 2.

Aujourd'hui, des entreprises de tous les secteurs utilisent le Deep Learning et le Machine Learning pour d'innombrables applications. L'IA continue de progresser et de surprendre par

ses performances. Le rêve d'une intelligence artificielle généralisée se rapproche de plus en plus de la réalité.(17)

VI. Les applications de l'IA en médecine :

L'intelligence artificielle (IA) est une branche de l'informatique qui se concentre sur la création de machines intelligentes capables de simuler certaines fonctions cognitives associées à l'intelligence humaine, telles que la perception, l'apprentissage, le raisonnement et la résolution de problèmes. L'objectif de l'IA est de développer des algorithmes et des systèmes informatiques qui peuvent imiter ou surpasser les capacités humaines dans des tâches spécifiques, en utilisant des méthodes telles que l'apprentissage automatique, le traitement du langage naturel, la vision par ordinateur, la robotique, etc. L'IA peut être utilisée comme cité auparavant dans de nombreux domaines, y compris la médecine, la finance, la sécurité, la production, les services publics....

Les applications de l'IA en médecine sont multiples à savoir :(18)

- Médecine prédictive et préventive
- Médecine de précision
- Robotique chirurgicale
- Robots compagnons (personnes âgées ou fragiles)
- Médecine préventive en population générale

1. La médecine prédictive :

L'intelligence artificielle peut être utilisée en médecine prédictive pour identifier les patients à risque de développer certaines maladies. L'IA peut être utilisée pour analyser de grandes quantités de données de santé, telles que les antécédents médicaux, les résultats de tests de laboratoire, les radiographies et les dossiers médicaux électroniques, afin de détecter des modèles et de faire des prévisions.

Par exemple, l'IA peut être utilisée pour prédire la probabilité de développer certaines maladies, telles que le diabète, la maladie d'Alzheimer et le cancer, en analysant des facteurs tels que l'âge, le sexe, l'historique familial, le mode de vie et les antécédents médicaux.

L'utilisation de l'IA en médecine prédictive peut aider les médecins à identifier les patients à haut risque, à recommander des interventions préventives et à personnaliser les traitements en fonction des besoins individuels des patients. Cela peut également aider à réduire les coûts de soins de santé en identifiant les patients à haut risque plus tôt et en évitant les complications et les hospitalisations coûteuses.

a. Maladie d'Alzheimer :

L'IA pourrait prédire l'apparition de la maladie d'Alzheimer d'après les dernières études de l'IBM (société multinationale américaine présente dans les domaines du matériel informatique, du logiciel et des services informatiques) (19). Grâce à des recherches approfondies, il sera possible de prédire l'apparition de la maladie d'Alzheimer des années avant l'apparition des premiers symptômes. C'est en analysant le taux d'un peptide sécrété par le corps, l'amyloïde-bêta, responsable de la dégénérescence du système nerveux qu'on pourra prédire l'arrivée de cette maladie. On a pu démontrer qu'environ 10 ans avant la survenue de la maladie, la concentration de ce peptide change dans le LCR. L'IA permet de détecter ce changement dès qu'il a lieu et ainsi pouvoir prévenir l'arrivée d'Alzheimer.(20)

b. Le cancer :

La prédiction de cancer grâce à l'intelligence artificielle est un domaine de recherche très actif. Les algorithmes d'apprentissage automatique (deep learning) peuvent être utilisés pour analyser de grandes quantités de données de patients, telles que des images médicales, des données génomiques et des dossiers médicaux électroniques, afin d'identifier des modèles et de faire des prédictions précoces de cancer.(21)

A titre d'exemple, Le Massachusetts Institute of Technology (MIT) aux USA a mis au point une technologie qui se base sur les données de plus de 60.000 patientes et 90.000 mammographies afin de prédire la survenue d'un cancer du sein pas encore visible. Le logiciel

compare l'image d'une patiente X avec d'autres images de patientes dont on connaît le devenir sur une durée de 5 ans.

Les algorithmes d'apprentissage automatique peuvent également être utilisés pour identifier les patients présentant un risque élevé de développer certains types de cancer, tels que le cancer du poumon, afin de permettre une détection et une intervention précoces.(22)

c. Le diabète :

L'intelligence artificielle peut également être utilisée pour prédire le diabète. Les algorithmes d'apprentissage automatique peuvent être entraînés sur de grandes quantités de données de patients, telles que des dossiers médicaux électroniques et des données de surveillance de la glycémie, pour identifier les patients présentant un risque élevé de développer le diabète.

Les modèles d'IA peuvent également être utilisés pour aider à diagnostiquer le diabète et à prédire les complications associées, telles que les maladies cardiovasculaires et les maladies rénales. En utilisant le deep learning, l'IA peut identifier des caractéristiques subtiles dans les données des patients qui peuvent être difficiles à détecter pour les médecins humains.(23)

2. La médecine de précision (médecine personnalisée) :

Un même médicament, avec une même posologie, ne convient pas à tous les patients. C'est à partir de ce constat qu'émerge une nouvelle application de l'IA dans la médecine : la médecine de précision.

La médecine de précision est une approche de la santé qui utilise des informations sur le patrimoine génétique, l'environnement et le mode de vie d'un patient pour adapter les traitements médicaux et les stratégies de prévention des maladies à cette personne spécifique. L'objectif de la médecine personnalisée est de fournir le bon traitement au bon patient au bon moment, dans le but d'améliorer les résultats pour le patient tout en minimisant les effets indésirables.(24)

Les avancées technologiques ont rendu possible l'analyse de l'ADN d'un individu et d'autres marqueurs biologiques afin de mieux comprendre les causes sous-jacentes des

maladies et de développer des thérapies plus ciblées. La médecine personnalisée est déjà utilisée dans le traitement du cancer, où les tests génétiques peuvent aider à identifier les mutations spécifiques qui entraînent une tumeur particulière et guider la sélection de thérapies ciblées.

En plus du cancer, la médecine personnalisée a le potentiel d'améliorer le traitement d'une gamme d'autres maladies, notamment les maladies cardiaques, le diabète et les troubles auto-immuns. En adaptant le traitement aux caractéristiques uniques de chaque individu, la médecine personnalisée a le potentiel de révolutionner les soins de santé et d'améliorer les résultats pour les patients.(25)

3. Robotique chirurgicale :

La chirurgie robotique est une progression de la chirurgie mini-invasive et représente une révolution dans le domaine de la chirurgie. Depuis ses débuts à la fin des années 1980, des technologies pionnières comme le ROBODOC pour les prothèses de hanche et le PROBOT pour les procédures urologiques ont vu le jour ouvrant le chemin vers un avenir prometteur pour ce type de technologies. Dans les années 1990, des chercheurs de la National Aeronautics and Space Administration des États-Unis et du Stanford Research Institute ont étudié le potentiel de la robotique pour la téléchirurgie. Par la suite, l'armée américaine a financé la conception d'un système permettant d'opérer à distance les soldats blessés à l'aide d'équipements robotiques, dans l'espoir de réduire la mortalité sur le champ de bataille. Le développement commercial a introduit dans la communauté chirurgicale "civile" l'Automated Endoscopic System for Optimal Positioning (AESOP) (Computer Motion, CA), un bras robotisé à commande vocale doté d'une caméra endoscopique. Ce système a été remplacé dans les années 2000 par deux plateformes maître-esclave complètes : le système da Vinci (Intuitive Surgical, CA), clin d'œil éponyme à l'automate "chevalier mécanique" de Léonard de Vinci datant du XVe siècle, et le système Zeus (Computer Motion, CA), conçu pour la chirurgie cardiaque. Le système da Vinci se compose d'une console à partir de laquelle le chirurgien commande à distance des bras reliés à un chariot robotisé placé à côté du patient. Un endoscope à double caméra monté sur un bras transmet des images du champ opératoire à la console, offrant au chirurgien une vue tridimensionnelle (3D). En réponse, le chirurgien manipule les

instruments fixés sur les autres bras via la console. L'assistant est positionné à côté du patient pour aspirer et rétracter le champ opératoire. La chirurgie robotique offre des avantages par rapport à la chirurgie endoscopique conventionnelle en termes de visualisation, de dextérité et d'ergonomie, tout en conservant les avantages péri-opératoires de la chirurgie mini-invasive. Le système à double caméra offre des vues en 3D avec perception de la profondeur, contrairement aux vues endoscopiques conventionnelles. Les caractéristiques de précision comprennent des instruments "EndoWrist" articulés avec des degrés de liberté accrus, la suppression de l'effet de point d'appui et la mise à l'échelle des mouvements avec filtrage des tremblements. En conséquence, des avantages objectifs ont été démontrés par rapport aux techniques laparoscopiques en termes de dextérité et de fatigue musculaire. La console à distance permet également une position d'opération ergonomique tout en optimisant la visualisation et la manœuvrabilité. Les versions récentes de da Vinci comprennent un bras robotique reconfiguré pour améliorer l'accès, un ancrage plus rapide pour réduire le temps opératoire, une détection par fluorescence pour identifier les structures et les lésions d'intérêt, des agrafeuses robotisées pour surmonter les difficultés de positionnement de l'agrafeuse endoscopique par l'assistant et une double console pour la formation(26) . Les problèmes d'accès peuvent être atténués par une endoscopie de dépistage préopératoire, tandis que le temps opératoire diminue avec l'expérience. Les progrès technologiques en cours et l'adoption mondiale de la chirurgie robotique devraient améliorer l'efficacité grâce à l'optimisation de la sélection des cas et de l'équipement, guidée par des données longitudinales de plus en plus nombreuses. Les coûts d'achat et de maintenance sont importants, mais ils seront compensés par l'utilisation d'un volume élevé et par les économies réalisées grâce à la réduction de la durée d'hospitalisation et à l'amélioration des résultats cliniques.(27)

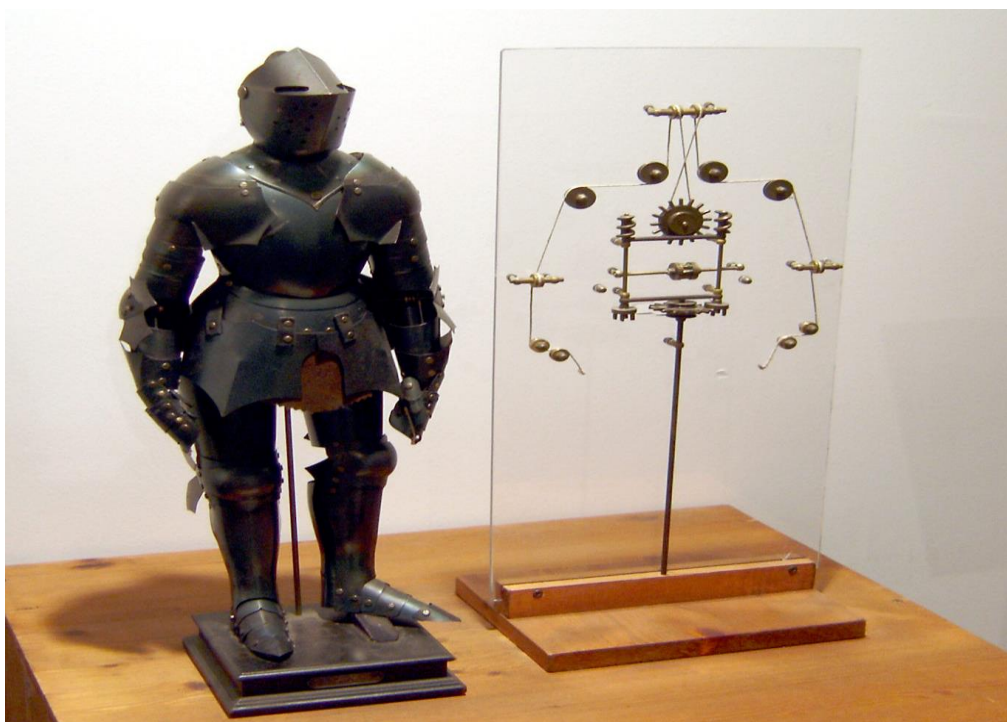


Figure 2 : Chevalier mécanique de Léonard de Vinci (28)



Figure 3 : Robot Da Vinci (chirurgie)(29)

4. Robots compagnons :

Les robots compagnons sont de plus en plus utilisés dans le domaine de la gériatrie pour aider les personnes âgées à rester actives et autonomes. Ils peuvent offrir une assistance physique et émotionnelle aux personnes âgées qui vivent seules ou en maison de retraite.

Les robots compagnons peuvent aider les personnes âgées à accomplir des tâches quotidiennes telles que se lever, s'asseoir et se déplacer. Ils peuvent également surveiller les signes vitaux et les habitudes de sommeil, ainsi que fournir des rappels pour prendre des médicaments et des rendez-vous médicaux.

En outre, les robots compagnons peuvent également offrir une présence émotionnelle aux personnes âgées en leur offrant une conversation agréable, en jouant à des jeux ou en écoutant de la musique. Ils peuvent également aider à lutter contre l'isolement social en facilitant la communication avec la famille et les amis à distance.(30)

Cependant, il est important de noter que les robots compagnons ne peuvent pas remplacer complètement les soins et l'attention humaine. Ils ne peuvent offrir qu'une assistance limitée et ne peuvent pas remplacer les interactions humaines. Par conséquent, les robots compagnons devraient être considérés comme un complément aux soins humains, plutôt que comme un remplacement.

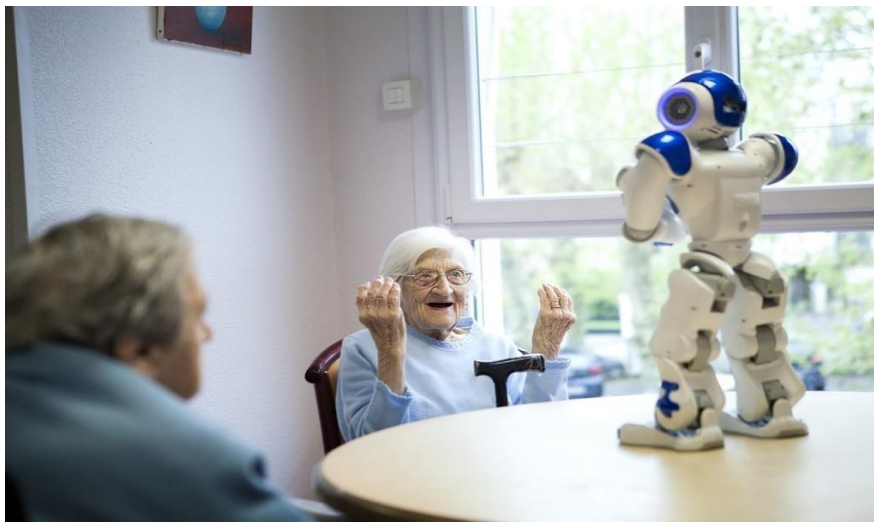


Figure 4 : Robotique et amélioration de la qualité des soins en gériatrie (31)

5. Médecine préventive en population générale :

L'intelligence artificielle (IA) inaugure une nouvelle ère de ce qu'on va appeler la "médecine précoce". Les solutions numériques avancées jouent un rôle important dans l'amélioration des soins de santé en permettant un diagnostic précis, l'automatisation des prescriptions et la prédiction précoce des maladies grâce aux capacités de l'IA.

Elle appelle la pratique médicale à ne pas se contenter de réagir ou de gérer les situations actuelles, mais aussi les événements médicaux à venir.

Une telle approche permettra d'économiser de l'argent, de sauver des vies et d'éviter l'inefficacité et la désintégration de notre écosystème de santé.

Le suivi des trajectoires des patients hospitalisés et ambulatoires s'est avéré être une tâche que l'IA peut accomplir de manière fiable.

Les outils prédictifs présentent un avantage considérable pour la médecine s'ils sont précis, rapides, personnalisables et exploitables. C'est là que l'IA joue un rôle crucial dans la mise en œuvre de la "médecine précoce". (32)

À la fin des années 1940, Leavell et Clark ont proposé trois niveaux de prévention : primaire, secondaire et tertiaire. Le terme "prévention primaire" était utilisé pour décrire les "mesures applicables à une maladie ou à un groupe de maladies particulier pour en intercepter les causes avant qu'elles n'affectent l'homme".

Il est toutefois important de noter que le concept de prévention a évolué au fil du temps.

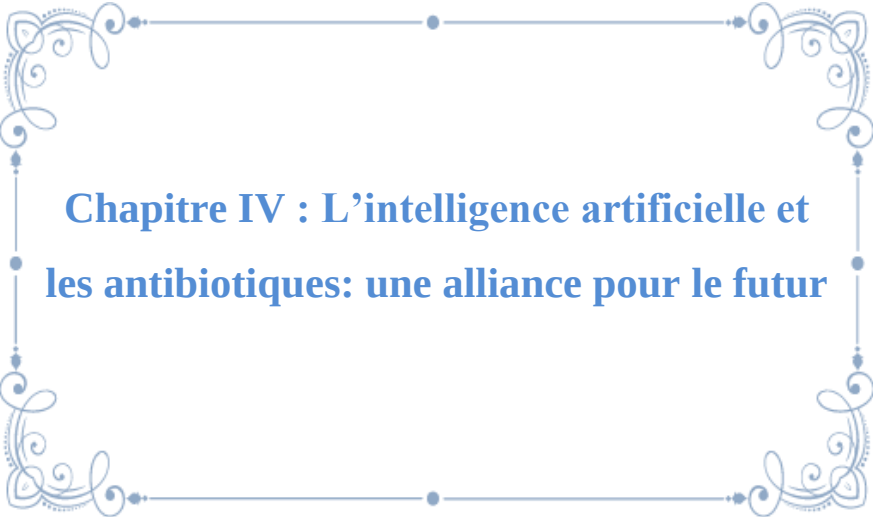
La définition de Leavell et Clark est axée sur la maladie, mais l'application de la prévention va au-delà des problèmes médicaux et s'adresse à d'autres domaines et préoccupations sociétales. Grâce à la prévention, nous pouvons créer une société qui favorise une bonne santé afin d'améliorer la qualité des soins.

Récemment, Topol (33) n'a proposé que les nouvelles technologies améliorant la précision et l'exactitude du diagnostic et amélioreront par conséquent le choix du traitement. Au cours des deux dernières années, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a mis en œuvre des systèmes experts afin d'élaborer des recommandations sur la manière dont ces outils peuvent être utilisés pour avoir un impact optimal sur la santé et l'environnement.

En 2018, les gouvernements ont adopté à l'unanimité une résolution de l'Assemblée mondiale de la santé, demandant à l'OMS d'élaborer une stratégie mondiale de santé numérique pour soutenir les efforts nationaux visant à atteindre l'objectif de santé universelle. La Food and Drug Administration des États-Unis

a proposé des moyens d'exercer une plus grande surveillance sur ce segment de produits d'IA, qui évolue rapidement, afin de réglementer ces systèmes dont les performances changent constamment en fonction de l'exposition à de nouvelles données sur les patients dans différents contextes cliniques.

En gardant ces initiatives à l'esprit, l'adage "mieux vaut prévenir que guérir" peut se concrétiser comme jamais auparavant grâce à l'avènement de l'IA pour une "médecine plus précoce".



Chapitre IV : L'intelligence artificielle et les antibiotiques: une alliance pour le futur

L'intelligence artificielle peut jouer un rôle important dans la lutte contre l'antibiorésistance. En effet, l'IA peut contribuer à la détection précoce des infections, à l'optimisation de l'utilisation des antibiotiques, à la découverte de nouveaux antibiotiques, à la prédiction des épidémies de résistance aux antibiotiques et à l'amélioration de la communication et de l'éducation sur l'utilisation des antibiotiques.

I. Amélioration de la détection des infections :

Grâce à l'IA, il est possible d'améliorer la détection précoce des infections en utilisant des algorithmes pour analyser les symptômes et les antécédents médicaux du patient. Cela peut aider les professionnels de santé à prescrire les antibiotiques de manière plus appropriée, évitant ainsi les prescriptions inutiles.

1. Surveillance des infections nosocomiales(34) :

L'essence d'un programme de surveillance des infections nosocomiales (HAI: healthcare associated infection) est d'interpréter les bases de données générées à partir de sources multiples afin de suivre les tendances de manière prospective, d'identifier les clusters et les épidémies en temps opportun, de suivre l'impact des programmes d'amélioration de la qualité et de prédire les tendances futures. Un réseau social HAI généré à partir des contacts des patients et des soignants dans les dossiers médicaux électroniques (EHR: electronic healthcare record) a été utilisé pour simuler des épidémies de *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline et de grippe, et pour identifier les interventions susceptibles d'atténuer les effets. Des applications d'apprentissage automatique ont été utilisées pour prédire le risque d'infection nosocomiale à *Clostridium difficile* (ICD). Contrairement à la stratification traditionnelle du risque d'ICD, l'apprentissage automatique n'est pas limité aux facteurs de risque connus, mais peut prendre en compte une série de variables dans le EHR pour valider l'application ; par la suite, il est possible de développer des modèles adaptés à un établissement de santé ou à une population de patients particuliers. Les applications d'apprentissage automatique peuvent également s'adapter plus facilement à la nature dynamique des soins de santé que les modèles de surveillance traditionnels. Ainsi, si le risque d'IDC d'un patient change au cours de son

hospitalisation, l'IPC (contrôle et prévention des infections) et l'équipe clinique peuvent être alertés en conséquence. Bien que des études prospectives soient nécessaires pour valider ces publications et étudier d'autres infections nosocomiales, cette approche personnalisée pourrait transformer la surveillance des infections nosocomiales et la prévention des infections nosocomiales. L'identification précise et opportune des patients à haut risque d'ICD et de ceux qui présentent un risque élevé d'évolution vers une ICD compliquée pourrait faciliter l'élaboration de stratégies personnalisées de CIP et de gestion des antimicrobiens, ainsi que de thérapies contre l'ICD. Cette approche devrait également être bénéfique pour les essais cliniques de nouvelles thérapies anti-ICD, car les patients les plus exposés au risque d'ICD peuvent être facilement identifiés en vue de leur recrutement.

Dans les laboratoires de microbiologie clinique, l'exploration des données de l'IA à partir des résultats des laboratoires de microbiologie de routine pourrait être utilisée pour détecter et prédire des clusters ou des foyers de colonisation et/ou d'infection par des organismes multirésistants. Ce type d'analyse pourrait également faciliter la détection des sources potentielles de ces événements, ce qui est souvent un aspect difficile et fastidieux de l'enquête épidémiologique. Le séquençage de nouvelle génération (NGS) est de plus en plus utilisé pour l'identification des pathogènes, la détection de la résistance aux antimicrobiens (RAM) et le typage des souches. L'IA offre la possibilité d'une analyse plus complexe des données générées par le NGS, avec la possibilité d'intégrer et d'analyser diverses données sur les IAS et la RAM dans l'ensemble du système de soins de santé. Ce type d'intégration pourrait aider à prédire les patients les plus exposés aux infections nosocomiales et à la RAM et faciliter la détection rapide des épidémies grâce à l'analyse moléculaire des événements de transmission et des interactions entre les patients, le personnel et l'environnement clinique en temps réel. Cela nous permettra de mieux comprendre comment les infections croisées se produisent, d'exercer une surveillance ciblée, de poser un diagnostic plus précoce et de mettre au point des interventions IPC ciblées en conséquence.

L'un des principaux défis de l'IA dans la surveillance des infections nosocomiales est la nécessité de disposer d'un ensemble de données représentatives de haute qualité afin de développer des modèles précis pour chaque contexte dans lequel ils sont utilisés. Un examen

systématique de l'apprentissage automatique dans le domaine des soins intensifs a montré que de nombreuses études utilisent des ensembles de données trop petits pour évaluer le plein potentiel des applications de l'IA et que des lignes directrices sur la méthodologie et la validation des prédictions sont nécessaires pour aider à transposer les résultats dans la pratique clinique quotidienne. Outre la taille et l'exhaustivité, les bases de données préexistantes peuvent être intrinsèquement biaisées par la pratique clinique et la prestation de soins de santé à ce moment-là, ce qui peut compromettre les soins aux patients si ces biais sont incorporés dans un modèle d'apprentissage automatique. Comme pour toute publication ou ligne directrice, la généralisation des modèles d'apprentissage automatique pour la surveillance des HAI élaborés à partir de données provenant d'un seul établissement de soins de santé est susceptible d'être limitée. Par exemple, dans un modèle d'ICD, les facteurs de risque d'ICD dans un établissement étaient protecteurs dans un autre établissement, ce qui peut refléter des biais locaux ou des différences dans les voies d'accès aux ICD.

Plus récemment, les applications de l'IA dans l'épidémie du nouveau coronavirus (COVID-19) ont mis en évidence son potentiel pour la production d'informations en temps quasi réel à des fins de santé publique et de lutte contre les maladies infectieuses. L'IA pourrait faciliter la prise de décision lorsque de grandes quantités de données apparaissent rapidement, en analysant des données provenant de diverses sources (par exemple, des rapports gouvernementaux et nationaux, des médias sociaux, des organes d'information) pour générer des applications telles que Healthmap (<https://www.healthmap.org/wuhan/>). Cela peut également accélérer la recherche des contacts grâce à la reconnaissance par l'IA dans les données, ainsi que l'évaluation et l'optimisation des stratégies de prévention des infections afin d'éviter de nouvelles infections croisées. De même, la plateforme d'IA Bluedot (<https://bluedot.global/>), qui comprend des données sur les voyages aériens, utilise le traitement du langage naturel et l'apprentissage automatique pour traiter de vastes données textuelles non structurées, dans plusieurs langues, afin de suivre les épidémies de plus de 100 maladies différentes. Bluedot a lancé sa première alerte sur COVID-19 le 31 décembre 2019, près d'une semaine avant les centres de surveillance nationaux et l'OMS. Les avantages majeurs de ces applications dans les épidémies mondiales seront également vrais pour les équipes IPC au niveau local, grâce auxquelles l'analyse des données d'IA permet aux experts en IPC et en santé

publique de se concentrer sur les stratégies visant à minimiser les infections croisées plutôt que sur la collecte de données et l'organisation en rapports.

2. Diagnostic d'une infection avec l'implication du programme IPC

La radiographie thoracique est un élément fondamental des programmes de dépistage et de diagnostic de la tuberculose (TB) dans les milieux communautaires et hospitaliers. Les améliorations de la détection de la TB permettent de débiter rapidement une thérapie anti-TB et des précautions appropriées en matière de PCI. L'IA offre la possibilité de standardiser et d'améliorer ce processus, en particulier dans les régions à prévalence de la TB ayant un accès suboptimal aux radiologistes. L'apprentissage profond avec des réseaux de neurones convolutifs a été utilisé pour classer la TB sur les radiographies thoraciques avec des résultats discrets examinés par un radiologue. Ce type de processus offre des opportunités pour les pays en développement et les autres régions qui manquent d'expertise radiologique, où l'IA pourrait interpréter la majorité des examens avec l'examen du radiologue uniquement pour les cas controversés.

Dans les laboratoires de microbiologie clinique, des algorithmes d'apprentissage automatique développés à partir du génome de la population pourraient être utilisés pour prédire les risques d'infection à partir des caractéristiques génomiques de *Staphylococcus epidermidis* et identifier potentiellement les génotypes à haut risque préopératoires afin de cibler les programmes de prévention des infections associées aux soins (HAI) pré- et postopératoires. La microscopie assistée par IA en laboratoire pourrait simplifier le diagnostic rapide des patients atteints d'infections et aider les programmes de prévention de la résistance aux antimicrobiens (RAM) en facilitant la gestion antimicrobienne ciblée et l'intervention en matière de PCI. Dans une étude de concept, un réseau de neurones convolutifs (un type d'IA utilisé pour analyser des données visuelles) a été entraîné à catégoriser les bactéries dans des spécimens de culture de sang au stade de la coloration de Gram avec une précision de plus de 90 %. L'interprétation de la coloration de Gram peut être chronophage, dépend fortement de l'opérateur et nécessite un scientifique de laboratoire compétent pour l'interprétation. La microscopie assistée par IA ouvre des possibilités pour les zones sans expertise en microbiologiste clinique, avec la possibilité d'envoyer des images à une installation centrale

pour examen et une liaison clinique appropriée concernant la prise en charge des patients. L'apprentissage automatique a également été utilisé en laboratoire de microbiologie clinique pour le diagnostic moléculaire de la vaginose bactérienne et s'est bien comporté par rapport aux tests de coloration de Gram traditionnels. Le concept de la microscopie basée sur l'IA pourrait donc être étendu à d'autres échantillons qui nécessitent une interprétation de la coloration de Gram (par exemple, le LCR des patients atteints de méningite présumée), à d'autres pathogènes tels que la TB où le diagnostic microscopique est un élément important du parcours de PCI et au diagnostic moléculaire des pathogènes de la RAM avec des implications en matière de PCI.

3. L'hygiène des mains:



Figure 5 : Application mobile pour l'hygiène des mains (35)

L'hygiène des mains est un élément fondamental d'un programme IPC et les applications de l'IA pour l'éducation et l'audit de l'hygiène des mains offrent des possibilités d'améliorer la conformité et de rationaliser les processus IPC. Le système SureWash est un kiosque interactif disponible dans le commerce qui utilise la réalité augmentée basée sur des caméras et l'apprentissage par le jeu pour former et évaluer les techniques d'hygiène des mains, ce qui permet d'améliorer le respect des règles. La borne est mobile et, lorsqu'elle est laissée dans une

zone, elle peut être utilisée indépendamment par le personnel soignant au moment qui lui convient, afin d'obtenir un retour d'information immédiat et individualisé sur les performances. Plus récemment, le système a été développé sous la forme d'une application pour smartphone avec des fonctionnalités similaires. Un projet pilote de cadre numérique intégré pour l'hygiène des mains, comprenant le système SureWash, un outil d'audit de l'hygiène des mains et un système de suivi des activités, a démontré la faisabilité de l'utilisation de l'IA sans entraver le flux de travail clinique. Une mesure intégrée du "statut de risque" basée sur des données réelles a été présentée au personnel sous forme d'images dans différents formats et incluait les actions requises pour améliorer le score. L'extension de cet ensemble de données aux données de surveillance des infections nosocomiales pourrait éventuellement être incorporée dans une application d'IA afin de prédire les futures épidémies et de suggérer des interventions de prévention des infections. Dans un environnement ambulatoire, l'apprentissage automatique avec retour d'information a été associé à une amélioration de l'hygiène des mains du personnel avant le premier contact avec le patient, mais des préoccupations concernant la précision, la viabilité à long terme et la lassitude de l'utilisateur face aux notifications répétées ont été notées.

La vision par ordinateur est une branche de l'intelligence artificielle qui étudie la manière de comprendre automatiquement le contenu des images et des vidéos à la manière d'un être humain. Dans un environnement clinique simulé utilisant la vision par ordinateur avec des images de profondeur (où une personne apparaît comme un contour sans distinction des caractéristiques individuelles) pour l'audit de l'hygiène des mains, le système a mieux réussi à détecter la distribution de rince-mains à base d'alcool, que la détection du frottement des mains. L'importance de l'incorporation d'un retour d'information en temps réel dans les applications d'IA afin de modifier les comportements a été récemment soulignée. Dans cette étude réalisée dans un service de chirurgie, l'audit vidéo automatique (moniteurs de vision d'évier) avec retour d'information a permis d'améliorer la qualité et la quantité du lavage des mains. Cependant, les performances sont revenues au niveau de base lorsque le retour d'information a été supprimé. Il convient donc d'être prudent lorsque des rappels sont fournis automatiquement, car le personnel peut devenir dépendant (délestage cognitif) ; c'est pourquoi, lorsque les rappels d'hygiène des mains et les outils de mesure sont supprimés, les performances reviennent à leur niveau de base. D'autres problèmes se posent pour les systèmes basés sur la vision, notamment

la protection de la vie privée (qui limite les données visuelles pouvant être utilisées, bien que l'IA périphérique", où les images et les informations sur l'identité sont traitées localement par une IA sur l'appareil, puisse contourner ce problème), les défis liés à l'infrastructure hospitalière, qui compliquent la prédiction des trajectoires et l'association des données, et la question non résolue de la meilleure façon de prendre en compte la circulation des personnes dans la vie réelle plutôt que dans le cadre plus calme de la simulation.

Les avantages potentiels de la technologie portable pour la santé sont de plus en plus décrits dans les soins de santé et, dans le domaine de la prévention des infections, offrent la possibilité de développer des applications d'apprentissage automatique à partir de ces technologies pour soutenir l'éducation à la prévention des infections du personnel de santé, les audits et, éventuellement, le changement de comportement. Une étude sur les systèmes technologiques de surveillance du comportement a montré que l'amélioration de l'hygiène des mains variait de 6 à 54 %, mais les résultats de l'étude étaient moins clairs en ce qui concerne la durabilité de l'amélioration. Étant donné que les technologies portables doivent être portées en permanence par le personnel, l'attitude de l'utilisateur, la fonctionnalité de l'appareil et la facilité d'utilisation sont des facteurs importants à prendre en compte avant de poursuivre le développement d'applications d'IA autour de ces technologies. Par exemple, si un appareil est programmé pour donner à l'utilisateur un rappel auditif ou visuel, il est important de pouvoir l'ignorer dans des situations cliniques particulières, telles que les soins palliatifs. De même, la conception, la taille ou le poids de l'appareil peuvent être perçus comme un obstacle à la prestation de soins aux patients, voire comme un risque de violation de la vie privée, étant donné que la plupart des dispositifs portables disponibles dans le commerce sont conçus pour être portés au poignet.

II. Optimisation de l'utilisation des antibiotiques :

L'IA peut également être utilisée pour optimiser l'utilisation des antibiotiques en aidant les professionnels de santé à choisir le bon antibiotique pour une infection donnée. L'IA peut également aider à surveiller la résistance aux antibiotiques et adapter l'utilisation des antibiotiques en conséquence, contribuant ainsi à réduire le risque de résistance aux antibiotiques.

Des chercheurs ont récemment commencé à travailler avec un algorithme prédictif basé sur l'IA. Le nouvel algorithme conseille les médecins dans le processus de décision d'un traitement antibiotique personnalisé pour les patients.(36)

Le premier diagnostic sur lequel on a choisi de se concentrer est l'infection des voies urinaires (IVU), l'infection bactérienne la plus courante chez les femmes. Environ 30 % des femmes souffrent de cette infection au moins une fois dans leur vie, et jusqu'à 10 % d'entre elles connaissent des infections récurrentes. Jusqu'à présent, dans la plupart des cas, le traitement général a été administré sur la base de directives cliniques et d'un jugement médical. Parfois, les bactéries se révèlent résistantes aux antibiotiques, ce qui oblige à modifier le plan de traitement.

Depuis l'introduction du nouvel algorithme, les médecins ont traité des dizaines de milliers de cas et ont constaté une baisse d'environ 35 % de la nécessité de changer d'antibiotique à la suite du développement d'une résistance bactérienne au médicament prescrit. Ceci est significatif car la précision dans le choix de l'antibiotique est bien plus grande grâce à la nouvelle technologie. À la lumière du succès de ce nouveau développement dans le traitement de l'infection urinaire, l'université a commencé à travailler sur le développement de systèmes de détection supplémentaires qui aideront à faire face à d'autres maladies infectieuses qui nécessitent un traitement personnalisé avec des antibiotiques.

Comment cela fonctionne-t-il ?

Le système automatisé recommande au médecin le traitement antibiotique le plus approprié pour le patient, sur la base de directives cliniques et d'autres critères tels que l'âge, le

sexe, l'état de grossesse et les antécédents personnels d'infection urinaire et d'administration d'antibiotiques.

Cet algorithme unique a été mis au point par le professeur Roy Kishony et le docteur Idan Yelin de la faculté de biologie du Technion, en coopération avec KSM, dirigé par le docteur Tal Patalon, et a été introduit et mis en œuvre parmi les médecins par l'équipe d'informatique médicale et le service du médecin-chef de la HMO. Selon le professeur Kishony, "l'algorithme que nous avons mis au point avec nos experts est une étape importante dans la médecine personnalisée, sur la voie des traitements antibiotiques basés sur l'IA, qui sont personnalisés pour le patient en fonction de la prédiction de la réponse au traitement et qui atténuent le développement de bactéries résistantes".

III. Découverte de nouveaux antibiotiques :

De plus, l'IA peut être utilisée pour découvrir de nouveaux antibiotiques plus efficaces et moins susceptibles de provoquer une résistance en analysant de grandes quantités de données sur les composés chimiques et en utilisant des techniques d'apprentissage automatique pour concevoir de nouveaux antibiotiques.

1. Machine Learning et Deep Learning Technologies dans le développement des antibiotiques

Les méthodes expérimentales traditionnelles de découverte de nouveaux antibiotiques ou d'amélioration des antibiotiques existants sont désormais influencées par des algorithmes créés par l'apprentissage automatique et les réseaux neuronaux, qui permettent une exploration et une étude *in silico* plus vastes. Les principales technologies d'intelligence artificielle utilisées dans les études analysées sont décrites dans le tableau suivant

Reference	Characteristics	Outcomes	Technology
da Cunha et al., 2021	Detecting certain metabolic fingerprints through spectroscopy; using ML technology to analyze and further predict the mechanism of action and potency of different antibiotics	Successfully predicted the mechanism of action; accurate estimation of the antibiotic potency	ML + high-throughput Fourier-transform infrared spectroscopy
Zoffman et al., 2019	Searching, identifying, and predicting potency of compounds with a random forest model	Assess phenotypic changes and antibacterial potency; predicted the phenotypic changes in compounds with identical and different mechanism of action	ML-random forest model
Stokes et al., 2020	Using DL and NN to search databases and predict potential antimicrobial compounds, further empirically testing them	Successfully combined AI technologies and clinical investigation; halicin displayed strong antibacterial properties	DL + NN
Parvaiz et al., 2021	Using ML to search for and identify potential candidates possessing beta-lactamase inhibition quality	Identified 74 compounds, out of which one showed great promise and further used ML in order to search for compounds structurally similar, concluding that all of the 28 additionally returned results had antibacterial activity	ML-random forest model
Hamid et al., 2019	Used neural networks in order to distinguish between bacteriocin and con-bacteriocin sequences	The algorithm can successfully predict and classify bacteriocins based on their sequence	RNN
Fields et al., 2020	Used ML to design and test bacteriocin-derived compounds and further assess their antimicrobial activity	The study designed and empirically tested compounds returned by the ML algorithm, with significant results	ML
Badura et al., 2021	Used ANN to generate computational chemistry models and identify and classify compounds	Transformed chemical information into computational models used to further search and identify antimicrobial compounds	ANN
Feng et al., 2019	Used IDQD in order to analyze and search for patterns in certain sequences and predict further patterns in antibacterial peptides	The study used this type of ML to successfully identify antimicrobial agents based on certain features of the antibacterial peptides	ML-IDQD
Bhadra et al., 2018	Used ML to analyze the distribution pattern of amino acids in antibacterial peptides	The model grouped amino acids based on certain properties in different groups and further predicted and identified antimicrobial peptides	ML-random forest model
Napgal et al., 2018	Used ML to search, analyze and predict peptides based on certain features	Analyzed peptides capable of inducing response of the APCs and further used ML to predict such peptides based on their structure	ML
Su et al., 2019	Used NN trained on various datasets to achieve performance in feature selection and structure analysis	Analyzed the features and structure of amino acids and peptides in order to identify novel antimicrobial peptides	NN
Fjell et al., 2007	Used Hidden Markov models to construct an algorithm that enables recognition of individual classes of antimicrobial peptides	Constructed a database that functions as a discovery tool for antimicrobial peptides	NN-Hidden Markov models
Cherkasov et al., 2009	Used NN to search various databases and identify and further design antimicrobial peptides	Screened a large number of peptides and selected the most potent ones for in vitro testing, further concluding that two compounds exhibited strong antimicrobial effects	NN

Figure 6 : Principales technologies d'intelligence artificielle utilisées dans les études(37)

En ce qui concerne l'apprentissage automatique, ce type de technologie consiste en diverses méthodes informatiques basées sur des expériences antérieures. Les ordinateurs fonctionnent avec des "données brutes" afin d'extraire des modèles et de construire des algorithmes. L'efficacité et la valeur d'un tel algorithme sont étroitement liées à la qualité et à la taille de l'échantillon des données utilisées dans le processus. Il peut donc être utilisé pour améliorer les performances de certains programmes ou pour faire des prédictions, tout en tirant parti de la puissance de calcul et de la capacité à traiter rapidement de grandes quantités d'informations.(38)

Néanmoins, les programmes basés sur l'apprentissage automatique requièrent toujours l'attention de spécialistes humains, contrairement aux machines d'apprentissage profond. Un ordinateur qui utilise l'apprentissage profond peut comprendre des phénomènes complexes en organisant des hiérarchies et en divisant des concepts complexes en concepts plus simples, apprenant ainsi continuellement de lui-même.

Da Cunha et al. ont combiné l'apprentissage automatique, la spectroscopie et les mécanismes d'action et de puissance des antibiotiques via la spectroscopie infrarouge de Fourier à haut débit. Cette technique est basée sur la détection de certaines empreintes métaboliques afin d'évaluer l'inhibition de la croissance générée par l'antibiotique spécifique, ainsi que son mécanisme d'action. En analysant des antibiotiques spécifiques appartenant à certaines classes, elle a réussi à prédire les mécanismes d'action de différents antibiotiques appartenant à la même classe. En outre, il a également été capable d'estimer la puissance de l'antibiotique, qui a été mesurée par les empreintes métaboliques détectées par spectroscopie infrarouge de Fourier, reflétant les altérations cellulaires induites par l'antibiotique.(39)

Zoffman et al. ont également eu recours à l'apprentissage automatique en analysant et en recherchant dans la bibliothèque de composés de Roche, en éliminant les antibiotiques connus et d'autres substances provenant d'autres projets antibiotiques antérieurs, en hiérarchisant les composés restants en fonction de leur nouveauté, de leur puissance, de leur structure chimique et de la disponibilité d'une poudre purifiée. Ces composés ont ensuite été testés contre quatre bactéries Gram négatives afin d'évaluer leur activité antibactérienne. En outre, l'étude visait à montrer certains changements phénotypiques induits par les composés en relation avec la dose efficace la plus faible et la concentration minimale inhibitrice, et à déterminer les mécanismes d'action des nouveaux composés. L'apprentissage automatique a été utilisé pour déterminer et capturer les empreintes phénotypiques bactériennes spécifiques en relation avec certains mécanismes d'action de différents composés, montrant que les composés ayant le même mécanisme d'action induisaient des empreintes phénotypiques similaires. Lorsqu'il s'agit de nouveaux composés, ces empreintes phénotypiques bactériennes peuvent être utilisées pour mieux établir la relation entre la structure et l'activité de certains agents antibactériens (40).

Stokes et al. ont proposé une approche d'apprentissage profond pour la découverte de nouveaux antibiotiques, en recherchant et en formulant des prédictions à l'aide de diverses bases de données . Après avoir été entraîné et optimisé, le modèle a été utilisé pour identifier des molécules antimicrobiennes potentielles à partir de la base de données Drug Repurposing Hub. Cette base de données comprend un grand nombre de molécules testées à différents stades de la recherche, afin de leur trouver de nouvelles applications. Finalement, 99 molécules ont été identifiées et testées empiriquement pour l'inhibition antimicrobienne ; 51 de ces composés ont montré un fort effet inhibiteur sur une souche d'E. Coli. Au cours de la phase clinique de l'étude, les similitudes structurelles des molécules de l'ensemble de données d'entraînement et la toxicité prévue ont également été prises en considération à l'aide d'un réseau neuronal profond afin de sélectionner les composés présentant une faible similitude structurelle et les toxicités les plus faibles. L'algorithme a montré que l'halicin présentait une forte activité inhibitrice de la croissance contre E. coli, même sur des cellules qui persistaient après un traitement à l'ampicilline. Le potentiel d'inhibition de la croissance de l'halicin, puissant contre de multiples souches d'E. Coli résistantes aux antibiotiques, a également été testé sur d'autres agents pathogènes, tels que M. tuberculosis, les entérobactéries résistantes aux carbapénèmes (CRE), A. baumannii et P. aeruginosa ; il a donné des résultats prometteurs, possédant de fortes propriétés inhibitrices contre CRE et A. baumannii, tout en se révélant bactéricide contre M. tuberculosis, mais manquant d'efficacité contre P. aeruginosa (41).

2. Réseaux neuronaux et composés antimicrobiens

Inspirées par l'architecture et la structure du cerveau humain, de nouvelles technologies d'intelligence artificielle appelées réseaux neuronaux ont commencé à voir le jour. Ils sont constitués d'unités de traitement interconnectées et reposent sur une technologie de reconnaissance des formes. En outre, le réseau apprend à partir d'exemples à effectuer certaines tâches, même s'il n'a pas besoin d'un système de règles prédéfinies, fonctionnant plutôt par l'ajustement constant des résultats afin d'atteindre une valeur cible. (42)

L'intégration de mots est une technique utilisée dans le traitement du langage naturel, dans laquelle les mots d'un vocabulaire sont représentés sous forme de vecteurs en utilisant un nombre significatif de mots pour former les morceaux du texte en entrée. Les bactériocines

sont des toxines protéiques ou peptidiques produites par certaines bactéries afin de tuer d'autres bactéries ou virus susceptibles de les mettre en danger, ce qui représente l'une des perspectives les plus prometteuses pour la découverte de nouveaux antibiotiques. Parmi leurs mécanismes d'action, la formation de pores et la perméabilisation des bactéries, l'activité nucléasique et la perturbation de l'ADN, ou l'inhibition de la formation du peptidoglycane sont les plus fréquents(43).

Hamid et al. ont sélectionné une représentation d'enchâssement de mots pour chaque trigramme d'une séquence de protéines, puis ont utilisé un réseau neuronal récurrent (RNN), qui est un type ultérieur de réseau neuronal artificiel, pour distinguer les séquences bactériocines des séquences non bactériocines. Les résultats ont montré que la nouvelle technique peut prédire, avec une probabilité statistiquement significative, six bactériocines de *Lactobacillus* qui étaient encore inconnues, et les auteurs ont conclu que leur algorithme basé sur un RNN est la meilleure méthode automatisée pour la classification des bactériocines par rapport aux algorithmes automatisés actuels basés sur l'IA pour la classification des séquences biologiques.

Badura et al. ont utilisé un réseau neuronal artificiel (RNA) pour prédire les propriétés antimicrobiennes et les effets biologiques et chimiques des sels d'ammonium quaternaire contre *E. coli*. L'étude était basée sur la transformation d'informations chimiques en modèles tridimensionnels de chlorures d'imidazole et sur la génération de descripteurs moléculaires par le biais de méthodes de chimie computationnelle. Le résultat a été une précision de classification élevée (95 %, modèle de régression : ensemble d'apprentissage $R = 0,87$, ensemble de test $R = 0,91$, ensemble de validation $R = 0,89$), démontrant que les systèmes basés sur les ANN peuvent être utilisés avec succès pour trouver des composés antimicrobiens efficaces.

3. Peptides antimicrobiens et intelligence artificielle :

La résistance toujours croissante aux antibiotiques conventionnels a incité la communauté scientifique à élargir son champ de recherche afin de trouver de nouveaux moyens de lutter contre les bactéries émergentes résistantes aux médicaments. Les peptides

antibactériens ont ainsi fait l'objet d'une attention accrue ces derniers temps, et d'importantes recherches ont été menées dans ce domaine d'intérêt, qui s'avère très prometteur et présente les peptides antimicrobiens comme de nouvelles formes d'anti-infectieux, certains parvenant à tuer directement les agents pathogènes, tandis que d'autres interviennent dans la modulation de la réponse immunitaire(44) .

Fields et al. ont analysé un système automatisé de découverte et de synthèse de peptides utilisant la ML et la sélection biophysique de domaines bactériociniques minimaux. Le système de ML a été entraîné à concevoir et à tester des peptides dérivés de la bactériocine à l'aide d'un algorithme de prédiction sans séquence. Le protocole de l'étude prévoyait 20 candidats peptides d'acides aminés (20-mères) pour l'évaluation et, dans la phase initiale, le système de ML a généré un total de 28 895 peptides de 20-mères. Dans la phase suivante, seize séquences ont été sélectionnées pour la synthèse, puis les activités antimicrobiennes, cytotoxiques et hémolytiques ont été analysées. Les résultats ont démontré que les peptides à base de bactériocine présentaient une activité antimicrobienne significative contre *E. coli* et *P. aeruginosa*, et que la méthode basée sur la ML est une excellente approche pour la découverte et la synthèse de nouveaux candidats bactériocines.

Feng et al. ont étudié la possibilité de classer les peptides antibactériens en utilisant des informations sur la séquence primaire et l'analyse IDQD (Increment of Diversity with Quadratic Discriminant). L'IDQD représente un type d'apprentissage automatique qui vise à la reconnaissance des séquences(45). En analysant certaines caractéristiques de ces séquences, il construit un schéma afin de reconnaître et de prédire des modèles. Ce type de technologie a été utilisé avec succès dans l'analyse du génome humain. Les résultats ont montré une précision de 86,02 %, une sensibilité de 74,31 % et une spécificité de 92,79 % pour l'identification des peptides antimicrobiens. Les auteurs ont conclu que leur méthode était supérieure à toutes les autres méthodes automatisées actuellement utilisées pour la classification des peptides antibactériens.

Les dernières améliorations apportées aux technologies de l'IA fournissent de meilleures méthodes et ouvrent de nouvelles perspectives pour l'identification, le développement et la recherche de peptides antimicrobiens. Bhadra et al. ont conçu l'AmPEP, un modèle qui analyse

le modèle de distribution des propriétés des acides aminés à l'aide de l'apprentissage automatique, c'est-à-dire d'un algorithme de forêt aléatoire(46). L'un de ces algorithmes utilise plusieurs arbres de décision pour parvenir à un résultat final. L'algorithme regroupe les acides aminés en différentes catégories sur la base de leurs propriétés physico-chimiques. Pour ce faire, le pourcentage global d'acides aminés de chaque classe, le pourcentage de la fréquence des transitions entre deux classes et les modèles de distribution des acides aminés dans chaque classe sont pris en considération. Ainsi, certains peptides ont été considérés et identifiés comme des peptides antimicrobiens, ce qui stimule davantage la recherche dans cette direction.

Les approches immuno-informatiques ont révolutionné le développement des vaccins. Contrairement à l'utilisation d'antibiotiques, les vaccinations pourraient contribuer à prévenir les maladies infectieuses émergentes, ce qui aurait un impact colossal sur la santé publique et la résistance aux antimicrobiens (RAM)(47).

En outre, les progrès récents concernant les différentes utilisations des peptides antimicrobiens ont également montré qu'ils avaient un grand potentiel en tant qu'adjuvants de vaccins [30]. Compte tenu de leur rôle connu dans la modulation de la réponse immunitaire [25], la question s'est posée de savoir s'il était possible de prédire les peptides qui influencent les cellules présentatrices d'antigènes. Nagpal et al. ont ainsi proposé plusieurs méthodes de prédiction assistée par ordinateur, qui tiennent compte de la composition et de la position des épitopes, afin de pouvoir prédire et même concevoir des peptides immunomodulateurs(48).

Su et al. ont utilisé un réseau convolutionnel multi-échelle pour identifier et analyser les peptides antimicrobiens en entraînant leur modèle sur quatre ensembles de données et en le comparant à d'autres travaux, avec des résultats significatifs. Un réseau neuronal de ce type peut être utilisé pour obtenir de meilleures performances en matière de sélection des caractéristiques et d'identification des défauts potentiels. Ce modèle de réseau neuronal comporte deux couches qui codent chaque acide aminé de la séquence peptidique, puis analysent et sélectionnent ses caractéristiques, surpassant la plupart des modèles actuels de pointe en termes de performances, tout en nécessitant des améliorations en ce qui concerne le temps d'exécution global.

En utilisant des modèles de Markov cachés (HMM), c'est-à-dire des modèles génératifs qui décrivent certains événements d'observation dépendant de caractéristiques intrinsèques, Fjell et al. ont réussi à construire AMPer, une base de données qui fonctionne également comme un outil de découverte automatique de peptides antimicrobiens. L'algorithme permet de reconnaître des classes individuelles de peptides antimicrobiens avec une précision remarquable. Des sources publiques ont été utilisées, en plus de la base de données Swiss-Prot, pour sélectionner les 1 045 peptides matures et les 253 pro-peptides qui constituent la base de données AMPer (49). Ces peptides antimicrobiens se composent des principales classes de peptides antimicrobiens, telles que les défensines, les cecropines, les granulines et les cathélicidines.

Cherkasov et al. ont utilisé la capacité prédictive d'un réseau neuronal artificiel ainsi que des descripteurs chimiques afin de prédire et de concevoir de puissants peptides antimicrobiens à partir de grandes bases de données de peptides. L'étude visait également à prouver que certaines compositions d'acides aminés et structures primaires spécifiques étaient nécessaires pour que le peptide possède une activité antimicrobienne. En utilisant la relation quantitative structure-activité (QSAR), l'équipe a entraîné un modèle sur deux bases de données de peptides, obtenant 100 000 peptides qui ont ensuite été triés en fonction de leur potentiel antimicrobien hypothétique et regroupés en quatre quartiles. Les deux premiers quartiles, composés des candidats les plus prometteurs en termes d'activité antimicrobienne hypothétique, ont été testés in vitro sur un large éventail d'agents pathogènes. Ainsi, 98 % des peptides appartenant au premier quartile et 88 % des peptides du deuxième quartile étaient efficaces contre *P. aeruginosa*. En outre, deux peptides principaux ont été sélectionnés, en raison de leurs puissants effets inhibiteurs in vitro, pour être testés in vitro contre plusieurs agents pathogènes hautement résistants, tels que des souches de *P. aeruginosa* multirésistantes, *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline, *Escherichia coli* et *Klebsiella pneumoniae* produisant des β -lactamases à spectre étendu, et *Enterococcus faecalis* et *Enterococcus faecium* résistants à la vancomycine. Les deux peptides ont démontré une activité supérieure à celle d'autres antibiotiques importants tels que la tobramycine, la ciprofloxacine, la ceftazidime et l'imipénème, qui représentent les variantes les plus puissantes et les plus utilisées de leurs classes pharmacologiques respectives. L'étude a conclu que les deux candidats HHC-10 et

HHC-36, s'ils sont formulés de manière appropriée, pourraient être très efficaces contre les infections systémiques, telles que les infections à *S. aureus*(50).

Cependant, l'un des inconvénients des peptides antimicrobiens est leur toxicité, l'activité hémolytique étant la plus notable. Les deux peptides principaux identifiés dans l'étude de Cherkasov ont également montré une activité hémolytique minimale à toutes les concentrations, prouvant ainsi leurs caractéristiques spécifiques aux pathogènes.

Le développement de l'apprentissage automatique a également permis à Cruz-Monteagudo et al. de mettre au point un modèle capable d'évaluer à la fois la puissance et la toxicité des peptides antimicrobiens. L'utilisation combinée de l'apprentissage automatique et de la théorie de la désirabilité leur a permis de développer une règle de classification multicritère qui a réussi à obtenir une précision de prédiction de 80 %(51).

Non seulement les peptides antimicrobiens peuvent être découverts en utilisant des algorithmes d'apprentissage automatique pour analyser de grandes quantités de données provenant de diverses bibliothèques, mais des études récentes ont montré le potentiel de l'analyse des toxines du venin de divers prédateurs afin de révéler et de tester de nouveaux peptides antimicrobiens(52).

Grafkskaia et al. ont réalisé une étude transcriptomique de l'anémone de mer *Cnidopus japonicus* afin d'extraire, d'analyser et d'évaluer ses peptides et leur activité antimicrobienne. En outre, ils ont développé un algorithme de recherche *in silico* par apprentissage automatique afin de découvrir des protéines de type toxine, qui contiennent également des peptides antimicrobiens, en tenant compte des caractéristiques structurales des séquences d'acides aminés. Grâce à cette technique, combinée à des données transcriptomiques et à un profilage protéomique, dix peptides ont été sélectionnés et synthétisés, dont trois (peptides A1, A3 et B1) ont exercé une activité antimicrobienne de la manière suivante : l'un d'entre eux était actif à la fois sur les bactéries Gram-positives et Gram-négatives, tandis que les deux autres n'inhibaient que la croissance des bactéries Gram-positives. La structure chimique du peptide A1 consistait en un brin d'acide aminé et une hélice alpha similaires à ceux d'une toxine que l'on trouve dans une autre anémone de mer, *Stichodactyla helianthus*, et qui est un inhibiteur du canal potassique. La structure prédite du peptide A3 suggère une plus grande similarité avec

un autre peptide (A2) qui présente des propriétés anticancéreuses. La structure supposée du peptide B3 suggère une similarité avec GsMTx2, une toxine qui inhibe les canaux ioniques mécanosensibles et qui est produite par la tarentule *Grammostola spatulata*. Même si l'étude n'a pas permis de trouver de nombreux peptides prometteurs capables d'exercer une activité antimicrobienne, elle a montré le potentiel considérable de ces technologies pour découvrir, étudier, évaluer et tester l'activité antimicrobienne des peptides présents dans le venin de divers prédateurs. Les peptides antimicrobiens présentent un grand potentiel pour cibler diverses souches de bactéries multirésistantes aux médicaments, et l'émergence et le développement de l'apprentissage automatique et d'autres technologies d'IA peuvent encore stimuler la recherche dans ce domaine.

4. Des antibiotiques spécifiques pour des bactéries spécifiques :

Les modèles d'apprentissage automatique sont également utiles pour prédire des formes plus complexes de résistance aux antibiotiques chez les bactéries pour lesquelles la résistance est devenue un problème de santé publique et pour lesquelles les traitements de dernier recours ont déjà été largement utilisés. Macesic et al. ont utilisé l'apprentissage automatique pour prédire la résistance phénotypique à la polymyxine (PR) dans le groupe clonal 258 de *Klebsiella pneumoniae*. Leur méthode utilise une approche basée sur les références qui repose sur l'appel de variants et la détection de séquences d'insertion, ainsi qu'une approche sans référence qui utilise la détection de k-mères. L'utilisation de modèles ML et de cette approche s'explique, d'une part, par la difficulté d'appliquer d'autres méthodes en raison de l'identification incomplète des mutations contribuant à la RP et de la nature polygénique possible de la RP. D'autre part, la disponibilité croissante des données de séquençage du génome entier des bactéries a permis leur exploration dans la prédiction génotype-phénotype des tests de sensibilité aux antimicrobiens. Les meilleures performances ont été obtenues grâce à l'utilisation de l'approche basée sur les références et d'un ensemble de données d'entrée sélectionnées. La méthode peut encore être améliorée en effectuant un filtrage par étude d'association à l'échelle du génome bactérien (GWAS) et en incorporant des données cliniques sur l'exposition aux antimicrobiens(53).

La membrane externe (MO) de la bactérie *Pseudomonas aeruginosa* est l'une des barrières les plus impénétrables aux antibiotiques et représente toujours un défi pour la perméabilité et la découverte de médicaments. Mansbach et al. ont appliqué l'algorithme d'apprentissage automatique "Hunting FOX" ("Hunting Fragments of X"), qui convient à la recherche de fragments correspondant à certaines caractéristiques, afin de construire une conception hybride basée sur les fragments de molécules capables de perméabiliser *Pseudomonas aeruginosa*(54). L'algorithme s'est appuyé sur des approches traditionnelles d'apprentissage automatique, qui sont associées à des applications de traitement du langage naturel utilisant des n-grammes et la conception de médicaments basée sur les fragments (FBDD). L'algorithme prend en compte tous les fragments uniques possibles et pertinents dans un ensemble de composés, contrairement à l'autre FBDD conventionnelle qui n'inclut que de petits fragments prédéfinis provenant de bibliothèques de fragments spécifiques.

Les auteurs ont identifié et validé un vocabulaire chimique spécifique à la perméation de la bactérie Gram-négative *Pseudomonas aeruginosa*, avec un ensemble de fragments censés être responsables de la capacité des antibiotiques à perméabiliser la MO de *Pseudomonas aeruginosa*, et ont obtenu neuf composés censés présenter une bonne perméation de la MO, dont cinq ont été validés expérimentalement. En outre, ils ont identifié le mécanisme de perméation pour les deux molécules contenant les fragments sub-moléculaires les plus rapportés, en utilisant des simulations de dynamique moléculaire.

Smith et al. ont utilisé des techniques d'apprentissage automatique pour optimiser les schémas posologiques lors de l'utilisation de combinaisons d'antibiotiques. Il s'agit de l'association de méropénem et de polymyxine B pour le traitement d'*Acinetobacter baumannii* résistant aux carbapénèmes, qui est un autre exemple de résistance antimicrobienne prioritaire et critique pour laquelle les polymyxines restent, à l'heure actuelle, la dernière ligne de traitement. Outre l'exécution d'un algorithme génétique (AG) capable de définir le schéma posologique optimal pour l'association d'antibiotiques, les auteurs ont également complété les données pharmacodynamiques sur l'association du méropénème et de la polymyxine B contre *A. baumannii* et développé des modèles basés sur le mécanisme afin de mieux décrire l'activité intrinsèque des composés et leur efficacité, qu'ils soient séparés ou combinés. L'approche était

unidirectionnelle, la polymyxine B affectant le méropénem, sur la base des données des modèles de la littérature. L'étude a généré six schémas thérapeutiques optimisés de combinaisons d'antibiotiques, capables d'améliorer la probabilité d'éradication bactérienne chez 50 à 90 % des patients simulés. Toutefois, pour atteindre ce niveau d'efficacité, l'étude a souligné que l'association nécessitait l'utilisation de doses supérieures à celles qui avaient été approuvées et/ou recommandées par les lignes directrices. Il est également très important d'utiliser des stratégies de surveillance agressives en ce qui concerne les concentrations sériques des patients afin de maintenir l'utilité de cette combinaison chez certains patients (55).

5. Un nouvel antibiotique surpuissant : l'halicin (56)

Les chercheurs du MIT ont utilisé un algorithme de machine learning pour rechercher des molécules ayant des propriétés médicamenteuses. Ils ont d'abord entraîné l'IA à identifier les molécules ayant des propriétés antibactériennes, puis lui ont demandé d'examiner plus de

6 000 molécules pour trouver un antibiotique potentiel. Ils ont spécifiquement demandé à l'IA de se concentrer sur des structures moléculaires qui n'ont rien à voir avec les antibiotiques existants, afin de minimiser le risque de résistance bactérienne.

Les chercheurs ont utilisé l'IA pour identifier rapidement une molécule pertinente et développer un antibiotique puissant qu'ils ont nommé "halicin" en l'honneur de l'IA Hal du film "2001 L'Odyssée de l'Espace". L'halicin perturbe la membrane cellulaire des bactéries, les empêchant de maintenir leur gradient électrochimique et de stocker de l'énergie, ce qui conduit à leur destruction efficace. Les chercheurs ont noté que ce mode d'action est particulièrement efficace car il est difficile pour les bactéries de muter suffisamment pour résister à cette perturbation.

➤ L'antibiotique a mis 24h à tuer une bactérie jusqu'ici indestructible

Les chercheurs ont testé l'halicin sur des souris infectées par *Acinetobacter baumannii*, une maladie bactérienne qui affecte de nombreux soldats revenant d'Irak et d'Afghanistan, pour laquelle aucun antibiotique n'a encore été trouvé. L'halicin a réussi à tuer *Acinetobacter baumannii* en seulement 24 heures chez les souris. Les tests effectués à partir de cellules

prélevées sur des patients humains ont également montré que l'antibiotique était capable de détruire *Mycobacterium tuberculosis*, l'agent pathogène responsable de la tuberculose.

Selon James Collins, cette découverte est l'une des plus puissantes en matière d'antibiotiques. L'utilisation de l'algorithme de machine learning du MIT a permis aux chercheurs d'explorer une échelle de recherche qui aurait été trop coûteuse avec les méthodes traditionnelles. Après la découverte de l'halicin, l'IA a été programmée pour explorer une base de données encore plus massive contenant des millions de composés chimiques. Les résultats préliminaires montrent que l'IA a identifié 23 antibiotiques potentiels, dont deux seraient au moins aussi puissants que l'halicin.

IV. Prédiction des épidémies de résistance aux antibiotiques :

L'intelligence artificielle (IA) offre de nombreux avantages pour la détection des résistances aux antibiotiques. Elle peut aider à identifier les souches bactériennes résistantes, prédire la réponse des bactéries à un antibiotique donné, élaborer des modèles de prédiction de la résistance aux antibiotiques et développer de nouveaux tests de résistance aux antibiotiques.(57)

Grâce à l'analyse de grandes quantités de données de séquençage génomique, l'IA peut identifier les gènes de résistance aux antibiotiques, les mutations et les variantes génétiques associées à la résistance aux antibiotiques. En classant les bactéries en fonction de leur sensibilité ou de leur résistance aux antibiotiques, l'IA permet aux professionnels de la santé de choisir le traitement antibiotique le plus efficace pour une infection bactérienne donnée. De plus, en développant des modèles de prédiction de la résistance aux antibiotiques, l'IA peut aider à prédire la probabilité qu'une bactérie soit résistante à un antibiotique donné.

L'IA peut également contribuer au développement de nouveaux tests de diagnostic plus précis pour les infections bactériennes. En identifiant des marqueurs de résistance aux antibiotiques grâce à l'analyse des données de tests de laboratoire, l'IA peut aider à développer des tests de résistance aux antibiotiques plus efficaces.

Une application mobile pour détecter les nouvelles résistances: (58)

Dans les pays développés, la détection de l'antibiorésistance est simplifiée par l'utilisation d'automates pour lire et interpréter les antibiogrammes, mais la technique reste très coûteuse. Tandis que dans les pays en voie de développement la détection des nouvelles résistances s'avère beaucoup plus difficile. C'est à partir de ce constat qu'Amin Madoui, chercheur au laboratoire Génomique Métabolique du CEA-Genoscope, a proposé une solution d'application mobile :

« Il fallait créer une application gratuite et facile d'utilisation et développer de nouveaux algorithmes pour traiter efficacement l'image d'un antibiogramme sur un smartphone ».

C'est la fondation MSF (médecins sans frontières) qui a été derrière ce projet baptisé "Antibiogo" et initié en 2018 en collaboration avec une équipe de scientifiques du laboratoire Génomique Métabolique du CEA-Genoscope (CEA/CNRS/Université d'Évry), du Laboratoire de mathématiques et modélisation d'Évry (CNRS/Université d'Évry, site de Genopole), du service de bactériologie de l'hôpital Henri Mondor (AP-HP) dans le but de développer un outil révolutionnaire capable d'analyser et d'interpréter des antibiogrammes.

L'application créée fonctionne sans internet, ce qui est essentiel pour être utilisée dans les pays à faibles ressources. Elle prend des photos de l'antibiogramme avec l'appareil photo du smartphone et guide l'utilisateur pendant l'analyse. Ce dernier peut interagir à tout moment avec l'interface de l'application pour vérifier et éventuellement corriger les mesures automatiques si nécessaire.

Pour ce faire, elle combine des algorithmes originaux, utilisant l'apprentissage automatique et le traitement d'images. Un système expert extrêmement puissant fourni par i2a valide la cohérence des données et fournit des résultats interprétés. La procédure de mesure est entièrement automatique et atteint un très haut niveau de fiabilité avec 98% de concordance avec les mesures manuelles les plus fiables.

Aujourd'hui, l'application mobile a l'ambition de s'adapter aux environnements à ressources limitées dans lesquels MSF travaille. Elle permettrait de réaliser des

antibiogrammes de qualité pour tous les patients du monde entier et pourrait contribuer à l'effort mondial de surveillance de la résistance aux antibiotiques.

L'application est actuellement dans les phases finales de l'évaluation, la MSF lance un appel à tous les partenaires impliqués dans la lutte contre l'antibiorésistance afin de mettre l'application à disposition au plus grand nombre de labos dans les pays à ressources limitées.

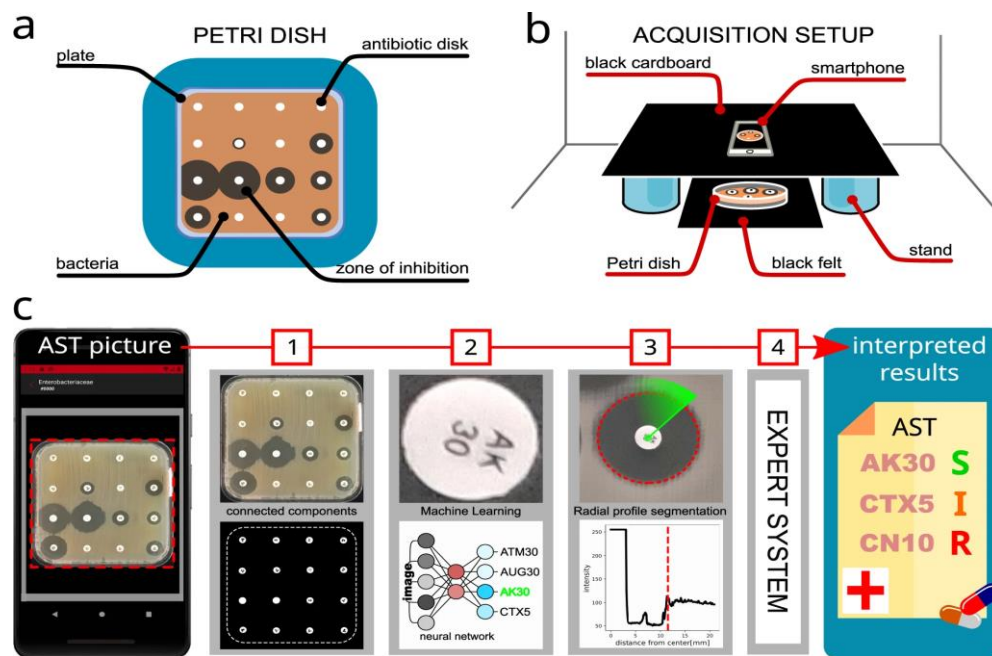


Figure 7 : Analyse de la boîte de petri via une application mobile(59)

Fonctionnement:

Une boîte de Petri préparée et incubée (a) est placée dans un dispositif simple d'acquisition d'images en carton (b), nous avons utilisé deux conteneurs disponibles dans le laboratoire comme supports. Une photo de la boîte est prise avec un smartphone et l'analyse suit le flux de travail décrit en (c) : l'image de la boîte de Petri est recadrée et les disques d'antibiotiques sont trouvés (c1) ; l'image de chaque disque d'antibiotique est transmise à un modèle ML qui identifie l'antibiotique (c2) ; le diamètre de la zone d'inhibition est mesuré (c3) à l'aide d'un algorithme original. Enfin, le système expert utilise les diamètres pour produire des résultats interprétés (c4).

V. Amélioration de la communication et de l'éducation sur l'utilisation des antibiotiques:

Enfin, l'IA peut être utilisée pour améliorer la communication et l'éducation sur l'utilisation des antibiotiques en développant des campagnes de sensibilisation personnalisées en utilisant des données sur les habitudes de prescription et de consommation d'antibiotiques pour encourager une utilisation plus responsable des antibiotiques.

L'IA peut être utilisée pour développer des outils de communication personnalisés et interactifs pour aider les patients à comprendre l'utilisation appropriée des antibiotiques. Les chatbots, par exemple, peuvent fournir des conseils personnalisés aux patients et répondre à leurs questions sur la manière de prendre des antibiotiques de manière appropriée. Les applications de santé peuvent également être utilisées pour fournir des informations sur les antibiotiques et leur utilisation appropriée aux patients.

En outre, l'IA peut être utilisée pour aider les professionnels de la santé à mieux communiquer avec leurs patients sur l'utilisation appropriée des antibiotiques. Les outils de simulation peuvent être utilisés pour aider les professionnels de la santé à mieux communiquer avec les patients en simulant des scénarios de communication difficiles. Les systèmes d'IA peuvent également être utilisés pour aider les professionnels de la santé à suivre les pratiques de prescription appropriées et à surveiller les taux de prescription d'antibiotiques.

Enfin, l'IA peut être utilisée pour améliorer la formation des professionnels de la santé sur l'utilisation appropriée des antibiotiques. Les systèmes d'IA peuvent être utilisés pour développer des programmes de formation en ligne interactifs et personnalisés pour les professionnels de la santé. Ces programmes de formation peuvent aider les professionnels de la santé à comprendre les dernières directives et les meilleures pratiques en matière de prescription d'antibiotiques.



Chapitre V : Limites de l'intelligence artificielle

L'IA a atteint un niveau de précision dans les soins de santé qui était inimaginable il y a encore quelques années, mais il existe de nombreuses limites qui rendent encore difficile sa transposition dans les parcours de soins. Tout d'abord, l'absence, surtout dans le domaine pédiatrique, d'essais cliniques randomisés démontrant la fiabilité et/ou l'amélioration de l'efficacité des systèmes d'IA par rapport aux systèmes traditionnels pour diagnostiquer des maladies infectieuses ou suggérer des thérapies appropriées, crée une certaine méfiance de la part des médecins vis-à-vis de l'utilisation de systèmes basés sur l'IA. La culture de l'IA elle-même fait défaut au personnel de santé : de nombreux médecins n'ont jamais entendu parler de l'IA.

Une autre limite est le biais méthodologique que ces systèmes peuvent présenter, car ils sont souvent basés sur des études, des bases de données et des lignes directrices d'autres pays qui ne sont pas nécessairement représentatives de tous les patients.

Une autre limitation importante est liée à la nécessité de disposer d'une grande quantité de données. En fonction de la complexité de l'architecture d'IA/ML utilisée, la demande de données peut augmenter (par exemple, les réseaux neuronaux profonds nécessitent une grande quantité de données). En outre, non seulement les données requises peuvent être nombreuses, mais leur qualité doit être élevée, tant en termes de nettoyage que de variabilité des données (les NN et DNN sont enclins à suradapter les données si la variabilité, par exemple en termes de variance, est limitée). Il existe également certaines applications, où la collecte d'une grande quantité de données propres, certifiées et variables peut s'avérer difficile, voire irréalisable. Un autre sujet concerne la protection de la vie privée et la sécurité : nous pouvons envisager, par exemple, la nécessité d'un consentement au traitement de données de santé personnelles par des systèmes d'intelligence artificielle.

Nous devons également réfléchir à la manière dont ces systèmes devraient être intégrés dans l'environnement de travail des professionnels de santé. Il pourrait être nécessaire que ces systèmes fournissent les preuves de leur raisonnement afin que les professionnels de la santé puissent décider de suivre ou non la suggestion.

Enfin, des questions éthiques doivent être envisagées, telles que les effets de la déqualification et de la désensibilisation des médecins au contexte clinique, les pertes d'emploi, ou des scénarios plus avancés et imprévisibles : en 2017, par exemple, Facebook a été contraint de suspendre un programme d'IA parce que deux systèmes commençaient à communiquer entre eux en utilisant un langage inconnu des humains.

**Chapitre VI : Autres moyens prometteurs
pour
la lutte contre l'antibiorésistance**

I. Bactériophages :

1. Biologie des bactériophages(60) :

Les virus qui infectent les bactéries sont appelés des phages (ou bactériophages). Ils n'ont pas de mécanisme de production d'énergie ni de ribosomes pour fabriquer des protéines. Ce sont des parasites bactériens obligatoires qui portent toute l'information génétique nécessaire à leur reproduction dans un hôte approprié. La taille du génome des phages varie de quelques milliers de paires de bases à 498 kilobases paires pour le phage G, qui est le plus grand phage séquencé à ce jour(61). La plupart des phages ont un niveau élevé de spécificité d'hôte (bien que certains aient une gamme étendue), une grande durabilité dans les systèmes naturels et le potentiel inhérent de se reproduire rapidement dans un hôte approprié. Ils peuvent être associés à une grande diversité d'espèces bactériennes dans n'importe quel écosystème (62).

Les phages peuvent être caractérisés par leur taille et leur forme en trois groupes généraux: icosaèdre, filamenteux et complexe. Les membres de ces groupes peuvent contenir des acides nucléiques de différents types, notamment de l'ADN simple brin (ADN ss), de l'ADN double brin (ADN ds), de l'ARN simple brin (ARN ss) ou de l'ARN double brin (ARN ds). Les phages peuvent être classés en fonction de leur action après l'infection de la cellule bactérienne. Les bactériophages virulents se reproduisent immédiatement et induisent la lyse de la cellule pour permettre la libération de la descendance, tandis que les phages tempérés insèrent leur matériel génétique dans le génome de l'hôte ou dans des éléments accessoires, où ils se reproduisent avec l'hôte jusqu'à ce qu'ils soient déclenchés pour entrer dans la voie lytique, comme cela est observé pour les phages virulents(63).

2. Pharmacologie des phages :

La pharmacologie des phages nécessite l'étude des interactions entre les phages et les bactéries ainsi que des interactions entre les phages et les tissus corporels. Une thérapie par les phages réussie et sûre implique un contrôle efficace des interactions phage-hôte impliquant deux composantes fondamentales : la pharmacodynamique et la pharmacocinétique.

a. Pharmacodynamie :

La pharmacodynamie est l'étude de l'interaction des médicaments avec leurs récepteurs, les systèmes de transduction auxquels ils sont liés et les changements dans les cellules, les organes et l'organisme tout entier. L'impact des médicaments sur l'organisme peut être positif, c'est-à-dire maintenir ou restaurer la santé, ou négatif, c'est-à-dire provoquer des effets secondaires toxiques.

Les phages peuvent être utilisés dans le cadre de stratégies thérapeutiques actives ou passives. Dans les régimes de traitement actif, les phages sont introduits à de faibles concentrations par rapport à la concentration des bactéries et la thérapie repose sur la production et la libération de phages descendants pour infecter toutes les bactéries. On considère que les traitements actifs à base de phages présentent les caractéristiques d'un dosage automatisé et imitent le mécanisme homéostatique de l'organisme mieux que les produits pharmaceutiques standard grâce à la destruction ciblée des bactéries et à la production de phages sur les sites réels de l'infection plutôt que de manière systémique. En revanche, le traitement passif par les phages repose sur une ou plusieurs séries de concentrations de phages suffisantes pour infecter toutes les bactéries cibles(64).

Par rapport aux antibiotiques, un seul phage est nécessaire pour tuer une seule bactérie et il faut donc moins d'unités par traitement. Les phages ne se dissocient pas non plus des cibles bactériennes une fois qu'ils sont adsorbés de manière irréversible. Cependant, plusieurs phages peuvent s'adsorber sur des bactéries individuelles. Pour ces raisons, il est important de comprendre les concepts de multiplicité d'infection (MOI), qui est le ratio d'infections de phages par bactérie, et d'apport de MOI, qui est le nombre de phages administrés par cellule. Le titre de destruction est un autre concept qui peut être utilisé pour guider la thérapie par les phages. Il s'agit du nombre de particules de phages bactéricides efficaces délivrées (c.-à-d. le nombre de phages sur plaque). Le fait de ne pas reconnaître les exigences particulières de la pharmacodynamique des phages pourrait compromettre l'efficacité de la thérapie par les phages(65).

b. Pharmacocinétique :

La pharmacocinétique décrit l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion d'un médicament. L'absorption et la distribution du médicament nécessitent son déplacement dans tout l'organisme, d'abord dans le sang, puis au-delà du sang dans des tissus ou des compartiments spécifiques où le médicament peut s'accumuler à différentes densités. La pharmacocinétique des phages est également influencée par la désintégration et la prolifération résultant de l'autoréplication des bactériophages.

La voie d'administration des phages affecte également la pharmacocinétique in situ. Dans les cas cliniques, les phages sont souvent administrés par voie parentérale, mais les doses orales, l'application topique et l'aérosolisation sont également courantes. Les données sur l'efficacité relative de ces approches proviennent en grande partie d'études animales. Par exemple, l'efficacité de l'injection intramusculaire, intrapéritonéale et sous-cutanée d'un cocktail de phages a été comparée pour le traitement de *P. aeruginosa* dans un modèle de brûlure murine. L'injection intrapéritonéale s'est avérée la plus efficace, probablement parce qu'elle permet d'administrer un plus grand nombre de phages plus rapidement et pendant une période plus longue que les autres voies d'administration. Lors de l'administration de phages par voie orale à des souris, l'ajout de 0,025 % de CaCO_3 a permis de protéger efficacement les phages des acides gastriques et de les acheminer vers les voies gastro-intestinales supérieures et inférieures, où ils ont réduit le nombre d'*E. coli* O157:H7 ciblés(66). Dans le traitement des infections à *Burkholderia* induites chez les souris, l'aérosolisation des phages s'est avérée supérieure à l'injection intrapéritonéale. Certains avantages et inconvénients des voies d'administration sont présentés dans le tableau ci-dessous(67).

Tableau 3 : Tableau montrant les avantages et inconvénients de différentes voies d'administration (60)

Delivery Route	Advantages	Disadvantages	Mitigations to Hurdles
Intraperitoneal	Higher dosage volumes possible. Diffusion to other sites.	Extent of diffusion to other sites may be overestimated in humans (most data from small animals).	Multiple delivery sites.
Intramuscular	Phages delivered at infection site.	Slower diffusion of phages (possibly). Lower dosage volumes.	Multi-dose courses. Multi-dose courses.
Subcutaneous	Localized and systemic diffusion.	Lower dosage volumes.	Multi-dose courses.
Intravenous	Rapid systemic diffusion.	Rapid clearing of phages by the immune system.	In vivo selection of low-immunogenic phages may be possible.
Topical	High dose of phages delivered at infection site.	Run-off from target site if phages suspended in liquid.	Incorporate phages into gels and dressings.
Suppository	Slow, stable release of phages over long time.	Limited applications/sites. Risk of insufficient dosing. Technically challenging to manufacture.	Careful consideration of phage kinetics required.
Oral	Ease of delivery. Higher dosage volumes possible.	Stomach acid reduces phage titer. Non-specific adherence of phages to stomach contents and other microflora.	Add calcium carbonate to buffer pH. Microencapsulation to deliver phages to target area.
Aerosol	Relative ease of delivery. Can reach poorly perfused regions of infected lungs.	High proportion of phages lost. Delivery can be impaired by mucus and biofilms	Use of depolymerases to reduce mucus.

II. Phagothérapie :

1. Rôle de la réponse immunitaire dans la phagothérapie :

Les phages peuvent potentiellement déclencher des cellules immunitaires innées et adaptatives qui peuvent influencer le succès de la thérapie par les phages. On peut distinguer trois grands domaines d'interaction phage-immunité. Premièrement, la reconnaissance immunitaire via le récepteur de reconnaissance des formes (PRR), qui est un moyen de recruter des phagocytes sur le site de l'infection(68). Les phages peuvent favoriser l'activation des cellules immunitaires innées lorsque le PRR reconnaît l'ADN et l'ARN dérivés des phages. L'ampleur de l'activation immunitaire varie en fonction du type de phage, de la dose de phage et de l'activité de synthèse d'acide nucléique in vivo.

Deuxièmement, les anticorps neutralisant les phages peuvent entraver le succès thérapeutique et cet effet peut augmenter en cas d'administration répétée(69). L'induction d'anticorps contre les phages est considérée comme très variable, et l'immunogénicité doit donc

être prise en compte lors de la sélection des phages avant la thérapie phagique. Plusieurs protéines se présentant à l'extérieur des phages, telles que Hoc, peuvent potentiellement induire une telle réponse immunitaire. Les stratégies visant à éviter la formation d'anticorps neutralisants induits par les phages comprennent l'affinement des concentrations des doses, l'utilisation de régimes à faibles doses multiples ou des approches thérapeutiques passives à faibles doses.

Troisièmement, l'effet inhibiteur de l'immunité humorale (adaptative) et de la production d'anticorps anti-phages sur les phages dans le système mammifère est largement connu. Les effets semblent dépendre de la dose, seules des doses élevées pendant de longues périodes induisant des réponses spécifiques. Par exemple, Majewska a réalisé une étude à long terme sur l'induction d'anticorps (IgM, IgG, IgA sécrétoire) chez des souris nourries avec des phages T4 par voie orale à des doses élevées (109 PFU/mL d'eau de boisson). Aucun effet n'a été observé au cours des deux premières semaines, puis au cours des semaines 3 à 5, on a constaté une augmentation des IgG dans le sérum sanguin. Les IgM n'ont pas augmenté avant que les IgG ne commencent à augmenter, tandis que les IgA n'ont pas augmenté avant les jours 63-79, mais lorsqu'elles ont atteint leur maximum, aucun phage n'a été trouvé dans les fèces de la souris. L'augmentation des concentrations d'IgA a contrarié le transit intestinal des phages actifs et les hôtes résistants aux phages ont dominé la flore intestinale au 92e jour. Cependant, l'IgA a été rapidement éliminée après le retrait du phage. Une étude similaire a déterminé la réponse immunologique du phage *Pseudomonas* F8 et du traitement T4 dans un modèle murin de syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIR). Les réponses primaires (IgM) et secondaires (IgG) ont inhibé les phages, et la concentration de phages dans la rate a diminué de manière significative(70).

2. La résistance aux bactériophages :

Le risque de résistance bactérienne est un élément important à prendre en compte dans le cadre de la thérapie par les phages. Des bactéries résistantes aux phages ont été observées dans 80 % des études ciblant les intestins et dans 50 % des études utilisant des modèles de septicémie, des variantes résistantes aux phages ayant également été observées dans des études sur l'homme (71).

Comme pour la résistance aux antibiotiques classiques, la résistance spontanée aux phages peut se produire par le biais d'un certain nombre de mécanismes. Par exemple, le(s) récepteur(s) cible(s) de la surface cellulaire peuvent ne pas être exprimés ou subir une mutation, ce qui entraîne une perte totale ou une diminution de l'adsorption. Il s'agit là d'une limitation de la thérapie par les phages et de l'antibiothérapie conventionnelle. Pour les deux approches, connaître le(s) site(s) récepteur(s), leur stabilité et leur conservation d'une souche à l'autre permettra d'atténuer la résistance.

La résistance acquise est un autre domaine qui nécessite des recherches pour les deux approches thérapeutiques. Les éléments génétiques accessoires tels que les plasmides, les phages tempérés et les îlots génétiques mobiles peuvent porter des gènes codant pour la résistance aux antibiotiques. Pour les phages, la résistance acquise peut englober les systèmes CRISPR-Cas, les protéines immunitaires produites par les phages tempérés (bien que rares) et l'acquisition de systèmes de restriction-modification de l'ADN.

L'un des principaux avantages de la thérapie par les phages par rapport aux traitements conventionnels pour éviter le développement d'une résistance est le déploiement de cocktails de phages. L'utilisation de plusieurs phages, chacun ciblant des récepteurs différents et chacun appartenant à un clade génétique diversifié, renforcera la capacité à atténuer la perte des mécanismes d'adsorption ou de protection génétique de l'hôte. Le génie génétique peut également permettre d'améliorer la diversité et l'efficacité du ciblage des phages pour éviter la résistance. Une autre considération est que les mutations bactériennes qui confèrent une résistance aux phages entraînent souvent des coûts d'adaptation pour la bactérie résistante. Par conséquent, la compréhension et l'exploitation des coûts d'adaptation pour les agents pathogènes résistants pendant le traitement est une voie de recherche potentiellement prometteuse.

3. Essais cliniques de la phagothérapie sur l'homme :

Les revues polonaises sont difficiles d'accès en raison de la sécurité et des barrières linguistiques.

Bien que les rapports et l'évaluation de la thérapie par les phages doivent être améliorés, en particulier en ce qui concerne l'efficacité et la tolérabilité et l'utilisation d'un nombre suffisant de patients, plusieurs rapports de cas réussis ont été publiés. Ces rapports montrent que le développement de la thérapie par les phages est une alternative prometteuse pour lutter contre la résistance bactérienne aux antibiotiques.

En France, l'autorité nationale de régulation de la santé a autorisé le premier traitement par phagothérapie de patients atteints d'infections extrêmement résistantes aux médicaments et difficiles à traiter. Depuis, six cas d'infections bactériennes diverses ont été traités avec succès(72). Même si plusieurs traitements n'ont pas été menés selon des normes cliniques adaptées à l'approbation des médicaments dans le monde occidental, ils ont montré le potentiel thérapeutique des phages et la manière dont les phages peuvent être utilisés(73).

Les nouveaux produits thérapeutiques doivent généralement passer par un processus long et complet comprenant des essais précliniques et cliniques afin d'obtenir l'autorisation réglementaire d'accès au marché. Aux États-Unis, le délai moyen pour l'approbation d'un nouveau médicament à partir des essais précliniques est de 12 ans et les coûts se chiffrent en millions de dollars en raison de la longueur, de la taille et de la complexité des essais cliniques chez l'homme. Pour ces raisons, le nombre d'essais cliniques formels de thérapie par les phages (répertoriés sur www.ClinicalTrials.gov ou <https://globalclinicaltrialdata.com/>) est très limité. Cependant, certains des essais cliniques de thérapie par les phages en cours sont résumés dans la figure ci-dessous.

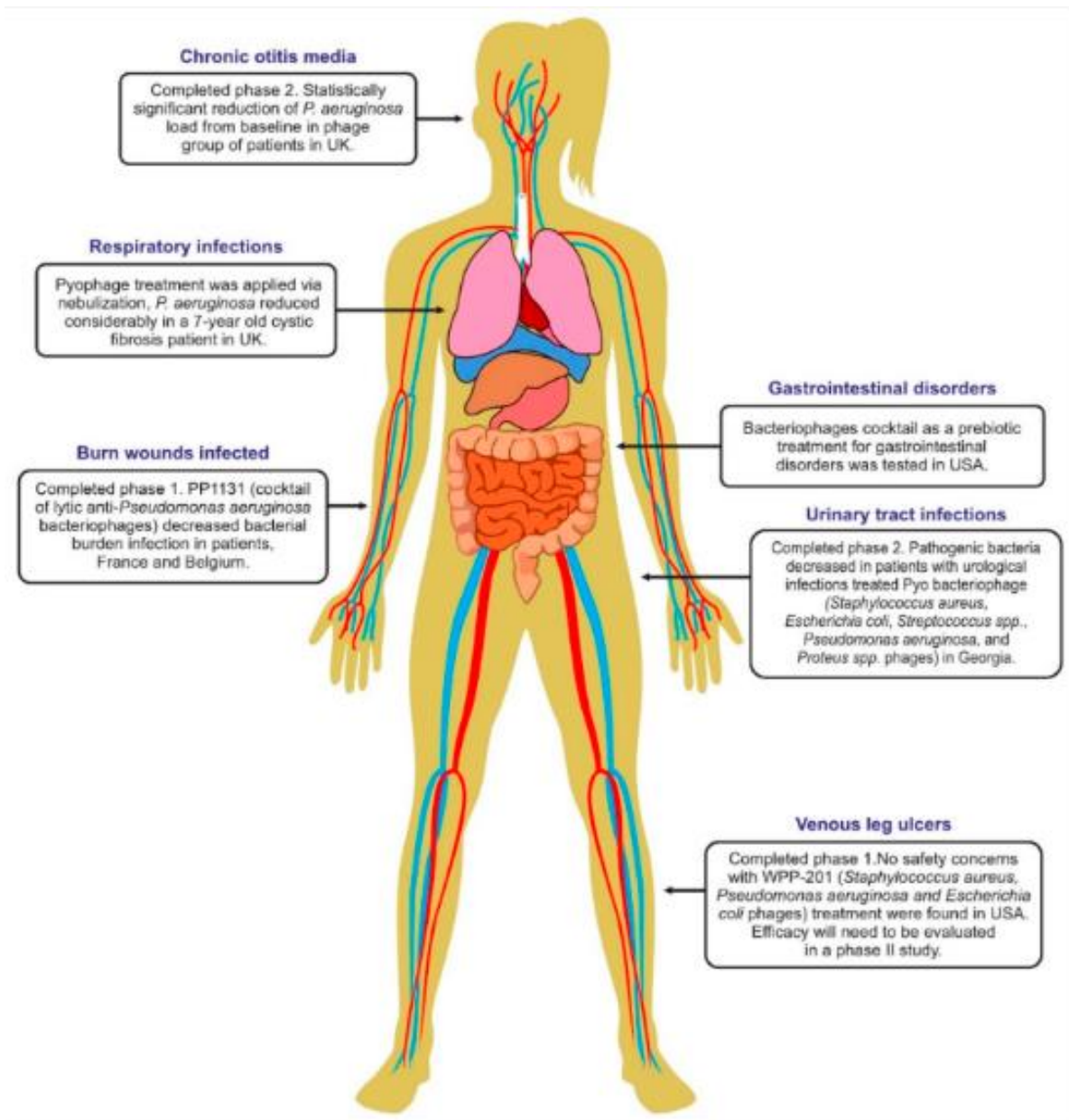


Figure 8 : Essais de thérapie par les phages chez l'homme et gamme de sites/infections cibles. (74)

a. Traitement des brûlures par les phages :

La thérapie par les phages a été appliquée aux infections de plaies chez 27 patients d'hôpitaux de France et de Belgique en utilisant un cocktail de bactériophages anti-*Pseudomonas aeruginosa* virulents. Les participants ont été assignés au hasard (1:1) à un cocktail de 12 bactériophages naturels virulents anti-*P. aeruginosa* (10^6 unités formatrices de plaques [UFP] par ml) ou au traitement standard (crème d'émulsion sulfadiazine-argent à 1 %), et la voie d'administration était topique pendant sept jours, avec un suivi de 14 jours.

La médiane du critère d'évaluation principal était de 144 heures dans le groupe traité par les phages et de 47 heures dans le groupe ayant reçu les soins habituels. Trois (23 %) des 13 participants analysables ont présenté des effets indésirables dans le groupe traité par phage, contre sept (54 %) sur 13 dans le groupe recevant les soins habituels. Les bactéries isolées chez les patients dont le traitement par phage a échoué étaient résistantes à de faibles doses de phage.

Cette étude a montré que le traitement par phage réduisait la charge bactérienne dans les brûlures plus rapidement que le traitement standard. À cet égard, des études augmentant la concentration de phages et l'utilisation de "phagogrammes" (comme pour les antibiogrammes) sur un plus grand nombre de patients sont justifiées.

b. Traitement d'un patient atteint de septicémie et de lésions rénales aiguës :

Un homme d'une soixantaine d'années a été hospitalisé pour une péritonite à *Enterobacter cloacae* et une septicémie abdominale sévère, une coagulation intravasculaire dispersée, une hernie et une strangulation intestinale. Après un traitement prolongé de ces affections, le patient a développé une gangrène et des escarres colonisées par une *P. aeruginosa* résistante aux médicaments. L'infection s'est transformée en septicémie et un traitement à la colistine (le seul médicament sensible) a été mis en œuvre, mais des lésions rénales aiguës ont été détectées et le traitement a été suspendu. Par la suite, une phagothérapie contre *P. aeruginosa* a été réalisée en utilisant un mélange de deux phages actifs contre l'isolat in vitro, dans le cadre de l'article 37 (Interventions non prouvées en pratique clinique) de la Déclaration d'Helsinki. Après la phagothérapie, la fonction rénale du patient s'est améliorée et est redevenue normale au bout de quelques jours, et les hémocultures se sont révélées négatives.

Cependant, les escarres du patient sont restées infectées par *P. aeruginosa* et d'autres espèces et, quatre mois plus tard, le patient a présenté un arrêt cardiaque réfractaire dû à une septicémie à *Klebsiella pneumoniae* confirmée par hémoculture et il est décédé. Des études *in vivo* ont révélé qu'une souche de *K. pneumoniae* isolée du patient était sensible aux antibiotiques. Selon des rapports historiques, l'utilisation de phages par voie intraveineuse dans la fièvre typhoïde et la bactériémie à *Staphylococcus aureus* (75) a été efficace, mais il s'agit du premier rapport contemporain utilisant une monothérapie par phage contre la septicémie à *P. aeruginosa* chez l'homme par voie intraveineuse.

c. Phages modifiés pour le traitement des mycobactéries chez un patient atteint de mucoviscidose :

Le traitement thérapeutique par phage des mycobactéries a été étudié dans plusieurs modèles animaux, mais jusqu'à récemment, il n'avait pas été utilisé avec succès pour les infections mycobactériennes chez l'homme. Un patient de 15 ans, atteint de mucoviscidose et présentant de nombreuses comorbidités, a été orienté vers une transplantation pulmonaire en raison d'une infection disséminée à *Mycobacterium abscessus*. Après une transplantation pulmonaire bilatérale et des infections persistantes à *M. abscessus*, l'ingénierie du génome des phages et la génétique directe ont été utilisées pour créer des phages capables de cibler et de tuer la souche infectieuse de *M. abscessus*. Le traitement a été effectué à l'aide d'un cocktail intraveineux de trois phages contenant 10⁹ PFU de chaque phage toutes les 12 heures pendant 32 semaines(76).

Le traitement par phage intraveineux a été bien toléré, des améliorations cliniques, y compris la fermeture de la plaie sternale, une amélioration des fonctions hépatiques et pulmonaires, et une résolution substantielle des nodules cutanés infectés ont été détectées dans les six mois qui ont suivi le traitement. Aucune preuve de neutralisation du phage n'a été détectée dans les sérums, bien que de faibles réponses d'anticorps aux protéines du phage aient été identifiées. De faibles réponses cytokiniques ont été rapportées pour l'interféron- γ , l'interleukine-6, l'interleukine-10 et le facteur de nécrose tumorale- α . Certains éléments ont été présentés comme indiquant qu'une réplication active des phages *in vivo* était en cours. Malgré le succès apparent de cette thérapie, les auteurs ont souligné qu'il existait des variations

significatives dans la sensibilité aux phages de *M. abscessus*, de sorte que le traitement de patients similaires nécessitera des travaux supplémentaires pour comprendre la science qui sous-tend cette observation.

d. Thérapie par les phages pour les infections respiratoires :

Plusieurs études précliniques décrivent l'utilisation de la phagothérapie contre les infections pulmonaires bactériennes chroniques sur des modèles murins. Pabary et ses collaborateurs (77) ont déterminé que le traitement par les phages réduisait la charge infectieuse et la réponse inflammatoire dans les poumons murins. Toutes les souris traitées par phage ont éliminé l'infection par *P. aeruginosa* au bout de 24 heures, alors que l'infection a persisté chez toutes les souris témoins. Le phage a également réduit l'infection et l'inflammation dans le liquide de lavage broncho-alvéolaire lorsqu'il est administré à titre prophylactique. Une autre étude a montré qu'un traitement intranasal avec des phages a sauvé des souris d'une pneumonie causée par *Acinetobacter baumannii*. La tomodensitométrie a également indiqué une réduction de l'inflammation pulmonaire chez les souris ayant reçu le phage. Dans une étude utilisant un modèle murin d'infection pulmonaire chronique associée à un biofilm, la thérapie par les phages a été efficace sept jours après l'infection. En outre, ces études ont établi le potentiel de la thérapie par les phages dans les infections chroniques des voies respiratoires établies et récalcitrantes.

Malgré le traitement de *Mycobacterium* décrit à la section 6.3, les rapports sur la thérapie par les phages des infections respiratoires bactériennes humaines sont rares. Dans une étude de cas réalisée en 2011 en Géorgie, un patient de sept ans atteint de fibrose kystique (FK) présentait une colonisation chronique par *P. aeruginosa* et *S. aureus*, les traitements antibiotiques n'ayant qu'un effet limité. La thérapie par les phages a été entreprise en utilisant un cocktail de phages "Pyo phage" produit par l'Institut Eliava, qui contiendrait des phages actifs contre *S. aureus*, *Streptococcus*, *Proteus*, *P. aeruginosa* et *E. coli*. Le cocktail de phages Pyo a été administré au patient par nébulisation à des intervalles de quatre à six semaines pendant neuf cycles de traitement. Le nombre de *P. aeruginosa* a considérablement diminué, mais le traitement n'a pas été efficace contre *S. aureus*. Par conséquent, le phage Sb-1 (un phage ciblant *S. aureus*) a été ajouté au cocktail de phages Pyo et administré cinq fois à l'aide d'un

nébuliseur. Ce traitement a permis de réduire considérablement la concentration de *S. aureus*. Aucun effet indésirable n'a été détecté chez le patient après le traitement par le phage Sb-1.

Les progrès récents en matière de séchage par pulvérisation des phages, qui ont permis d'augmenter le nombre de phages administrés aux poumons (jusqu'à 108 PFU/aspiration), pourraient considérablement améliorer les résultats cliniques pour les infections respiratoires de ce type [56]. Des travaux ont également montré qu'un cocktail de dix phages réduisait de manière significative le nombre de *P. aeruginosa* dans les échantillons d'expectoration de 58 patients atteints de FK prélevés dans des hôpitaux parisiens. Quarante-huit des 58 échantillons étaient positifs pour *P. aeruginosa* et l'ajout de phages a significativement diminué les concentrations de *P. aeruginosa* dans les expectorations. Une augmentation du nombre de bactériophages a également été détectée dans 45,8 % de ces échantillons, ce qui démontre le potentiel de la thérapie active par les phages pour les infections respiratoires in vivo.

e. Thérapie par les phages pour les infections des voies urinaires :

La thérapie pour le traitement des infections urinaires est l'une des applications les plus prometteuses des phages et l'une des rares à avoir fait l'objet d'un essai clinique en plusieurs étapes. Au cours de la première phase de l'essai, 130 patients devant subir une résection transurétrale de la prostate ont été soumis à un dépistage des infections urinaires et 118 d'entre eux ont été recrutés (78). Les critères d'inclusion dans l'essai étaient la présence de $\geq 10^4$ cfu/mL des pathogènes *S. aureus*, *E. coli*, *Streptococcus*, *P. aeruginosa* ou *Proteus mirabilis* dans leur culture d'urine. Un premier criblage in vitro de ces cultures contre le cocktail de phages Pyo, un produit commercial fabriqué par l'Institut Eliava, a révélé que la sensibilité était de 41 % (48/118). Des expériences d'évolution dirigée ont été appliquées au cocktail pour sélectionner des phages à gamme d'hôtes élargie, et la sensibilité a été améliorée à 75 % (88/118).

Dans un deuxième temps, neuf patients souffrant d'infections causées par des bactéries sensibles au cocktail Pyo ont été soumis à une thérapie par les phages en non-aveugle. L'administration de 20 ml de 107-109 PFU/mL de phages s'est faite par l'intermédiaire d'un cathéter suprapubien deux fois toutes les 24 heures pendant sept jours, à partir du premier jour après la chirurgie. L'urine des patients a ensuite été cultivée sept jours après l'intervention

chirurgicale ou au moment de la survenue d'effets indésirables. Avant le traitement, le dépistage urinaire des patients a révélé la présence d'E. coli dans quatre cas, d'Enterococcus dans deux cas, de Streptococcus dans deux cas et de P. aeruginosa dans un cas. Après le traitement, les titres des agents pathogènes ont diminué de 1 à 5 log cfu/mL chez six des neuf patients. Un des quatre cas de E. coli n'avait pas d'agent pathogène détectable, un des deux cas de Streptococcus n'avait pas d'agent pathogène détectable, un des cas d'Enterococcus n'avait pas d'agent pathogène, mais l'autre cas a détecté la présence d'E. coli. Le patient atteint d'une infection à P. aeruginosa a dû recevoir une antibiothérapie à la suite d'une poussée de fièvre et est devenu asymptomatique ; toutefois, P. aeruginosa a été détecté dans ses urines. Aucun effet indésirable de la thérapie par les phages n'a été détecté. Les auteurs de l'étude espèrent faire progresser ce travail en réalisant à l'avenir des études de contrôle complètes, randomisées et en aveugle.

f. Thérapie par les phages contre la diarrhée :

Bien qu'il ne s'agisse plus d'un partenariat actif, le Centre de recherche Nestlé en Suisse et le Centre international de recherche sur les maladies diarrhéiques au Bangladesh ont entrepris des projets de recherche conjoints pendant un certain nombre d'années qui ont exploré l'efficacité de la thérapie par les phages pour le traitement des maladies diarrhéiques. Dans l'une de ces études, 120 enfants bangladais de sexe masculin (6-24 mois) présentant une diarrhée bactérienne aiguë ont reçu soit $3,6 \times 10^8$ PFU d'un cocktail de coliphages de type T4 (39 enfants), soit $1,4 \times 10^9$ PFU d'une préparation commerciale de coliphages (Coliproteus de Microgen, 40 enfants), soit un placebo (NaCl 0,9 %, 41 enfants) en suspension dans une solution de réhydratation orale.

Les résultats de cet essai randomisé en aveugle n'ont révélé aucun effet indésirable du traitement oral des enfants par le phage. Le phage a survécu au passage gastrique, mais il n'y a pas de preuve solide de réplication intestinale chez les patients. Ni le cocktail de coliphages T4-like ni le cocktail de coliphages Microgen n'ont eu d'effet clinique significatif par rapport au groupe témoin en ce qui concerne la quantité ou la fréquence des selles, ou la réhydratation. Les raisons probables de l'absence d'effets significatifs sont l'incidence plus faible que prévue d'E. coli (60 %) et l'incidence d'infections d'espèces mixtes, la présence de coliformes non

sensibles (le cocktail de phages n'a pas été optimisé pour les isolats locaux), et un titre de phages insuffisant(79).

g. Traitement de l'infection péri-prothétique de l'articulation :

Dans cette étude de cas (80), une patiente de 80 ans souffrant d'obésité et ayant des antécédents d'infection récidivante de l'articulation prothétique de la hanche droite a présenté une infection postopératoire à *S. aureus* et a été traitée par débridement, antibiotiques et rétention de l'implant (DAIR). Quatre ans plus tard, un autre DAIR a été réalisé pour *E. coli* résistant aux fluoroquinolones, suite à une réimplantation chirurgicale l'année précédente. Puis, en raison d'une rechute incluant des cultures positives d'*E. coli*, un autre DAIR a été effectué trois semaines plus tard. Une thérapie antibactérienne à base de ceftriaxone a été mise en place ; cependant, d'autres signes de rechute sont apparus et le traitement antibiotique a été interrompu. Des *P. aeruginosa* multirésistants et des *S. aureus* résistants à la pénicilline ont été identifiés dans les écouvillons de l'écoulement de la plaie.

Pour entreprendre la thérapie par les phages, trois phages ciblés contre l'isolat de *P. aeruginosa* ont d'abord été préparés par Pherecydes Pharma (France). L'isolat de *S. aureus* ayant été perdu, trois phages de la banque de phages de Pherecydes Pharma ont été utilisés. Les phages ont été produits dans un environnement de recherche, la fabrication étant supervisée par l'Agence nationale française de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). La formulation finale des phages *P. aeruginosa* et *S. aureus* a été réalisée par la pharmacie de l'hôpital en mélangeant des volumes égaux de stocks de phages de 10¹⁰ PFU/mL. Au cours du DAIR suivant, 20 ml du cocktail de phages ont été injectés dans la région de l'articulation. Une co-thérapie avec des antibiotiques (daptomycine, amoxicilline et clindamycine) a été suivie pendant les six mois suivants sans signe d'infection à *P. aeruginosa* ou à *S. aureus*. Le patient a ensuite présenté une infection à *Citrobacter*, qui a nécessité un DAIR, mais une fois celle-ci traitée à la ciprofloxacine, aucune autre infection n'a été constatée dans l'articulation (18 mois après le traitement par phage).

L'utilisation sur mesure de combinaisons de phages et d'antibiotiques pour traiter l'infection d'un patient pourrait être utilisée pour créer une thérapie personnalisée pour les

infections tissulaires profondes et persistantes telles que celles associées aux articulations péri-prothétiques.

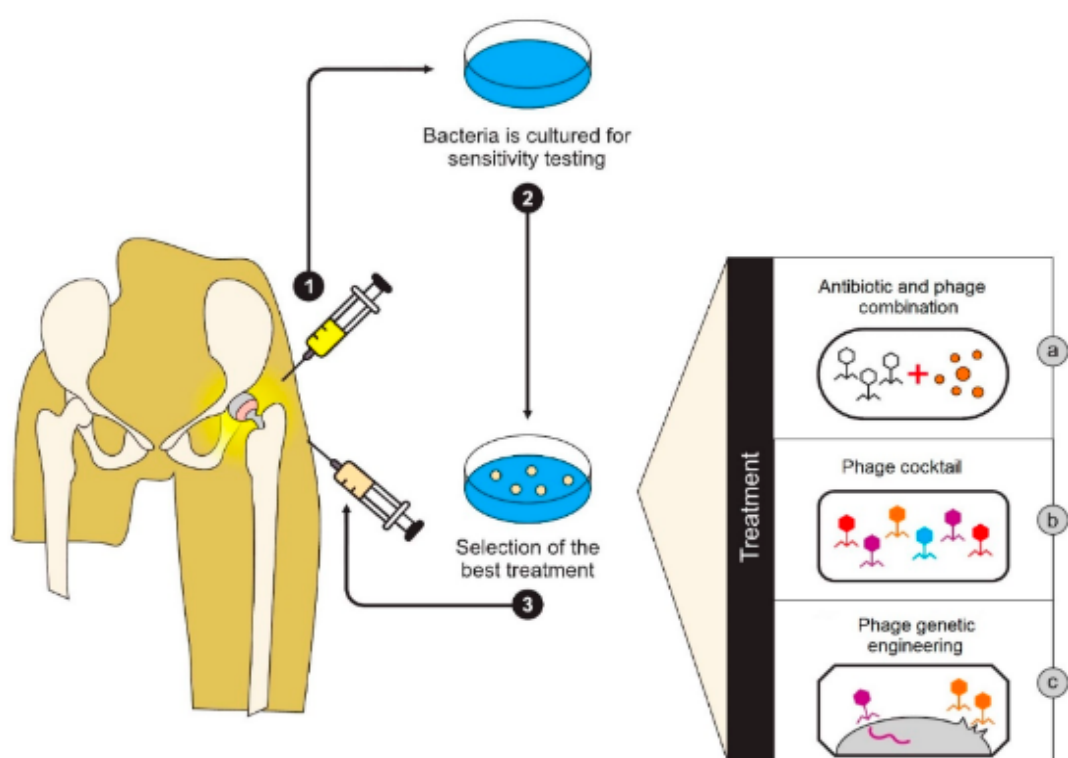
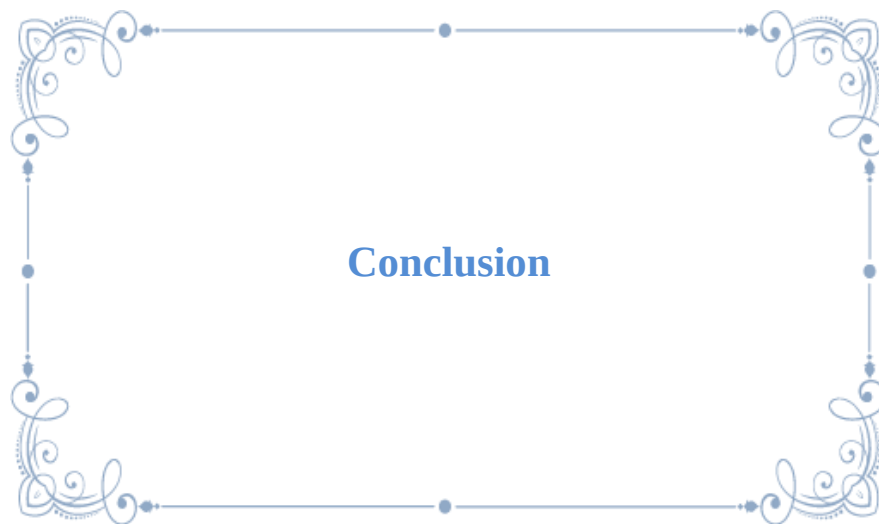


Figure 9 : Thérapie combinatoire personnalisée par les phages. Image adaptée d'Akanda et al (81)

h. Traitement des otites :

Un essai de recherche de phase I/II a été mené au Royaume-Uni pour tester l'efficacité et la sécurité des phages dans le traitement des infections chroniques de l'oreille (otite moyenne), où l'on sait que l'infection héberge des *P. aeruginosa* résistants aux antibiotiques (82). Dans cette étude randomisée en double aveugle, un cocktail de six phages produits par Biocontrol Limited (BiophagePA, 6×10^5 PFU) ou un placebo (solution de glycérol-PBS) ont été administrés dans le conduit auditif de 24 patients. Le suivi du traitement a été effectué après 7, 21 et 43 jours et a révélé une amélioration statistiquement significative de l'état clinique et des indicateurs rapportés par les patients pour le groupe traité par les phages par rapport au groupe témoin. Aucune réaction indésirable n'a été observée dans le groupe traité par les phages.

La réplication in vivo des phages chez les patients a été évidente jusqu'à 23 jours, la récupération moyenne des phages pendant les points d'échantillonnage de l'essai étant 200 fois supérieure à la concentration d'entrée. La disparition des phages a été constatée lorsque l'infection par *P. aeruginosa* s'est résorbée chez les patients. Les réductions du nombre total de *P. aeruginosa* dans le groupe traité par les phages, bien que statistiquement significatives, étaient généralement modestes, mais les mesures ont probablement été compromises par le manque d'accès aux parties profondes du conduit auditif. Lorsque *P. aeruginosa* n'a pas été complètement éliminé par le traitement au phage, on a constaté une augmentation des scores cliniques chez certains patients. Les auteurs de l'étude suggèrent qu'une thérapie phagique répétée après trois ou quatre semaines pourrait être bénéfique pour ces types de patients dans tout travail futur.



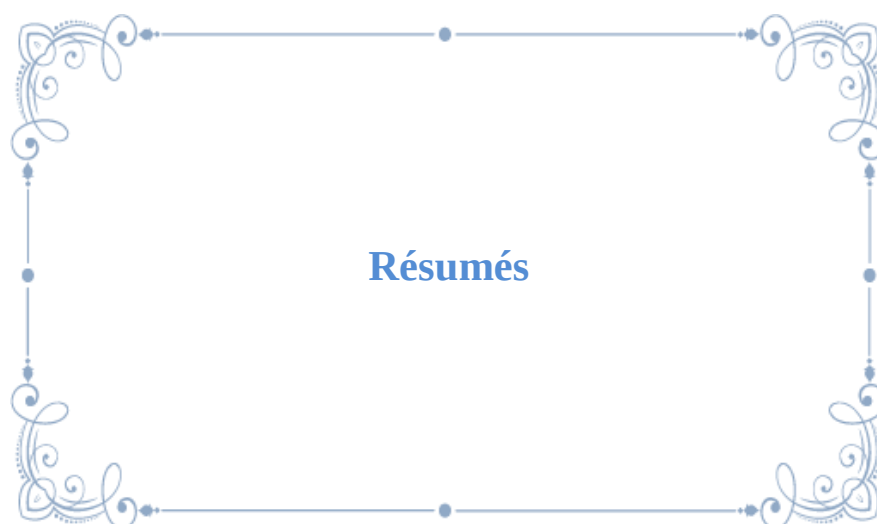
L'intelligence artificielle (IA) a le potentiel de devenir un outil indispensable pour la lutte contre l'antibiorésistance, un problème de santé publique majeur au niveau mondial. L'utilisation excessive d'antibiotiques a entraîné une augmentation de la résistance des bactéries aux antibiotiques existants, ce qui a rendu plus difficile la lutte contre les infections bactériennes courantes. Si nous ne prenons pas des mesures efficaces pour limiter l'utilisation d'antibiotiques et trouver de nouvelles méthodes pour traiter les infections bactériennes, la résistance aux antibiotiques pourrait causer des millions de décès chaque année.

L'IA peut aider à résoudre ce problème en accélérant la découverte de nouveaux antibiotiques. Elle peut également aider à surveiller la propagation de bactéries résistantes aux antibiotiques et à personnaliser les traitements en fonction des caractéristiques uniques des patients. De plus, l'IA peut être utilisée pour surveiller les tendances de résistance aux antibiotiques à l'échelle mondiale, ce qui peut aider à identifier les régions les plus touchées et à diriger les efforts de recherche et de développement vers ces régions.

Cependant, il est important de noter que l'IA ne peut pas remplacer complètement l'expertise humaine dans la prise de décision médicale. Les médecins et les professionnels de la santé doivent travailler en étroite collaboration avec les scientifiques et les ingénieurs de l'IA pour maximiser les avantages de cette technologie. Les algorithmes de l'IA doivent être régulièrement réévalués pour garantir qu'ils sont précis et fiables.

En fin de compte, la lutte contre l'antibiorésistance nécessite une approche interdisciplinaire urgente. Les gouvernements, les organisations de santé et les industries doivent collaborer pour limiter l'utilisation d'antibiotiques inutiles, investir dans la recherche et le développement de nouveaux antibiotiques et améliorer la surveillance de la résistance aux antibiotiques à l'échelle mondiale. En outre, une meilleure éducation du public sur la résistance aux antibiotiques et l'utilisation judicieuse des antibiotiques peut aider à réduire la demande d'antibiotiques et à prévenir l'émergence de nouvelles souches bactériennes résistantes.

En conclusion, l'IA a le potentiel d'être un outil précieux dans la lutte contre l'antibiorésistance. Alors à quel point cette technologie arrivera-t-elle à s'introduire dans la pratique courante des professionnels de santé pour contribuer à relever ce défi? Arrivera-t-on un jour à atteindre le niveau de conscience nécessaire pour combattre ce phénomène? Et quel en sera l'impact économique et sanitaire sur l'humanité?



Résumé

Titre : L'intelligence artificielle et l'avenir des antibiotiques face à la menace de l'antibiorésistance

Auteur : Moncef Essamadi

Rapporteur : Pr. ZOUHDI Mimoun

Mots clés : Résistance aux antibiotiques – Bactéries - Intelligence artificielle – Futur

L'antibiorésistance est l'un des plus grands défis actuels en matière de santé publique. La mauvaise utilisation des antibiotiques ont conduit à l'émergence de bactéries résistantes, rendant les traitements actuels inefficaces. Face à cette menace, de nouvelles approches sont nécessaires pour résoudre ce problème. C'est là que l'intelligence artificielle (IA) peut jouer un rôle crucial.

La première partie de cette thèse comprend des généralités sur les antibiotiques telles que leur histoire, leurs activités et quelques définitions ainsi qu'un rappel sur les principales classes et familles d'antibiotiques.

La deuxième partie aborde la résistance aux antibiotiques, en discutant les différents mécanismes de résistance (naturels et acquis), les nombreuses causes de la crise d'antibiorésistance principalement l'automédication et les prescriptions inappropriées, la résistance chez les principales familles d'antibiotiques et la situation de l'antibiorésistance au Maroc.

La troisième partie définit l'IA, son histoire et ses différentes applications en médecine, y compris la médecine prédictive, la médecine de précision, la robotique chirurgicale, les robots compagnons et la médecine préventive en population générale.

La quatrième partie de la thèse se penche sur l'importance de l'alliance entre l'IA et les antibiotiques pour la guerre qu'on mène contre l'antibiorésistance. On examine en détail plusieurs domaines dans lesquels l'IA peut être utile pour améliorer la gestion des antibiotiques comme la détection précoce des infections bactériennes, ce qui permettrait un traitement rapide et efficace que l'optimisation de l'utilisation des antibiotiques existants. Par la suite, cette partie explore comment l'IA peut contribuer à la découverte de nouveaux antibiotiques en analysant les données génétiques et moléculaires pour identifier des composés susceptibles de fonctionner contre des bactéries résistantes. Enfin, l'importance de la communication et de l'éducation sur l'utilisation des antibiotiques ont été traités et comment l'IA peut être utilisée pour atteindre un certain niveau de conscience des professionnels de santé et du grand public sur l'utilisation responsable des antibiotiques.

Les deux dernières parties ont été consacrées aux limites de l'IA dans la lutte contre l'antibiorésistance et d'autres alternatives du futur qui pourront contribuer à relever ce défi.

Abstract

Title: Artificial intelligence and the future of antibiotics in the face of the threat of antibiotic resistance

Author : Moncef Essamadi

Rapporteur : Pr. ZOUHDI Mimoun

Keywords : Antibiotic resistance - Bacteria - Artificial intelligence - Futur

Antibiotic resistance is one of the greatest public health challenges today. The misuse of antibiotics has led to the emergence of resistant bacteria, making current treatments ineffective. Faced with this threat, new approaches are needed to solve this problem. This is where artificial intelligence (AI) can play a crucial role.

The first part of this thesis includes generalities about antibiotics such as their history, activities and some definitions as well as a reminder about the main classes and families of antibiotics.

The second part deals with antibiotic resistance, discussing the different mechanisms of resistance (natural and acquired), the many causes of the antibiotic resistance crisis, mainly self-medication and inappropriate prescriptions, resistance in the main families of antibiotics and the situation of antibiotic resistance in Morocco.

The third part defines AI, its history and its different applications in medicine, including predictive medicine, precision medicine, surgical robotics, companion robots and preventive medicine in general population.

The fourth part of the thesis looks at the importance of the alliance between AI and antibiotics in the war against antibiotic resistance. Several areas in which AI can be useful in improving antibiotic stewardship are examined in detail, such as early detection of bacterial infections, which would allow for rapid and effective treatment as well as optimizing the use of existing antibiotics. Subsequently, this section explores how AI can contribute to the discovery of new antibiotics by analyzing genetic and molecular data to identify compounds that may work against resistant bacteria. Finally, the importance of communication and education on antibiotic use was addressed and how AI can be used to reach a certain level of awareness among healthcare professionals and the general public on responsible antibiotic use.

The last two parts were dedicated to the limits of AI in the fight against antibiotic resistance and other alternatives of the future that can help address this challenge.

ملخص

عنوان البحث: تطور المقاومة البكتيرية للمضادات الحيوية واستراتيجية الوقاية

الكاتب: منصف الصمدي

المقيم: الأستاذ زهدي ميمون

الكلمات المفتاحية: مقاومة المضادات الحيوية - البكتيريا - الذكاء الاصطناعي - المستقبل

المقاومة المضادة للمضادات الحيوية هي واحدة من أكبر التحديات الحالية في مجال الصحة العامة. سوء استخدام المضادات الحيوية أدى إلى ظهور بكتيريا مقاومة، مما يجعل العلاجات الحالية غير فعالة. تحتاج هذه التهديدات إلى نهج جديد لحل هذه المشكلة، وهنا يمكن أن تلعب الذكاء الاصطناعي (AI) دوراً حاسماً.

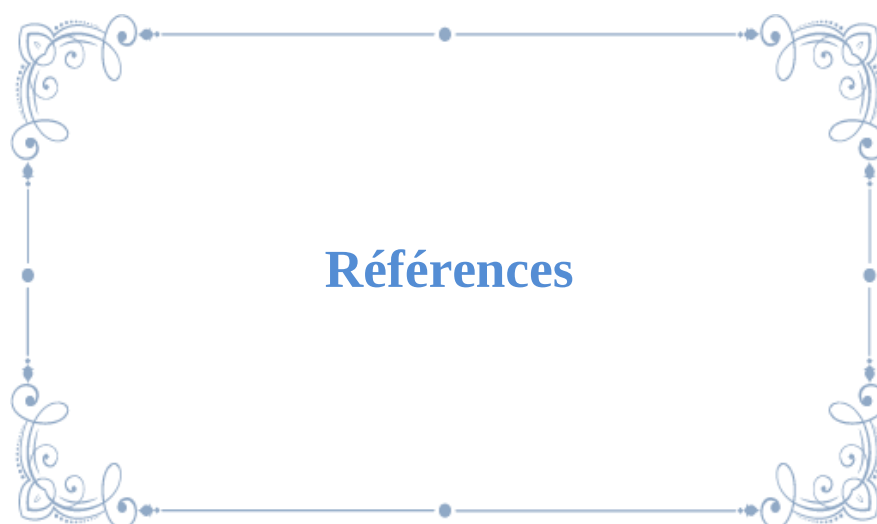
الجزء الأول من هذه الرسالة يتضمن معلومات عامة عن المضادات الحيوية مثل تاريخها وأنشطتها وبعض التعريفات ومراجعة للفئات والعائلات الرئيسية للمضادات الحيوية.

الجزء الثاني يناقش المقاومة للمضادات الحيوية، من خلال مناقشة آليات المقاومة المختلفة (الطبيعية والمكتسبة)، والعديد من أسباب أزمة المقاومة للمضادات الحيوية بشكل رئيسي مثل الاستخدام الذاتي للمضادات الحيوية والوصفات الغير المناسبة، والمقاومة في العائلات الرئيسية للمضادات الحيوية، ووضع المقاومة للمضادات الحيوية في المغرب.

الجزء الثالث يعرف الذكاء الاصطناعي، تاريخه، وتطبيقاته المختلفة في الطب، بما في ذلك الطب التنبؤي والطب الموجه والجراحة الروبوتية وروبوتات الرفقة والطب الوقائي للجمهور العام.

يتناول الجزء الرابع من الرسالة أهمية التحالف بين الذكاء الاصطناعي والمضادات الحيوية في حربنا ضد المقاومة للمضادات الحيوية. يتم فحص عدة مجالات بالتفصيل يمكن فيها أن يكون الذكاء الاصطناعي

مفيداً



1. Themes, U. F. O. 9: Antibiotiques | Medicine Key. <https://clemedicine.com/9-antibiotiques/> (2017).
2. bêta-Lactame. Wikipédia (2023).
3. Aminosides. <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/aminosides>.
4. Quinolone. Wikipédia (2023).
5. Tétracycline. Wikipédia (2022).
6. Veyssiere, A. La résistance aux antibiotiques des bactéries les plus communément rencontrées dans les infections communautaires état des lieux en 2019.
7. 1- Généralités sur les ATB et BL.ppt.
8. Expérience antibiogrammes | theartist.
<https://penicillinetpe.wixsite.com/theartist/blank-b03sw>.
9. Résistance aux antibiotiques | Institut Pasteur. <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/resistance-aux-antibiotiques>.
10. Sanidadgob.pdf.
11. Ventola, C. L. The Antibiotic Resistance Crisis. Pharm. Ther. 40, 277–283 (2015).
12. Patógenos multirresistentes que son prioritarios para la OMS - OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud. <https://www.paho.org/es/noticias/4-3-2021-patogenos-multirresistentes-que-son-prioritarios-para-oms>.
13. plan-strateì-gique-national-version-finnnal.pdf.
14. Inteligencia artificial : definición, historia, usos, peligros.
<https://datascientest.com/es/inteligencia-artificial-definicion>.
15. Quelles sont les différences entre le Deep learning et le Machine learning ? IONOS Digital Guide <https://www.ionos.fr/digitalguide/web-marketing/search-engine-marketing/deep-learning-vs-machine-learning/> (2020).
16. Derey, P. B., Thomas. L'utilisation du Machine Learning par les startups françaises dans le domaine de la cybersécurité. RiskInsight <https://www.riskinsight-wavestone.com/2019/10/radar-startups-2019-33/> (2019).

17. rédac, T. Inteligencia artificial : definición, historia, usos, peligros. Formation Data Science | DataScientest.com <https://datascientest.com/es/inteligencia-artificial-definicion> (2022).
18. Intelligence artificielle et santé · Inserm, La science pour la santé. Inserm <https://www.inserm.fr/dossier/intelligence-artificielle-et-sante/>.
19. Masson, E. Robots émotionnels pour les personnes souffrant de maladie d’Alzheimer en institution. EM-Consulte <https://www.em-consulte.com/article/909940/robots-emotionnels-pour-les-personnes-souffrant-de>.
20. Rédaction, L. Intelligence artificielle : vers la prédiction de la maladie d’Alzheimer ? Ere Numérique <https://www.erenumerique.fr/intelligence-artificielle-prediction-maladie-alzheimer-article-48986-24.html> (2019).
21. Une intelligence artificielle lui identifie un cancer des reins.
22. Deep learning : un algorithme peut prédire le cancer 5 ans à l’avance. Oncogénétique <https://www.oncogenetique.fr/deep-learning-un-algorithme-du-mit-peut-predire-le-cancer-5-ans-a-lavance/> (2021).
23. BETTER. L’intelligence artificielle au service du diabète de type 1 : espoirs et limites. BETTER <https://type1better.com/fr/lintelligence-artificielle-au-service-du-diabete-de-type-1-espoirs-et-limites/> (2023).
24. La médecine de précision - Comprendre la recherche. <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Comprendre-la-recherche/La-medecine-de-precision>.
25. Le CHU de Rouen précurseur dans la médecine de précision en France: quand santé et numérique fusionnent. France 3 Normandie <https://france3-regions.francetvinfo.fr/normandie/le-chu-de-rouen-precurseur-dans-la-medecine-de-precision-en-france-quand-sante-et-numerique-fusionnent-2512412.html> (2022).
26. ROBOTIQUE CHIRURGICALE - Encyclopædia Universalis. <https://www.universalis.fr/encyclopedie/robotique-chirurgicale/>.
27. Goh, E. Z. & Ali, T. Robotic surgery: an evolution in practice. J. Surg. Protoc. Res. Methodol. 2022, snac003 (2022).
28. Robot (Léonard de Vinci) — Wikipédia. https://fr.wikipedia.org/wiki/Robot_%28L%C3%A9onard_de_Vinci%29.

29. Da Vinci, le robot qui révolutionne la chirurgie. <https://www.latribune.fr/technos-medias/innovation-et-start-up/da-vinci-le-robot-qui-revolutionne-la-chirurgie-784536.html>.
30. Chapitre 19. L'utilisation des robots thérapeutiques pour les personnes âgées [1] | Cairn.info. <https://www.cairn.info/pratiquer-les-cyberpsychotherapies--9782100828388-page-183.htm>.
31. Ettore, É. et al. Robotique et amélioration de la qualité des soins en gériatrie. *Soins Gériatrie* 21, 15–17 (2016).
32. L'intelligence artificielle en médecine | IBM. <https://www.ibm.com/fr-fr/topics/artificial-intelligence-medicine>.
33. Iqbal, U., Celi, L. A. & Li, Y.-C. J. How Can Artificial Intelligence Make Medicine More Preemptive? *J. Med. Internet Res.* 22, e17211 (2020).
34. Using Artificial Intelligence in Infection Prevention - PMC. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7095094/?fbclid=IwAR14UeKvxMH3VPxInABNN4T0tHO9cTh9rR678gvMdMYCyHQtJDImbJdPRYw>.
35. Hazlegreaves, S. A modern approach to hand hygiene training. *Open Access Government* <https://www.openaccessgovernment.org/a-modern-approach-to-hand-hygiene-training/100117/> (2020).
36. AI improves the accuracy of antibiotic selection. Technion - Israel Institute of Technology - <https://www.technion.ac.il/en/2021/11/ai-antibiotic-selection-maccabi/> (2021).
37. David, L. et al. Artificial Intelligence and Antibiotic Discovery. *Antibiotics* 10, 1376 (2021).
38. Goodfellow, I., Bengio, Y. & Courville, A. *Deep Learning*. (MIT Press, 2016).
39. Simultaneous elucidation of antibiotic mechanism of action and potency with high-throughput Fourier-transform infrared (FTIR) spectroscopy and machine learning | SpringerLink. <https://link.springer.com/article/10.1007/s00253-021-11102-7>.
40. Machine learning-powered antibiotics phenotypic drug discovery | Scientific Reports. <https://www.nature.com/articles/s41598-019-39387-9>.
41. Jm, S. et al. A Deep Learning Approach to Antibiotic Discovery. *Cell* 180, (2020).
42. YEGNANARAYANA, B. *ARTIFICIAL NEURAL NETWORKS*. (PHI Learning Pvt. Ltd., 2009).

43. Novel antimicrobial peptide discovery using machine learning and biophysical selection of minimal bacteriocin domains - Fields - 2020 - Drug Development Research - Wiley Online Library. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ddr.21601>.
44. Mahlapuu, M., Håkansson, J., Ringstad, L. & Björn, C. Antimicrobial Peptides: An Emerging Category of Therapeutic Agents. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 6, (2016).
45. Lu, J., Luo, L., Zhang, L., Chen, W. & Zhang, Y. Increment of diversity with quadratic discriminant analysis – an efficient tool for sequence pattern recognition in bioinformatics. *Open Access Bioinforma.* 2, 89–96 (2010).
46. Bhadra, P., Yan, J., Li, J., Fong, S. & Siu, S. W. I. AmPEP: Sequence-based prediction of antimicrobial peptides using distribution patterns of amino acid properties and random forest. *Sci. Rep.* 8, 1697 (2018).
47. Immuno-Informatics Based Peptides: An Approach for Vaccine Development Against Outer Membrane Proteins of Pseudomonas Genus | IEEE Journals & Magazine | IEEE Xplore. <https://ieeexplore.ieee.org/document/9233984>.
48. Nagpal, G., Chaudhary, K., Agrawal, P. & Raghava, G. P. S. Computer-aided prediction of antigen presenting cell modulators for designing peptide-based vaccine adjuvants. *J. Transl. Med.* 16, 181 (2018).
49. Fjell, C. D., Hancock, R. E. W. & Cherkasov, A. AMPer: a database and an automated discovery tool for antimicrobial peptides. *Bioinformatics* 23, 1148–1155 (2007).
50. Use of Artificial Intelligence in the Design of Small Peptide Antibiotics Effective against a Broad Spectrum of Highly Antibiotic-Resistant Superbugs | ACS Chemical Biology. <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/cb800240j>.
51. Cruz-Monteagudo, M., Borges, F. & Cordeiro, M. N. D. S. Jointly Handling Potency and Toxicity of Antimicrobial Peptidomimetics by Simple Rules from Desirability Theory and Chemoinformatics. *J. Chem. Inf. Model.* 51, 3060–3077 (2011).
52. Graftskaia, E. N. et al. Discovery of novel antimicrobial peptides: A transcriptomic study of the sea anemone *Cnidopus japonicus*. *J. Bioinform. Comput. Biol.* 16, 1840006 (2018).

53. Predicting Phenotypic Polymyxin Resistance in *Klebsiella pneumoniae* through Machine Learning Analysis of Genomic Data | mSystems. <https://journals.asm.org/doi/10.1128/mSystems.00656-19>.
54. Machine Learning Algorithm Identifies an Antibiotic Vocabulary for Permeating Gram-Negative Bacteria | Journal of Chemical Information and Modeling. <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.jcim.0c00352>.
55. Smith, N. M. et al. Using machine learning to optimize antibiotic combinations: dosing strategies for meropenem and polymyxin B against carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. Clin. Microbiol. Infect. Off. Publ. Eur. Soc. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 26, 1207–1213 (2020).
56. Dupont-Besnard, M. Une intelligence artificielle a conçu un antibiotique surpuissant : c'est une première. Numerama <https://www.numerama.com/sciences/607147-une-intelligence-artificielle-a-concu-un-antibiotique-surpuissant-cest-une-premiere.html> (2020).
57. IA et lutte contre le coronavirus Covid-19 - Intelligence artificielle - www.coe.int. Intelligence artificielle <https://www.coe.int/fr/web/artificial-intelligence/ai-and-control-of-covid-19-coronavirus>.
58. CEA. Diagnostiquer la résistance aux antibiotiques grâce à l'intelligence artificielle. CEA/Presse & Médias <https://www.cea.fr/presse/Pages/actualites-communiques/sante-sciences-du-vivant/diagnostic-resistance-antibio.aspx> (2021).
59. Pascucci, M. et al. AI-based mobile application to fight antibiotic resistance. Nat. Commun. 12, 1173 (2021).
60. Romero-Calle, D., Guimarães Benevides, R., Góes-Neto, A. & Billington, C. Bacteriophages as Alternatives to Antibiotics in Clinical Care. Antibiotics 8, 138 (2019).
61. Pieter-Jan, C. & Rob, L. Introduction to Bacteriophage Biology and Diversity. in Bacteriophages in the Control of Food- and Waterborne Pathogens 11–29 (John Wiley & Sons, Ltd, 2010). doi:10.1128/9781555816629.ch2.
62. Kutter, E. & Sulakvelidze, A. Bacteriophages: Biology and Applications. (CRC Press, 2004).
63. Engelkirk, P. G., Duben-Engelkirk, J. & Fader, R. C. Burton's Microbiology for the Health Sciences, Enhanced Edition. (Jones & Bartlett Learning, 2020).

64. Phage therapy: The peculiar kinetics of self-replicating pharmaceuticals - Payne - 2000 - Clinical Pharmacology & Therapeutics - Wiley Online Library. <https://ascpt.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1067/mcp.2000.109520>.
65. Loc-Carrillo, C. & Abedon, S. T. Pros and cons of phage therapy. *Bacteriophage* 1, 111–114 (2011).
66. Tanji, Y. et al. Therapeutic use of phage cocktail for controlling *Escherichia coli* O157:H7 in gastrointestinal tract of mice. *J. Biosci. Bioeng.* 100, 280–287 (2005).
67. Semler, D. D., Goudie, A. D., Finlay, W. H. & Dennis, J. J. Aerosol Phage Therapy Efficacy in *Burkholderia cepacia* Complex Respiratory Infections. *Antimicrob. Agents Chemother.* 58, 4005–4013 (2014).
68. Roach, D. R. et al. Synergy between the Host Immune System and Bacteriophage Is Essential for Successful Phage Therapy against an Acute Respiratory Pathogen. *Cell Host Microbe* 22, 38-47.e4 (2017).
69. Bacteriophage Therapy Rescues Mice Bacteremic from a Clinical Isolate of Vancomycin-Resistant *Enterococcus faecium* | Infection and Immunity. <https://journals.asm.org/doi/10.1128/IAI.70.1.204-210.2002>.
70. Hodyra-Stefaniak, K. et al. Mammalian Host-Versus-Phage immune response determines phage fate in vivo. *Sci. Rep.* 5, 14802 (2015).
71. Oechslin, F. Resistance Development to Bacteriophages Occurring during Bacteriophage Therapy. *Viruses* 10, 351 (2018).
72. Efficacy and tolerability of a cocktail of bacteriophages to treat burn wounds infected by *Pseudomonas aeruginosa* (PhagoBurn): a randomised, controlled, double-blind phase 1/2 trial - The Lancet Infectious Diseases. [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(18\)30482-1/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(18)30482-1/fulltext).
73. Chang, R. Y. K. et al. Phage therapy for respiratory infections. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 133, 76–86 (2018).
74. Furfaro, L. L., Payne, M. S. & Chang, B. J. Bacteriophage Therapy: Clinical Trials and Regulatory Hurdles. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 8, (2018).
75. Speck, P. & Smithyman, A. Safety and efficacy of phage therapy via the intravenous route. *FEMS Microbiol. Lett.* 363, fnv242 (2016).

76. Dedrick, R. M. et al. Engineered bacteriophages for treatment of a patient with a disseminated drug-resistant *Mycobacterium abscessus*. *Nat. Med.* 25, 730–733 (2019).
77. Pabary, R. et al. Antipseudomonal Bacteriophage Reduces Infective Burden and Inflammatory Response in Murine Lung. *Antimicrob. Agents Chemother.* 60, 744–751 (2016).
78. Ujmajuridze, A. et al. Adapted Bacteriophages for Treating Urinary Tract Infections. *Front. Microbiol.* 9, 1832 (2018).
79. Sarker, S. A. et al. Oral application of *Escherichia coli* bacteriophage: safety tests in healthy and diarrheal children from Bangladesh. *Environ. Microbiol.* 19, 237–250 (2017).
80. Ferry, T. et al. Salvage Debridement, Antibiotics and Implant Retention (“DAIR”) With Local Injection of a Selected Cocktail of Bacteriophages: Is It an Option for an Elderly Patient With Relapsing *Staphylococcus aureus* Prosthetic-Joint Infection? *Open Forum Infect. Dis.* 5, ofy269 (2018).
81. Akanda, Z. Z., Taha, M. & Abdelbary, H. Current review-The rise of bacteriophage as a unique therapeutic platform in treating peri-prosthetic joint infections. *J. Orthop. Res. Off. Publ. Orthop. Res. Soc.* 36, 1051–1060 (2018).
82. A controlled clinical trial of a therapeutic bacteriophage preparation in chronic otitis due to antibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa*; a preliminary report of efficacy - Wright - 2009 - *Clinical Otolaryngology* - Wiley Online Library. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1749-4486.2009.01973.x>.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- Les médecins seront mes frères.*
- Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- < بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
 - < وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
 - < وأن أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشرعية جاعلا صحة مريض هدي في الأول.
 - < وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
 - < وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
 - < وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
 - < وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
 - < وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
 - < وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
 - < بكل هذا أتعهد عن كامل اختياري ومقسما بالله.
- والله على ما أقول شهيد .



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



سنة : 2023

رقم الأطروحة: 231

تطور المقاومة البكتيرية للمضادات الحيوية واستراتيجية الوقاية أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم: 2023 / /

من طرفه

السيد منصف الصمدي

المزاداد في 02 يوليو 1996 بآسفي .

لنيل دبلوم

دكتوراة في الطب

الكلمات الأساسية: مقاومة المضادات الحيوية - البكتيريا - الذكاء الاصطناعي - المستقبل

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس اللجنة

مدير الأطروحة

عضوة

عضوة

عضو

السيد أحمد كاوري

أستاذ في طب الاطفال

السيد ميمون زوهدي

أستاذ في علم الاحياء المجهرية

السيدة مريمة الشادلي

أستاذة في علم الاحياء المجهرية

السيدة سعيدة طلال

أستاذة في الكيمياء الحيوية

السيد ياسين سخوخ

أستاذ في علم الاحياء المجهرية