

Capteurs Électrochimiques pour la Détection des Bactéries Pathogènes

Andreea Cernat

*Discipline de Chimie Analytique
Département Pharmacie I,
Faculté de Pharmacie
Université de Médecine et Pharmacie
«Iuliu Hatieganu»
Cluj-Napoca, Roumanie
ilioaia.andreea@umfcluj.ro*

Mihaela Tertis

*Discipline de Chimie Analytique
Département Pharmacie I,
Faculté de Pharmacie
Université de Médecine et Pharmacie
«Iuliu Hatieganu»
Cluj-Napoca, Roumanie
mihaela.tertis@umfcluj.ro*

Bogdan Feier

*Discipline de Chimie
Analytique Département Pharmacie I,
Faculté de Pharmacie
Université de Médecine et Pharmacie
«Iuliu Hatieganu»
Cluj-Napoca, Roumanie
feier.george@umfcluj.ro*

Cecilia Cristea

*Discipline de Chimie Analytique
Département Pharmacie I,
Faculté de Pharmacie
Université de Médecine et Pharmacie
«Iuliu Hatieganu»
Cluj-Napoca, Roumanie
ccristea@umfcluj.ro*

Résumé — Les infections associées aux soins de santé (IAS) et la résistance aux antimicrobiens (RAM) sont deux problèmes majeurs du système de santé actuel. Il est nécessaire de développer des méthodes alternatives pour la détection rapide et spécifique des souches bactériennes, pour mieux gérer les traitements, assurer les suivis, et réduire la prévalence des IAS et de la RAM. Une alternative aux cultures sur plaque, méthode conventionnelle, est représentée par les capteurs électrochimiques, qui ont une réponse rapide sans prétraitement complexe des échantillons, une grande spécificité et, surtout, un faible coût, ainsi que la possibilité d'être intégrés dans des dispositifs portables. Le principal obstacle est l'analyse des échantillons réels (sérum humain, sang, urine, salive), ce qui limite encore cette approche malgré les applications envisagées. Ce défi spécifique peut être analysé par diverses méthodes, telles que l'intégration d'éléments de bioréconnaissance (anticorps, aptamères), de nanomatériaux, ou par le prétraitement des échantillons, même si ces solutions ne résolvent qu'une partie du problème. Certaines de ces questions peuvent être abordées en intégrant des outils d'intelligence artificielle (IA) : les données électrochimiques peuvent être analysées par des algorithmes d'apprentissage automatique et peuvent donner des informations plus approfondies que les capteurs électrochimiques classiques.

Mots-clés — capteurs électrochimiques, intelligence artificielle, infections associées aux soins de santé, résistance aux antimicrobiens

I. INTRODUCTION

Les IAS sont définies comme des infections survenant après 48 heures suivant l'admission et qui n'étaient ni présentes, ni en incubation lors de l'admission, sauf si le patient avait été récemment hospitalisé, dans une période définie de 1 à 3 jours. [1–3]. Malgré les progrès récents et continus des soins médicaux et, de plus en plus, l'implication des patients, le taux d'IAS reste élevé et constitue un problème majeur pour les systèmes de santé. Les "Centers for Disease Control and Prevention" (CDC) ont estimé qu'en 2015, un jour donné, 1 patient hospitalisé sur 31 aux États-Unis présentait une IAS, résultant 687 000 IAS et 72 000 décès. En Europe, entre 2,5 et 4 millions de cas par an ont été rapportés, selon les sources disponibles [4,5].

La RAM est une menace réelle pour l'humanité et est considérée comme une "pandémie silencieuse". Parmi les agents pathogènes les plus susceptibles se trouvent les super-bactéries : *Escherichia coli* (E. coli), *Staphylococcus aureus* (S. aureus), *Klebsiella pneumoniae* (K. pneumoniae), *Streptococcus pneumoniae* (S. pneumoniae), *Acinetobacter baumannii* (A. baumannii) et *Pseudomonas aeruginosa* (P. aeruginosa), qui sont aussi pour la plupart responsables des IAS [6].

Une étude menée par Marchetti et Rossiter a estimé que les coûts médicaux directs annuels causés par les IAS varient de 34 à 74 milliards de dollars et les coûts sociaux additionnels de 62 à 73 milliards de dollars [7]. Les IAS et la RAM n'impactent pas seulement les systèmes de soins de santé, mais également les patients, leurs familles et leur microenvironnement, déterminant des coûts additionnels liés à ces situations. La pression psychologique est aussi une conséquence importante et qui doit être abordée également.

Le Programme de développement durable des Nations Unies à l'horizon 2030 comprend dix-sept objectifs, adoptés par tous les pays dans le cadre d'un partenariat mondial, visant à réduire la pauvreté (en promouvant des stratégies pour la santé et l'éducation), à réduire les inégalités et à encourager la croissance économique. Le troisième objectif, "Bonne santé et bien-être", vise à réduire la mortalité des enfants de moins de cinq ans, à assurer un traitement efficace contre le VIH, à vacciner les enfants et à garantir une couverture de santé universelle.

Chaque unité de santé devrait disposer d'une équipe de surveillance désignée pour surveiller les patients avec des cultures positives pour différents agents pathogènes. Malheureusement, le travail de revue manuelle est difficile, car il nécessite de collecter toutes les caractéristiques importantes, dépend de l'expertise de l'évaluateur, et peut être biaisé en l'absence d'un protocole standardisé. Ainsi, avec cette approche conventionnelle, il est difficile d'obtenir une vision d'ensemble et aucune perspective réelle globale n'est disponible. Ce problème est encore plus visible dans les pays à faible revenu où les limitations inhérentes ont une influence directe sur la prévalence de IAS. Les hôpitaux qui participent à des essais de surveillance ont de meilleures stratégies de prévention et les taux d'IAS signalés sont plus faibles que dans d'autres unités de santé. L'appareillage pour les laboratoires de microbiologie, essentiel à la détection et à l'évaluation, dépend des ressources de chaque institution, ce qui génère des problèmes d'équité et des rapports hétérogènes [8]. Peut-être que la clé ne réside pas seulement dans un système de rapport homogène, mais dans des techniques intégrées de détection qui offrent la possibilité d'une détection rapide et spécifique des souches bactériennes incriminées dans les IAS et la RAM.

La détection rapide des bactéries par des méthodes alternatives a le potentiel de réduire la RAM et les IAS, avec un impact positif sur le système de santé [7,9]. Les capteurs électrochimiques peuvent fournir une réponse très spécifique et rapide et être facilement intégrés dans des dispositifs de détection rapide tels que

les dispositifs de point d'utilisation (POU) et de point de soin (POS), adaptés aux applications biomédicales [7].

II. DISPOSITIFS DE POINT DE SOIN

Les avantages des tests POS constituent des points clés pour les nouvelles technologies, notamment :

- des méthodes alternatives aux tests de laboratoire clinique;
- la proximité avec le patient ;
- la réduction du délai de traitement des résultats [10].

Les dispositifs POC doivent répondre aux critères ASSURED (Abordable, Spécifique, Sensible, Simple à utiliser, Rapide, Sans équipement et Distribuable). Un des dispositifs POS les plus connus est le glucomètre, qui est utilisé dans la gestion du diabète et a permis de réduire les complications insidieuses [10–13].

Développer des dispositifs POS pour le diagnostic rapide des infections bactériennes est essentiel dans la gestion des IAS et de la RAM, avec des implications à plusieurs niveaux: stratégies de prévention, diagnostics rapides pour permettre une gestion personnalisée des traitements, et suivis pour alléger la pression sur les unités de soins de santé [14]. De nombreux défis doivent être surmontés avant que les dispositifs POS ne deviennent pertinents pour les tests de routine :

- Une validation est nécessaire dans tous les aspects (l'utilisateur final, les protocoles, les performances analytiques, la fabrication, la commercialisation) et est obligatoire pour les études non cliniques, biopharmaceutiques et de pharmacologie clinique. La validation complète d'une nouvelle méthode bioanalytique, l'établissement d'un protocole standard, la documentation de toutes les expériences et la validation des cibles dans la matrice biologique sont des étapes obligatoires. Le protocole de validation comprend l'évaluation des performances analytiques : domaine linéaire, limite de détection/quantification, sélectivité, spécificité, sensibilité, exactitude, précision, récupération et stabilité [15].
- Le multiplexage permet d'enregistrer simultanément plusieurs paramètres avec un dispositif intégré et à un coût plus faible.
- Le transfert de technologie pour la production de masse des dispositifs POS, conçus en laboratoire, est essentiel pour permettre leur utilisation à grande échelle dans le diagnostic clinique [16,17].

III. L'IA DANS LE DEVELOPPEMENT DE CAPTEURS ELECTROCHIMIQUES

Les biocapteurs représentent un outil de diagnostic et de surveillance qui peut être facilement implanté à l'échelle mondiale. Le système de santé repose sur trois catégories distinctes de biocapteurs :

- Les biocapteurs pour les évaluations *in vitro* dans des échantillons réels (sang, sérum, urine, salive, sueur, larmes) ;
- Les biocapteurs pour la surveillance continue ;
- Les biocapteurs portables pour des dispositifs décentralisés pouvant être utilisés dans beaucoup de situations.

La conception des plateformes électrochimiques intégrant des algorithmes d'IA est classifiée par Sumitha *et al.* comme la cinquième génération de capteurs électrochimiques, tandis que la quatrième génération intègre des nanomatériaux pour améliorer les performances analytiques [18].

Lors de la session du Forum économique mondial consacrée à la santé et aux soins de santé, intitulée "Comment la révolution de l'IA et de la technologie quantique transformera la découverte de médicaments et le diagnostic médical", l'impact de l'IA a été mis en avant au-delà de la découverte de médicaments, touchant plusieurs stades: (i) développement de capteurs pour les dispositifs POS

utilisés dans des lieux reculés ou en situation de crise, (ii) amélioration des capacités des systèmes de santé (chaîne d'approvisionnement, logistique, menaces de santé publique), et (iii) protection de la propriété intellectuelle et des données de santé. Les outils d'IA sont attrayants, mais ils présentent un risque de créer une illusion de compréhension, ce qui freine l'innovation scientifique et peut augmenter les erreurs; ces impacts nécessitent donc une évaluation approfondie [19,20].

Cependant, le mirage d'une connaissance approfondie reste un objectif intouchable dans les applications des capteurs électrochimiques assistés par l'IA. Il reste difficile d'élaborer des algorithmes adaptés aux petits ensembles de données avec des processus décisionnels transparents (white-box) dans ce domaine hétérogène. La « FAIRification » des données (principes FAIR : Facile à trouver, Accessible, Interopérable, Réutilisable) et la création d'ontologies communes sont des points clés dans un domaine où le respect des droits de propriété intellectuelle est crucial [21].

IV. CONCLUSIONS

Le développement de capteurs électrochimiques pour la détection de bactéries est envisagé comme un outil clé dans la lutte contre la RAM et IAS. Ces capteurs pourraient être intégrés dans la pratique clinique une fois résolus les problèmes liés à l'analyse en matrices réelles. Les bénéfices pour le système de santé sont nombreux, notamment grâce à leurs caractéristiques telles qu'une haute spécificité, une réponse rapide, un faible coût, la possibilité d'être décentralisés et intégrés dans des dispositifs portables. La transition vers des analyses *in situ* ou *in vivo* dépend de la validation de la technologie développée en laboratoire. Des autres stratégies pour l'élaboration de capteurs électrochimiques assistés par IA, intégrant des connaissances de l'électrochimie et de l'informatique, vont établir de nouveaux réseaux de collaboration et diffuser les informations sur les ressources existantes.

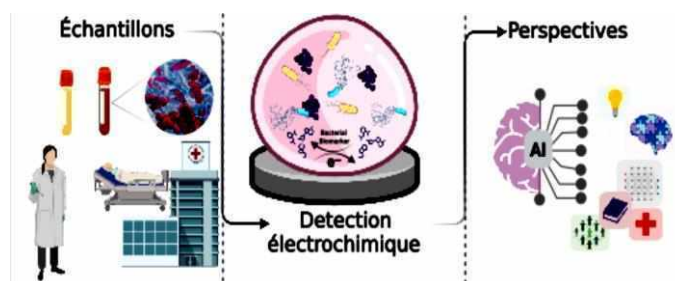


Figure 1 : Utilisations et perspectives des capteurs électrochimiques

REMERCIEMENTS

Ce travail a été soutenu par le Ministère roumain de l'Éducation et de la Recherche, CNCS-UEFISCDI, projet numéro PN-III-P1-1.1-TE-2021-0846, dans le cadre du PNCDI III. TE 89/23.05.2022.

RÉFÉRENCES

- [1] A. Unahalekhaka, Epidemiology of Healthcare-Associated Infections, international federation of infection control, 3rd edition, 2016.
- [2] Types of Healthcare-associated Infections | HAI | CDC, (n.d.). <https://www.cdc.gov/hai/infectiontypes.html> (accessed November 14, 2022).
- [3] S. Stewart, C. Robertson, J. Pan, S. Kennedy, S. Dancer, L. Haahr, S. Manoukian, H. Mason, K. Kavanagh, B. Cook, J. Reilly, Epidemiology of healthcare-associated infection reported from a hospital-wide incidence study: considerations for infection prevention and control planning, *Journal of Hospital Infection* 114 (2021) 10–22. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2021.03.031>.
- [4] M. McGuckin, J.A. Storr, J. Govednik, Patient awareness of healthcare-associated infection risk and prevention: Has there been a change in 3 decades

- (1989-2019)?, *Am J Infect Control* 49 (2021) 1448–1449. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2021.05.009>.
- [5] R.G. Bentvelsen, E. Holten, N.H. Chavannes, K.E. Veldkamp, eHealth for the prevention of healthcare-associated infections: a scoping review, *Journal of Hospital Infection* 113 (2021) 96–103. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2021.04.029>.
- [6] C.J. Murray, K.S. Ikuta, F. Sharara, *et al.*, Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis, *The Lancet* 399 (2022) 629–655. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)02724-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)02724-0).
- [7] A. Canciu, A. Cernat, M. Tertis, F. Graur, C. Cristea, Tackling the issue of healthcare associated infections through point-of-care devices, *TrAC - Trends in Analytical Chemistry* 161 (2023) 116983. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2023.116983>.
- [8] V.D. Rosenthal, W. Duszynska, B.E. Ider, *et al.*, International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) report, data summary of 45 countries for 2013-2018, Adult and Pediatric Units, Device-associated Module, *Am J Infect Control* 49 (2021) 1267–1274. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2021.04.077>.
- [9] U. Nations, Sustainable Development Goals: 17 Goals to Transform our World | United Nations, (n.d.). <https://www.un.org/en/exhibits/page/sdgs-17-goals-transform-world> (accessed November 1, 2024).
- [10] P. Nath, A. Kabir, S.K. Doust, Z.J. Kreais, A. Ray, Detection of bacterial and viral pathogens using photonic point-of-care devices, *Diagnostics* 10 (2020) 1–24. <https://doi.org/10.3390/diagnostics10100841>.
- [11] J.R. Mejia-Salazar, K.R. Cruz, E.M.M. Väsques, O.N. de Oliveira, Microfluidic point-of-care devices: New trends and future prospects for ehealth diagnostics, *Sensors (Switzerland)* 20 (2020) 1–19. <https://doi.org/10.3390/s20071951>.
- [12] A. Gopal, L. Yan, S. Kashif, T. Munshi, V.A.L. Roy, N.H. Voelcker, X. Chen, Biosensors and Point-of-Care Devices for Bacterial Detection: Rapid Diagnostics Informing Antibiotic Therapy, *Adv Healthc Mater* 11 (2022) 2101546. <https://doi.org/10.1002/ADHM.202101546>.
- [13] J. Yang, K. Wang, H. Xu, W. Yan, Q. Jin, D. Cui, Detection platforms for point-of-care testing based on colorimetric, luminescent and magnetic assays: A review, (2019). <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2019.04.054>.
- [14] T. Kärki, D. Plachouras, A. Cassini, C. Suetens, Burden of healthcare-associated infections in European acute care hospitals, *Wiener Medizinische Wochenschrift* 169 (2019) 3–5. <https://doi.org/10.1007/s10354-018-0679-2>.
- [15] HHS, FDA, CDER, CVM, Bioanalytical Method Validation Guidance for Industry Biopharmaceutics Bioanalytical Method Validation Guidance for Industry, 2018. <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm#and/orhttp://www.fda.gov/AnimalVeterinary/GuidanceComplianceEnforcement/GuidanceforIndustry/default.htm>.
- [16] J.C. Brooks, C.R. Mace, Scalable Methods for Device Patterning as an Outstanding Challenge in Translating Paper-Based Microfluidics from the Academic Benchtop to the Point-of-Care, *J Anal Test* 3 (2019) 50–60. <https://doi.org/10.1007/s41664-019-00093-0>.
- [17] T. Nguyen, V.A. Chidambara, S.Z. Andreasen, M. Golabi, V.N. Huynh, Q.T. Linh, D.D. Bang, A. Wolff, Point-of-care devices for pathogen detections: The three most important factors to realise towards commercialization, *TrAC - Trends in Analytical Chemistry* 131 (2020). <https://doi.org/10.1016/j.trac.2020.116004>.
- [18] M.S. Sumitha, T.S. Xavier, Recent advances in electrochemical biosensors – A brief review, *Hybrid Advances* 2 (2023) 100023. <https://doi.org/10.1016/J.HYBADV.2023.100023>.
- [19] L. Messeri, M.J. Crockett, Artificial intelligence and illusions of understanding in scientific research, *Nature* 2024 627:8002 627 (2024) 49–58. <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07146-0>.
- [20] A. Alvarez, A. Caliskan, M.J. Crockett, S.S. Ho, L. Messeri, J. West, Science communication with generative AI, *Nature Human Behaviour* 2024 (2024) 1–3. <https://doi.org/10.1038/s41562-024-01846-3>.
- [21] A. Cernat, A. Groza, M. Tertis, B. Feier, O. Hosu-Stancioiu, C. Cristea, Where artificial intelligence stands in the development of electrochemical sensors for healthcare applications-A review, *TrAC - Trends in Analytical Chemistry* 181 (2024). <https://doi.org/10.1016/j.trac.2024.117999>.