

**THESE
POUR LE DIPLÔME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 19/01/23
Par HUYGHE Julien**

**L'intelligence artificielle, l'avenir de la
pharmacie ?**


Membres du jury :

Président : LEMDANI Mohamed, Professeur des Universités à Lille

Directeur, conseiller de thèse : HAMONIER Julien, Maître de conférences des Universités à Lille

Assesseur(s) :

- STANDAERT Annie, Maître de Conférences des Universités à Lille
- DECAUDIN Bertrand, Professeur des Universités – Praticien Hospitalier à Lille
- COUTURIER Christophe, Médecin chargé de mission au Pôle Territorial Nord à la Direction de l'Offre de Soins de l'Agence Régionale de Santé Hauts-de-France.

	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2021-2022	Version 2.0 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 1/9

REDACTION	VERIFICATION	APPROBATION
Audrey Hennebelle Assistante de direction	Cyrille Porta Responsable des Services	Delphine Allorge Doyen

Université de Lille

Président
Premier Vice-président
Vice-présidente Formation
Vice-président Recherche
Vice-présidente Réseaux internationaux et européens
Vice-président Ressources humaines
Directrice Générale des Services

Régis BORDET
Etienne PEYRAT
Christel BEAUCOURT
Olivier COLOT
Kathleen O'CONNOR
Jérôme FONCEL
Marie-Dominique SAVINA

UFR3S

Doyen
Premier Vice-Doyen
Vice-Doyen Recherche
Vice-Doyen Finances et Patrimoine
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires
Vice-Doyen RH, SI et Qualité
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie
Vice-Doyen Territoires-Partenariats
Vice-Doyenne Vie de Campus
Vice-Doyen International et Communication
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX
Guillaume PENEL
Éric BOULANGER
Damien CUNY
Sébastien D'HARANCY
Hervé HUBERT
Caroline LANIER
Thomas MORGENROTH
Claire PINÇON
Vincent SOBANSKI
Dorian QUINZAIN

Faculté de Pharmacie

Doyen
Premier Assesseur et Assesseur en charge des études
Assesseur aux Ressources et Personnels
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement
Assesseur à la Vie de la Faculté

Delphine ALLORGE
Benjamin BERTIN
Stéphanie DELBAERE
Anne GARAT
Emmanuelle LIPKA

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques	87
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85

Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bioinorganique	85
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques	87
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie	86
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BLONDIAUX	Nicolas	Bactériologie - Virologie	82
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82

Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique	85
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie	87
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	85
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie	87
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85

M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie	87
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85

M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
------	-----	--------	------------------------	-------------

Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques	85

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	GEORGE	Fanny	Bactériologie - Virologie / Immunologie	87
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	RUEZ	Richard	Hématologie	87
M.	SAIED	Tarak	Biophysique - RMN	85
M.	SIEROCKI	Pierre	Chimie bioinorganique	85

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière

Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

REMERCIEMENTS :

À mon jury de thèse,

Directeur de thèse, **docteur Julien Hamonier**, pour son intérêt et son soutien ainsi que sa grande disponibilité et ses conseils durant la rédaction de ma thèse.

Président de thèse, **docteur Mohamed Lemdani** d'avoir accepté de présider ce jury.

Docteur Annie Standaert, pour avoir coordonné et suivi la filière officine. Merci d'avoir accepté de faire partie du jury.

Docteur Bertrand Decaudin, pour votre investissement auprès de cette faculté et de me faire le privilège d'être présent parmi les membres du jury.

Docteur Christophe Couturier, pour m'avoir aidé à trouver l'idée du sujet et me faire l'honneur de faire partie du jury.

À ma famille,

Mes parents, pour m'avoir soutenu durant toutes ces années d'études et pour m'avoir permis de les réussir dans de si bonnes conditions. Merci de votre confiance, de vos conseils, de votre soutien, de votre patience et de tout l'amour que vous m'apportez. Vous avez toujours été là pour moi, vous l'êtes encore et je sais que vous le serez jusqu'à la fin. Merci du plus profond de mon cœur d'être les parents que vous êtes.

Mathieu, mon grand frère, pour la bienveillance que tu as toujours eue pour moi et pour toute l'aide que tu m'apportes, notamment pour les DM de maths ! Merci pour ces innombrables parties de tennis de table et de Playstation qu'on a pu partager. Enfin, je souhaiterais, particulièrement te remercier d'avoir pris de ton temps pour la réalisation de cette tâche fastidieuse qu'est la relecture et la correction d'une thèse.

Thomas, mon frère jumeau, pour tous ces nombreux moments qu'on a partagés ensemble depuis notre naissance. Je me sens chanceux d'avoir la relation qu'on a et cette complicité qui ne cesse de grandir avec le temps. Même si pour beaucoup, ça semble être une évidence, merci de m'avoir choisi comme témoin à ton mariage, cela représente énormément pour moi.

Quentin, mon petit frère, pour la confiance que tu as envers moi. Je me souviens de toutes ces heures passées ensemble à regarder nos films et séries, merci pour ces

moments de partage. Je suis fier de la personne que tu es et saches que tu pourras toujours compter sur moi. A ton tour maintenant de terminer brillamment tes études.

Mes grands-parents, pour avoir toujours été présents, votre amour, votre gentillesse et toutes ces réunions de famille.

Noémie, ma fiancée, merci de ton soutien et de ton écoute durant cette longue période qu'est l'exercice de thèse. Merci d'avoir consacré ton peu de temps libre que tu avais, à la relecture de la thèse. Merci de tout l'amour que tu me donnes. Merci de faire rayonner ma vie, je t'aime.

À mes amis,

Kenza (ma meilleure amie), **Amélie** (ma binôme de cœur), **Hortense** (ma superbe binôme officinale), **Hugo, Elise, Louise et tous les autres**. Merci pour ces années d'études passées, mais aussi pour nos moments de détente, passés en votre compagnie. J'espère que cette amitié créée ne cessera jamais.

A tous mes amis, ceux que je connais depuis longtemps ou ceux qui m'entourent depuis peu. Merci d'être présents dans ma vie.

Aux pharmacies Liefoghe, Prêmesques et leurs équipes pour m'avoir si gentiment accueilli pendant les stages ainsi que l'été et pour tout ce que vous m'avez appris.

A l'équipe de la pharmacie de la Choque, Mme Leroy-Wiart, Noémie, Louise et Virginie. Merci pour votre gentillesse et votre bonne humeur. Merci de la confiance que vous m'accordez. C'est un réel plaisir de travailler avec vous !

Enfin, merci à tous ceux qui sont présents aujourd'hui pour partager ce moment ensemble.

Table des matières

LISTE DES ABREVIATIONS	15
LISTE DES FIGURES.....	16
LISTE DES TABLEAUX.....	18
INTRODUCTION.....	19
PARTIE 1 : L'INTELLIGENCE ARTIFICIELLE ET SON HISTOIRE	21
I. Qu'est-ce que l'Intelligence Artificielle et le Big Data ?.....	21
A. L'impossible définition de l'intelligence artificielle	21
1 Définition de John McCarthy	21
2 Définition "essentialiste" de l'intelligence artificielle.....	21
3 Définition "analytique" de l'intelligence artificielle	22
B. Les différentes classes de l'Intelligence Artificielle	22
C. Les données, la ressource essentielle de l'IA	23
II. L'histoire de l'intelligence artificielle.....	24
A. Naissance de l'IA dans le sillage de la cybernétique	26
B. Première forme d'intelligence artificielle avec la naissance des réseaux de neurones au sein de la cybernétique.....	28
C. Les années 50, grand espoir de l'intelligence artificielle	31
D. Période sombre de l'intelligence artificielle	34
E. Les années 80, la renaissance de l'intelligence artificielle	34
F. L'expansion de l'Intelligence artificielle	38
PARTIE 2 : LES GEANTS DU WEB ET LES TECHNIQUES DE L'INTELLIGENCE ARTIFICIELLE.....	40
I. Les géants du Web, acteurs de l'Intelligence Artificielle.....	40
A. Google Health	40
B. Apple	41
C. Meta (Facebook).....	43
D. Amazon.....	44
E. Microsoft.....	45
II. Les principales techniques de l'intelligence artificielle.....	46
A. Les systèmes experts	46
B. La logique floue	47
C. Les algorithmes de Deep Learning = les réseaux de neurones.....	49
1 Réseaux de neurones à propagation avant (feedforward).....	49
2 Réseaux de neurones récurrents.....	50
3 Réseaux de neurones convolutifs	50
D. Exemple d'algorithmes de Machine Learning	51
1 Arbre de décision	52
2 Forêts aléatoires (Random Forest)	53
3 Algorithmes évolutionnistes : algorithmes génétiques	53

PARTIE 3 : APPLICATIONS DE L'INTELLIGENCE ARTIFICIELLE DANS LE DOMAINE DE LA SANTÉ	55
I. L'intelligence artificielle en pharmacie.....	55
A. Intelligence artificielle conversationnelle	55
1 Assistance vocale = Callbot	55
2 Agent conversationnel = Chatbot.....	57
B. Vidéosurveillance pour pharmacie	57
C. La robotique en pharmacie	59
1 L'apport de l'IA sur la performance des robots articulés	59
2 Fonctionnement d'un robot en pharmacie.....	60
3 Extension des disponibilités grâce aux robots	61
4 Avantages	62
II. L'intelligence artificielle dans la prise en charge de patients atteints de diabète de type 1	64
A. L'impact du diabète dans le monde	64
B. Définition et physiopathologie du Diabète de type 1	66
C. Traitement de prise en charge d'un diabétique de type 1	68
D. L'évolution du traitement par insuline	71
1 Insuline.....	71
2 Mode d'administration	75
I. Seringue à insuline	75
II. Stylo à insuline.....	76
II.a. Stylos de première génération.....	77
II.b. Stylos de deuxième génération ou "stylos intelligents"	78
III. Pompe à Insuline	79
III.a. Histoire.....	79
III.b. Fonctionnement d'une pompe à insuline	84
E. L'évolution de l'autosurveillance glycémique	84
1 Avantages et inconvénients des systèmes de mesure de glucose en continu (CGM)	86
I. Exemple du système flash par scan du capteur : FreeStyle Libre 1 et 2.....	86
II. Exemple d'un dispositif indépendant transmettant des données en continu : DEXCOM G4-G5-G6	87
F. L'Intelligence artificielle au service du diabète de type 1 : Pancréas artificiel	89
1 Pancréas artificiel hybride (PAH)= Boucle non totalement fermée	90
I. Principes du pancréas artificiel hybride	91
II. Le système Diabeloop : DBLG1	92
II.a. Principes de fonctionnement	92
II.b. Le Logiciel DBLG1	93
II.c. Avantage du système DBLG1 par rapport aux pompes à insuline conventionnelle	96
II.d. Les modalités de prise en charge et de prescription de DBLG1 Diabeloop	97
II.e. Actes et prestations associées	97
III. Avantages du système à boucle semi-fermée chez le patient.....	99
2 Pancréas Artificiel Autonome (PAA) : boucle totalement fermée.....	99
I. Résultats du premier essai clinique d'un pancréas artificiel autonome (iLet)	99
II. Résultats du deuxième essai clinique d'un pancréas artificiel autonome (iLet).....	102
III. Avantages du pancréas artificiel autonome	103
3 Nouveaux algorithmes d'intelligence artificielle dans la conception de futurs pancréas artificiels plus performants.....	104
I. Algorithme de contrôle Système neuro-flou.....	104
I.a. Modèle Système d'Inférence Neuro-Flou Adaptatif (ANFIS)	104

I.b. Etude comparative	105
PARTIE 4 : CONCLUSION.....	110
Annexe 1 :	111
Annexe 2	113
Annexe 3 :	114
Annexe 4 :	116
Bibliographie :	119

LISTE DES ABREVIATIONS

- ADN : Acide DésoxyriboNucléique
- ADNr : Acide DésoxyriboNucléique recombinant
- AG : Algorithmes Génétiques
- ANFIS : Système d'Inférence Neuro-Flou Adaptatif
- ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
- BF : Boucle Fermée
- CGM : Continuous Glucose Monitoring (mesure du glucose en continu)
- CNEDiMTS : Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé
- CNN : Convolutional Neural Networks (réseaux de neurones convolutifs)
- DGS : Direction Générale de la Santé
- DMLA : Dégénérescence Maculaire Liée à l'Âge
- DT1 : Diabète de Type 1
- FDA : Food and Drug Administration
- HAS : Haute Autorité de Santé
- HbA1C : Hémoglobine Glyquée
- IA : Intelligence Artificielle
- IV : Intra Veineuse
- JDRF : Juvenile Diabetes Research Foundation
- LPPR : Liste de Produits et Prestations Remboursables
- MIT : Massachusetts Institute of Technology
- MPC : Modèle de Contrôle Prédicatif
- NLP : Natural Language Processing (traitement du langage naturel)
- OMS : Organisation Mondiale de la Santé
- PA : Pancréas Artificiel
- PAA : Pancréas Artificiel Autonome
- PAH : Pancréas Artificiel Hybride
- RNN : Réseaux de Neurones Récurrents
- SC : Sous Cutanée

LISTE DES FIGURES

<i>Figure 1. Représentation simplifiée du fonctionnement de la machine de Turing [10]</i>	25
<i>Figure 2. Modélisation de la théorie de la communication [14]</i>	27
<i>Figure 3. Schéma d'un neurone biologique [15]</i>	28
<i>Figure 4. Formalisation mathématique d'un neurone formel simple [16]</i>	29
<i>Figure 5. Schéma du modèle de Von Neumann [19]</i>	31
<i>Figure 6. Organisation d'un perceptron [21]</i>	32
<i>Figure 7. Modèle Hopfield [26]</i>	35
<i>Figure 8. Réseau de neurones à propagation avant [27]</i>	36
<i>Figure 9. Fonctionnement d'un système expert [41]</i>	47
<i>Figure 10. Schéma d'un régulateur flou proposé par E.Mamdani [42]</i>	48
<i>Figure 11. Modèle d'un perceptron monocouche (gauche) et d'un perceptron multicouches (droite)</i>	49
<i>Figure 12. Architecture d'un réseau de neurones récurrents [16]</i>	50
<i>Figure 13. Exemples de modèles de CNN [45]</i>	51
<i>Figure 14. Exemple d'un arbre de décision : un ensemble d'individus décrit par plusieurs variables (toux, fièvre, poids, douleurs). (Si douleurs= "gorge" ET fièvre= "oui" ALORS décision= "rhume") [47]</i>	52
<i>Figure 15. Principe de fonctionnement d'un algorithme génétique [48]</i>	53
<i>Figure 16. Image d'une vidéosurveillance dotée d'IA [53]</i>	58
<i>Figure 17. Photo d'un robot BD Rowa Vmax 160 avec son chargeur automatique (à gauche) [57]</i>	61
<i>Figure 18. Photo interne d'un robot Pharmathek SINTESI avec ses étagères et ses manipulateurs (bras multi-picking EUCLID3D) [58]</i>	61
<i>Figure 19. Représentation de l'organisation d'un robot dans une pharmacie et des disponibilités qu'il présente [59]</i>	62
<i>Figure 20. Schéma des différents effets d'une carence en insuline [63]</i>	67
<i>Figure 21. Les complications chroniques du diabète d'après l'OMS aide mémoire N°138-Avril 2008</i>	68
<i>Figure 22. Arbre décisionnel de la prise en charge du diabète de type 1 [64]</i>	69
<i>Figure 22. Schématisation de l'évolution conjointe de l'autosurveillance glycémique et du traitement par insuline</i>	71
<i>Figure 23. Principaux événements marquants l'évolution des dispositifs d'administration d'insuline [71]</i>	75
<i>Figure 24. Photo du premier stylo à insuline NovoPen® [72]</i>	76
<i>Figure 25 : NovoPen Echo® [73]</i>	79
<i>Figure 26. Photo de Arnold Kadish et de son prototype de pompe à insuline [74]</i>	80
<i>Figure 27. Schéma du cathéter à double lumière [76]</i>	80
<i>Figure 29. Photo de l'Auto Syringe de Dean Kamen [78]</i>	81
<i>Figure 30. Photo de la pompe MiniMed 502 [80]</i>	82
<i>Figure 31. Photo du MiniMed 2007D [82]</i>	83
<i>Figure 32. Image montrant l'implantation de la pompe MiniMed 2007D</i>	83
<i>Figure 33. Schéma d'une pompe à insuline [84]</i>	84
<i>Figure 34. Schémas du fonctionnement d'un capteur pour l'estimation glycémique [85]</i>	86
<i>Figure 35. Les six étapes pour la réalisation du pancréas artificiel [86]</i>	90
<i>Figure 36. Concept simplifié du pancréas artificiel : [87]</i>	91
<i>Figure 37. Schéma illustrant les deux types de systèmes disponibles d'insulinothérapie automatisée : algorithme intégré directement dans la pompe (A) ou dans un smartphone (B) [89]</i>	91
<i>Figure 38. Photo du système DBLG1 [91]</i>	93
<i>Figure 39. Principales caractéristiques de l'algorithme DBLG1 [94]</i>	94
<i>Figure 40. Schéma du modèle de Hovorka [95]</i>	95
<i>Figure 41. Principe du système neuro-flou [105]</i>	104
<i>Figure 42. Structure ANFIS et les différentes couches du système [105]</i>	105

<i>Figure 43. Graphiques représentant le niveau de concentration de glucose en mg/dL pour chaque patient.</i>	
<i>[105]</i>	106
<i>Figure 44. Graphique de la concentration d'insuline requise en mU/min par les contrôleurs pour chaque patient [105]</i>	108

LISTE DES TABLEAUX

<i>Tableau 1. Augmentation du rendement de la pharmacie avec robot [60]</i>	63
<i>Tableau 2. Résumé des différents types d'insuline commercialisés</i>	74
<i>Tableau 3. Chronologie de l'évolution des stylos de premières générations d'insuline</i>	77
<i>Figure 28. Photo de la pompe Biostator [74]</i>	81
<i>Tableau 4. Avantages et inconvénients des FreeStyle 1 et 2</i>	87
<i>Tableau 5. Avantages et inconvénients des DEXCOM G4-G5-G6</i>	88
<i>Tableau 6. Description du capteur et transmetteur de DEXCOM G6 [92]</i>	93
<i>Tableau 7. Résultats opérationnels de iLet [102]</i>	100
<i>Tableau 8. Résultats glycémiques de iLet [102]</i>	101
<i>Tableau 9. Impact de iLet sur la qualité de vie des patients [102]</i>	101
<i>Tableau 10 : Analyse quantitative des contrôleurs [105]</i>	107

INTRODUCTION

Le métier de pharmacien d'officine connaît une grande évolution depuis quelques années. Le pharmacien a montré au fil des années, et plus particulièrement durant cette pandémie, ses compétences, son efficacité, sa disponibilité, son accessibilité et sa capacité d'adaptation afin de répondre aux besoins de la population. Les pouvoirs publics, conscients que le pharmacien d'officine exerce un rôle essentiel dans le système de santé, leur ont ainsi confié de nouvelles missions.

L'ensemble de ces nouvelles missions valorise davantage le métier de pharmacien d'officine. Cependant, il est impossible de réaliser l'ensemble de ces missions sans délaisser d'autres tâches quotidiennes, telles que la gestion de l'officine, les livraisons au domicile des patients ou encore notre disponibilité au comptoir. La délégation de ces tâches pourrait avoir des conséquences néfastes sur l'avenir de notre profession.

Il se pourrait que, par manque de temps accordé aux patients au comptoir, ces derniers se sentent délaissés. Ainsi, les officines perdraient leurs avantages relationnels. De plus, il faut tenir compte des conséquences psychologiques que pourrait avoir ce surplus de missions sur l'équipe officinale. En effet, cela pourrait engendrer une augmentation du stress, de la fatigue et ainsi augmenter les risques de burn-out. Ainsi il est important de développer des initiatives innovantes afin de soulager l'équipe officinale des tâches fastidieuses et de conserver ce que représente la pharmacie : un lieu d'échange, de conseil, de prévention et de santé de proximité.

Il faut prendre conscience que l'on connaît aujourd'hui une vraie évolution dans le domaine de la santé. Nous sommes entrés dans une nouvelle ère, celle du numérique et de la digitalisation et le secteur de la santé n'échappe pas à la règle.

Suite à la pandémie de la Covid-19, le gouvernement a pris conscience qu'il faut préserver les soignants et tous ceux qui organisent les soins à l'hôpital, comme en ville car sans eux le secteur de la santé s'écroule.

C'est dans cette perspective que le gouvernement a présenté le plan "innovation santé 2030" le 29 juin 2021. Peu de temps après la présentation de ce plan, le 18 octobre 2021, le gouvernement présente une stratégie d'accélération appelée "santé numérique". Les actions portées par cette stratégie visent à favoriser l'émergence de solutions innovantes à la fois pour aider les professionnels de santé dans leur exercice mais aussi les patients dans le contrôle et le suivi de leur santé. [1] Parmi les différentes technologies innovantes, on retrouve l'Intelligence Artificielle (IA) qui offre des avantages significatifs.

En officine, depuis quelques décennies, une grande quantité de données est récoltée grâce à l'ensemble des informations que l'on trouve dans les dossiers pharmaceutiques des patients. Ces bases de données représentent une réelle occasion de développer des modèles d'apprentissage automatique afin de prédire des éléments utiles à la pratique pharmaceutique.

Puisqu'il s'agit d'un sujet d'actualité en émergence et que l'IA représente une opportunité en pharmacie, nous nous sommes intéressés à l'utilisation de l'IA dans la pratique officinale.

Ainsi, au cours de cette thèse d'exercice, nous allons dans un premier temps définir et tracer l'histoire de l'IA. Dans un deuxième temps, nous allons mettre en évidence les grands acteurs qui dominent le secteur de l'IA, ainsi que les principales techniques qui sont utilisées. Enfin nous finirons par présenter différentes applications de l'IA dans le domaine de la santé avec, d'abord, des exemples d'outils d'automatisation qui font intervenir l'IA et qui sont, ou qui pourraient être, utilisés en officine et ensuite des dispositifs médicaux intégrant l'IA qui sont destinés aux patients atteints de diabète de type 1.

La rédaction de cette thèse s'est terminée le 3 septembre 2022 et ne couvre pas les nouvelles dispositions apparues après cette date.

PARTIE 1 : L'INTELLIGENCE ARTIFICIELLE ET SON HISTOIRE

I. Qu'est-ce que l'Intelligence Artificielle et le Big Data ?

A. L'impossible définition de l'intelligence artificielle

La définition de l'intelligence artificielle continue à faire débat de nos jours. Cela s'explique par le fait que la science n'a jamais été en mesure de forger une définition standardisée et mondialement acceptée de tous.

Afin de bien comprendre le terme "Intelligence Artificielle", nous allons explorer plusieurs points de vues pour le définir.

1 Définition de John McCarthy

Le terme scientifique "Intelligence artificielle" a été inventé par John McCarthy (Université de Princeton), lors de la "Conférence de Dartmouth" en 1956. [2] Durant cette conférence, il a défini l'IA comme *"La construction de programmes informatiques qui s'adonnent à des tâches qui sont, pour l'instant, accomplies de façon plus satisfaisante par des êtres humains car elles demandent des processus mentaux de haut niveau tels que : l'apprentissage perceptuel, l'organisation de la mémoire et le raisonnement critique."*[3]

Autrement dit, le terme "Intelligence Artificielle", recouvre des machines capables d'imiter, d'étendre et/ou d'augmenter l'intelligence humaine en simulant certains traits de l'intelligence humaine : raisonnement, apprentissage et organisation.

Du fait d'absence d'une définition standardisée et acceptée de tous, il existe de nombreuses autres définitions de l'intelligence artificielle.

2 Définition "essentialiste" de l'intelligence artificielle

Un grand groupe de définitions pourrait être qualifié d'essentialiste c'est-à-dire qui cherche à définir l'objectif final qu'un système doit démontrer pour entrer dans cette catégorie d'IA. Pour exemple, les chercheurs Stuart Russell (Université de Stanford) et Peter Norvig (Université de Brown) ont catégorisé l'IA de quatre manières :

- agir comme des humains,
- penser comme des humains,

- agir rationnellement,
- penser rationnellement.

La principale préoccupation est donc de savoir si l'intelligence artificielle est une question de processus humains (penser ou agir comme un humain) ou de processus rationnels (penser ou agir rationnellement)¹. En d'autres termes, la question est de savoir si l'intelligence et la simulation de l'intelligence sont finalement la même chose. [4]

3 Définition "analytique" de l'intelligence artificielle

A côté de ce groupe, et souvent de manière complémentaire, nous avons le groupe de définitions qu'on pourrait qualifier d' « analytiques », c'est-à-dire qu'il s'agit de définitions qui vont établir les capacités requises pour créer l'intelligence artificielle. [4]

Par exemple : l'IA est un outil informatique qui repose sur des algorithmes, c'est-à-dire, *"une suite d'opérations ordonnées, bien définies, exécutables sur un ordinateur actuel"* selon Jean Louis Laurière (Pionner Français de l'IA). Les algorithmes vont traiter les données initiales et vont aboutir à des résultats en suivant différentes étapes qui requièrent des calculs, des opérations, des comparaisons.

Comme nous avons pu le voir, il existe plusieurs points de vue pour définir l'intelligence artificielle mais finalement chaque définition se regroupe et se complète. Ainsi, afin de simplifier les choses, il faut retenir que **l'IA cherche à simuler l'intelligence humaine à l'aide d'outils informatiques performants. Ces outils utilisent des algorithmes qui vont traiter des données afin d'obtenir des résultats en lien, ou non, aux objectifs des humains.**

Une classification a été établie afin de faciliter la compréhension et de distinguer différentes manières d'exploiter cette intelligence artificielle.

B. Les différentes classes de l'Intelligence Artificielle

Nous pouvons ainsi différencier une intelligence artificielle simple (faible) d'une intelligence artificielle générale (forte) :

- **L'IA faible** a pour objectif de reproduire et d'amplifier les capacités cognitives et de raisonnement de l'être humain. Elle fonctionne en ayant la capacité de capter des informations, les stocker, les traiter et utiliser le résultat de ces

¹ *La distinction entre le processus humain et le processus rationnel est le résultat. En effet, le premier fait appel à l'instinct, l'intuition et à d'autres variables tandis que le suivant accomplit toujours ce qu'il convient d'accomplir en suivant le texte à la lettre, considérant que ce texte est correct.*

traitements pour éventuellement déclencher une action. [5] C'est cette intelligence artificielle que l'on utilise aujourd'hui et qui est de plus en plus présente dans de nombreux domaines, y compris dans les pharmacies.

- L'**IA forte** fait, à l'heure actuelle, référence à la science-fiction puisqu'elle cherche à reproduire un esprit, voire une conscience.

Dans les définitions dites « analytiques » de l'IA, on a parlé d'algorithmes qui traitent des données. Plusieurs questions subsistent :

- Quel est le rôle de ces données ?
- Où trouve-t-on ces données ?
- Quelle quantité de données est nécessaire ?

C. Les données, la ressource essentielle de l'IA

Aujourd'hui, grâce à des technologies de plus en plus performantes, nous avons accès à des quantités importantes de données. Il faut savoir qu'en 1992, uniquement 100 gigaoctets (Go) étaient créés par jour. Aujourd'hui, 50 000 Go seraient créés par seconde, ce qui représente $4,32 \cdot 10^{18}$ d'octets par jour. [6]

L'expression "Big Data" est apparue en 1997. Elle fait référence à un ensemble très volumineux de données que les logiciels informatiques ne peuvent pas traiter même en utilisant des capacités de stockage supplémentaires ou en utilisant une plus grande puissance de traitement.

A la notion de Big Data on attache trois caractéristiques, dites les "3 V" : le Volume, la Variété (textes, images, sons, etc.) et la Vitesse. [7]

Aujourd'hui, les sources de données sont multiples :

- "**Rowd sourcing**" (= **approvisionnement en ligne**). En effet, nous fournissons diverses informations aux moteurs de recherches, aux réseaux sociaux, aux achats en ligne, aux objets connectés (smartphones, montres), aux véhicules autonomes, aux agents conversationnels, à divers logiciels etc. [7]
- **Informations recueillies auprès de personnes humaines**. Par exemple, lorsqu'on rencontre un professionnel de santé, il recueille un certain nombre d'informations qu'il va ensuite entrer dans une base de données.
- **Les capteurs** tels que les logiciels de reconnaissance faciale, capables de collecter des données physiques mais aussi les capteurs d'odeurs, de températures etc.

Depuis l'arrivée d'Internet, les capacités de stockage numérique ont fortement évolué afin de faire face aux flux de plus en plus importants de données. Elles sont recueillies par des serveurs appelés Datacenters (ou centres de données). Elles sont ensuite analysées afin d'en extraire des connaissances et de proposer divers

services. L'analyse de ces données est faite par des machines spécifiques adaptées à l'exécution de calculs intensifs. Les services proposés sont aujourd'hui possibles grâce à des méthodes statistiques et des méthodes d'apprentissage automatique qui sont appliquées sur ces bases de données.

Les progrès de l'IA ne cessent de s'accroître ces dernières années. Ces progrès s'expliquent par la croissance impressionnante des volumes de données traités (= le Big Data). Plus nous avons de données fiables et pertinentes, plus nous pouvons entraîner un système d'IA afin qu'il devienne plus performant.

II. L'histoire de l'intelligence artificielle

Avant que le terme "intelligence artificielle" soit défini par Marvin Lee Minsky (Massachusetts Institute of Technology = MIT) en 1956, lors de la conférence de Darmouth, il y a eu une série de conférences qui se sont déroulées et qui ont été essentielles dans les débuts de l'IA.

Alan Turing, célèbre mathématicien britannique, fut une des premières personnes à comparer une machine à l'esprit humain. En effet, en 1936, Alan Turing publie un article "*On computable Numbers with an Application to the Entscheidungsproblem*" (= sur les nombres calculables avec une application au problème d'Entscheidung) où il présente son modèle de machine de Turing. [8]

Dans cet article, il propose une réponse à une question de logique formalisée dans les années 1920 par un autre mathématicien célèbre, David Hilbert, nommée le problème de la décidabilité (= Entscheidungsproblem). C'est-à-dire existe-t-il un algorithme qui décide si une proposition énoncée dans un système logique est valide ou non ?

Pour pouvoir répondre à cette question, Alan Turing rapproche la notion de décidabilité de celle de la calculabilité. Ce qui signifie qu'à toute propriété mathématique, il est toujours possible d'associer une fonction numérique et réciproquement. En conséquence, la recherche d'une procédure qui indique dans chaque contexte, et au bout d'un temps fini, si une propriété est vraie ou fausse, est équivalente à la construction d'un algorithme de calcul. Autrement dit, le problème de décision est équivalent au problème de calcul. Ainsi, Alan Turing imagine une machine qui constitue un modèle idéal pour apporter une définition précise à la notion d'algorithme : la machine de Turing.

Pour décrire sa machine, Turing l'a comparé à l'esprit de l'Homme. En effet, il s'agit d'une machine qui possède une mémoire et qui est dotée « d'état d'esprit » qui vont conditionner ses réactions. La différence par rapport à l'homme c'est que la machine possède une mémoire infinie.

Elle est composée :

- d'une bande illimitée de cases pouvant chacune contenir un symbole d'un alphabet fini donné (représente la mémoire),

- d'une tête de lecture qui se déplace sur la bande (vers la droite ou vers la gauche), pouvant lire chaque case et appliquer les instructions (états) du programme,
- d'une table de transition (= programme) qui décrit pour chaque état, l'action que la machine doit exécuter (écriture, déplacement et choix d'un nouvel état) (correspond aux états d'âme). [9]

L'idée générale de cette machine est donc qu'un acteur applique des règles mécaniques sans réfléchir, en modifiant ce qui est inscrit sur un ruban découpé en plusieurs cases. On peut voir cela comme un humain qui suit des instructions sans réfléchir.

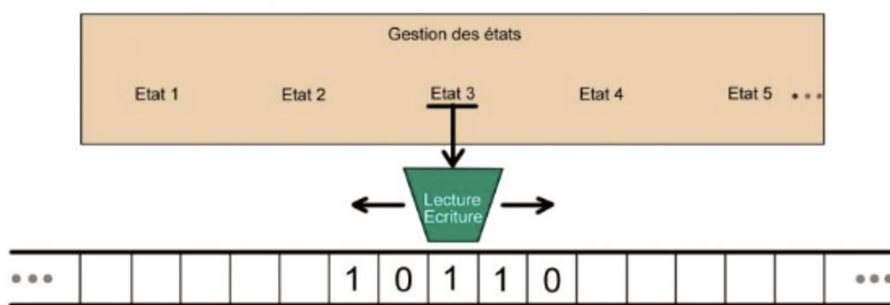


Figure 1. Représentation simplifiée du fonctionnement de la machine de Turing [10]

Exemple du fonctionnement de la machine de Turing : on définit un alphabet $\Sigma : \{0, 1, v\}$ (v = case vide). La table de transition est la suivante :

- *A l'Etat 0 :*
 - *Si la case n'est pas vide alors on se déplace à droite et on reste à l'état 0.*
 - *Si la case est vide alors déplacement à gauche et on passe à l'état 1.*
- *A l'Etat 1 :*
 - *Si le chiffre est 1 alors on écrit 0, on se déplace à gauche et on passe à l'état 2.*
 - *Si le chiffre est 0 alors on passe à 1, on se déplace à gauche et on reste à l'état 1.*
 - *Si la case est vide alors on met 1 et on arrête la machine.*
- *A l'Etat 2 :*
 - *Si la case n'est pas vide alors on se déplace à gauche et on reste à l'état 2.*
 - *Si la case est vide alors on arrête la machine.*

De par cette machine, Turing répond négativement à la question de Hilbert : il a démontré, via sa machine, qu'il n'est pas possible de concevoir avec certitude un algorithme sans savoir s'il ne va pas « tourner en rond » et s'exécuter indéfiniment,

sans jamais trouver la sortie. Autrement dit, on ne saurait construire un programme capable de prouver la terminaison de n'importe quel programme. Cette machine, non réelle, provenant de l'imagination de Turing sera la base théorique des ordinateurs.

A. Naissance de l'IA dans le sillage de la cybernétique

La période entre 1940 et 1960 a été marquée par le développement technologique (accélééré par la Seconde Guerre mondiale) et la volonté de rejoindre le fonctionnement des machines et des êtres humains.

Norbert Wiener (un mathématicien du MIT) est considéré comme le fondateur d'un courant : la cybernétique. Il définit la cybernétique comme la « science de la communication et du contrôle que ce soit chez la machine ou l'animal », l'humain étant inclus dans "l'animal". [11] Autrement dit, la cybernétique se présente en science du contrôle de l'action dans les machines artificielles ou biologiques. Ce courant va être un tournant majeur dans l'élaboration des sciences cognitives et de l'IA.

Comment ce courant est-il né ?

Durant la Seconde Guerre mondiale, Norbert Wiener participe à l'élaboration de méthodes de défense antiaérienne et va être amené à réfléchir sur leurs deux aspects principaux : le problème de communication et le couplage homme-machine. Il synthétise les conclusions de ses recherches dans un article, intitulé "Yellow Peril" en 1942.

En 1943 sort un article de Walter Pitts (neurobiologiste au MIT) et de Warren McCulloch (neurobiologiste à l'Université de Yale et l'Université de Chicago) modélisant le fonctionnement du cerveau humain à l'image d'une machine logique.

Warren McCulloch, qui voit un lien entre ses travaux et ceux de Wiener, propose à l'administrateur de la fondation de Macy, Frank Fremont-Smith, d'établir un cycle de conférences. C'est ainsi que naissent les conférences de Macy. [11] Elles sont au nombre de dix et elles ont été tenues de 1946 à 1953. Ces conférences réunissaient de manière permanente, 24 membres dont 12 issus des sciences "dures" et 12 des sciences humaines et sociales. Ces conférences ont été centrées sur des questions d'informations, de communications, de feedbacks (retour d'informations), de cerveaux et de machines. L'ensemble de ces notions finira par se rassembler sous le nom de "cybernétique" en 1948 par Wiener dans son ouvrage *"La Cybernétique, l'information et régulation dans le vivant et la machine"*.

Comme nous avons pu le voir au paragraphe précédent, le feedback est un concept fondateur de la cybernétique. Il est l'élément premier de l'autorégulation. Un feedback peut être positif ou négatif. Un biologiste le définit de la manière suivante : *"Tout système qui nécessite un état stationnaire pour survivre a mis en place un rétrocontrôle positif ou négatif qui s'active quand l'état du système s'éloigne de*

l'objectif à atteindre”. Pour les machines c’est la même chose. En effet, le feedback va permettre de contrôler leurs actions. Par exemple, un feedback négatif va réguler l’afflux d’informations et ainsi éviter que la machine s’emballe et se bloque. [12]

En ce qui concerne du concept de communication et de l’information, Claude Shannon (mathématicien du MIT) a introduit la **Théorie de l’information et de la communication** en 1948 dans son article “A Mathematical Theory of Communication”, qui pose les fondements de la théorie de l’information. Selon Shannon, *“le problème fondamental de la communication est de reproduire en un point, soit exactement, soit approximativement, un message recueilli en un autre point.”*[13]. C’est donc via cet article que la première modélisation d’un système de communication est apparue :

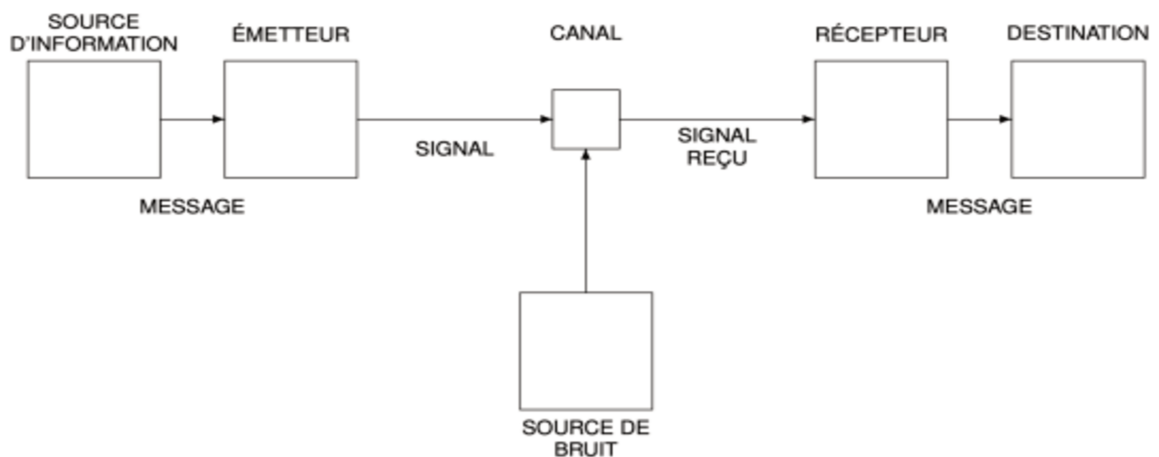


Figure 2. Modélisation de la théorie de la communication [14]

Une source d’information produit un message, c’est-à-dire une suite de symboles d’un alphabet donné. Ce message arrive à l’émetteur qui réalise un codage de ce dernier. Autrement dit, le message est codé selon un modèle (onde sonore par exemple) qui émet un signal. Le signal est donc transmis et va ensuite transiter à travers un canal sujet à un bruit (= erreur). Le signal potentiellement altéré est fourni au récepteur qui réalise un décodage du signal pour permettre au destinataire de recevoir le message. Dans cet article Shannon reprend, 20 ans après, l’idée exposée par Ralph Hartley d’une mesure logarithmique de l’information, avec la notion de “bit”. C’est l’idée que toute information peut être portée par des suites de 0 et de 1. [14]

Shannon établit des théorèmes qui déterminent les limites fondamentales sur la quantité d’information d’une source et sur la capacité de transmission d’un canal. Il souhaite offrir une communication ultime presque sans erreur. L’influence de ces théorèmes sur le développement de la télécommunication a été considérable. Sans ses formules théoriques, les systèmes numériques modernes comme internet, auraient mis plus de temps à se développer. On peut dire que Shannon est celui qui a rendu possible le monde du numérique tel que nous le connaissons aujourd’hui.

B. Première forme d'intelligence artificielle avec la naissance des réseaux de neurones au sein de la cybernétique

Un autre mouvement important a eu lieu au sein de la cybernétique : les sciences cognitives, connues aussi sous le nom de connexionnisme. Les cybernéticiens les plus actifs dans ce domaine ont été Warren McCulloch, Walter Pitts et John Von Neumann. C'est de ce mouvement que vont naître les réseaux de neurones. Warren McCulloch et Walter Pitts modélisent en 1943, dans un article "A logical Calculus of the Ideas Immanent in Nervous Activity" (= Un calcul logique des idées immanentes dans l'activité nerveuse), le premier neurone artificiel : le neurone Formel.

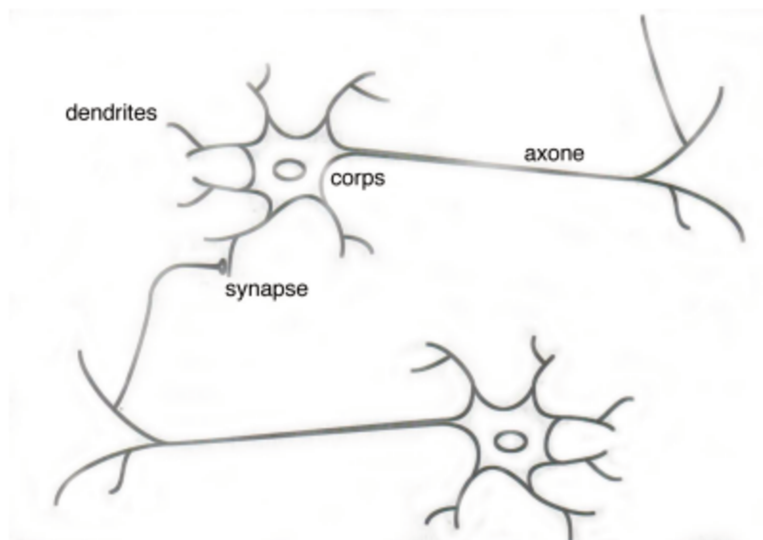


Figure 3. Schéma d'un neurone biologique [15]

La fonction principale de chaque neurone biologique est la transmission de messages nerveux. Chaque neurone possède un corps cellulaire renfermant un noyau comme la plupart des cellules de notre organisme. De ce corps cellulaire partent de nombreux prolongements courts, les dendrites, et un prolongement unique appelé axone. Les dendrites vont recevoir une impulsion nerveuse et vont la propager au corps cellulaire. Au niveau du cône axonal (extrémité proximale de l'axone), l'influx nerveux va être traduit en signal électrique appelé potentiel d'action. Ainsi, au niveau de l'axone, le message nerveux va se propager sous forme d'un potentiel d'action. Les axones peuvent se connecter à d'autres neurones par l'intermédiaire de synapses (point de contact entre axone et dendrites). Lorsque le signal électrique parvient à l'extrémité distale de l'axone du neurone pré-synaptique, cela va entraîner la libération de neurotransmetteurs dans la fente synaptique. Ils viennent ensuite se fixer aux récepteurs membranaires à la surface du neurone post-

synaptique (au niveau des dendrites). Cela déclenche une impulsion excitatrice², qui en conséquence produit une impulsion nerveuse dans le neurone post-synaptique et ainsi de suite. On peut constater que le message nerveux est électrique le long de l'axone et chimique au niveau de la synapse.

Le neurone formel de McCulloch et de Pitts est un modèle très simplifié du neurone biologique. Ils se sont appuyés sur les propriétés et connaissances de l'époque. Il s'agit d'un automate à seuil dont l'unité de sortie est binaire (vaut 0 ou 1). Pour calculer cette sortie, le neurone effectue la somme pondérée de ses entrées³ puis applique une fonction d'activation : la fonction binaire à seuil. Autrement dit, si la somme des entrées dépasse un seuil prédéfini, le neurone est actif (la sortie vaut 1), sinon le neurone est inactif (la sortie vaut 0). Ce modèle ne peut résoudre que des problèmes simples tels que les fonctions logiques : et, ou, oui, non, etc.

Par analogie avec le neurone biologique, le neurone formel doit être capable de collecter, traiter les données qui viennent des neurones émetteurs et transmettre les messages aux autres neurones. Comme on a pu le voir avec les neurones biologiques, pour transmettre une information il faut atteindre un seuil d'excitabilité. [16]

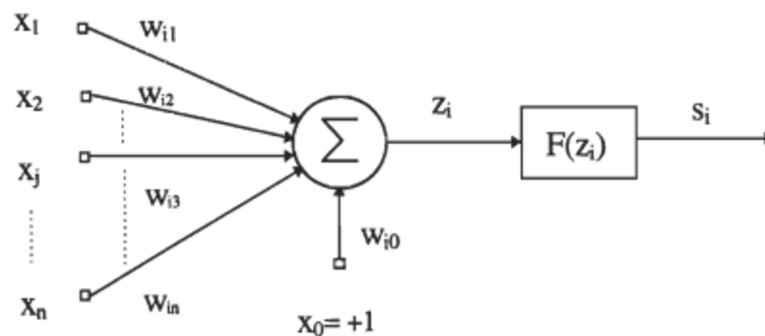


Figure 4. Formalisation mathématique d'un neurone formel simple [16]

La formulation mathématique d'un neurone peut s'écrire comme suit :

$$y_i = f(z_i) = f\left(\sum_{j=1}^n w_{ij}x_j - b_i\right)$$

Où

- x_j correspond au signal d'entrée élémentaire du neurone i provenant du neurone j
- z_i correspond au signal d'entrée totale du neurone i

² Remarque : Il faut atteindre un certain seuil d'excitabilité pour exciter un neurone et ainsi générer un message nerveux. Si ce seuil n'est pas atteint, pas de transmissions nerveuses entre neurones. Ce seuil peut ne pas être atteint par l'action de neurotransmetteurs inhibiteurs.

³ Les entrées correspondent aux sorties d'autres neurones, qui valent aussi 0 ou 1.

- y_i correspond au signal de sortie du neurone i
- w_{ij} correspond au poids de connexion* reliant le neurone i au signal d'entrée x_j
- b_i correspond au seuil d'activation du neurone i
- $f(z)$ correspond à la fonction de décision non linéaire, dite d'activation avec

$$f(z) = \begin{cases} 0 & \text{si } z < 0 \\ 1 & \text{si } z \geq 0 \end{cases}$$

- n correspond au nombre de neurones j connectés au neurone i

McCulloch et Pitts montrèrent que, théoriquement, l'élaboration de réseaux de neurones formels simples pouvait réaliser des fonctions logiques, arithmétiques et symboliques complexes. Le but de ces réseaux de neurones formels est, comme pour le modèle vivant, de réaliser rapidement des classifications, des prises de décisions et d'apprendre à les améliorer. Ainsi, il convient de dire que pour qu'un réseau de neurones s'améliore, il doit être capable d'apprendre. Or les réseaux de neurones formels de McCulloch et Pitts sont figés, leurs coefficients synaptiques sont constants. Un tel réseau ne peut apprendre.

Un physiologiste canadien, Donald Hebb (Université d'Harvard) présente en 1949 dans son ouvrage "The Organization of Behaviour", une règle d'apprentissage : "Quand un axone d'une cellule A est assez proche pour exciter une cellule B de manière répétée et/ou persistante, une croissance ou des changements métaboliques prennent place dans l'une ou les deux cellules de telle sorte que l'efficacité de A, comme une des cellules tirant B, est augmentée". [17] Autrement dit, si 2 cellules sont activées en même temps, alors la force de la connexion augmente.

L'algorithme d'apprentissage de Hebb va modifier petit à petit les poids de connexions pour adapter la réponse obtenue à la réponse désirée. Pour faire plus simple, il s'agit de modifier le poids lorsqu'il y a erreur seulement (Annexe 1 : Explication de la loi de Hebb).

L'algorithme d'apprentissage va avoir de réelles conséquences sur le progrès de l'intelligence artificielle et de l'informatique.

En juin 1945, John Von Neumann (mathématicien – Université de Budapest) décrit dans son article "First Draft of a Report on the EDVAC", la conception de l'EDVAC, le premier ordinateur programmable (données et programmes stockés dans la mémoire). Afin de réaliser cette machine, Von Neumann va s'inspirer de l'article de McCulloch et Pitts. Il va poser les bases du modèle d'architecture de l'ordinateur, dit modèle de Von Neumann (figure 5). Ce modèle est toujours au cœur de la conception des ordinateurs modernes. Sans ordinateurs, l'IA n'existerait pas. [18]

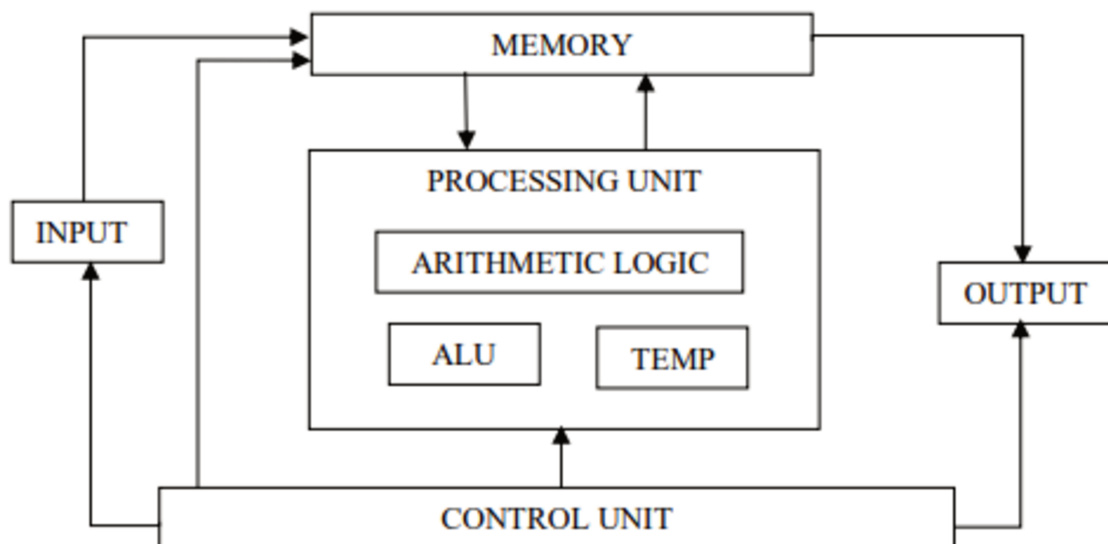


Figure 5. Schéma du modèle de Von Neumann [19]

Pour résumer, l'ensemble de ces conférences de Macy a permis de jouer un rôle important dans ce qu'on appellera dès 1956, l'intelligence artificielle. En effet, la cybernétique est le premier courant à avoir pensé le fonctionnement du cerveau comme un fonctionnement logique binaire. Ce courant a ainsi jeté les bases du traitement binaire et de la logique de l'information et donc les fondements de l'intelligence artificielle. De plus, ce courant a permis de donner naissance à un autre courant, le connexionnisme, qui sera à l'origine des premiers modèles concrets d'IA. [12]

C. Les années 50, grand espoir de l'intelligence artificielle

Dans les années 1950, Alan Turing est l'un des premiers à associer la notion d'intelligence aux machines avec un article : "*Computing Machinery and Intelligence*". Dans cet article, il se pose la question essentielle : "les machines peuvent-elles penser" ? Pour répondre à cette interrogation, il introduit le test de Turing. Il s'agit du « jeu de l'imitation », c'est-à-dire, un test permettant de déterminer si une machine est intelligente ou non.

Ce test de Turing consiste à opposer un individu (A), qui communique de manière isolée à l'aide d'un téléscripneur, à un ordinateur et à un autre individu (B). L'individu (A) pose une série de questions afin de savoir qui est l'ordinateur et qui est l'Homme. Si les réponses de l'ordinateur sont difficiles à différencier de celles de l'individu (B), alors l'ordinateur est considéré comme artificiellement intelligent.

En juillet 1956 a lieu un colloque, la conférence de Dartmouth, dédiée au thème suivant : Tout aspect de l'apprentissage et de n'importe quelle caractéristique de l'intelligence peut être si précisément décrite qu'en principe, une machine devrait pouvoir être fabriquée pour simuler l'intelligence. Ce projet de recherche qui durera

le temps d'un été, réunira vingt des plus brillants esprits en informatique et des sciences cognitives, dans le but de trouver comment fabriquer des machines capables d'utiliser le langage naturel, de résoudre des problèmes habituellement réservés aux Hommes et de s'améliorer d'elles-mêmes.

C'est lors de cette conférence que prendra naissance le terme scientifique "intelligence artificielle" défini par John McCarthy.

Au cours de l'histoire de l'IA, on distingue deux courants : le connexionnisme et le symbolisme. L'IA symbolique⁴ a pour but de reproduire le raisonnement de l'Homme en le modélisant par un ensemble de règles codées, tandis que l'IA connexionniste a pour but d'apprendre à partir de données en utilisant des réseaux de neurones.

Du milieu des années 1960 jusqu'au début des années 1990, l'IA connexionniste est dominée par l'approche de l'IA symbolique. Cependant, jusqu'à ces mêmes années 1960, l'IA connexionnisme domine la production scientifique en IA. Depuis la naissance du mouvement au sein du courant de la cybernétique, avec McCulloch, Pitts et Von Neumann, de nombreux experts ont fait des prouesses.

En s'inspirant du modèle de McCulloch et Pitts et de la règle de Hebb, le psychologue américain, Rosenblatt (Université Cornell) développe, en 1957, le premier réseau de neurones artificiels évolutifs, c'est-à-dire capable d'apprentissage, nommé le perceptron. Ce réseau de neurones a été introduit dans une machine "Mark 1 perceptron". Cette machine a été conçue pour la reconnaissance d'image. En effet, il avait pour but de reconnaître des lettres de l'alphabet avec des cellules photo-électriques comme capteur. Il s'agit de la première machine à apprendre (= Machine Learning). [20]

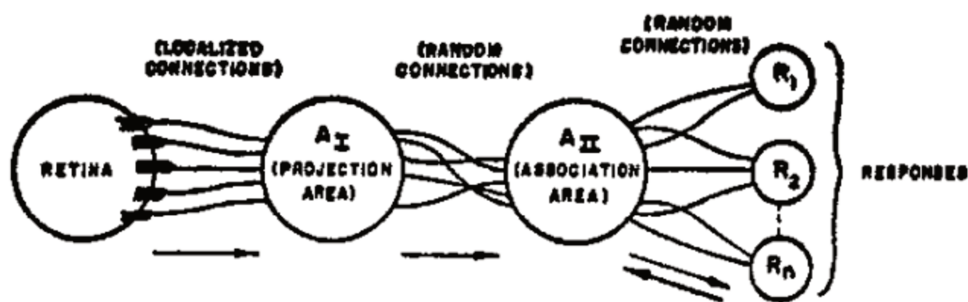


Figure 6. Organisation d'un perceptron [21]

Comment s'organise et fonctionne le perceptron ?

Il s'agit d'un réseau de neurones à deux couches. Rosenblatt assimile le perceptron à un modèle de rétine artificielle. C'est-à-dire que le perceptron va

⁴ Remarque : L'IA symbolique est surtout connue avec le développement des systèmes experts.

répondre à des motifs optiques comme stimuli. Pour expliquer son fonctionnement, il se base sur le modèle de neurone formel de McCulloch et Pitts.

Lorsqu'une classe de motifs est observée, les informations arrivent au niveau de la rétine, où se trouvent des unités sensorielles, et des réactions chimiques se passent, déclenchant des stimuli. Ces stimuli génèrent des impulsions qui sont transmises à un ensemble de cellules d'associations (= unité A) dans la couche A1.

Chacune des unités sensorielles transmettant des impulsions à une unité A sera appelée "le poids synaptique" de cette unité. Ce poids peut avoir des effets soit excitateurs, soit inhibiteurs sur l'unité A. Si la somme des poids synaptiques est supérieure ou égale au seuil d'excitation de l'unité A, alors cette dernière tire des impulsions. Autrement dit, l'unité A répond aux stimuli. Chaque unité A de la couche A₂ reçoit des impulsions à partir des poids synaptiques des unités A de la couche A₁. L'ensemble des unités A de la couche A₂ transmettant des impulsions à une réponse sera appelé "l'ensemble source" pour cette réponse.

On peut noter que jusqu'à A_n, toutes les connexions sont directes, et il n'y a pas de retour d'information. Mais lorsque nous arrivons au dernier ensemble de connexions (entre A₂ et R), les connexions sont établies dans les deux sens. C'est la notion de feedback qui apparaît ici.

Autrement dit, chaque réponse peut avoir des feedbacks excitateurs avec les unités de son propre ensemble source et des feedbacks inhibiteurs sur un autre ensemble source empêchant ainsi, l'apparition de réponse alternative. Donc si l'impulsion totale reçue de toutes les unités A dans un ensemble source (R₁) est plus forte que l'impulsion totale reçue de toutes les unités A dans un autre ensemble source (R₂), alors c'est la première réponse (R₁) qui s'applique.

La réponse qui devient dominante est initialement aléatoire. Mais lorsque la même classe de motifs, et donc le même stimulus, est présentée à la machine ultérieurement, la même réponse aura une plus forte tendance à se reproduire et on pourra dire que l'apprentissage par expérience a eu lieu. [21]

Cependant, bien que le perceptron ait initialement semblé prometteur et plein d'espoir, l'enthousiasme retomba vite avec la parution du livre de Marvin Minsky et Seymour Papert (respectivement mathématicien et éducateur au MIT) « Perceptrons : an introduction to computational geometry » en 1969, où ils montrèrent les limites du perceptron. En effet, ce dernier qui n'utilise que des combinaisons linéaires, ne pouvait représenter qu'un ensemble limité de fonctions : celui des fonctions linéairement séparables. Autrement dit, le perceptron n'est capable de reconnaître que les motifs linéairement séparables (*Explication voir annexe 2*). [7]

En parallèle, l'IA symbolique se fait entendre avec le développement des systèmes experts :

- En 1965 : le premier système expert, nommé "DENDRAL", permettait d'identifier les constituants chimiques d'un matériau à partir des relevés spectrométriques.

- En 1972 : Le premier système expert en santé, MYCIN, va permettre de diagnostiquer des maladies infectieuses du sang.

Ces programmes donnent la possibilité de rendre applicable, en pratique, l'IA pour la première fois. Le problème réside dans la capacité limitée des programmes. Ainsi, même ceux qui sont les plus performants, peinent à manipuler et résoudre des problèmes simples.

L'immense optimisme des chercheurs, aussi bien ceux du connexionnisme que ceux du symbolique, a donné beaucoup d'espoirs aux investisseurs, qui ont finalement été déçus de voir que les résultats obtenus n'étaient pas ceux escomptés.

D. Période sombre de l'intelligence artificielle

L'ensemble de ces épisodes donne lieu à ce qu'on appellera « le premier hiver de l'intelligence artificielle » (1974-1980). Il s'agit d'une période durant laquelle aucune avancée dans le domaine de l'IA n'a lieu. C'est un moment de l'histoire où l'IA représente une image négative auprès des chercheurs, du grand public mais aussi des gouvernements. En effet, de nombreux experts ont montré les limites de la puissance de calculs, l'impossibilité de trouver des solutions optimales, les quantités de données insuffisantes, les capacités des programmes limitées, etc. De ce fait, certains gouvernements qui ont investi dans la recherche de l'IA, par exemple les dirigeants britanniques, deviennent frustrés par le manque de progrès et finissent par couper quasiment tous les fonds de recherche en IA.

E. Les années 80, la renaissance de l'intelligence artificielle

Grâce aux progrès des performances des calculateurs ainsi qu'à l'augmentation de l'espace de stockage, les systèmes experts vont pouvoir stocker plus de règles, de connaissances et ainsi devenir plus performants. Le système MYCIN, qui ne comptait que 200 règles en 1972, en compte en 1978 plus de 500.

De ce fait, dans les années 1980, de nombreuses entreprises vont adopter des systèmes experts qui sont des programmes d'IA symbolique.

Un exemple avec le système expert Xcon, développé conjointement par l'entreprise DEC et l'Université Carnegie Mellon, qui a pour objectif d'aider les clients des ordinateurs de DEC à les configurer. Son succès est impressionnant puisqu'il va permettre à l'entreprise d'économiser, dès 1986, 40 millions de dollars par an. Ce résultat attire de nombreux investisseurs sur ce marché et les entreprises croissent à une vitesse exceptionnelle. [22] Ces systèmes experts intéressent particulièrement le domaine de la santé en tant qu'aide à la décision médicale. Voici quelques exemples de systèmes experts utilisés en santé :

- 1984 : DXplain est conçu afin de proposer une liste de maladies associées à un ensemble de résultats cliniques saisis par un professionnel de santé. Il comprend 2 241 maladies et plus de 4 800 résultats cliniques. Ce système connaît un succès puisqu'on passe de 1459 utilisateurs en 1999 à 11 411 en 2004. Cette forte augmentation s'explique notamment avec l'ajout de DXplain au site web destiné aux médecins de ville. [23]
- 1985 : PROTIS (Violettes) apparaît pour aider les médecins généralistes dans le traitement du diabète. Il donne des résultats pondérés par ordre de classement : du traitement le plus indiqué au traitement le moins indiqué. [24]
- 1986 : SPHINX (Fieschi) est appliqué dans le domaine d'aide à la thérapeutique du diabète de type 2 et d'aide au diagnostic des ictères. [25]

etc.

En 1982, on voit le renouveau de l'intérêt des réseaux de neurones artificiels à un physicien, John Hopfield (Université de Princeton). Il met en place un nouveau modèle de réseau de neurones qui serait apte à traiter les limitations recensées dans le cas du perceptron.

Il s'agit de réseaux entièrement interconnectés, ainsi chaque neurone peut communiquer avec tous les autres, notamment eux-mêmes. Ces réseaux de neurones ont des propriétés de mémoires associatives qui ressemblent aux propriétés de la mémoire biologique. En effet, ils peuvent, à partir d'une information mémorisée, reconnaître une version déformée de cette information préalablement mémorisée. Ainsi ce type de modèle peut être utilisé soit comme mémoire associative, soit comme résolveurs de problèmes d'optimisation (correction des erreurs). Cependant, la limite de stockage de ce modèle est un problème majeur.

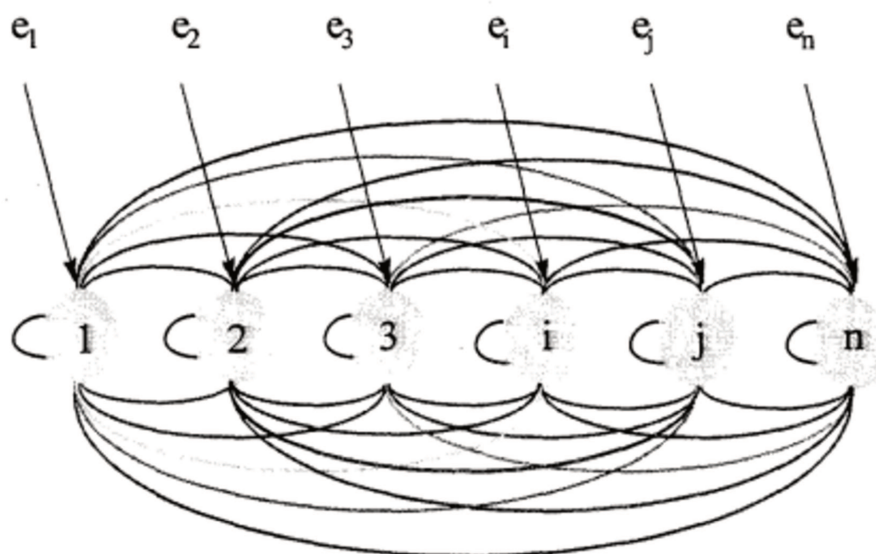


Figure 7. Modèle Hopfield [26]

Ackley (informaticien - Université du Nouveau Mexique), Hinton (chercheur – Université de Toronto) et Sejnowski (informaticien - Université de Californie) introduisent, en 1985, la “machine de Boltzmann” qui va remplacer le modèle Hopfield. Il s’agit du premier modèle à lever les limitations du perceptron de façon satisfaisante et dont l’apprentissage est probabiliste. Il s’agit, dans sa forme la plus simple, d’un réseau de Hopfield dicté par un algorithme d’optimisation « recuit simulé » avec des unités cachées. Autrement dit, le modèle de la machine de Boltzmann se divise en une partie visible et une partie cachée, tout en maintenant un réseau entièrement connecté entre ces unités. Les couches cachées vont permettre d’aider les couches visibles. Cette machine va ainsi permettre de résoudre le problème de la reconnaissance des motifs non linéairement séparables et va notamment pouvoir être utilisée en tant que système d’optimisation. [26]

En 1986, David Rumelhart (mathématicien – Université de Stanford) et Yann Lecun (chercheur – Université de Toronto) reprennent l’idée des réseaux de neurones formels, mais cette fois avec plusieurs couches : on parle alors de multicouches. Il présente une couche d’entrée qui va recevoir des informations extérieures et une couche de sortie qui va renvoyer les résultats du traitement. Entre les deux couches, il y a deux couches dites cachées. Dans une même couche, les neurones sont de même type. En revanche, les neurones de couches différentes peuvent être de types différents. Ce type de réseau de neurones sera nommé par la suite « le réseau de neurones à propagation avant ». ⁵

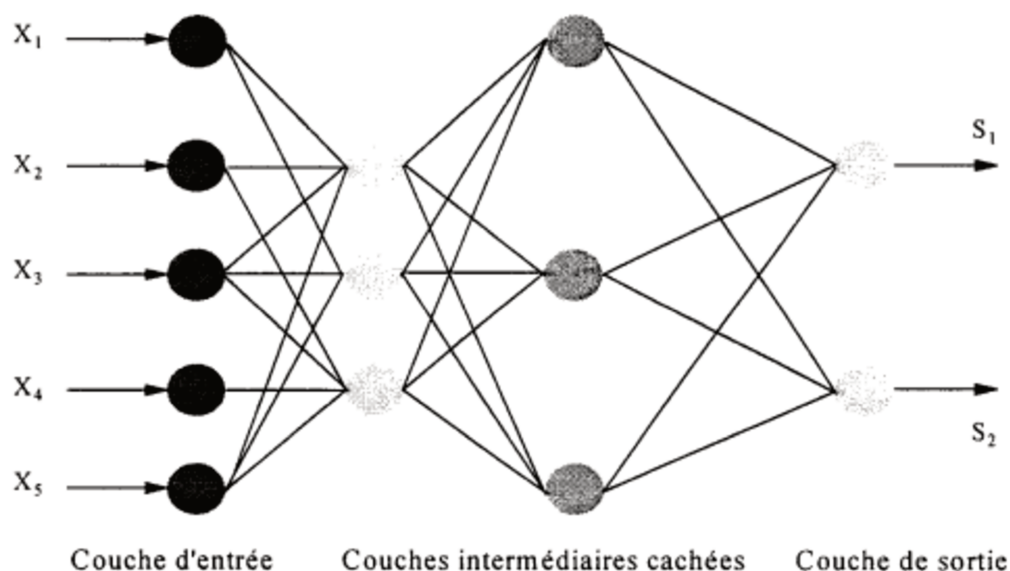


Figure 8. Réseau de neurones à propagation avant [27]

⁵ Les neurones d’une même couche ne sont pas interconnectés mais chaque neurone de couches différentes peut être totalement ou partiellement connecté.

Le réseau de neurones à propagation avant va introduire une nouvelle méthode d'apprentissage : la rétro-propagation du gradient de l'erreur.

La méthode d'apprentissage de Hebb ne s'applique pas dans certains cas. La règle de Hebb est une méthode d'apprentissage dite non supervisée.⁶ C'est-à-dire, que le réseau apprend à partir de données d'entrées qui sont non étiquetées et donc ne connaît pas le résultat attendu. En d'autres termes, le réseau apprend par lui-même et va ainsi prédire des résultats en regroupant un ensemble de données considérées comme similaires selon des critères plus ou moins transparents. Cette méthode donne des résultats imprévisibles.

A l'inverse, le modèle de rétropropagation est une méthode d'apprentissage supervisée, c'est-à-dire que le réseau utilise des données d'entrées étiquetées et donc connaît le résultat attendu. Ainsi, à partir de cette base de données, le réseau va être capable de prédire la réponse associée à une nouvelle entrée, en commettant une erreur de prédiction la plus faible possible. On obtient ainsi des résultats précis et fiables. [29]

Comment l'algorithme de rétropropagation va minimiser l'erreur ?

Il s'agit d'un algorithme permettant de modifier les poids synaptiques de chaque neurone en remontant de la dernière couche vers la première. Elle vise à corriger les poids qui participent le plus à une erreur. Autrement dit, l'algorithme de rétropropagation va permettre d'indiquer à la machine les paramètres internes qu'elle doit modifier afin de minimiser l'erreur. D'un point de vue mathématique, le système dispose d'une base de connaissances de type entrée (p) et sortie attendue (d). On compare ensuite la sortie obtenue (a) à la sortie attendue. On introduit une fonction d'erreur : $e = d - a$. L'algorithme va ensuite minimiser l'écart en modifiant les poids du réseau. [30] (*L'approche mathématique est expliquée en annexe 3.*)

Après quelques débuts concluants, et malgré une amélioration des ordinateurs et l'augmentation du volume des données, les progrès sont lents. En effet, la performance des calculateurs et le volume de données ne sont pas suffisants pour avoir des résultats concluants avec les réseaux de neurones, quelque soit la méthode d'apprentissage utilisée. Les résultats n'étaient, de nouveau, pas à la hauteur des attentes des entreprises ayant investi sur ce projet.

⁶ * *Explication de la règle de Hebb par un exemple* : on fournit à l'algorithme un ensemble de photos de chiens et de chats sans lui préciser de quel animal il s'agit. Soit le réseau va s'apercevoir, avec un peu de chance, qu'il y a 2 animaux différents et faire un tri afin de séparer les chiens et les chats. Mais il se peut qu'il décide de trier par couleur et mélanger ainsi les chiens et les chats, ou encore qu'il trie par race, etc. [28]

Concernant les systèmes experts, l'augmentation du volume des données au fil des années a vite montré les limites de leurs performances. Ainsi le marché très dynamique qui s'était constitué au début des années 1980 s'est brutalement effondré. Les entreprises de l'IA ont fait faillite. Un deuxième hiver de l'IA, de 1987 à 1993, a lieu. Plus personne n'obtient de financement. C'est durant cette période qu'apparaît un engouement sur la robotique.

Malgré l'absence de financement, les connexionnistes introduisent de nouveaux modèles de réseaux de neurones permettant d'apporter d'autres avantages :

- En 1989, Yann Lecun introduit les **réseaux de neurones convolutifs** pour la reconnaissance d'image.
- En 1991, Sepp Hochreiter (informaticien – Université de Johannes Kepler de Linz) a introduit un **réseau de neurones récurrents** pour être utilisé dans le séquençage des tâches, traitement du langage naturel.
- En 1992, Bernhard E. Boser, Isabelle M. Guyon et Vladimir N. Vapnik ont introduit les **machines à vecteurs de support**, de sorte que la classification du sentiment et de la compréhension de la parole humaine est devenue facile pour le traitement du langage naturel. [2]

Dans les années 1990, la puissance des ordinateurs continue de croître, permettant d'analyser de plus grandes quantités de données. Il a fallu attendre les progrès informatiques et l'apparition du big data pour permettre aux réseaux de neurones de produire des résultats étonnants.

F. L'expansion de l'Intelligence artificielle

Le modèle du perceptron a servi de base à la création de réseaux multicouches. Ces réseaux en multicouches vont eux-mêmes servir de support à un nouveau modèle, apparu en 2010, que l'on appelle communément « apprentissage en profondeur » (= Deep Learning). Il s'agit du modèle de choix pour apprendre des structures compliquées dans un grand volume de données du monde réel. Il utilise le mode d'apprentissage par rétropropagation. Cette technologie a réussi à avoir un impact révolutionnaire dans plusieurs domaines tels que la reconnaissance d'image et de la parole, notamment dans la traduction, avec des performances jamais obtenues auparavant.

Ces progrès ne sont pas passés inaperçus auprès des géants du numérique qui cherchent de nouvelles méthodes afin d'exploiter les gigantesques masses de données qu'ils collectent. En 2012, Google a recruté Geoffrey Hinton et Facebook, Yan Lecun. Cela a marqué les débuts des grandes entreprises dans l'embauche de talents en IA, c'est-à-dire les chercheurs des plus grandes universités.

Ces entreprises vont, à partir de ces modèles et de leurs équipes de chercheurs, concevoir de nouvelles technologies qui me permettent de dire que l'IA fait désormais partie de notre réalité.

PARTIE 2 : LES GEANTS DU WEB ET LES TECHNIQUES DE L'INTELLIGENCE ARTIFICIELLE

I. Les géants du Web, acteurs de l'Intelligence Artificielle

GAFAM correspond à l'acronyme regroupant les géants du web : Google, Apple, Facebook (= Meta), Amazon et Microsoft. Ces entreprises très influentes se sont lancées dans la conquête de l'IA qui, selon eux, représente l'avenir de notre monde.

A. Google Health



Il faut savoir que Google est le moteur de recherche le plus utilisé dans le monde. En effet, il détient à lui seul 92,01% des parts de marché dans le monde et 90,14% en France en 2021. [31] L'entreprise s'est faite connaître principalement grâce à son moteur de recherche. Suite à son succès, elle a ensuite réalisé de nombreuses acquisitions et développements dans différents domaines :

- **Finance** : paiement en ligne (Google Wallet), gestion de portefeuille (Google Finance), vente en ligne (Google Play) ;
- **Musique en ligne** (Google Music) ;
- **Agenda en ligne** (Google Agenda) ;
- **Site Web** (Youtube) ;
- **Création** de documents, fichiers, diaporamas (Google Drive) ;
- **Réunion virtuelle** (Google Meet) ;
- **Messagerie électronique** (Gmail) ;
- **Mobile** (téléphones et applications) ;
- **Télévision connectée** (Google TV) ;
- **Maison connectée** (Google Home) ;
- **Navigateur web** (Google Chrome) ; etc.

Le fait que Google soit le moteur de recherche de référence, touche différents domaines et domine le marché, confère à la société un rôle influent dans le domaine de l'IA. En effet, l'énorme quantité de données qui est récupérée chaque jour (nos

habitudes, nos goûts, nos déplacements, etc.) ainsi que sa puissance, font de Google un acteur majeur dans l'évolution de l'IA.

Ce n'est cependant qu'en 2014 que Google se lance à la conquête de l'IA en achetant DeepMind, une entreprise spécialisée dans l'IA. L'objectif de cette entreprise est de concevoir des machines capables d'apprendre et d'acquérir de nouvelles connaissances à la façon des êtres humains. Pour cela, elle se concentre sur une technique d'apprentissage automatique : **l'apprentissage par renforcement**.

Cette technique est née de la double fascination d'Hassabis (un des fondateurs de DeepMind en 2010) pour les jeux et les neurosciences. Il s'agit d'un programme qui est conçu pour recueillir des informations sur son environnement, puis en tirer des enseignements en rejouant à plusieurs reprises ces expériences. Au début, le programme se voit proposer un environnement virtuel dont il ne connaît que les règles, comme pour une partie d'échec ou de jeu vidéo. Il va, par plusieurs couches de calculs, recueillir des informations et en tirer des enseignements au fur et à mesure qu'il joue et il sera récompensé lorsqu'une stratégie fonctionne. Ainsi, si lors d'une partie d'échec le programme déplace un pion et perd la partie, il ne fera plus cette erreur par la suite.

Depuis l'acquisition de Google, l'entreprise a produit des merveilles avec notamment le programme de jeu de GO : « AlphaGo » qui a causé l'étonnement en battant le champion du monde de GO. De quoi susciter l'attention à travers le monde.

Dans le domaine de la santé, l'entreprise a investi dans divers projets :

- En 2018, DeepMind met en place un programme : AlphaFold. Il s'agit d'un logiciel d'intelligence artificielle basé sur le Deep Learning, qui est capable de prédire, avec précision, la structure tridimensionnelle d'une protéine à partir de sa séquence d'acides aminés. Ce programme est une révolution dans le développement de nouveaux médicaments.
- Un logiciel capable, à lui seul, de détecter des motifs dans un scan oculaire 3D qui sont des indicateurs de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA). [32]
- En 2020, Google a développé une IA capable de détecter les complications dans les radiographies thoraciques avec la même précision que les radiologues.

B. Apple

Apple est une entreprise américaine qui fabrique et commercialise des appareils électroniques et des logiciels. Elle est



fondée le 1^{er} avril 1976 par Steve Jobs, Steve Wozniak et Ronald Wayne puis elle est ensuite constituée sous forme de société le 3 janvier 1977 sous le nom d' «Apple Computer». La société devient « Apple » en 2007 suite à la diversification de ses produits.

La firme a connu son succès dès 1977 avec Apple II, le premier ordinateur personnel au monde. Ses ventes ont fait la richesse d'Apple et représentent l'une de ses principales sources de revenus jusqu'en 1980. Puis l'entreprise américaine a sorti une série de différentes familles d'ordinateurs, nommée « Macintosh ». Parmi elles, il y a l'iMac sorti en 1998, qui a permis à Apple d'échapper à une éventuelle faillite et marque son renouveau.

A la suite de ce succès, la sortie de divers produits accentue la puissance d'Apple. Parmi eux, on a les ordinateurs portables appartenant à la famille d'ordinateur Macintosh (MacBook Air et MacBook Pro), les baladeurs numériques (iPod), les téléphones mobiles (iPhone), les tablettes tactiles (iPad) et les montres connectées (Apple Watch). L'ensemble de ces produits à succès explique que l'entreprise est depuis 2011, la première capitalisation boursière de la planète.

Afin de répondre à la concurrence et rester parmi les géants du web, Apple se tourne vers l'investissement dans des entreprises spécialisées dans l'IA. Comme les autres grandes sociétés, Apple sait que l'IA représente l'avenir du numérique. Son objectif est donc de développer des outils et des algorithmes permettant de proposer des produits avec des fonctions qui se distinguent des autres modèles déjà sur le marché.

Apple a racheté la société Turi en août 2016. [33] Il s'agit d'une société qui vend des outils et algorithmes permettant aux développeurs d'intégrer du "Machine Learning" dans leurs logiciels. Apple rachète également en février 2017 la startup "Real Face", spécialisée dans la reconnaissance faciale. Enfin, la firme américaine rachète en janvier 2020 la startup Xnor.AI qui conçoit des modèles d'apprentissage automatique pour les technologies de reconnaissance vocale et visuelle.

Apple est en retard dans le domaine de la santé par rapport aux autres géants du web. Ce n'est qu'à partir de 2019 que la multinationale souhaite investir dans la santé.

L'IA d'Apple reste très discrète dans le domaine de la santé, elle est tout de même présente. Prenons l'exemple des Apple Watch, qui bénéficient d'une fonction "suivi de sommeil". Grâce au modèle de Deep Learning, la montre peut détecter quand l'utilisateur dort et l'IA peut chronométrer la durée de son sommeil ainsi que ses habitudes de sommeil sur une période donnée. En d'autres termes, elle peut générer un rapport permettant d'aider l'utilisateur à améliorer la qualité de son sommeil.

Apple a également mis en place, suite à la pandémie de la COVID-19, une activité "lavage des mains" qui est surtout destinée à un public jeune et peu enclin aux règles d'hygiène. Pour ce faire, la montre dispose d'un microphone, qui va entendre l'eau couler, et d'un capteur qui, grâce au Deep Learning, va parvenir à

reconnaître les gestes liés au savonnage des mains et ainsi lancer un minuteur de 20 secondes (durée recommandée pour laver ses mains par l'OMS). [34]

C. Meta (Facebook)



Facebook a été fondé en 2004 par Mark Zuckerberg et ses camarades d'Harvard. Il s'agit d'un réseau social en ligne permettant aux utilisateurs de publier divers contenus, d'échanger des messages, de créer des groupes et des événements. Le réseau a connu un tel succès qu'il a permis à l'entreprise d'acheter d'autres sociétés, telles qu'Instagram en 2012 et WhatsApp en 2014. Facebook fait ainsi partie des sociétés les plus influentes et puissantes du monde.

L'entreprise est devenue Meta en 2021, une démarche visant à souligner la nouvelle priorité du géant numérique : le "métavers", un univers en ligne où les utilisateurs interagissent dans des espaces virtuels partagés.

Facebook s'intéresse également aux nouvelles technologies et développe dès 2013 une société connue sous le nom de FAIR (Facebook Artificial Intelligence Research) devenu MetaAI en 2021 où Yann Lecun a initialement dirigé la société.

MetaAI regroupe plusieurs laboratoires de recherche en IA (Londres, Californie, Manhattan, Paris et Montréal).

Voici un exemple que j'ai retenu sur un outil développé par MetaAI :

- 2020 : **FastMRI** : initiative de recherche conjointe de Facebook AI et NYU Langone Health. Il s'agit d'un projet dont le but est de réduire de manière considérable le temps d'examen d'une imagerie par résonance magnétique (= IRM). Les scanners d'IRM sont des outils indispensables pour les diagnostics médicaux mais leur défaut majeur est le temps nécessaire pour effectuer un scan. En effet, la récolte de données en quantité suffisante pour obtenir une image peut prendre plus d'une heure. Pour cela, FastMRI utilise une méthode d'IA (réseaux de neurones) pour créer des images nécessitant beaucoup moins de données. Les résultats sont très concluants. En effet, une étude d'interchangeabilité publiée en 2020 dans le journal américain "Roentgenology", a comparé les images obtenues par les IRM traditionnelles avec celles obtenues grâce à un modèle d'IA avec environ 75% de données brutes en moins, soit des images obtenues quatre fois plus rapidement. Les radiologues interrogés ont produit les mêmes diagnostics et ne pouvaient pas dire lesquels avaient été créés à l'aide de la nouvelle méthode. L'intérêt de ce projet est, d'une part améliorer l'expérience patient en réduisant le temps à passer dans un tube bruyant, inconfortable et provoquant la claustrophobie, et d'autre part permettre une utilisation étendue des IRM, permettant aux médecins d'utiliser cette technique à la place des rayons X. [35]

D. Amazon

Amazon est une entreprise de commerce en ligne américaine créée par Jeff Bezos en 1994. Si dès 1997, l'action est cotée en bourse, ce n'est qu'en 2001 que la société a prouvé qu'elle était rentable (5 milliards de dollars de bénéfices). A partir de 2016, Amazon devient l'acteur principal du commerce en ligne et l'un des noms constitutifs de l'acronyme "GAFAM".



Contrairement aux autres géants du numérique, Amazon ne va pas acheter de sociétés spécialisées dans l'IA. En effet, Amazon est, elle-même, une société spécialisée dans l'IA puisqu'un grand nombre de ses activités repose sur des systèmes d'IA :

- Le Machine Learning, permettant d'améliorer l'expérience et la sélection de ses clients, d'optimiser la vitesse et la qualité logistique.
- Le Deep Learning, permettant la classification d'images et de vidéos, de reconnaissance vocale et de compréhension du langage naturel.

Dans le domaine de la santé, Amazon a développé une application au service des professionnels : « Amazon HealthLake ». Les données sur la santé sont souvent incomplètes, incohérentes et non structurées car elles proviennent de plusieurs sources (notes cliniques, conversations enregistrées, images médicales, rapports de laboratoire, etc.). Cette problématique entraîne un retard dans la prise en charge des patients, notamment dans le diagnostic.

Prenons l'exemple du diabète. Pour une détection précoce de la maladie, les médecins doivent parcourir une grande quantité de données à partir des notes, des rapports, etc. stockés sous différents formats. L'application Amazon HealthLake va pallier ce problème. En effet, elle propose de nombreux avantages comme permettre d'ingérer des données de santé à grande échelle et de les stocker dans le cloud d'Amazon de manière sécurisée proposant ainsi une vue complète et chronologique des antécédents médicaux de chaque patient. Elle est capable de transformer des données non structurées en utilisant des modèles de Machine Learning spécialisés afin d'extraire automatiquement des informations médicales utiles à partir de ces données non structurées. De plus, elle offre de puissantes capacités d'interrogation et de recherche de données.

HealthLake permet donc une amélioration de la qualité des soins en comblant les lacunes et en réduisant les coûts de compilation d'une vue complète des antécédents médicaux d'un patient. De plus, elle peut être utilisée dans la gestion de la santé des citoyens puisqu'elle aide les organisations sanitaires à analyser les tendances, les résultats et les coûts des soins de la population. Cela aide les organismes à identifier l'intervention la plus appropriée pour une population de patients.

E. Microsoft

Microsoft est une entreprise fondée en 1975 par Bill Gates et Paul Allen. Son activité principale est de développer et de vendre des systèmes d'exploitation⁷, des logiciels et divers produits matériels. Elle est présente dans divers domaines :



- l'informatique en nuage⁸ (Microsoft Azure),
- le moteur de recherche (Bing),
- le réseau social (LinkedIn),
- la messagerie électronique (Outlook.com),
- les consoles de jeux vidéo (Xbox), les tablettes, les PC, les smartphones et les accessoires connectés.

Microsoft fait partie des géants numériques avec, en 2018, un chiffre d'affaire s'élevant à 110,36 milliards de dollars. [36]

Ce n'est qu'en 2017 que Microsoft se lance dans la course à l'IA. En effet, elle réalise sa première acquisition avec une startup spécialisée dans le secteur de l'IA : « Maluuba ». Il s'agit d'une société qui investit dans la recherche au niveau de l'apprentissage profond et de l'apprentissage par renforcement. Son domaine de prédilection se situe dans la compréhension du langage naturel. L'objectif de Maluuba n'est pas de créer une machine capable de rechercher des correspondances de mots dans une base de données afin de donner un résultat (comme la plupart des machines sur le marché). Son objectif est plutôt de produire des systèmes capables d'apprendre à modéliser l'intelligence et la prise de décision permettant de réagir comme les humains, c'est-à-dire comprendre, synthétiser, tirer des conclusions et prendre des décisions logiques. Un des scénarios de Microsoft, mis en avant lors du rachat de la startup, est de communiquer avec un agent IA qui s'appuierait sur les capacités de compréhension des machines de Maluuba pour répondre immédiatement à la requête d'un homme. [37]

Du côté médical, Microsoft souhaite intervenir dans la santé en l'améliorant via une IA fiable. C'est dans cette optique que Microsoft finalise en avril 2021 le rachat

- ⁷ *Système d'exploitation : ensemble de programmes permettant de faire fonctionner et contrôler un appareil informatique.*

⁸ *Informatique en nuage (= Cloud computing) : infrastructure dans laquelle la puissance de calcul et de stockage est gérée par des prestataires auxquels les usagers se connectent via internet.*

de la société Nuance, entreprise leader de l'IA conversationnelle et de l'intelligence ambiante⁹ dans les secteurs telles que la santé, la télécommunication, etc. [38]

Avec cette ambition, Microsoft propose des innovations dans le domaine de la santé, comme : **Dragon Ambient eXperience (Nuance DAX)**. Il s'agit d'une technologie permettant d'écouter le dialogue entre le patient et le médecin. Grâce au Deep Learning, le système va enregistrer les conversations et rédiger une note pour le professionnel de santé. Cela permet au médecin d'être pleinement concentré sur la conversation avec le patient au lieu d'être occupé à saisir physiquement toutes les informations et à les documenter lui-même. Ce système est déployé en médecine familiale, médecine interne et en pédiatrie depuis fin juin 2022 aux Etats-Unis. Il a commencé à être déployé aux médecins de ville en octobre de 2022. [39]

II. Les principales techniques de l'intelligence artificielle

A. Les systèmes experts

Les systèmes experts datent des années 1960-1970. Il s'agit d'un logiciel qui essaie d'imiter un "expert" (= humain) dans un domaine particulier. Il répond à une question donnée en s'appuyant sur des connaissances. Pour cela il exploite des faits connus et des règles connues.

Les systèmes experts sont utilisés dans de nombreux domaines : la médecine (aide au diagnostic), la logistique,... Ils se composent de 4 parties liées entre elles :

- Une base de règles : connaissance de l'expert sous forme de règles, telles que "Si x Alors y", où x est un ensemble de conditions et y une conclusion.
- Une base de faits : connaissance du système sur un cas particulier. L'utilisateur rentre des informations et l'application des règles va déduire les faits dégagés.
- Un moteur d'inférence : il sélectionne et applique les règles avec le plus de logique possible pour ensuite créer les faits déduits dans la base de faits.
- Une interface : elle va interagir avec l'utilisateur en lui posant des questions et en affichant les solutions du moteur d'inférence. [40]

⁹ *L'intelligence ambiante est une vision future de l'informatique intelligente où des dispositifs d'entrée et de sortie explicite ne seront pas nécessaires. Elle vise à régir les interactions entre objets communicants et humains.*

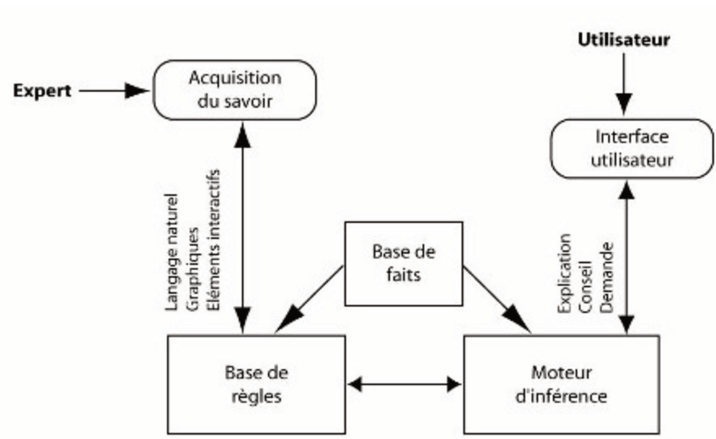


Figure 9. Fonctionnement d'un système expert [41]

B. La logique floue

Cet outil a été formalisé par Lotfi Zadeh (Université de Californie à Berkeley) en 1965. La logique floue permet de prendre des décisions en fonction de règles définies. L'avantage de cette technique par rapport à la précédente concerne la gestion de l'imprécision. En effet, la logique floue permet la formalisation des imprécisions dues à une connaissance globale d'un système et l'expression du comportement d'un système par des mots. Autrement dit, elle est capable de décrire un phénomène ou processus particulier de façon linguistique, puis de représenter ce même phénomène par un faible nombre de règles. [42]

Pour illustrer cette notion, voici un exemple: contrairement à la logique booléenne (classique) où la réponse à une question se limite à "vrai" ou "faux" (en informatique, cela se traduit en binaire 1 ou 0), la logique floue se base sur des "valeurs ou des degrés de vérités" (sous la forme de chiffres réels compris entre 0 et 1). Par exemple, concernant la température de l'eau, avec la logique booléenne, l'eau ne peut qu'être soit "froide" soit "chaude". Avec la logique floue, il est possible d'introduire de nouvelles valeurs donnant un ensemble de possibilités plus vaste et plus nuancé : l'eau peut être ainsi "un peu moins froide", "tiède", "quasi chaude", etc.

Dans cette technique d'IA, les algorithmes conventionnels sont remplacés par une série de règles linguistiques : "Si...Alors". Les algorithmes correspondent aux règles floues.

La logique floue est basée sur les éléments suivants :

- Les variables linguistiques = ensembles flous
- Les inférences qui se procèdent en 4 étapes :
 - o **La fuzzification** : opération de rendre une entrée classique en valeur linguistique
 - o **Evaluation des règles**
 - o **Agrégation des sorties des règles**
 - o **La défuzzification**
- Les opérateurs : permettent de combiner les règles. [43]

10

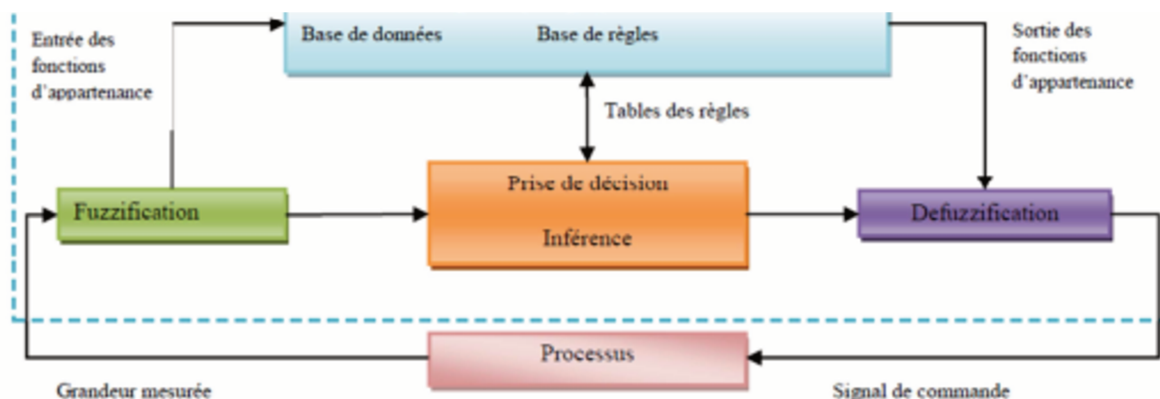


Figure 10. Schéma d'un régulateur flou proposé par E.Mamdani [42]

La logique floue est utilisée dans divers domaines :

- La robotique (reconnaissance de formes),
- La gestion de la circulation routière (feux rouges),
- La médecine (aide au diagnostic)
- Les assurances (sélection et prévention des risques)
- Etc.

11

¹⁰ Les connaissances d'un système sont contenues dans les règles et dans les ensembles flous qui contiennent des descriptions générales du phénomène en question.

¹¹ Exemple d'inférence de la logique floue (Annexe 4)

C. Les algorithmes de Deep Learning = les réseaux de neurones

Comme on a pu voir dans la partie “histoire de l’intelligence artificielle”, le connexionnisme a introduit 3 modèles de réseaux de neurones intéressants à partir du perceptron. Ces modèles ont donné des résultats impressionnants, une fois que la puissance informatique et le volume de données traitées sont devenus suffisamment grands. Les algorithmes de Deep Learning sont utilisés dans la classification d’image, le traitement de langage naturel (NLP) et la reconnaissance d’image (=computer vision).

1 Réseaux de neurones à propagation avant (feedforward)

Dans ces réseaux, l’information se déplace uniquement dans une direction : vers l’avant, en démarrant à partir des nœuds d’entrées, en passant par les couches cachées et vers les nœuds de sortie. Ainsi, il n’y a pas de cycles dans le réseau. Cela correspond au premier type de réseau neuronal artificiel conçu et, par conséquent, le plus simple. Il existe deux modèles : le réseau monocouche et le réseau multicouches :

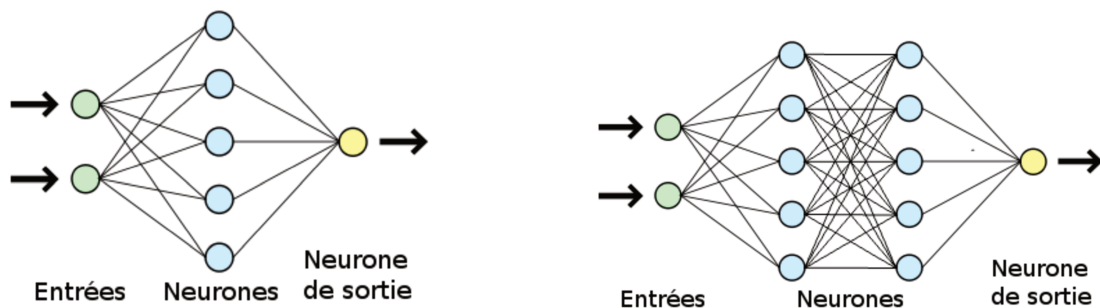


Figure 11. Modèle d’un perceptron monocouche (gauche) et d’un perceptron multicouches (droite)

Ce type de modèle va essentiellement classifier et regrouper les données. Ainsi le réseau de neurones à propagation avant va permettre d’entraîner les algorithmes d’apprentissage automatique dans les prédictions, les prévisions et la reconnaissance de forme. On le retrouve donc dans le domaine financier (prévision des marchés financiers), dans les prédictions des conditions météorologiques, dans le domaine médical (découverte de nouveaux médicaments à partir des données), dans l’analyse prédictive en entreprise et dans l’entraînement de divers algorithmes (chatbot par exemple).

2 Réseaux de neurones récurrents

Le modèle des Réseaux de Neurones Récurrents (RNN) s'oppose au précédent. En effet, il s'agit d'un réseau pouvant comporter des boucles. Les réseaux récurrents se distinguent des autres par la connexion des sorties de neurones avec les différentes entrées. La sortie d'un neurone peut donc être connectée avec l'entrée du même neurone ou avec les entrées des autres neurones.

Ce type de réseau permet d'apprendre la dynamique des systèmes, c'est-à-dire qu'il a la capacité de comprendre et d'analyser des problèmes complexes.

Les réseaux de neurones récurrents sont utilisés dans toutes les technologies de traitement du langage naturel : traduction, recherche, chatbot, assistance vocale (Siri, Alexa, Google Home...) et callbot.

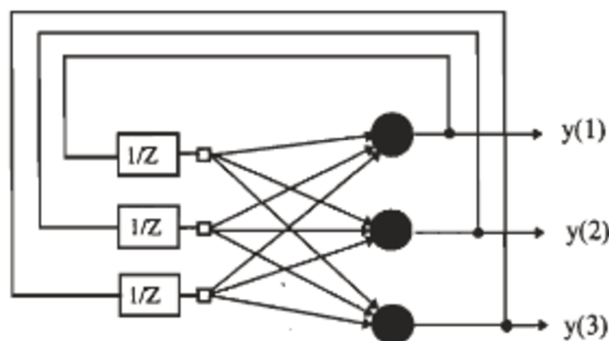


Figure 12. Architecture d'un réseau de neurones récurrents [16]

3 Réseaux de neurones convolutifs

Les réseaux de neurones convolutifs, Convolutional Neural Networks (CNN), permettent d'extraire les caractéristiques d'une image. Les CNN ont de larges applications dans la reconnaissance d'images et de vidéos ainsi que dans les systèmes de recommandation. Leur architecture est composée de 2 blocs et de 4 couches :

- Le premier bloc fait intervenir la convolution. C'est-à-dire, de manière simpliste, le fait d'appliquer un filtre mathématique à une image qui va permettre de trouver la partie de l'image qui pourrait nous intéresser. Donc ce premier bloc fonctionne comme un extracteur de caractéristiques et pour cela, il applique des opérations de filtrage par convolution. A l'intérieur de ce bloc, on applique 3 couches : une première filtre l'image avec plusieurs noyaux de convolution (couche de convolution) et l'image filtrée va ensuite être normalisée et redimensionnée par application de la deuxième couche : la couche pooling. Ce procédé peut être réitéré plusieurs fois. En cas d'erreur de la couche convolutive, une application de la troisième couche (couche ReLu) permet de corriger l'erreur. Les valeurs du dernier filtrage sont rassemblées

dans un vecteur. Ce dernier définit la sortie du premier bloc et l'entrée du second. Un premier bloc qui peut aussi être vu comme des couches de neurones cachées.

- Le deuxième bloc va lui recevoir les vecteurs du premier. Les valeurs du vecteur en entrée sont transformées pour donner un nouveau vecteur en sortie grâce à l'application de la couche fully-connected (couche entièrement connectée). Cette dernière couche permet de renvoyer un vecteur de taille N , où N est le nombre de classes dans le problème de classification d'image. Ce dernier vecteur contient autant d'éléments qu'il y a de classes. C'est-à-dire, par exemple, que l'élément n représente la probabilité que l'image appartienne à la classe n . [44]

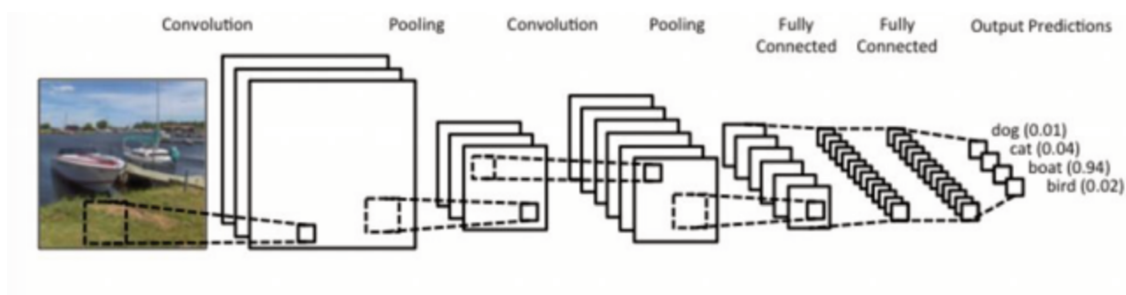


Figure 13. Exemples de modèles de CNN [45]

D. Exemple d'algorithmes de Machine Learning

L'apprentissage automatique se fonde sur des approches mathématiques et statistiques. A partir d'un jeu de données, un algorithme de Machine Learning va s'entraîner pour prédire une donnée de sortie. On utilise les algorithmes de Machine Learning pour faire de la classification, de la régression et du clustering sur des données structurées, etc.

On distingue plusieurs types d'apprentissage :

- **Apprentissage supervisé** : le système apprend à partir de données préalablement étiquetées. C'est-à-dire, des données marquées qui sont associées à des réponses cibles. Ainsi, en alimentant le système de nouveaux exemples, ce dernier va finir par prédire la réponse correcte.
- **Apprentissage non supervisé** : les données ne sont pas étiquetées. Le système apprend à partir d'exemples simples sans réponses associées. Par conséquent, l'algorithme doit lui-même créer des groupes ayant des caractéristiques communes.
- **Apprentissage semi supervisé** : les données sont partiellement étiquetées.
- **Apprentissage par renforcement** : dans un environnement incertain et complexe, un agent autonome, qui doit atteindre un but prédéfini, va

apprendre de lui-même à identifier le comportement le plus efficace pour atteindre l'objectif. Pour cela, il va apprendre de ses expériences en fonction de ses échecs ou de ses succès constatés grâce à un système de récompense ou de pénalité. Ce dernier est programmé pour maximiser sa récompense et tentera donc de trouver le meilleur comportement le lui permettant. [46]

1 Arbre de décision

L'arbre de décision est un algorithme d'apprentissage automatique supervisé. Il est, comme son nom l'indique, sous forme d'arbre. Ce type d'algorithme connaît un grand succès de par son caractère intuitif. Il permet de faire une prédiction ou un classement. En théorie, l'arbre de décision s'organise de la manière suivante :

- **Une racine** : l'accès de l'arbre se fait par ce nœud.
- **Des nœuds internes** : nœuds qui ont eux-mêmes des descendants, qui sont à leur tour des nœuds etc.
- **Des feuilles** : nœuds qui n'ont pas de descendant.

L'arbre de décision emploie une représentation hiérarchique de la structure des données sous forme de séquences de décisions en vue de la prédiction d'une décision ou d'une classe. Ainsi, chaque observation (attribuée à une classe) est décrite par un ensemble de variables qui sont testées dans les nœuds internes de l'arbre. Les décisions ou les classifications sont prises dans les nœuds feuilles.

L'inconvénient des arbres de décision est que leur simplicité s'accompagne de quelques erreurs dues au biais et à la variance.

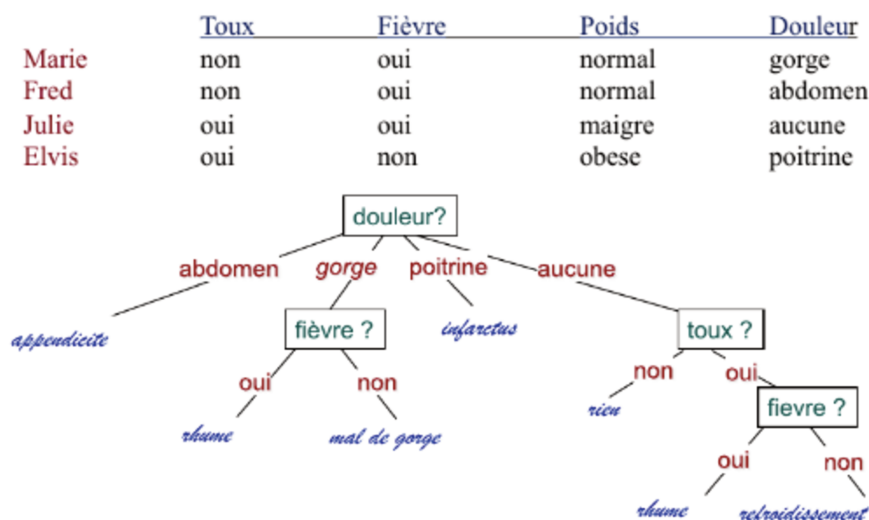


Figure 14. Exemple d'un arbre de décision : un ensemble d'individus décrit par plusieurs variables (toux, fièvre, poids, douleurs). (Si douleurs= "gorge" ET fièvre= "oui" ALORS décision= "rhume") [47]

2 Forêts aléatoires (Random Forest)

L'algorithme des forêts aléatoires offre une optimisation des arbres de décision, en réduisant la variance des prévisions d'un arbre de décision seul. Pour cela, il combine les résultats d'un ensemble d'arbres pour obtenir un résultat final plus fiable.

3 Algorithmes évolutionnistes : algorithmes génétiques

Les algorithmes génétiques (AG) sont des algorithmes d'optimisation basés sur la théorie de l'évolution des espèces de Charles Darwin. L'évolution de l'espèce est en perpétuelle transformation due à des changements génétiques. Ces derniers peuvent mener à la disparition mais aussi à la formation de nouvelles espèces de plus en plus adaptées. On parle d'évolution de l'espèce par sélection naturelle. Ainsi l'AG va permettre d'obtenir des solutions quasi-optimales du problème posé.

Il s'agit d'un algorithme de Machine Learning non supervisé. Les AG ont la capacité d'incorporer des informations présentes au sein de l'univers et donc d'évoluer (muter) en fonction des données entrées au sein du système informatique. [48]

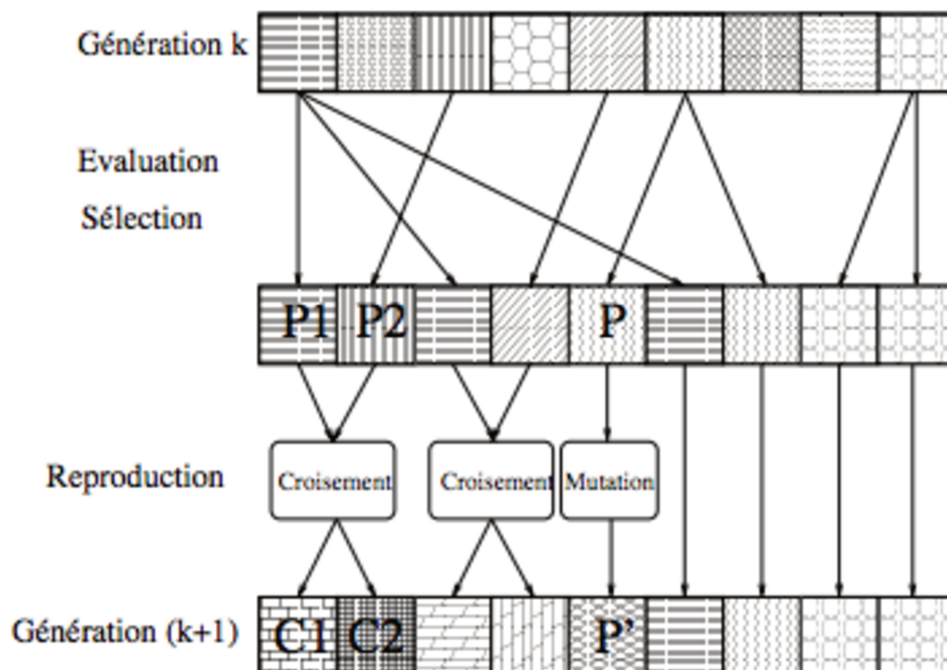


Figure 15. Principe de fonctionnement d'un algorithme génétique [48]

Avant d'expliquer le fonctionnement, il est nécessaire de faire le point sur le vocabulaire utilisé en algorithme génétique : individu = solution / population = ensemble d'individus.

Une population est engendrée de façon aléatoire. Afin de passer d'une génération k à la génération suivante $k+1$, trois opérations (évaluation, sélection et reproduction) sont répétées pour tous les éléments de la population k . Des couples de parents P1 et P2 sont évalués et sélectionnés en fonction de leurs adaptations. L'opérateur de croisement leur est appliqué avec une probabilité P_c et engendre des couples d'enfants C1 et C2. D'autres éléments P sont évalués et sélectionnés en fonction de leur adaptation. L'opérateur de mutations leur est appliqué avec la probabilité P_m (P_m est généralement très inférieur à P_c) et engendre des individus mutés P'. Les enfants et les individus mutés sont ensuite évalués avant d'être insérés dans la nouvelle population. L'algorithme génétique peut alors être arrêté par différents critères : [48]

- Le nombre de générations que l'on souhaite exécuter.
- Lorsque la population n'évolue plus, ou plus assez rapidement.

Ainsi, on peut résumer de manière plus simpliste son fonctionnement à travers différentes phases : [49]

- **Initialisation** : une population initiale de taille N individus est tirée aléatoirement.
- **Evaluation** de chaque individu de la population.
- **Sélection** parmi les individus évalués en fonction de leurs adaptations.
- **Reproduction** : croisement et/ou mutation des individus sélectionnés conduisant à la création d'une nouvelle population de N solutions. Cette nouvelle population a de bonnes chances d'être "meilleure" que celle de la génération précédente.
- **Retour** à la phase "Evaluation" tant que la condition d'arrêt du problème n'est pas satisfaite.

12

¹² *Remarque : de génération en génération, la force des individus de la population augmente et après un certain nombre d'itérations, la population est constituée de solutions quasi-optimales au problème posé. Les AG ne garantissent pas de trouver la solution optimale globale d'un problème, mais ils sont généralement capables de trouver des solutions acceptables dans des délais acceptables.*

PARTIE 3 : APPLICATIONS DE L'INTELLIGENCE ARTIFICIELLE DANS LE DOMAINE DE LA SANTÉ

I. L'intelligence artificielle en pharmacie

A l'officine, l'IA s'immisce de plus en plus dans les tâches qui incombent aux pharmaciens. Ce report des tâches ne va pas "ubériser" les métiers de la santé, il libérera plutôt du temps médical, ce qui permettra aux pharmaciens de gérer les situations les plus complexes, les nouvelles missions, ...

A. Intelligence artificielle conversationnelle

L'intelligence artificielle conversationnelle exploite les technologies d'IA. Elle fait appel à un algorithme de Deep Learning permettant le traitement du langage naturel (NLP en anglais) : les réseaux de neurones récurrents. L'IA conversationnelle a également recours à un algorithme d'apprentissage automatique (Machine Learning), le « Multinomial Naive Bayes » (classification Naïve de Bayes) permettant la classification de texte et le traitement de langage naturel.

Au fur et à mesure qu'on utilise ces agents conversationnels, le système apprend et devient plus performant.

1 Assistance vocale = Callbot

L'équipe officinale est souvent dérangée par le téléphone qui sonne. En effet, la pharmacie est facilement sollicitée, encore plus depuis la situation sanitaire compliquée suite à la COVID-19, avec des patients qui demandent des informations sur un traitement, une commande, la réalisation de vaccins et de TRODs (Tests Rapides d'Orientation Diagnostique) ou même pour connaître les horaires de la pharmacie, ... On a également les laboratoires qui appellent pour obtenir un rendez-vous avec le pharmacien ou encore les professionnels de santé qui appellent pour avoir diverses informations. L'équipe officinale, n'est pas toujours en mesure de répondre immédiatement, voire pas du tout, en fonction de son occupation. Une pharmacie qui est difficilement joignable n'est pas bien perçue par le public et les professionnels de santé, surtout si les appels concernent des situations urgentes.

Un téléphone qui sonne va monopoliser un membre de l'équipe officinale et ainsi le couper dans la tâche qu'il est en train d'entreprendre ou pire encore, de laisser en attente un patient réel. Ne pouvant pas bénéficier d'une secrétaire à plein

temps et afin de remédier à ce problème, des assistants vocaux (= Callbots) sont de plus en plus présents. Cette technologie est capable de comprendre les demandes des clients avec leurs propres mots et de leur répondre automatiquement par voix en langage naturel. Le callbot peut traiter les demandes seules et, le cas échéant diriger les clients vers l'équipe officinale s'il est dans l'incapacité d'y répondre. Le callbot permet de nombreux avantages :

- Pour le client :
 - Le temps d'attente pour joindre l'agent est nul
 - Il répond automatiquement à des questions simples
 - N'a pas besoin de passer par le processus d'appuyer sur les boutons du serveur vocal interactif ("si vous appelez pour.. tapez 1/2/3")
 - Accessible 24h/24 et 7j/7
- Pour la pharmacie :
 - Taux d'abandon (le fait de ne pas décrocher au téléphone) est réduit à près de 0%
 - Les cas urgents sont priorisés
 - Libère du temps à l'équipe officinale

Voici un exemple d'un échange que l'on peut avoir avec une assistance vocale téléphonique utilisant callbot (Yelda) : [50]

- **Callbot** : *"Bonjour et bienvenue à la pharmacie « ... ». Je suis l'assistant virtuel de la pharmacie, capable de répondre à un grand nombre de questions. Si je n'arrive pas à vous répondre, je passerai le relais à un de nos pharmaciens. En quelques mots concis, en quoi puis je vous aider ?"*
- **Appelant** : *" Oui, je voulais savoir jusqu'à quelle heure vous êtes ouvert ce soir ?"*
- **Callbot** : *" La pharmacie est ouverte du lundi au samedi, de 8h à 19h. En dehors de ces horaires vous pouvez vous adresser à la pharmacie de garde. Y a t-il autre chose d'autre que je puisse faire pour vous?"*
- **Appelant** : *"Euh bah oui, c'est qui la pharmacie de garde ce soir ?"*
- **Callbot** : *" La pharmacie de garde aujourd'hui est la pharmacie « ... » située au ... , joignable au 03..."*
- **Appelant** : *"Est ce que vous réalisez des tests antigéniques?"*
- **Callbot** : *"Nous proposons des tests antigéniques pour détecter la COVID-19 avec résultat en 15 minutes. Vous devez vous présenter sans rendez-vous avec votre carte vitale. Puis-je vous aider avec autre chose ?"*
- **Appelant** : *"Oui, j'aimerais savoir où en est ma commande ?"*
- **Callbot** : *"Je vous mets en relation avec un pharmacien qui va vérifier le statut de votre commande. Merci de patienter quelques instants."*

2 Agent conversationnel = Chatbot

Le chatbot est une solution numérique permettant de dialoguer. Il peut s'agir d'un échange écrit, oral, ou un mélange des deux. Dans le contexte de la pharmacie, l'agent conversationnel peut, soit servir d'assistant professionnel au pharmacien, soit créer un nouveau canal d'échange avec les clients de la pharmacie.

L'intérêt des chatbots est de répondre à des questions mineures et résoudre des problèmes simples afin d'éviter de monopoliser le temps de l'équipe officinale. Les agents conversationnels dotés d'une IA sont capables de comprendre des phrases complètes et d'avoir des conversations réalistes. De plus, au fur et à mesure de collecter des données, le Machine Learning va proposer des informations toujours plus pertinentes à l'équipe, mais aussi aux patients.

L'IA conversationnelle permettrait de répondre aux besoins du métier. Elle pourrait faciliter les tâches du pharmacien dans les activités suivantes : [51]

- **La recherche d'information** : le chatbot permettrait de centraliser un ensemble d'articles sur des thématiques d'intérêt spécifique (actualité réglementaire, innovation, pathologie, etc.) et ainsi de gagner du temps sur la recherche d'information.
- **L'assistance à la déclaration d'effets indésirables (pharmacovigilance)** : chaque déclaration d'événement indésirable est fastidieuse par la quantité d'informations à saisir. Un assistant conversationnel basé sur la voix permettrait de dicter les items et la reconnaissance du langage naturel oral supprimerait la barrière laborieuse de la déclaration.
- **L'évaluation de l'efficacité de services** : on peut imaginer un protocole qui utiliserait un chatbot comme moyen de réalisation, en temps réel, d'une étude d'impact directement auprès des patients sur les services réalisés par la pharmacie. Cela permettrait d'objectiver le service rendu par les pharmaciens en termes de santé publique et de s'inscrire davantage dans une démarche de qualité.

Le patient est souvent à la recherche d'informations concernant sa santé, le chatbot peut: [51]

- Aider à l'orientation médicale
- Accompagner et suivre des patients à distance
- Donner des informations et des recommandations d'un produit

B. Vidéosurveillance pour pharmacie

Comme pour tout commerce, la pharmacie est impactée par les vols. Le montant des vols est évalué jusqu'à 3% [52] du chiffre d'affaires de la pharmacie et un vol sur deux

est commis par un client régulier. Souvent occupé, le personnel n'est pas en mesure de surveiller tous les faits et gestes de chaque client. De plus, sauf si la personne est prise sur le fait, il est souvent trop tard lorsque l'équipe s'en rend compte.

Des entreprises ont ainsi développé des caméras dotées d'IA basées sur une méthode de Deep Learning : les réseaux de neurones convolutifs. Ces vidéosurveillances intelligentes permettent de détecter les gestes de vol en temps réel et d'avertir le pharmacien sur une tablette ou un téléphone mis à disposition.

Prenons l'exemple d'une société (Veesion) qui développe des vidéosurveillances intelligentes :

Veesion est un système antivol intelligent qui a été entraîné durant plusieurs mois. Les développeurs ont nourri l'algorithme de Deep Learning avec des millions d'exemples de gestes suspects à détecter dans les pharmacies. De plus, il s'agit d'un système qui apprend en continu, ce qui le rend meilleur au fil du temps.

Si cette technologie peut poser des problèmes au niveau du respect de la vie privée, elle fonde son traitement algorithmique uniquement sur la gestuelle et non sur les individus. Ainsi il n'est pas question d'utiliser la reconnaissance faciale, ni le suivi du client ou l'enregistrement d'identité. [53]

L'intérêt des vidéosurveillances est bien entendu de lutter activement contre le vol et par la même occasion de décourager le vol régulier. L'intérêt est aussi de soulager l'équipe officinale de cette tâche de surveillance.

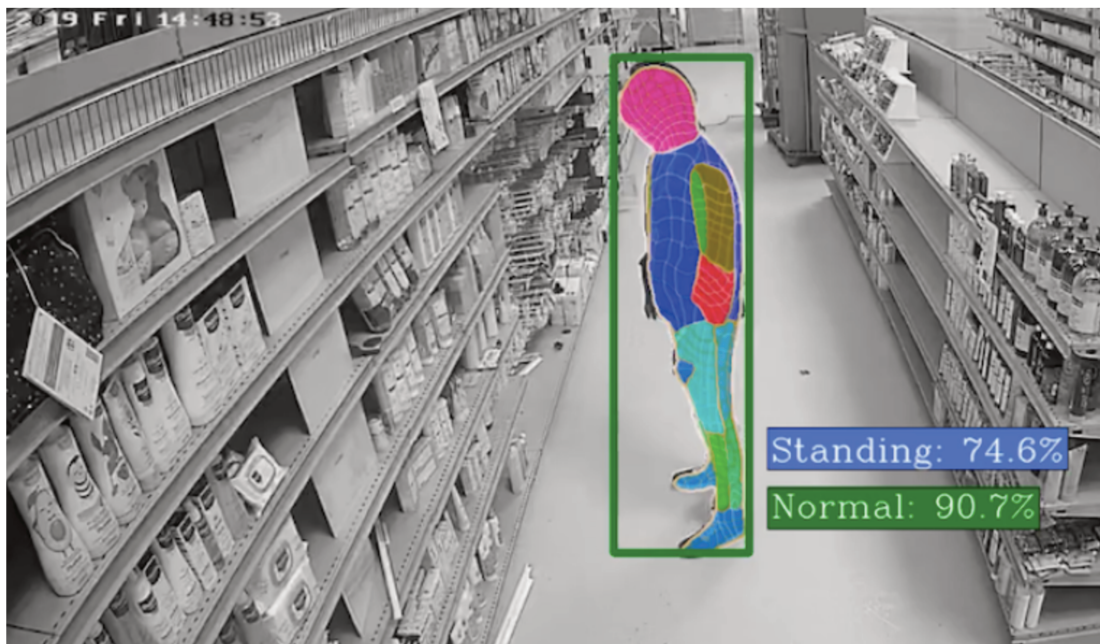


Figure 16. Image d'une vidéosurveillance dotée d'IA [54]

C. La robotique en pharmacie

1 L'apport de l'IA sur la performance des robots articulés

Il est important de savoir que tous les robots n'utilisent pas l'IA. Il en existe qui sont essentiellement pré-programmés et qui effectuent en cycle, et à l'identique, des actions répétitives dans un environnement isolé et sécurisé. Ce sont des automates sans aucune intelligence.

Les robots "intelligents" existent aujourd'hui grâce à la présence de capteurs et de calculateurs embarqués et puissants qui exécutent les algorithmes. En effet, l'IA est contenue dans les capteurs, eux-mêmes incorporés dans le robot. Ce dernier est donc composé d'un ordinateur connecté à des capteurs et des moteurs.

Les capteurs intelligents collectent des données de l'environnement physique et, via des ressources de calcul intégrées, vont permettre d'exécuter des fonctions prédéfinies lors de la détection d'une entrée spécifique afin de traiter les données avant de les transmettre au logiciel. Les capteurs sont l'équivalent des yeux, des oreilles et de la langue d'une machine, ils sont également considérés comme le cerveau de ce système d'automatisation. [55]

Selon le programme, le robot peut répéter à l'infini la même tâche ou bien explorer son environnement dans le but de trouver lui-même les tâches à réaliser. Pour apprendre, le robot utilise deux méthodes d'IA : Le Deep Learning et le Machine Learning.

Le Machine Learning va être essentiel à la capacité du robot à apprendre et s'améliorer de manière continue dans l'exécution de ses tâches. Il va également permettre au robot d'utiliser des données en temps réel et de se servir de ses expériences pour développer de nouvelles voies et capacités d'apprentissages. Cela lui permet de résoudre les nouveaux problèmes qu'il rencontre dans son environnement. Les deux méthodes de Machine Learning utilisées pour les robots articulés sont l'apprentissage supervisé et l'apprentissage par renforcement :

- **Apprentissage supervisé** : le concepteur entraîne le robot en fournissant un grand nombre d'exemples et en le renseignant sur ses erreurs (différence entre le comportement attendu et celui réalisé) afin qu'il ait un comportement précis. Par exemple, apprendre à attraper un objet ou reconnaître la voix d'une personne.
- **Apprentissage par renforcement** : le concepteur identifie un but qu'il associe à une récompense. Le robot va chercher à maximiser la récompense que lui procurent ses actions et finir par trouver celles qui sont les plus

efficaces. Par exemple, il va chercher à optimiser le rangement des boîtes ainsi que le trajet du robot pour qu'il soit plus rapide. [56]

Le Deep Learning (**modèle CNN**) quant à lui, va permettre, dans le cas des robots en pharmacie, de tirer des informations des capteurs visuels (caméras 2D/3D), afin de segmenter, comprendre les scènes, détecter et classer les objets.

Autrement dit, le Machine Learning et le Deep Learning intégrés dans les capteurs vont permettre aux robots de devenir plus intelligents, en augmentant leurs capacités afin qu'ils puissent accomplir des tâches plus complexes. [57] En effet par le passé, les robots n'étaient pas en mesure d'identifier un type d'objet particulier parmi d'autres, de déterminer avec précision l'emplacement de l'objet ou d'ajuster la prise en fonction de l'orientation de l'objet. Aujourd'hui, grâce à des capteurs de vision et des outils d'IA plus puissants, les bras robotiques vont pouvoir détecter les objets dans leur environnement, les reconnaître par type et les manipuler en conséquence. Cette prouesse permet aux robots de fonctionner avec plus de précision et de manière plus sécurisée qu'auparavant. Grâce aux progrès de la vision par ordinateur et de l'intelligence artificielle, les robots peuvent donc désormais voir, analyser et réagir à leur environnement.

2 Fonctionnement d'un robot en pharmacie

Certains robots sont équipés d'un chargeur automatique. Il s'agit d'un équipement en option. Il est source de confort et d'économie puisqu'il permet un gain de temps pour les membres du back office. Le principe est de mettre les médicaments en vrac dans un bac, un trieur permettant de les déposer ensuite sur un tapis roulant. Le robot, grâce à la présence de capteurs visuels, va détecter la présence d'un médicament et va ensuite le scanner automatiquement avant de les ranger dans des étagères ou canaux.

Au comptoir, le logiciel de gestion d'officine va indiquer au robot les médicaments à sortir. L'IA des capteurs va guider les manipulateurs en optimisant leur trajectoire pour récupérer les médicaments et les ramener aux pharmaciens plus rapidement. Cela réduit ainsi le délai de remise des produits. Les médicaments sont remis aux pharmaciens soit à travers un tuyau, soit par un toboggan.



Figure 17. Photo d'un robot BD Rowa Vmax 160 avec son chargeur automatique (à gauche) [58]



Figure 18. Photo interne d'un robot Pharmathek SINTESI avec ses étagères et ses manipulateurs (bras multi-picking EUCLID3D) [59]

3 Extension des disponibilités grâce aux robots

Il est possible d'avoir des distributeurs automatiques qui permettent de retirer des produits indisponibles à la base, des renouvellements d'ordonnance et des

produits commandés en ligne ou par téléphone. Cela représente un gain de temps pour l'équipe afin qu'elle puisse se concentrer sur les clients en demande de conseils. Le but de ce dispositif n'est pas de remplacer les pharmaciens au comptoir mais plutôt d'avoir une organisation optimale de la pharmacie. Cela permet de réduire l'attente pour les patients qui ont besoin de conseils ou de discuter et offre, par la même occasion, plus de temps à l'équipe pour se consacrer aux clients dans le besoin. Ces distributeurs sont reliés au robot. Ainsi le patient, en scannant le code barre ou le QR code de la commande effectuée, va recevoir directement son produit à travers une trappe.

L'autre intérêt de ces distributeurs automatiques est d'assurer des distributions également en dehors des heures d'ouverture de la pharmacie.



Figure 19. Représentation de l'organisation d'un robot dans une pharmacie et des disponibilités qu'il présente [60]

4 Avantages

La gestion de stocks en officine est une tâche difficile à gérer et qui prend énormément de temps à l'ensemble de l'équipe officinale. En effet, elle comprend la réception des commandes, la gestion des produits périmés, les retraits de lots, le rangement, l'inventaire et la gestion des erreurs de stock.

La mauvaise gestion a pour conséquence, en plus d'une perte de temps considérable, d'être une perte financière pour l'officine. Ainsi, l'installation d'un robot de nouvelle génération, c'est-à-dire doté d'IA, a de nombreux avantages : [61]

- Meilleure gestion de stocks
- Gain de place au sein de la pharmacie
- Diminution de l'intervention humaine

- Gain de temps pour l'ensemble de l'équipe de la pharmacie au profit de la réalisation d'autres tâches.
- Augmentation du rendement de la pharmacie
- Meilleur confort en back office
- Élargissement des disponibilités avec la connexion robot et distributeurs automatiques.

Tableau 1. Augmentation du rendement de la pharmacie avec robot [61]

OPTIMISATION DES COÛTS		
	Sans automatisation	Avec automatisation
Temps de rangement quotidien	2 à 3 heures	Entre 5 (avec rangeur automatique) et 50 min selon le type de machine.
Temps de collecte d'une ordonnance	2 minutes	Entre 8 et 20 secondes selon le type de machine.
Nombre de clients par comptoir et par jour	Jusqu'à 120	Jusqu'à 250 avec un automate.
Coût salarial de la collecte par ordonnance	0,50 €	0,10 €
Gain de temps quotidien en déplacements et collecte	0	2 à 3 heures pour chaque poste de vente.

Source : Mekapharm

II. L'intelligence artificielle dans la prise en charge de patients atteints de diabète de type 1

Le diabète de type 1 est une pathologie qui présente de nombreuses contraintes pour la qualité de vie du patient, avec des injections d'insuline et notamment de multiples contrôles de la glycémie au quotidien. Des dispositifs médicaux permettent aux diabétiques de type 1 d'être plus autonomes et de gérer eux-mêmes leur pathologie. Toujours dans cette perspective de faciliter le quotidien du patient, de nouveaux dispositifs médicaux utilisant des modèles d'IA, sont arrivés sur le marché.

Le pharmacien d'officine a un rôle important de conseil et de suivi envers ces patients, d'autant plus avec l'arrivée des entretiens thérapeutiques orientés sur le diabète. Il est donc important que les pharmaciens puissent connaître le fonctionnement technique de ces nouveaux dispositifs dotés d'IA afin de donner toutes les informations nécessaires aux patients.

A. L'impact du diabète dans le monde

Le diabète est une pandémie mondiale. En effet, en 2019, 463 millions de personnes étaient atteintes de diabète, soit 9,3% de la population mondiale.

- 87 à 91% des diabétiques sont des adultes souffrant d'un diabète de type 2.
- 9 à 13% des diabétiques sont des enfants et des adolescents, majoritairement atteints de diabète de type 1.

Les coûts directs du diabète représentent 12% des dépenses de santé dans le monde. Pour donner un chiffre, cela représente 760 milliards de dollars. En 2007, cette charge atteignait "seulement" 232 milliards de dollars. En France, le coût annuel s'élève à 19 milliards d'euros, ce qui représente 15% des dépenses de l'assurance maladie. [62]

Une grande partie de ce budget est lié aux complications du diabète. Malgré les avancées technologiques, l'équilibre glycémique des diabétiques de type 1 reste médiocre. En effet, selon l'étude SAGE (Study of Adults' GlycEmia T1DM) incluant 3858 patients provenant de 17 pays différents, un quart ont un taux d'HbA1c (hémoglobine glyquée) inférieur à 7%, 43,4% sont supérieurs à 8% et 20% dépassent 9%. Cette instabilité glycémique est en grande partie due à l'incapacité d'adapter les doses d'insuline aux apports alimentaires, aux variations de l'exercice physique ou encore à une mauvaise gestion des injections d'insuline. En effet, les patients doivent constamment surveiller leur glycémie et s'administrer de l'insuline si

besoin afin de réguler leur taux de glucose. Cependant, une mauvaise quantité d'insuline peut provoquer une hypoglycémie, un coma ou même rarement la mort.

Concernant l'équilibre glycémique des diabétiques de type 2, il n'a pas progressé depuis 12 ans. En effet, selon une étude de "Diabetes Management Practices Study" comparant les données de 66 088 diabétiques de type 2 provenant de 49 pays européens, le taux moyen d'HbA1c s'est élevé de 7,8% à 8,1% entre 2005 et 2007. [62]

Pour rester dans les chiffres, le diabète est responsable de 11,3% des décès dans le monde. En 2015, il y a eu 34 600 décès liés à cette maladie en France. De plus, le diabète reste la première cause de cécité dans le monde. [62]

En France, la prévalence du diabète a augmenté de 2,1% par an, entre 2010 et 2015. Un mal qui touche majoritairement les départements des Hauts de France et du Grand Est. Il faut savoir que 1,9% de la population méconnaît son diabète en France (7,4% pour le pré-diabète et 8,4% pour le diabète gestationnel). [62]

Le diabète représente donc un enjeu majeur en termes de santé publique et de coût. Il est donc essentiel de trouver de nouvelles perspectives afin de renforcer le dépistage et d'améliorer la prise en charge et le suivi des patients diabétiques. C'est pourquoi, depuis quelques années, afin d'améliorer le soin du diabète, le dépistage, la détection ainsi que le suivi et le traitement, les cliniciens font de plus en plus appel à l'intelligence artificielle. En effet, la prise en charge du diabète est de plus en plus "connectée".

L'application de l'intelligence artificielle dans la prise en charge du diabète permet de transformer les soins et d'aider les patients à mieux contrôler leur glycémie, réduire les épisodes hypoglycémiques ainsi que les comorbidités et les complications du diabète. [63]

L'intelligence artificielle intervient dans 4 domaines principaux :

- Dépistage rétinien automatisé
- Décision clinique de soutien
- Identification des populations à risque
- Outils d'autogestion

Nous allons nous intéresser au quatrième domaine, c'est-à-dire l'intervention de l'intelligence artificielle dans les outils d'autogestion avec notamment le pancréas artificiel. Afin de mettre en avant la plus-value que peut apporter le pancréas artificiel sur la qualité de vie du diabétique de type 1 (DT1), nous allons tout d'abord voir l'évolution des traitements par insuline et des outils d'autosurveillance glycémique

chez le DT1, à travers lesquels on pourra voir les avantages et inconvénients de l'ensemble de ces dispositifs.

B. Définition et physiopathologie du Diabète de type 1

On distingue deux types de diabète :

- Le diabète de type 1 (Insulinodépendant)
- Le diabète de type 2 (Non insulinodépendant)

Le diabète de type 2 se caractérise, dans un premier temps, par une insulino-résistance et puis par un déficit insulino-sécrétoire. En effet, l'insulino-résistance est généralement due à de mauvaises habitudes alimentaires et un manque d'activité physique, **c'est-à-dire que les cellules adipeuses et musculaires ne vont plus répondre à l'action de l'insuline**. Pour s'adapter, l'organisme va sécréter de plus en plus d'insuline et va finir par s'épuiser.

Le Diabète de type 1, quant à lui, se caractérise par la destruction auto-immune¹³ sélective et irréversible des cellules β des îlots de Langerhans du pancréas, aboutissant à une carence absolue en insuline. En effet, l'insuline est une hormone hypoglycémisante qui est fabriquée et sécrétée par les cellules β de ces îlots de Langerhans. Cette dernière a pour fonction de maintenir l'équilibre du taux de glucose dans le sang. Pour cela, elle va agir au niveau du métabolisme glucidique en diminuant la production de glucose par le foie (la néoglucogenèse) en permettant l'absorption du glucose sanguin dans les cellules adipeuses et musculaires. Afin de permettre une consommation suffisante par les tissus graisseux et les muscles, elle va notamment faire effet au niveau du métabolisme lipidique en favorisant la formation du tissu adipeux par stimulation de la lipogenèse et inhibition de la lipolyse. Elle va également agir au niveau du métabolisme protéidique, en stimulant la synthèse protéique (protéogenèse).

Ainsi, lorsqu'il y a une augmentation du glucose dans le sang, après un repas, par exemple, l'insuline est sécrétée par le pancréas pour normaliser la glycémie en agissant au niveau de ces 3 métabolismes.

Une carence en insuline va avoir des conséquences au niveau des 3 métabolismes. Tout d'abord, il y aura un risque d'hyperglycémie qui engendre une

¹³ * Le diabète de type 1 est une maladie auto-immune, c'est-à-dire que le patient possède des anticorps qui vont s'attaquer à ses propres cellules β des îlots de Langerhans.

polyurie (augmentation du volume d'urine (>3L/J)) et une polydipsie (sensation de soif permanente et intense) qui vont avoir des répercussions néfastes au niveau du rein. On aura ensuite un amaigrissement et une asthénie dus à la perte des tissus musculaires et adipeux. Enfin, au niveau du métabolisme lipidique, la lipolyse n'est plus inhibée ayant pour conséquence une augmentation des acides gras. Ces acides gras vont continuer à s'oxyder en acétyl-CoA. Cette dernière va aller dans le cycle de Krebs. Cependant cette augmentation importante d'acétyl-CoA va saturer ce cycle. En conséquence, l'acétyl-CoA va être oxydée en corps cétoniques ce qui va engendrer une cétose pouvant aller jusqu'à un coma acidocétosique qui peut être fatal pour le patient.

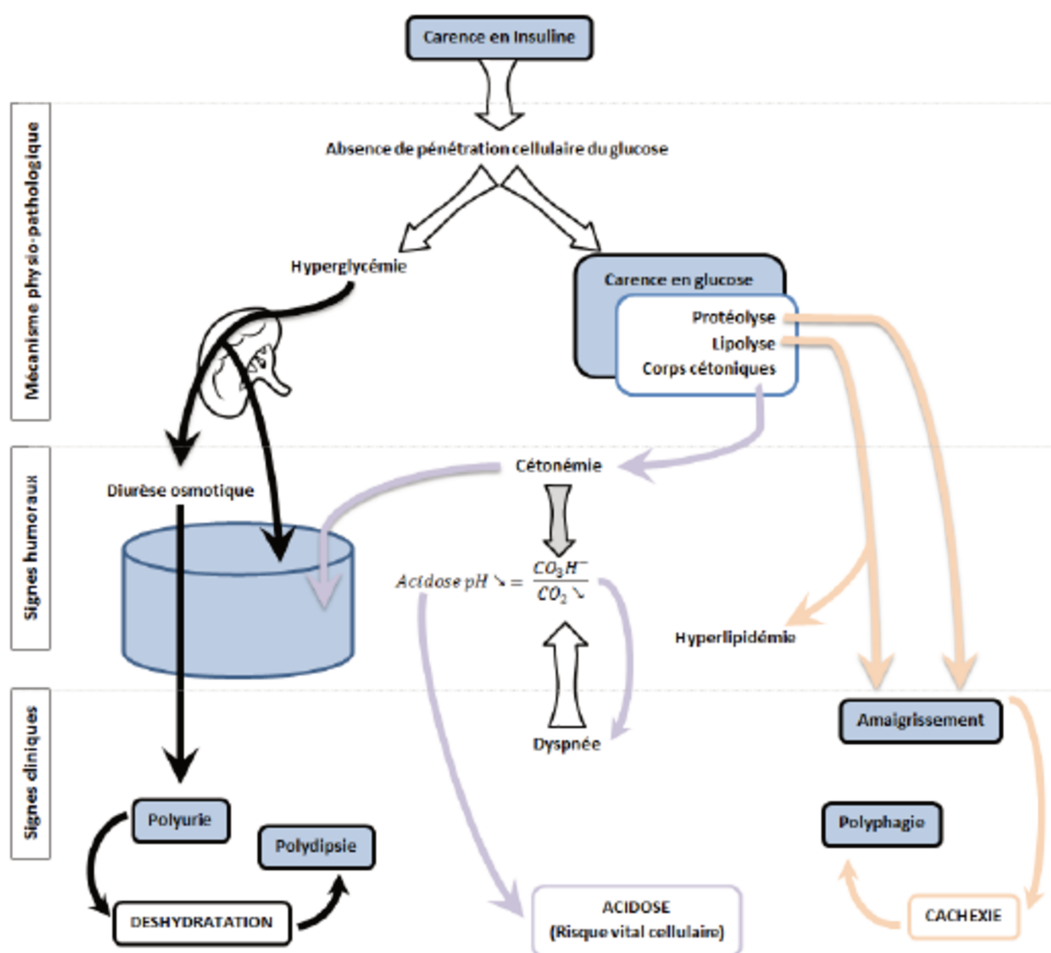


Figure 20. Schéma des différents effets d'une carence en insuline [64]

Une mauvaise prise en charge d'un sujet diabétique conduit à un diabète mal équilibré entraînant des complications microvasculaires (petits vaisseaux sanguins) et/ou macrovasculaires (gros vaisseaux sanguins).

Parmi les complications microvasculaires, on distingue :

- Rétinopathie (affections oculaires)
- Néphropathie (dommages au niveau des reins)

- Neuropathie (lésions nerveuses)

Parmi les complications macrovasculaires, on a :

- Maladie cérébrovasculaire (risque d'AVC)
- Maladie cardiovasculaire (risque de crise cardiaque)
- Maladie vasculaire périphérique (mauvaise circulation dans les membres)

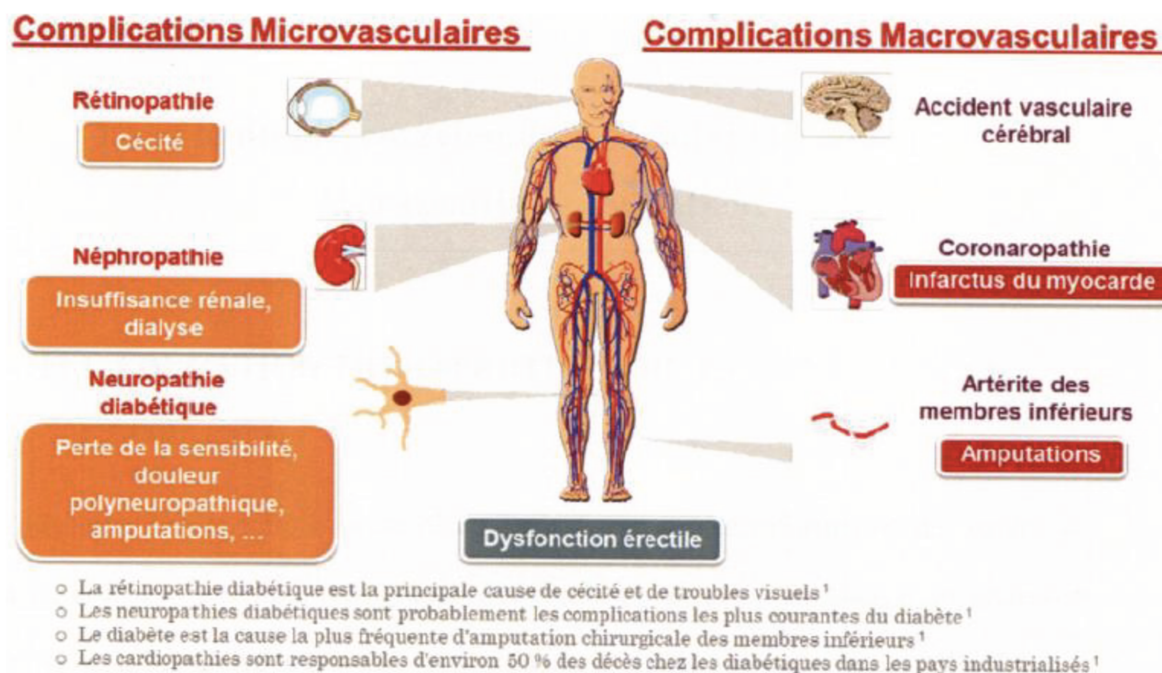


Figure 21. Les complications chroniques du diabète [65]

C. Traitement de prise en charge d'un diabétique de type 1

Le traitement de prise en charge d'un patient atteint de DT1 repose uniquement sur l'apport d'insuline, soit sous forme d'injection (avec une seringue ou un stylo), soit avec une pompe à insuline. Le traitement par insuline devra être associé à des mesures hygiéno-diététiques adaptées, à un suivi médical régulier et à une auto-surveillance à l'aide de dispositifs médicaux.

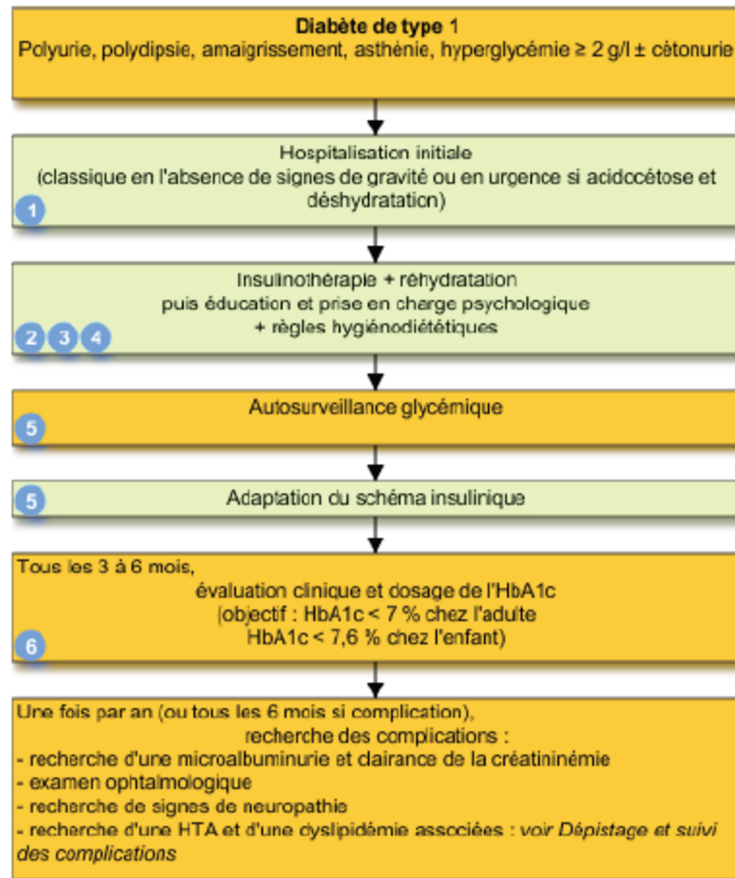


Figure 22. Arbre décisionnel de la prise en charge du diabète de type 1 [66]

Comme nous pouvons le voir sur la figure ci-dessus, une hospitalisation initiale est systématique pour la mise en route de l'insulinothérapie. Elle est urgente en cas d'acidocétose et de déshydratation où elle est immédiatement débutée. [67] Le professionnel de santé va instaurer un schéma d'injections d'insuline adapté et va éduquer le patient sur l'autogestion de son diabète, ce qui comprend :

- La formation aux injections d'insulines.
- L'éducation à l'auto-surveillance de la glycémie grâce au dispositif adapté. Pour le choix de ce dernier, le professionnel de santé prend en compte les habitudes et le rythme de vie du patient afin d'améliorer au mieux sa qualité de vie.
- L'apprentissage de la manière de réagir en cas d'hyperglycémie et/ou d'hypoglycémie.
- Le rappel des mesures hygiéno-diététiques.
- L'éducation à l'insulinothérapie fonctionnelle. C'est-à-dire, apprendre au patient à comprendre quels sont ses besoins en insuline et d'adapter en temps réel les doses d'insuline en fonction de son mode de vie, de son alimentation et de son activité.
- La gestion du carnet de glycémie.

L'explication et le rappel des différents paramètres à surveiller régulièrement (HbA1c¹⁴, poids, fonction rénale, examen ophtalmologie, etc.)

Il y a eu de nombreuses évolutions dans les dispositifs médicaux qui interviennent dans la prise en charge des patients diabétiques. Ces progrès techniques impressionnants permettent d'optimiser la qualité des soins et donc la prise en charge. On pense en particulier à des dispositifs permettant d'améliorer et de mesurer l'observance des traitements.

L'objectif final des chercheurs dans la prise en charge d'un diabétique de type 1 est de mimer la sécrétion physiologique de l'insuline de base. C'est ce qu'on appelle aujourd'hui le pancréas artificiel. Il s'agit d'un système à "boucle fermée".

Cet objectif a été atteint grâce à deux chemins menés de manière parallèle. D'un côté, l'évolution de l'auto-surveillance glycémique et de l'autre, l'évolution du traitement par insuline de la prise en charge d'un diabétique de type 1.

¹⁴ HbA1c est le reflet de l'équilibre du diabète obtenu au cours des trois derniers mois. En effet, la durée de vie d'un globule rouge est d'un trimestre et ce dernier est capable de fixer le glucose qui circule dans le sang, ce qui reflète la glycémie. Ainsi, l'Hb1Ac est la moyenne de toutes les glycémies passées sur trois mois et elle s'exprime en pourcentage. Cette mesure permet uniquement de suivre l'évolution du diabète pour voir si le traitement est efficace et adapté. C'est pourquoi, lors de la consultation avec son médecin traitant, le patient et le médecin fixeront un objectif d'Hb1Ac à atteindre qui dépendra de l'âge du patient, de l'existence de complications, la présence de facteurs de risque, etc. En général, l'objectif est de maintenir l'Hb1Ac à moins de 7,5%. [68]

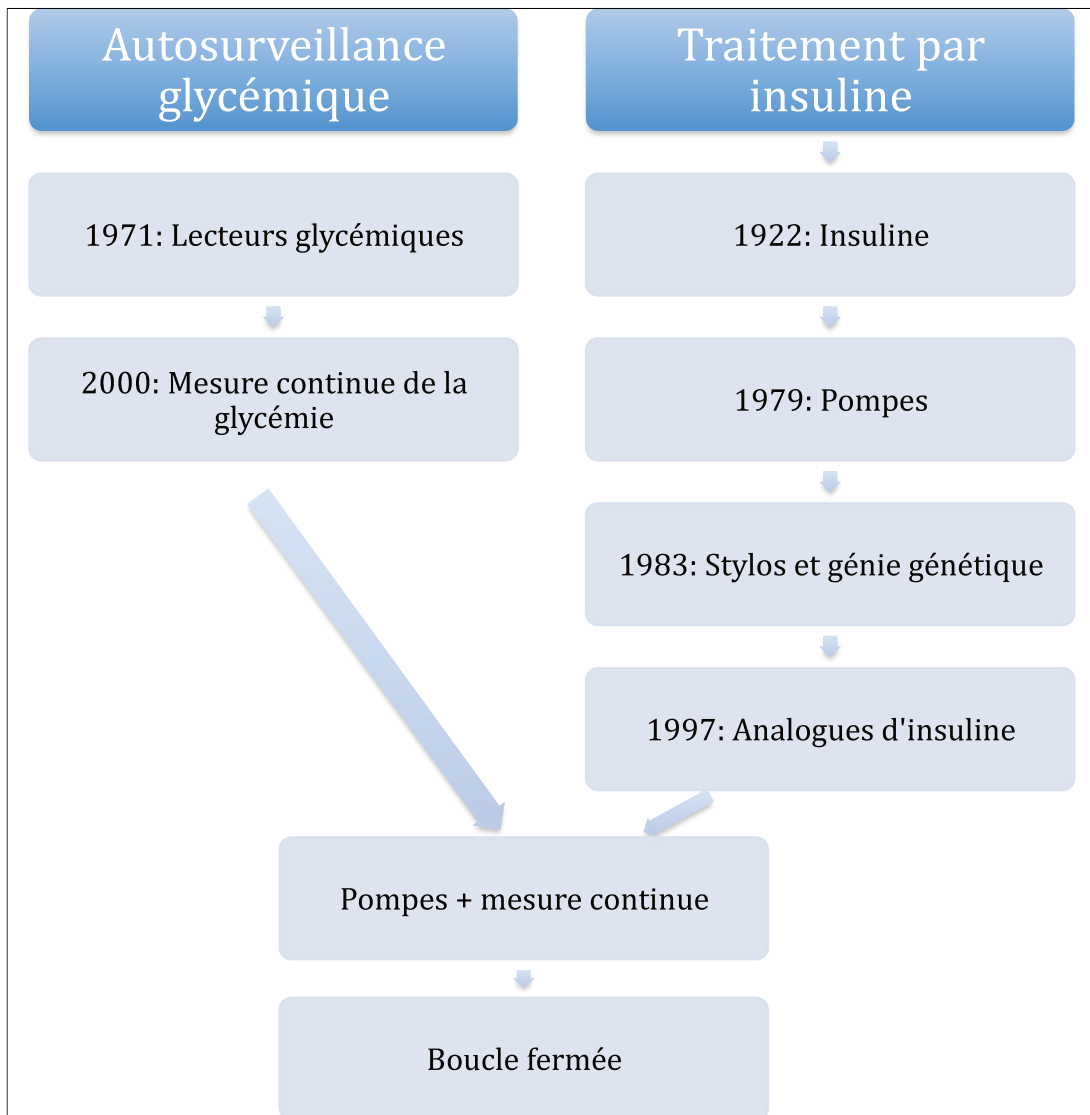


Figure 22. Schématisation de l'évolution conjointe de l'autosurveillance glycémique et du traitement par insuline

D. L'évolution du traitement par insuline

1 Insuline

Pendant des années, les scientifiques n'arrivaient pas à isoler la substance provenant du pancréas permettant de traiter le diabète et d'assurer un métabolisme normal. En 1921, une équipe de l'université de Toronto commence à faire des essais afin d'isoler cette substance. Ce n'est qu'en 1922 que les chercheurs de Toronto annoncent la découverte de l'insuline (Dr Frederick Banting, Charles Best (étudiant), James Collip (biochimiste) et leur superviseur, le professeur John Macleod). [69]

Le 2 décembre 1921, un garçon diabétique de 14 ans, Leonard Thomson entre d'urgence à l'hôpital Général de Toronto. Il est en acidocétose. Malgré une diète limitée à 450 calories par jour, le jeune garçon reste en acidocétose. Le 11 janvier 1922, la première injection d'insuline de bœuf est donnée à Léonard. Le lendemain, les analyses révèlent une diminution légère de la glycémie. Cependant, trop de sucre passe encore dans ses urines, dû à une insuline injectée qui n'est pas assez pure. Douze jours après la première injection, le chimiste James Collip se sent prêt à reprendre les injections sur le garçon, après avoir testé à plusieurs reprises son insuline purifiée. Cette fois-ci, il s'agit d'un franc succès. On lui administra, dans les semaines qui ont suivi, cette insuline tous les jours.

Dès février 1922 d'autres personnes atteintes de diabète reçoivent cet extrait avec les mêmes bons résultats. Cette solution miracle s'appelait "*isletin*", de l'anglais "*islet*" qui signifie "îlot" en français, en référence aux cellules du pancréas qui produisent l'insuline. Ce n'est qu'en avril 1922 que le nom insuline est donné. [70]

En 1923, le Prix Nobel de physiologie et médecine a été donné à Frederick Grant Banting et John James Rickard Macleod, qui ont rapidement partagé cette reconnaissance avec les autres membres de l'équipe.

Suite à cette découverte, les chercheurs ont alors intensifié leurs efforts pour obtenir une insuline encore plus pure avec une meilleure efficacité. Cependant, son effet n'est que de quelques heures, ce qui nécessite de multiples injections tout au long de la journée.

En 1936, Hans Christian Hagedorn (pharmacologue et père fondateur de Novo Nordisk) et Jensen Norman (pharmacien) découvrent que l'ajout de la protamine et du zinc pourraient prolonger l'effet de l'insuline. Il a fallu patienter trois ans, jusqu'en 1939, pour que David Aylmer Scott, chimiste à Toronto, crée un complexe Insuline-Protamine-Zinc. Il s'agit alors de la première insuline à longue durée d'action (24h).

Cette nouvelle découverte a permis le développement d'une nouvelle stratégie thérapeutique qui consiste à tenter de reproduire les fluctuations physiologiques des taux d'insuline chez les sujets sains. Une stratégie connue sous le terme de "Schéma Basal-Bolus". Ce schéma va permettre de contrôler les périodes de jeûne nocturne via une insuline de longue durée d'action et de gérer les périodes interprandiales avec de l'insuline à action brève. [71]

En 1946, le père fondateur de Novo Nordisk met au point une insuline d'action intermédiaire. Il s'agit de l'insuline NPH (Insuline-Protamine), aussi connue sous le nom d'insuline isophane.

En 1955, grâce au biochimiste anglais Frederick Sanger, qui décrit la structure chimique de l'insuline, les chercheurs comprennent qu'il existe des différences entre l'insuline humaine et les insulines animales, jusqu'alors utilisées comme traitement. [72]

En 1978, la première insuline humaine à ADN recombinant (ADNr) a été synthétisée par David Goeddel et ses collègues du laboratoire de Genentech. Par la suite, Genentech et le laboratoire pharmaceutique Lilly ont signé un accord pour commercialiser l'insuline produite par génie génétique. Ce n'est qu'en 1982 qu'apparaît sur le marché la première insuline humaine obtenue par cette technique.

De nombreux avantages existent à l'utilisation de l'insuline humaine. En effet, par rapport à l'insuline animale, elle permet d'avoir une tolérance immunitaire (diminution des allergies et des effets indésirables) et une disponibilité pratiquement illimitée. Deux points importants compte tenu de la demande croissante de l'hormone. Cependant, l'insulinothérapie est responsable d'un risque accru d'hypoglycémie principalement dû aux difficultés à faire correspondre le pic d'insuline avec absorption de glucides après un repas. Autrement dit, la durée et le délai d'action de l'insuline étaient trop lents.

En 1996, c'est par une "simple" inversion de deux acides aminés que Richard DiMarchi et son équipe de recherche des laboratoires de Lilly développèrent le premier analogue d'insuline à action rapide : Insuline Lispro. Cette apparition permet de réduire les excursions glycémiques au moment des repas, ainsi que le risque d'hypoglycémie. Deux autres analogues d'insuline d'action rapide ont suivi peu de temps après : l'insuline Asparte et l'insuline Glulisine.

L'insuline à action prolongée de David Scott a elle été utilisée mais les chercheurs ont constaté que celle-ci présentait d'une part, un effet de pointe qui augmente le risque d'hypoglycémie, et d'autre part, une activité insuffisante pour couvrir la phase nocturne, exposant ainsi la personne à un risque d'hyperglycémie. C'est seulement en 2001 que fût introduit aux Etats-Unis, le premier analogue de l'insuline à action prolongée (médiane 24h): Insuline Glargine. Puis peu de temps après un deuxième analogue d'action prolongée (médiane 20h) est approuvée : l'insuline Détémir. Cette dernière nécessite, chez certains individus, une administration biquotidienne. Enfin un dernier analogue d'insuline à action encore plus longue est apparu, couvrant l'ensemble des 24h : Insuline Dégludec.

Depuis, de nouvelles formulations ont été approuvées permettant une optimisation de leur efficacité. Des analogues d'insuline rapide peuvent désormais être administrés avant la prise alimentaire ou, au besoin, après un repas. Des

analogues à action encore plus longue, pouvant aller de 8 à 40h sans compromettre le contrôle ou la sécurité glycémique, ont également vu le jour.

En résumé, depuis la découverte de l'insuline, plusieurs formulations ont été approuvées donnant une meilleure sécurité, efficacité et reproductibilité. L'évolution de l'insuline est accompagnée en parallèle d'une amélioration continue de son mode d'administration.

Tableau 2. Résumé des différents types d'insuline commercialisés

Type d'insuline	Nom commercial	Délai d'action	Durée d'action
<u>Ultra rapide</u> :			
- Faster Aspart	FIAsp	4 min	3h à 5h
<u>Rapide</u> :			
- Lispro	HUMALOG	5-15 min	3h à 4h
- Asparte	NOVORAPID	10-20 min	3h à 5h
- Glulisine	APIDRA	10-30 min	4h
<u>Intermédiaire</u> :			
- NPH	HUMULINE N	1h à 2h	12h à 18h
<u>Action prolongée</u> :			
- Detemir	LEVEMIR	1h30	8h à 20h
- Glargine U100	LANTUS, ABASAGLAR	1h à 2h	11h à 24h
- Glargine U300	TOUJEO	6h	supérieure à 30h
- Degludec	TRESIBA	1h	supérieure à 40h

2 Mode d'administration

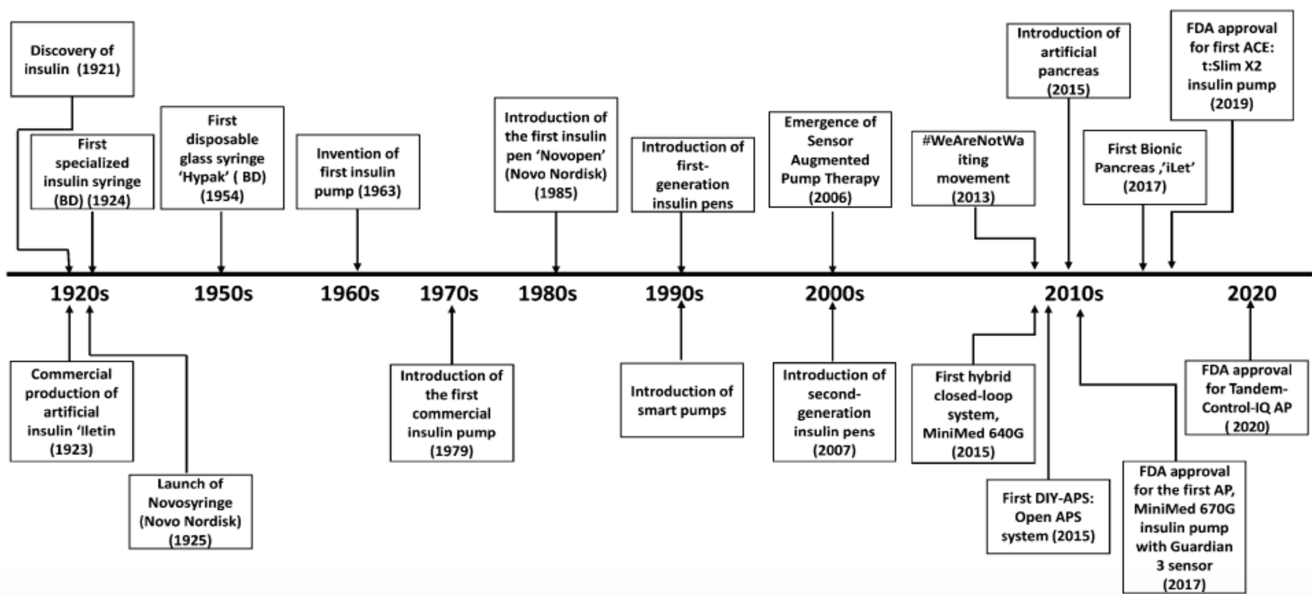


Figure 23. Principaux événements marquant l'évolution des dispositifs d'administration d'insuline [73]

1. Seringue à insuline

La première seringue pour injection d'insuline a été fabriquée par l'entreprise Bacton Dickinson (BD) en 1924. Un an plus tard, le laboratoire Novo Nordisk lance sa première seringue : la « seringue Novo ». Ces dernières étaient grosses, lourdes et réutilisables après une stérilisation par ébullition.

Ce n'est qu'en 1954 que la première seringue en verre jetable a été lancée : la Hypak™ (BD). Seulement un an s'écoule avant l'apparition de la seringue en plastique (la Monoject), introduite en 1955 et au milieu des années 60. Ces dernières en plastique jetable ont été largement utilisées.

En 1970, BD fabriquait la première seringue à insuline monobloc avec une aiguille intégrée.

L'année 1983 marque la recommandation de la British Diabetic Association de changer les concentrations d'insuline couramment pratiquées passant de 40 UI/mL et 80UI/mL à un dosage simplifié de 100 UI/mL. Plus tard, des seringues à insuline U-100 avec les unités présentes sur le côté de la seringue apparaissent ainsi qu'en taille 30, 50 et 100U (0,3, 0,5 et 1,0 mL).

En 2012, BD introduit sur le marché une aiguille ultra-fine 6mm permettant ainsi moins de douleurs et moins de risques d'injections intramusculaires. Puis d'autres aiguilles plus fines et plus courtes sont apparues dans les années qui suivent : 8mm, 5mm et 4mm.

La technologie des seringues "conventionnelles" est devenue moins populaire à l'époque actuelle. Cela s'explique par le progrès d'autres moyens d'administrations.

II. Stylo à insuline

L'introduction du stylo à insuline a changé la donne dans le domaine des soins du diabète, offrant à ces patients une occasion importante d'améliorer l'observance et de réduire les erreurs d'administrations.

C'est en 1985 que le premier stylo à insuline, appelé NovoPen®, a été commercialisé par le laboratoire Novo Nordisk.



Figure 24. Photo du premier stylo à insuline NovoPen® [74]

Les stylos à insuline ont progressivement remplacé l'utilisation des seringues. Cela s'explique par le simple fait que le développement des stylos s'est concentré sur les moyens de lutter contre les multiples inconvénients liés aux seringues : le transport de plusieurs matériels, la préparation de la seringue, l'impact psychologique et social négatif (car elles sont associées à la maladie et à l'abus de drogue), l'utilisation du mauvais produit d'insuline et l'incapacité à s'administrer des doses précises. Ainsi les stylos sont préférés aux seringues de par leur facilité d'utilisation, leur précision, leur discrétion ainsi que leur facilité de transport. [73]

Un stylo à insuline comporte trois composants : une cartouche d'insuline, une aiguille jetable et un dosage incrémentiel en un clic par unité. Le stylo peut être réutilisable ou jetable. En ce qui concerne les modèles jetables, ils possèdent une cartouche pré-remplie et sont jetés après utilisation. A l'inverse, les stylos à insuline réutilisables ont une cartouche remplaçable.

Quatre ans après l'apparition de NovoPen®, Novo présente le premier stylo pré-rempli jetable d'insuline : NOVOLET®. Depuis la commercialisation des premiers modèles, ces dispositifs ont été constamment améliorés offrant ainsi une avancée

sur la précision de la dose et sur la stabilité de la glycémie entre les changements de cartouche.

Les changements technologiques apportés aux versions précédentes ont produit des stylos plus sophistiqués.

II.a. Stylos de première génération

Les stylos à insuline de première génération sont disponibles sur le marché depuis les années 1990. Parmi les modèles réutilisables de cette génération, les plus populaires sont ceux de la famille NovoPen. En 1992 est apparu **NovoPen 3**, un stylo qui est caractérisé par une molette et un bouton poussoir permettant de moins gaspiller d'insuline tout en réinitialisant la dose. Ce système permet d'être plus économique que ses ancêtres.

Au fil des années, les stylos de première génération vont connaître une évolution constante sur différents aspects :

Tableau 3. Chronologie de l'évolution des stylos de premières générations d'insuline

Année	Stylos	Commentaires
1996	NovoPen 1,5	Une version plus courte de NovoPen 3, qui peut contenir des cartouches plus petites
1999	NovoPen 3,5	Il permet de réaliser des incréments de dose d'une demi-unité.
2001	FlexPen	Stylo jetable de première génération du laboratoire Novo Nordisk
2003	NovoPen Junior	Stylo à insuline spécialement conçu pour les enfants atteints de diabète.
2005	NovoPen 4	Stylo plus discret et force d'injection réduite.
2007	KwikPen	Stylo jetable de première génération du laboratoire Eli Lilly
2008	Solostar	Stylo jetable de première génération du laboratoire Sanofi
2011	Flextouch	Version repensée du FlexPen . Il s'agit d'un stylo pré-rempli avec bouton tactile sans extension au lieu d'une extension à bouton-poussoir. Cela améliore la facilité d'utilisation et la manipulation du dispositif.
2017	KwikPen Junior	Plus léger et plus petit que les autres stylos d'une demi-unité présents sur le marché.

Pendant 20 ans, on a eu une amélioration constante des stylos à insuline avec une augmentation de la précision de la dose à injecter avec des demi-unités ainsi qu'une utilisation et une manipulation améliorée grâce à des modèles plus légers, plus petits, plus simples à injecter et même tactiles et plus économiques.

Les stylos à insuline jusqu'alors présents sur le marché étaient conçus pour délivrer de l'insuline à 100U/mL. Les améliorations suivantes s'appuient sur le développement d'insuline plus concentrée donnant ainsi naissance à de nouveaux stylos à insuline pour 200U/mL (Humalog, Tresiba) et 300U/mL (Toujeo/Glargine). Ils sont utilisés depuis 2017. [73]

II.b. Stylos de deuxième génération ou "stylos intelligents"

Depuis 2007, une nouvelle génération de stylos à insuline est arrivée sur le marché. Ces stylos dits "intelligents"¹⁵ possèdent une fonction mémoire multidoses permettant de mémoriser la quantité des doses, ainsi que la date et l'heure des dernières injections. Ces appareils sont intégrés avec des fonctionnalités USB ou Bluetooth pour une surveillance et une gestion des données efficaces. Cette fonction optimise la prise en charge du diabétique car elle permet au patient d'éviter certaines erreurs. Par exemple, le patient peut ne plus se souvenir de quand date sa dernière injection, cette mémoire intégrée permet ainsi d'éviter une injection trop tôt ou trop tard de sa dose. On évite donc un éventuel risque d'hypoglycémie ou hyperglycémie.

En 2007, Eli Lilly a lancé le premier stylo à insuline numérique au monde avec mémoire : **HumaPen MEMOIR**. Ce dernier est capable d'enregistrer la date, l'heure et la quantité des 16 dernières injections, y compris les doses d'amorçage.

En 2010, Novo Nordisk a mis sur le marché le premier stylo à insuline avec mémoire et fonctions de dosage par demi-unité : **NovoPen Echo**. Cet appareil possède des attributs adaptés aux enfants, il est notamment capable de mémoriser la dose de la dernière injection et indique le nombre d'heures complètes écoulées depuis cette dernière. Ce stylo NovoPen Echo a montré un niveau de satisfaction élevé parmi les patients pédiatriques en comparaison au NovoPen Junior grâce à sa fonction mémoire simple, ses demi-unités et sa facilité d'utilisation. C'est pourquoi, en 2013, ce stylo faisant intervenir les prouesses de la technologie finira par remplacer le NovoPen Junior. [73]

¹⁵ **Ici on ne parle pas d'IA mais d'outils connectés qui permettent d'améliorer la qualité de vie du patient.*



Figure 25 : NovoPen Echo® [75]

Cependant malgré cette avancée technologique, une corvée reste présente, celle du remplissage du carnet de glycémie ainsi que du calcul de la bonne dose de bolus qui reste très complexe et qui n'est pas toujours juste.

Les améliorations futures concernant les stylos à insuline se situent au niveau du développement de calculatrices intégrées pour fournir des conseils appropriés aux patients concernant le dosage d'insuline et la transmission automatique via Bluetooth afin de produire des rapports générés par ordinateur ou smartphone. On parle de stylos connectés.

On a un large choix parmi les stylos à insuline. On peut retenir que la nouvelle technologie est de plus en plus présente dans la confection de ces stylos, offrant aux patients un mode d'injection de plus en plus performant et précis. Grâce à ces évolutions, les contraintes liées aux injections diminuent.

III. *Pompe à Insuline*

III.a. *Histoire*

Les perfusions sous-cutanées continues d'insuline (CSII) ou pompes à insuline font leur apparition dans les années 1970 dans le cadre d'essais cliniques. Le fonctionnement de ces dispositifs se rapproche du mode physiologique de sécrétion d'insuline par le pancréas.

Le premier prototype a été conçu par le Dr. Arnold Kadish en 1963. Il se transportait comme un sac à dos. (Figure 26)



Figure 26. Photo de Arnold Kadish et de son prototype de pompe à insuline [76]

En 1974, le Dr Ernst Friedrich a développé le deuxième prototype de pompe à insuline : « Biostator ». Il s'agit d'une pompe à insuline de chevet avec une surveillance continue de la glycémie par voie intraveineuse (IV) et une fonction de perfusion d'insuline en IV en boucle fermée. Ses constituants principaux sont :

- Un cathéter à double lumière (*Figure 27*) relié à plusieurs pompes. La première permettant de prélever en continu du sang et la seconde d'instiller de l'héparine nécessaire à l'anti-coagulation du sang prélevé. Deux autres pompes assurent la délivrance d'insuline et du glucose par une autre voie veineuse.
- Un appareil de mesure de glucose en continu.
- Un ordinateur reliant les mesures de glucose aux pompes, délivrant l'insuline et le glucose. [77]

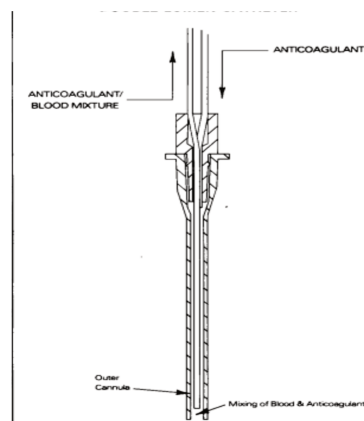


Figure 27. Schéma du cathéter à double lumière [78]

Ce dispositif a permis d'ouvrir la voie au pancréas artificiel portable. En effet, il a permis de prouver la faisabilité du contrôle de la glycémie en boucle fermée et de faciliter le développement technologique ultérieur. (*Figure 28*)

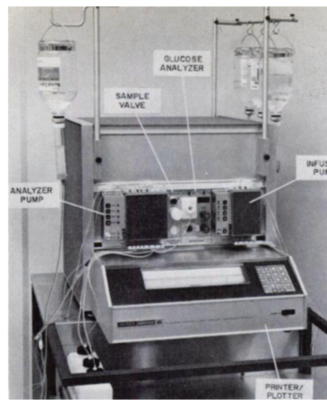


Figure 28. Photo de la pompe Biostator [76]

C'est en 1976 que fut commercialisée la première pompe à insuline portable connue sous le nom de « **Big Blue Brick** » et ensuite d' « **AutoSyringe** ». Elle a été conçue par Dean Kamen. (Figure 29) Suite à son introduction, plusieurs entreprises ont commencé à développer des pompes à insuline. Cependant, beaucoup ne garantissaient pas une administration sûre d'insuline. De plus, l'idée de porter une pompe à longueur de journée entraînait une réticence des patients. C'est pourquoi, au début des années 1980, la thérapie par pompe n'était réservée qu'aux cas les plus difficiles à gérer. [79]



Figure 29. Photo de l'Auto Syringe de Dean Kamen [80]

Deux études ont alors été réalisées : la première à Paris par Gérard Slama (diabétologue) et la seconde à Londres par John Pickup (diabétologue).

L'étude initiale impliquait 7 patients diabétiques de type 1. Ces derniers recevaient de l'insuline par voie IV pendant 5 jours, à l'aide d'une pompe péristaltique portée dans un sac à dos. Le débit de base était alors multiplié par 15 au moment des repas. Les résultats de l'étude furent bons en termes de contrôle glycémique mais il était difficilement envisageable d'utiliser de manière durable la voie IV.

En 1978 furent publiés les résultats de la seconde étude, celle de John Pickup. Elle concernait 12 patients atteints de diabète de type 1 traités par une perfusion continue d'insuline en sous-cutanée à l'aide d'une pompe à insuline pendant 7 jours. Les résultats étaient également extrêmement encourageants. Une accumulation de données scientifiques durant la fin des années 1970 et les débuts des années 1980 ont permis de confirmer l'intérêt de ce mode d'administration en termes d'amélioration de l'équilibre glycémique et de réduction des hypoglycémies. L'autre avantage constaté étant l'amélioration de la qualité de vie des patients. [81]

Mais ce n'est qu'en 1983 que les pompes à insuline vont connaître une percée technologique majeure grâce à l'introduction de **MiniMed 502** (*Figure 30*) par l'entreprise Medtronic. En effet, ce système représente une amélioration significative en termes de taille et de programmabilité des doses d'insuline. [73]

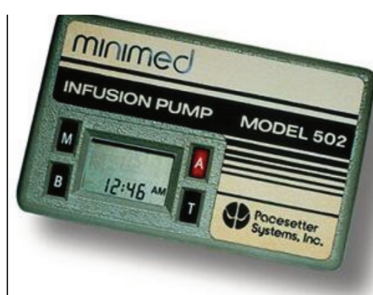


Figure 30. Photo de la pompe MiniMed 502 [82]

Jusqu'à présent l'insuline était administrée uniquement par voie sous-cutanée avec ces pompes. Cependant, cette voie ne convient pas à certains patients chez lesquels l'insuline n'est pas bien absorbée par la peau. En effet, la voie sous-cutanée peut contribuer à la variabilité glycémique dans le diabète. Effectivement, il existe des cas rares de patients présentant un diabète dit sévèrement "fragile" où il y a :

- une dégradation importante d'insuline dans l'espace sous cutané
- des variations imprévisibles de la glycémie liées à une variation de l'absorption d'insuline due à la profondeur et l'emplacement de l'injection. En cause, notamment la vascularisation du tissu.

Cette labilité peut contribuer à des complications à long terme. [83]

En 1986, Medtronic introduit la pompe à insuline implantable pour administrer l'insuline par voie intrapéritonéale (= MiniMed 2007D (*Figure 31*)). Cette voie permet d'atténuer ces variations d'absorption et de dégradation et peut donc aider à gérer le diabète instable. D'ailleurs ces dispositifs sont dédiés aux patients adultes diabétiques de type 1 non contrôlés par les autres systèmes d'injection d'insuline et présentant des épisodes hyperglycémiques et/ou hypoglycémiques sévères, fréquents ou non ressentis.



Figure 31. Photo du MiniMed 2007D [84]

Une étude a mis en évidence, en comparant les profils d'insuline libre après administration intrapéritonéale, intramusculaire et sous-cutanée, que l'administration intrapéritonéale permet une augmentation plus rapide de l'insuline (paramètre important pour le contrôle de la glycémie postprandiale) et permet également un retour à des niveaux basaux bas entre les repas. [83] La pompe est placée chirurgicalement dans les muscles du ventre et l'insuline est administrée dans la cavité péritonéale (espace libre entre les différentes portions de l'intestin). (Figure 32)



Figure 32. Image montrant l'implantation de la pompe MiniMed 2007D

De nouvelles versions avec une mémoire et une autonomie de batterie améliorées ont été introduites ensuite sur le marché. Cependant, une étude a rapporté un grand nombre d'événements de sous-administration d'insuline en raison de problèmes liés à la fois à la pompe et au cathéter. Cela a permis de mettre en évidence les limites de la perfusion péritonéale prolongée à partir de pompes implantées. Les laboratoires ont par conséquent arrêté de se consacrer à ces dispositifs en 2007. [73]

A ce jour, il y a environ 250 patients en France qui bénéficient d'une pompe implantable. De par sa faible rentabilité, elle n'est plus commercialisée depuis juin 2020. L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) a réuni le 12 septembre 2020, les sociétés Medtronic et Sanofi (producteur de l'insuline spécifiquement utilisé dans la pompe), la Haute Autorité de Santé (HAS) et la Direction Générale de la Santé (DGS) afin d'appréhender et d'assurer la prise

en charge pour les patients qui sont sous pompes implantables. L'ANSM veillera à ce que les sociétés s'engagent à garantir la disponibilité des consommables nécessaires au bon fonctionnement des pompes jusqu'à la fin de leur utilisation par les patients. [85] Une solution de remplacement voit alors le jour : le pancréas artificiel.

III.b. Fonctionnement d'une pompe à insuline

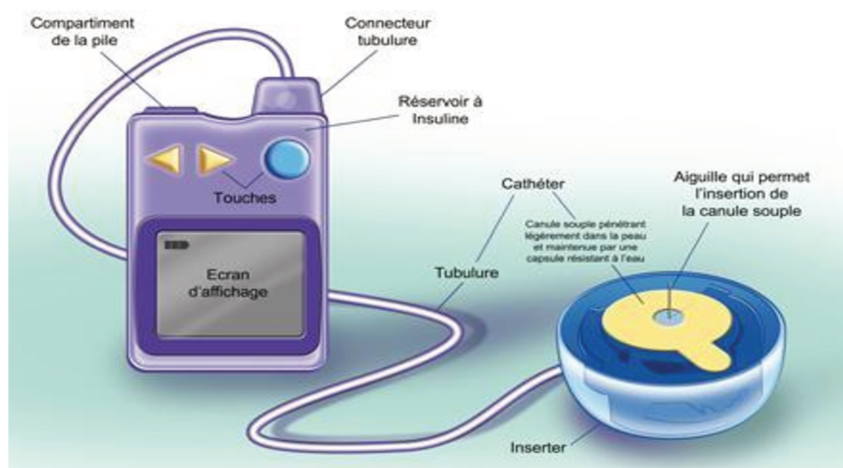


Figure 33. Schéma d'une pompe à insuline [86]

Comme on peut le voir sur le schéma, les composants d'une pompe à insuline sont un réservoir d'insuline, un set de perfusion et une tubulure. Le réservoir est connecté au set de perfusion et à un cathéter permettant de délivrer en continu l'insuline.

Une pompe dispose de programmes intégrés spécifiques au patient : un programme dédié à la distribution d'insuline rapide à des débits basaux et un autre programme dédié à la distribution d'insuline rapide sous dose de bolus, avant les repas. Le set de perfusion ne doit être changé que tous les deux à trois jours. Cette particularité permet de supprimer les variations liées à la profondeur et aux différents sites d'injection qui sont caractéristiques des stylos.

E. L'évolution de l'autosurveillance glycémique

La prise en charge des patients atteints de diabète repose essentiellement sur la faculté à leur faire adopter des mesures hygiéno-diététiques adaptées (activité physique et équilibre nutritionnel principalement) ainsi que, pour certains, à prendre des médicaments *per os* et/ou par injection pour l'insuline.

L'autosurveillance de la glycémie est indispensable chez les diabétiques de type 1 et elle est recommandée chez les patients atteints du diabète de type 2 insulino-traités. Son objectif est de permettre aux patients de suivre l'équilibre de leur diabète et d'adapter leur traitement en cas de variation de la glycémie afin d'éviter les hyperglycémies et les hypoglycémies. Pour réaliser cette autosurveillance, les patients utilisent eux-mêmes un lecteur.

Au fil des années, il y a eu des évolutions considérables concernant ces derniers. Les lecteurs de glycémie ont été découverts en 1971. Les premiers dispositifs sont apparus dans les années 1980 et sont appelés « lecteurs par glycémie capillaire ». Le patient va déposer une goutte de sang prélevée en se piquant à l'extrémité d'un de ses doigts sur une bandelette insérée dans le lecteur. Cela va lui indiquer ensuite la valeur de sa glycémie.

Avec les évolutions technologiques, ces lecteurs ont diminué en termes de volumes et augmenté en termes de précision et de rapidité à fournir les résultats. De plus, le volume de sang capillaire nécessaire pour donner un résultat fiable a nettement été réduit. Cependant, ce type de dispositif est contraignant et parfois douloureux. En effet, certains patients doivent réaliser une piqûre pluriquotidienne du bout du doigt pour réaliser la mesure de leur glycémie.

Depuis les années 2000, de nouveaux types de lecteurs sont apparus : les « lecteurs de glucose en continu », qui permettent de mesurer le taux de glucose en temps réel et en permanence.

Ce dispositif fonctionne grâce à :

- un capteur placé sous la peau (abdomen ou bras),
- un transmetteur, qui envoie le signal électrique du capteur au récepteur
- un récepteur qui affiche les données. Ce dernier peut être, soit une pompe à insuline, un lecteur de glycémie ou un smartphone via une application.

La transmission entre le capteur et le lecteur s'effectue par une liaison sans fil. Le capteur est une électrode enzymatique ampérométrique. Autrement dit, il est constitué d'une électrode recouverte d'une enzyme appelée « glucose oxydase ». La réaction d'oxydation du glucose par l'enzyme va produire un signal électrique qui va correspondre à la valeur de glucose (taux de sucre au sein du tissu interstitiel).

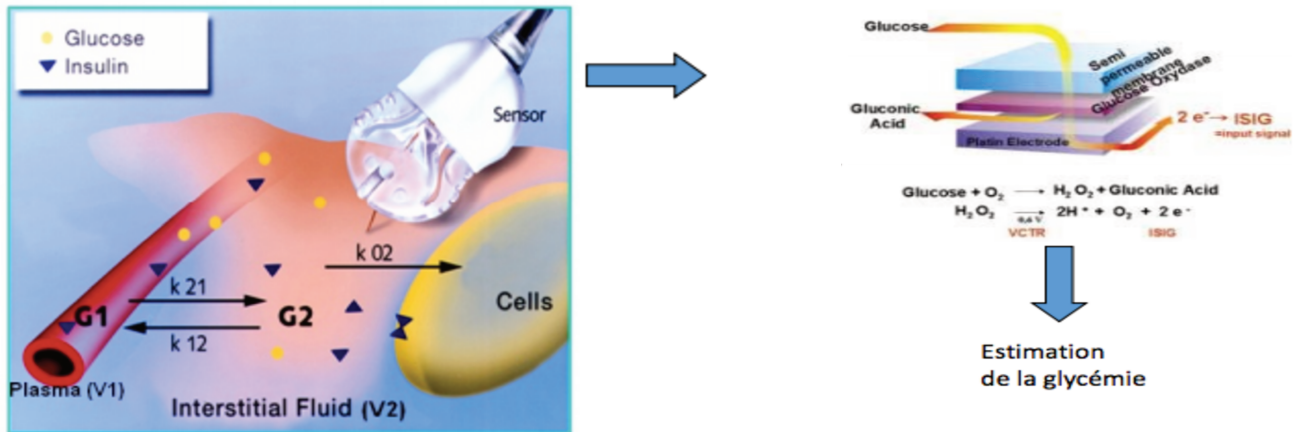


Figure 34. Schémas du fonctionnement d'un capteur pour l'estimation glycémique [87]

16

Il existe plusieurs types de dispositif de détection du glucose en continu :

- Les systèmes transmettant en continu les données au capteur :
 - o Les dispositifs indépendants : **G6 mobile® DEXCOM**, **FreeStyle Navigator® ABBOTT**, **Guardian Connect® MEDTRONIC**
 - o Les dispositifs couplés à une pompe à insuline : **Animas Vibe® ANIMAS**, **Minimed 640G® MEDTRONIC**
- Un système affichant les données rétroactivement par scan du capteur :
 - o Le système flash d'autosurveillance du glucose : **FreeStyle Libre® ABBOTT (1 et 2)**

1 Avantages et inconvénients des systèmes de mesure de glucose en continu (CGM)

1. Exemple du système flash par scan du capteur : FreeStyle Libre 1 et 2



¹⁶ Remarque : Le glucose du liquide interstitiel (G2) est presque toujours comparable au glucose sanguin (G1).

Tableau 4. Avantages et inconvénients des FreeStyle 1 et 2

Avantages	Inconvénients
<ul style="list-style-type: none"> - Remboursé - Durée de vie du capteur : 14 jours - Facile à installer et à retirer - Discret - Pas de calibration (sauf au moment de l'insertion) - Système d'alarme pour le FreeStyle 2 (il faut établir manuellement son seuil d'alerte) - Données affichées sur le récepteur : valeur du glucose, flèches de tendance et courbe sur les 8 dernières heures. - Application mobile disponible (LibreLink) : Elle permet de scanner avec son téléphone (affichage identique au lecteur) et permet une meilleure compréhension, gestion et suivi de la pathologie par le patient grâce à plusieurs fonctions (Ajout de commentaires, carnet d'autosurveillance, rapport durée dans la cible*¹⁷) - Mémoire du récepteur : 90 jours 	<ul style="list-style-type: none"> - Système Flash, il faut "scanner" l'émetteur pour voir la glycémie. - Pas de système d'alarme pour le FreeStyle 1 - Décalage de 10 minutes entre la mesure affichée et le taux réel

II. Exemple d'un dispositif indépendant transmettant des données en continu : DEXCOM G4-G5-G6



¹⁷ Le rapport durée dans la cible signifie que l'application propose un code couleur correspondant chacun à une cible (glucose très élevé, glucose hors de la cible mais entre 70-240 mg/dL, glucose dans la cible, glucose bas). Cette fonction va permettre au patient de voir le temps passé dans chaque catégorie et ainsi si le temps passé dans la cible voulue est satisfaisant ou non.

Tableau 5. Avantages et inconvénients des DEXCOM G4-G5-G6

Avantages	Inconvénients
<ul style="list-style-type: none"> - G4 remboursé en France - Facile à installer et à retirer - Durée de vie du capteur de 10 jours pour le G6 - Pas de calibration pour G6 (sauf au moment de l'insertion) - Dispositif d'alarme en cas d'hyper ou d'hypoglycémie (établir manuellement son seuil d'alerte) - Alerte de glycémie en baisse pour G6¹⁸ - Alerte taux d'augmentation et taux de chute (si glycémie augmente ou diminue trop rapidement) : intérêt si on arrache sa pompe à insuline sans s'en rendre compte. - Application disponible : DEXCOM Clarity <ul style="list-style-type: none"> o Accès aux données tout au long de la journée o Comparaison des données o Rapport de superposition¹⁹ o Rapports normalisés²⁰ - Transmission en continu (pas besoin de scanner) par bluetooth - Possibilité de partager les données avec 10 personnes 	<ul style="list-style-type: none"> - G5 et G6 non remboursés en France - Durée de vie du capteur 7 jours pour G4 et G5 - Dispositif non discret - Calibration 2x/j (12 heures d'intervalle) pour G4 et G5 (plus au moment de l'insertion)

Contrairement aux lecteurs par glycémie capillaire qui permettent de disposer de quelques données ponctuelles au cours d'une journée, les lecteurs de CGM vont offrir la possibilité d'enregistrer l'évolution de la glycémie tout au long de la journée. Cela rend ce dispositif moins contraignant et soulage le patient de la douleur liée aux piqûres du lecteur par glycémie capillaire.

Cette autosurveillance donne la possibilité au patient d'accéder à une courbe avec son évolution sur les dernières heures.

¹⁸ *Alerte de glycémie en baisse : prévient 20 minutes à l'avance que le taux va atteindre 3,1mmol/L. Cela permet d'agir rapidement afin d'éviter un éventuel incident d'hypoglycémie grave.*

¹⁹ *Rapport de superposition : comparaison des tendances glycémiques de chaque journée de la semaine sous forme de courbe. De plus, il sera possible de relever la fréquence, la durée et l'intensité des hypo et hyperglycémies.*

²⁰ *Rapports normalisés : il s'agit d'un rapport glycémique standardisé qui permet de fournir une vue d'ensemble sur la prise en charge du diabète.*

Les bénéfices de ce dispositif sont multiples : les utilisateurs notent une amélioration de leur qualité de vie et une meilleure connaissance d'eux-mêmes et de leur pathologie. Ainsi, ce dispositif permet aux patients une meilleure prise en charge de leur pathologie. Ces derniers déclarent d'ailleurs se sentir plus acteurs de leur diabète. Cependant ce type de dispositif ne présente pas que des avantages. En effet, de nouvelles contraintes apparaissent comme celle de la maintenance ou de l'apprentissage technique du dispositif (aussi bien pour le patient que pour le pharmacien). De plus, le patient doit faire preuve d'une observance remarquable puisqu'il doit veiller à toujours avoir une boîte de capteurs d'avance afin de pallier une éventuelle défaillance ou une rupture de stock transitoire en pharmacie.

Dans les deux cas, la contrainte majeure qui persiste se situe au niveau des injections d'insuline. Se piquer plusieurs fois par jour peut devenir difficile à vivre pour les diabétiques. De plus, des craintes sur les injections existent chez certains patients comme la peur de ne pas bien réaliser l'opération, la crainte d'une d'hypoglycémie ou encore la peur de la douleur.

F. L'Intelligence artificielle au service du diabète de type 1 : Pancréas artificiel

Comme nous avons pu le constater, le contrôle de la glycémie ainsi que le calcul d'une dose d'insuline à injecter sont le quotidien des patients atteints de DT1 et cela peut devenir une vraie contrainte pour eux. De plus, comme l'a démontré l'étude internationale SAGE, la stabilité glycémique des DT1 est médiocre. Cela s'explique par le fait qu'il est difficile pour les patients diabétiques d'évaluer correctement la dose d'insuline à injecter car la quantité de glucides qui sera ingérée lors du repas est difficile à estimer et que l'activité physique, le stress ou la maladie sont autant de phénomènes qui modifient les besoins en insuline du patient.

Il est à présent envisageable, à l'aide d'un équipement portable associant capteurs en continu de glucose, pompe et algorithmes performants (dont algorithmes d'IA), de réguler automatiquement la glycémie et permettre ainsi d'avoir un meilleur équilibre glycémique avec peu de contraintes. Cette prouesse technologique est connue sous le nom de pancréas artificiel. Nous allons voir qu'elle va permettre d'améliorer significativement la prise en charge des DT1.

La Juvenile Diabetes Research Foundation (JDRF) a défini six étapes vers la réalisation du pancréas artificiel.

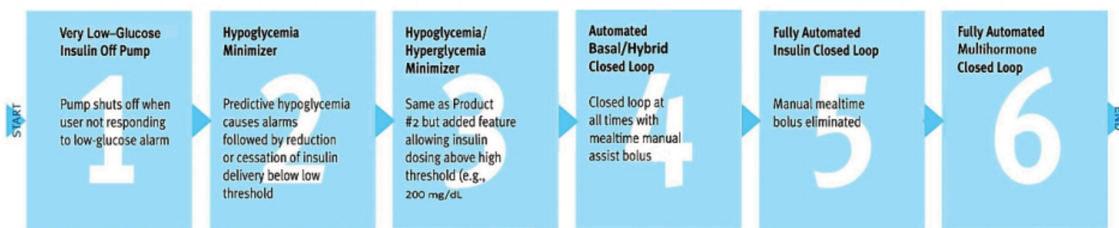


Figure 35. Les six étapes pour la réalisation du pancréas artificiel [88]

La pompe Minimed Veo de Medtronic répond à la première étape. C'est-à-dire que la pompe s'arrête automatiquement lorsque l'utilisateur ne répond pas à l'alarme désignant un faible taux de glucose.

La pompe 640G de Medtronic intégrant un système "smartGuard" permet de répondre à la deuxième étape. L'injection d'insuline est mécaniquement suspendue lorsqu'une hypoglycémie est prédite et elle reprend lorsque le risque est écarté.

En 2016, la commercialisation du modèle 670G de Medtronic s'inscrit au début du quatrième stade de développement du pancréas artificiel. Des bolus de corrections sont alors proposés lorsque la glycémie dépasse 150 mg/dl et/ou lorsque le patient administre lui-même des bolus au moment des repas. C'est à partir de ce quatrième stade de développement qu'apparaissent des algorithmes qui contrôlent en temps réel l'injection d'insuline, supprimant ainsi cette injection manuelle de bolus. [88]

Un modèle de pancréas artificiel est déjà présent sur le marché : **le pancréas artificiel dit hybride**. Mais un second modèle est en cours d'évaluation : **le pancréas artificiel autonome**.

1 Pancréas artificiel hybride (PAH) = Boucle non totalement fermée

Le pancréas artificiel (PA) est un système qui administre de manière autorégulée et continue l'insuline nécessaire aux besoins du patient, grâce à divers algorithmes (dont des algorithmes d'IA) afin de maintenir une normoglycémie. Ces systèmes restent, pour le moment, hybrides, c'est-à-dire que l'automatisation ne concerne que l'ajustement des besoins de base. Les situations marquées par une variation rapide de la glycémie (repas, activité physique) doivent toujours nécessiter l'intervention humaine. Par exemple, dans le cadre d'un repas, le patient doit l'annoncer au pancréas artificiel et calculer la quantité de glucides présents qui vont être ingérés.

Le pancréas artificiel hybride permet tout de même, à défaut de guérir le diabète, de réduire les contraintes liées à la maladie et d'améliorer la stabilité glycémique. Grâce à son fonctionnement quasi-autonome, il libère le patient des

contrôles fréquents de sa glycémie et des adaptations régulières de ses doses d'insuline à injecter.

Ce type de dispositif s'adresse principalement aux patients diabétiques de type 1, chez qui la carence en insuline est quasi-absolue alors que la sensibilité à l'insuline est, dans la majorité des cas, conservée.

1. Principes du pancréas artificiel hybride

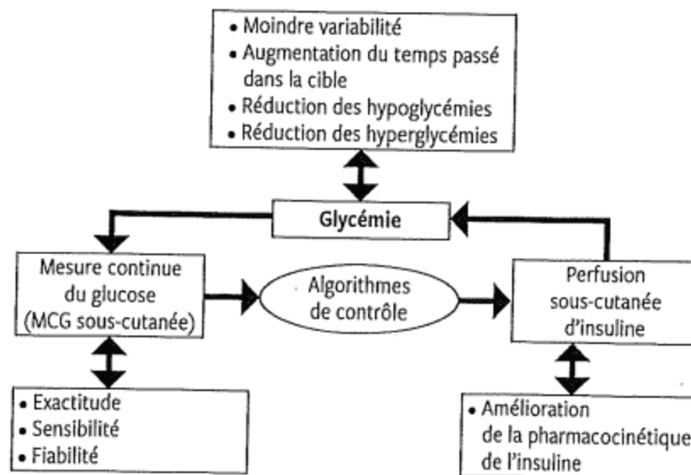


Figure 36. Concept simplifié du pancréas artificiel : [89]

Cette technologie relie trois appareils : [90]

- Un capteur qui mesure la glycémie de manière continue et envoie des données à un algorithme de contrôle.
- Un algorithme de contrôle pour analyser les données et calculer la dose d'insuline requise.
- Une pompe à perfusion pour administrer l'insuline.

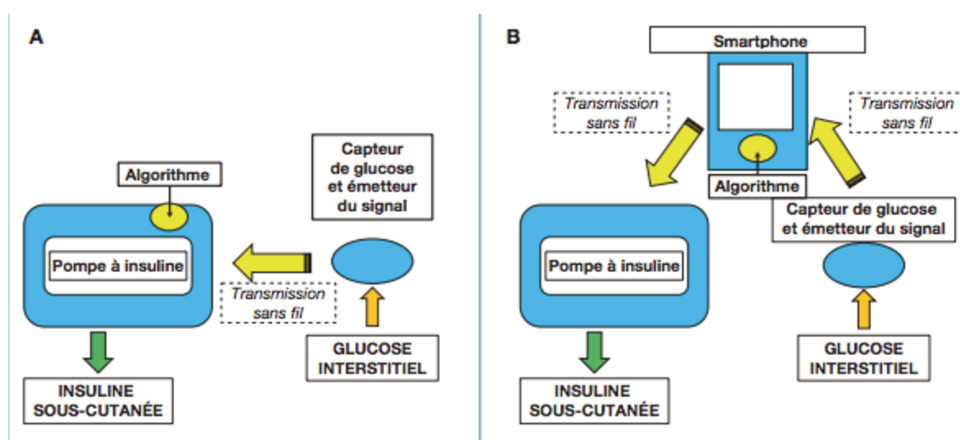


Figure 37. Schéma illustrant les deux types de systèmes disponibles d'insulinothérapie automatisée : algorithme intégré directement dans la pompe (A) ou dans un smartphone (B) [91].

Le PA présente plusieurs fonctionnalités innovantes par rapport aux pompes à insuline permettant ainsi de limiter les risques d'hypoglycémie. Il présente tout d'abord une alarme qui l'avertit en cas de concentration basse de glucose. Si aucune action n'est entreprise par le patient, un mécanisme d'arrêt automatique de l'administration d'insuline s'active afin d'éviter d'aggraver la situation et provoquer ainsi une hypoglycémie sévère.

La prouesse technologique qui fait du PA un système hors norme, est l'adaptation permanente de la perfusion d'insuline, tant à la hausse qu'à la baisse, en fonction de la cinétique de la concentration en glucose. Cela est rendu possible grâce à un algorithme. Néanmoins l'intervention humaine reste nécessaire pour l'annonce d'évènements qui entraînent une variation rapide de la glycémie.

Enfin, l'approche bihormonale (insuline et une forme stable du glucagon : dasiglucagon) utilisée pour traiter et prévenir automatiquement les épisodes d'hypoglycémie, est une autre innovation qui se distingue des pompes classiques d'insuline. En effet, si l'insuline seule n'est pas suffisante, une administration de dasiglucagon est alors réalisée. Cette innovation est présente sur certains PA.

II. Le système Diabeloop : DBLG1²¹

II.a. Principes de fonctionnement

Il s'agit d'un système de boucle semi-fermée dédié à la gestion automatisée du DT1. Ce système assure les fonctions de surveillance et de traitement du diabète, via 3 systèmes interconnectés en Bluetooth : [92]

- **Un système de mesure en continu du glucose interstitiel (Dexcom G6)**, composé d'un capteur (10 jours d'utilisation) et d'un transmetteur (3 mois d'utilisation). Le capteur est placé en sous-cutané et le transmetteur s'enclenche sur ce dernier où il transfère alors le signal électrique généré et la valeur de la glycémie correspondante toutes les 5 minutes. (*Tableau 6*)
- **Un système d'administration de l'insuline**, à l'aide d'une pompe à insuline KALEIDO réutilisable avec une tubulure externe. La pompe est fixée grâce à un patch soit au niveau de l'abdomen, des fesses ou de l'avant-bras. Elle s'utilise avec HUMALOG et NOVORAPID U100.
- **Terminal mobile qui sert d'interface avec le patient**. Il héberge le logiciel DBGL1.

²¹ *Remarque : En 2018, le système de diabeloop a obtenu son marquage CE de conformité. (Ce sigle est l'engagement visible du fabricant que son produit respecte les exigences réglementaires en vue de sa libre circulation sur l'ensemble du territoire de l'Union Européenne)*



Figure 38. Photo du système DBLG1 [93]

Concrètement, le patient porte sur lui un capteur de CGM qui mesure la glycémie toutes les 5 minutes et une pompe à insuline qui délivre l'hormone. Ces deux appareils, sous forme de patches, sont associés à un terminal contenant l'algorithme DBLG1 qui analyse les données en temps réel et calcule la dose d'insuline à administrer. En effet, le terminal va piloter automatiquement la pompe (sauf pour les bolus qui doivent être validés par le patient) ou proposer des recommandations (resucrage notamment) à partir des données du capteur, de l'historique du patient, de la pompe à insuline et des données rentrées par le patient.

Tableau 6. Description du capteur et transmetteur de DEXCOM G6 [94]

Nom	Description	Illustration
Applicateur avec capteur intégré	<ul style="list-style-type: none"> Le capteur reçoit les informations concernant la glycémie (10 jours d'utilisation) L'applicateur insère le capteur sous la peau (usage unique) 	
Transmetteur	<ul style="list-style-type: none"> Le transmetteur envoie les informations de glycémie du capteur au DBLG1 (3 mois d'utilisation) 	

II.b. Le Logiciel DBLG1

Le logiciel DBLG1 comprend 4 briques algorithmiques : [95]

- Une **brique « sécurité »** : elle intègre un algorithme déterministe qui prend en compte uniquement le poids et la dose totale d'insuline quotidienne du patient afin de s'assurer de l'absence d'hypoglycémie.
- Une brique intitulée « **Machine Learning physiologique** » qui vise à prédire l'évolution de la glycémie et calculer la dose optimale d'insuline requise. Elle intègre un modèle Hovorka, une commande de Modèle de Contrôle Prédicatif (MPC) et un algorithme génétique (AG) qui est un algorithme d'optimisation

ayant la capacité de s'adapter à partir des données du patient sur un historique de 48 heures. Les éléments d'entrée sont la valeur du glucose interstitiel, la délivrance d'insuline et la quantité de glucides ingérés.

- Une brique qualifiée de « **système expert** » : S'il y a une différence entre le taux de glucose prédit par rapport à celui réellement mesuré, alors le système bascule sur un système expert. Ce dernier va prendre le relais et proposer des actions correctrices, soit de manière automatique, soit par le biais d'alertes auprès du patient.
- Une brique « **auto-apprentissage à long terme** » comprenant un algorithme de Deep Learning permettant, au fil du temps, d'avoir une amélioration des résultats.

Principales caractéristiques de l'algorithme DBLG1

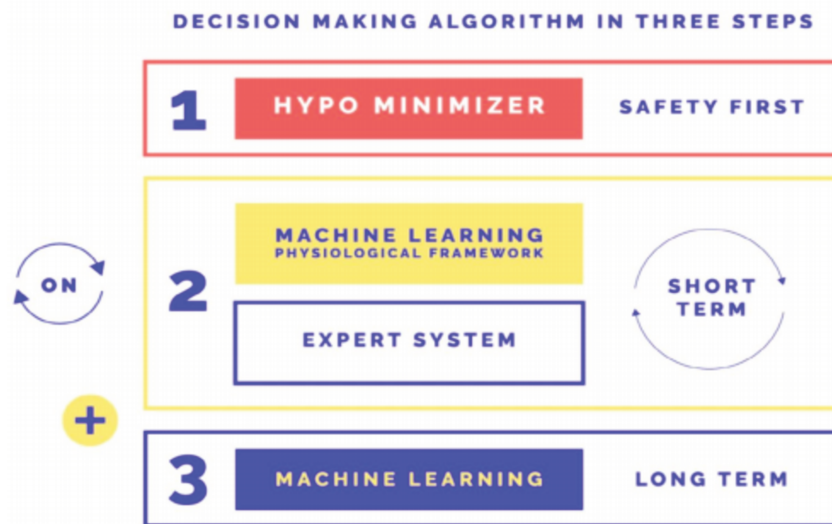


Figure 39. Principales caractéristiques de l'algorithme DBLG1 [96]

II.b.1. Modèle Hovorka

Il s'agit d'un modèle qui va simuler une personne atteinte de DT1. Nous avons 2 entrées : les perturbations des repas et les perfusions d'insuline. A partir de cela, le modèle va simuler la concentration de glucose et d'insuline dans le corps en réponse à ces entrées. L'intérêt de celui-ci est d'obtenir des informations sur le comportement du corps du patient afin de trouver une manière appropriée d'administrer l'insuline.

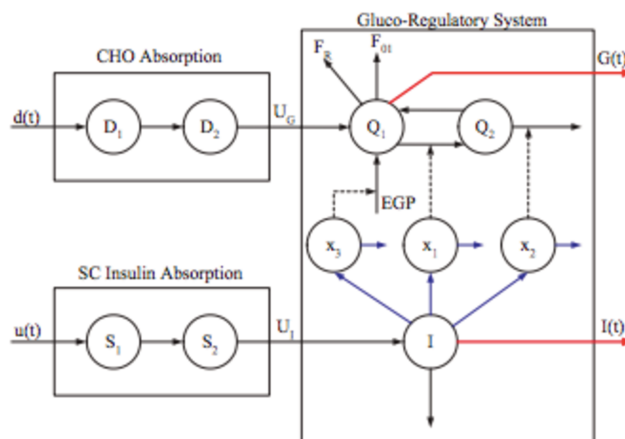


Figure 40. Schéma du modèle de Hovorka [97]

II.b.2. Commande MPC (Modèle de Contrôle Prédictif)

Il s'agit d'un algorithme qui va prédire le taux futur de glucose dans le sang et, par conséquent, tenter de réguler la glycémie en ajustant le débit de perfusion d'insuline via le calcul de la quantité d'insuline de ce que la pompe doit injecter à l'instant T. [98]

Pour pouvoir prédire la concentration future de glucose dans le sang, MPC utilise la concentration glycémique, l'apport glucidique des repas ainsi que le débit de perfusion d'insuline à partir de mesures temporelles précédentes. Afin de trouver le profil optimal du taux de perfusion d'insuline pour un certain nombre d'actions de contrôle à venir, un problème d'optimisation est énoncé de sorte à ce que les futurs concentrations de glucose soient prévues à l'aide d'algorithmes génétiques. Toutes les 5 minutes, une nouvelle concentration de la glycémie est mesurée. A chaque mesure, un nouveau problème d'optimisation est résolu, de sorte que les prévisions sont de nouveau calculées en fonction de la nouvelle mesure glycémique. [99]

II.b.3. Algorithme génétique

L'AG va prendre en compte les contraintes du problème de la commande MPC, telle que la positivité de l'injection et la dose d'insuline optimale. En effet, la commande MPC, une fois l'injection faite, ne permet pas de revenir en arrière. Il est donc primordial que la dose d'insuline soit optimale afin d'éviter des épisodes d'hypoglycémie.

Ainsi l'AG va aider la commande MPC. Pour cela, à chaque mesure de glucose dans le sang, l'algorithme va, en s'appuyant sur la concentration de glucose prédite, trouver la solution du profil optimal au taux de perfusion d'insuline. [99]

En pratique comment ça se passe ?

- **Modélisation** : le modèle Hovorka va permettre d'obtenir des informations sur le fonctionnement du corps du patient à partir de différentes données : poids du patient, les débits de base, les bolus administrés et les apports quantifiés en glucides.
- **Prédiction** de la concentration de glucose via la commande MPC à partir de l'historique des données (jusqu'à 48h) et prise en compte des informations obtenues par le modèle Hovorka.
- Etapes de **contrôle** : à chaque mesure de la concentration de glucose (toutes les 5 minutes), l'algorithme génétique va résoudre un nouveau problème d'optimisation, en adaptant le taux de perfusion d'insuline, si nécessaire. L'AG prend en compte, en plus de la glycémie mesurée, la future concentration de glucose prédite afin de résoudre le problème.

II.c. Avantage du système DBLG1 par rapport aux pompes à insuline conventionnelle

En 2020, 25 patients DT1 traités par pompe à insuline conventionnelle ont été équipés d'une pompe KALEIDO associée à un capteur de MCG (Dexcom G6) fonctionnant en boucle semi-fermée grâce au système DBLG1. Les données ont été collectées via une plateforme en ligne (YourLoops) pendant 6 mois.

La moyenne d'âge des patients était de 43 ans. Après un suivi de 6 mois, le taux d'HbA1c moyen est passé de 7,9% à 7,1% et le temps moyen dans la cible (70-180 mg/dL) de 53% à 67%. Celui passé en dessous de 70 mg/dL est passé de 2,4% à 1,3%. Aucun incident lié à l'algorithme n'est survenu et le système a fonctionné 85% du temps. Seul un patient a dû arrêter le système en raison de déconnexions répétées.

En conclusion, le système Diabeloop permet une amélioration significative du contrôle glycémique chez les DT1, sans événements indésirables graves. [100]

II.d. Les modalités de prise en charge et de prescription de DBLG1

Diabeloop

A la suite de l'évaluation du système DBLG1 en 2020, la Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Sante (CNEDiMETS) retient une Amélioration du Service Attendu de niveau 3, c'est-à-dire modérée. Ainsi, elle recommande son inscription sur la Liste des Produits et Prestations Remboursables (LPPR). Selon l'arrêté du 15 septembre 2021 publié dans le Journal officiel, le lendemain, le système DBLG1 de Diabeloop est inscrit sur la LPPR et sera remboursable par l'Assurance maladie à partir du 29 septembre 2021, soit 13 jours suivant la publication. La prise en charge du système est assurée pour les DT1 adultes dont l'équilibre glycémique préalable est insuffisant (taux Hb1Ac > 8%) en dépit d'une insulinothérapie intensive bien conduite par pompe à insuline conventionnelle pendant plus de 6 mois et d'une surveillance glycémique pluriquotidienne (> 4 fois par jour). [92]

La prescription de ce système doit être réalisée par un centre initiateur de pompe après une évaluation de la prise en charge du patient. Sur la prescription, il doit préciser la marque et le modèle de la pompe ainsi que la marque et le modèle des consommables et le nombre nécessaire par mois. La prescription est faite pour un maximum de 6 mois. Le renouvellement, également réalisé pour une durée maximale de 6 mois, est fait par un médecin spécialiste en endocrinologie et métabolisme.

Le système est adapté aux patients ayant reçu une éducation thérapeutique à leur pathologie et une formation initiale à l'emploi de DBLG1 Diabeloop. Une évaluation est réalisée au bout de 3 mois au niveau du centre initiateur. Si elle est concluante, le patient devra réaliser une autre évaluation, annuelle cette fois, en vue du renouvellement de la prescription. En effet, une période initiale de 3 mois est nécessaire afin de voir si le patient peut bénéficier d'une prescription de longue durée du système. [101]

II.e. Actes et prestations associées

Les prestations techniques sont définies selon 3 forfaits la formation technique, le suivi du patient ainsi que les consommables.

II.e.1. Forfait de formation technique

Il est envisageable, en l'absence de formation réalisée par le centre initiateur, que le pharmacien d'officine puisse réaliser la formation technique initiale du patient au système DBLG1. Pour cela, il faut que le pharmacien soit formé à l'insulinothérapie mais également formé techniquement aux pompes à insuline par

les fabricants. Il doit, de plus, participer au moins une fois par an à une formation continue sur les pompes.

La formation technique initiale doit contenir :

- L'apprentissage du fonctionnement du système ainsi que de chacun de ses consommables,
- L'évaluation des connaissances à l'issue de la mise sous DBLG1,
- La vérification de la maîtrise de l'utilisation des consommables et de la connaissance des règles de sécurité,
- L'analyse de l'attitude face aux alarmes et aux pannes du matériel,
- L'entretien du matériel et les précautions d'utilisation,
- La connaissance de la procédure d'astreinte médicale avec notamment les différents numéros de téléphone, le schéma de remplacement et le kit d'urgence,
- La possibilité de port de la pompe et du capteur.

Cette formation technique initiale peut avoir lieu chez le pharmacien d'officine, au domicile du patient ou au centre initiateur.

II.e.2. Prestation de suivi du patient

Le suivi continu, réalisé par le pharmacien d'officine doit comprendre :

- L'évaluation des connaissances du patient au début de la formation ainsi qu'à la fin,
- La reprise point par point de la formation technique initiale,
- Le rappel des règles de sécurité,
- La reprise de ce qui n'a pas été compris,
- La vérification du matériel, de son bon fonctionnement et de la bonne connaissance par le patient de son fonctionnement,
- La vérification que le patient a toujours son schéma de remplacement, ainsi que la date de péremption de l'insuline, du stylo et du kit d'urgence.

Un rappel de suivi aura lieu à 3 mois suivant l'installation, puis tous les 6 mois soit chez le pharmacien d'officine, soit au domicile du patient ou toute télésanté autorisée.

II.e.3. Forfait journalier pour les consommables

Les consommables relatifs au DEXCOM G6 sont les capteurs et transmetteurs. Concernant la pompe, il y a le dispositif de perfusion, les cartouches à insuline, la seringue de remplissage, les aiguilles, les compresses et les patches. [95]

III. Avantages du système à boucle semi-fermée chez le patient

Les avantages rapportés par les utilisateurs sont nombreux : [102]

- Amélioration du contrôle glycémique,
- Réduction de la peur d'hypoglycémie,
- Réduction de l'anxiété,
- Amélioration de la qualité du sommeil,
- Réduction de la charge mentale liée au diabète,
- Confiance accrue ?

2 Pancréas Artificiel Autonome (PAA) : boucle totalement fermée

La solution idéale pour le DT1 serait un pancréas artificiel totalement autonome. C'est-à-dire, un système qui livrerait automatiquement la bonne dose de l'hormone appropriée 24h/24 et 7j/7 pour maintenir une glycémie stable et cela sans l'intervention du patient. Ce dispositif permettrait à ce dernier de vivre plus librement sans penser constamment à la gestion de son diabète.

Il existe un dispositif à fermeture complète de la boucle mais celui-ci est toujours en phase d'essai. Les résultats sont cependant encourageants puisque, suite à un premier essai clinique, il a remporté la désignation de dispositif révolutionnaire par la Food and Drug Administration (FDA) en décembre 2019.

I. Résultats du premier essai clinique d'un pancréas artificiel autonome (iLet)

Le professeur de génie biomédical de l'Université de Boston, Edward Damiano, a développé avec sa société (Béta Bionic), un PAA nommé iLet. Il s'agit d'un système à boucle fermée composé de deux pompes à perfusion, une pour l'insuline et l'autre pour le glucagon. Ce système est connecté à un smartphone afin de contrôler de manière continue la glycémie. [90]

iLet est un appareil spécialement conçu et entièrement intégré, qui reçoit un signal d'un moniteur de glycémie en continu (= CGM) et contient des algorithmes mathématiques autonomes de dosage et d'apprentissage continu (IA), qui sont initialisés avec le patient (uniquement le poids corporel est demandé). Une étude a évalué la fonction et l'innocuité de l'iLet à insuline seule et dans sa configuration bihormonale délivrant du dasiglucagon, un analogue chimiquement stable du

glucagon. Cette étude a été réalisée au domicile de 10 patients atteints de diabète de type 1, âgés de 21 à 74 ans. [103]

Il faut savoir que cet essai clinique a été la première étude humaine à tester la configuration iLet bihormonale et la première utilisation durant plusieurs jours de dasiglucagon sur des personnes atteintes de DT1. Cet essai s'est déroulé sur 2 périodes de 7 jours. Durant la première période, les patients ont utilisé iLet à insuline seule (Insuline Lispro ou de l'aspartate) et lors de la seconde période, ils ont utilisé l'iLet bihormonale, avec une concentration de dasiglucagon de 4 mg/mL.

L'objectif principal est d'évaluer si iLet fonctionne comme prévu. L'objectif secondaire est d'évaluer l'impact de iLet sur le contrôle glycémique, la qualité de vie et la satisfaction du traitement.

Cette étude a débuté le 15 mai 2019 et s'est terminée le 16 décembre 2019.

Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau suivants: [104]

Tableau 7. Résultats opérationnels de iLet [104]

Résultats opérationnels de iLet	Objectifs de performance opérationnelle de iLet	iLet utilisant l'insuline seul	iLet bihormonal
Taux de capture CGM (%)	≥ 80%	90,7 %	88,7 %
Disponibilité de distribution d'insuline (%)	≥ 95 %	99,7 %	99,1 %
Disponibilité de distribution de dasiglucagon (%)	≥ 95 %		99,7 %
Volume total des doses administrées / Volume d'insuline tenté (%)	95 à 105 %	100,3 %	99,9 %
Volume total des doses administrées / Volume de dasiglucagon tenté (%)	95 à 105 %		102 %

22

²² Rappel des normes :

- Une glycémie normale est comprise entre 70 mg/dL et 120 mg/dL à jeun et < 180 mg/dL 2h post-prandiale.
- Une hypoglycémie est définie lorsque le taux de glucose interstitiel est inférieur à 70 mg/dL.
- Et elle est considérée comme grave lorsqu'elle est inférieure à 54 mg/dL

Tableau 8. Résultats glycémiques de iLet [104]

Résultats glycémiques	Objectifs consensuels de ADA (American Diabetes Association)	iLet utilisant l'insuline seule	iLet bihormonal
Temps médian de prise de la glycémie < 54 mg/dL (%)	< 1 %	0,6 %	0,2 %
Glycémie moyenne en mg/dL		149 mg/dL	139 mg/dL
Temps moyen dans la plage de 70 -180 mg/dL (%)	> 70 %	72 %	79 %
Temps moyen supérieur à 180 mg/dL (%)	< 25 %	24 %	18%
Temps moyen supérieur à 250 mg/dL (%)	< 5 %	6 %	4 %
Coefficient de variation moyen (%)	< 36%	38 %	36 %

Concernant les résultats non glycémiques :

- La dose totale quotidienne moyenne de dasiglucagon est de 0,35 mg/jour (= 1 cartouche/semaine).
- La dose d'insuline moyenne utilisée est de 0,72 U/kg/jour (iLet Insuline seule) et 0,60 U/Kg/jour (iLet bihormonal).

Tableau 9. Impact de iLet sur la qualité de vie des patients [104]

	iLet utilisant l'insuline seule	iLet bihormonal
Effets indésirables graves ²³	0%	0%
Nausées	30%	40%
Vomissements	0%	10%
Déclaration d'autres événements indésirables	0%	0%

²³ Effet indésirable mortel ou susceptible de mettre la vie en danger, ou entraînant une invalidité ou une incapacité importante ou durable, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation, ou se manifestant par une anomalie ou une malformation congénitale

D'après cet essai, nous pouvons constater qu'il n'y a pas eu d'hypoglycémie sévère ou d'acidocétose, aucun événement indésirable grave ou inattendu n'est apparu. Nous pouvons donc conclure que les deux configurations iLet ont atteint les objectifs de performance opérationnelle prédéfinis. Nous pouvons également conclure que le système bihormonal a donné de meilleurs résultats que le système à insuline seule.

Cependant, concernant les deux systèmes, des fuites d'insuline se sont produites au niveau du connecteur de la cartouche d'insuline. Cela était dû au perçage décentré du septum de la cartouche avant l'insertion de l'aiguille qui, une fois insérée, a agrandi le trou dans le septum et entraîné la fuite. Ce constat a conduit à modifier la procédure de remplacement de la cartouche et à concevoir des modifications pour les cartouches de nouvelle génération. Ces dernières seront utilisées dans un nouvel essai clinique pivot.

Malgré les fuites, la CGM moyenne et le temps passé dans la plage cible étaient similaires à ceux des essais sur le PAA à insuline seule, probablement dus à une adaptation autonome du dosage de l'insuline par les algorithmes iLet.

II. Résultats du deuxième essai clinique d'un pancréas artificiel autonome (iLet)

Un essai contrôle randomisé multicentrique a été réalisé pendant une période de 13 semaines. Deux objectifs étaient recherchés durant cet essai : comparer les paramètres d'efficacité et d'innocuité d'iLet Bionic Pancreas à insuline seule par rapport aux soins habituels puis, dans un second temps, évaluer l'impact du système iLet sur la qualité de vie et la satisfaction du traitement.

Cet essai a inclus 440 participants (adultes et enfants à partir de 6 ans) atteints de DT1. [105] Sur la totalité des patients inclus dans cet essai, 275 étaient des patients de 18 ans ou plus et 165 étaient des enfants âgés de 6 ans à 17 ans.

Concernant les catégories raciales et ethniques, il y avait 74% de blancs non hispaniques, 10% de noirs non hispaniques, 10% d'hispaniques et 6% d'autres.

Un groupe A utilisait iLet avec de l'insuline aspart ou lispro pendant 13 semaines. Un autre groupe B composé uniquement d'adultes utilisait le PAA avec Fiasp pendant 13 semaines. Et enfin, un dernier groupe C a continué ses soins habituels. [106]

L'étude a commencé le 31 mars 2020 et s'est terminée le 14 janvier 2022. La date limite de soumission des résultats n'étant pas dépassée, les résultats n'ont pas encore été publiés.

Cependant, les premiers résultats de l'étude ont été présentés lors de la conférence "Advanced Technologies and Treatments for Diabetes Conference" (ATTD) de 2022. Voici les remarques notées :

- **Réduction significative du taux Hb1Ac par rapport aux soins habituels:** Parmi les participants 31% utilisaient un système hybride en boucle fermée. L'essai a montré que le pancréas bionique a réduit l'HbA1c d'une marge significative de 0,5% de manière constante.
- **Pas de risque accru d'hypoglycémie.**
- **Amélioration du temps passé dans la cible :** en moyenne, 2,6 heures de plus par rapport aux soins pour les adultes et de 2,4 heures pour les enfants. [106]

Les résultats énoncés lors de cette conférence ont montré une amélioration significative des systèmes à boucle totalement fermés par rapport à l'ensemble des dispositifs, y compris les systèmes hybrides. Cette amélioration significative comprend aussi bien les performances que la qualité de vie du patient.

III. Avantages du pancréas artificiel autonome

L'une des choses qui rend iLet Bionic si unique est la contribution minimale requise de la part de l'utilisateur. En effet, le seul renseignement nécessaire est le poids de l'utilisateur lors de la première mise en marche de l'appareil. A partir de là, le système commence à déterminer ce dont le patient a besoin en termes d'administration automatisée d'insuline. Ensuite des ajustements sont nécessaires en temps réel tels que le type et la taille du repas. Il s'agit de la seule manipulation à réaliser.

La grande différence avec les pompes à insuline traditionnelles est qu'iLet n'a pas besoin d'informations du patient sur son apport alimentaire, les taux d'administration d'insuline, ni de doses de bolus nécessaires pour compenser les repas ou pour corriger les niveaux anormaux. Tous les dosages d'insuline sont déterminés par l'algorithme.

En ce qui concerne la FDA, il reste un dispositif expérimental mais cette dernière étude va certainement mettre iLet sur une voie rapide vers une approbation potentielle de mise sur le marché.

En attendant l'approbation de la mise sur le marché des systèmes totalement fermés, il existe de nouveaux algorithmes d'IA qui vont permettre d'optimiser la performance des systèmes hybrides.

3 Nouveaux algorithmes d'intelligence artificielle dans la conception de futurs pancréas artificiels plus performants

1. Algorithme de contrôle Système neuro-flou

Les systèmes neuro-flous permettent de combiner les avantages de deux techniques complémentaires : la logique floue et les réseaux de neurones. L'intégration de réseaux de neurones au sein de ces systèmes flous permet d'améliorer leurs performances. Autrement dit, grâce à la capacité d'apprentissage des réseaux de neurones, la représentation des connaissances des systèmes flous est améliorée. Inversement, l'injection des règles floues dans les réseaux de neurones clarifie la signification du réseau et facilite leur initialisation, ce qui représente un gain de temps considérable. [107]

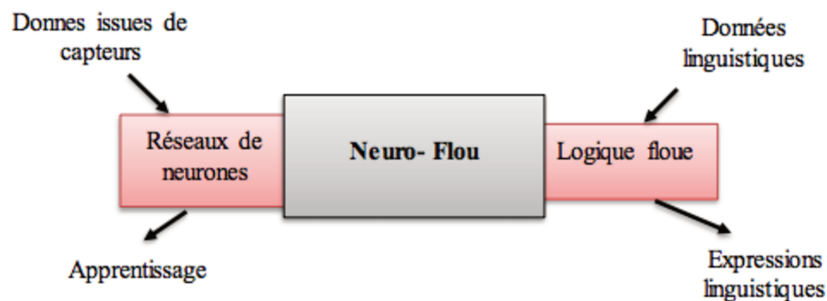
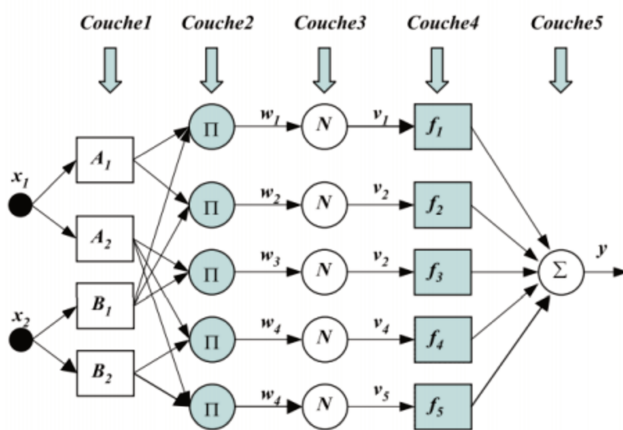


Figure 41. Principe du système neuro-flou [107]

Le modèle neuro-flou a montré des résultats plus que satisfaisants en termes de stabilité et de performances de régulation.

1.a. Modèle Système d'Inférence Neuro-Flou Adaptatif (ANFIS)

Le principal type d'association entre les réseaux de neurones et les systèmes flous est celui d'un système d'inférence floue mis sous la forme d'un réseau multicouches, dans lequel les poids correspondent aux paramètres du système d'inférence flou.



Les différentes couches	Type des couches
Couche 0	Les entrées
Couche 1	Fuzzification
Couche 2	Inférence
Couche 3	La normalisation
Couche 4	Linéarisation des fonctions
Couche 5	Somme (sortie)

Figure 42. Structure ANFIS et les différentes couches du système [107]

Ce modèle va permettre de contrôler la concentration de glucose dans le sang et, par conséquent, prédire la quantité d'insuline adéquate à injecter. Cette technique va aider à réduire le risque d'hypoglycémie.

I.b. Etude comparative

Une étude fut réalisée afin de comparer les performances des différents systèmes de contrôle, utilisés dans les systèmes de boucle fermée (BF) lors d'une période d'incertitude, c'est-à-dire lors d'un repas ou d'une activité physique par exemple. Dans cette étude, les systèmes sont testés sur trois patients DT1 différents durant un événement postprandial.

Parmi les différents outils de contrôle, on retrouve un modèle utilisant l'IA (ANFIS). Cette étude permettra de constater si le modèle neuro-flou ANFIS présente un avantage par rapport aux algorithmes de contrôle (n'utilisant pas l'IA) déjà présents dans certains systèmes de BF.

Remarque : Le modèle 670G de MedTronic utilise un algorithme de contrôle PID (Proportional Integral Derivative).

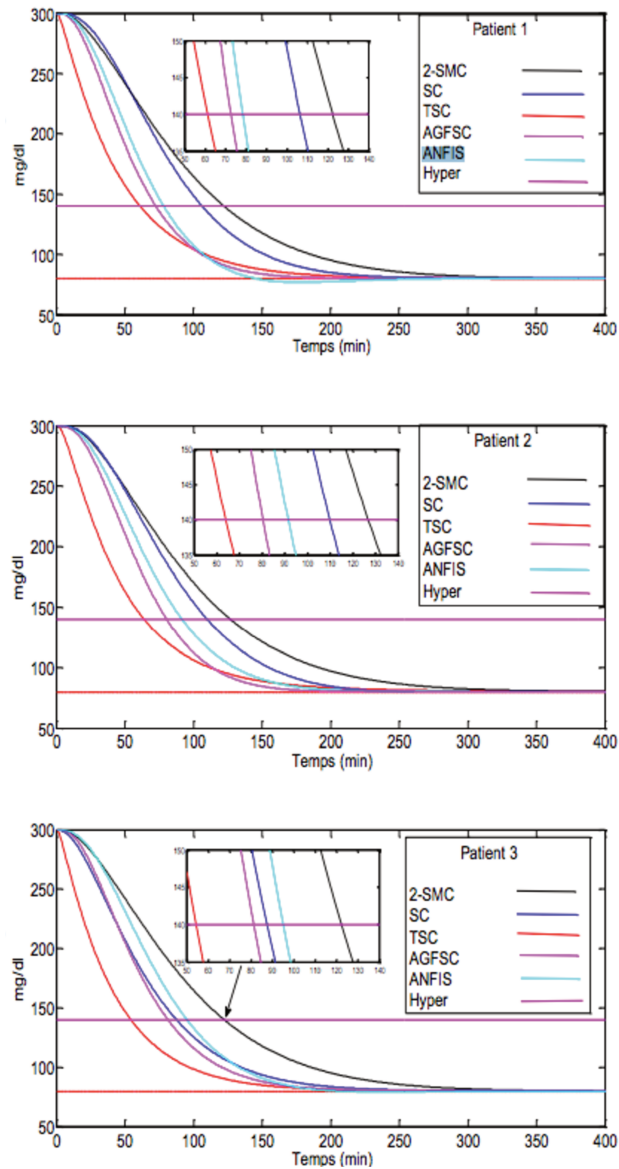


Figure 43. Graphiques représentant le niveau de concentration de glucose en mg/dL pour chaque patient.
 [107]

Comme nous pouvons le constater sur les différents graphiques, aucun épisode d'hypoglycémie n'a eu lieu. Par conséquent, la stabilité est garantie par tous les contrôleurs.

Nous allons, désormais comparer les performances des différents systèmes. Pour cela, nous allons nous intéresser au temps de réponse des systèmes de contrôle mais également à la quantité d'insuline requise pour chaque patient, telle que prescrite par les contrôleurs.

Tableau 10 : Analyse quantitative des contrôleurs [107]

La commande	Patient n°	Temps (min)	MAPE%
PID	Patient 1	193	39.8259
	Patient 2	188	39.2054
	Patient 3	190	39.5173
H_∞	Patient 1	162	32.5160
	Patient 2	152	32.0768
	Patient 3	154	32.2523
μ synthèse	Patient 1	146	29.8483
	Patient 2	138	29.3309
	Patient 3	141	29.4816
Super-twisting	Patient 1	126	25.4514
	Patient 2	110	23.9880
	Patient 3	122	24.5906
Synergétique	Patient 1	110	23.3880
	Patient 2	88	22.5103
	Patient 3	106	22.7844
Terminale synergétique	Patient 1	64	15.3661
	Patient 2	54	14.2929
	Patient 3	61	14.7714
AGFSC	Patient 1	80	17.8540
	Patient 2	72	17.6869
	Patient 3	82	17.7714
ANFIS	Patient 1	98	20.3661
	Patient 2	91	19.2929
	Patient 3	95	19.6708

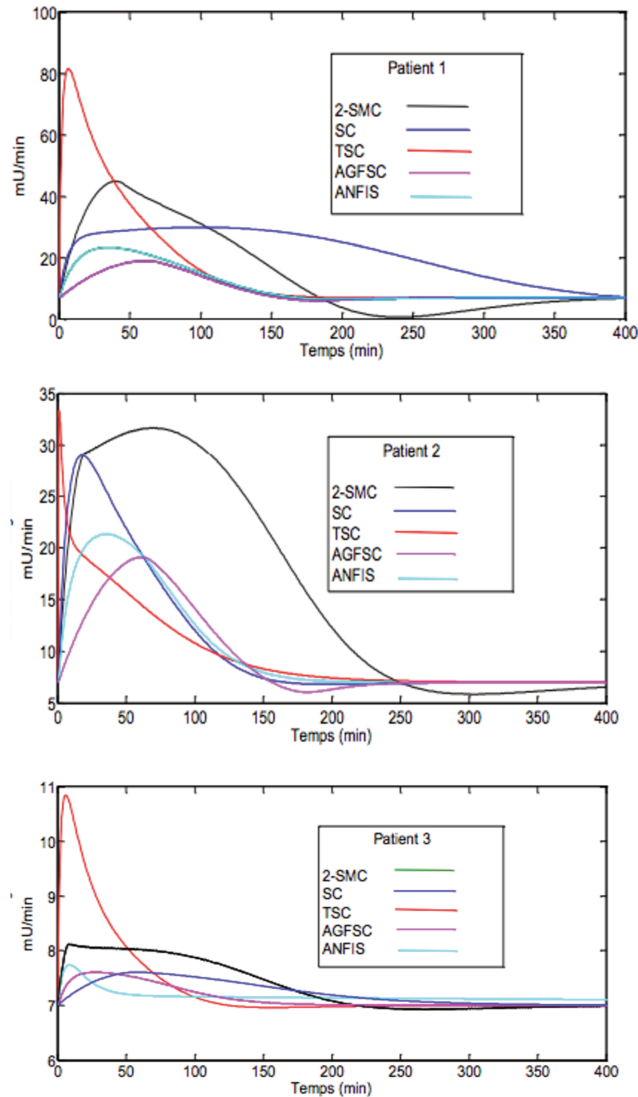


Figure 44. Graphique de la concentration d'insuline requise en mU/min par les contrôleurs pour chaque patient [107]

La Commande Terminal Synergétique (TSC) offre un meilleur temps de réponse par rapport aux autres contrôleurs. Cependant, la quantité d'insuline injectée est élevée augmentant ainsi le risque d'un événement hypoglycémique.

La commande qui sort du lot est notre système neuro-flou qui utilise l'intelligence artificielle : ANFIS. En effet, comparé aux autres, il offre un meilleur temps de réponse et une quantité d'insuline plus raisonnable limitant d'avantage les risques d'hypoglycémies.

On peut donc conclure que cette étude montre une performance optimisée des modèles de contrôle utilisant l'IA par rapport à ceux qui en n'y ont pas recours. On peut notamment dire que l'utilisation conjointe des méthodes neuronales et floues permet de tirer l'avantage des qualités de l'une et de l'autre (capacité

d'apprentissage pour le modèle neuronal et la lisibilité et la souplesse pour la logique floue). [107]

Les systèmes hybrides vont connaître des évolutions permettant d'obtenir des pancréas artificiels de plus en plus performants et précis. Il est par exemple intéressant d'envisager de remplacer la commande MPC du système Diabeloop par un modèle de contrôle prédictif utilisant l'intelligence artificielle, comme le modèle ANFIS. Cette modification pourrait offrir une amélioration significative concernant la performance des systèmes hybrides.

PARTIE 4 : CONCLUSION

Avec l'évolution sans précédent de l'intelligence artificielle grâce à d'importantes avancées technologiques, elle est de plus en plus présente dans de nombreux domaines, y compris celui de la santé.

Son utilisation au sein de la pharmacie permet d'alléger l'équipe officinale de certaines tâches assez fastidieuses telles que la gestion de stock, la gestion des appels téléphoniques ou encore la lutte contre les vols. Les dispositifs intégrant l'IA vont ainsi permettre d'augmenter le rendement de la pharmacie, de diminuer les pertes et d'augmenter la disponibilité des pharmaciens envers les patients et les nouvelles missions.

L'intelligence artificielle prouve qu'elle apporte une amélioration significative dans la performance des dispositifs médicaux et de fait, dans la qualité de vie des patients atteints de maladies chroniques. Nous l'avons démontré à travers cette thèse avec les patients atteints de diabète de type 1 et l'arrivée sur le marché du pancréas artificiel.

En conclusion, l'IA est en très grande évolution et a un champ d'application quasiment infini. Dans les années qui viennent, elle aura sûrement encore progressé et permettra de proposer d'autres solutions permettant d'optimiser et de faciliter notre quotidien et notre travail. Par exemple, en vue des ruptures médicamenteuses qui ne cessent d'augmenter, il serait intéressant que les logiciels de gestion d'officine mettent en place une plateforme dotée d'une IA. Celle-ci permettrait, à partir des données historiques, des commandes ou encore des stocks courants et de la période de déterminer les besoins de la pharmacie et de suggérer des décisions d'achat et d'anticiper les ruptures. Cela optimiserait l'économie et la gestion de la pharmacie mais aussi rendrait la qualité du travail bien meilleure en diminuant le temps et l'énergie des pharmaciens à gérer les problèmes liés à cette gestion de stock.

Annexe 1 :

La loi de Hebb : [108]

Elle peut être modélisée de la façon suivante :

$$w_{ij}(t+1) = w_{ij}(t) + \mu \times \delta w_{ij}(t)$$

Avec $w_{ij}(t+1)$, le nouveau poids ; $w_{ij}(t)$, l'ancien poids ; $\delta w_{ij}(t)$, la coactivité (elle est modélisée par le produit des 2 valeurs d'activation x_i et x_j) et μ , le pas de modification.

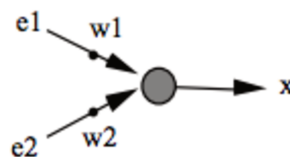
Un neurone i reçoit une entrée (noté e_i) est en fonction de son poids (noté w_i) et du seuil d'activation (noté S), on obtient une sortie (a). Le signal de sortie peut être modélisé comme :

$$a = \sum (w_i \times e_i) - S$$

- Si $a > 0$ alors x (sortie obtenue en binaire) = +1 sinon $x = -1$.
- Si la sortie obtenue n'est pas celle désirée alors il y aura une modification du poids, jusqu'à ce qu'on obtienne la sortie désirée.

Tant que tous les exemples de la base d'apprentissage ne sont pas traités correctement, on continue de modifier le poids.

Pour faciliter l'explication, nous allons prendre un exemple : Prenons un réseau de 3 neurones (2 entrées (e_1 et e_2), considérées comme 2 neurones).



- Condition initiale, le poids et la valeur seuil sont nuls et $\mu = +1$.
- Voici la base d'apprentissage. On va présenter au système les entrées (exemples) de la base d'apprentissage :

e1	e2	d (sortie désirée)	
1	1	1	A
1	-1	1	B
-1	1	-1	C
-1	-1	-1	D

- Exemple A : Calculons la valeur x :

$$a = w1 \times e1 + w2 \times e2 = 0 \times 1 + 0 \times 1 = 0$$

$$a \leq 0 \Rightarrow x = -1$$

- La sortie est fautive car x est différent de d.

- Il faut donc modifier le poids en appliquant :

$$w1 = w1 + e1 \times x = 0 + 1 \times 1 = 1$$

$$w2 = w2 + e2 \times x = 0 + 1 \times 1 = 1$$

- On passe à l'exemple B :

$$w1 = 1 \text{ et } w2 = 1$$

$$a = 1 \times 1 + 1 \times (-1) = 0$$

$$a \leq 0 \Rightarrow x = -1$$

- La sortie est fautive, il faut donc modifier le poids :

$$w1 = 1 + 1 \times 1 = 2$$

$$w2 = 1 + 1 \times (-1) = 0$$

- On passe à l'exemple C :

$$w1 = 2 \text{ et } w2 = 0$$

$$a = 2 \times (-1) + 0 \times 1 = -2$$

$$a \leq 0 \Rightarrow x = -1$$

- La sortie est bonne. On passe donc directement à l'exemple D, sans modification des poids :

$$w1 = 2 \text{ et } w2 = 0$$

$$a = 2 \times (-1) + 0 \times (-1) = -2$$

$$a \leq 0 \Rightarrow x = -1$$

- La sortie est bonne. On revient alors au début de la base d'apprentissage (exemple A) :

$$a = 2 \times 1 + 0 \times 1 = 2$$

$$a > 0 \Rightarrow x = 1$$

- La sortie est bonne. Continuons vers l'exemple B :

$$a = 2 \times 1 + 0 \times (-1) = 2$$

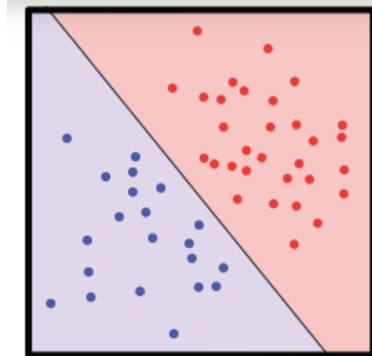
$$a > 0 \Rightarrow x = 1$$

- La sortie est bonne. L'algorithme d'apprentissage est alors terminé. En effet, toute la base d'apprentissage a été passée en revue sans modification des poids.

S'agissant d'une méthode d'apprentissage non supervisée, il n'est pas possible de prédire avec précision la valeur du poids synaptique qui permettrait de résoudre l'erreur.

Annexe 2

- La séparabilité linéaire : Prenons un ensemble de points de couleur bleue et un autre ensemble de points de couleur rouges. S'il existe au moins une ligne dans le plan avec d'un côté de la ligne, tous les points bleus et de l'autre tous les points rouges, alors ces deux ensembles sont linéairement séparables. Et cela fonctionne aussi dans l'espace, si la droite est remplacée par un hyperplan.



- Hyperplan : Prenons un espace à n dimensions, l'hyperplan s'agit d'un sous-espace dont la dimension est de $n-1$. Par exemple, deux plans qui se croisent perpendiculairement dans un espace à 3 dimensions.



Annexe 3 :

L'apprentissage par rétropropagation : [108]

L'algorithme est semblable à celui utilisé pour la loi de Hebb. La différence est qu'ici, s'agissant d'un apprentissage supervisé, on peut connaître avec précision la valeur du poids synaptique qui permettrait de résoudre l'erreur.

L'algorithme d'apprentissage du perceptron est similaire à celui utilisé par la loi de Hebb. Les différences se situent au niveau de la modification des poids :

$$w_i(t+1) = w_i(t) + \mu((d1 - x) \times e_i) \quad , \mu \text{ étant le pas de modification}$$

- L'apprentissage supervisé présente une base d'apprentissage composée de couples de données (entrée et sortie associée).

Exemple :

- Base d'exemples d'apprentissage :

e1	e2	d	
1	1	1	A
-1	1	-1	B
-1	-1	-1	C
1	-1	-1	D

- Conditions initiales : $w1 = -0,2$, $w2 = 0,1$ et $s = 0,2$ ($\mu = 0,1$)
- Exemple A :
 $a = -0,2 \times 1 + 0,1 \times 1 - 0,2 = -0,3$
 $a \leq 0 \Rightarrow x = -1$
- Sortie différente de celle désirée, d'où modification des poids :
 $w1 = -0,2 + 0,1 \times (1 - (-1)) \times 1 = 0$
 $w2 = 0,1 + 0,1 \times (1 - (-1)) \times 1 = 0,3$
- Exemple B :
 $a = 0 \times (-1) + 0,3 \times 1 - 0,2 = 0,1$
 $a > 0 \Rightarrow x = 1$
- La sortie est différente, d'où modification des poids :
 $w1 = 0 + 0,1 \times (-1 - 1) \times (-1) = 0,2$
 $w2 = 0,3 + 0,1 \times (-1 - 1) \times 1 = 0,1$
- Exemple C :

$$a = 0,2 \times (-1) + 0,1 \times (-1) - 0,2 = -0,5$$

$$a < 0 \quad \Rightarrow x = -1$$

- La sortie est bonne. Exemple D, sans modification des poids :

$$a = 0,2 \times 1 + 0,1 \times (-1) - 0,2 = -0,1$$

$$a < 0 \quad \Rightarrow x = -1$$

- La sortie est bonne. Retournons à l'exemple A :

$$a = 0,2 \times 1 + 0,1 \times 1 - 0,2 = 0,1$$

$$a \geq 0 \quad \Rightarrow x = 1$$

- La sortie est bonne. Passons à l'exemple B :

$$a = 0,2 \times (-1) + 0,1 \times (1) - 0,2 = -0,1$$

$$a < 0 \quad \Rightarrow x = -1$$

- La sortie est bonne. Ainsi tous les exemples de la base ont été correctement traités, l'apprentissage est donc terminé.

Grâce à ce modèle d'apprentissage, il est possible de résoudre l'erreur en modifiant précisément le poids synaptique.

Annexe 4 :

Exemple d'inférence de la logique floue :[43]

Un système de contrôle d'un ventilateur de maison possédant 2 entrées (température (x) et humidité (y)) et une sortie (vitesse du ventilateur (z)). Les règles possibles sont :

SI x est A1 OU y est B1 ALORS z est C1

SI x est A2 ET y est B2 ALORS z est C2

SI x est A3 ALORS z est C3

Les ensembles flous sont :

- A1= faible, A2= moyenne, A3= élevée
- B1= sec, B2= humide
- C1= lent, C2= moyenne, C3= rapide

On applique les entrées sur les fonctions d'appartenance afin de déterminer l'appartenance à chaque variable. On applique ensuite les opérateurs flous correspondants pour combiner les règles. Ensuite il faut produire un résultat comme sortie, correspondant à la vitesse du ventilateur (il s'agit de l'étape de défuzzification). La méthode de défuzzification la plus populaire est la méthode du centroïde :

$$CG = \frac{\sum_{x=a}^b \mu_A(x) \times x}{\sum_{x=a}^b \mu_A(x)}$$

Où μ , appelé aussi "facteur d'appartenance" correspond à un degré d'appartenance à un ensemble flou.²⁴

²⁴ Le degré d'appartenance à un ensemble flou est matérialisé par un nombre compris entre 0 et 1. Cette valeur précise de la fonction d'appartenance lié à une valeur de la variable est noté " μ ".

Application de l'exemple :

Supposons qu'il fait 18°C, et que l'humidité est de 80%.

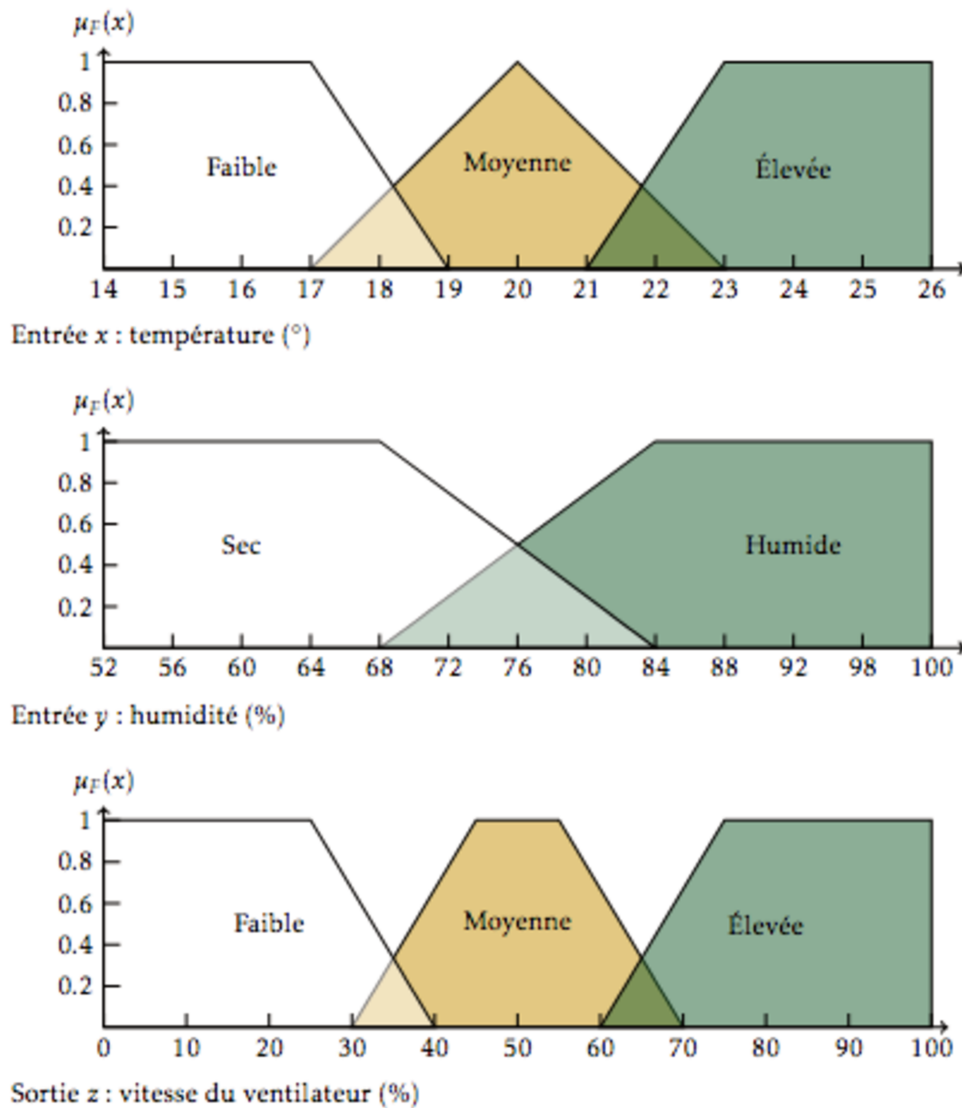


Figure – Ensembles flous de l'exemple d'inférence[43]

La première étape est d'appliquer les entrées sur les fonctions d'appartenance :

- $\mu_{A1}=0,5$ et $\mu_{A2}=0,33$
- $\mu_{B1}=0,25$ et $\mu_{B2}=0,75$

La deuxième étape est d'évaluer les règles. Pour cela on applique les opérateurs flous correspondants pour combiner les règles :

- Pour la règle 1 : SI x est A1 (0,5) OU y est B1 (0,25) ALORS Z est C1 (?)
La combinaison s'effectue de la manière suivante : $\mu_{C1}=\max[\mu_{A1}; \mu_{B1}]=0,5$
- Pour la règle 2 : $\mu_{C2}=\min[\mu_{A2}; \mu_{B2}]=0,33$

Au total, on obtient :

SI x est A1 (0,5) OU y est B1 (0,25) ALORS z est C1 (0,5)

SI x est A2 (0,33) ET y est B2 (0,75) ALORS Z est C2 (0,33)

SI x est A3 (0,00) ALORS z est C3 (0,0)

La troisième étape est d'obtenir l'agrégation des règles de sortie. Pour cela, il faut créer un nouveau polygone à partir des trois fonctions d'appartenance de la conséquence C :

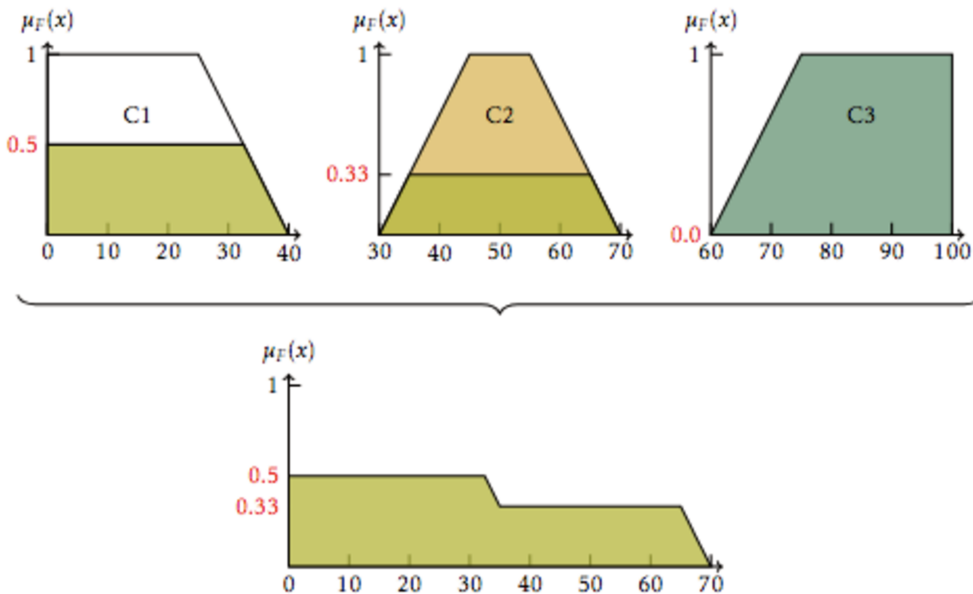


Figure : Agrégation des règles de sortie pour la règle 1

La dernière étape est la défuzzification afin d'obtenir la vitesse du ventilateur la plus adaptée selon la règle : on cherche le centre de gravité du polygone obtenu.

$$CG = \frac{\sum_{x=a}^b \mu_A(x) \times x}{\sum_{x=a}^b \mu_A(x)} = \frac{(0+10+20+30) \times (0,5) + (40+50+60) \times (0,33)}{0,5+0,5+0,5+0,5+0,33+0,33+0,33} = 26,67\%$$

Le ventilateur doit, concernant la règle 1, être à 26,67% de sa vitesse maximale.

Bibliographie :

1. Stratégie « santé numérique » : un pas de plus vers la médecine de demain. 2021;
2. Ergen M. What is Artificial Intelligence? Technical Considerations and Future Perception. *Anatol. J. Cardiol.* 2019;22:5-7.
3. GRUSON D. La MACHINE, le MEDECIN et MOI. L'Observatoire. Paris: Humensis; 2018.
4. Morisse Tom. AI's New New Age. 2017;
5. Haiech J. Parcourir l'histoire de l'intelligence artificielle, pour mieux la définir et la comprendre. *médecine/sciences* 2020;36:919-23.
6. Cynober T. Enjeux des big data en santé. *Actual. Pharm.* 2018;57:25-9.
7. Ganascia JG. Chapitre 7. Intelligence Artificielle : des Big-Data au Cerveau [Internet]. *EDP Sciences*; 2021 [cité 2021 août 25]. Available from: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1051/978-2-7598-2612-4.c011/html>
8. Burgin M, Eberbach E. Universality for Turing Machines, Inductive Turing Machines and Evolutionary Algorithms. *Fundam. Informaticae* 2009;91:53-77.
9. Ganascia. Alan Turing : du calculable à l'indécidable. 2004;
10. Construire une machine Turing – binaire [Internet]. [cité 2022 oct 28]; Available from: <https://www.lemonde.fr/blog/binaire/2017/05/26/construire-une-machine-turing/>
11. Cassou-Noguès P. Les Rêves cybernétiques de Norbert Wiener. Média Diffusion; 2014.
12. Martin A. La cybernétique: entre reconnaissance et oubli d'un paradigme sociétal. 2013;67.
13. Shannon et la théorie de l'information [Internet]. [cité 2021 sept 4]; Available from: <http://www.bibnum.education.fr/sites/default/files/174-shannon-analyse.pdf>
14. Rioul O. Qu'est-ce que la théorie de l'information? 2021;19.
15. Réseaux de neurones [Internet]. [cité 2022 avr 28]; Available from: http://frostiebek.free.fr/docs/Reseaux%20de%20neurones/RNF_fzzy.pdf
16. Application des réseaux de neurones dans le domaine de l'électronique de puissance [Internet]. [cité 2022 avr 28]; Available from: <https://depot-e.uqtr.ca/id/eprint/4916/1/000634772.pdf>
17. Sejnowski TJ, Tesauro G. The Hebb Rule for Synaptic Plasticity: Algorithms and Implementations. In: Byrne JH, Berry WO, éditeurs. *Neural Models of Plasticity*. Academic Press; 1989. page 94-103.
18. Saporta G. Une brève histoire de l'apprentissage. 2020;21.
19. Fernando E, Siagian P. Towards the Analysis networks of Redundancy with Von Neumann Machines And RPCs. *Procedia Comput. Sci.* 2021;179:119-26.
20. Le perceptron (premier réseau doté d'apprentissage). 2018.
21. Brain IT, Rosenblatt F. The Perceptron: A Probabilistic Model for Information Storage and Organization. 1958;

22. Cardon D, Cointet JP, Mazieres A. La revanche des neurones. Réseaux 2018;5.
23. Hoffer P Edwar, Feldman Mitchell J, Kim Richard J, Famiglietti, Barnett G Octo. DXplain : patrons d'utilisation d'un système expert mature - PMC. 2005;
24. Vialettes B, Soula G, Thirion X, San Marco JL, Roux M. PROTIS, an expert system applied to the treatment of non-insulin-dependent diabetes. Evaluation of its efficacy. Presse Medicale Paris Fr. 1983 1985;14:2085-8.
25. Aide à la décision médicale [Internet]. [cité 2022 mai 10];Available from: <https://theses.univ-oran1.dz/document/TH3772.pdf>
26. De l'approche neuromimétique à l'analyse du mouvement dans une séquence d'images [Internet]. [cité 2022 mai 10];Available from: https://pepите-depot.univ-lille.fr/LIBRE/Th_Num/1996/50376-1996-119.pdf
27. 50376-1996-119.pdf [Internet]. [cité 2022 mai 8];Available from: https://pepите-depot.univ-lille.fr/LIBRE/Th_Num/1996/50376-1996-119.pdf
28. Sublime J. L'apprentissage non-supervisé et ses contradictions. 1024 Bull. Société Inform. Fr. 2022;145-56.
29. Amini MR. Principes de base en apprentissage supervisé. Mach. Learn. 2020;
30. Algorithme de rétropropagation [Internet]. [cité 2022 mai 8];Available from: https://emoutot.perso.math.cnrs.fr/static/etudes/MP/TIPE/preuve_grad.pdf
31. Search Engine Market Share Worldwide [Internet]. StatCounter Glob. Stats [cité 2022 avr 3];Available from: <https://gs.statcounter.com/search-engine-market-share/all/worldwide/2021>
32. Hodson H. DeepMind and Google: the battle to control artificial intelligence. 2019;20.
33. Apple. In: Wikipédia. 2022.
34. Vonintsoa. Le déploiement de l'IA dans les produits Apple. Intell.-Artif.2022;
35. FastMRI: IRM accélérées par l'IA.
36. Wikipedia, éditeur. Microsoft. In: Wikipédia. 2022.
37. Microsoft. Microsoft acquiert Maluuba, l'entreprise spécialisée dans la recherche IA pour rendre les machines capables de penser et communiquer comme les hommes. Developpez.com
38. Microsoft completes acquisition of Nuance, ushering in new era of outcomes-based AI. Stories2022;
39. Ambient Clinical Intelligence | Automatically Document Care | Nuance. Nuance Commun.
40. Les principales techniques d'intelligence artificielle (IA) - Textes divers [Internet]. [cité 2022 mars 17];Available from: https://quillevere.net/textes/textes-divers/principales-techniques-intelligence-artificielle_50613.htm#lien6
41. Rivière Benoit. L'intelligence artificielle et les systèmes experts. Audit Systèmes Inf.2008;
42. Benbouhenni H. Nouvelle approche de la commande DTC modifié par les techniques de l'intelligence artificielle d'une machine asynchrone. 2017;20.
43. La logique flou [Internet]. [cité 2022 juill 10];Available from: http://www8.umoncton.ca/umcm-cormier_gabriel/Asservissements/GELE5313_Notes11.pdf

44. Réseau de neurones convolutionnel [Internet]. [cité 2022 juin 4]; Available from: http://staff.univ-batna2.dz/sites/default/files/merzougui_ghalia/files/support_de_cours_-deep_learning-chapitre3-cnn.pdf
45. Hani Zerzaihi et Fouad Zarour. Reconnaissance d'images par les réseaux de neurones convolutifs. 2019;
46. Introduction de l'apprentissage par renforcement [Internet]. [cité 2022 sept 8]; Available from: <http://researchers.lille.inria.fr/~munos/master-mva/lecture01.pdf>
47. O'Neil C. Cours - Arbres de décision — Cnam – UE RCP209.
48. Durand N. Algorithmes Génétiques et autres méthodes d'optimisation appliqués à la gestion de trafic aérien. :179.
49. Contrôle flou génétique hybride [Internet]. [cité 2022 sept 8]; Available from: http://thesis.univ-biskra.dz/3919/1/th%C3%A8se%20doctora%20_terki.amel.pdf
50. L'assistant vocal téléphonique pour pharmacie. 2021.
51. Sanogo A. L'intelligence artificielle au service des pharmaciens d'officine et biologistes. 2019;95.
52. Vidéosurveillance Intelligente pour Pharmacies [Internet]. Veesion [cité 2022 déc 5]; Available from: <https://veesion.io/videosurveillance-intelligente-pharmacies/>
53. Veesion. Vidéosurveillance pour Pharmacies.
54. Média [Internet]. Veesion [cité 2022 oct 31]; Available from: <https://veesion.io/media/>
55. Moutarde F. Quelles IA pour la Robotique ? 2017;
56. Gauthier P. Des robots qui apprennent. 2020;11.
57. Présentation du bras robotique industriel. Intel2020;
58. BD Rowa - stocker et délivrer automatiquement les médicaments.
59. Pharmathek. SINTESI, votre Robot de Pharmacie.
60. BD Rowa - robot de pharmacie et solution digitale pour pharmacie. BD ROWA
61. Houot KN. La mise en place d'un robot dans une pharmacie d'officine: illustration par l'exemple de la Pharmacie du Centre à Essey-lès-Nancy. :109.
62. Jaffiol C. Le diabète en 2021 progrès et paradoxes. 2021;16.
63. Dankwa-Mullan I, Rivo M, Sepulveda M, Park Y, Snowdon J, Rhee K. Transforming Diabetes Care Through Artificial Intelligence: The Future Is Here. Popul. Health Manag. 2019;22:229-42.
64. Léon Perlemuter, Gérard Collin de l'Horlet, Jean-Louis Selam, L.Perlemuter. Diabète et affections métaboliques. 2003.
65. Habet E. De la pompe à insuline au pancréas artificiel. 2017;147.
66. Recommandations Diabète de type 1 - VIDAL [Internet]. [cité 2022 oct 31]; Available from: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/diabete-de-type-1-1708.html#prise-en-charge>
67. Recommandations Diabète de type 1. VIDAL
68. Moty-Monnereau C. Diabète de type 1 adulte. PDF. 2007 [Internet]. [cité 2022 janv 18]; Available from: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ald8_guidemedecin_diabetetype1_revunp_vucd.pdf
69. Bliss Michael. Découverte de l'insuline. In: Encyclopédie canadienne. 2015.
70. Diabete Quebec. Le traitement du diabète, de 1921 à aujourd'hui. Diabète Qué.2021;

71. Falcetta P, Aragona M, Bertolotto A, Bianchi C, Campi F, Garofolo M, et al. Insulin discovery: A pivotal point in medical history. *Metabolism* 2022;127.
72. Xeviaux Patrick. Les 90 ans de la découverte de l'insuline.
73. Kesavadev J, Saboo B, Krishna MB, Krishnan G. Evolution of Insulin Delivery Devices: From Syringes, Pens, and Pumps to DIY Artificial Pancreas. *Diabetes Ther. Res. Treat. Educ. Diabetes Relat. Disord.* 2020;11:1251–69.
74. L'histoire de Novo Nordisk [Internet]. [cité 2022 févr 15]; Available from: <https://www.novonordisk.fr/content/dam/France/AFFILIATE/www-novonordisk-fr/Home/About/documents/Historique.pdf>
75. User manual NovoPen Echo fr.pdf [Internet]. [cité 2022 févr 22]; Available from: <https://www.novonordisk.ch/content/dam/Switzerland/AFFILIATE/www-novonordisk-ch/Commons/PDF/User%20manual%20NovoPen%20Echo%20fr.pdf>
76. Alsaleh FM, Smith FJ, Keady S, Taylor KMG. Insulin pumps: from inception to the present and toward the future. *J. Clin. Pharm. Ther.* 2010;35:127–38.
77. Vialettes B. Les années 1970–1980 et l'acquisition de la « preuve du concept » du pancréas endocrine artificiel. *Médecine Mal. Métaboliques* 2021;15:558–62.
78. Biostator Glucose Controller: A Building Block of the Future | Semantic Scholar [Internet]. [cité 2022 nov 3]; Available from: <https://www.semanticscholar.org/paper/Biostator-Glucose-Controller%3A-A-Building-Block-of-Young-Herf/b3e86bd2cecb17b2ef1df665697c78a6d91ce638>
79. Prašek M. Perfusion d'insuline sous-cutanée en continue. 2004;
80. Thomas. Les inventions de Dean Kamen, génie de la technologie | MOBILBOARD [Internet]. Mobilboard - Blog2015 [cité 2022 nov 3]; Available from: <https://blog.mobilboard.com/inventions-dean-kamen-genie-americaain-technologie-gyropode-segway/>
81. Benhamou PY, Hanaire H, Renard E. L'insulinothérapie au xxie siècle: une symphonie de plus en plus harmonieuse. *Médecine Mal. Métaboliques* 2021;15:3S53–63.
82. Aaron Neinstein. 2018 Update in Diabetes Technology: Closed Loop, CGM, and More [Internet]. 16:09:17 UTC [cité 2022 nov 3]; Available from: <https://www.slideshare.net/aneinstein/2018-update-in-diabetes-technology-closed-loop-cgm-and-more>
83. Duckworth William C, Saudek Christopher D, Henry Robert R. Why Intraperitoneal Delivery of Insulin With Implantable Pumps. 1992;41.
84. ID F. 3160 Personal Pump Communicator User Manual mp6025069-011_1.book Medtronic MiniMed, . [Internet]. FCC ID [cité 2022 nov 3]; Available from: <https://fccid.io/OH23160/User-Manual/Users-Manual-2-455209>
85. Un arrêt de commercialisation qui inquiète [Internet]. *Quotid. Pharm.* [cité 2022 mars 3]; Available from: <https://www.lequotidiendupharmacien.fr/archives/un-arret-de-commercialisation-qui-inquiete>
86. Borys Jean Michel. Je m'informe sur les pompes à insuline.
87. Prsentation-SLD_CGM_Atlan.pdf [Internet]. [cité 2022 nov 3]; Available from: https://diabete.lu/wp-content/uploads/2019/07/Prsentation-SLD_CGM_Atlan.pdf

88. Magdelaine - Diabète de type 1 du modèle ... à la boucle fermée.pdf [Internet]. [cité 2021 juill 22]; Available from: <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-02981686/document>
89. RevmedsuisseAP.pdf [Internet]. [cité 2022 sept 21]; Available from: <https://orbi.uliege.be/bitstream/2268/252651/1/RevmedsuisseAP.pdf>
90. Kesavadev J, Saboo B, Krishna MB, Krishnan G. Evolution of Insulin Delivery Devices: From Syringes, Pens, and Pumps to DIY Artificial Pancreas. *Diabetes Ther.* 2020;11:1251–69.
91. Franc S, Schaepelynck P, Tubiana-Rufi N, Chaillous L, Joubert M, Renard E, et al. Mise en place de l'insulinothérapie automatisée en boucle fermée : position d'experts français. *Médecine Mal. Métaboliques* 2020;14.
92. Diabète de type 1 : le système DIABELOOP désormais inscrit sur la LPPR. VIDAL
93. Catalifaud Charlène. Diabeloop : les résultats positifs du « pancréas artificiel ». 2019;
94. handhabuch.pdf [Internet]. [cité 2022 nov 3]; Available from: <https://www.accu-chek.ch/sites/g/files/iut861/f/microsites/insight-reloaded/docs/fr/handhabuch.pdf>
95. Avis de la commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé [Internet]. [cité 2022 sept 8]; Available from: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CNEDIMTS-5998_DBLG1%205998_occultation.pdf
96. Benhamou Pierre Yves. « Un futur traitement du diabète : bouclez la ! ». Sect. Santé - Fac. Médecine Pharm. Univ. Grenoble Alpes
97. Figure 3.4 – Schéma du modèle compartimental du métabolisme glucidique... [Internet]. ResearchGate [cité 2022 nov 3]; Available from: https://www.researchgate.net/figure/Schema-du-modele-compartimental-du-metabolisme-glucidique-de-Hovorka-issu-de-Boiroux_fig6_279263607
98. Durieu MAQ. Évaluation d'un nouvel algorithme d'insulinothérapie en boucle semi-fermée, en période prandiale: l'étude pilote Diabeloop SP6-0. 2014;61.
99. Naerum Miriam. Modèle Prédictive de Contrôle pour l'administration d'insuline chez DT1. 2010;134.
100. Amadou C, Franc S, Benhamou P.Y, Lablanche S, Huneker E, Charpentier G, et al. Performance du système DBLG1 chez les DT1. *Ann. Endocrinol.* 2020;81:151–2.
101. Inscription sur la liste des produits et prestations remboursable pour Pompes à insuline externes, portables et programmables. 2006;
102. Martelli N, Dorphin C, Rochereau A. Les thérapies digitales : quels freins pour leur prise en charge ? *Ann. Pharm. Fr.* 2022;80:519–30.
103. Russell Steven J. Performance of the Insulin-Only iLet Bionic Pancreas and the Bihormonal iLet Using Dasiglucagon in Adults With Type 1 Diabetes in a Home-Use Setting | *Diabetes Care* | American Diabetes Association. 2021;
104. Castellanos LE, Balliro CA, Sherwood JS, Jafri R, Hillard MA, Greaux E, et al. Performance of the Insulin-Only iLet Bionic Pancreas and the Bihormonal iLet Using Dasiglucagon in Adults With Type 1 Diabetes in a Home-Use Setting. *Diabetes Care* 2021;44:3.
105. The Insulin-Only Bionic Pancreas Pivotal Trial. 2019.
106. iLet Bionic Pancreas Shows Promise in Pivotal Trial. *Endocrinol. Netw.* 2022;

107. Abdelouahab B, Farid K, Foudil A, Said B, Mahmoud T, Bilal S, et al. Contrôle intelligent d'un pancréas artificiel. 2022;141.
108. Touzet C. Les réseaux de neurones artificiels, introduction au connexionnisme. 2016;130.

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2022/2023

Nom : HUYGHE

Prénom : Julien

Titre de la thèse : L'intelligence artificielle, l'avenir de la pharmacie ?

Mots-clés : Intelligence artificielle, Big Data, Pharmacie, Callbot, Chatbot, Vidéosurveillance, Robot, Pancréas artificiel.

Résumé :

Le pharmacien de ville est de plus en plus sollicité, de par les nouvelles missions qui lui sont attribuées. Cette valorisation du métier n'est pas sans conséquence. La qualité du travail est affectée mais également la gestion de l'officine, puisqu'en effet le pharmacien n'a pas le choix de délaissé certaines tâches afin de satisfaire les demandes de la clientèle. Sans oublier les conséquences sur la charge mentale des professionnels de santé. Bien que les pharmacies de ville soient de plus en plus connectées facilitant certaines tâches de leur quotidien, cela n'est pas suffisant. Pour résoudre ce problème majeur, nous aurons besoin de l'intelligence artificielle.

Membres du jury :

Président : LEMDANI Mohamed, Professeur des Universités à Lille

Directeur, conseiller de thèse : HAMONIER Julien, Maître de conférences des Universités à Lille

Assesseur(s) :

- STANDAERT Annie, Maître de Conférences des Universités à Lille
- DECAUDIN Bertrand, Professeur des Universités – Praticien Hospitalier à Lille
- COUTURIER Christophe, Médecin chargé de mission au Pôle Territorial Nord à la Direction de l'Offre de Soins de l'Agence Régionale de Santé Hauts-de-France.