Application de l'intelligence artificielle à l'évaluation *in silico* de la résistance aux antimicrobiens et des risques pour la santé humaine et animale présentés par les pathogènes bactériens entériques prioritaires

Rylan Steinkey[1], Janice Moat[2,3], Victor Gannon[1], Athanasios Zovoilis[3,4,5], Chad Laing[2]*

Résumé

Chaque année, environ un Canadien sur huit est touché par des maladies d'origine alimentaire, soit par des éclosions, soit par des maladies sporadiques, les animaux constituant le principal réservoir des pathogènes. Les laboratoires de santé publique et animale procèdent désormais régulièrement à des analyses de séquençage du génome complet afin de définir des grappes de cas de maladie épidémiologique et de déterminer les sources potentielles d'infection. De même, un certain nombre d'outils bio-informatiques peuvent être utilisés pour identifier les facteurs déterminant la virulence et la résistance aux antimicrobiens (RAM) dans les génomes des souches pathogènes.

De nombreuses caractéristiques cliniques et phénotypiques importantes de ces agents pathogènes peuvent maintenant être prédites à l'aide d'algorithmes d'apprentissage automatique appliqués aux données de séquence génomique complète. Dans cet aperçu, nous comparons la capacité des machines à vecteurs de support, des arbres de décision à croissance par gradient et des réseaux neuronaux artificiels de prédire les niveaux de RAM à l'intérieur de *Salmonella enterica* et de la bêta-lactamase à spectre étendu (BLSE) produisant l'*Escherichia coli*. Nous montrons que les concentrations minimales d'inhibitrices (CMI) pour chacun des 13 antimicrobiens pour les souches de *S. enterica* peuvent être déterminées avec précision et ces souches *E. coli* produisant la BLSE peuvent être classifiées avec précision comme susceptible, intermédiaire ou résistante pour chacun des sept antimicrobiens.

En plus de la RAM et des populations bactériennes présentant les plus grands risques pour la santé humaine, les algorithmes d'intelligence artificielle offrent des outils prometteurs pour prédire d'autres phénotypes cliniquement et épidémiologiquement importants des pathogènes entériques.

Affiliations

[1] Laboratoire national de microbiologie à Lethbridge, Agence de la santé publique du Canada, Lethbridge, AB

[2] Centre national des maladies animales, Agence canadienne d'inspection des aliments, Lethbridge, AB

[3] Département de chimie et de biochimie, Université de Lethbridge, Lethbridge, AB

[4] Southern Alberta Genome Sciences Centre, Lethbridge, AB

[5] Centre canadien de neurosciences comportementales, Lethbridge, AB

***Correspondance :**
chad.laing@canada.ca

Citation proposée : Steinkey R, Moat J, Gannon V, Zoviolis A, Laing C. Application de l'intelligence artificielle à l'évaluation *in silico* de la résistance aux antimicrobiens et des risques pour la santé humaine et animale présentés par les pathogènes bactériens entériques prioritaires. Relevé des maladies transmissibles au Canada 2020;46(6):204–10. https://doi.org/10.14745/ccdr.v46i06a05f

Mots-clés : apprentissage automatique, pathogènes bactériens, séquence génomique complète, génomique prédictive, résistance aux antimicrobiens

Introduction

Chaque année, environ un Canadien sur huit sera touché par une maladie d'origine alimentaire, ce qui se traduira par une moyenne de 11 600 hospitalisations et 238 décès dans l'ensemble du pays (1). Les animaux sont souvent le réservoir de grands pathogènes bactériens comme la *Salmonella enterica* et l'*Escherichia coli*. Ces agents pathogènes sont associés à des cas sporadiques et à des éclosions de maladies d'origine alimentaire. La résistance aux antimicrobiens (RAM) chez ces organismes est

une préoccupation croissante, le traitement étant plus difficile et plus coûteux. Par exemple, la bêta-lactamase à spectre étendu (BLSE) produisant l'*E. coli* est multirésistante, avec des coûts de traitement jusqu'à trois fois supérieurs à ceux d'*E. coli* ne produisant pas la BLSE (2).

Les organismes nationaux et provinciaux de santé publique sont très efficaces pour identifier les sources et arrêter l'exposition aux agents pathogènes. Historiquement, la détermination de la RAM a été effectuée dans un milieu de laboratoire de travaux pratiques (3,4). Deux des méthodes diagnostiques les plus couramment utilisées sont les tests de diffusion et de dilution. Les méthodes de diffusion, telles que la méthode Kirby-Bauer, exigent la culture d'un tapis bactérien dans un disque de concentration connue d'antimicrobiens ou dans une bande présentant un gradient de concentration d'antimicrobiens; la zone d'inhibition de la croissance autour de l'antimicrobien est comparée à une norme pour déterminer la résistance des bactéries (3). Les méthodes de dilution impliquent des cultures liquides dans la dilution en série de chaque antimicrobien, où la croissance de l'organisme est utilisée pour déterminer la concentration minimale inhibitrice (CMI) (3,4).

Ces méthodes prennent beaucoup de temps parce qu'elles reposent sur la croissance des bactéries et sont coûteuses parce qu'elles nécessitent du personnel qualifié et de l'équipement spécialisé pour être appliquées.

Les analyses de la séquence génomique complète (SGC) sont devenues une partie intégrante des flux de travail en santé publique. Les tests *in silico* ont en grande partie remplacé de nombreux tests en laboratoire coûteux et longs en réponse aux éclosions et en surveillance de routine (5–7). L'intelligence artificielle est de plus en plus utilisée pour analyser ces ensembles de données.

L'intelligence artificielle comprend la formation de machines pour faire des prédictions basées sur de grandes quantités de données. Elle a été utilisée dans des domaines aussi disparates que la reconnaissance de l'écriture manuscrite (8) et les systèmes d'armes autonomes (9).

L'apprentissage automatique (AA) surveillé décrit mieux l'application de l'intelligence artificielle à la prédiction des phénotypes bactériens à partir des données de SGC. Les algorithmes d'AA sont formés sur des données connues (« caractéristiques ») et prédisent ou classifient ensuite des données inconnues à l'aide des modèles formés. En général, les données utilisées pour la formation à l'AA sont particulières aux applications et peuvent inclure des images ou des renseignements sur les conditions météorologiques ou les éclosions de maladies infectieuses. Les données biologiques, et en particulier les données de SGC provenant de populations d'organismes, fournissent un très grand nombre de caractéristiques pour la formation de modèles d'AA et la prédiction des phénotypes d'intérêt. L'utilisation de ces algorithmes dans la recherche sur les maladies infectieuses n'a pas encore été pleinement exploitée, mais elle est très prometteuse.

Des algorithmes d'AA ont été utilisés pour prédire des phénotypes importants comme la RAM (10,11) et pour déterminer si différents groupes d'agents pathogènes de la même espèce présentent des risques différents pour la santé humaine (12–14). La capacité de prédire d'importants phénotypes bactériens fondés uniquement sur les données du SGC serait d'un grand avantage pour la santé publique canadienne et pour l'industrie de l'agriculture animale.

Dans cette étude, nous avons formé trois modèles d'AA sur les données de SGC pour prédire les niveaux de résistance à 13 antimicrobiens dans les isolats de la *S. enterica* et pour classifier les souches d'*E. coli* produisant la BLSE comme susceptible, intermédiaires ou résistantes à sept antimicrobiens.

Méthodes

Les SGC de *S. enterica* ont été recueillis auprès de la GenBank du National Centre for Biotechnology Information. Ces 5 853 séquences ont été principalement isolées en Amérique du Nord entre 2002 et 2017; les données comprenaient 63 sérotypes avec au moins cinq membres, ainsi que des CMI phénotypiques pour 13 antimicrobiens (15). Les SGC ont été décomposés en sous-chaînes séquentielles de 11 *k*-mers de longueur et leurs occurrences ont été comptées à l'aide du logiciel Jellyfish (16). Afin de limiter la sélection des caractéristiques à celles qui sont le plus associées au phénotype examiné, nous avons utilisé une analyse de la variance de la valeur F, ce qui nous a permis de maintenir les 1 000 *k*-mers les plus associés à chaque agent antimicrobien avant la formation au modèle. Cette sélection de fonctions permet au modèle de se concentrer sur des *k*-mers statistiquement importants, lesquels peuvent améliorer la précision et économiser beaucoup de temps et de ressources informatiques.

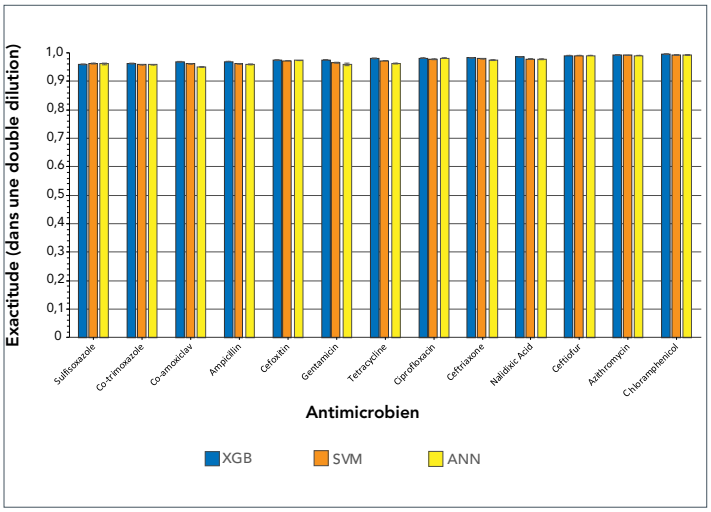
Nous avons mis en œuvre des arbres de décision à croissance par gradient en utilisant XGBoost (17) et des machines à vecteurs de support en utilisant SciKit-learn (18). Les analyses de données ont été effectuées au moyen d'une validation croisée quintuple, où 80 % des données ont été utilisées pour former un modèle et les 20 % restants ont été retenus pour évaluer le rendement du modèle. Les analyses ont été répétées cinq fois, avec chaque 20 % étant utilisé une fois pour évaluer le rendement. Une moyenne de l'exactitude des cinq évaluations a été calculée pour chaque répétition expérimentale. Dix répétitions expérimentales distinctes ont été effectuées avec l'attribution aléatoire de génomes à chaque fois, avec la précision totale du modèle et l'écart type calculés à partir de ces résultats.

Des réseaux neuronaux artificiels ont été mis en œuvre à l'aide de Keras (19) avec un TensorFlow (20) en arrière-plan et des

optimisations d'hyperparamètres réalisées avec Hyperas (21). La validation croisée quintuple pour le réseau neuronal a consisté en un partage de 60-20-20 pour la formation, l'optimisation d'hyperparamètres et les tests, respectivement, pour chaque fois. Des mécanismes d'arrêt précoce ont été utilisés pour prévenir la suradaptation en surveillant les rendements décroissants ou négatifs à l'occasion des périodes de formation successives. En outre, une sélection aléatoire de nœuds dans le réseau et de leurs connexions a été supprimée par l'abandon afin d'empêcher la suradaptation ou la coadaptation (22).

Comme le montre la **figure 1**, les CMI ont été prédits dans une dilution avec une précision de 97,88 % (±1,13) en utilisant XGBoost, 97,48 % (±1,20) en utilisant des machines à vecteurs de support et 97,16 % (±1,48) en utilisant des réseaux neuronaux artificiels. Les classificateurs XGBoost ont enregistré en moyenne une erreur majeure et un taux d'erreur majeur de 0,19 % (±0,19) et 0,71 % (±0,60), respectivement. Afin d'éviter l'inflation de l'exactitude des modèles, on a supprimé de ces moyennes le co-trimoxazole, la ciprofloxacine et la ceftriaxone, qui présentaient une faible diversité des classes de CMI. Les classificateurs XGBoost formés à prédire les CMI pour un seul antimicrobien utilisaient huit cœurs (processeur Intel Xeon Gold 6154), avaient un temps de formation moyen de 15 minutes et 12 secondes et ont atteint un maximum de 84,74 Go de mémoire vive.

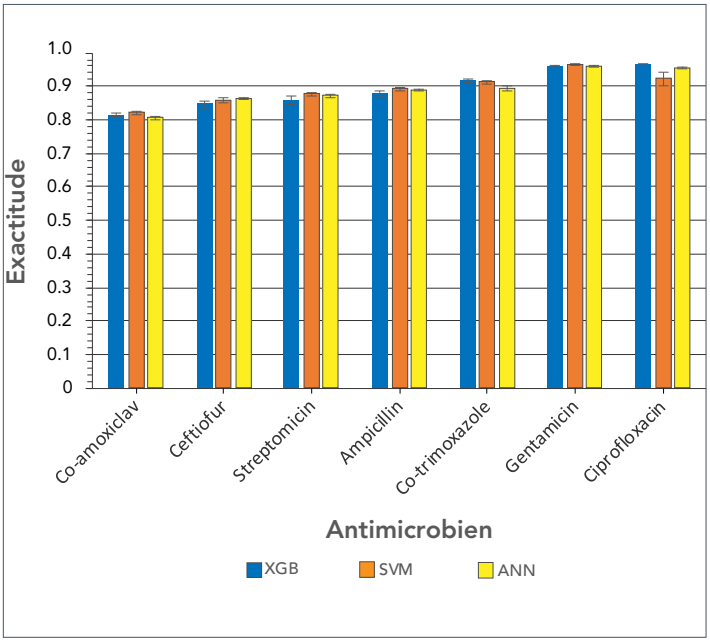
Figure 1 : Exactitude dans une dilution double pour trois modèles d'apprentissage automatique formés sur les 1 000 principaux 11-mers et utilisés pour prédire les concentrations minimales d'inhibiteurs pour 13 antimicrobiens de *Salmonella enterica*



Abréviations : ANN, artificial neural network (RNA, réseau neuronal artificiel); SVM, support vector machine (MVS, machine à vecteurs de support); XGB, XGBoost

Nous avons également examiné un ensemble de 2 413 séquences d'*E. coli* contenant des producteurs de la BLSE, mais aucune donnée de CMI n'était disponible pour ces souches. Au lieu de cela, ils ont été classés comme susceptibles, intermédiaires ou résistants pour sept antimicrobiens. L'ensemble comprenait des échantillons de bovins, de cliniques et d'environnement isolés entre 1970 et 2017 au Canada, en Thaïlande et au Royaume-Uni (11,23,24). Nous avons analysé les séquences en utilisant l'approche *k*-mer décrite ci-dessus et nous les avons utilisées pour former des modèles pour classer les isolats comme susceptibles, intermédiaires ou résistants pour chaque antimicrobien. La précision moyenne des modèles dans les sept antimicrobiens était de 89,18 % (±5,44) pour XGBoost, 89,25 % (±4,43) pour les machines à vecteurs de support et 89,18 % (±5,20) pour les réseaux neuronaux artificiels (**figure 2**).

Figure 2 : Exactitude de trois modèles d'apprentissage automatique formés sur les 1 000 principaux 11-mers et utilisés pour prédire les classifications susceptibles, intermédiaires et résistantes de sept antimicrobiens d'*Escherichia coli*



Abréviations : ANN, artificial neural network (RNA, réseau neuronal artificiel); SVM, support vector machine (MVS, machine à vecteurs de support); XGB, XGBoost

Discussion

Comme nous l'avons montré, les méthodes d'AA que nous utilisons ne reposaient pas sur des génomes de référence spécifiques, ni sur une connaissance *a priori* des mécanismes de résistance, mais sur la classification des organismes en grands groupes phénotypiques. Ce sont les modèles d'AA qui identifient les différences génomiques sous-jacentes qui sont le plus associées au phénotype. Cela présente le double avantage de ne pas exiger de connaissances mécanistes et peut permettre d'identifier de nouveaux déterminants génomiques du phénotype à l'étude. Ces nouvelles caractéristiques extraites des modèles présentent d'énormes avantages potentiels : comme dans le cas de la résistance aux antibiotiques, ils peuvent être utilisés pour développer des bases de données publiques établies sur les mécanismes de résistance et ils peuvent être utilisés comme cibles potentielles pour des diagnostics rapides

lors d'essais ultérieurs *in silico* ou en laboratoire de travaux pratiques.

Les modèles d'AA peuvent prédire rapidement et précisément la RAM à l'aide de données de SGC, de la classification susceptible, intermédiaire ou résistante aux valeurs quantitatives CMI. Pour les prévisions de RAM, il a été démontré que les modèles XGBoost se forment plus rapidement, utilisent moins de mémoire et sont plus précis que les méthodes d'apprentissage en profondeur. De plus, les modèles XGBoost et les modèles à vecteurs de support peuvent être utilisés pour déterminer les régions spécifiques du génome qui sont les plus prédictives d'un phénotype. C'est très difficile avec la mise en place d'un réseau neuronal dans la « boîte noire »; cependant, les réseaux neuronaux artificiels excellent encore dans la modélisation complexe des réseaux et ne devraient donc pas être exclus des études futures en génomique.

Les données de RAM souffrent généralement d'un déséquilibre de classe important, ce qui peut donner lieu à des modèles de haute précision sans valeur, comme le cas du co-trimoxazole dans nos données sur la *Salmonella*, où plus de 95 % des échantillons se trouvaient dans une dilution l'un de l'autre, ce qui donne un modèle capable d'une précision de 95 % sans apprendre quoi que ce soit des données sous-jacentes.

Nguyen et coll. (10) ont formé des régresseurs XGBoost sur un ensemble de données contenant 4 500 séquences de génomes complets de *S. enterica* non typhoïdes (provenant d'un ensemble de données plus vaste de 5 278 échantillons, dont 4 595 étaient également dans notre ensemble de données). Ces modèles avaient une précision de validation croisée de 95 % pour les 10 mêmes antimicrobiens inclus dans notre étude actuelle. Nguyen et coll. (10) ont utilisé un seul régresseur formé sur les 15 antimicrobiens en même temps, ce qui a pris 51 heures à former et a atteint un maximum de 1 184 Go de mémoire sur 170 cœurs (processeur Intel Xeon E5-4669v4) (10). Les classificateurs XGBoost formés dans notre étude actuelle se sont améliorés sur ces temps de formation ainsi que sur l'utilisation et la précision de la mémoire. Les classificateurs XGBoost y sont arrivés en créant des modèles par antimicrobien et en sélectionnant initialement uniquement les 1 000 caractéristiques les plus importantes statistiquement. Pour mieux comparer les précisions de ces modèles, il faut utiliser un ensemble de données indépendant au lieu de s'appuyer sur les exactitudes de validation croisée rapportées.

L'ensemble de données sur l'*E. coli* comprenait 1 935 isolats provenant d'une étude antérieure de Moradigaravand *et coll.* (11). Leurs méthodes exigeaient l'année d'isolement pour chaque séquence et le prétraitement des données sous forme de détermination du pangénome et de calcul de la structure de la population (11). En revanche, nos méthodes n'exigeaient que la séquence du génome associée au phénotype de résistance déterminé en laboratoire, ce qui permet la classification ainsi que l'identification de nouvelles régions qui ne sont pas actuellement associées à la RAM. Les régions pourraient être utilisées pour des tests de diagnostic ultérieurs *in silico* ou en laboratoire.

Bien que des classifications plus larges, comme susceptibles, intermédiaires et résistantes, soient courantes pour les diagnostics de laboratoire et utiles pour établir des lignes directrices de traitement pour une infection bactérienne, les critères de base de ces catégories sont établis par des comités, avec une certaine disparité entre les régions. La prédiction des valeurs quantifiées sous forme de CMI sera la plus utile à l'avenir, même si elles sont utilisées par la suite pour classer les bactéries dans des catégories plus larges comme la susceptible, intermédiaire et résistant.

Bien que les résultats de ces études soient encourageants, la surinterprétation des résultats pose un problème avec les données génomiques en raison du nombre élevé de caractéristiques utilisées pour faire des prédictions par rapport à la taille plus petite de l'échantillon du nombre de génomes. Cela peut conduire à une surexploitation des données et à un piètre rendement des modèles, que nous avons tenté de traiter dans les méthodes de cette étude (25).

L'utilisation d'AA a permis de prédire la RAM dans d'autres pathogènes, y compris *Mycobacterium tuberculosis*, où de nouvelles signatures génétiques résistantes ont été identifiées (26). L'AA s'est également révélée utile dans l'identification de nouveaux composés antimicrobiens, qui ont historiquement été marqués par des taux élevés d'échec dans les sociétés pharmaceutiques (27).

La recherche par AA sur la *S. typhimurium* a découvert que plus de 80 % de la source hôte pouvait être attribuée à l'aide de variantes protéiques. Ce résultat a été obtenu à l'aide d'une machine à vecteurs de support, de réseaux neuronaux artificiels et de modèles de « prévisions au hasard » (28). Ce qui est particulièrement intéressant dans cette étude, c'est le chevauchement entre le réservoir animal et les cas humains. Cela indique que tous les isolats d'un agent pathogène particulier ne représentent pas le même risque de maladie et suggère que des points de contrôle plus spécifiques pourraient limiter l'infection humaine. De plus, comme plus de 60 % des agents pathogènes humains sont d'origine zoonotique, l'AA promet d'identifier les agents pathogènes émergents en analysant l'adaptation de l'hôte aux agents pathogènes animaux actuels (29).

Malgré l'utilité avérée de l'AA, les bactéries sont en constante évolution, et nos modèles aussi doivent évoluer, car ils ne sont aussi bons que les données sur lesquelles ils sont formés. La puissance de ces techniques doit être tempérée par leur utilisation judicieuse. De plus, des modèles spécifiques à la classe et à l'espèce sont toujours nécessaires pour produire des résultats significatifs, par exemple, un modèle par médicament par espèce pour prédire la RAM (30).

Il convient de noter que l'AA ne saisit pas toujours avec précision les interactions complexes et que l'amélioration de la modélisation ne peut à elle seule compenser le biais d'échantillonnage ou un ensemble de données incomplet ou sujet à erreur.

Conclusion

Comme le montre cet aperçu, l'intelligence artificielle a déjà amélioré l'identification et la caractérisation des maladies infectieuses, dont les avantages toucheront les laboratoires de santé publique et de santé animale au niveau mondial. Par exemple, les régions génomiques identifiées comme prédictives pour des classes spécifiques de RAM pourraient être utilisées pour l'identification et la classification rapides en aval, y compris dans les pipelines *in silico* et les applications en laboratoire comme la réaction en chaîne de la polymérase.

Le futur proche promet des développements passionnants, comme l'utilisation de l'AA pour identifier les bactériophages qui lysent des groupes spécifiques de bactéries pathogènes, permettant la phagothérapie à la place des antimicrobiens traditionnels (31). Enfin, la caractérisation du « phénotype complet », avec la capacité de prédire l'expression intégrale des protéines membranaires, est de plus en plus probable (32); et la formation de biofilms (33).

Malgré cela, la taille des ensembles de données requis pour former efficacement les modèles d'AA signifie que les ordinateurs de bureau sont souvent incapables d'analyser les données. Ceux qui n'ont pas accès aux ressources nécessaires doivent plutôt utiliser des méthodes analytiques qui réduisent la charge de calcul (34). À juste titre, l'utilisation d'AA lui-même a entraîné une augmentation de la vitesse des modèles mécanistes, dans certains cas plus de quatre ordres de grandeur (35).

Nous ne sommes qu'au début du couplage de grandes quantités de données génomiques et d'intelligence artificielle, avec la promesse de nouvelles découvertes qui amélioreront la plupart des aspects de la santé animale et humaine du fardeau des pathogènes bactériens entériques.

Déclaration des auteurs

R. J. S. — Traitement des données, analyse formelle, méthodologie, logiciel, validation, visualisation, ébauche originale, édition
J. M. — Traitement des données, analyse formelle, méthodologie, logiciel, validation, visualisation, ébauche originale, édition
V. P. J. G. — Conceptualisation, acquisition du financement, méthodologie, administration de projet, ressources, supervision, validation, ébauche originale, édition
A. Z. — Conceptualisation, acquisition du financement, méthodologie, administration de projet, ressources, supervision, ébauche originale, édition
C. R. L. — Conceptualisation, acquisition du financement, méthodologie, administration de projet, ressources, supervision, validation, ébauche originale, édition

Conflits d'intérêts

Aucun.

Financement

J. M., A. Z., C. R. L. : Ce travail a été appuyé par la subvention *Antimicrobial Resistance - One Health Consortium* accordée à A. Z. et C. R. L. par le ministère du Développement économique, du Commerce et du Tourisme de l'Alberta.

R. J. S., V. P. J. G., C. R. L. : Ce travail a été appuyé par le projet de l'Initiative de recherche et développement en génomique sur la résistance aux antimicrobiens. Ces travaux ont également été financés par l'Agence de la santé publique du Canada, l'Agence canadienne d'inspection des aliments et l'Université de Lethbridge.

Références

1. Agence de la santé publique du Canada. Estimations annuelles des maladies d'origine alimentaire au Canada. Ottawa (ON) : Gouvernement du Canada; 2015 (mise à jour 2016-07-05). https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/maladie-origine-alimentaire-canada/estimations-annuelles-maladies-origine-alimentaire-canada.html

2. Maslikowska JA, Walker SA, Elligsen M, Mittmann N, Palmay L, Daneman N, Simor A. Impact of infection with extended-spectrum ß-lactamase-producing Escherichia coli or Klebsiella species on outcome and hospitalization costs. J Hosp Infect 2016;92(1):33–41. DOI PubMed

3. Schumacher A, Vranken T, Malhotra A, Arts JJ, Habibovic P. In vitro antimicrobial susceptibility testing methods: agar dilution to 3D tissue-engineered models. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2018;37(2):187–208. DOI PubMed

4. Andrews JM. Determination of minimum inhibitory concentrations. J Antimicrob Chemother 2001;48 (1 Suppl 1):5–16. DOI PubMed

5. Collineau L, Boerlin P, Carson CA, Chapman B, Fazil A, Hetman B, McEwen SA, Parmley EJ, Reid-Smith RJ, Taboada EN, Smith BA. Integrating whole-genome sequencing data into quantitative risk assessment of foodborne antimicrobial resistance: a review of opportunities and challenges. Front Microbiol 2019;10:1107. DOI PubMed

6. Besser JM, Carleton HA, Trees E, Stroika SG, Hise K, Wise M, Gerner-Smidt P. Interpretation of whole-genome sequencing for enteric disease surveillance and outbreak investigation. Foodborne Pathog Dis 2019;16(7):504–12. DOI PubMed

7. Hendriksen RS, Bortolaia V, Tate H, Tyson GH, Aarestrup FM, McDermott PF. Using genomics to track global antimicrobial resistance. Front Public Health 2019;7:242. DOI PubMed

8. Muehlberger G, Seaward L, Terras M, Ares Oliveira S, Bosch V, Bryan M, Colutto S, Déjean H, Diem M, Fiel S, Gatos B, Greinoecker A, Grüning T, Hackl G, Haukkovaara V, Heyer G, Hirvonen L, Hodel T, Jokinen M, Kahle P, Kallio M, Kaplan F, Kleber F, Labahn R, Lang EM, Laube S, Leifert G, Louloudis G, McNicholl R, Meunier JL, Michael J, Mühlbauer E, Philipp N, Pratikakis I, Puigcerver Pérez J, Putz H, Retsinas G, Romero V, Sablatnig R, Sánchez JA, Schofield P, Sfikas G, Sieber C, Stamatopoulos N, Strauß T, Terbul T, Toselli AH, Ulreich B, Villegas M, Vidal E, Walcher J, Weidemann M, Wurster H, Zagoris K. Transforming scholarship in the archives through handwritten text recognition: transkribus as a case study. J Doc 2019;75:954–76. DOI

9. Sharkey A. Autonomous weapons systems, killer robots and human dignity. Ethics Inf Technol 2019;21:75–87. DOI

10. Nguyen M, Long SW, McDermott PF, Olsen RJ, Olson R, Stevens RL, Tyson GH, Zhao S, Davis JJ. Using machine learning to predict antimicrobial MICs and associated genomic features for nontyphoidal Salmonella. J Clin Microbiol 2019;57(2):e01260-18. DOI PubMed

11. Moradigaravand D, Palm M, Farewell A, Mustonen V, Warringer J, Parts L. Prediction of antibiotic resistance in Escherichia coli from large-scale pan-genome data. PLOS Comput Biol 2018;14(12):e1006258. DOI PubMed

12. Fisch D, Yakimovich A, Clough B, Wright J, Bunyan M, Howell M, Mercer J, Frickel E. Defining host-pathogen interactions employing an artificial intelligence workflow. eLife 2019;8:e40560. DOI PubMed

13. Lupolova N, Dallman TJ, Matthews L, Bono JL, Gally DL. Support vector machine applied to predict the zoonotic potential of E. coli O157 cattle isolates. Proc Natl Acad Sci USA 2016;113(40):11312–7. DOI PubMed

14. Lupolova N, Dallman TJ, Holden NJ, Gally DL. Patchy promiscuity: machine learning applied to predict the host specificity of Salmonella enterica and Escherichia coli. Microb Genom 2017;3(10):e000135. DOI PubMed

15. Benson DA, Cavanaugh M, Clark K, Karsch-Mizrachi I, Lipman DJ, Ostell J, Sayers EW. GenBank. Nucleic Acids Res 2013;41(Database issue):D36–42. DOI PubMed

16. Marçais G, Kingsford C. A fast, lock-free approach for efficient parallel counting of occurrences of k-mers. Bioinformatics 2011;27(6):764–70. DOI PubMed

17. Chen T, Guestrin C. XGBoost: a scalable tree boosting system. KDD '16: Proceedings of the 22nd ACM SIGKDD International Conference on Knowledge Discovery and Data Mining. New York (NY): ACM; 2016. pp. 785–94. DOI

18. Pedregosa F, Varoquaux G, Gramfort A, Michel V, Thirion B, Grisel O, Blondel M, Prettenhofer P, Weiss R, Dubourg V, Vanderplas J, Passos A, Cournapeau D. Scikit-learn: machine learning in Python. J Mach Learn Res 2011;12:2825–30. http://www.jmlr.org/papers/volume12/pedregosa11a/pedregosa11a.pdf

19. Chollet F. Keras. GitHub repository; 2015. https://github.com/fchollet/keras

20. Abadi M, Barham P, Chen J, Chen Z, Davis A, Dean J, Devin M, Ghemawat S, Irving G, Isard M, Kudlur M, Levenberg J, Monga R, Moore S, Murray DG, Steiner B, Tucker P, Vasudevan V, Warden P, Wicke M, Yu Y, Zheng X. TensorFlow: A system for large-scale machine learning. Proceedings of the 12th USENIX Symposium on Operating Systems Design and Implementation. 2016 Nov 2–4. Savannah (GA): OSDI 16. pp. 265–83. https://www.usenix.org/system/files/conference/osdi16/osdi16-abadi.pdf

21. Pumperla M. Keras + Hyperopt: A very simple wrapper for convenient hyperparameter optimization: Maxpumperla/Hyperas. 2019 (accédé 2020-03-25). http://maxpumperla.com/hyperas/

22. Srivastava N, Hinton G, Krizhevsky A, Sutskever I, Salakhutdinov R. Dropout: a simple way to prevent neural networks from overfitting. J Mach Learn Res 2014;15:1929–58. http://jmlr.org/papers/volume15/srivastava14a/srivastava14a.pdf

23. Runcharoen C, Raven KE, Reuter S, Kallonen T, Paksanont S, Thammachote J, Anun S, Blane B, Parkhill J, Peacock SJ, Chantratita N. Whole genome sequencing of ESBL-producing Escherichia coli isolated from patients, farm waste and canals in Thailand. Genome Med 2017;9(1):81. DOI PubMed

24. Kallonen T, Brodrick HJ, Harris SR, Corander J, Brown NM, Martin V, Peacock SJ, Parkhill J. Systematic longitudinal survey of invasive Escherichia coli in England demonstrates a stable population structure only transiently disturbed by the emergence of ST131. Genome Res 2017;27(8):1437–49. DOI PubMed

25. Hastie T, Tibshirani R, Friedman J. The elements of statistical learning: data mining, inference, and prediction. 2nd ed. Springer Science & Business Media; 2009. DOI

26. Kavvas ES, Catoiu E, Mih N, Yurkovich JT, Seif Y, Dillon N, Heckmann D, Anand A, Yang L, Nizet V, Monk JM, Palsson BO. Machine learning and structural analysis of Mycobacterium tuberculosis pan-genome identifies genetic signatures of antibiotic resistance. Nat Commun 2018;9(4306):1-9. DOI PubMed

27. 27. Ivanenkov YA, Zhavoronkov A, Yamidanov RS, Osterman IA, Sergiev PV, Aladinskiy VA, Aladinskaya AV, Terentiev VA, Veselov MS, Ayginin AA, Kartsev VG, Skvortsov DA, Chemeris AV, Baimiev AK, Sofronova AA, Malyshev AS, Filkov GI, Bezrukov DS, Zagribelnyy BA, Putin EO, Puchinina MM, Dontsova OA. Identification of novel antibacterials using machine learning techniques. Front Pharmacol 2019;10:913. DOI PubMed

28. Lupolova N, Lycett SJ, Gally DL. A guide to machine learning for bacterial host attribution using genome sequence data. Microb Genom 2019 Dec;5(12):5. DOI PubMed

29. Sheppard SK, Guttman DS, Fitzgerald JR. Population genomics of bacterial host adaptation. Nat Rev Genet 2018 Sep;19(9):549–65. DOI PubMed

30. Hicks AL, Wheeler N, Sánchez-Busó L, Rakeman JL, Harris SR, Grad YH. Evaluation of parameters affecting performance and reliability of machine learning-based antibiotic susceptibility testing from whole genome sequencing data. PLOS Comput Biol 2019 Sep;15(9):e1007349. DOI PubMed

31. Leite DMC, Brochet X, Resch G, Que Y-A, Neves A, Peña-Reyes C. Computational prediction of inter-species relationships through omics data analysis and machine learning. BMC Bioinformatics 2018;19(S14 Suppl 14):420. DOI

32. Saladi SM, Javed N, Müller A, Clemons WM Jr. A statistical model for improved membrane protein expression using sequence-derived features. J Biol Chem 2018 Mar;293(13):4913–27. DOI PubMed

33. Yan J, Deforet M, Boyle KE, Rahman R, Liang R, Okegbe C, Dietrich LE, Qiu W, Xavier JB. Bow-tie signaling in c-di-GMP: machine learning in a simple biochemical network. PLOS Comput Biol 2017 Aug;13(8):e1005677. DOI PubMed

34. Drouin A, Letarte G, Raymond F, Marchand M, Corbeil J, Laviolette F. Interpretable genotype-to-phenotype classifiers with performance guarantees. Sci Rep 2019;9(1):4071. DOI PubMed

35. Wang S, Fan K, Luo N, Cao Y, Wu F, Zhang C, Heller KA, You L. Massive computational acceleration by using neural networks to emulate mechanism-based biological models. Nat Commun 2019 Sep;10(1):4354. DOI PubMed