

Évènement

IBSA TODAY

En avant vers l'excellence en fertilité

Compte-rendu
des sessions



8 Janvier
2021



Caring Innovation

IBSA TODAY

En avant vers l'excellence en fertilité

Pour la deuxième année consécutive, **IBSA a eu le plaisir de vous accueillir lors d'une nouvelle session IBSA today** qui s'est déroulée le vendredi 8 janvier dernier.

Cette année encore, cet évènement a été un succès, car malgré un contexte sanitaire ne nous permettant pas de nous retrouver en présentiel,

**VOUS ÉTIEZ PLUS DE
200 PARTICIPANTS,
SPÉCIALISTES DE LA FERTILITÉ À ASSISTER
AUX SESSIONS DE NOS ORATEURS**



Pr. Stéphane Mouly, Service de Médecine Interne, maladies infectieuses, Immunologie Clinique. Hôpital Lariboisière, Paris
Chairman : **Pr. Samir Hamamah**, Chef de Département de médecine et biologie de la reproduction du CHU Montpellier



Jérôme Chambost, Chef de l'équipe Intelligence Artificielle d'Apricity
Chairman : **Dr. Véronika Grzegorzcyk**, Gynécologue obstétricienne spécialisée dans l'assistance médicale à la procréation à la clinique Mathilde, Rouen.



Pr. Charles Chapron, Chef du service de chirurgie et oncologie gynécologique, médecine de la reproduction à l'Hôpital Cochin-Port Royal, Paris
Chairman : **Pr. Jean Marc Ayoubi**, Chef du service de gynécologie obstétrique et médecine de la reproduction à l'Hôpital Foch, Paris



Dr. Charlotte Mauriès, Gynécologue dans le service biologie de la reproduction au CHU de Montpellier
Chairman : **Dr. Frederic Lamazou**, Gynécologue obstétricien à l'Institut Fertilité Maternité, Parly 2

**AU PROGRAMME,
4 GRANDES THÉMATIQUES**

1.

**Quelles sont les données sur la
covid-19 ou infection à SARS-Cov 2 ?**

Pr. Stéphane Mouly

Chairman : **Pr. Samir Hamamah**

2.

**L'intelligence artificielle et ses
applications en AMP**

Jérôme Chambost

Chairman : **Dr. Véronika Grzegorzcyk**

3.

L'endométriose, les états de l'ART

Pr. Charles Chapron

Chairman : **Pr. Jean Marc Ayoubi**

4.

Microbiome génital :

Dr. Charlotte Mauriès

Chairman : **Dr. Frederic Lamazou**



1.

Quelles sont les données sur la covid-19 ou infection à SARS - Cov 2

Pr Stéphane Mouly

Les coronavirus, sont une famille de rétrovirus connus de longue date, le plus ancien que nous connaissons, étant celui de la rougeole. Diverses épidémies liées à des coronavirus ont eu lieu au cours des dernières années comme celle du SRAS-Cov en 2003. Les coronavirus possèdent un génome assez simple, composés de 4 régions, dont une, la plus importante, la protéine S, qui est responsable de la contagiosité et de la pathogénie de chaque coronavirus.

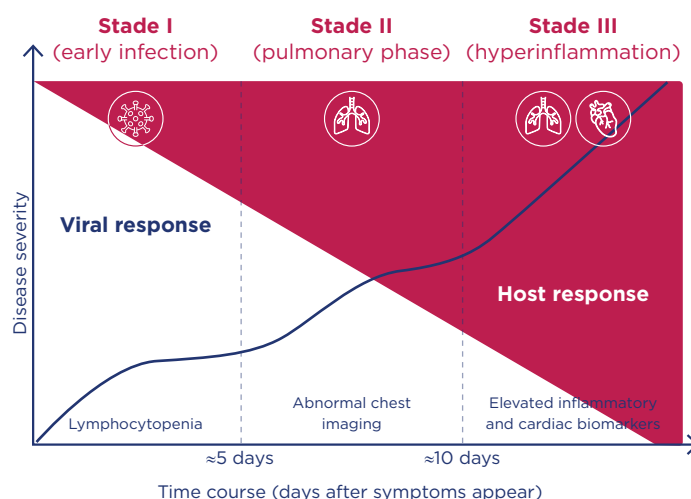
Pourquoi ce virus est-il si contagieux ?

Tout d'abord, parce qu'il possède un **RO autour de 3**, alors que la grippe saisonnière et la grippe H1N1, quant à elles, présentent un RO proche de 1. Le SARS-Cov 2, est aussi très contagieux car **il résiste sur un certain nombre de surfaces inorganiques utilisés quotidiennement**, comme le carton, le plastique ou l'acier inoxydable. Il semblerait aussi que le virus puisse se **propager sur des dizaines de mètres carrés de surfaces** et des **centaines de mètres cubes d'air brassé**, ce qui soulève la question des systèmes de circulation d'air.

Les 3 phases clés de la physiopathologie

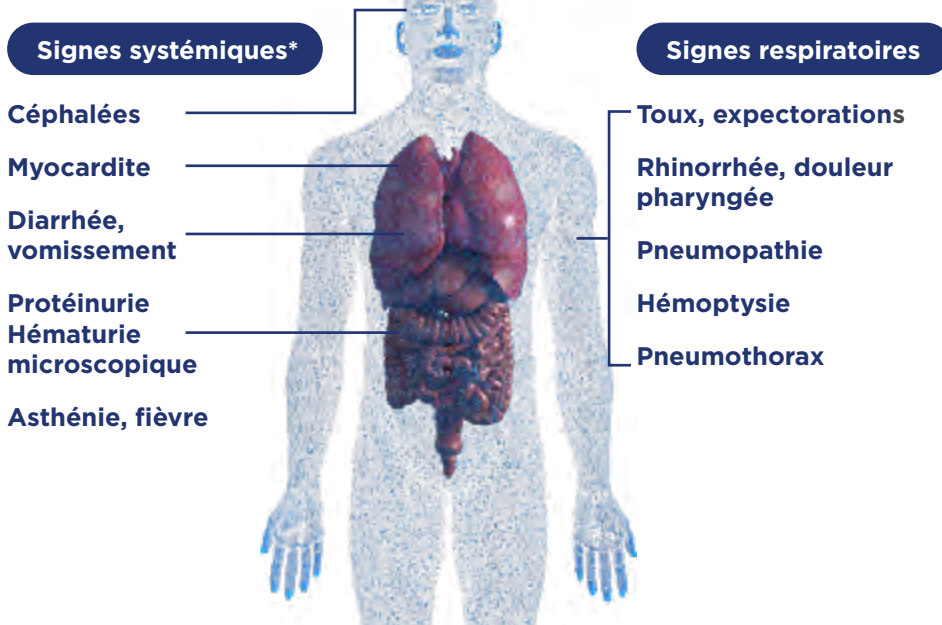
La physiopathologie de l'infection à la covid-19 se déroule en **3 phases** :

La première phase de la physiopathologie de l'infection à la covid-19, est la **phase de réponse virale**. Durant cette phase, le virus intègre les globules blancs, par le biais de son génome et se multiplie. Il descend ensuite par les voies aériennes supérieures dans les voies aériennes inférieures. Ce sera le début de la deuxième phase dite respiratoire. Au cours de cette deuxième **phase respiratoire**, entre le 5^{ème} et le 10^{ème} jour après le début des symptômes, 2 alternatives : soit l'immunité générale contrôle l'infection, soit, ce contrôle est insuffisant et se met alors en place une 3^{ème} phase dite, **phase d'hyper-inflammation**, qui va être à l'origine de toutes les formes graves.



Signes cliniques, histopathologie et évolution

La présentation clinique de l'infection à covid 19 comprend des **symptômes non spécifiques** comme la fièvre ou la toux. Seuls l'agueusie et l'anosmie sont des signes quasi-pathognomoniques avec une atteinte chez plus de 80% des malades. On retrouve aussi **des anomalies biologiques**: CRP et activation inhabituelle des phénomènes de la coagulation (50% des cas présentent une augmentation des D-dimères).



* Rothnan et al. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak J Autoimmunity 2020

Les premières données anatomopathologiques, montrent qu'il n'y a pas de parallélisme entre la clinique et l'histologie. En effet, en dépit d'une atteinte respiratoire importante, la destruction des alvéoles pulmonaires n'est pas totale et l'infiltration n'est **pas exclusivement lymphocytaire**.

La mortalité est très faible, de l'ordre de 0,6%. **Près de 90% des infections sont des formes bénignes** mais 10% des cas vont nécessiter des hospitalisations avec dans certaines situations des transferts en réanimation. **Le passage en réanimation est un facteur de très mauvais pronostic**, car il s'accompagne d'une mortalité très élevée, de l'ordre de 50%.

Aujourd'hui on estime que le taux de complications suite à l'infection Sars-cov 2 est de **18%**. Ces complications peuvent être cardiaques (péricardites, myocardites, essoufflements) mais aussi, des douleurs, de la fatigue, des manifestations neurologiques, etc. **Ces complications ne sont pas réservées aux malades hospitalisés**.

Comme nous l'avons vu, les formes nécessitant un transfert en réanimation s'accompagnent d'une mortalité accrue, d'où **l'importance de déterminer les facteurs de mauvais pronostic**.

Facteurs pronostiques	OR
Âge +++	OR > 2
D-Dimères ++	OR > 5
Comorbidités (obésité morbide +++, IMC \geq 30 kg/m ² , diabète +++, AVC, coronariens, BPCO, HTA +++)	OR = 2-5
SOFA \geq 2 = Score de gravité clinique (FR, Fonctions supérieures, PA)	OR > 5

Avec l'expérience, nous arrivons à mieux identifier les patients qui vont être à risque d'hospitalisation, d'aller en réanimation et qui sont les patients qui meurent du coronavirus. Ce sont les **patients de plus de 75 ans, les patients atteints d'obésité morbide (IMC > 30 kg/m²), les diabétiques, les coronariens et les hypertendus**. Avec une amplification du risque, quand les facteurs s'associent.

Les aspects thérapeutiques

Au fil du temps, **3 stratégies pour combattre cette infection** ont été mises en place avec des résultats plus ou moins mitigés.

1.

La première a été de **lutter directement contre l'infection virale**, malheureusement, les essais cliniques ont montré qu'il n'y a pas à ce jour de traitement curatif.

2.

La seconde était de **réduire « l'orage cytokinique »**, mais nous nous sommes rendu compte que les niveaux d'interleukines n'étaient pas aussi importants que ceux imaginés précédemment.

3.

La 3^{ème} est **d'empêcher les complications cardiovasculaires et les phénomènes de coagulation**. C'est cette gestion des complications thromboemboliques grâce à des schémas d'adaptation de l'anticoagulation qui a permis de sauver des vies ces derniers mois.

Enfin, nous réalisons que **l'utilisation de la dexaméthasone** chez les patients hospitalisés, oxygénodépendants, nous a **beaucoup aidé au cours de la dernière vague**, en empêchant notamment le passage en réanimation. Par contre, la **corticothérapie** utilisée chez des patients ambulatoires ne nécessitant pas d'oxygène, **aggrave potentiellement l'infection**.

Concernant l'immunisation, **les anticorps apparaissent de manière précoce** mais seulement un mois après les symptômes 50% des malades n'ont plus d'anticorps. Il n'est pas exclu, vu le nombre faible de réinfections, qu'il y ait des **lymphocytes mémoires protégeant des réinfections à SARS-CoV-2**.

L'espoir pour demain

Il existe aujourd'hui, 3 leviers d'espoir qui sont les **tests rapides** permettant une détection précoce avec une sensibilité élevée de l'ordre de 90-94% ; **les facteurs génétiques prédictifs** particulièrement intéressants car en lien avec la maladie et **les vaccins** aujourd'hui disponibles, efficace à plus de 90% avec d'encourageants résultats d'innocuité à travers le monde. C'est grâce à ces leviers que **nous pourrions espérer endiguer cette épidémie de covid-19**.

Quid de la vaccination chez les patients ayant déjà contracté l'infection à covid 19 ?

Les recommandations expliquent qu'il faut **attendre 3 mois après la fin des symptômes de l'infection pour se faire vacciner**.

Quid de la vaccination chez l'enfant et la femme enceinte ?

Il n'y a pas, à ce jour, de signal de tolérance pour les femmes enceintes et les enfants. Il semble normal que les femmes enceintes **se fassent vacciner**, quand elles pourront l'être. Par contre, les enfants ne développant pas la maladie, il ne semble **pas nécessaire de les vacciner**.

Quel est l'intérêt de la sérologie aujourd'hui ?

La sérologie est indispensable car en cas de positivité elle dispense d'effectuer un vaccin. Elle témoigne d'une infection récente, les IgG et IgM apparaissant simultanément dans les 14 premiers jours suivant les premiers symptômes et restent positifs durant environ six semaines à trois mois.

Pensez-vous que le vaccin sera envisageable bientôt chez les femmes enceintes ?

Le vaccin est disponible et faisable pour la femme enceinte et il est même conseillé.

Faut-il se vacciner lorsqu'il y a eu infection avérée et dans quel délai ?

En cas d'infection récente et avérée datant de moins de trois mois la vaccination n'est pas recommandée et le patient devra attendre au moins trois mois après ses premiers symptômes avant de décider de se faire ou non vacciner car c'est le délai constaté de la disparition des anticorps chez au moins 80 % des malades.

Comment peut-on expliquer une sérologie négative après un SARS-Cov-2 avéré (J15 - M3 et M6)?

Une sérologie négative même précoce est extrêmement rare dans cette maladie mais à M3 et M6, la disparition des anticorps est quasiment systématique et seuls 5 à 10 % des patients grand maximum gardent des anticorps sur une longue durée.

Pouvez-vous nous en dire plus sur les travaux covid et impact neuro en cours ?

Des travaux sur les atteintes neurologiques de la Covid 19 sont en cours mais à ma connaissance peu d'atteinte neurologique sont directement liées à ce virus en dehors de quelques épilepsies d'apparition tardive.

2.

L'intelligence artificielle (IA) et ses applications en AMP

Jérôme
Chambost



On connaît aujourd'hui de nombreuses applications de l'intelligence artificielle (IA) dans notre vie de tous les jours. **L'IA est utilisée dans de nombreux secteurs.** Ces applications sont capables de prendre des décisions en simulant certains traits de l'intelligence humaine. On connaît les moteurs de recherches de Google, les algorithmes de recommandations des films de Netflix, les assistants vocaux, **mais quand l'IA sera-t-elle capable d'accompagner les médecins dans la prise en charge des patientes en AMP ?**

L'IA en AMP pour quoi faire ?

L'IA ne va pas remplacer le médecin, mais l'accompagner dans ses décisions et **optimiser son temps** pour qu'il puisse se consacrer à des tâches à forte valeur ajoutée. Augmenter le taux de succès, réduire le nombre d'essais, ou améliorer l'expérience patiente, peuvent être des domaines dans lesquels l'IA pourrait avoir un intérêt.

1.

Augmenter les taux de succès

8 tentatives sur 10 se soldent par un échec

2.

Réduire le temps d'essai

3 tentatives en moyenne pour un succès

3.

Augmenter l'efficacité des médecins

50% du temps passé sur des tâches administratives

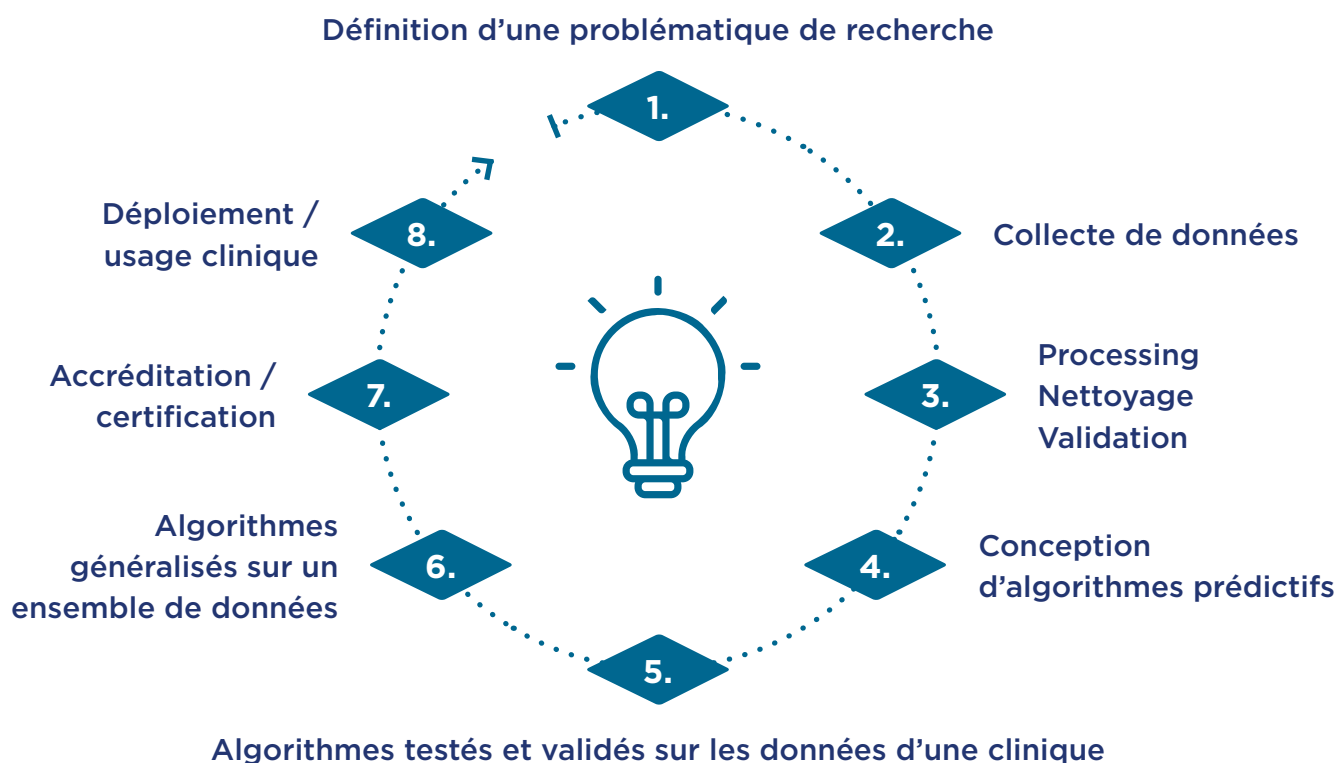
4.

Améliorer l'expérience patient

Charge émotionnelle importante

L'IA ne va pas remplacer le médecin, mais l'accompagner dans ses décisions et optimiser son temps pour des tâches à forte valeur ajoutée

Mais de la définition de la problématique de recherche au déploiement pour un usage en clinique, **de nombreuses étapes sont nécessaires et ces étapes prennent du temps** : la collecte de données, le nettoyage et la validation de celles-ci, la conception d'algorithmes prédictifs, les tests sur des données cliniques, la mise au point d'un algorithme généralisé sur un ensemble de données et enfin la certification et l'accréditation. **C'est la raison pour laquelle il y a encore assez peu de solutions aujourd'hui disponibles.**



L'IA peut **accompagner les médecins et les patientes avant, pendant et après le traitement** :

Avant le traitement
Informer

Prédiction des chances personnalisées de succès

(mesure de la réserve ovarienne, prédiction de la probabilité de naissance, du nombre de cycles, du temps nécessaire avant une naissance) ;

Pendant le traitement
Optimiser

Optimisation/ personnalisation du traitement hormonal

Sélection et notation de gamètes

Sélection d'embryon

(annotation automatique des paramètres morpho cinétiques, détection de l'aneuploïdie, notation de la qualité de l'embryon, prédiction de la probabilité d'implantation, etc.).

Ces différentes applications sont en cours de test à des étapes diverses. Cependant, nous sommes face à une explosion sur le secteur de la sélection d'embryon grâce à une très grande quantité de données très standardisées suite à l'arrivée de la time lapse il y a quelques années.

Les conditions d'acceptation d'un algorithme d'IA dans la pratique clinique

Les solutions faisant appel à des algorithmes utilisant l'IA **doivent répondre à un certain nombre de critères pour pouvoir être acceptés et utilisables en pratique** :



Performance

Ils devront être performants, c'est-à-dire plus performant qu'un médecin seul, même qu'un ensemble de médecins, sur des cas simples mais aussi sur des cas compliqués.



Explicabilité

Les décisions devront pouvoir être expliquées, car un médecin ne suivra les décisions d'un algorithme que s'il les comprend. Ce critère est une contrainte pour le développement, car les décisions prises par les algorithmes ne sont pas explicables par nature.



Généralisable

Ils devront être testés et validés sur des cas réels et sur une vraie distribution de patients.



Intégré

Ils devront être intégrés au process de décision et au travail des équipes pour éviter des pertes de temps.

Quelques exemples concrets qui existent aujourd'hui

L'algorithme **STORK** permet de classifier les embryons afin de sélectionner ceux qui ont la plus forte probabilité d'implantation. Cet algorithme **permet de standardiser la notation des embryons**.

L'algorithme **ERICA**, est un assistant de classification qui permet de **prédire l'aneuploïdie jusqu'à 80% avec une méthode non-intrusive** (uniquement en analysant des images).

Il existe aussi un **logiciel de prédiction de la viabilité**, avec des performances qui augmentent de 25% par rapport à ces cohortes d'embryologistes.

Les défis de demain

Il y a tout d'abord des biais liés à la **mise au point des algorithmes**. En effet, les données qui servent à entraîner l'algorithme (par exemple des embryons transférés) proviennent d'une sélection faite par l'homme alors que **c'est le**

processus que l'on tente d'améliorer. Nous sommes face à un biais structurel dont on ne peut pas se passer pour l'instant.

Il y a ensuite **la collaboration entre tous les acteurs de la donnée** qui sera nécessaire pour arriver à des algorithmes intelligents : les médecins, les datascientists, les datas-engineers et les services juridiques.

Pour que l'IA puisse se développer, il faudra aussi un **accès massif aux données médicales**, cela implique de donner accès aux bases de données des hôpitaux ou des cliniques, à des datascientist pour qu'ils puissent entraîner leurs algorithmes sur des données réelles.

Le dernier défi sera **l'intégration de tous ces algorithmes dans un outil facile** dans la pratique et intégré dans les process actuels de décision.

Calendrier des grandes étapes de l'IA : une accélération

On se retrouve aujourd'hui face à une explosion des publications, ces deux dernières années, avec **plus de 400% d'augmentation**.

Entre 2018 et 2022, nous sommes dans une phase de collecte de données, pour ensuite les nettoyer et les standardiser afin d'obtenir quelques certifications ponctuelles avec le déploiement de petits outils intégrant l'IA. **Il faudra attendre 2022 pour avoir le lancement d'algorithmes intelligents, intégrés aux process de décision des médecins.** Enfin, nous pouvons prévoir que d'ici 2030 nous pourrions disposer d'un outil pratique qui puisse répondre à toutes les questions du clinicien spécialisé en AMP.

Interviews

Les patientes sont toutes différentes et les réponses ovariennes peuvent se modifier pour une même patiente d'un cycle à l'autre comment l'IA peut-elle l'appréhender et l'intégrer?

L'IA va être capable d'intégrer un grand nombre de ces « différences » en entrée et de trouver des réponses spécifiques. Il est important de collecter un grand nombre de données démographiques et biologiques pour prendre en compte ces différences dans les modèles.

Quel est le domaine actuellement le plus à la pointe de l'utilisation de l'IA ?

Le domaine le plus à la pointe en ce moment, à la fois en termes de quantité et de résultats, est la prédiction de viabilité d'embryons à partir de l'application d'algorithmes de deep learning sur des images statiques de blastocystes.

C'est le cas à mon sens pour 3 raisons :

- Les données sont disponibles et standardisées grâce à la démocratisation des timelapse (ces données demandent très peu de pre-processing)
- Les données comportent peu d'éléments personnels liés aux patientes, ce qui rend l'anonymisation plus rapide
- Nous bénéficions du transfert de technologies d'autres spécialités (par exemple radiologie, oncologie) qui ont des problématiques similaires

Ce domaine est amené dans un futur proche à prendre en compte beaucoup plus de paramètres (vidéos de développement et non pas seulement image statique, multiples plans focaux, données démographiques et cliniques) afin d'améliorer considérablement les performances de prédiction. Pour ce faire, nous aurons besoin de volumes de données plus importants, et d'algorithmes plus complexes

3.

L'endométriose, les états de l'ART

Pr Charles Chapron

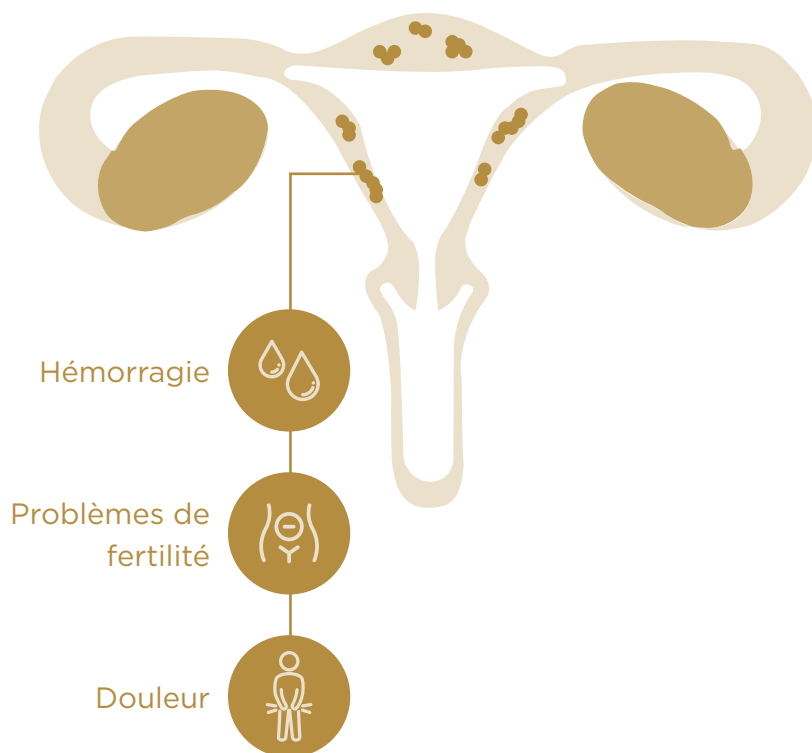


Nous sommes aujourd'hui en train d'assister à une **évolution considérable de la prise en charge de l'endométriose**. De nouvelles pratiques, plus proche des attentes des patientes se mettent désormais en place. Nous allons voir **comment, diagnostiquer et traiter l'endométriose en 2021 et quel sera l'impact de cette nouvelle approche sur le traitement de l'infertilité des femmes endométriosiques**.

L'adénomyose, une forme particulière à prendre en compte

Il existe **différents phénotypes d'endométriose** en fonction de sa localisation (lésions au niveau du péritoine, des ovaires ou des organes profonds). **L'adénomyose**, est la pénétration des cellules endométriales dans le myomètre. Cette forme d'endométriose de l'utérus est particulièrement importante car **elle est très fréquente**. En effet, elle est retrouvée chez près d'un tiers des **patientes de 30 à 35 ans**. Elle est très importante à prendre en compte car elle est **responsable d'hémorragies, de problèmes de fertilité et elle impacte la douleur** notamment la dysménorrhée et la dyspareunie.

Adénomyose



La prise en charge de cette adénomyose de façon très systématique fait partie de la nouvelle stratégie de prise en charge de l'endométriose.

Comment optimiser le diagnostic de l'endométriose ?

1. Interrogatoire

Face aux difficultés diagnostiques de l'endométriose, un **questionnaire d'orientation publié en 2019, permet désormais de sélectionner les patientes à risque d'endométriose.**

Cet interrogatoire porte sur les douleurs de la patiente (douleur cyclique d'autant plus intense qu'on se rapproche du cycle menstruel) et aborde **les différents facteurs de risque de l'endométriose :**

Antécédents familiaux

Exposition in utero et petite enfance

Histoire à l'adolescence

(prescription de pilule à visée antalgique)

Phénotypes

(souvent grande, IMC faible, peau pâle, ...)



Infertilité

Symptômes associés

(menstruel, syndrome de fatigue fréquent, comorbidités)

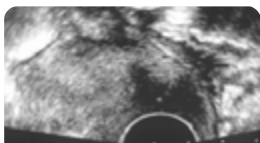
Antécédents obstétricaux

Chirurgie pelvienne antérieure

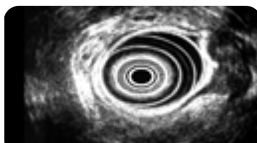
Si malgré cet interrogatoire bien mené, le **lien entre douleur et endométriose n'est pas encore clair**, plutôt que d'avoir recours à une coelioscopie à visée diagnostique, il est préférable de faire un **test thérapeutique**. Ce test thérapeutique consiste à **prescrire un traitement fortement bloquant de la menstruation**. Si la patiente voit ses douleurs diminuer de manière très significative, alors ceci est en faveur de **lésions endométriosiques**.

2. Imagerie

A la révolution que représente cet interrogatoire pour le diagnostic, s'ajoute les avancées en termes d'imagerie : échographie par voie vaginale, IRM ou de façon non systématique l'échographie par voie rectale. L'avantage de l'imagerie est qu'elle permet de **savoir si les lésions d'endométriose sont associées ou non à de l'adénomyose**, ce qui influencera la prise en charge. Les seules limites de l'imagerie sont pour les **lésions superficielles qui ne sont pas visibles**.



TVUS



TRUS



MRI

Alors que nous avons été éduqués à faire un diagnostic chirurgical de l'endométriose, nous allons assister, dans les années à venir, à une révolution de nos pratiques grâce à l'interrogatoire et à l'imagerie, basée sur une étroite collaboration entre le gynécologue et le radiologue. Il n'y a plus aucune place en 2021 pour la coelioscopie à visée diagnostique.

Quelles sont les limites de la prise en charge actuelle ?

Aujourd'hui, la prise en charge de l'endométriose repose sur **la chirurgie en première intention** après un diagnostic par coelioscopie. On s'aperçoit que la patiente va subir de **nombreux actes chirurgicaux** au cours de sa vie et que la **PMA sera souvent proposée après un long parcours chirurgical**.



La place et les modalités de la chirurgie dans la stratégie thérapeutique de l'endométriose sont à **reconsidérer complètement**. On a longtemps pensé que l'endométriose était une pathologie évolutive et qu'il fallait l'opérer mais de nouvelles études tendent à montrer le contraire.



Aujourd'hui on connaît mieux les limites et les risques de la chirurgie :

- **les complications** avec notamment un impact négatif sur les réserves ovariennes,
- **le taux de récurrence** élevé surtout lorsque l'on ne donne pas de traitement hormonal post-opératoire,
- **l'expertise du chirurgien** avec des chirurgies inefficaces et répétitives,
- **le problème de l'adénomyose** associée chez près de 30% des patientes,
- **l'importance de l'inflammation** dans la pathogénie de l'endométriose,
- **l'impact sur les mécanismes de la douleur** (central sensitization),
- **le traitement des lésions endométriosiques ne traitant pas la cause de l'endométriose** (menstruation),
- **les alternatives satisfaisantes qui existent pour traiter la douleur et la fertilité** (traitement médical PMA),

La chirurgie n'améliore pas les résultats de PMA voire les chirurgies répétées ont un impact négatif sur le taux de réussite des PMA.

Quelles sont les nouvelles conduites à tenir ?

Nous avons à notre disposition **3 options thérapeutiques** : **le traitement hormonal, la chirurgie et la PMA**. Face à **3 symptômes de la patiente qui sont les douleurs, les hémorragies et l'infertilité**. Nous devons donc, à la carte, **trouver le meilleur traitement** pour la patiente en fonction de ses attentes.



La patiente consulte pour un problème de douleur **sans** désir de grossesse immédiat :

Traitement de 1^{ère} intention : **traitement médical progressif** au long cours.

En cas d'intolérance ou d'inefficacité des traitements : **envisager la chirurgie** dans un centre spécialisé.

S'interroger sur la **préservation de la fertilité** avant le traitement médical et avant la chirurgie.

Traitement médical **post-opératoire** pour éviter les menstruations.



La patiente consulte pour un problème de douleur **avec** un désir de grossesse :

Le choix entre PMA et chirurgie dépend des **caractéristiques et des choix** de la patiente :

	Chirurgie	PMA
Réserve ovarienne	Satisfaisante	Diminuée
Souhaits et priorités de la patiente	Choix de la patiente	Choix de la patiente
Âge	Jeune	Agée
Durée de l'infertilité	Courte	Longue
Facteurs d'infertilité associés	Non	Oui
Chirurgie antérieure	Non	Oui
Douleur pelvienne	Intense	Faible
Andométriome ovarien	Non	Oui
Adénomyose	Non	Oui

L'adénomyose, une forme particulière à prendre en compte

La nouvelle stratégie de prise en charge **doit tenir compte de la patiente et de ses attentes**. Elle repose sur la **planification d'une chirurgie unique** au moment où la patiente exprime son désir de grossesse. **L'objectif étant de ne plus avoir recours aux chirurgies répétées.**

3 options thérapeutiques

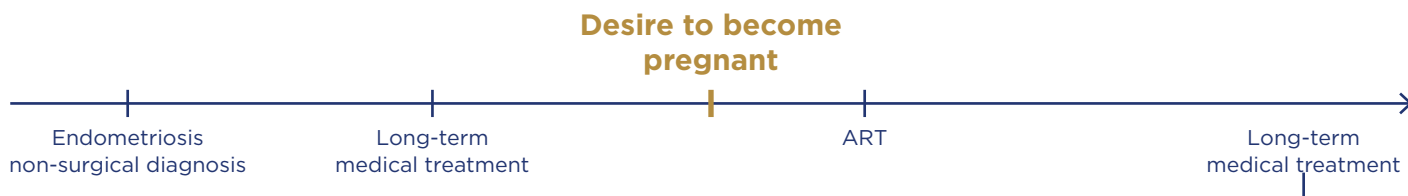
1.

La chirurgie au moment du désir de grossesse



2.

Notamment chez les patientes avec des lésions d'endométriose profonde qui pourraient nécessiter des chirurgies lourdes.



3.

Pour les patientes avec une adénomyose utérine sévère



Quelle est la place de la préservation de la fertilité ?

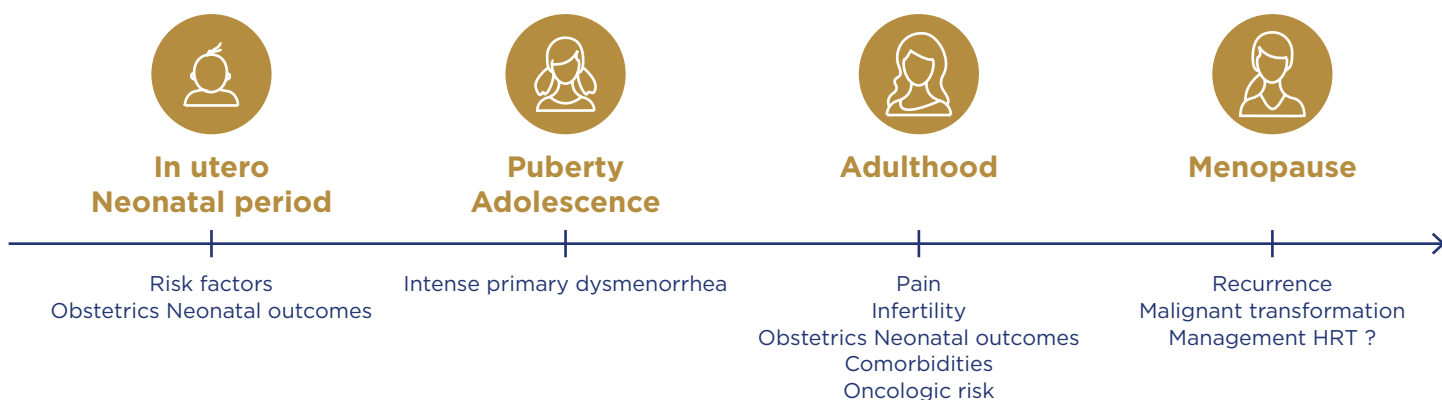
Elle peut se discuter **avant la chirurgie de l'endométriome ovarien** ou **avant la mise sous traitement médical** au long cours.

Qu'en est-il de la réceptivité endométriale ?

Nous avons pu démontrer dans notre centre, que si on avait **recours à une vitrification** puis une **préparation endométriale de 28 jours**, lorsque l'on réimplante les ovocytes chez ces patientes endométriosiques, on augmente la réceptivité endométriale et on optimise les chances de grossesse.

Endometriosis Life

L'endométriose est une **maladie hormonale, inflammatoire, neurologique, hétérogène, multifocale, immunitaire et énigmatique**. C'est une **pathologie de l'endomètre, qui va engendrer des problèmes tout au long de la vie de la patiente** : durant la période néo-natale, au moment de l'adolescence, à l'âge adulte mais aussi à la ménopause.



C'est ce que nous avons appelé le concept de l'« endometriosis life » qui nécessite une prise en charge globale de la patiente quel que soit le moment où l'on diagnostique l'endométriose.

Interviews

En cas d'endométriomes bilatéraux quel est le meilleur protocole de stimulation en AMP.

Pas de données spécifiques pour les endométriomes bilatéraux. Simplement dans cette situation les réponses aux stimulations sont moins bonnes.
Proposition : stimulation forte avec un protocole antagoniste.

L'origine de l'endométriose étant l'endomètre. Pensez-vous que l'endométréctomie apporterait un bénéfice?

Seule une publication (C Bulletti) a montré l'intérêt potentiel d'une telle intervention. Pas proposé en pratique quotidienne.

4.

Evaluation du microbiote génital : une approche émergente en assistance médicale à la procréation.

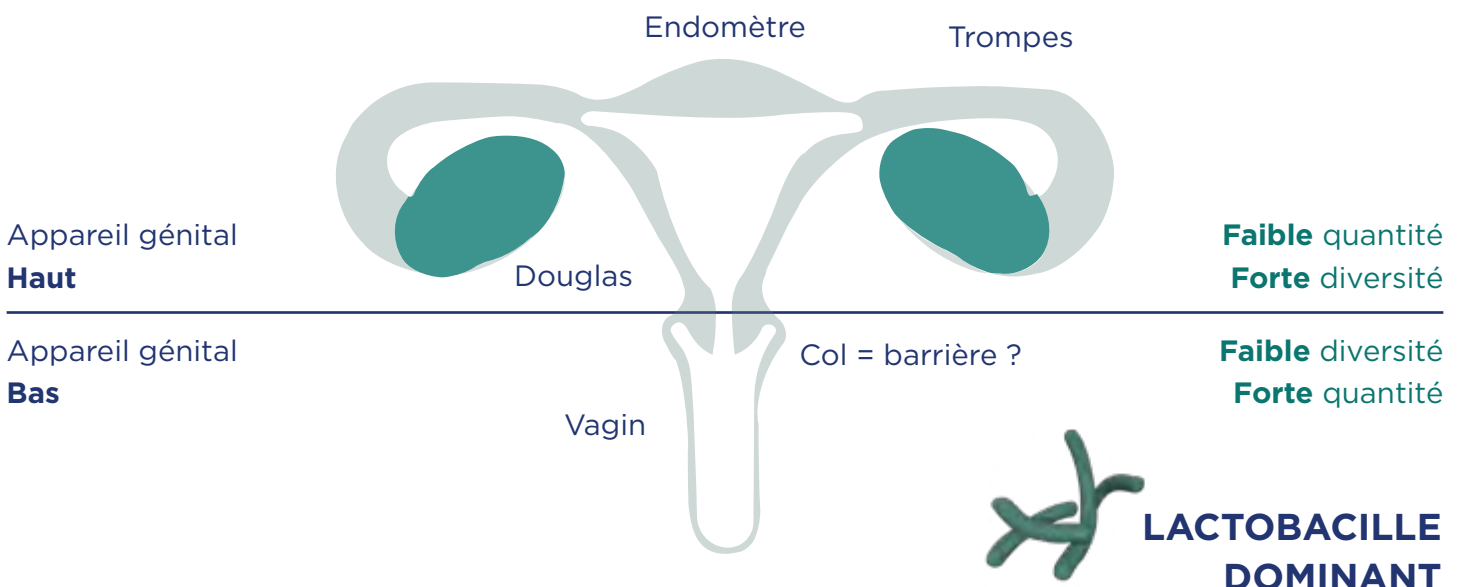
Dr Charlotte Mauriès



Le microbiote représente **l'ensemble des micro-organismes d'un environnement spécifique**. Ces microbiotes possèdent un rôle à part entière dans notre physiologie et le maintien de notre santé. Le microbiote uro-génital offre une protection contre les agents pathogènes. Une dysbiose génitale, pouvant être associée à une mycose vaginale, une infection urinaire ou certaines IST. **Mais existe-t-il une relation entre microbiote génital et fertilité ? Quel est son impact sur l'AMP ?**

Le continuum du microbiote génital

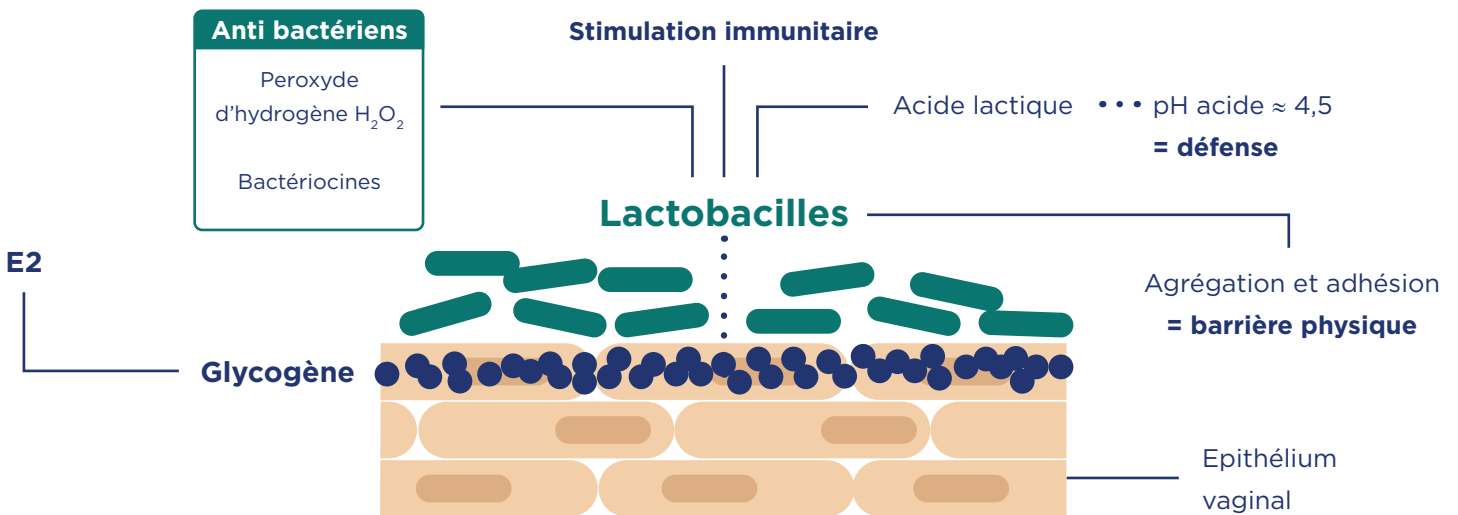
Contrairement aux idées reçues, **la cavité utérine n'est pas stérile**, le microbiote tapisse l'ensemble de l'appareil génital. **L'appareil génital bas possède un microbiote lactobacille dominant. Les espèces bactériennes y prenant part sont en quantité élevée et on note une faible diversité.** Dans **l'appareil génital haut, la diversité est bien plus élevée.** Les lactobacilles sont encore l'espèce la plus représentée en intra utérin, mais ils cohabitent avec des Bacteroidetes, des Protéobactéries et des actinobactéries entre autres. Dans les trompes et en péritonéal, la diversité s'accroît encore et les lactobacilles ne sont plus retrouvés. A cette forte diversité dans l'appareil génital haut s'associe une plus faible quantité de bactéries retrouvées.



Rôle des lactobacilles dans la protection de l'appareil génital

Les lactobacilles ont **un vrai rôle protecteur contre les agents pathogènes**. Plusieurs mécanismes entrent en jeu :

1. Les lactobacilles produisent de l'acide lactique à partir du glycogène produit par l'épithélium vaginal sous l'effet des œstrogènes. L'acidification du vagin à un pH d'environ 4,5 lui confère une **défense contre les infections par des germes pathogènes**.
2. Les lactobacilles produisent également du peroxyde d'hydrogène permettant de détruire certains germes anaérobies **empêchant ainsi la vaginose bactérienne**.
3. Les lactobacilles sont aussi à l'origine de bactériocines aux propriétés anti microbiennes qui **inhibent la croissance d'espèces pathogènes** comme Klebsiella spp, Staphylococcus aureus, Escherichia Coli ou Enterococcus faecalis.
4. Grâce à leur capacité à s'agréger et à adhérer aux cellules épithéliales, les lactobacilles forment une **barrière physique à l'encontre de l'adhésion de pathogènes**. Cela permet aussi de stimuler les mécanismes de défense immunitaires.



Classification du microbiote vaginal : Community State Type

Une étude sur le microbiote vaginal de près de 400 femmes Nord-Américaines, saines et en âge de procréer, a permis d'établir **un classement en 5 groupes** : les Community State Type ou CST en fonction du type de microbiote retrouvé majoritairement. Les CST 1, 2, 3 et 5 sont lactobacilles dominants et sont groupés selon le type de lactobacille retrouvé (crispatus, gasseri, iners ou jensenii). Le CST IV, quant à lui, est non lactobacille dominant : il est composé d'anaérobies qui sont en plus grand nombre que les lactobacilles.

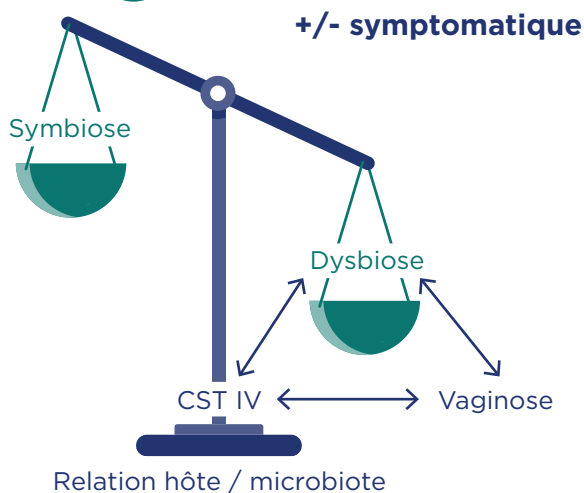
Lactobacille dominant				NON Lactobacille dominant
CST I 25%	CST II 5%	CST III 35%	CST V 5%	CST IV 25%
L. Crispatus	L. Gasseri	L. Iners	L. Jensenii	Anaérobies strict > LB
Ethnie caucasienne ou asiatique				Ethnie cafro-américaine ou hispanique

Le CST, n'est pas une chose établie, il peut varier d'une femme à l'autre mais aussi chez une même femme en fonction de son âge, des étapes de sa vie génitale, de la période du cycle menstruel, des facteurs environnementaux comme les rapports sexuels ou de la stimulation ovarienne.

Qu'est-ce qu'un microbiote normal ?

L'hôte et le microbiote entretiennent une relation de symbiose. **Si l'équilibre est rompu, alors, c'est la dysbiose.** La vaginose peut être considérée comme la **rupture de l'équilibre de l'éco système vaginal « normal »**, avec diminution des lactobacilles à la faveur de bactéries anaérobies comme le Gardnerella. La dysbiose, la vaginose et le CST IV sont 3 notions proches qui **n'ont pas de limites parfaitement distinctes.**

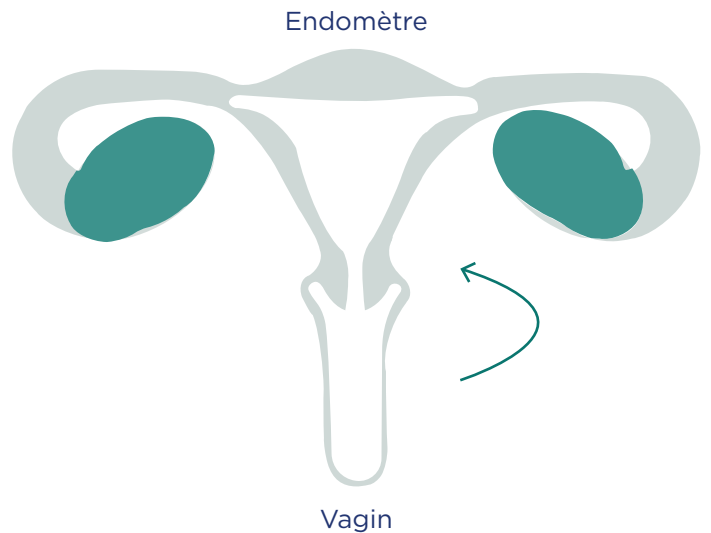
**Rupture d'équilibre
= dysbiose**



Lien vaginose bactérienne et infertilité

Il semblerait qu'un microbiote vaginal lactobacille dominant (notamment *L. crispatus*), soit associé à une **augmentation des taux d'implantation**, de grossesse évolutive et du taux de naissance vivante. En revanche, un microbiote dominé par des bactéries associées à la vaginose (*Gardnerella* ou *Atopobium*), serait associé à **une diminution des taux d'implantation, de grossesse, une augmentation du taux de fausse couche et une diminution du taux de naissance vivante.** Environ **40% des femmes infertiles présenteraient une vaginose bactérienne** alors que ce pourcentage est inférieur à 20% chez les femmes fertiles.

Le microbiote utérin



L'étude de l'extrémité du cathéter de transfert embryonnaire a servi de modèle d'étude du microbiote cervico utérin dans les années 90. L'étude par mise en culture a mis en évidence des **bactéries délétères à l'implantation et à la grossesse si elles étaient retrouvées**, comme *Enterobactéries*, *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *E. Coli*. En revanche, le fait de retrouver des lactobacilles producteurs de peroxyde d'hydrogène sur l'extrémité du cathéter de transfert était **associée à une hausse des naissances vivantes.**

Cependant, une étude plus récente utilisant les **techniques de séquençage** n'a, quant à elle, **pas retrouvé de différence significative** dans la composition du microbiote en cas de grossesse ou non.

Des chercheurs ont analysé le fluide endométrial aspiré, par séquençage. Ils ont montré que les modifications hormonales de l'acquisition de la réceptivité endométriale avaient **peu d'impact sur le microbiote** car en comparant entre à LH+2 (endomètre pré réceptif) et LH+7 (réceptif) : **le microbiote restait stable dans 82% des cas.**

Là encore un microbiote lactobacille dominant (> 80%), est associé, de manière significative, à **des taux de grossesse supérieurs** comparé aux femmes ayant un microbiote non lactobacille dominant.

Pour les femmes en échecs répétés d'implantation, certaines études montrent des **différences avec le microbiote du groupe contrôle**. La diversité des espèces retrouvée en endométrial est plus grande qu'en vaginal, et celle des contrôles est plus importante que celle des RIF. L'espèce *Burkholderia* est retrouvée chez un quart des RIF, mais jamais chez les contrôles, **questionnant un éventuel rôle pathogène de cette bactérie**.

Des questions non élucidées concernant le microbiote utérin et le succès en AMP

- Peut-on réellement affirmer que les lactobacilles possèdent un rôle bénéfique dans l'implantation, au vu du faible nombre d'études et du faible nombre de patientes incluses ?
- Peut-on être sûr des prélèvements endométriaux de ces études ? La présence des lactobacilles pouvant provenir de contamination cervico-vaginale.

Les perspectives thérapeutiques

Antibiotiques

Tout d'abord, il convient de **traiter la vaginose bactérienne si elle est identifiée par des antibiotiques**, et cela d'autant plus si elle est symptomatique. Une étude en 2013 relate **une amélioration significative des taux de grossesse cumulatifs chez des patientes dont on a traité la vaginose bactérienne**. Ces patientes retrouvent après le traitement, des taux de grossesse comparables à celles sans vaginose. En revanche, **une antibioprophylaxie n'est pas recommandée** avant transfert embryonnaire.

Probiotiques

Les **probiotiques sont conceptuellement intéressants** mais à ce jour les recommandations ne sont pas en faveur, au vu du peu d'études à notre disposition. Une nouvelle piste thérapeutique prometteuse est en cours de recherche.

S'inspirant du succès de la greffe de microbiote fécal, **la transplantation de microbiote vaginal est en cours d'étude**. Il s'agirait de collecter des sécrétions vaginales chez des femmes saines, de les centrifuger et d'en extraire le microbiote entier à transplanter ou seulement des lactobacilles **pour en faire des probiotiques**. Il est aussi possible d'extraire d'autres composants anti bactériens tels que des mucines ou de l'acide lactique.

Que faire en pratique ?

La seule évaluation possible en routine est le **prélèvement vaginal pour mise en culture à la recherche de vaginose**, qui doit se faire dans les 2 mois avant l'implantation. Mais cela ne donne qu'une **vision partielle du microbiote**. Pour l'instant, la vaginose peut être traitée durant le parcours FIV en étant à l'affût de la moindre odeur anormale, leucorrhées ou d'une patiente symptomatique. **Les probiotiques, non remboursés, seront laissés à l'appréciation du praticien**.

En résumé, l'étude du microbiote génital dans l'infertilité féminine soulève beaucoup de questions et les recherches n'apportent encore que peu de réponses. On peut se demander par exemple, si la dysbiose que l'on retrouve est la cause ou la conséquence d'un autre phénomène qui conduirait à la dysbiose ? Ce qui semble se dégager néanmoins est un impact positif des lactobacilles dans la reproduction et un impact délétère de la vaginose. D'autres études sont encore nécessaires.

Retour en image

IBSA TODAY

Fertility, the best for our patients



Retrouvez l'ensemble
des photos sur notre site
dédié aux professionnels
de santé





Découvrez nos services

pour vous accompagner dans la prise en charge de la PMA

INFORMER

Congrès
Staff
Parcours des patientes

ÉCHANGER

Speedmeeting
Outils pour vos patientes

SOUTENIR

Partenariats privilégiés
Formation

IBSA Pharma SAS

Parc de Sophia-Antipolis - Les Trois Moulins - 280, rue de Goa 06600 ANTIBES
Tél. +33 (0)4 92 91 15 60 - E-mail : mail.fr@ibsagroup.com
www.ibsa-pharma.fr



Caring Innovation