

Congrès

L'intelligence artificielle pour une prise en charge personnalisée et efficace en assistance médicale à la procréation

S. HAMAMAH*, S. MALLARD**

*Département de Biologie de la reproduction
AMP/DPI, Hôpital Arnold de Villeneuve,
INSERM U847, MONTPELLIER.

**Disrupt Agency.

Pendant les années 1980, on cherchait à rattacher une fonction biologique à un gène donné, on pensait pouvoir tout expliquer une fois l'ensemble du génome décrypté. Malheureusement, tout n'est pas résolu. Les études du génome comportent des limites, notamment liées au fait qu'elles ne permettent pas, à elles seules, de saisir toute la complexité du fonctionnement cellulaire car plusieurs informations fondamentales pour la compréhension des systèmes biologiques échappent totalement à leur champ d'investigation. Alors que les années 1990 ont été nommées "la décennie du cerveau", nous sommes aujourd'hui entrés dans l'ère de la "grande biologie" et de l'intelligence artificielle dans laquelle on s'applique à analyser les "big data" pour étudier simultanément l'ensemble des transcripts (transcriptomics), des protéines (proteomics) ou métabolites (metabolomics) par des approches dites à haut débit. Le but est d'obtenir des algorithmes capables de nous aider à prendre des décisions médicales et par conséquent à individualiser la prise en

charge. Ces technologies "omics" permettent une véritable prise en charge personnalisée en assistance médicale à la procréation (AMP) avec une vision d'ensemble qualitative, quantitative et même fonctionnelle.

L'étude du transcriptome (ensemble des transcrits d'un ovocyte, sperme, embryons, cellules endométriales, cellules du cumulus), à l'aide de puces à ADN et du protéome (ensemble des protéines) après électrophorèse bidimensionnelle, sont les techniques les plus utilisées. Par similitude, la métabolomics, développée plus récemment, étudie le métabolome, qui regroupe l'ensemble des métabolites présents dans un échantillon biologique (ovocyte, milieu de culture, liquide folliculaire...). D'une façon générale, les sciences "omics" regroupent plusieurs disciplines et compétences, comme la biologie, la chimie, la spectrométrie de masse, les statistiques et la bio-informatique.

Mais, qu'apportent les omics à l'AMP?

Les omics offrent des perspectives nombreuses et prometteuses :

- la réduction de la fréquence des grossesses multiples en fécondation *in vitro* (FIV) ;
- l'amélioration des conditions de culture *in vitro* des embryons en FIV ou en maturation *in vitro* (MIV) ;
- le choix objectif des embryons à fort potentiel implantatoire ;

- le choix du jour de transfert ;
- l'évaluation de l'effet protocole de stimulation ovarienne contrôlée.

Pour de nombreux couples, on obtient plusieurs embryons de caractéristiques morphologiques identiques. Or, ces critères morphologiques tant de l'ovocyte que de l'embryon sont imparfaits [1]. Dans toutes ces situations, se pose alors la question de l'appréciation du potentiel implantatoire des embryons obtenus. Ainsi, aujourd'hui, le biologiste en AMP doit plus que jamais mettre en œuvre des critères pertinents prédictifs de l'implantation ; critères issus de moyens d'investigation non invasifs et applicables en pratique quotidienne. Bien que le développement embryonnaire précoce soit encore mal connu au niveau moléculaire, l'utilisation de l'omics devrait permettre une avancée majeure dans la compréhension de la première semaine de la vie humaine, la définition de la compétence ovocytaire et embryonnaire, ainsi que dans l'identification de biomarqueurs pertinents et fiables de la qualité ovocytaire et embryonnaire. Ces techniques devraient augmenter le taux de succès des FIV, tout en diminuant les risques de grossesse multiple en réduisant la nécessité d'implanter simultanément plusieurs embryons.

Les environnements ovocytaire et embryonnaire ont fait l'objet d'une attention particulière ces dernières

Congrès

années, qu'il s'agisse de l'expression de certains gènes ou de protéines au niveau des cellules folliculeuses entourant l'ovocyte ou de la présence de certains métabolites dans le milieu de culture des embryons. Les cellules folliculeuses partagent le même environnement folliculaire que l'ovocyte auquel elles sont associées. Ainsi, l'analyse de l'expression de gènes au sein de ces cellules peut fournir une indication du micro-environnement dans lequel l'ovocyte a mûri. L'approche indirecte du profil d'expression des gènes du cumulus ou de la granulosa est un moyen non invasif permettant d'évaluer les capacités d'un ovocyte à donner un embryon évolutif susceptible de s'implanter et de donner une grossesse. Plusieurs équipes ont utilisé l'approche transcriptomics pour étudier le profil transcriptionnel au sein des cellules folliculeuses chez la femme [2-4]. Le profil d'expression génique de ces cellules met en évidence des biomarqueurs permettant de prédire la compétence ovocytaire [3-5] et/ou la qualité embryonnaire [6-7] et permettant même de discriminer les embryons ayant abouti à une grossesse ou non [8-11].

L'intérêt de certaines équipes s'est porté sur la proteomics *via* l'analyse biochimique du fluide folliculaire humain obtenue lors de cycles stimulés, dans le but de mettre en évidence des différences significatives en concentrations de stéroïdes, facteurs de croissance, enzymes et cytokines au sein des follicules au moment de la ponction ovocytaire [12]. D'autres ont rapporté la présence d'une relation entre le potentiel d'implantation d'embryon et le niveau des cytokines dans le liquide folliculaire d'ovocyte qui a donné naissance à cet embryon [13].

L'approche metabolomics repose sur l'identification par l'utilisation de la résonance magnétique nucléaire (RMN) *in vitro* de certains métabolites dans le milieu de culture dans lequel l'embryon a été obtenu *in vitro*. Quelques équipes ont pu obtenir des profils métabolomiques de l'embryon humain permettant

de déterminer le potentiel implantaire d'un embryon. Dans ces études, les auteurs notent l'existence d'une corrélation entre la probabilité d'implantation et certaines propriétés mesurables dans le milieu de culture [14, 15].

Les techniques omics nécessitent encore de nombreux efforts en bio-informatique. Toutefois, la mise en œuvre de ces nouvelles méthodologies implique la mise en place de plateformes technologiques collectives et communes à différentes problématiques en FIV. Ces technologies pourront ainsi garantir non seulement une stabilité des résultats en FIV mais également une amélioration du taux de succès pour une médecine qui coûte de plus en plus cher tant à la société qu'aux couples demandeurs.

En parallèle, la médecine est en train de vivre un bouleversement avec l'arrivée de l'intelligence artificielle. Depuis les débuts de l'informatique, l'intelligence artificielle était un vieux rêve. Puisque des machines calculent plus vite et mieux que l'Homme, il allait être simple de les rendre intelligentes. En réalité, le projet allait s'avérer beaucoup plus complexe que prévu. Pendant plus de 50 ans, impossible de donner la moindre once d'intelligence aux machines, leur puissance suivait une progression exponentielle mais elles demeuraient dépendantes de l'intelligence humaine et se contentaient d'effectuer les calculs imposés par les programmeurs.

Depuis 2010, un changement d'approche a bouleversé la donne c'est le *deep learning*. En s'inspirant de l'intelligence humaine, le *deep learning* ne consiste plus à programmer des machines avec des règles fixes mais à découvrir des règles, des schémas récurrents dans des données. On nourrit l'intelligence artificielle avec un nombre important de données et l'algorithme monte dans les niveaux d'abstraction pour en tirer l'essentiel et le pertinent. Si on lui montre des photos (visages, objets, cancers...) et qu'on lui indique ce qui s'y trouve,

l'algorithme apprend, s'améliore puis finit par dépasser les performances des êtres humains pour reconnaître ce qui s'y trouve. La révolution du *deep learning* se répand dans tous les secteurs.

Dans la recherche médicale, les résultats sont impressionnants et très prometteurs bien qu'à leurs débuts. Watson, l'intelligence artificielle d'IBM, est déjà utilisée notamment pour lire et traiter des millions d'études scientifiques et trouver de nouvelles molécules qui modifient la fameuse protéine P53 très impliquée dans les cancers. La recherche biologique et médicale va être profondément transformée en suggérant des hypothèses à tester pour les chercheurs, en proposant des pistes de traitements, etc.

Le diagnostic médical sera progressivement confié à des algorithmes d'intelligence artificielle. Dès aujourd'hui, l'intelligence artificielle accompagne les médecins dans les situations les plus complexes comme dans le cas d'une patiente au Japon pour laquelle les médecins étaient incapables de poser un diagnostic : en moins de 10 minutes Watson a diagnostiqué avec succès une forme rare de leucémie. Le médecin sera d'abord aidé par l'intelligence artificielle, qui confirmera son diagnostic et le complètera en cas de doute. Puis, le médecin se reposera entièrement sur l'algorithme qui finira par avoir raison plus souvent que lui : l'expertise médicale sur le diagnostic deviendra algorithmique.

La production de connaissance médicale par l'intelligence artificielle sera de plus en plus fréquente. Déjà aujourd'hui, l'intelligence artificielle a permis presque par hasard de remarquer, en psychiatrie, que la tonalité de la voix des patients était différente en cas de dépression ou de stress post-traumatique. Impossible pour un médecin de poser un tel diagnostic avec la seule variable de la voix. L'intelligence artificielle, elle, le sait et ne se trompe pas. À terme, les algorithmes établiront des corrélations surprenantes, trop subtiles ou inattendues pour être remarquées par

des humains, sur toutes les pathologies. Récemment, un algorithme d'intelligence artificielle a été capable d'anticiper des probabilités de développement de la maladie d'Alzheimer sur des images de cerveaux, 8 à 10 ans avant les premiers signes cliniques.

Ces quelques exemples sont pour l'instant isolés, mais nous allons devoir nous y habituer puisque les algorithmes d'intelligence artificielle seront au cœur de tous les logiciels que les ordinateurs utiliseront dans les prochaines années, y compris à usage médical. Les logiciels deviendront proactifs. Ils anticiperont nos usages et sauront nous suggérer à la fois les informations pertinentes au bon moment pour prendre une décision, mais aussi les actions à effectuer en fonction de nos objectifs. L'ère de l'intelligence artificielle ne fait que commencer et engendrera des transformations profondes dans nos vies personnelles et professionnelles.

BIBLIOGRAPHIE

1. ESFANDIARI N, CLAESSENS EA, GOTLIEB L *et al.* Don't judge a book by its cover; a quintuplet pregnancy following transfer of five poor-quality embryos. *Fertil Steril*, 2008;90:2007.
2. ASSO S, ANAHORY T, PANTESCO V *et al.* The human cumulus-oocyte complex gene-expression profile. *Hum Reprod*, 2006;21:1705-1719.
3. ZHANG X, JAFARI N, BARNES RB *et al.* Studies of gene expression in human cumulus cells indicate pentraxin 3 as a possible marker for oocyte quality. *Fertil Steril*, 2005;83:1169-1179.
4. VAN MONTFOORT AP, GERAEDTS JP *et al.* Differential gene expression in cumulus cells as a prognostic indicator of embryo viability: a microarray analysis. *Mol Hum Reprod*, 2008;14:157-168.
5. FEUERSTEIN P, CADORET V, DALBIES-TRAN R *et al.* Gene expression in human cumulus cells: one approach to oocyte competence. *Hum Reprod*, 2007;22:3069-3077.
6. MCKENZIE LJ, PANGAS SA, CARSON SA *et al.* Human cumulus granulosa cell gene expression: a predictor of fertilization and embryo selection in women undergoing IVF. *Hum Reprod*, 2004;19:2869-2874.
7. ANDERSON RA, SCIORIO R, KINNELL H *et al.* Cumulus gene expression as a predictor of human oocyte fertilisation, embryo development and competence to establish a pregnancy. *Reproduction*, 2009;138:629-637.
8. ASSO S, HAOUI D, MAHMOUD K *et al.* A non-invasive test for assessing embryo potential by gene expression profiles of human cumulus cells: a proof of concept study. *Mol Hum Reprod*, 2008;14:711-719.
9. HAMEL M, DUFORT I, ROBERT C *et al.* Identification of differentially expressed markers in human follicular cells associated with competent oocytes. *Hum Reprod*, 2008;23:1118-1127.
10. HAMEL M, DUFORT I, ROBERT C *et al.* Genomic assessment of follicular marker genes as pregnancy predictors for human IVF. *Mol Hum Reprod*, 2010;16:87-96.
11. ASSO S, HAOUI D, DE VOS J *et al.* Human cumulus cells as biomarkers for embryo and pregnancy outcomes. *Mol Hum Reprod*, 2010;16:531-538.
12. HAMMADEH ME, FISCHER-HAMMADEH C, GEORG T *et al.* Comparison between cytokine concentration in follicular fluid of poor and high responder patients and their influence of ICSI-outcome. *Am J Reprod Immunol*, 2003;50:131-136.
13. LÉDÉE N, LOMBROSO R, LOMBARDELLI L *et al.* Cytokines and chemokines in follicular fluids and potential of the corresponding embryo: the role of granulocyte colony-stimulating factor. *Hum Reprod*, 2008;23:2001-2009.
14. SELI E, SAKKAS D, SCOTT R *et al.* Noninvasive metabolomic profiling of embryo culture media using Raman and near-infrared spectroscopy correlates with reproductive potential of embryos in women undergoing *in vitro* fertilization. *Fertil Steril*, 2007;88:1350-1357.
15. SCOTT R, SELI E, MILLER K *et al.* Noninvasive metabolomic profiling of human embryo culture media using Raman spectroscopy predicts embryonic reproductive potential: a prospective blinded pilot study. *Fertil Steril*, 2008;90:77-83.

Les auteurs n'ont pas déclaré de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

Cet article résume le symposium des Laboratoires Genevrier qui a eu lieu le 12 septembre lors du congrès de la FFER 2018 à Lyon.