

# Alifert : un modèle de machine learning basé sur une « approche couple » pour stratifier les couples atteints d'infertilité idiopathique.

- Guillaume Bachelot<sup>1,2^</sup>, Rachel Lévy<sup>1^</sup>, Sébastien Czernichow<sup>3</sup>, Charlotte Dupont<sup>1</sup> et Antonin Lamazière<sup>2</sup>

**Département de Métabolomique Clinique  
Hôpital Saint Antoine, AP-HP/Sorbonne Université**

<sup>1</sup> Service de biologie de la reproduction CECOS, Hôpital Tenon, AP-HP, Paris France

<sup>3</sup> Service de Nutrition, Hôpital européen Georges Pompidou, AP-HP, Paris, France





## BIOMED-J, une nouveauté et un vrai succès

Après le succès de la deuxième édition de 2020 avec plus de 300 congressistes, le comité d'organisation élargit les BIOMED-J 2021 : il reprend les ingrédients du succès avec l'ajout des suggestions des participants !

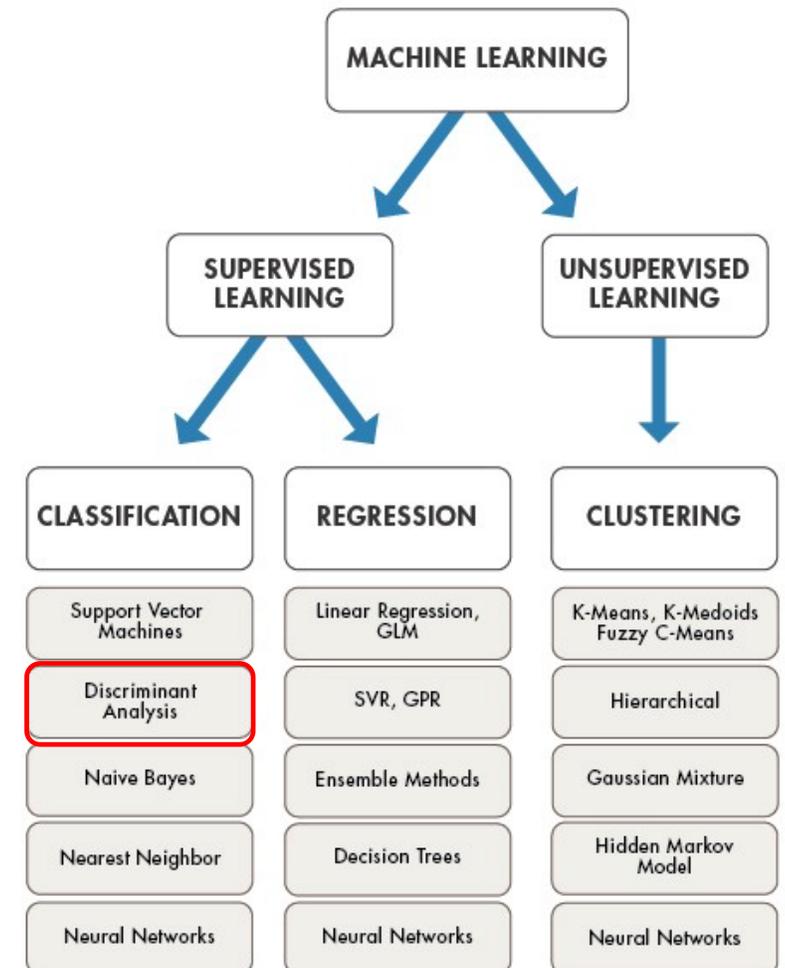
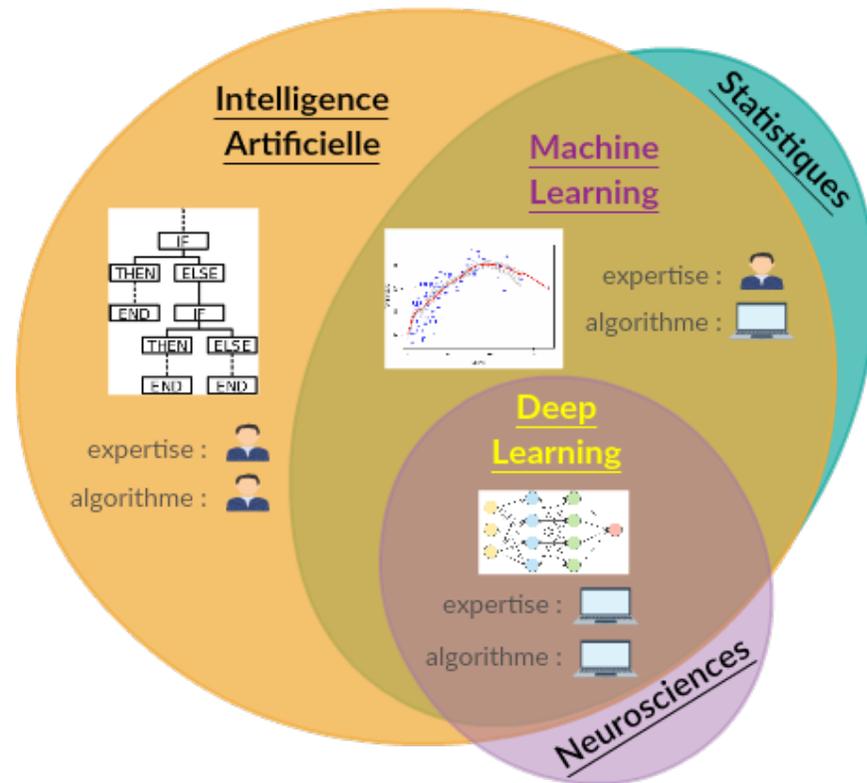
Les sessions sur l'innovation biotechnologique, l'intelligence artificielle appliquée à la biologie et l'utilisation des nouveaux outils numériques ont déclenché un vif enthousiasme chez les biologistes médicaux présents, qui ont pu appliquer ces nouvelles connaissances dès le lendemain du congrès.

Nous sommes tous convaincus que demain ce ne seront pas les GAFAM mais bien les biologistes médicaux qui auront la main sur ces outils.

## Modélisation des données biologiques

ETHIQUE      PATIENT      ROBUSTESSE/SMR

# Qu'est ce que le machine learning ?

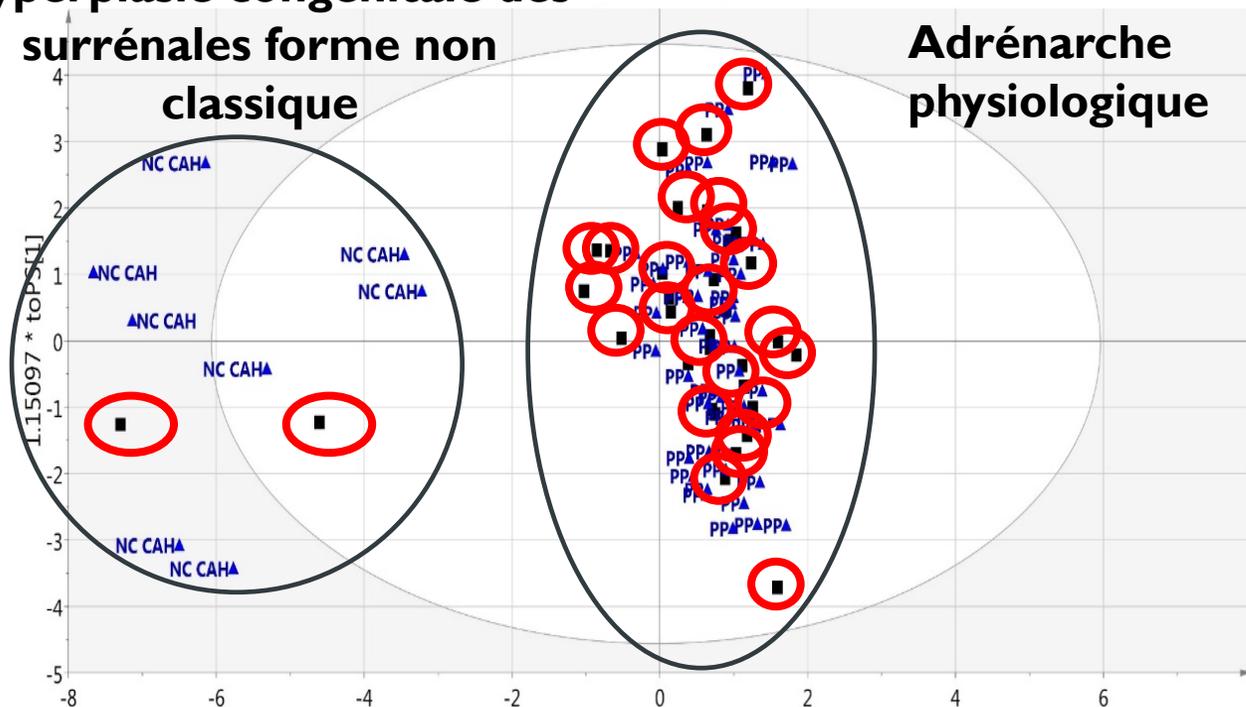


Machine Learning  
apprendre à partir d'exemples



# Le point de départ = études des erreurs innées du métabolisme

**Hyperplasie congénitale des  
surrénales forme non  
classique**



$R^2X[1] = 0.288$ ,  $R^2Xo[1] = 0.165$ , Ellipse: Hotelling's  $T^2PS$  (95%)

**Confirmation de la  
prédiction avec la  
génétique à  
posteriori**

**Ré-ajustement  
du modèle**

**Intégration des  
nouveaux  
patients**

**Boucle d'apprentissage**

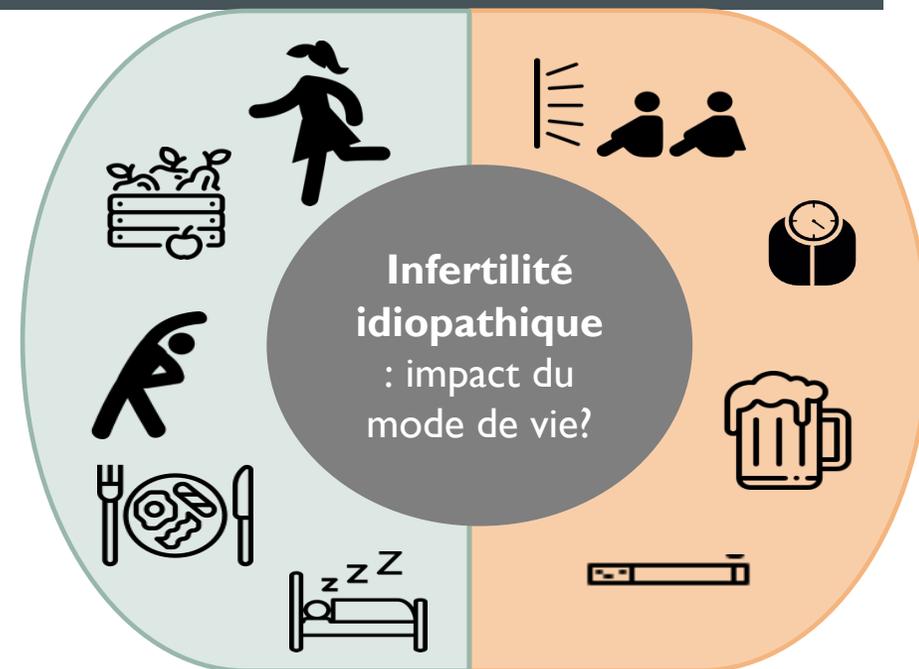


# Impact du mode de vie sur l'infertilité idiopathique

## Infertilité idiopathique :

- Absence de grossesse après 1 an de rapports sexuels réguliers non protégés
- Aucune cause retrouvée

- 30 à 40% des couples infertiles
- Anxiogène pour les couples
- Traitements empiriques



## Problématique : Manque d'outils diagnostic / critères objectifs

- Dans certains cas: est ce que l'environnement et le mode de vie ne seraient pas responsables de ces situations?
- Mieux caractériser, stratifier, suivre via des empreintes clinico-biologique?

# ALIFERT : une étude multicentrique



Cohorte ALIFERT 4 centres  
n = 197 couples

97 couples infertiles idiopathiques  
Infertiles idiopathique depuis > 1 an

100 couples fertiles/contrôles  
enfant de < 2 ans, conçu naturellement

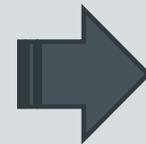


18 - 45 ans  
50 paramètres



18 - 38 ans  
30 paramètres

- ✓ Anthropométriques
- ✓ Métaboliques
- ✓ Micronutriments / vitamines
- ✓ Stéroïdes



**Couple** caractérisé  
par **80** paramètres

## Hypothèse

Outils mathématiques capables d'intégrer et de traiter les signatures clinico-biologiques

(Bachelot et al., Scientific Reports , accepté)

# La démarche

Cohorte ALIFERT 4 centres  
n = 197 couples

ENTRAÎNEMENT  
3 centres  
n = 136 couples

TEST  
1 centre  
n = 61 couples

## Approche couple



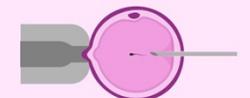
## Modèle facile à utiliser Sélection biomarqueurs

- ✓ Anthropométriques
- ✓ Métaboliques
- ✓ Micronutriments / vitamines
- ✓ Stéroïdes

## Un outil pour l'orientation thérapeutique?

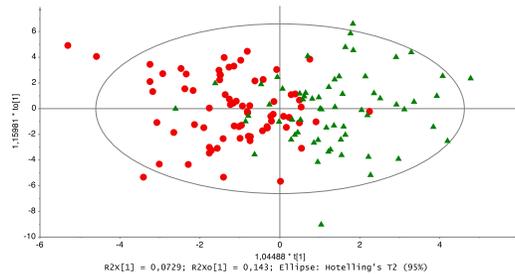


Artificial  
insemination

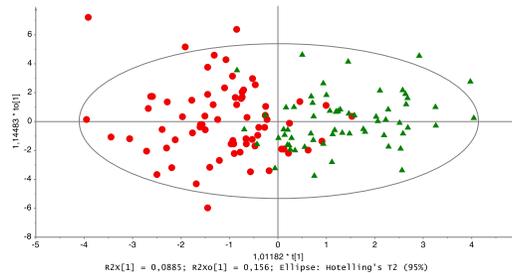


In vitro  
fertilization

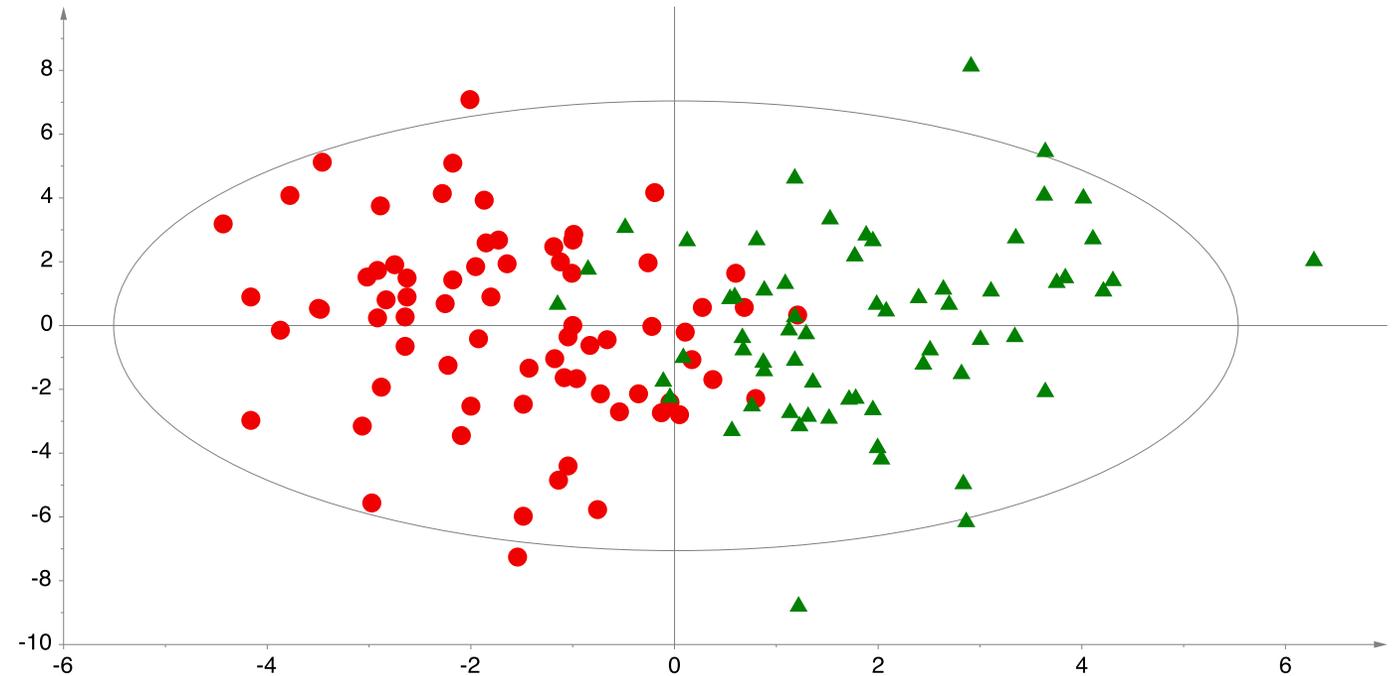
# L'approche couple permet une meilleure ségrégation/discrimination des deux groupes



- ✓  $R^2 = 0.471$
- ✓  $Q^2 = 0.322$
- ✓ Précisions : 85.3% / 59.0%



- ✓  $R^2 = 0.560$
- ✓  $Q^2 = 0.462$
- ✓ Précisions = 89.0% / 57.4%



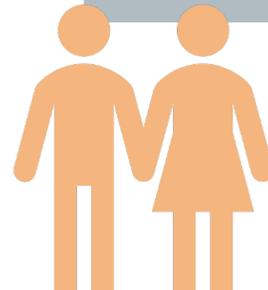
ENTRAINEMENT : 3 centres (n = 136)

Indicateurs performances

$$R^2 = 0.624$$

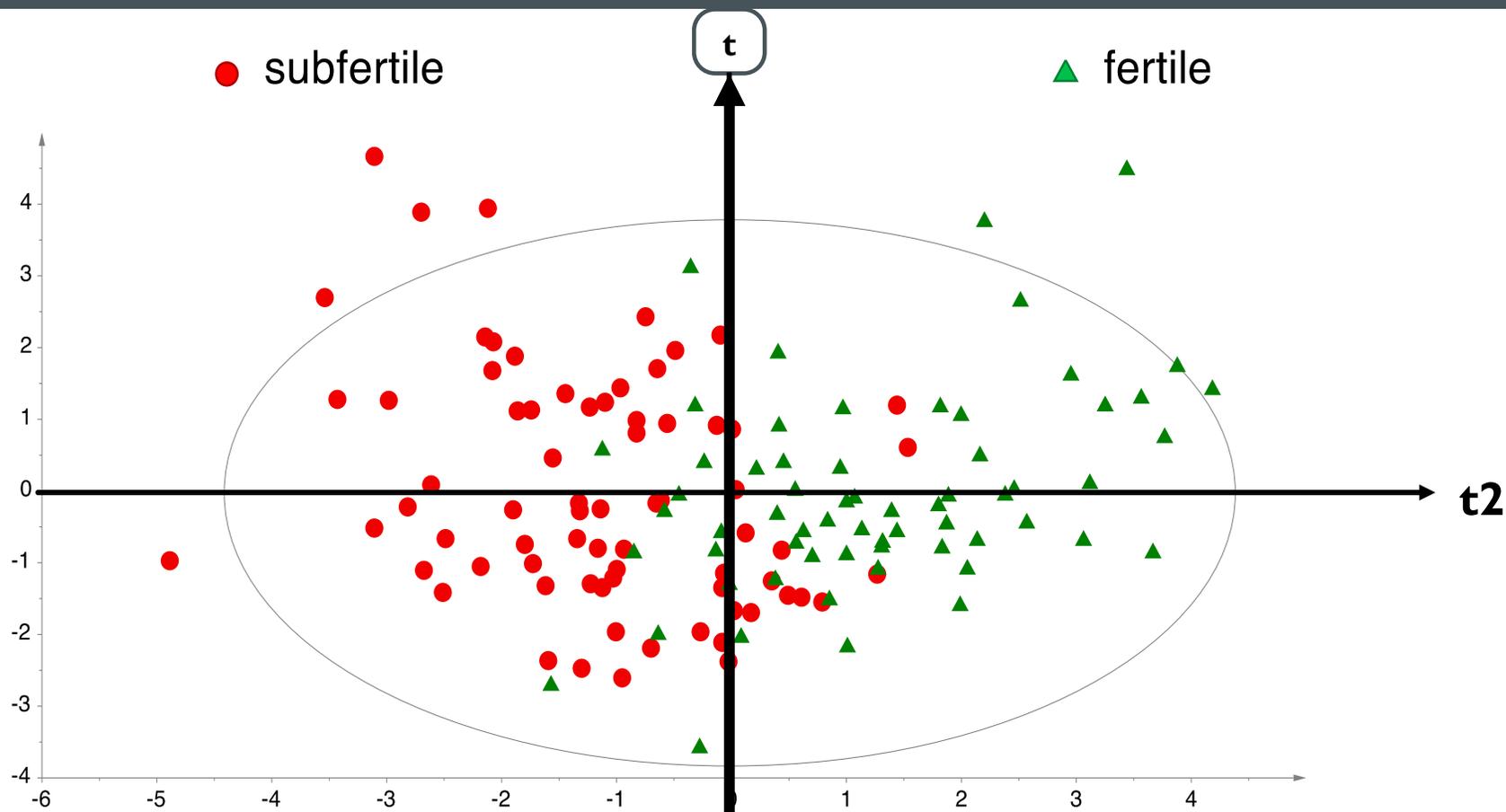
$$Q^2 = 0.487$$

$$\text{Précisions} = 90.4\% / 68.8\%$$



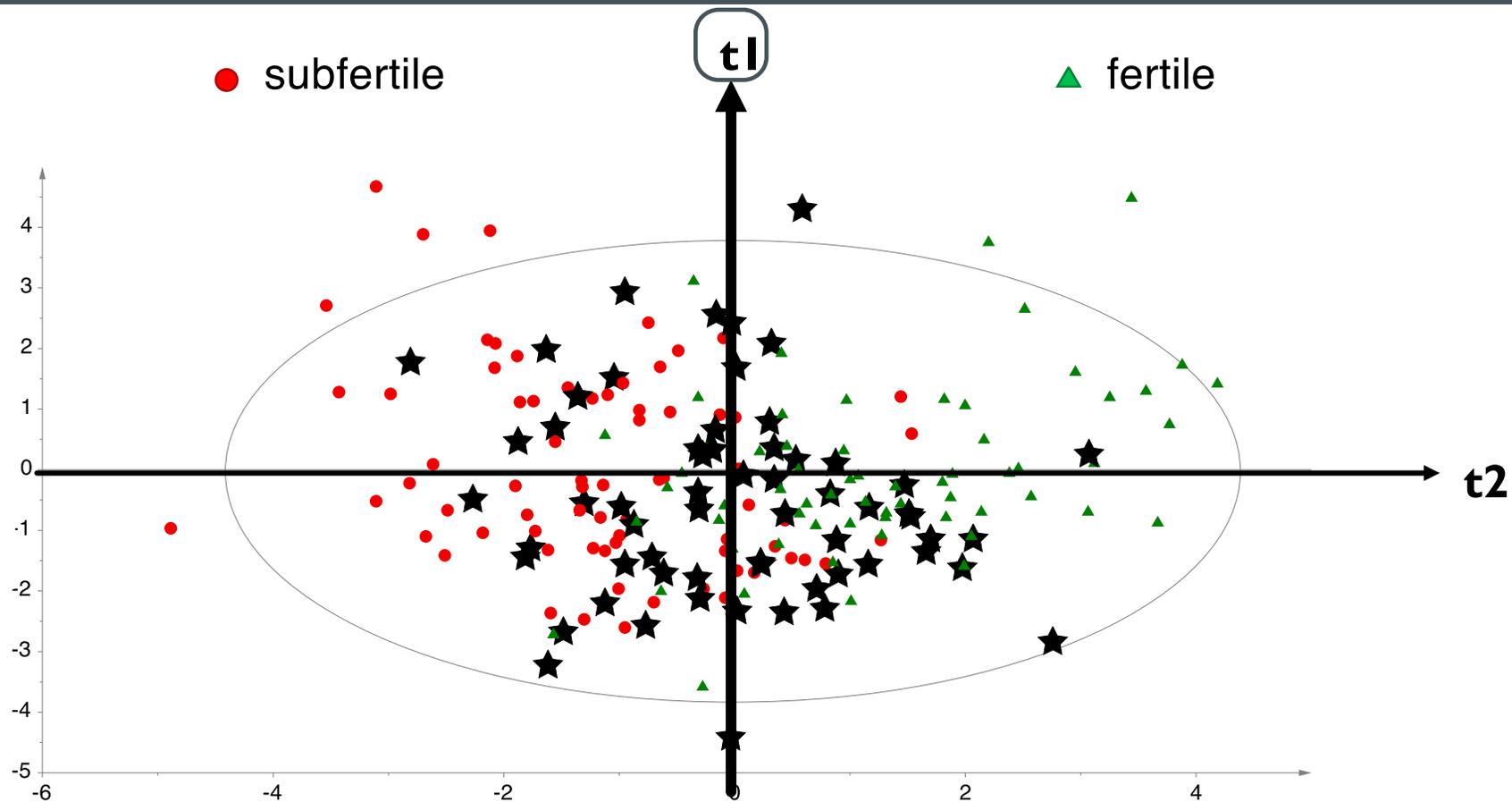
# Réduction de la dimension du système

À partir du modèle « couple » 80 → 13 variables



ENTRAINEMENT : 3 centres (n = 136)

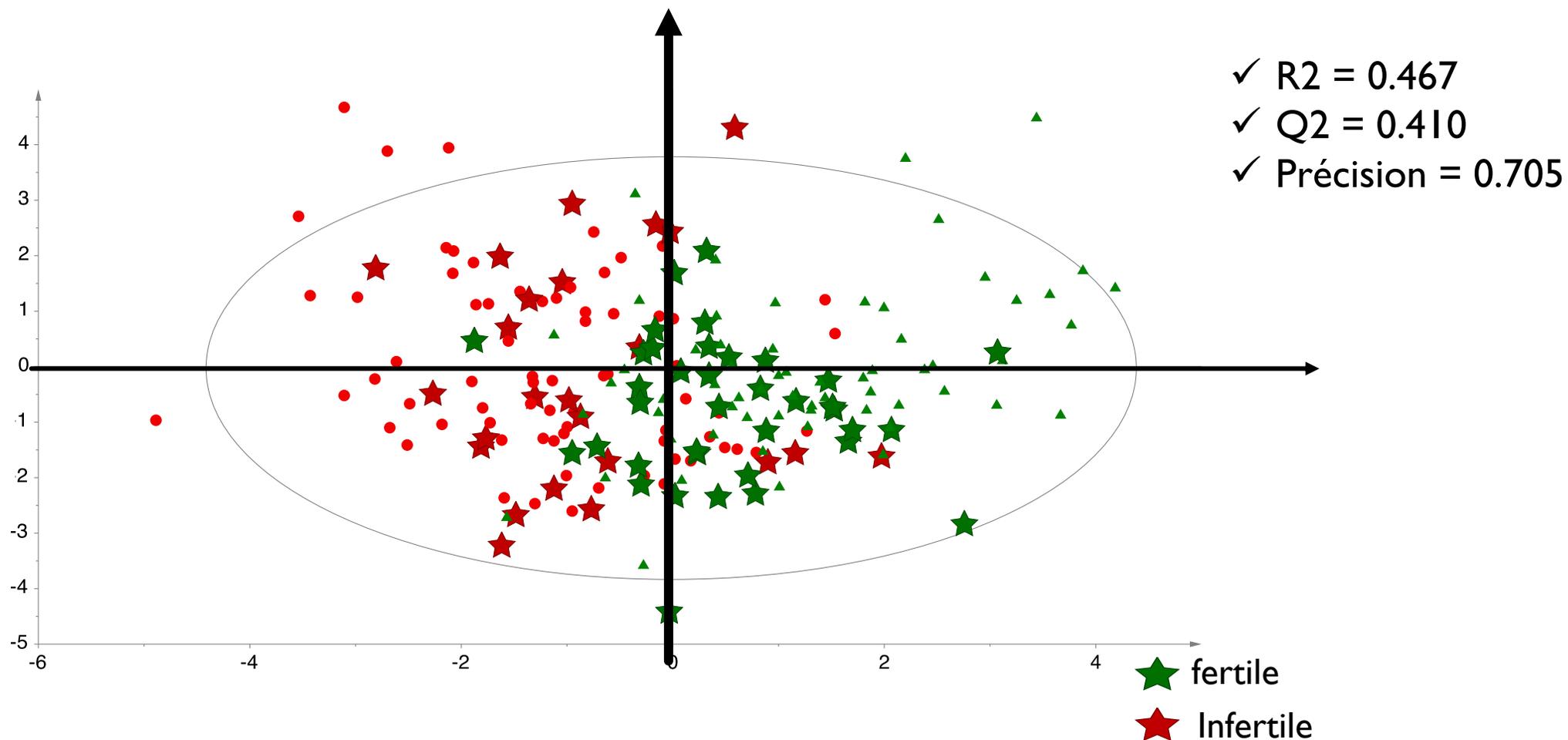
# Validation externe à partir d'une cohorte indépendante



ENTRAINEMENT : 3 centres (n = 136)

TEST : 1 centre (n = 61)

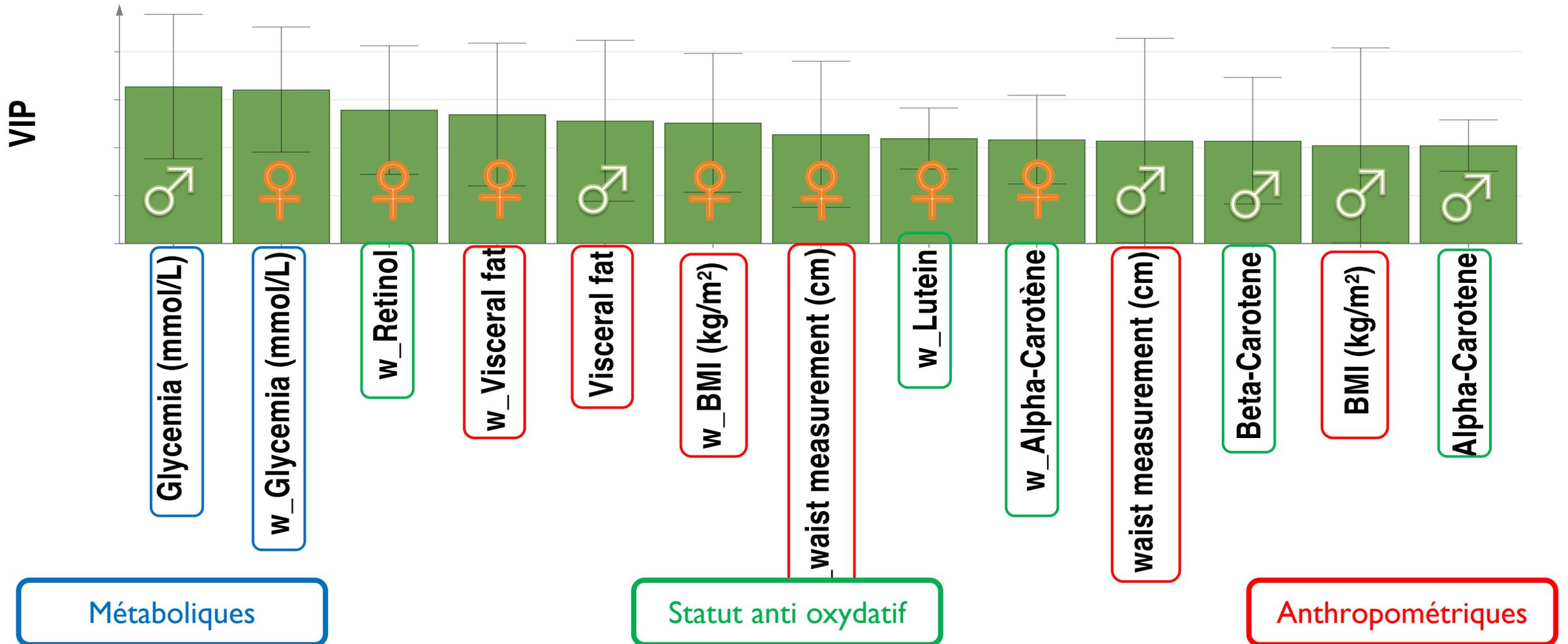
Plus de 70 % des couples de la cohorte externe sont bien classés



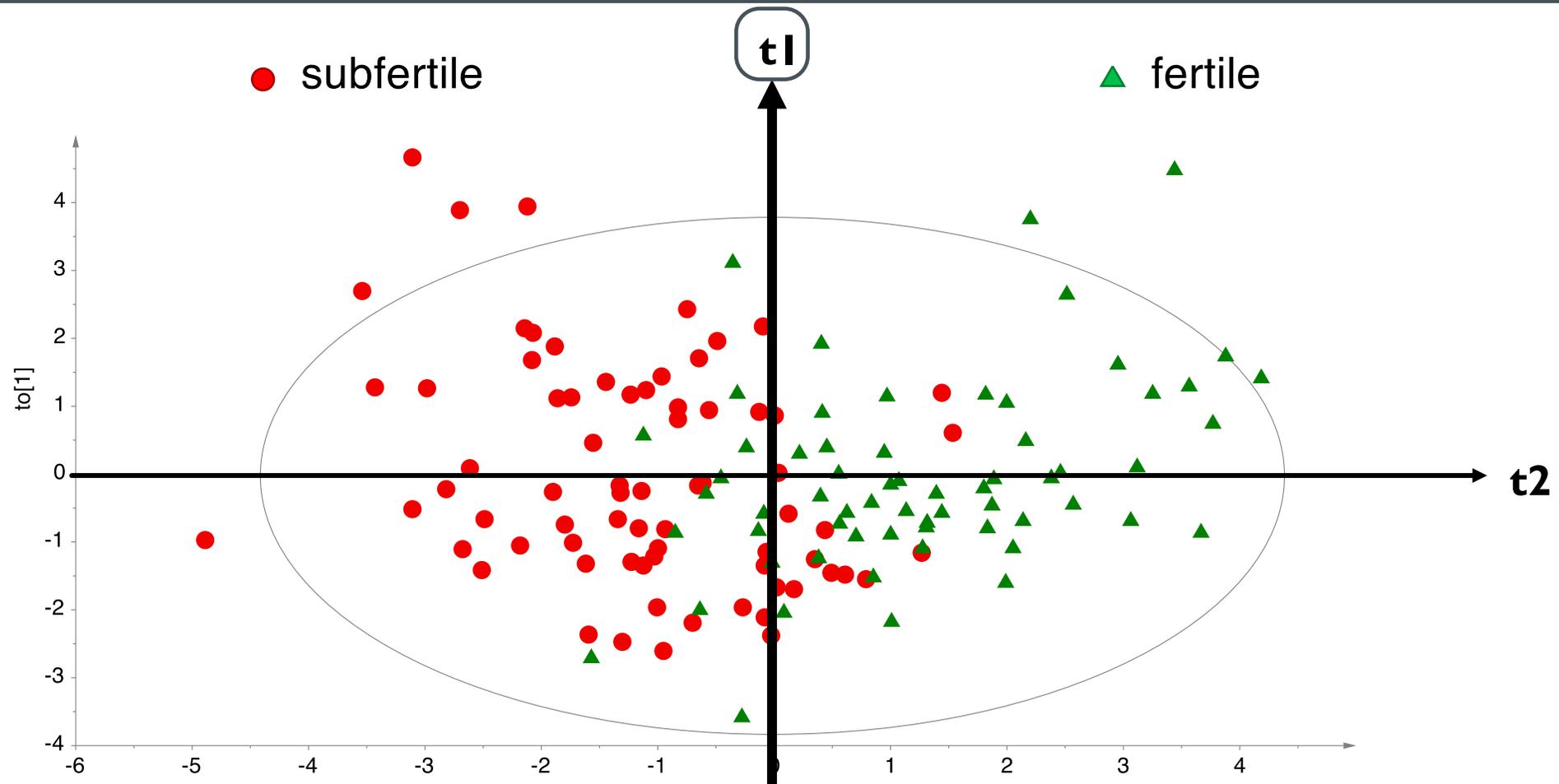
ENTRAINEMENT : 3 centres (n = 136)

TEST : 1 centre (n = 61)

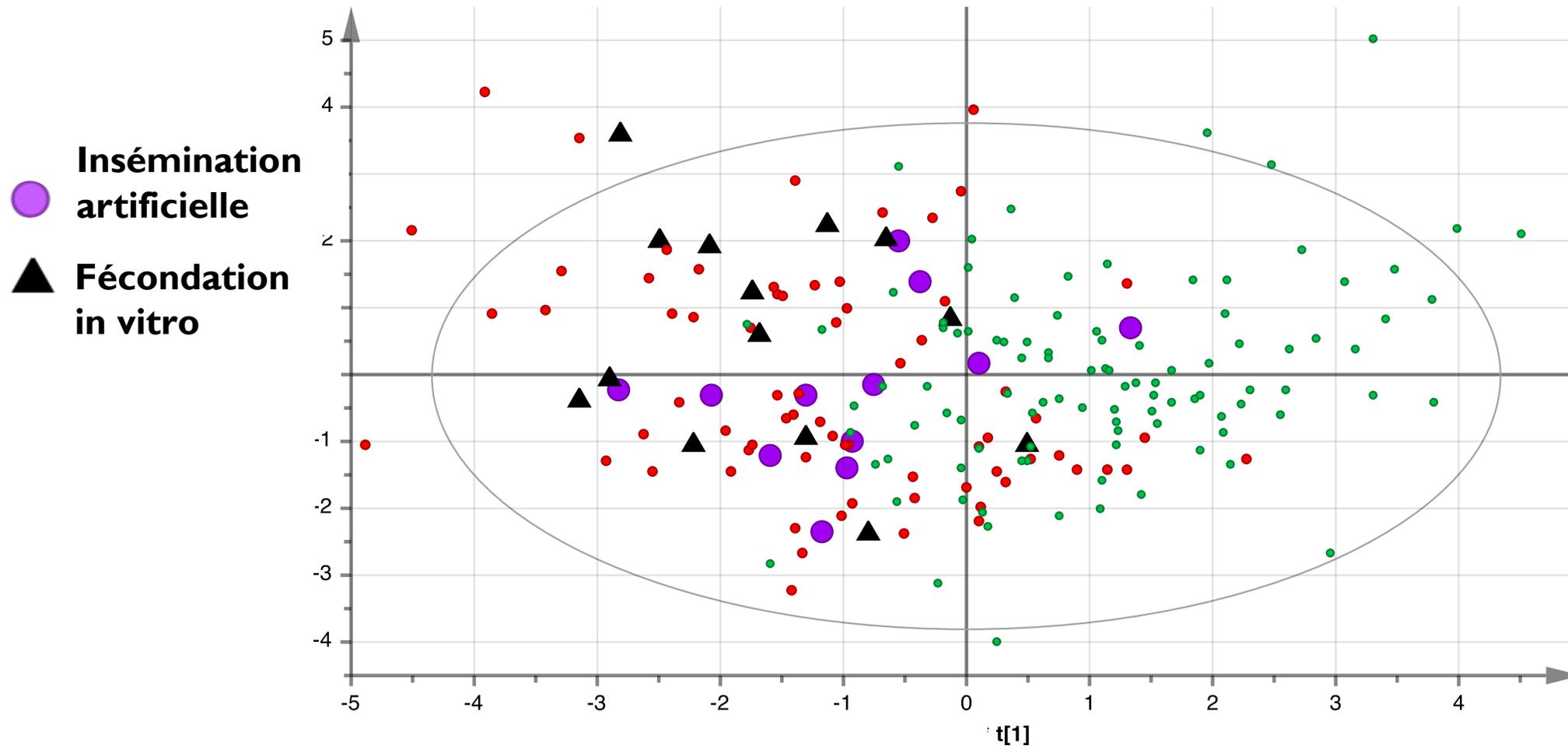
# Proportion équivalente de variables hommes/femmes : justification approche couple



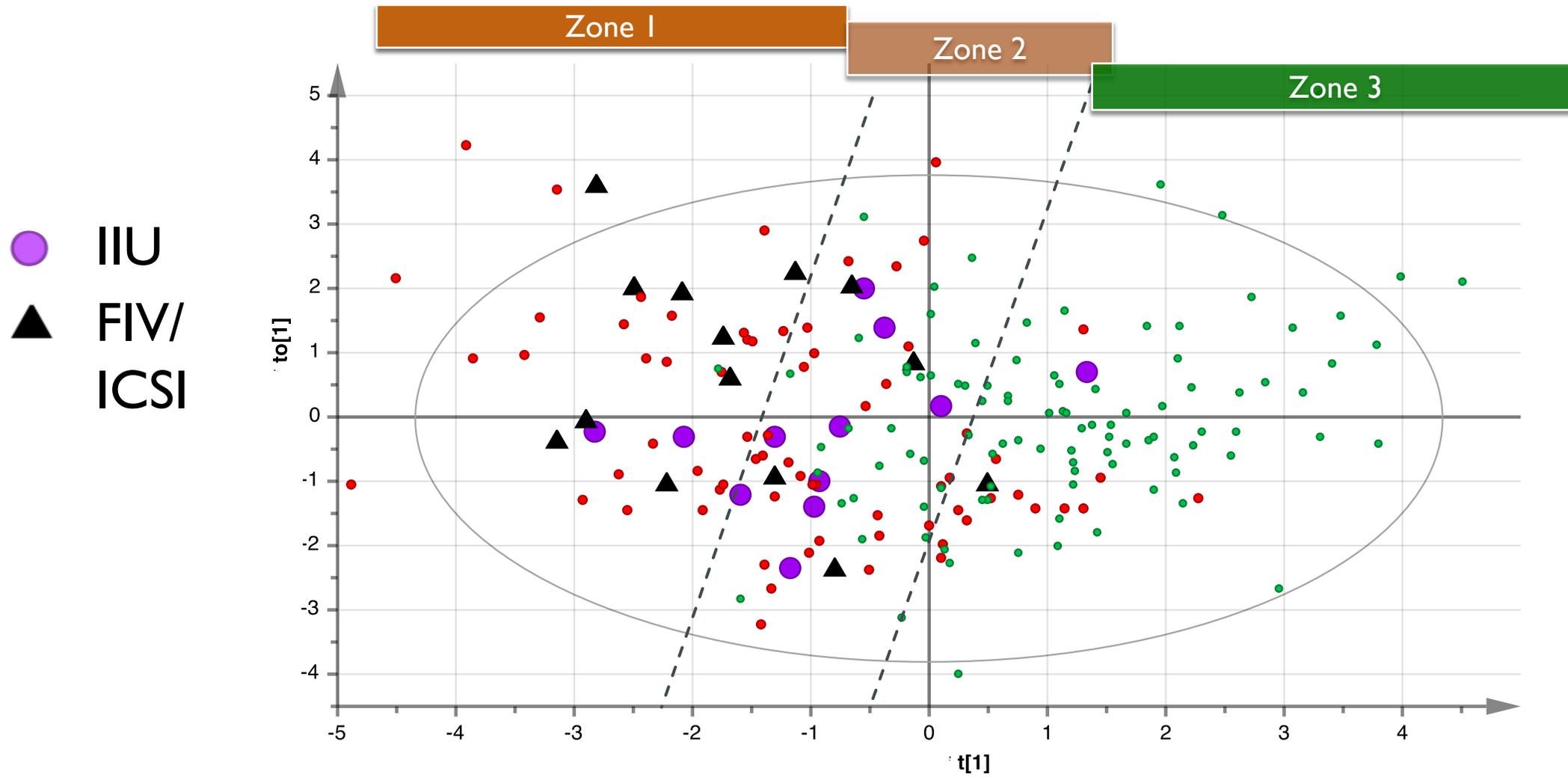
# Modèle 13 variables un outil pour l'orientation thérapeutique?



# Identification et positionnement couples ayant obtenu grossesse 1 an après inclusion

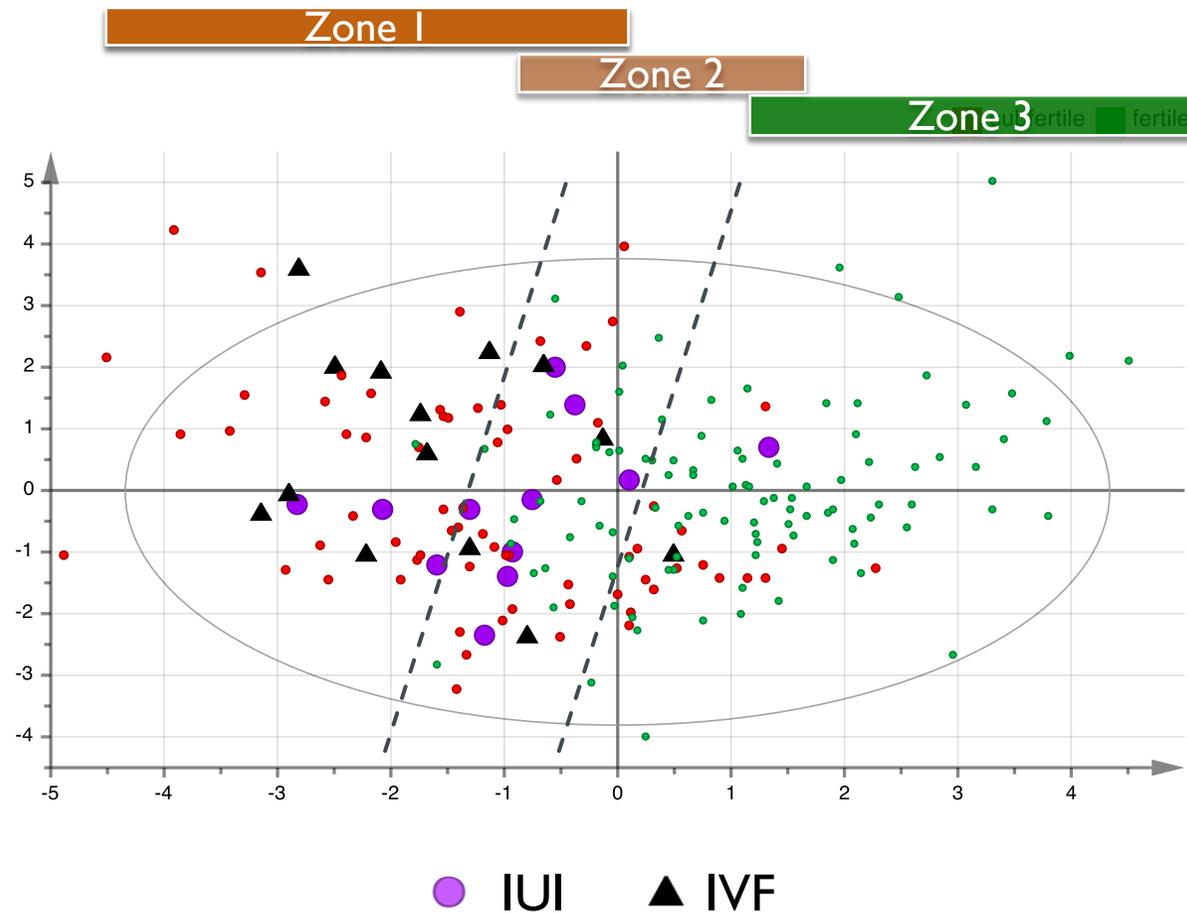


# Dessin de « zones » sur le modèle sévérité infertilité intensité traitement

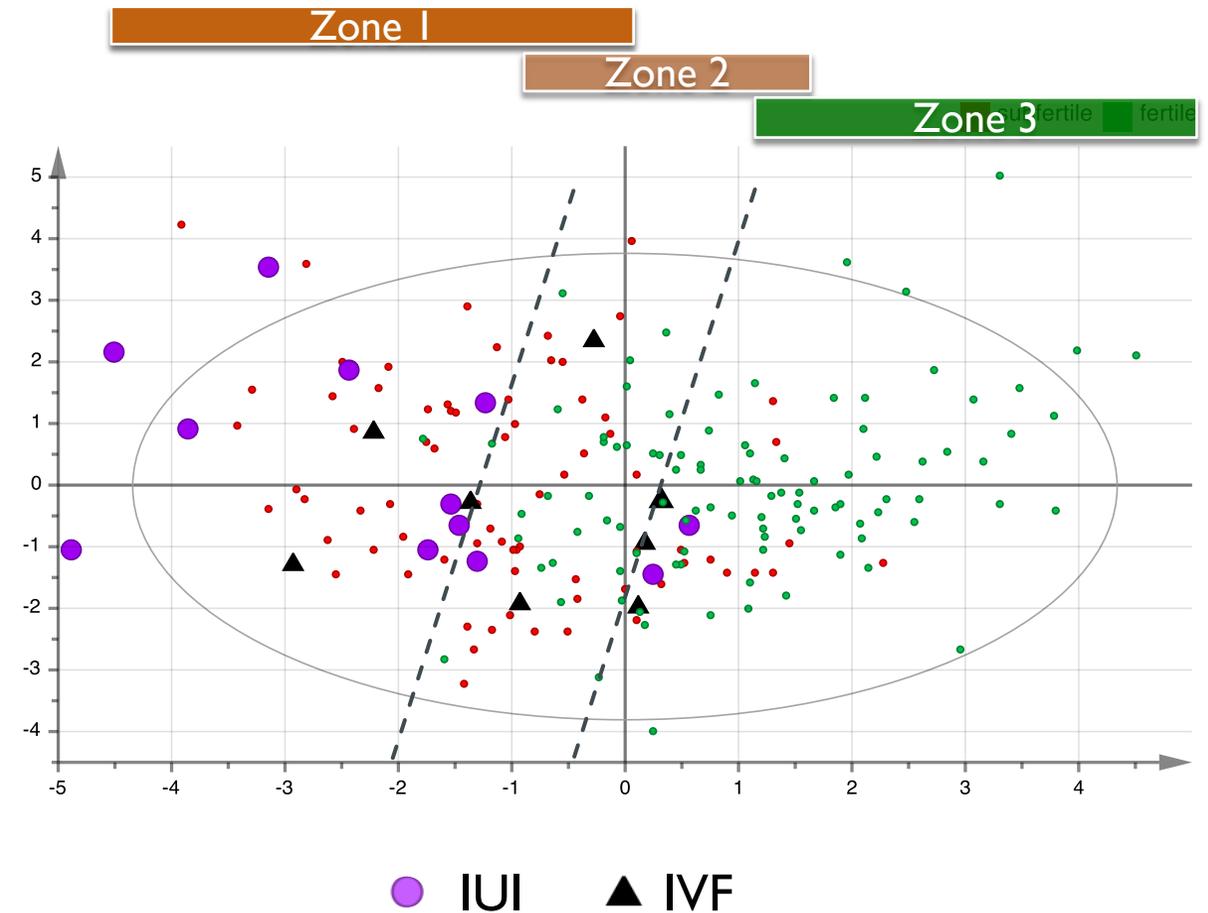


# Dessin de « zones » sur le modèle sévérité infertilité ↔ intensité traitement

## Succès FIV ou IIU



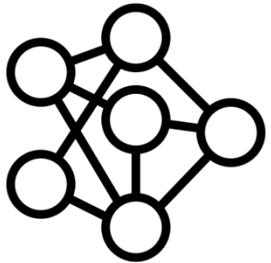
## Echecs FIV ou IIU



# Conclusions



Approche « couple » globale plus pertinente et permet construction modèle performant



En réduisant le modèle à 13 variables → 70 % des couples de la cohorte de validation



En regardant les résultats tentatives de certains couples  
Possible corrélation sévérité infertilité  $\Leftrightarrow$  intensité traitement ?  
À valider +++

# Remerciements



## **Alifert Collaborative Group:**

Service de Médecine de la  
Reproduction, Hôpital Jean Verdier,  
APHP, Bondy, France

Service d'Histologie-Embryologie-  
Biologie de la Reproduction,  
Hôpital Cochin, APHP, Paris,  
France

Unité fonctionnelle de biologie de  
la reproduction, histologie –  
embryologie – cytogénétique,  
hôpital Nord, Saint-Étienne, France

Centre d'AMP de PAU, Polyclinique  
de Navarre, Pau, France

## **Service de biologie de la reproduction CECOS**

Pr Rachel Lévy  
Dr Vanina de Larouzière  
Dr Nathalie Sermondade  
Dr Marie Prades  
Dr Rahaf Haj Hamid  
Dr Perrine Talla  
Dr Isabelle Berthaut

Equipe technique : Nadine, Clément, Tapa,  
Deborah, Aurélie, Kristina, Sophie, Fabienne,  
Tegué, Marlène, Jeanette

Accueil : Séda, Manèle, Hasret, Nadine

Pr Bruno Fève,  
Pr Rachel Lévy,

Dr Nathalie di Clémente  
Dr Chrystèle Racine  
Dr Nathalie Sermondade,  
Dr Isabelle Berthaut  
Dr Emmanuelle Mathieu d'Argent