



HAL
open science

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

C. Mauries, N. Ranisavljevic, R. Gallet, A. Fournier, A. Gala, A. Ferrières-Hoa, S. Brouillet, S. Hamamah

► To cite this version:

C. Mauries, N. Ranisavljevic, R. Gallet, A. Fournier, A. Gala, et al.. Évaluation du microbiote génital : une approche émergente en assistance médicale à la procréation. *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie*, 2021, 49 (3), pp.185-192. 10.1016/j.gofs.2020.07.005 . hal-03368123

HAL Id: hal-03368123

<https://hal.umontpellier.fr/hal-03368123v1>

Submitted on 10 Mar 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

Titre français : Evaluation du microbiote génital : une approche émergente en Assistance Médicale à la Procréation.

Titre anglais: Assessment of genital microbiota: an emerging approach in Assisted Reproductive Techniques.

Titre court : Apport de l'évaluation du microbiote génital en Assistance Médicale à la Procréation.

Auteurs : Charlotte Mauries ^{1,#}, Noémie Ranisavljevic ^{2,#}, Romain Gallet ³, Alice Fournier ^{1,3}, Anna Gala ^{1,3}, Alice Ferrières-Hoa ^{1,3}, Sophie Brouillet ^{1,3,4,*§}, Samir Hamamah ^{1,3,*§}.

¹CHU Montpellier, Univ Montpellier, Département de Biologie de la Reproduction, 34000 Montpellier, France.

²CHU Montpellier, Univ Montpellier, Département de Médecine de la Reproduction, 34000 Montpellier, France.

³Développement Embryonnaire Précoce Humain et Pluripotence, INSERM 1203, Univ Montpellier, 34000 Montpellier, France.

⁴Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble, Hôpital Couple-Enfant, Centre Clinique et Biologique d'Assistance Médicale à la Procréation- Centre d'étude et de conservation des œufs et du sperme humains (CECOS),38700 La Tronche, France.

Charlotte Mauries et Noémie Ranisavljevic ont contribué de façon équivalente à cet article.

* Sophie Brouillet et Samir Hamamah ont contribué de façon équivalente à cet article.

§ Auteurs correspondants : Sophie Brouillet et Samir Hamamah

Adresse auteurs correspondants :

Service de Biologie de la Reproduction/DPI, Hôpital Arnaud de Villeneuve, Unité INSERM U 1203, hôpital Saint Eloi, 34295 Montpellier.

s-brouillet@chu-montpellier.fr

s-hamamah@chu-montpellier.fr

I. Introduction

Le microbiote est l'ensemble des micro-organismes vivant dans un environnement spécifique (1). L'avènement de la métagénomique a révélé la diversité des micro-organismes peuplant les microbiotes, dévoilant peu à peu les interactions symbiotiques entre chaque microbiote et son hôte. Le microbiote uro-génital représente 9% du microbiote humain, ce qui le positionne en cinquième place après le microbiote gastro-intestinal (29%), le microbiote oral (26%), le microbiote cutané (21%), et le microbiote des voies respiratoires (14%) (2). Le microbiote uro-génital participe activement à la santé féminine. En effet, une dysbiose génitale (déséquilibre du microbiote conduisant à des conséquences néfastes pour la santé de l'hôte (3)) peut être associée à une mycose vaginale, une vaginose bactérienne, une infection urinaire ou à certaines infections sexuellement transmissibles (4, 5).

L'infertilité concerne 15% des couples qui cherchent à concevoir en France (6). En 2016-2017, les taux nationaux d'accouchement étaient de 27.2% (taux cumulé) en fécondation in vitro (FIV) et de 11.1% en insémination intra-utérine (IIU) (Agence de la Biomédecine). Des données récentes montrent qu'une dysbiose génitale peut avoir un impact négatif sur les chances de grossesses en fertilité spontanée ou après AMP (7, 8). La dysbiose pourrait également représenter un facteur de risque de complications obstétricales comme les fausses couches précoces (9). Ainsi, ces données récentes ouvrent une nouvelle piste pour la prise en charge personnalisée des patientes infertiles et l'amélioration des résultats en AMP.

L'objectif de cette revue de la littérature est de présenter les données disponibles sur l'association entre le microbiote génital et les chances de succès des patientes bénéficiant d'une AMP. La place des prises en charge diagnostique et thérapeutique (probiotiques, antibiothérapie et transplantation de microbiote vaginal) des patientes présentant un microbiote altéré sera également discutée.

II. Apport de l'innovation technologique dans la caractérisation du microbiote génital féminin

Les techniques conventionnelles d'études du microbiote ont longtemps reposé sur la mise en culture *in vitro* des micro-organismes prélevés, permettant d'identifier la présence de ces germes tout en attestant de leur viabilité (Figure 1) (10). Néanmoins, de nombreuses espèces microbiennes ne sont pas cultivables *in vitro*, rendant ainsi cette approche incomplète (10). Le développement dans les années 1980 des technologies moléculaires, puis leur essor remarquable depuis une vingtaine d'années, ont permis de révéler la diversité de nombreux microbiotes (11), y compris celle du microbiote génital (2, 9). La métagénomique repose sur le séquençage des génomes de plusieurs espèces dans un milieu donné par des techniques de séquençage haut-débit, autrement appelé *Next Generation Sequencing* (NGS). Cette approche a permis d'apporter de nombreuses informations sur la qualité du microbiote génital, notamment sur l'abondance relative et la diversité des espèces séquencées. D'autres techniques ont permis de quantifier directement les espèces présentes au sein de chaque microbiote, grâce à la technique de *quantitative Polymerase Chain Reaction* (qPCR) notamment. Cependant, ces technologies moléculaires n'évaluent pas la viabilité des micro-organismes prélevés. Elles restent donc complémentaires des techniques de culture *in vitro* dans la caractérisation du microbiote génital (9, 12).

III. Le microbiote génital

a. Le continuum du microbiote génital

Les micro-organismes sont présents tout au long de l'appareil génital féminin (13–15). Néanmoins, la diversité du microbiote génital est globalement faible comparée aux autres microbiotes du corps humain (16). Le microbiote de l'appareil génital bas apparaît très abondant et peu diversifié tandis que le microbiote de l'appareil génital haut semble moins abondant mais très diversifié (Figure 1) (14, 15, 17). Ceci suggère que le col de l'utérus pourrait agir comme une barrière, empêchant l'ascension des micro-organismes du vagin vers l'utérus (16). Une autre hypothèse serait que la réponse immunitaire endométriale détruirait plus efficacement les micro-organismes que celle du vagin (16). Les bactéries

de la famille des *Lactobacillaceæ*, en particulier les *Lactobacillus*, représentent la majorité des micro-organismes présents dans les microbiotes vaginal, endométrial et tubaire (Figure 1) (14, 15). Cependant, ce sont les bactéries de la famille des *Mycoplasmataceæ* qui semblent majoritaires dans le microbiote cervical (Figure 1) (14, 15).

b. Le microbiote vaginal

Contrairement aux autres mammifères, le microbiote vaginal humain est pourvu d'une espèce bactérienne dominante : les lactobacilles (14, 18). La concentration en lactobacilles est de 10^7 à 10^9 UFC (Unités Formant des Colonies) par gramme de sécrétion vaginale (4, 19). D'autres germes composent minoritairement le microbiote vaginal, comme ceux des familles *Bifidobacteriaceæ*, *Coriobacteriaceæ*, *Enterobacteriaceæ*, et *Streptococcaceæ* par exemple (14). Le microbiote vaginal présente donc la plus faible diversité alpha (nombre d'espèces coexistant dans un milieu donné) ainsi qu'une faible diversité beta (comparaison de diversité d'espèces entre différents milieux) en comparaison aux autres sites du corps humain (19, 20).

- **Classification**

Le microbiote vaginal est communément classé en cinq types (Community State Types ou CST) chez les femmes en âge de procréer, dont 4 sont dominés par les lactobacilles : *Lactobacillus crispatus* (CST I), *Lactobacillus Gasseri* (CST II), *Lactobacillus Iners* (CST III) et *Lactobacillus Jensenii* (CST V) (voir Tableau 1) (22). Contrairement aux quatre CST précédemment mentionnés, les lactobacilles sont minoritaires dans le CST IV, qui regroupe majoritairement des germes anaérobies (notamment *Gardnerella*, *Pretovella*, *Corynebacterium*, *Sneathia*, *Mobiluncus*, *Atopobium* et *Megasphaera*) (22). La répartition des cinq CST n'est pas homogène chez les femmes en âge de procréer (Tableau 1) (13, 21–23).

- **Rôles et variations physiologiques du microbiote vaginal**

Le microbiote vaginal exerce une fonction de protection contre certains pathogènes (25). Les estrogènes et la progestérone induisent la libération du glycogène par l'épithélium vaginal qui est alors

métabolisé par les lactobacilles en acide lactique (26), participant ainsi au maintien du pH vaginal autour de 4.5 (27). Les lactobacilles produisent également du peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) permettant de détruire certains micro-organismes anaérobies (28). Le microbiote vaginal présente des variabilités intra- et inter- individuelles sous l'influence de plusieurs paramètres physiologiques tels que l'âge (29), l'ethnie (22), le cycle menstruel (23, 30), la stimulation ovarienne (31), la grossesse (32, 33), et/ou encore l'activité sexuelle (30). Cette grande variabilité du microbiote vaginal complique le diagnostic entre un microbiote physiologique et pathologique. En effet, certaines variations du microbiote vaginal semblent sans conséquence néfaste sur la santé reproductive féminine. Par exemple, le microbiote associé à la vaginose bactérienne asymptomatique (qui représente 50% des cas de vaginose bactérienne (34)) se superpose à celui du CST IV de la classification de Ravel, remettant ainsi en cause à la fois le caractère pathologique de la vaginose bactérienne asymptomatique ainsi que la fiabilité de nos critères diagnostiques de la dysbiose (35–37). Dans d'autres cas, une dysbiose du microbiote vaginal s'accompagne de symptômes (leucorrhées, prurit ou vulvodynie) et devra alors être prise en charge. La vaginose bactérienne est significativement retrouvée 2 à 4 fois plus fréquemment chez les patientes infertiles (en particulier en cas d'infertilité tubaire) que chez les femmes fertiles (7, 37–40), suggérant un impact négatif potentiel de la dysbiose vaginale sur la fertilité spontanée féminine. De nouvelles études sont nécessaires pour caractériser les critères diagnostiques des microbiotes vaginaux « pathologiques » ainsi que pour identifier les dysbioses vaginales à risque pour la santé féminine.

c. Le microbiote endométrial

La découverte du microbiote endométrial est plus récente que celle du microbiote vaginal. Le risque théorique de contamination du prélèvement par d'autres microbiotes (en particulier par le microbiote cervico-vaginal en cas de geste trans-cervical) a longtemps participé à la remise en question de son existence. Depuis, de nouveaux outils techniques (comme un dispositif spécial dont l'écouvillon distal ne sort et ne rentre que lorsqu'il est dans la cavité utérine (42)) ou l'utilisation de prélèvements trans-

utérins (17) ont permis de confirmer l'existence d'un microbiote endométrial physiologique. La colonisation endométriale se ferait par voie ascendante depuis le vagin au travers du mucus cervical (43) ou par voie hématogène (43, 44).

L'analyse métagénomique du fluide endométrial aspiré par cathéter chez des femmes fertiles (46, 47) et de celle de l'extrémité du cathéter de transfert embryonnaire des patientes suivies en fécondation *in vitro* (FIV) (47, 48) ont révélé l'abondance des lactobacilles au sein du microbiote endométrial chez la grande majorité des femmes. La composition du microbiote endométrial semble relativement constante au cours du cycle menstruel (46), y compris pendant la phase lutéale (47). En effet, Moreno et al. (2016) ont comparé les microbiotes issus de fluides endométriaux aspirés à l'aide d'un cathéter chez 22 femmes fertiles à LH+2 (endomètre pré réceptif, 2 jours après le pic de l'hormone lutéinisante (LH)) et à LH+7 (endomètre réceptif) et ont rapporté la stabilité des microbiotes en phases pré-réceptive et réceptive chez 81.8% (18/22) des patientes (47). Seules 18,2% (4/22) des patientes présentaient une modification de la richesse en lactobacilles, ce qui est en faveur d'une variabilité limitée du microbiote endométrial au cours de la phase lutéale (47). A ce jour, les facteurs impactant la composition du microbiote endométrial ainsi que son rôle potentiel dans la fertilité féminine sont encore largement méconnus. La surreprésentation de certaines espèces bactériennes au sein du microbiote endométrial a été associée à certaines pathologies comme l'endométriose (50–52) ou l'endométrite chronique (53). Une dysbiose endométriale pourrait également être associée à une réponse inflammatoire locale exacerbée, perturbant ainsi l'implantation embryonnaire (16). De nouvelles études du microbiote utérin chez des femmes fertiles et des patientes prises en charge en AMP sont nécessaires afin de comprendre son impact sur la santé féminine.

IV. Impact du microbiote génital féminin sur les résultats en AMP

a. Impact du microbiote vaginal

L'impact de la vaginose bactérienne sur les résultats en AMP semble à ce jour contradictoire (Tableau 2). La méta-analyse de Singer et al. (6 études, 1 095 patientes) rapporte une baisse significative du taux

de grossesses cliniques (Odd Ratio (OR) = 0,70 ; Intervalle de confiance (IC) 95% =[0,49 – 0,99]) chez les patientes présentant une vaginose bactérienne (8) tandis que la méta-analyse de Haahr et al. (12 études, 2 980 patientes) rapporte un taux de grossesses cliniques (Risque relatif (RR) 0,93 ; IC 95% [0,75-1,15]) et un taux de naissances vivantes (5 études, RR 1,47 ; IC 95% [0,96-1,57]) similaires (7). En revanche, Haahr et al. (2019) rapporte une augmentation significative du taux de fausses couches précoces (avant 12 semaines de grossesse) chez les patientes présentant une vaginose bactérienne (28% versus 17%, $p < 0,001$) (RR 1,68 ; IC 95% [1,24-2,27]) (7). La forte hétérogénéité méthodologique des études incluses dans ces deux méta-analyses (telles que la variabilité des dates de prélèvements vaginaux ou des critères utilisés pour le diagnostic de la vaginose ainsi que l'administration d'antibiotiques dans certaines études) nous incite à la prudence quant à l'interprétation de ces résultats.

Dans le cas d'un microbiote vaginal considéré comme « sain » selon les critères diagnostiques actuels, certains profils microbiotiques semblent pourtant associés aux échecs d'AMP (Tableau 2). Koedooder et al. (2019) ont analysé par PCR un prélèvement vaginal réalisé chez 192 femmes infertiles moins de deux mois avant le début de leur première tentative de FIV avec transfert frais d'embryon (54). Un algorithme a établi la composition d'un « microbiote défavorable » caractérisé par la présence de *G. vaginalis*, de moins de 20% de lactobacilles (hors *L. jensenii*), de plus de 35% de *L. jensenii*, et de plus de 28% de *Proteobacteria* (54). Ainsi, la distinction entre les différentes espèces de Lactobacilles pourrait être importante dans l'identification d'un microbiote « sain ». Les patientes présentant un « microbiote défavorable » (18%, 34/ 192) avaient des caractéristiques clinico-biologiques similaires à celles des autres patientes mais présentaient des taux de grossesses de seulement 6% (2/34) alors que ce taux atteignait 41.1% (65/158) pour les autres patientes (Koedooder et al., 2019). L'efficacité diagnostique était de 94% avec une sensibilité de 26% et une spécificité de 97% (54). Ce « microbiote défavorable » était associé à un risque significativement augmenté d'échec en FIV (OR = 12,057 ; IC 95% [2,7-53,1]) (54). Ces résultats ont été validés dans une cohorte externe indépendante (n=50), où aucune femme présentant un « microbiote défavorable » n'a été enceinte (54). Un microbiote vaginal

caractérisé par une concentration supérieure à 5.7×10^7 copies/ml de *G. vaginalis* ou à 5.7×10^6 copies/ml de *A. vaginae* (qPCR) a également été décrit comme prédictif de l'absence de grossesse biochimique (OR ajusté = 0,22 ; IC 95% [0,06 – 0,84]) et clinique (OR ajusté = 0,06 ; IC 95% [0,01 – 0,47]) en FIV (55).

L'abondance relative de *L. crispatus* semble également associée aux résultats en AMP (54,56). Vergaro et al. (2019) ont analysé le microbiote vaginal par qPCR de 150 receveuses suivant un traitement hormonal substitutif en vue d'un transfert d'un blastocyste frais obtenu après don d'ovocyte (56). Les patientes présentant un microbiote non-dominé par *L. crispatus* étaient significativement associées à des taux plus bas de grossesses cliniques ($p=0,015$) et de naissances vivantes ($p=0,021$) (56). De même, Amato et al. (2020) ont rapporté qu'un microbiote vaginal associé à un taux $\leq 85\%$ de *L. crispatus* le jour de la tentative d'insémination intra-utérine (IIU) était défavorable à l'obtention d'une grossesse clinique (p ajusté = 0,0002). Koedooder et al. (2019) ont rapporté que les patientes présentant un taux $\geq 60\%$ de *L. crispatus* étaient associées à un taux de grossesses plus bas que celles qui présentaient un taux $< 60\%$ de *L. crispatus* (23,8% (15/63) versus (52,6% (50/95), $p = 0,0003$) (54). Le fait que le prélèvement vaginal ait été réalisé le jour du transfert embryonnaire pour Vergaro et al. (2019) et jusqu'à deux mois avant la tentative de FIV pour Koedooder et al. (2019) pourrait expliquer la variabilité des seuils rapportés dans la littérature.

La diversité du microbiote vaginal a également été proposée comme marqueur prédictif des résultats en FIV. Haahr et al. (2019) ont rapporté qu'un indice de diversité de Shannon élevé ($> 0,93$, indice représentatif de la diversité alpha) était associé à des taux significativement diminués de grossesses cliniques (7% versus 43%, $p < 0,001$) et de naissances vivantes (7% versus 43%, $p < 0,001$) en FIV. Ce critère était également prédictif de l'absence de grossesses cliniques en FIV (OR ajusté = 0,1 ; IC 95% [0,1-0,83], $p=0,03$) (55). Hyman et al. (2012) ont également rapporté que la présence d'un microbiote vaginal à indice de diversité de Shannon élevé était associé à un taux bas de naissances vivantes ($p=0,034$), en particulier au moment du transfert embryonnaire ($p=0,01$) (31). De même dans

l'étude de Bernabeu et al. (2019), les patientes non enceintes après le transfert d'un blastocyste euploïde présentaient un microbiote vaginal avec une diversité alpha augmentée le jour du transfert en comparaison à celles enceintes (analyse Chao1, $p=0,039$) (57). Ces données ont été retrouvées également en IUI, où les patientes non-enceintes après la tentative présentaient un indice de diversité alpha significativement plus élevé le jour de l'IUI en comparaison aux patientes enceintes ($1,5 \pm 1,1$ versus $0,8 \pm 0,9$; $p = 0,003$) (58). L'ensemble de ces données montrent qu'une diversité élevée du microbiote vaginal serait associée aux échecs en AMP, ce qui est cohérent avec la faible diversité décrite pour le microbiote utérin « sain » (Figure 1).

b. Impact du microbiote endométrial

L'étude du microbiote endométrial par l'analyse de l'extrémité du cathéter de transfert embryonnaire a montré des données intéressantes (Tableau 2). En particulier, la méta-analyse récente de Bracewell-Milnes et al. (2018) rapporte l'impact négatif d'une dysbiose endométriale sur les résultats en AMP (analyses par culture *in vitro* ou métagénomique) (16). La proportion de lactobacilles au sein du microbiote endométrial semble être un marqueur particulièrement prometteur dans l'évaluation des chances de succès en FIV. Moreno et al. (2016) rapportent que les patientes présentant un microbiote endométrial « pauvre » en lactobacilles (<90%) semblent présenter des taux significativement diminués d'implantation (23,1% versus 60,7%, $p=0,02$), de grossesses (33,3% versus 70,6%, $p=0,03$), de grossesses évolutives au-delà du premier trimestre (13,3% versus 58,8%, $p=0,02$) et de naissances vivantes (6,7% versus 58,8%, $p=0,002$) en comparaison avec celles présentant un microbiote endométrial riche en lactobacilles (47). De même, Kyono et al. (2019) ont reporté des taux de grossesses significativement diminués chez les patientes de FIV présentant un microbiote endométrial « pauvre » en lactobacilles (<80%) en comparaison à celles présentant un microbiote riche en lactobacilles (40% versus 61,3%, $p=0,05$) (58). Pour autant, des grossesses évolutives ont été rapportées chez certaines patientes présentant une absence totale de lactobacilles dans leur microbiote endométrial (59), confirmant la nécessité de conduire de nouvelles études pour conclure sur le rôle des lactobacilles endométriaux dans le succès de la FIV.

Une étude pilote a également rapporté un indice de diversité Shannon du microbiote endométrial significativement plus bas ($p=0,02$) chez les patientes atteintes d'échec d'implantation à répétition en comparaison aux patientes contrôles prises en charge en FIV suite à l'analyse par NGS de fluide endométrial pendant la fenêtre implantatoire (60). Ceci est cohérent avec la haute diversité décrite pour le microbiote endométrial « sain », contrairement au microbiote vaginal qui est faiblement diversifié (Figure 1).

V. Faut-il évaluer le microbiote génital avant une prise en charge en AMP ?

Une évaluation systématique des microbiotes vaginal et endométrial semble à ce jour techniquement envisageable en AMP (Tableau 3). Le microbiote endométrial pourrait avoir un impact plus important que le microbiote vaginal sur les taux de succès en AMP, le vagin n'ayant aucun rôle direct au cours des techniques d'IU ou de FIV (16).

a. Approche diagnostique

La réalisation d'un prélèvement vaginal et/ou endométrial avant la tentative d'AMP permettrait la caractérisation du microbiote génital par mise en culture et par métagénomique, les deux techniques étant complémentaires. Ainsi, la découverte d'un microbiote altéré ou d'un profil défavorable pourrait être un critère décisionnel supplémentaire en faveur du report de la tentative d'AMP, ou dans une moindre mesure du report du transfert embryonnaire en FIV (stratégie de *freeze all*) (54, 55).

b. Approche thérapeutique

Si l'impact négatif de certaines dysbioses vaginale et/ou endométriale dans les échecs d'AMP est confirmé, une approche thérapeutique pourrait permettre de restaurer le microbiote et ainsi favoriser l'augmentation du taux de naissances vivantes en AMP (54).

i. Place des probiotiques

Les probiotiques sont des micro-organismes vivants qui apportent un bénéfice à la santé de l'hôte lorsqu'ils sont administrés en quantité suffisante (61). Les probiotiques utilisés dans la prévention ou

le traitement des microbiotes génitaux altérés contiennent des souches de Lactobacilles, pouvant inclure des combinaisons variées de *L. acidophilus* (*Bactigyn*[®], Vidal), *L. rhamnosus* (*Gynophilus*[®], *Medigyne*[®], *Fémibion*[®] intime, *Orogyn*[®] Vidal), *L. reuteri* (*Physiostim*[®] et *Fémibion*[®] intime, Vidal), *L. plantarum* (*Feminabiane*[®], Vidal), *L. gasseri* (*Medigyne*[®], *Physiostim*[®], Vidal) et *L. crispatus* (*Physioflor*[®], Vidal). Les probiotiques peuvent être administrés en *per os* ou par voie vaginale. L'efficacité des probiotiques consommés par voie orale agirait sur la colonisation du microbiote vaginal par voie ascendante après excrétion rectale tandis que l'administration par voie vaginale agirait par remplacement direct du microbiote (pour revue, voir (62)). A ce jour, l'administration de probiotiques ne semble pas être associée à une augmentation des taux de grossesses en AMP (63). De plus, les recommandations internationales ne sont pas en faveur de l'usage des probiotiques dans le traitement de la vaginose bactérienne car les preuves de leur efficacité ne semblent pas assez robustes (pour revue, voir (64)). De même, les traitements adjuvants visant à maintenir l'acidité vaginale (vitamine C, gel acidifiants) semblent également sans effet dans le maintien d'un microbiote vaginal optimal (pour revue, voir (65)). Néanmoins, une revue systématique récente de la littérature est en faveur d'un impact positif des probiotiques sur la dysbiose vaginale (66). Une meilleure identification des probiotiques utilisés dans les études cliniques en association avec des contrôles qualité plus stricts de fabrication (nombres, souches, propriétés fonctionnelles, contamination par d'autres micro-organismes) est nécessaire pour évaluer et conclure sur les effets des probiotiques sur la santé reproductive féminine (66, 67).

ii. Place de l'antibioprophylaxie et de l'antibiothérapie

La pratique de l'antibioprophylaxie en médecine de la reproduction est peu répandue en France (68). Elle est indiquée chez les patientes présentant des facteurs de risque infectieux lors de la ponction ovarienne (tels que les antécédents d'endométriose, de pelvis inflammatoire, d'appendicite rompue

ou de chirurgies abdominales itératives) (69). En revanche, l'antibiothérapie est indiquée chez les patientes présentant une vaginose bactérienne symptomatique avant leur prise en charge en AMP (71, 72). Le traitement de première intention de la vaginose bactérienne est la prise unique de Secnidazole ou la prise de Métronidazole sur 7 jours (72), mais les récurrences sont fréquentes. En effet, certaines souches de *G. Vaginalis* semblent intrinsèquement résistantes au Métronidazole (73, 74), ce qui souligne l'intérêt d'utiliser de nouvelles molécules, comme la Clindamycine par exemple qui est associée à un taux de résistance nettement plus bas que le Métronidazole (74) ou encore le chlorure de déqualinium (75, 76). La revue de la littérature réalisée par la Cochrane publiée en 2012 sur l'antibioprophylaxie avant le transfert embryonnaire en FIV n'a pas montré d'augmentation du taux de grossesses cliniques (70). Plus récemment, une étude a rapporté l'augmentation significative des taux de grossesses cumulées après traitement de la vaginose bactérienne par Secnidazole (unidoses) chez des patientes atteintes du syndrome des ovaires polykystiques après induction du premier degré (49,1% vs 23,5%; $p = 0,001$) et chez des patientes prises en charge pour infertilité inexplicée (24,5% vs 14,3%; $p = 0,04$) (40). Les taux post-traitements étaient comparables à ceux des patientes sans vaginose bactérienne (51,3% pour les patientes atteintes du syndrome des ovaires polykystiques et 26,1% pour les patientes souffrant d'infertilité inexplicée) (40). Des premiers essais de traitement de la dysbiose vaginale par Clindamycine (78) ou par Métronidazole (79) chez des patientes prises en charge en FIV ont été rapportés dans la littérature, mais les résultats n'étaient pas concluants. De plus la modification du microbiote vaginal post-traitement antibiotique semble transitoire (71,72). A ce jour, l'antibioprophylaxie n'est pas recommandée avant le transfert d'embryon (68).

iii. Place de la transplantation de microbiote vaginal

La transplantation de microbiote vaginal est en cours d'évaluation dans le traitement de la vaginose bactérienne (73,74). Cette approche s'inspire directement du modèle de la transplantation fécale qui a fait ses preuves dans le traitement des infections résistantes à *Clostridium difficile*, du syndrome de l'intestin irritable, des maladies inflammatoires chroniques intestinales ou encore de la colite

pseudomembraneuse (75). Le risque de transmission d'agents pathogènes lors de la transplantation de microbiote vaginal est un point critique qui doit être évalué. La transplantation de sécrétions cervico-vaginales permet l'apport de Lactobacilles mais également d'autres constituants présents dans les sécrétions tels que l'acide lactique, des mucines ou d'autres composants aux propriétés antibactériennes (73). Des auteurs ont rapporté qu'un pH $\leq 4,2$ et un score de Nugent ≤ 2 étaient souhaitables pour sélectionner les donneuses (73). De nombreuses études sont à conduire avant de conclure sur l'efficacité et la sécurité (complications infectieuses ou immunitaires) de cette approche.

VI. Conclusion

L'évaluation du microbiote génital pourrait représenter une nouvelle piste dans la prise en charge personnalisée des patientes infertiles, en particulier en cas d'échec d'implantation à répétition. Le diagnostic de certaines dysbioses génitales défavorables à l'implantation embryonnaire pourrait inciter au report de la tentative d'AMP et/ou au traitement de celles-ci afin de restaurer le potentiel implantatoire des patientes concernées, contribuant ainsi à l'amélioration des taux de succès en AMP.

A ce jour, il est difficile pour les professionnels de l'AMP de se positionner sur l'intérêt d'évaluer le microbiote vaginal ou endométrial chez les couples pris en charge en AMP en France ou à l'étranger, car les données disponibles dans la littérature sont encore insuffisantes. Actuellement, sept protocoles de recherche sont déclarés « en cours de recrutement » sur clinicaltrials.gov afin d'étudier l'impact du microbiote vaginal ou endométrial sur le succès du projet parental en fertilité spontanée ou en AMP.

A notre connaissance, aucun protocole de recherche sur cette thématique n'est conduit actuellement en France. Des études prospectives interventionnelles de grande ampleur sont désormais nécessaires pour infirmer ou confirmer l'impact négatif de certaines dysbioses génitales sur les résultats en AMP, ainsi que pour évaluer l'intérêt d'une approche thérapeutique dans la restauration d'un microbiote génital favorable à l'implantation embryonnaire et à la naissance d'un enfant à terme en bonne santé.

VII. Légendes

FIGURE 1 : Caractéristiques et techniques d’analyse du microbiote génital féminin. CST : Community State Types.

TABLEAU 1 : Classification du microbiote vaginal (d’après (22)).

TABLEAU 2 : Synthèse des dysbioses génitales associées aux échecs en Assistance Médicale à la Procréation (AMP). ^a Dysbiose associée à un taux significativement diminué de grossesse en fécondation *in vitro*. ^b Dysbiose associée à un taux significativement augmenté de fausse-couche en fécondation *in vitro*. ^c Dysbiose associée à un taux significativement diminué de grossesse en insémination intra-utérine. ^d Dysbiose associée à un taux significativement diminué de naissance en fécondation *in vitro*.

TABLEAU 3 : Avantages et inconvénients associés à l’étude des microbiotes génitaux.

LIENS D’INTERETS

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d’intérêts.

FINANCEMENTS

INSERM U1203, Université de Montpellier.

Références

1. Marchesi JR, Ravel J. The vocabulary of microbiome research: a proposal. *Microbiome*. déc 2015;3(1):31, s40168-015-0094□5.
2. The NIH HMP Working Group, Peterson J, Garges S, Giovanni M, McInnes P, Wang L, et al. The NIH Human Microbiome Project. *Genome Res*. 1 déc 2009;19(12):2317□23.
3. Mendling W. Vaginal Microbiota. In: Schwiertz A, éditeur. *Microbiota of the Human Body* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2016 [cité 24 avr 2020]. p. 83□93. (*Advances in Experimental Medicine and Biology*; vol. 902). Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-31248-4_6
4. Kroon SJ, Ravel J, Huston WM. Cervicovaginal microbiota, women’s health, and reproductive outcomes. *Fertil Steril*. août 2018;110(3):327□36.

5. Torcia M. Interplay among Vaginal Microbiome, Immune Response and Sexually Transmitted Viral Infections. *Int J Mol Sci.* 11 janv 2019;20(2):266.
6. Slama R. La fertilité des couples en France. *Bull Epidémiologique Hebd.* 2012;(n°. 7-8-9):87-91.
7. Haahr T, Zacho J, Bräuner M, Shathmigha K, Skov Jensen J, Humaidan P. Reproductive outcome of patients undergoing in vitro fertilisation treatment and diagnosed with bacterial vaginosis or abnormal vaginal microbiota: a systematic PRISMA review and meta-analysis. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* janv 2019;126(2):200-7.
8. Singer M, Borg M, Ouburg S, Morré SA. The relation of the vaginal microbiota to early pregnancy development during in vitro fertilization treatment—A meta-analysis. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* avr 2019;48(4):223-9.
9. Moreno I, Simon C. Relevance of assessing the uterine microbiota in infertility. *Fertil Steril.* août 2018;110(3):337-43.
10. Franasiak JM, Scott RT. Reproductive tract microbiome in assisted reproductive technologies. *Fertil Steril.* déc 2015;104(6):1364-71.
11. Woese CR. Towards a natural system of organisms: Proposal for the domains Archaea, Bacteria, and Eucarya. :4.
12. Moreno I, Franasiak JM. Endometrial microbiota—new player in town. *Fertil Steril.* juill 2017;108(1):32-9.
13. Chen C, Song X, Wei W, Zhong H, Dai J, Lan Z, et al. The microbiota continuum along the female reproductive tract and its relation to uterine-related diseases. *Nat Commun* [Internet]. déc 2017 [cité 24 sept 2019];8(1). Disponible sur: <http://www.nature.com/articles/s41467-017-00901-0>
14. Koedooder R, Mackens S, Budding A, Fares D, Blockeel C, Laven J, et al. Identification and evaluation of the microbiome in the female and male reproductive tracts. *Hum Reprod Update.* 1 mai 2019;25(3):298-325.
15. Peric A, Weiss J, Vulliemoz N, Baud D, Stojanov M. Bacterial Colonization of the Female Upper Genital Tract. *Int J Mol Sci.* 11 juill 2019;20(14):3405.
16. Bracewell-Milnes T, Saso S, Nikolaou D, Norman-Taylor J, Johnson M, Thum M-Y. Investigating the effect of an abnormal cervico-vaginal and endometrial microbiome on assisted reproductive technologies: A systematic review. *Am J Reprod Immunol.* nov 2018;80(5):e13037.
17. Chen C, Song X, Wei W, Zhong H, Dai J, Lan Z, et al. The microbiota continuum along the female reproductive tract and its relation to uterine-related diseases. *Nat Commun* [Internet]. déc 2017 [cité 29 sept 2019];8(1). Disponible sur: <http://www.nature.com/articles/s41467-017-00901-0>
18. Miller EA, Beasley DE, Dunn RR, Archie EA. Lactobacilli Dominance and Vaginal pH: Why Is the Human Vaginal Microbiome Unique? *Front Microbiol* [Internet]. 8 déc 2016 [cité 18 nov 2019];7. Disponible sur: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fmicb.2016.01936/full>

19. Srinivasan S, Liu C, Mitchell CM, Fiedler TL, Thomas KK, Agnew KJ, et al. Temporal Variability of Human Vaginal Bacteria and Relationship with Bacterial Vaginosis. Ratner AJ, éditeur. PLoS ONE. 15 avr 2010;5(4):e10197.
20. The Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*. juin 2012;486(7402):207-14.
21. Graham CH, Fine PVA. Phylogenetic beta diversity: linking ecological and evolutionary processes across space in time. *Ecol Lett*. déc 2008;11(12):1265-77.
22. Ravel J, Gajer P, Abdo Z, Schneider GM, Koenig SSK, McCulle SL, et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proc Natl Acad Sci*. 15 mars 2011;108(Supplement_1):4680-7.
23. Chaban B, Links MG, Jayaprakash T, Wagner EC, Bourque DK, Lohn Z, et al. Characterization of the vaginal microbiota of healthy Canadian women through the menstrual cycle. *Microbiome*. 2014;2(1):23.
24. Gajer P, Brotman RM, Bai G, Sakamoto J, Schutte UME, Zhong X, et al. Temporal Dynamics of the Human Vaginal Microbiota. *Sci Transl Med*. 2 mai 2012;4(132):132ra52-132ra52.
25. Smith SB, Ravel J. The vaginal microbiota, host defence and reproductive physiology: Vaginal microbiota in defence and physiology. *J Physiol*. 15 janv 2017;595(2):451-63.
26. García-Velasco JA, Menabrito M, Catalán IB. What fertility specialists should know about the vaginal microbiome: a review. *Reprod Biomed Online*. juill 2017;35(1):103-12.
27. Petrova MI, Lievens E, Malik S, Imholz N, Lebeer S. Lactobacillus species as biomarkers and agents that can promote various aspects of vaginal health. *Front Physiol* [Internet]. 25 mars 2015 [cité 8 oct 2019];6. Disponible sur: http://www.frontiersin.org/Clinical_and_Translational_Physiology/10.3389/fphys.2015.00081/abstract
28. Hawes SE, Hillier SL, Benedetti J, Stevens CE, Koutsky LA, Wolner-Hanssen P, et al. Hydrogen Peroxide--Producing Lactobacilli and Acquisition of Vaginal Infections. *J Infect Dis*. 1 nov 1996;174(5):1058-63.
29. Younes JA, Lievens E, Hummelen R, van der Westen R, Reid G, Petrova MI. Women and Their Microbes: The Unexpected Friendship. *Trends Microbiol*. janv 2018;26(1):16-32.
30. Gajer P, Brotman RM, Bai G, Sakamoto J, Schutte UME, Zhong X, et al. Temporal Dynamics of the Human Vaginal Microbiota. *Sci Transl Med*. 2 mai 2012;4(132):132ra52-132ra52.
31. Hyman RW, Herndon CN, Jiang H, Palm C, Fukushima M, Bernstein D, et al. The dynamics of the vaginal microbiome during infertility therapy with in vitro fertilization-embryo transfer. *J Assist Reprod Genet*. févr 2012;29(2):105-15.
32. Aagaard K, Riehle K, Ma J, Segata N, Mistretta T-A, Coarfa C, et al. A Metagenomic

- Approach to Characterization of the Vaginal Microbiome Signature in Pregnancy. Ratner AJ, éditeur. PLoS ONE. 13 juin 2012;7(6):e36466.
33. Romero R, Hassan SS, Gajer P, Tarca AL, Fadrosch DW, Nikita L, et al. The composition and stability of the vaginal microbiota of normal pregnant women is different from that of non-pregnant women. *Microbiome*. déc 2014;2(1):4.
 34. Klebanoff MA, Schwebke JR, Zhang J, Nansel TR, Yu K-F, Andrews WW. Vulvovaginal Symptoms in Women With Bacterial Vaginosis: *Obstet Gynecol*. août 2004;104(2):267-72.
 35. Anahtar MN, Byrne EH, Doherty KE, Bowman BA, Yamamoto HS, Soumillon M, et al. Cervicovaginal Bacteria Are a Major Modulator of Host Inflammatory Responses in the Female Genital Tract. *Immunity*. mai 2015;42(5):965-76.
 36. Fredricks DN, Fiedler TL, Marrazzo JM. Molecular Identification of Bacteria Associated with Bacterial Vaginosis. *N Engl J Med*. 3 nov 2005;353(18):1899-911.
 37. Ma B, Forney LJ, Ravel J. Vaginal Microbiome: Rethinking Health and Disease. *Annu Rev Microbiol*. 13 oct 2012;66(1):371-89.
 38. Babu G. Comparative Study on the Vaginal Flora and Incidence of Asymptomatic Vaginosis among Healthy Women and in Women with Infertility Problems of Reproductive Age. *J Clin Diagn Res [Internet]*. 2017 [cité 24 avr 2020]; Disponible sur: http://jcd.r.net/article_fulltext.asp?issn=0973-709x&year=2017&volume=11&issue=8&page=DC18&issn=0973-709x&id=10417
 39. Moragianni D, Dryllis G, Andromidas P, Kapeta-Korkouli R, Kouskouni E, Pessach I, et al. Genital tract infection and associated factors affect the reproductive outcome in fertile females and females undergoing in vitro fertilization. *Biomed Rep [Internet]*. 15 févr 2019 [cité 29 sept 2019]; Disponible sur: <http://www.spandidos-publications.com/10.3892/br.2019.1194>
 40. Salah RM, Allam AM, Magdy AM, Mohamed AS. Bacterial vaginosis and infertility: cause or association? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. mars 2013;167(1):59-63.
 41. van Oostrum N, De Sutter P, Meys J, Verstraelen H. Risks associated with bacterial vaginosis in infertility patients: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*. 1 juill 2013;28(7):1809-15.
 42. Verstraelen H, Vilchez-Vargas R, Desimpel F, Jauregui R, Vankeirsbilck N, Weyers S, et al. Characterisation of the human uterine microbiome in non-pregnant women through deep sequencing of the V1-2 region of the 16S rRNA gene. *PeerJ*. 19 janv 2016;4:e1602.
 43. Hansen LK, Becher N, Bastholm S, Glavind J, Ramsing M, Kim CJ, et al. The cervical mucus plug inhibits, but does not block, the passage of ascending bacteria from the vagina during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand*. janv 2014;93(1):102-8.
 44. Aagaard K, Ma J, Antony KM, Ganu R, Petrosino J, Versalovic J. The Placenta Harbors a Unique Microbiome. *Sci Transl Med*. 21 mai 2014;6(237):237ra65-237ra65.
 45. Solt I. The human microbiome and the great obstetrical syndromes: A new frontier in maternal-fetal medicine. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. févr 2015;29(2):165-75.

46. Kyono K, Hashimoto T, Nagai Y, Sakuraba Y. Analysis of endometrial microbiota by 16S ribosomal RNA gene sequencing among infertile patients: a single-center pilot study. *Reprod Med Biol.* juill 2018;17(3):297-306.
47. Moreno I, Codoñer FM, Vilella F, Valbuena D, Martinez-Blanch JF, Jimenez-Almazán J, et al. Evidence that the endometrial microbiota has an effect on implantation success or failure. *Am J Obstet Gynecol.* déc 2016;215(6):684-703.
48. Franasiak JM, Werner MD, Juneau CR, Tao X, Landis J, Zhan Y, et al. Endometrial microbiome at the time of embryo transfer: next-generation sequencing of the 16S ribosomal subunit. *J Assist Reprod Genet.* janv 2016;33(1):129-36.
49. Tao X, Franasiak JM, Zhan Y, Scott RT, Rajchel J, Bedard J, et al. Characterizing the endometrial microbiome by analyzing the ultra-low bacteria from embryo transfer catheter tips in IVF cycles: Next generation sequencing (NGS) analysis of the 16S ribosomal gene. *Hum Microbiome J.* mars 2017;3:15-21.
50. Khan KN, Fujishita A, Masumoto H, Muto H, Kitajima M, Masuzaki H, et al. Molecular detection of intrauterine microbial colonization in women with endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* avr 2016;199:69-75.
51. Khan KN, Fujishita A, Kitajima M, Hiraki K, Nakashima M, Masuzaki H. Intra-uterine microbial colonization and occurrence of endometritis in women with endometriosis†. *Hum Reprod.* nov 2014;29(11):2446-56.
52. Khan KN, Kitajima M, Hiraki K, Yamaguchi N, Katamine S, Matsuyama T, et al. Escherichia coli contamination of menstrual blood and effect of bacterial endotoxin on endometriosis. *Fertil Steril.* déc 2010;94(7):2860-2863.e3.
53. Moreno I, Cicinelli E, Garcia-Grau I, Gonzalez-Monfort M, Bau D, Vilella F, et al. The diagnosis of chronic endometritis in infertile asymptomatic women: a comparative study of histology, microbial cultures, hysteroscopy, and molecular microbiology. *Am J Obstet Gynecol.* juin 2018;218(6):602.e1-602.e16.
54. Koedooder R, Singer M, Schoenmakers S, Savelkoul PHM, Morré SA, de Jonge JD, et al. The vaginal microbiome as a predictor for outcome of in vitro fertilization with or without intracytoplasmic sperm injection: a prospective study. *Hum Reprod.* 4 juin 2019;34(6):1042-54.
55. Haahr T, Humaidan P, Elbaek HO, Alsbjerg B, Laursen RJ, Rygaard K, et al. Vaginal Microbiota and In Vitro Fertilization Outcomes: Development of a Simple Diagnostic Tool to Predict Patients at Risk of a Poor Reproductive Outcome. *J Infect Dis.* 5 mai 2019;219(11):1809-17.
56. Vergaro P, Tiscornia G, Barragán M, García D, Rodríguez A, Santaló J, et al. Vaginal microbiota profile at the time of embryo transfer does not affect live birth rate in IVF cycles with donated oocytes. *Reprod Biomed Online.* juin 2019;38(6):883-91.
57. Bernabeu A, Lledo B, Díaz MaC, Lozano FM, Ruiz V, Fuentes A, et al. Effect of the vaginal microbiome on the pregnancy rate in women receiving assisted reproductive treatment. *J Assist Reprod Genet.* oct 2019;36(10):2111-9.

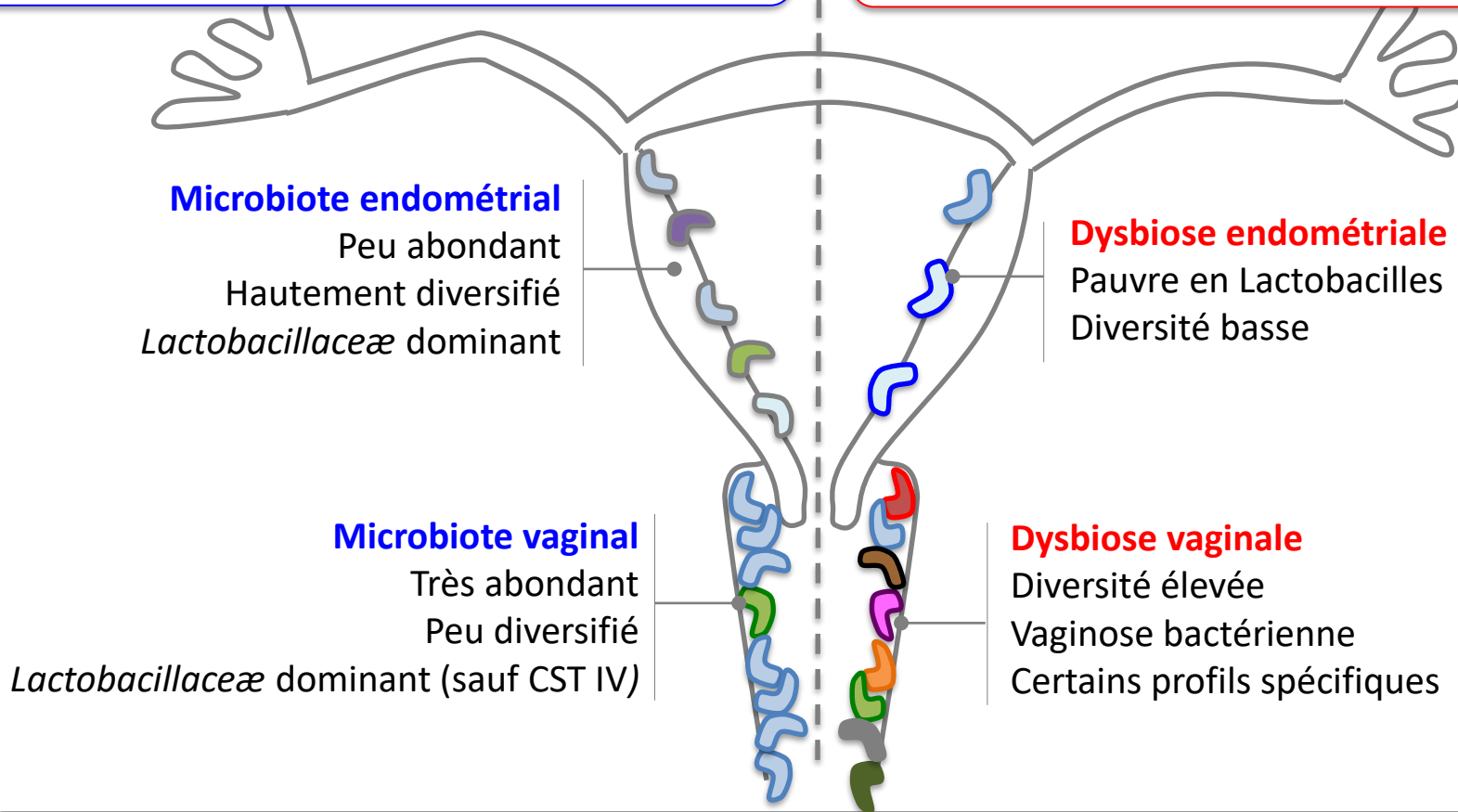
58. Amato V, Papaleo E, Pasciuta R, Viganò P, Ferrarese R, Clementi N, et al. Differential Composition of Vaginal Microbiome, but Not of Seminal Microbiome, Is Associated With Successful Intrauterine Insemination in Couples With Idiopathic Infertility: A Prospective Observational Study. *Open Forum Infect Dis.* 1 janv 2020;7(1):ofz525.
59. Kyono K, Hashimoto T, Kikuchi S, Nagai Y, Sakuraba Y. A pilot study and case reports on endometrial microbiota and pregnancy outcome: An analysis using 16S rRNA gene sequencing among IVF patients, and trial therapeutic intervention for dysbiotic endometrium. *Reprod Med Biol.* janv 2019;18(1):72-82.
60. Hashimoto T, Kyono K. Does dysbiotic endometrium affect blastocyst implantation in IVF patients? *J Assist Reprod Genet.* déc 2019;36(12):2471-9.
61. Kitaya K, Nagai Y, Arai W, Sakuraba Y, Ishikawa T. Characterization of Microbiota in Endometrial Fluid and Vaginal Secretions in Infertile Women with Repeated Implantation Failure. *Mediators Inflamm.* 21 mai 2019;2019:1-10.
62. Reid G. The development of probiotics for women's health. *Can J Microbiol.* avr 2017;63(4):269-77.
63. Homayouni A, Bastani P, Ziyadi S, Mohammad-Alizadeh-Charandabi S, Ghalibaf M, Mortazavian AM, et al. Effects of Probiotics on the Recurrence of Bacterial Vaginosis: A Review. *Janv 2014;8.*
64. Gilboa Y, Bar-Hava I, Fisch B, Ashkenazi J, Voliovitch I, Borkowski T, et al. Does intravaginal probiotic supplementation increase the pregnancy rate in IVF-embryo transfer cycles? *Reprod Biomed Online.* janv 2005;11(1):71-5.
65. Buggio L, Somigliana E, Borghi A, Vercellini P. Probiotics and vaginal microecology: fact or fancy? *BMC Womens Health [Internet].* déc 2019 [cité 29 sept 2019];19(1). Disponible sur: <https://bmcwomenshealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12905-019-0723-4>
66. Anahtar MN, Gootenberg DB, Mitchell CM, Kwon DS. Cervicovaginal Microbiota and Reproductive Health: The Virtue of Simplicity. *Cell Host Microbe.* févr 2018;23(2):159-68.
67. López-Moreno A, Aguilera M. Probiotics Dietary Supplementation for Modulating Endocrine and Fertility Microbiota Dysbiosis. *Nutrients.* 13 mars 2020;12(3):757.
68. Kolaček S, Hojsak I, Berni Canani R, Guarino A, Indrio F, Orel R, et al. Commercial Probiotic Products: A Call for Improved Quality Control. A Position Paper by the ESPGHAN Working Group for Probiotics and Prebiotics. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* juill 2017;65(1):117-24.
69. SFAR Recommandations Formalisées d'Experts. Actualisation de recommandations : Antibioprophylaxie en chirurgie et médecine interventionnelle.(patients adultes) 2018 SFAR. *Société Fr Anesth Réanimation.* 2018;33.
70. Pereira N, Hutchinson AP, Lekovich JP, Hobeika E, Elias RT. Antibiotic Prophylaxis for Gynecologic Procedures prior to and during the Utilization of Assisted Reproductive Technologies: A Systematic Review. *J Pathog.* 2016;2016:1-8.

71. Oduyebo OO, Anorlu RI, Ogunsola FT. The effects of antimicrobial therapy on bacterial vaginosis in non-pregnant women. Cochrane STI Group, éditeur. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 8 juill 2009 [cité 17 juill 2020]; Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD006055.pub2>
72. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français. J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod. sept 2005;34(5):513.
73. Schuyler JA, Mordechai E, Adelson ME, Sobel JD, Gygax SE, Hilbert DW. Identification of intrinsically metronidazole-resistant clades of *Gardnerella vaginalis*. Diagn Microbiol Infect Dis. janv 2016;84(1):1-3.
74. Li T, Zhang Z, Wang F, He Y, Zong X, Bai H, et al. Antimicrobial Susceptibility Testing of Metronidazole and Clindamycin against *Gardnerella vaginalis* in Planktonic and Biofilm Formation. Can J Infect Dis Med Microbiol. 16 juin 2020;2020:1-7.
75. Mendling W, Weissenbacher ER, Gerber S, Prasauskas V, Grob P. Use of locally delivered dequalinium chloride in the treatment of vaginal infections: a review. Arch Gynecol Obstet. mars 2016;293(3):469-84.
76. Dequalinium for bacterial vaginosis. Drug Ther Bull. mai 2017;55(5):54-7.
77. Kroon B, Hart RJ, Wong BM, Ford E, Yazdani A. Antibiotics prior to embryo transfer in ART. Cochrane Gynaecology and Fertility Group, éditeur. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 14 mars 2012 [cité 6 nov 2019]; Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD008995.pub2>
78. Haahr T, Elbaek HO, Laursen RJ, Alsbjerg B, Jensen JS, Humaidan P. Treatment of Abnormal Vaginal Microbiota before Frozen Embryo Transfer: Case-Report and Minireview to Discuss the Longitudinal Treatment Efficacy of Oral Clindamycin. Front Physiol. 19 juin 2017;8:415.
79. Selim SA, El Alfy SM, Aziz MHA, Mohamed HM, Alasbahi AA. Effectiveness of metronidazole to bacterial flora in vagina and the impact of microbes on live birth rate during intracytoplasmic sperm injection (ICSI). Arch Gynecol Obstet. déc 2011;284(6):1449-53.
80. Mayer BT, Srinivasan S, Fiedler TL, Marrazzo JM, Fredricks DN, Schiffer JT. Rapid and Profound Shifts in the Vaginal Microbiota Following Antibiotic Treatment for Bacterial Vaginosis. J Infect Dis. 1 sept 2015;212(5):793-802.
81. Sobel R, Sobel JD. Metronidazole for the treatment of vaginal infections. Expert Opin Pharmacother. 3 mai 2015;16(7):1109-15.
82. DeLong K, Bensouda S, Zulfiqar F, Zierden HC, Hoang TM, Abraham AG, et al. Conceptual Design of a Universal Donor Screening Approach for Vaginal Microbiota Transplant. Front Cell Infect Microbiol. 28 août 2019;9:306.
83. Lev-Sagie A, Goldman-Wohl D, Cohen Y, Dori-Bachash M, Leshem A, Mor U, et al. Vaginal microbiome transplantation in women with intractable bacterial vaginosis. Nat Med. oct 2019;25(10):1500-4.
84. Ma D, Chen Y, Chen T. Vaginal microbiota transplantation for the treatment of bacterial

vaginosis: a conceptual analysis. FEMS Microbiol Lett [Internet]. 1 févr 2019 [cité 30 déc 2019];366(4). Disponible sur:
<https://academic.oup.com/femsle/article/doi/10.1093/femsle/fnz025/5304978>

Microbiote : protection et fertilité

Dysbiose : risque d'échec en AMP ?



Techniques d'analyse

Culture *in vitro*

- ⊕ Viabilité
- ⊖ Détection très limitée

Métagénomique

- ⊕ Qualitatif et exhaustif
- ⊖ Semi-quantitatif. Viabilité ?

	Lactobacille Dominant				Non Lactobacille Dominant
Femmes en âge de procréer (%)	72,6%				27,4%
CST	II	II	III	V	IV
Espèce(s) majoritaire(s)	L.crispatus	L.gasseri	L. iners	L. jensenii	Anaérobies
Femmes en âge de procréer (%)	26,6%	6,3%	34,3%	5,3%	27,4%

	Dysbioses associées aux échecs d'AMP
Microbiote vaginal	Vaginose (Singer et al., 2019) ^a (Haahr et al., 2019) ^b
	<i>L. crispatus</i> : $\geq 60\%$ (Koedooder et al., 2019) ^a ; $\leq 85\%$ (Amato et al., 2019) ^c ; "non dominant" (Vergaro et al., 2019) ^{a, d}
	Présence de <i>G. vaginalis</i> , $< 20\%$ de lactobacilles, $> 35\%$ de <i>L. jensenii</i> et $> 28\%$ de <i>Proteobacteria</i> (Koedooder et al., 2019) ^a
	$> 5,7 \times 10^7$ copies/ml de <i>G. vaginalis</i> ou $> 5,7 \times 10^6$ copies/ml de <i>A. vaginae</i> (Thor Haahr et al., 2019) ^a
	Indice de diversité de Shannon élevé (Haahr et al., 2019) (Hyman et al., 2012) ^d (Bernabeu et al., 2019) ^a (Amato et al., 2019) ^c
Microbiote endométrial	$< 90\%$ de Lactobacilles (Moreno et al., 2016) ^{a, d}
	$< 80\%$ de Lactobacilles (Kyono et al., 2019) ^a
	Indice de diversité de Shannon bas (Kitaya et al., 2019) ^a

	Microbiote Vaginal	Microbiote endométrial
Avantages	Non-invasif	En contact direct avec l'embryon puis le conceptus
	Absence de contamination	
	Traitements connus (per os et locaux)	
Inconvénients	Pas de contact direct en AMP avec les gamètes ou l'embryon	Peu-invasif (cathéter) à invasif (biopsie)
		Contamination possible si geste mal réalisé
		Traitements à valider