



HAL
open science

Robotisation de la fécondation in vitro : avantages, état actuel et perspectives

Edison Gerena, Charlotte Dupont, Bernadette Banrezes, Pascale Chavatte-Palmer, Rachel Levy, Sinan Haliyo

► To cite this version:

Edison Gerena, Charlotte Dupont, Bernadette Banrezes, Pascale Chavatte-Palmer, Rachel Levy, et al.. Robotisation de la fécondation in vitro : avantages, état actuel et perspectives. Médecine de la Reproduction, A paraître, 10.1684/mte.2024.0992 . hal-04513438

HAL Id: hal-04513438

<https://hal.sorbonne-universite.fr/hal-04513438v1>

Submitted on 20 Mar 2024

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.

Robotisation de la Fécondation *In Vitro* : avantages, état actuel et perspectives

Edison Gerena^{1,2}, Charlotte Dupont^{3,4}, Bernadette Banrezes^{5,6}, Pascale Chavatte-Palmer^{5,6}, Rachel Levy^{3,4}, Sinan Haliyo¹

¹ Sorbonne Université, Institut des Systèmes Intelligents et Robotique, ISIR, CNRS UMR7222 Paris, France

² MovaLife Microrobotics, Paris, France

³ Sorbonne Université, Centre de recherche Saint-Antoine, Inserm US938, Paris, France

⁴ Service de Biologie de la Reproduction CECOS, Hôpital Tenon (AP-HP), Paris, France

⁵ Université Paris-Saclay, UVSQ, INRAE, BREED, 78350, Jouy-en-Josas, France

⁶ Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort, BREED, 94700, Maisons-Alfort, France

[<edison.gerena@mova.life>](mailto:edison.gerena@mova.life)

Résumé :

La robotisation de la Fécondation *In Vitro* (FIV) offre un potentiel significatif, notamment en améliorant l'efficacité, la reproductibilité et la sécurité des procédures, tout en réduisant la charge de travail du personnel médical. Cette mini-revue explore les bénéfices potentiels de la robotisation des techniques de FIV, les récentes innovations dans le parcours de l'Assistance Médicale à la Procréation (AMP), ainsi que l'état actuel de la robotisation des différentes étapes clés de la FIV. Le potentiel actuel de la robotisation de la FIV demeure actuellement limité aux études de recherche. Les nouvelles techniques de micromanipulation proposées doivent être adaptées à l'évolution des besoins de laboratoires d'AMP. Des recherches supplémentaires et des essais cliniques randomisés sont indispensables pour valider l'efficacité et la sécurité de ces technologies avant leur adoption généralisée. Une collaboration étroite entre les professionnels de l'AMP et les experts technologiques est essentielle pour façonner l'avenir de la FIV, afin que les innovations puissent arriver entre les mains des embryologistes, et finalement, bénéficier aux patients.

Mots clés :

Robotisation, Innovation dans l'AMP, automatisation, microrobotique, manipulation des gamètes

Key words:

Robotization, ART Innovation, automation, micromanipulation, microrobotics, gametes handling

Introduction :

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) reconnaît l'infertilité comme un sujet de santé publique et la définit comme l'incapacité de concevoir après 12 mois de rapports sexuels réguliers sans contraception. D'après l'OMS, au moins 10 à 15 % des couples en âge de procréer souffrent de problèmes de fertilité [1]. Le ministère des Solidarités et de la Santé a publié, en février 2022, un rapport sur la hausse de l'infertilité¹. Ce problème concerne en France 1 couple sur 4 soit 3,3 millions

¹ https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_sur_les_causes_d_infertilite.pdf

de personnes. Le recours aux traitements de l'infertilité est par ailleurs en augmentation de 24 % chez les femmes de 34 ans ou plus².

Parmi les différentes techniques d'AMP pouvant être proposées aux couples infertiles, la plus largement utilisée est la fécondation *in vitro* (FIV), sans ou avec micromanipulation — ICSI (de l'anglais *IntraCytoplasmic Sperm Injection*). Plus de huit millions d'enfants dans le monde sont nés grâce aux procédures de FIV. En France, 1 bébé sur 30 est issu de ces techniques. Malgré des progrès significatifs dans le domaine de l'AMP, l'échec de ces techniques affecte toujours de nombreux couples et moins de 10% des embryons conçus *in vitro* s'implantent avec succès [2]. Les résultats varient considérablement d'un laboratoire à un autre, et cette variabilité concerne également les pratiques au sein d'un même laboratoire [3]. La moyenne nationale des centres d'AMP en France en taux d'accouchement cumulé après transfert d'embryons (frais et congelés) est de 28,4% et varie entre 17% et 48%³.

Les techniques actuelles de FIV présentent des caractéristiques évoquant plus un artisanat raffiné qu'un processus industriel parfaitement maîtrisé. Elles requièrent une expertise longue à acquérir, une habileté manuelle et une dextérité remarquable, ainsi qu'une vigilance importante à chaque étape et la nécessité d'un travail d'équipe. Il est indéniable que l'intégration de la robotique et de l'automatisation pourrait considérablement améliorer ce processus en le rendant plus efficient, moins tributaire des compétences manuelles des opérateurs, et surtout, en facilitant la traçabilité des différentes étapes. Cette évolution aurait pour effet d'accroître l'efficacité des techniques de FIV et leur reproductibilité, conduisant ainsi à des résultats de développement *in vitro* puis *in vivo* améliorés, et, finalement, à une réduction du délai nécessaire pour concevoir un bébé en bonne santé.

Avantages de la robotisation de la FIV

Les technologies pour la FIV, notamment celles liées à la micromanipulation, ont peu évolué depuis la première FIV-ICSI réalisée il y a plus de 30 ans [4]. Ces technologies impliquent encore une succession d'opérations manuelles sujettes à des variations inter-opérateurs. Bien que l'introduction des micromanipulateurs électromécaniques ait apporté une précision submillimétrique aux gestes des opérateurs, une forte dextérité est toujours requise de la part de l'utilisateur.

Aujourd'hui, l'industrialisation et la rationalisation des processus de FIV sont impératives pour mieux maîtriser les divers paramètres influant sur le succès de la procédure. La robotisation des techniques apparaît comme une solution prometteuse avec plusieurs avantages significatifs.

Précision accrue : Les systèmes robotiques offrent une précision extrême, de l'ordre du nanomètre, réduisant ainsi les erreurs humaines lors du positionnement crucial durant les étapes délicates de la FIV.

Réduction des temps d'intervention : Les robots peuvent effectuer des tâches de manière plus rapide et efficace que les méthodes manuelles, et réduire les étapes nécessitant une intervention manuelle.

Intégration de l'Intelligence Artificielle (IA) : Aujourd'hui l'intelligence artificielle est devenue un outil incontournable dans le traitement d'image, notamment pour reconnaître des échantillons, extraire des paramètres et inférer des comportements. L'IA peut aider à évaluer la qualité des gamètes, à identifier les embryons les plus viables et à prendre des décisions basées sur des critères objectifs.

² <https://presse.inserm.fr/un-recours-aux-traitements-de-linfertilite-de-plus-en-plus-tardif/41957/>

³ https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/national_fiv_2017_2018.pdf

Néanmoins, cette approche nécessite un entraînement sur des bases de données contenant des milliers d'images, souvent étiquetées et annotées par des professionnels, et prises dans des conditions similaires. La génération de ces bases de données est très complexe, voire impossible dans le cadre d'une procédure majoritairement manuelle.

Réduction des charges de travail pour le personnel médical : En automatisant certaines tâches, la robotisation peut libérer le personnel médical des aspects les plus routiniers et répétitifs des procédures, leur permettant de se concentrer sur des aspects plus complexes, et ainsi améliorer le flux du travail des laboratoires.

Automatisation des étapes critiques : La robotisation permet d'automatiser certaines étapes cruciales du processus de FIV, réduisant la dépendance à la main-d'œuvre humaine et renforçant la constance des procédures. Cela peut contribuer à minimiser les variations inter-opérateurs et à standardiser les résultats, améliorant ainsi la fiabilité des résultats et sécurisant la procédure.

Le taux mondial de réussite de la FIV est de 23% [5]. Ce taux, peu élevé dans l'absolu, laisse à supposer qu'il y a encore de la place pour améliorer ces ratios, probablement au moins partiellement par l'amélioration de la qualité des embryons transférés et la standardisation des procédures.

Innovations dans le parcours de FIV actuel

Avec l'objectif d'optimiser ce taux des succès et d'homogénéiser les résultats, des technologies innovantes ont pu être introduites ces dernières années. Principalement, les vidéo-incubateurs individuels *'timelapse'* permettent de suivre les embryons tout au long de leur développement sans qu'il soit nécessaire de les sortir de l'enceinte contrôlée pour les examiner.

Grâce à une augmentation de la quantité de données morphologiques et cinétiques temporelles disponibles, des outils basés sur l'IA pour l'évaluation des embryons émergent. Ces nouveaux outils sélectifs ont le potentiel de prioriser les embryons jugés les plus aptes à se développer, pour le transfert ou la cryoconservation, mais ils n'ont pas vocation à améliorer la qualité intrinsèque des embryons. Il existe aussi quelques travaux qui visent à sélectionner les spermatozoïdes les plus performants selon différents critères à l'aide de l'IA, tâche qui est plus difficile en raison du manque de données en quantité suffisante, contrairement aux embryons.

Des systèmes de vitrification automatiques émergent progressivement, offrant un meilleur contrôle des paramètres de vitrification et des résultats plus reproductibles. Les systèmes à laser sont de plus en plus répandus, remplaçant des tâches mécaniques, par exemple, l'éclosion assistée par laser du blastocyste ou l'immobilisation du spermatozoïde [6], [7].

Toutes ces innovations soulignent la nécessité d'éliminer, ou du moins de réduire au maximum, les interventions humaines. La robotisation des processus de la FIV apparaît alors comme la prochaine étape afin d'améliorer à la fois la qualité des résultats, la satisfaction des patients et les conditions de travail des professionnels.

La robotisation de la FIV

La manipulation des gamètes et des embryons repose généralement sur l'utilisation de micromanipulateurs. Ces actionneurs électromécaniques, assemblés en série selon trois axes, sont

équipés de micropipettes comme effecteurs terminaux. L'opérateur utilise une interface équipée de joysticks pour contrôler le déplacement de l'outil.

D'un point de vue de la robotique, il s'agit d'une approche par télé-opération assez primaire, car aucune assistance n'est fournie dans la génération de la trajectoire. Les gestes de l'opérateur sont directement transcrits à la pipette soit comme une consigne en vitesse dans le cas des joysticks, soit directement en déplacement dans le cas des molettes. Par ailleurs, aucun retour sensoriel émanant de l'interaction n'est fourni, à part le retour visuel. Or la robotique moderne s'intéresse aux boucles de commandes haut-niveau, qui réduisent la nécessité de contrôler la trajectoire tout au long, mais aussi qui fournissent une grande précision. Elles permettent la reconnaissance des cibles, leur suivi, et la génération de stratégies de manipulation adaptées aux échantillons et à l'environnement.

On peut dès lors considérer deux voies d'évolution : la première exploite ces micromanipulateurs existants, en augmentant leur degré d'autonomie par robotisation. La seconde propose de remplacer entièrement les technologies de manipulation par une nouvelle conception selon un cahier des charges strict, émanant des considérations citées plus haut.

Quelle que soit la voie choisie, la robotisation de la FIV doit répondre aux besoins de manipulation du spermatozoïde, de l'ovocyte, de l'embryon et, dans le cas de l'ICSI, aux exigences de l'injection. Cette mini-revue résume les différentes méthodes et techniques proposées en vue de la robotisation de la FIV.

Alignement des micropipettes

En considérant l'utilisation des micropipettes, une première étape cruciale pour toutes ces tâches de manipulation est l'alignement de l'outil et des échantillons. Les micropipettes sont coudées et doivent être alignées avant de procéder aux différentes manipulations. Le bon alignement implique que la pointe courbée soit parallèle au substrat, ce qui peut être visualisé à travers l'image du microscope, car sa pointe et son corps sont colinéaires sous le microscope. Ensuite, les deux pipettes, celle de maintien et celle d'injection, doivent également être alignées entre elles. L'opérateur dispose uniquement de l'image du microscope optique pour réaliser cette tâche. Par conséquent, l'alignement manuel souffre d'un taux élevé d'erreurs et un manque de régularité.

Par l'ajout d'un degré de liberté supplémentaire à un micromanipulateur standard, un système d'alignement automatique a été proposé [8]. Il permet d'aligner la pipette avec une meilleure précision et en moins du temps que l'alignement manuel. L'erreur de désalignement était de 0,5 à 0,3 degré pour l'alignement robotique, nettement inférieure à l'erreur de 4,2 à 3,7 degrés commise par un opérateur expérimenté ($P < 0,05$, $n = 50$ pour chaque groupe). Une méthode basée sur des algorithmes d'autofocus pour aligner automatiquement la pipette de contention et la pipette d'injection a également été proposée [9].

Manipulation du spermatozoïde

La manipulation du spermatozoïde nécessite la réalisation de plusieurs sous-tâches, notamment l'aspiration du spermatozoïde sélectionné, l'immobilisation du spermatozoïde mobile par action sur son flagelle avec une micropipette en verre et l'injection du spermatozoïde dans un ovocyte.

Le spermatozoïde est la plus petite cellule humaine, avec une tête mesurant seulement 3 micromètres sur 5 et un flagelle de moins de $1\mu\text{m}$ de diamètre. Afin de robotiser cette manipulation, il est essentiel de pouvoir suivre en permanence le spermatozoïde et de connaître son orientation

exacte. Par exemple, le spermatozoïde doit être aligné parallèlement à la micropipette pour être aspiré, et pour immobiliser le spermatozoïde, la pipette doit être orientée à 90 degrés par rapport au flagelle. Actuellement, la rotation du flagelle est effectuée manuellement en poussant le flagelle avec la micropipette, ce qui est un processus d'essais et source d'erreurs.

Pour automatiser la rotation des spermatozoïdes et accomplir les différentes tâches, une détection rigoureuse des spermatozoïdes est nécessaire. Divers algorithmes basés sur des techniques d'imagerie ont été proposés [10], [11] pour détecter et cisailier le flagelle des spermatozoïdes. Des réseaux de neurones profonds ont été également développés pour améliorer la robustesse de la détection et de la segmentation [12].

Un système d'immobilisation automatique des spermatozoïdes a été proposé [13]. Reposant sur un système de suivi par image du spermatozoïde, une platine de microscope rotative motorisée et une stratégie d'asservissement visuel, ce système robotique offre un suivi automatisé, un contrôle d'orientation, et une immobilisation des spermatozoïdes mobiles. Dans les résultats expérimentaux portant sur l'immobilisation robotique de 400 spermatozoïdes, le système a atteint un taux de réussite d'immobilisation constant de 94,5 %, indépendamment de la vitesse des spermatozoïdes ou de la direction de déplacement.

Manipulation de l'ovocyte et embryon

Dans les tâches de chirurgie cellulaire, telles que l'ICSI ou la biopsie d'embryon, le contrôle de l'orientation des cellules est une procédure cruciale. Dans le cas de l'ovocyte, le globule polaire doit être éloigné du site d'injection (à 90 degrés) pour éviter d'endommager le fuseau mitotique [14], qui se trouve à proximité du globule polaire. La précision de la rotation du globule polaire est importante pour atteindre un taux de fécondation élevé et préserver le potentiel de développement embryonnaire [15].

Plusieurs méthodes ont été développées pour effectuer une rotation robotique, principalement avec des algorithmes de contrôle asservis visuellement, c'est-à-dire des algorithmes qui détectent certaines caractéristiques visuelles, telles que la position du globule polaire, et calculent l'orientation souhaitée ainsi que la planification du trajet des micropipettes à réaliser. Cependant, les variations de taille et de forme des globules polaires posent des difficultés de détection. La déformabilité des cellules doit également être prise en compte dans le contrôle robotique et la planification des trajectoires.

Un système de suivi du globule polaire des embryons de souris en temps réel et de contrôle des actionneurs pour effectuer une rotation 3D automatisée des embryons a été proposé [16]. Les résultats expérimentaux ont démontré la capacité du système à orienter le globule polaire avec un taux de réussite élevé de 90 %, une précision de 1,9 degrés et une vitesse moyenne de 22,8 secondes par cellule, contre une moyenne de 40 s/cellule en fonctionnement manuel.

Un contrôle robotisé de l'orientation des cellules, reposant sur la minimisation de la déformation cellulaire, a également été proposé [17]. Dans cette méthode, la force de rotation minimale, qui peut contrôler quantitativement l'angle de rotation de l'ovocyte et générer des déformations minimales de l'ovocyte, est dérivée par une analyse de force sur l'ovocyte en rotation. Pour vérifier la faisabilité de cette méthode, une expérience de rotation robotisée pour des ovocytes porcins par lots a été réalisée. Les résultats expérimentaux démontrent que ce système fait tourner l'ovocyte à une vitesse

moyenne de 28,6 s/cellule et avec un taux de réussite de 93,3 %, avec moins de déformations des ovocytes pendant le processus de rotation cellulaire par rapport à la méthode manuelle.

Un système robotique de rotation d'ovocytes de souris par servocommande visuelle a également été proposé [18]. Le système fait pivoter automatiquement un ovocyte de souris vers une orientation souhaitée basée sur la vision par ordinateur. Les résultats expérimentaux démontrent la capacité du système à reconnaître la structure intracellulaire et à orienter rapidement les ovocytes (11,2 s/cellule). Le système a démontré des taux de réussite globaux hors du plan et dans le plan de 94 % et 95 % respectivement.

L'injection

L'ICSI nécessite la pénétration de la membrane plasmique de l'ovocyte en minimisant les dommages, et est une des étapes les plus délicates de la FIV. Il est important de ne pas exercer une force excessive, causant une déformation cellulaire importante pouvant endommager l'ovocyte, ou une force insuffisante, ne permettant pas de percer la membrane plasmique.

La détection de la rupture de la membrane plasmique lorsque la pipette d'injection d'ICSI pénètre dans l'ovocyte est une tâche nécessaire avant que le spermatozoïde ne soit libéré dans l'ooplasm (cytoplasme de l'ovocyte). Cette détection se fait actuellement en se basant sur l'expérience des utilisateurs et le retour visuel fourni par l'image du microscope.

Une technique de détection automatique de rupture de la membrane a été proposée. Elle consiste à mesurer l'évolution de la résistance électrique lors de l'avancement de la pipette d'injection dans l'ovocyte. Les auteurs ont utilisé un appareil de mesure de la résistance électrique positionné dans la lumière du support des pipettes. L'augmentation de la résistance électrique au cours de l'ICSI confirme la pénétration et la viabilité de l'ovocyte injecté [19]. Pour détecter la rupture de la membrane plasmique, des algorithmes visuels [20] ou des systèmes de mesure de forces [21] peuvent être également utilisés.

En 2011, un système ICSI automatisé avec une implication minimale de manipulation humaine a été proposé [22]. Un dispositif a été développé pour maintenir les ovocytes dans une position fixe. Un opérateur pourrait sélectionner un spermatozoïde en cliquant sur un écran d'ordinateur. Le système de reconnaissance visuel suit le déplacement des spermatozoïdes et localise la région du flagelle. Le spermatozoïde est aspiré et amené dans le champ de vision de l'ovocyte pour être injecté. La profondeur de la pénétration de la pipette d'injection est calculée en fonction du rayon de l'ovocyte. Dans des essais préliminaires sur le modèle ovocytes de hamster – sperme humain (n = 120), un taux de réussite du dépôt de spermatozoïdes dans l'ovocyte de 90,0 % et un taux de survie de 90,7 % ont été atteints.

Pour la phase d'injection, l'ICSI piézoélectrique utilise des impulsions mécaniques, déformation du cristal en réponse à une tension appliquée de l'extérieur, pour créer des vibrations qui permettent à une micropipette à bout plat de pénétrer dans l'ovocyte. Les actionneurs piézoélectriques sont communément utilisés pour réaliser des ICSI sur la souris [23]. Les ovocytes de souris en métaphase II sont extrêmement sensibles et l'ICSI avec des micromanipulateurs conventionnels provoque leur lyse généralement. Ces techniques sont moins répandues chez l'humain, mais quelques études ont été réalisées [24], [25]. Récemment, et avec l'objectif d'automatiser l'ICSI, de nouvelles études ont été conçues.

Un système piézoélectrique associé à des techniques robotiques a été développé [26]. En utilisant un actionneur piézoélectrique pour générer des petites vibrations latérales, des expériences sur des ovocytes de hamster ont montré que le système est capable de réaliser une petite déformation cellulaire de $5,68 \pm 2,74 \mu\text{m}$, vs $54,29 \pm 10,21 \mu\text{m}$ par approche passive, lors de la pénétration cellulaire, et a conduit à un taux de survie post-pénétration des ovocytes plus élevé (92,5 % contre 77,5 % par approche passive, n = 80 cellules).

Basée sur un système de piézo-ICSI également, la première validation préclinique et clinique d'une injection automatisée de sperme (ICSIA) dans des ovocytes humains a été rapportée en 2022 [27], [28]. Le robot ICSIA a été développé pour superviser le contrôle automatisé de l'avancement de la pipette d'injection, la pénétration de la zone pellucide avec des impulsions piézoélectriques, et le retrait de la pipette après la libération du spermatozoïde. En revanche, l'automatisation de l'immobilisation et la capture des spermatozoïdes, ainsi que la libération du spermatozoïde dans l'ooplasme n'ont pas été réalisées mais ont été effectuées avec une manette de jeu. L'orientation de l'ovocyte n'est pas mentionnée, ni automatiquement, ni via la manette. Au total, sur les 14 ovocytes injectés avec l'ICSIA, 13 (93 %) ont été fécondés et 8 (61,5 %) se sont développés en blastocystes de bonne qualité. Sur les 8 blastocystes, 4 (50 %) ont été diagnostiqués comme étant chromosomiquement normaux. Lors du contrôle manuel, 16 (88,8 %) ovocytes sur les 18 injectés ont été fécondés et 12 (75 %) ont atteint le stade de blastocyste et ont été biopsiés, ce qui a donné lieu à un diagnostic de 10 (83 %) euploïdes.

Nouvelles techniques de micromanipulation

Il existe une demande croissante pour la manipulation des cellules dans des environnements confinés comme les laboratoires sur puce ou les systèmes micro-fluidiques, notamment pour la culture embryonnaire [29], [30], [31], [32] ; pour la sélection de spermatozoïdes [33], [34], [35] ; pour la décoronisation des ovocytes [36] ; ou pour la vitrification [37], entre autres. Quelques solutions sont déjà en cours de commercialisation.

Cependant, les micromanipulateurs classiques, de dimensions largement supérieures aux échantillons, ne sont clairement pas adaptés à ces nouvelles approches. De nouvelles approches et des micromanipulateurs robotiques compatibles avec les puces des micro-fluidiques sont nécessaires.

L'approche principale consiste à utiliser des champs de force induits à distance pour agir « sans contacts » sur des objets microscopiques [38], [39]. Ces différentes techniques de micromanipulation comme la manipulation optique [40], magnétique [41], [42], [43], acoustique [44] ou électrique [45] sont aujourd'hui à l'étude. Ces méthodes d'actionnement à distance sont utilisées pour propulser et actionner à distance des microrobots qui sont à la même échelle que les cellules manipulées.

L'avenir de la FIV semble intégrer ces nouvelles approches, avec des microrobots adaptés à ces environnements confinés, ouvrant de nouvelles perspectives pour la culture embryonnaire, la sélection de spermatozoïdes ainsi que la vitrification, etc.

Conclusion

L'automatisation dans le domaine de la FIV offre la perspective de réduire la charge de travail des embryologistes, de sécuriser les procédures et d'atténuer les erreurs humaines, de minimiser les variations inter-individuelles et intra-individuelles, ainsi que de diminuer les coûts associés aux

procédures. La robotisation de la FIV offre également des perspectives prometteuses concernant la FIV animale et pourrait avoir un impact considérable dans les applications des animaux d'élevage.

La manipulation robotique de cellules a réalisé des progrès significatifs dans le domaine de la fécondation *in vitro*. Les techniques développées peuvent alléger le fardeau des opérations manuelles et réaliser des chirurgies cellulaires précises et cohérentes. Parallèlement, les techniques émergentes offrent de nouvelles opportunités pour la manipulation robotisée des cellules. L'utilisation de l'intelligence artificielle peut faciliter l'analyse des images et la prise de décision, améliorant potentiellement les résultats du traitement de FIV. Les méthodes de manipulation sans contact, telles que l'utilisation de pinces magnétiques et optiques, peuvent réduire efficacement les dommages cellulaires lors de la manipulation robotique.

Enfin, la compatibilité de ces approches robotisées avec les pratiques cliniques et les organisations des laboratoires doit être prise en compte dans le développement des systèmes de manipulations cellulaires robotisées, afin d'abaisser la barrière de l'adoption en milieu clinique. Une mise en œuvre responsable de ces technologies nécessite une évaluation approfondie des aspects éthiques, des protocoles de sécurité rigoureux et une collaboration étroite entre les professionnels de la santé et les experts technologiques. Pour concrétiser la robotisation de l'AMP, il est nécessaire de mener des recherches approfondies sur la sécurité des technologies utilisées et d'élaborer des protocoles stricts pour garantir la conformité aux normes éthiques. Avant que ces pratiques soient adoptées massivement par les laboratoires d'AMP, les avantages des techniques robotisées doit être démontrée par des essais cliniques randomisés. Une collaboration entre les professionnels de santé du monde de l'AMP, les ingénieurs et les éthiciens est cruciale pour façonner l'avenir de cette évolution technologique, afin que ces technologies arrivent entre les mains des embryologistes, et in fine, bénéficient aux patients.

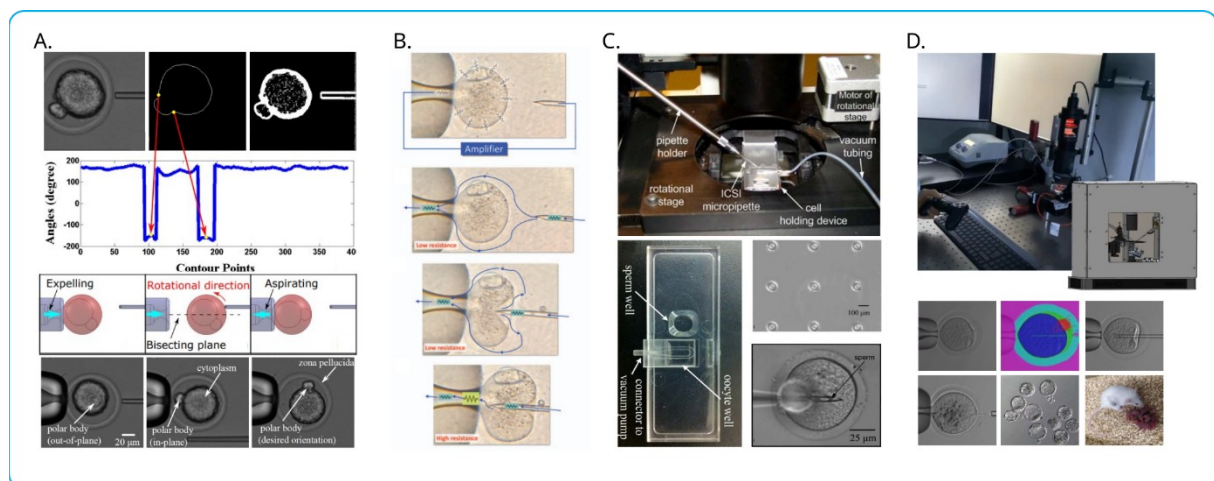


Figure 1. **A.** Rotation robotisée des ovocytes, asservie par vision. Adapté de [18]. **B.** Détection automatique de la pénétration de la membrane plasmique par mesure de la résistance électrique. Adapté de [19]. **C.** Premier rapport sur l'ICSI robotisée. Le suivi visuel, l'immobilisation, l'aspiration et l'injection robotique des spermatozoïdes dans un ovocyte ont été démontrés. Adapté de [22]. **D.** Première grossesse clinique utilisant un système robotisé, ICSEA. Adapté de [28].

Références

- [1] « World Health Organization. "Infertility prevalence estimates: 1990–2021." (2023). »
- [2] P. Hernández-Vargas, M. Muñoz, et F. Domínguez, « Identifying biomarkers for predicting successful embryo implantation: applying single to multi-OMICs to improve reproductive outcomes », *Hum. Reprod. Update*, vol. 26, n° 2, p. 264-301, févr. 2020, doi: 10.1093/humupd/dmz042.
- [3] F. Cirillo *et al.*, « The human factor: does the operator performing the embryo transfer significantly impact the cycle outcome? », *Hum. Reprod.*, vol. 35, n° 2, p. 275-282, févr. 2020, doi: 10.1093/humrep/dez290.
- [4] G. Palermo, « Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte », *The Lancet*, vol. 340, n° 8810, p. 17-18, juill. 1992, doi: 10.1016/0140-6736(92)92425-F.
- [5] « ESHRE. ART Fact Sheet (June 2014). European Society of Human Reproduction and Embryology, June 2014. Available online: <https://www.eshre.eu/~media/sitecore-files/Annual-meeting/Munich/ARTfactsheet-201120062014.pdf>. »
- [6] T. M. Aktan, M. Montag, S. Duman, H. Gorkemli, K. Rink, et T. Yurdakul, « Use of a laser to detect viable but immotile spermatozoa », *Andrologia*, vol. 36, n° 6, p. 366-369, déc. 2004, doi: 10.1111/j.1439-0272.2004.00636.x.
- [7] T. Ebner, M. Moser, C. Yaman, M. Sommergruber, et G. Tews, « Successful birth after laser assisted immobilization of spermatozoa before intracytoplasmic injection », *Fertil. Steril.*, vol. 78, n° 2, p. 417-418, août 2002, doi: 10.1016/S0015-0282(02)03208-9.
- [8] C. Dai, S. Zhuang, G. Shan, C. Ru, Z. Zhang, et Y. Sun, « Automated End-Effector Alignment in Robotic Micromanipulation », *IEEEASME Trans. Mechatron.*, vol. 27, n° 5, p. 3932-3941, oct. 2022, doi: 10.1109/TMECH.2022.3150800.
- [9] F. Sadak, M. Saadat, et A. M. Hajiyavand, « Three Dimensional Auto-Alignment of the ICSI Pipette », *IEEE Access*, vol. 7, p. 99360-99370, 2019, doi: 10.1109/ACCESS.2019.2925465.
- [10] J. Liu, C. Leung, Z. Lu, et Y. Sun, « Quantitative Analysis of Locomotive Behavior of Human Sperm Head and Tail », *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 60, n° 2, p. 390-396, févr. 2013, doi: 10.1109/TBME.2012.2227319.
- [11] C. Dai *et al.*, « Automated Non-Invasive Measurement of Single Sperm's Motility and Morphology », *IEEE Trans. Med. Imaging*, vol. 37, n° 10, p. 2257-2265, oct. 2018, doi: 10.1109/TMI.2018.2840827.
- [12] C. Dai, G. Shan, H. Liu, C. Ru, et Y. Sun, « Robotic Manipulation of Sperm as a Deformable Linear Object », *IEEE Trans. Robot.*, vol. 38, n° 5, p. 2799-2811, oct. 2022, doi: 10.1109/TRO.2022.3158200.
- [13] Z. Zhang *et al.*, « Robotic Immobilization of Motile Sperm for Clinical Intracytoplasmic Sperm Injection », *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 66, n° 2, p. 444-452, févr. 2019, doi: 10.1109/TBME.2018.2848972.
- [14] A. McDougall *et al.*, « Centrosomes and spindles in ascidian embryos and eggs », in *Methods in Cell Biology*, vol. 129, Elsevier, 2015, p. 317-339. doi: 10.1016/bs.mcb.2015.03.006.
- [15] M. Blake, J. Garrisi, G. Tomkin, et J. Cohen, « Sperm deposition site during ICSI affects fertilization and development », *Fertil. Steril.*, vol. 73, n° 1, p. 31-37, janv. 2000, doi: 10.1016/S0015-0282(99)00465-3.
- [16] C. Leung, Z. Lu, X. P. Zhang, et Y. Sun, « Three-Dimensional Rotation of Mouse Embryos », *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 59, n° 4, p. 1049-1056, avr. 2012, doi: 10.1109/TBME.2012.2182995.
- [17] Q. Zhao, M. Sun, M. Cui, J. Yu, Y. Qin, et X. Zhao, « Robotic Cell Rotation Based on the Minimum Rotation Force », *IEEE Trans. Autom. Sci. Eng.*, vol. 12, n° 4, p. 1504-1515, oct. 2015, doi: 10.1109/TASE.2014.2360220.
- [18] Z. Wang, Y. Hu, J. Wei, et W. T. Latt, « Visual Servoed Robotic Mouse Oocyte Rotation », *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 67, n° 8, p. 2389-2396, août 2020, doi: 10.1109/TBME.2019.2961702.
- [19] A. Mor *et al.*, « A step towards the automation of intracytoplasmic sperm injection: real time confirmation of mouse and human oocyte penetration and viability by electrical resistance

- measurement », *Fertil. Steril.*, vol. 113, n° 1, p. 234-236, janv. 2020, doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.09.023.
- [20] F. Sadak, M. Saadat, et A. Hajiyavand, « Vision-Based Sensor for Three-Dimensional Vibrational Motion Detection in Biological Cell Injection », *Sensors*, vol. 19, n° 23, p. 5074, nov. 2019, doi: 10.3390/s19235074.
- [21] Yu Xie, Dong Sun, Chong Liu, S. H. Cheng, et Y. H. Liu, « A force control based cell injection approach in a bio-robotics system », in *2009 IEEE International Conference on Robotics and Automation*, Kobe: IEEE, mai 2009, p. 3443-3448. doi: 10.1109/ROBOT.2009.5152519.
- [22] Zhe Lu, Xuping Zhang, C. Leung, N. Esfandiari, R. F. Casper, et Yu Sun, « Robotic ICSI (Intracytoplasmic Sperm Injection) », *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 58, n° 7, p. 2102-2108, juill. 2011, doi: 10.1109/TBME.2011.2146781.
- [23] N. Yoshida et A. C. Perry, « Piezo-actuated mouse intracytoplasmic sperm injection (ICSI) », *Nat. Protoc.*, vol. 2, n° 2, p. 296-304, févr. 2007, doi: 10.1038/nprot.2007.7.
- [24] K. Yanagida, H. Katayose, H. Yazawa, Y. Kimura, K. Konnai, et A. Sato, « The usefulness of a piezo-micromanipulator in intracytoplasmic sperm injection in humans », *Hum. Reprod.*, vol. 14, n° 2, p. 448-453, févr. 1999, doi: 10.1093/humrep/14.2.448.
- [25] S. Takeuchi, H. Minoura, T. Shibahara, X. Shen, N. Futamura, et N. Toyoda, « Comparison of Piezo-Assisted Micromanipulation with Conventional Micromanipulation for Intracytoplasmic Sperm Injection into Human Oocytes », *Gynecol. Obstet. Invest.*, vol. 52, n° 3, p. 158-162, 2001, doi: 10.1159/000052965.
- [26] C. Dai *et al.*, « Design and Control of a Piezo Drill for Robotic Piezo-Driven Cell Penetration », *IEEE Robot. Autom. Lett.*, vol. 5, n° 2, p. 339-345, avr. 2020, doi: 10.1109/LRA.2019.2958734.
- [27] N. Costa-Borges *et al.*, « First Clinical Pregnancies with an ICSI Robot », *SSRN Electron. J.*, 2022, doi: 10.2139/ssrn.4207908.
- [28] N. Costa-Borges *et al.*, « First babies conceived with Automated Intracytoplasmic Sperm Injection », *Reprod. Biomed. Online*, vol. 47, n° 3, p. 103237, sept. 2023, doi: 10.1016/j.rbmo.2023.05.009.
- [29] S. Raty *et al.*, « Embryonic development in the mouse is enhanced via microchannel culture », *Lab. Chip*, vol. 4, n° 3, p. 186, 2004, doi: 10.1039/b316437c.
- [30] Y. S. Heo, L. M. Cabrera, C. L. Bormann, C. T. Shah, S. Takayama, et G. D. Smith, « Dynamic microfunnel culture enhances mouse embryo development and pregnancy rates », *Hum. Reprod.*, vol. 25, n° 3, p. 613-622, mars 2010, doi: 10.1093/humrep/dep449.
- [31] T. C. Esteves, F. Van Rossem, V. Nordhoff, S. Schlatt, M. Boiani, et S. Le Gac, « A microfluidic system supports single mouse embryo culture leading to full-term development », *RSC Adv.*, vol. 3, n° 48, p. 26451, 2013, doi: 10.1039/c3ra44453h.
- [32] D. C. Kieslinger, Z. Hao, C. G. Vergouw, E. H. Kosteljik, C. B. Lambalk, et S. Le Gac, « In vitro development of donated frozen-thawed human embryos in a prototype static microfluidic device: a randomized controlled trial », *Fertil. Steril.*, vol. 103, n° 3, p. 680-686.e2, mars 2015, doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.12.089.
- [33] T. G. Schuster, B. Cho, L. M. Keller, S. Takayama, et G. D. Smith, « Isolation of motile spermatozoa from semen samples using microfluidics », *Reprod. Biomed. Online*, vol. 7, n° 1, p. 75-81, janv. 2003, doi: 10.1016/S1472-6483(10)61732-4.
- [34] M. Zaferani, S. H. Cheong, et A. Abbaspourrad, « Rheotaxis-based separation of sperm with progressive motility using a microfluidic corral system », *Proc. Natl. Acad. Sci.*, vol. 115, n° 33, p. 8272-8277, août 2018, doi: 10.1073/pnas.1800819115.
- [35] T. Chinnasamy *et al.*, « Guidance and Self-Sorting of Active Swimmers: 3D Periodic Arrays Increase Persistence Length of Human Sperm Selecting for the Fittest », *Adv. Sci.*, vol. 5, n° 2, p. 1700531, févr. 2018, doi: 10.1002/adv.201700531.
- [36] L. Weng, G. Y. Lee, J. Liu, R. Kapur, T. L. Toth, et M. Toner, « On-chip oocyte denudation from cumulus-oocyte complexes for assisted reproductive therapy », *Lab. Chip*, vol. 18, n° 24, p. 3892-3902, 2018, doi: 10.1039/C8LC01075G.

- [37] T. Martín-Villalba *et al.*, « VALIDATION OF AN OOCYTE VITRIFICATION USING DAVITRI, A NOVEL AUTOMATED MICROFLUIDICS DEVICE », *Fertil. Steril.*, vol. 116, n° 3, p. e200-e201, sept. 2021, doi: 10.1016/j.fertnstert.2021.07.550.
- [38] M. Sitti *et al.*, « Biomedical Applications of Untethered Mobile Milli/Microrobots », *Proc. IEEE*, vol. 103, n° 2, p. 205-224, févr. 2015, doi: 10.1109/JPROC.2014.2385105.
- [39] B. J. Nelson, I. K. Kaliakatsos, et J. J. Abbott, « Microrobots for Minimally Invasive Medicine », *Annu. Rev. Biomed. Eng.*, vol. 12, n° 1, p. 55-85, juill. 2010, doi: 10.1146/annurev-bioeng-010510-103409.
- [40] E. Gerena, F. Legendre, A. Molawade, Y. Vitry, S. Régnier, et S. Haliyo, « Tele-Robotic Platform for Dexterous Optical Single-Cell Manipulation », *Micromachines*, vol. 10, n° 10, p. 677, oct. 2019, doi: 10.3390/mi10100677.
- [41] E. Diller, J. Giltinan, G. Z. Lum, Z. Ye, et M. Sitti, « Six-degree-of-freedom magnetic actuation for wireless microrobotics », *Int. J. Robot. Res.*, vol. 35, n° 1-3, p. 114-128, janv. 2016, doi: 10.1177/0278364915583539.
- [42] M. P. Kummer, J. J. Abbott, B. E. Kratochvil, R. Borer, A. Sengul, et B. J. Nelson, « OctoMag: An Electromagnetic System for 5-DOF Wireless Micromanipulation », *IEEE Trans. Robot.*, vol. 26, n° 6, p. 1006-1017, déc. 2010, doi: 10.1109/TRO.2010.2073030.
- [43] R. Nauber, S. R. Goudu, M. Goeckenjan, M. Bornhäuser, C. Ribeiro, et M. Medina-Sánchez, « Medical microrobots in reproductive medicine from the bench to the clinic », *Nat. Commun.*, vol. 14, n° 1, p. 728, févr. 2023, doi: 10.1038/s41467-023-36215-7.
- [44] D. Ahmed, T. Baasch, B. Jang, S. Pane, J. Dual, et B. J. Nelson, « Artificial Swimmers Propelled by Acoustically Activated Flagella », *Nano Lett.*, vol. 16, n° 8, p. 4968-4974, août 2016, doi: 10.1021/acs.nanolett.6b01601.
- [45] M. Kirschbaum *et al.*, « Highly controlled electrofusion of individually selected cells in dielectrophoretic field cages », *Lab Chip*, vol. 12, n° 3, p. 443-450, 2012, doi: 10.1039/C1LC20818G.