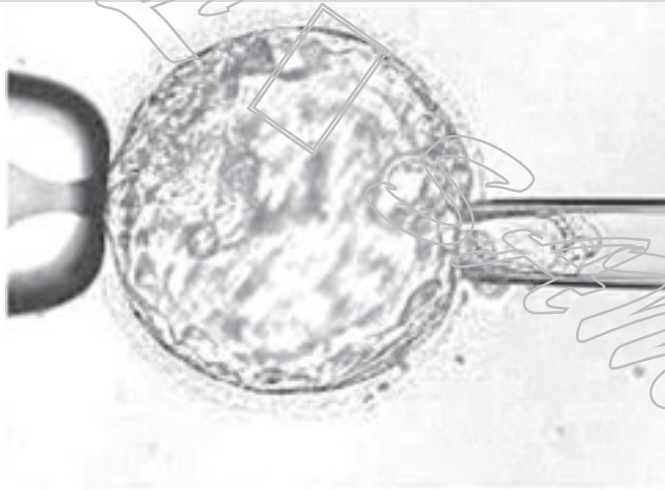


## *Anomalies génétiques et intérêt du PGT-a*



Marine Poulain

Unité de Biologie de la Reproduction

Hôpital Foch, Suresnes

**Maladie génique**

**translocation parent**

Seul autorisé en France

soumis à

autorisation/agrément

ABM

PGD → PGT-M et PGT-SR

**Prédisposition**

développer certains cancers



**Incompatibilité HLA**

**Polyploidy**

« King »

éviter les écueils en

liv

- diminuer le risque de  
FCS et anomalies  
foetales

PGS → PGT-A

## Historiquement:

→ Couples à risque de transmettre une maladie d'une particulière gravité et incurable

PGD devient:

**PGT-M** pour PGT for monogenic/single gene disorders et

**PGT-SR** pour PGT for chromosome structural rearrangements

- 1991: première naissance mondiale après PGD (Handyside *et al*)
- 2000: première naissance après PGD en France
- 2000: première naissance mondiale d'un bébé du « double espoir »
- 2011: première naissance en France d'un bébé du « double espoir »

→ Augmenter les chances de succès en fécondation *in vitro*

PGS devient **PGT-A** pour PGT for aneuploidies

# PGT-a: Comment tester les embryons ?

## PGT-a conventionnel



Biopsie **J3/J4**  
1 à 2 cellules



Biopsie **J5/J6**:  
5-10 cellules

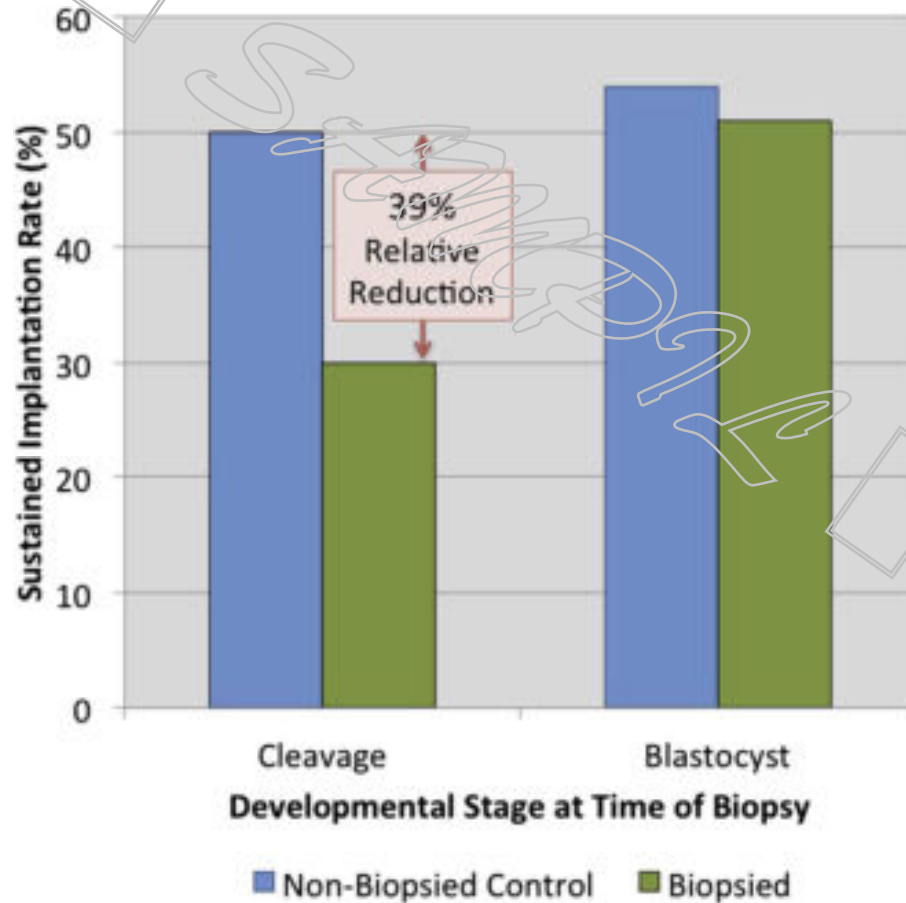
- Nécessite biopsie embryonnaire
- Résultat informatif dans 99% des cas
- Hautement représentatif du statut embryonnaire (controverse lors de la détection mosaïcisme)

## Méthodes non invasives

- ✓ **Cellules cumulus** (Fragouli et al 2012)
- ✓ **Morphocinétique** (Basile et al, 2014)
- ✓ **Blastocèle** (Gianaroli et al, 2014)
- ✓ **Cell-free DNA in SBM** (Rubio et al, 2019)

- Non invasif
- Pas besoin de maîtrise de la biopsie ou de laser
- Meilleur modèle économique
- Réelle prédiction de l'aneuploïdie ?

## • Jour de réalisation de la biopsie



### Biopsie au stade blastocyste:

- impact < sur l'embryon
- nombre > de cellules pour l'analyse
- mais nécessite la congélation des embryons

Scott et al, 2013

→ Biopsie au stade blastocyste à privilégier

- Nombre de cellules prélevées

**Table: clinical outcomes**

	<10 cells (n=174)	≥10 cells (n=86)	P-value
Biochemical pregnancy (positive pregnancy test)	70 (53.8%)	39 (61.9%)	0.353
Clinical pregnancy	58 (44.6%)	32 (50.8%)	0.443
Implantation	50.0%	45.0%	0.433
<b>First trimester miscarriage</b>	<b>6 (10.3%)</b>	<b>11 (34.4%)</b>	<b>0.03*</b>

**\*Odds ratio: 3.73**

**95% CI: 1.14-12.21**

Dr Jorge Ten courtesy

*PGT-A*

*Pourquoi tester les embryons ?*



## Résultats de la FIV

Données chez les patientes infertiles

Taux d'accouchement/transfert (données ABM 2015):

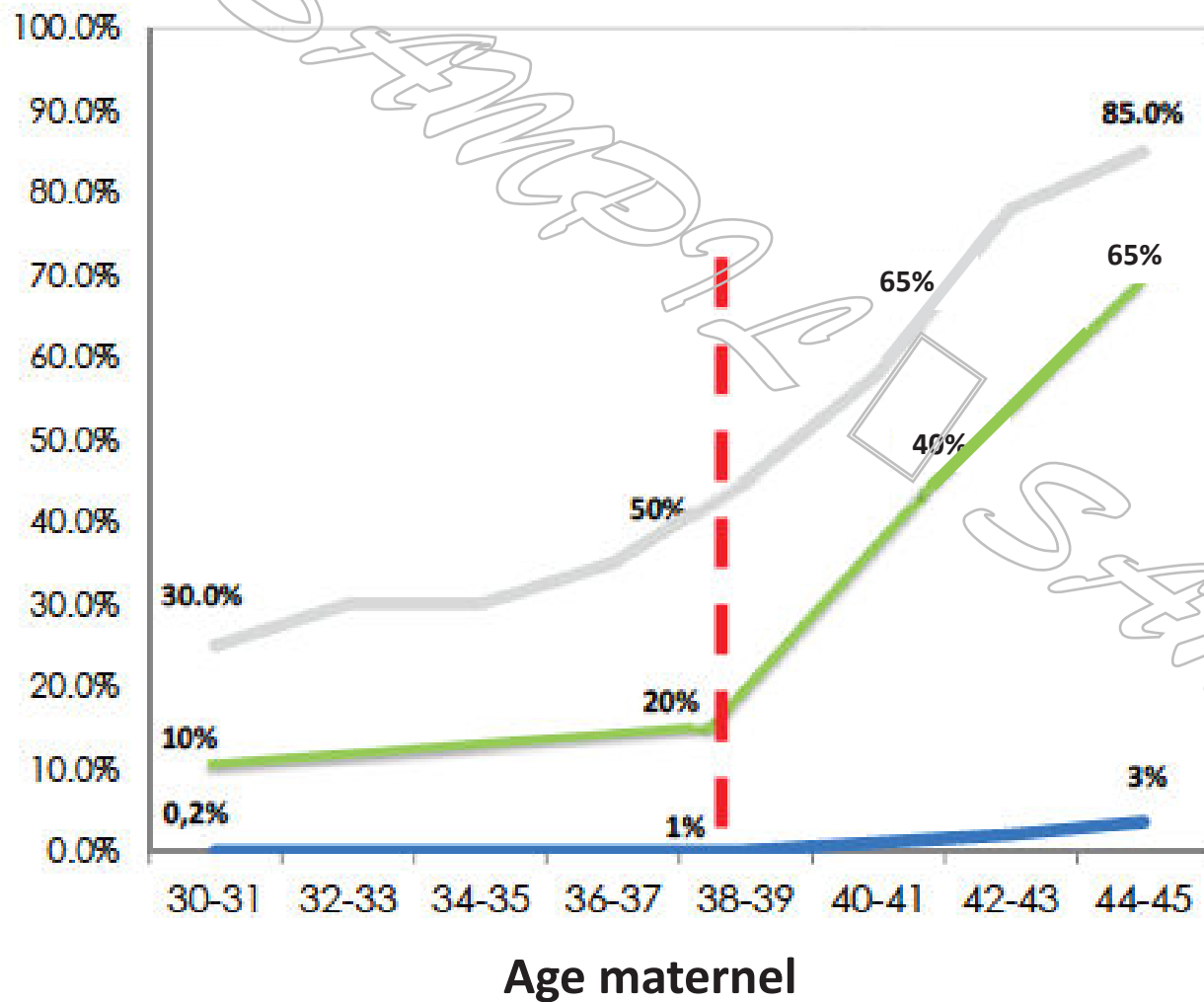
- En cycle de transfert frais: 20,4%
- En cycle de transfert d'embryon congelé: 16,4%

	Taux d'obtention d'une grossesse/ovo MII
Ovocyte frais	3,5%
Ovocyte congelé	<2,5%
Ovocyte de MIV	< 1,5%

→ 28 ovocytes en moyenne pour assurer 1 accouchement



## Impact des aneuploïdies



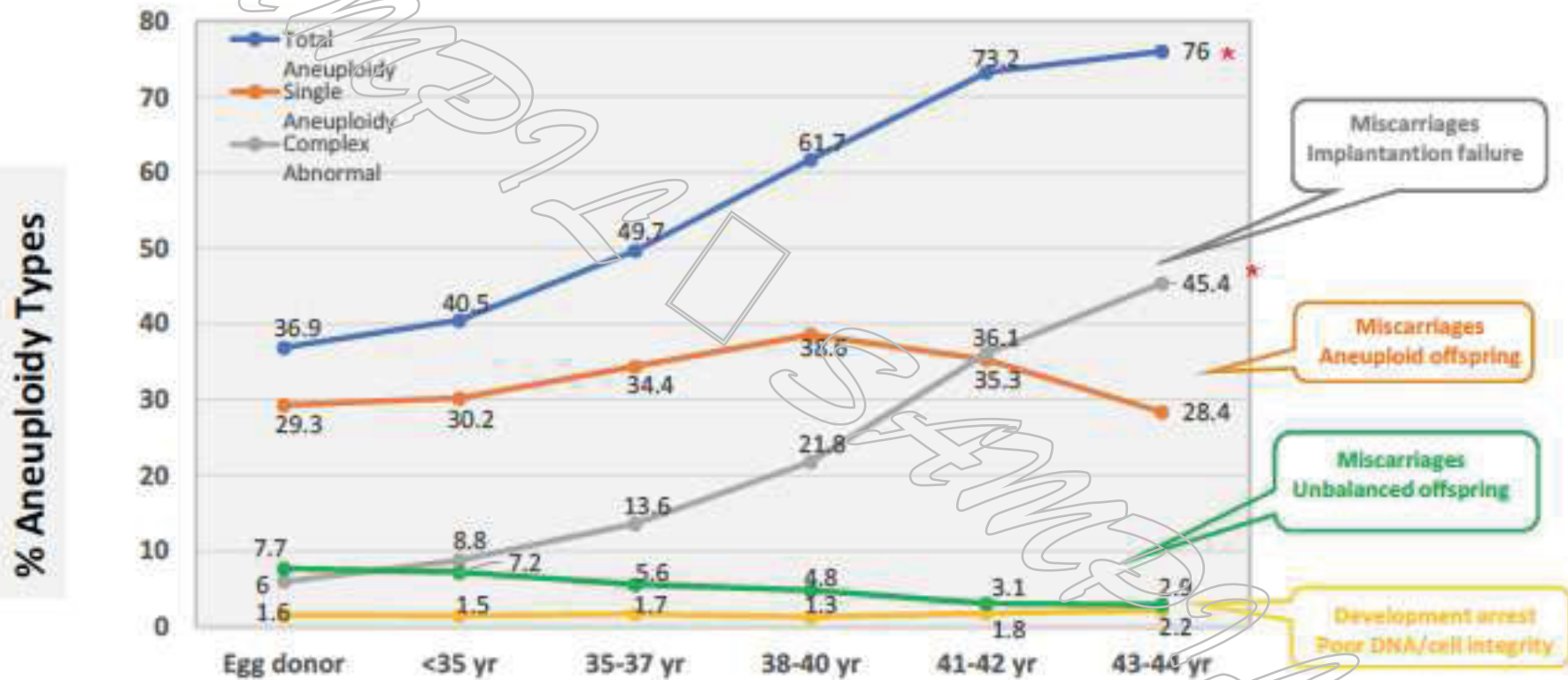
Prévalence des aneuploïdies dans le blastocyste humain *in vitro* de 30 à 85% (Franasiak et al, FS, 2014)

Risque de FCS de 10 à 65% (Heffner, NEJM, 2004)

Risque d'aneuploïdie fœtale en DPN de 0,2 à 3% (Hassold and Hunt, Nat Rev genet, 2001)

# Incidence des aneuploïdies en FIV

X NGS results in trophectoderm results according to female age (>130.000 biopsies)



\* ANOVA  $p < 0.05$

Rubio et al

## Incidence des aneuploïdies en FIV

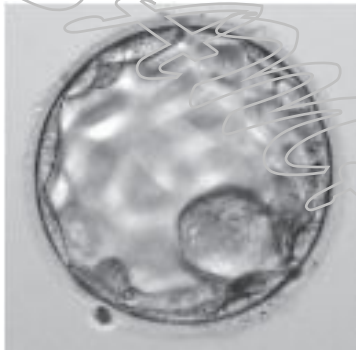
Egg Donor	<35	35-37	38-40	41-42	>42
1-3 embryos	59	56	47	36	23
4-6 embryos	62	55	48	36	24
7-10 embryos	64	57	49	37	23
>10 embryos	66	58	50	38	26
Total	64	57	49	37	24

% cycles avec au moins 1 embryon euploïde

CooperGenomics

# Aneuploïdie et morphologie

956 blastocystes, CCS, âge moyen 37,8 ans



Capalbo et al, HR 2014

%  
euploïdie

Excellent  
56,4%

Bon  
39,1%

Moyen  
42,9%

Bas grade  
25,5%

CPR si  
euploïde

49,1%

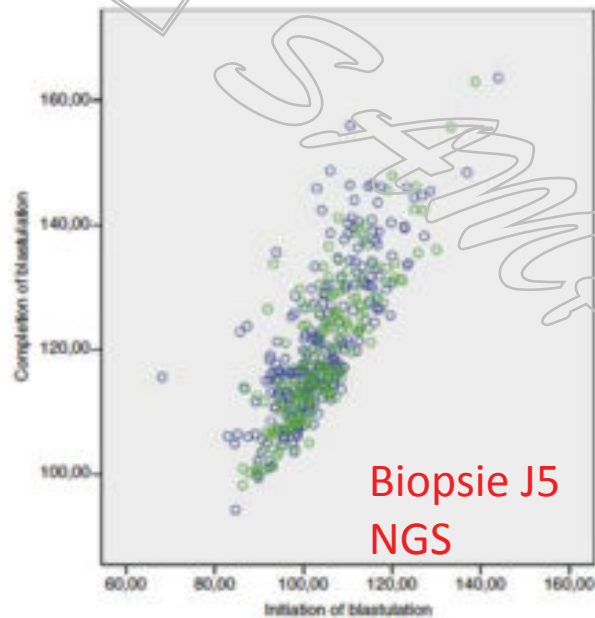
59,4%

43,3%

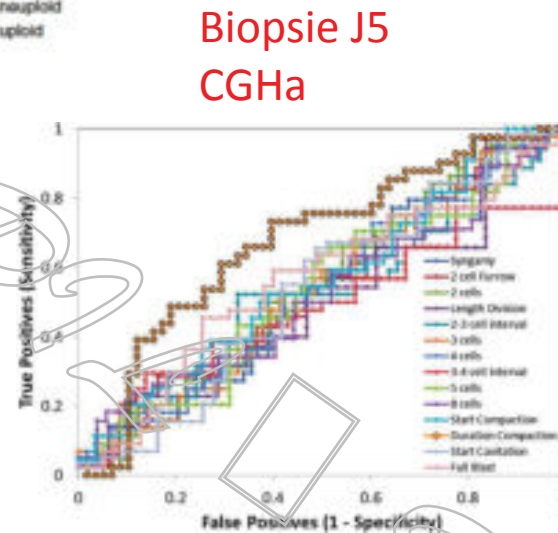
53,8%

- Mauvaise prédiction du taux d'aneuploïdie en fonction de la morphologie du blastocyste ou du jour de développement
- Si euploïde, taux d'implantation identiques quelle que soit la morphologie

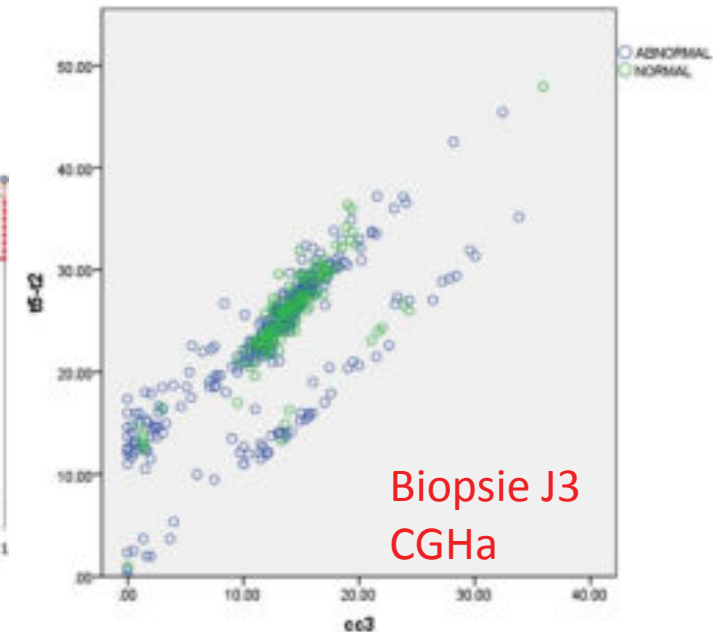
# Aneuploïdie et morphocinétique



Rienzi et al, RBMonline 2015



Kramer et al, J Assist Reprod Genet  
2014

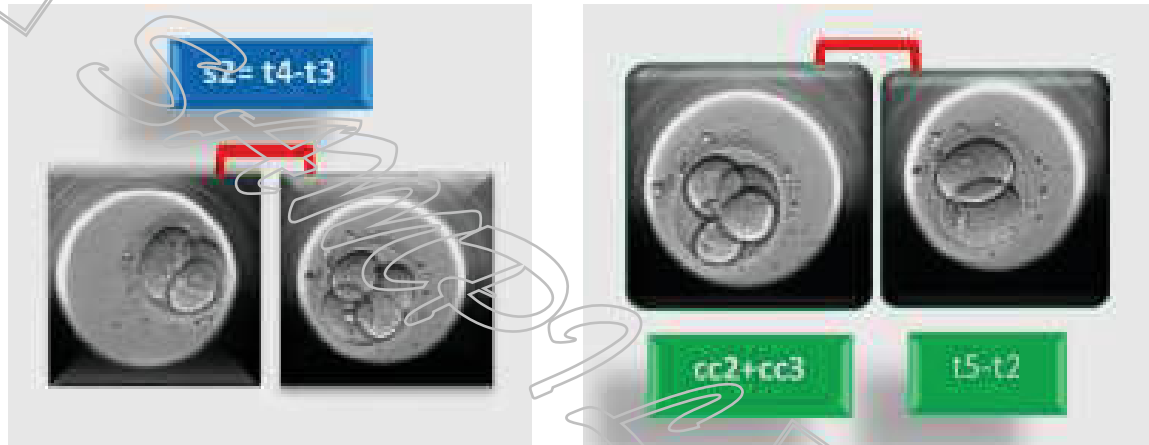


Basile et al, FS 2014

- Time lapse : prédiction de la blastulation mais pas du taux d'aneuploïdie
- Conditions / techniques différentes selon les études

## Type of chromosome abnormality affects embryo morphology dynamics

Nogales et al, FS, 2017



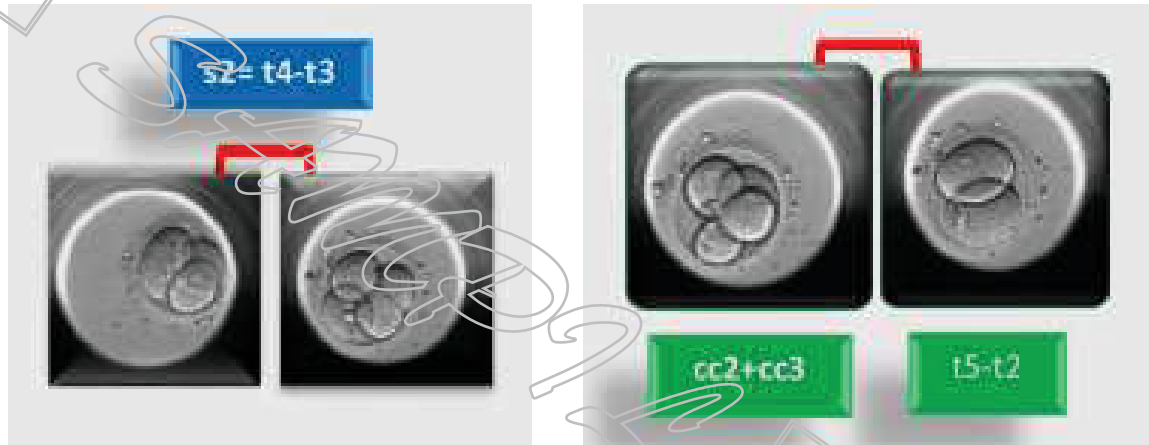
406 blastocystes  
pour PGT-A

- Timing plus courts pour les embryons chaotiques / arrêt précoce développement
- Paramètres morphocinétiques identiques entre embryons euploïdes et trisomiques (tendance temps plus long)



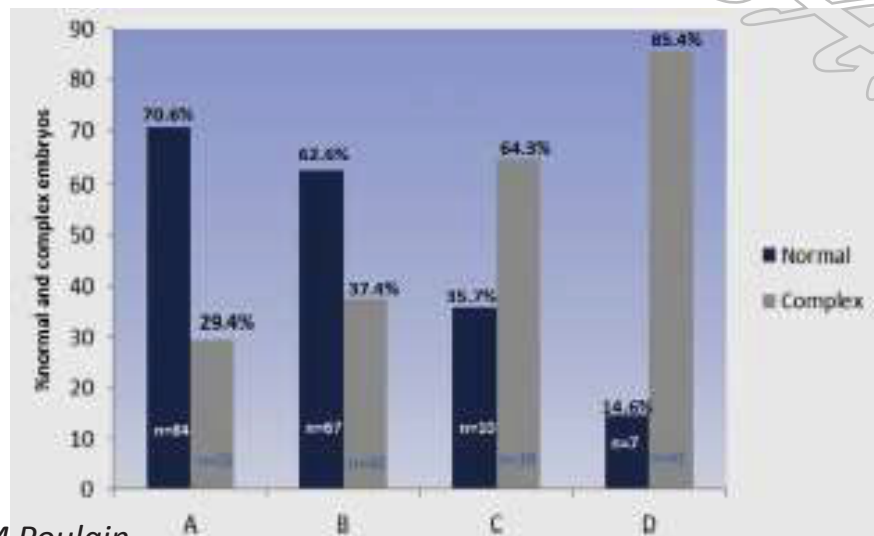
## Type of chromosome abnormality affects embryo morphology dynamics

Nogales et al, FS, 2017



406 blastocysts  
pour PGT-A

- Timing plus courts pour les embryons chaotiques / arrêt précoce développement
- Paramètres morphocinétiques identiques entre embryons euploïdes et trisomiques (tendance temps plus long)



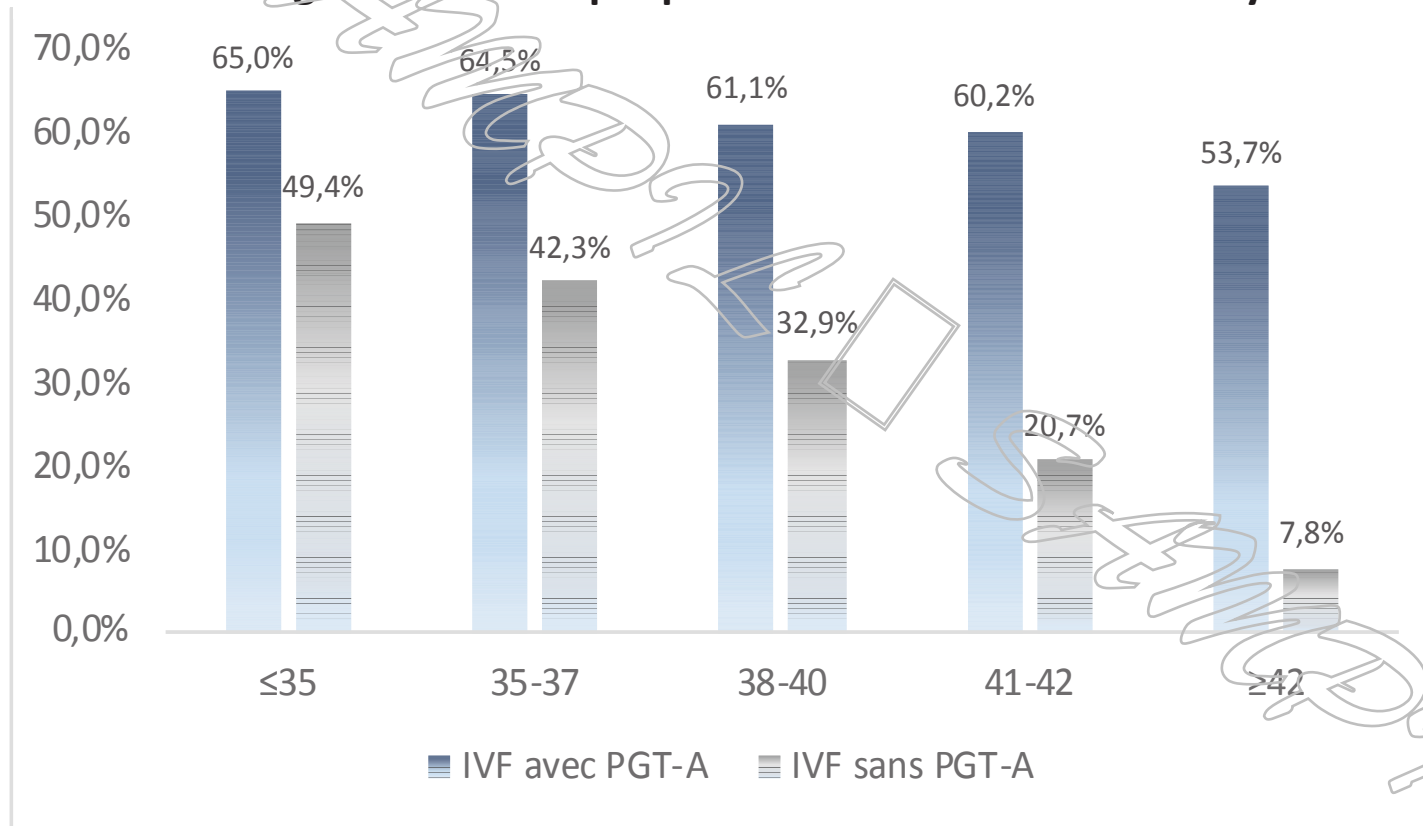
→ Algorithme de prédiction des aneuploïdies complexes mais pas de l'euploïdie



***PGT-A***

***Les résultats***

## Taux de grossesse clinique par transfert au stade blastocyste



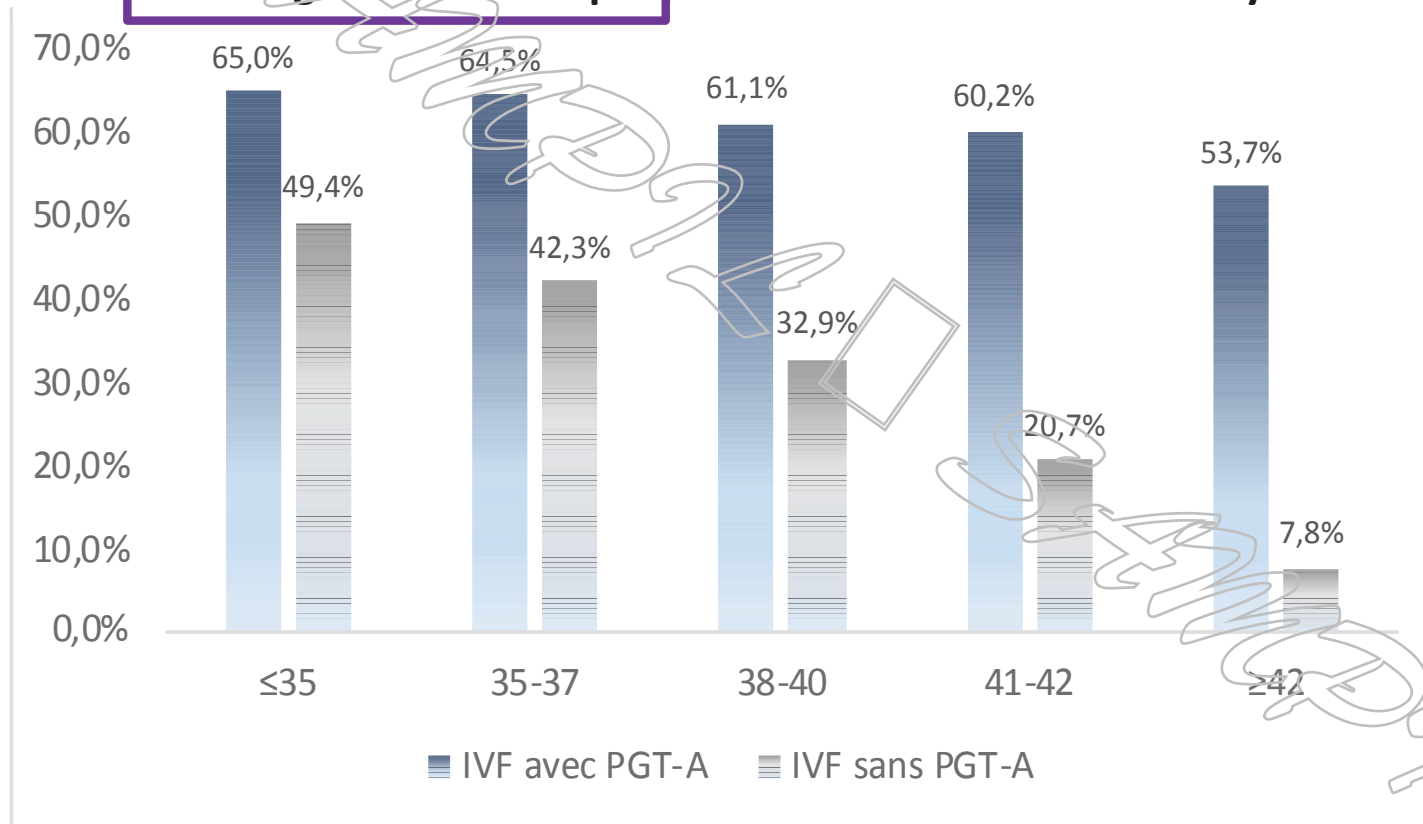
International IGENOMIX data 2016 based on SART data 2015

## Définition du taux d'implantation

Taux de grossesse clinique, taux de FCS,...

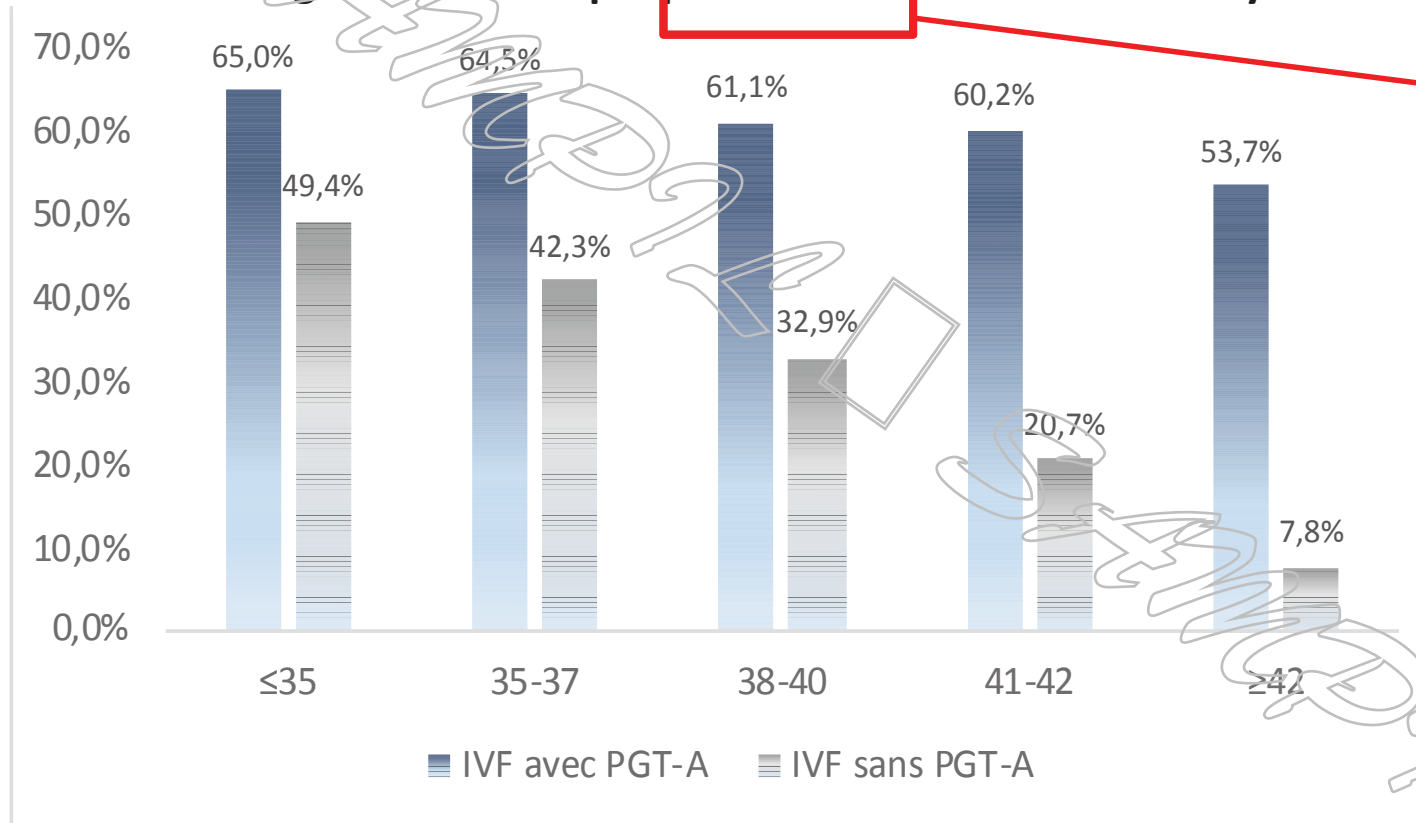
→ Rarement taux de naissances vivantes

### Taux de grossesse clinique par transfert au stade blastocyste



International IGENOMIX data 2016 based on SART data 2015

## Taux de grossesse clinique par transfert au stade blastocyste



Par transfert et non par cycle =

- Absence des cycles sans ovocyte ou embryon
- Absence des cycles sans embryon diagnostiqué euploïde

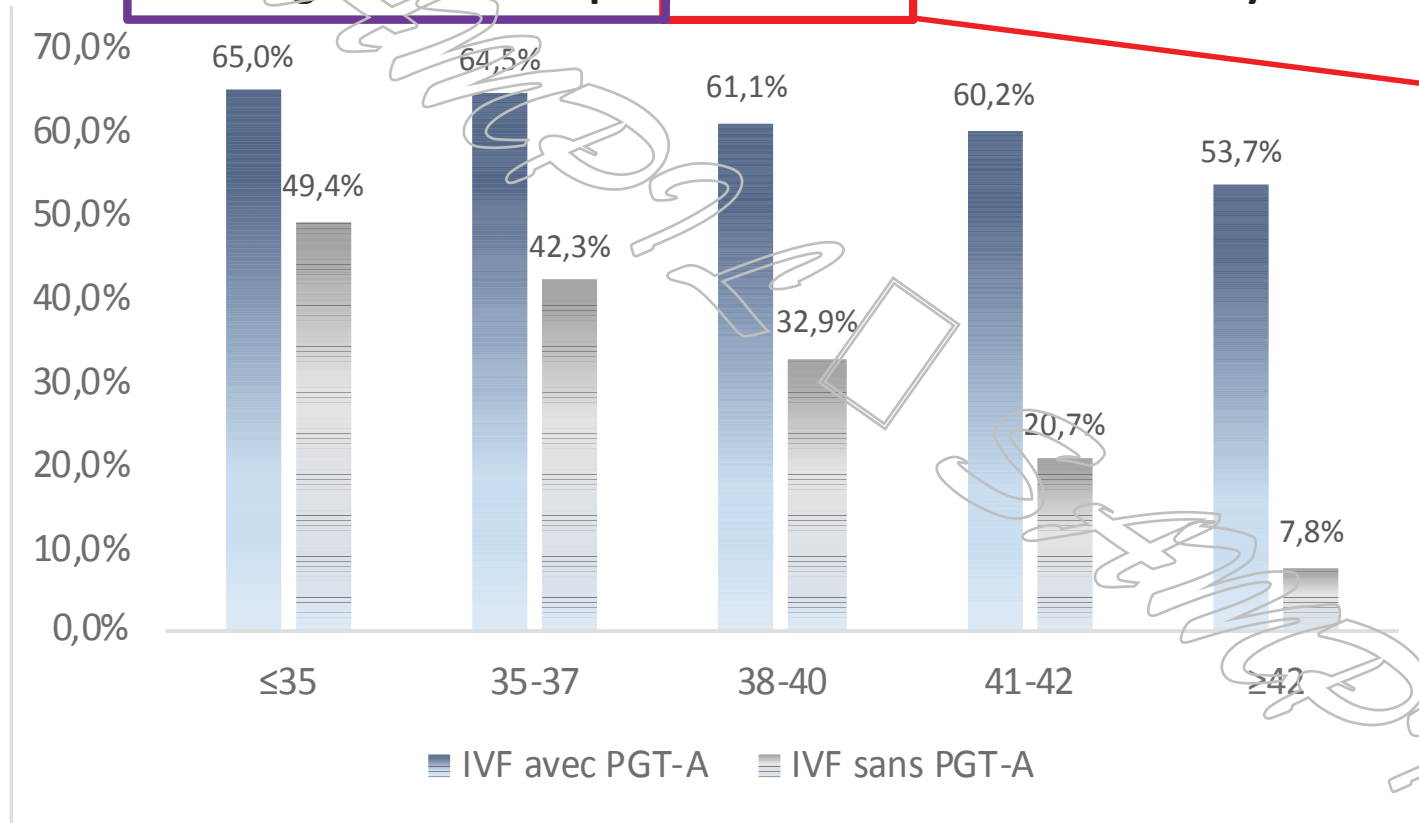
International IGENOMIX data 2016 based on SART data 2015

## Définition du taux d'implantation

Taux de grossesse clinique, taux de FCS,...

→ Rarement taux de naissances vivantes

### Taux de grossesse clinique par transfert au stade blastocyste



Par transfert et non par cycle =

- Absence des cycles sans ovocyte ou embryon
- Absence des cycles sans embryon diagnostiqué euploïde

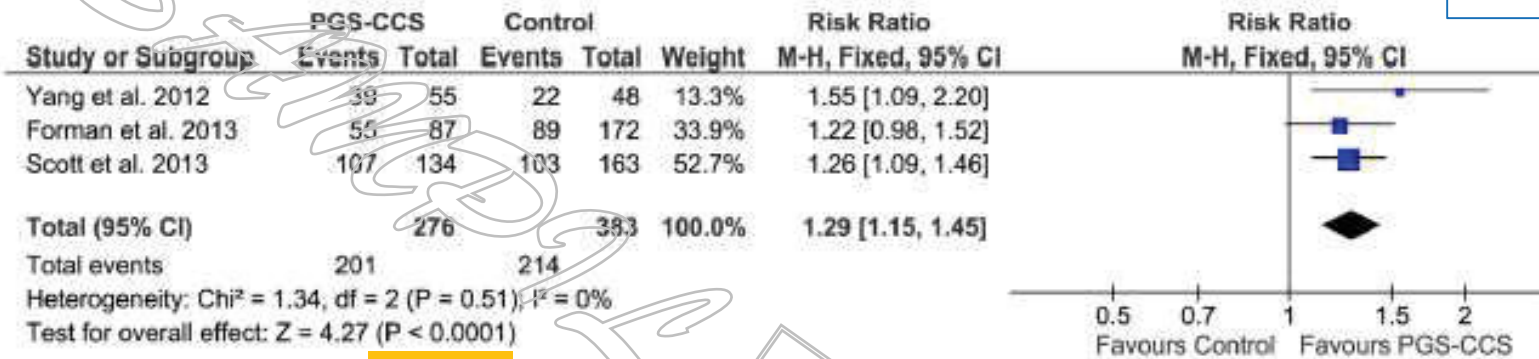
International IGENOMIX data 2016 based on SART data 2015

→ Taux de grossesses cumulées (= tous les transferts frais et congelés/cycle de ponction) certainement identique

# PGT-A et taux d'implantation

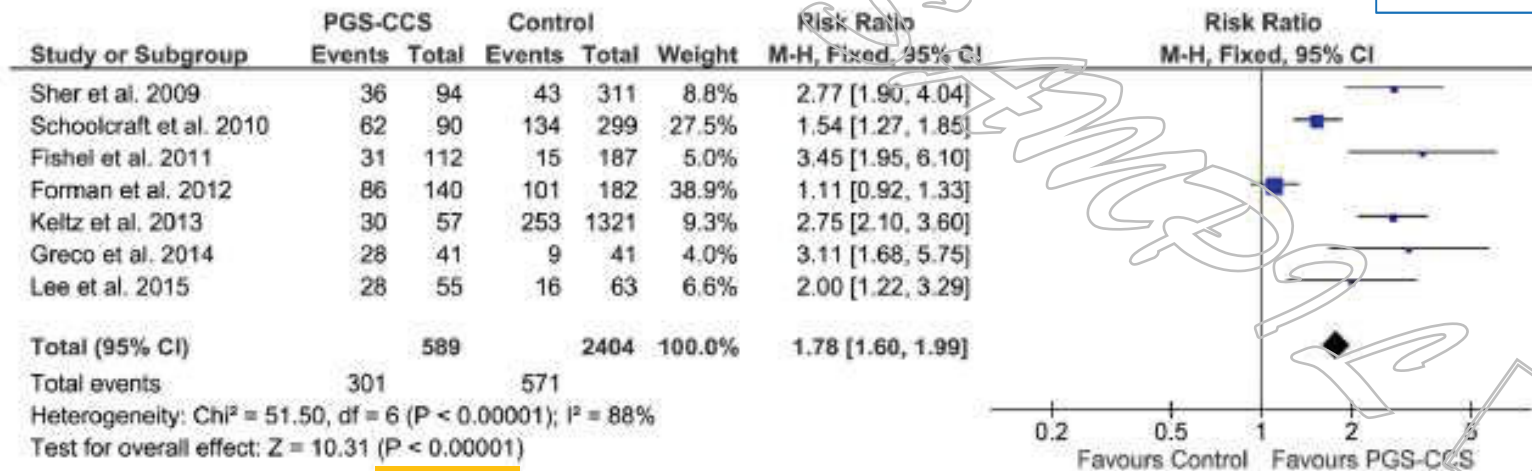
## Clinical implantation rate

RCTs



## Clinical implantation rate

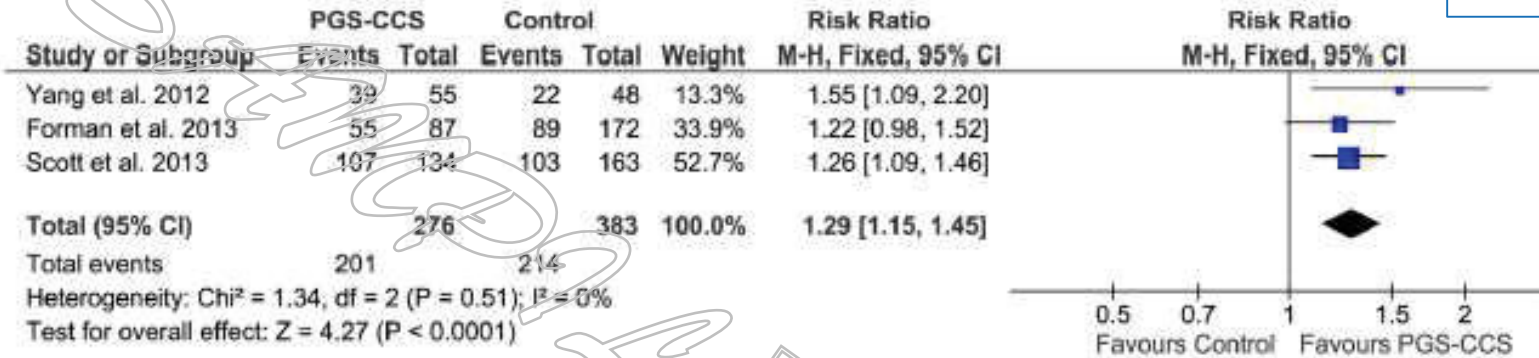
Observational



# PGT-A et taux d'implantation

## Clinical implantation rate

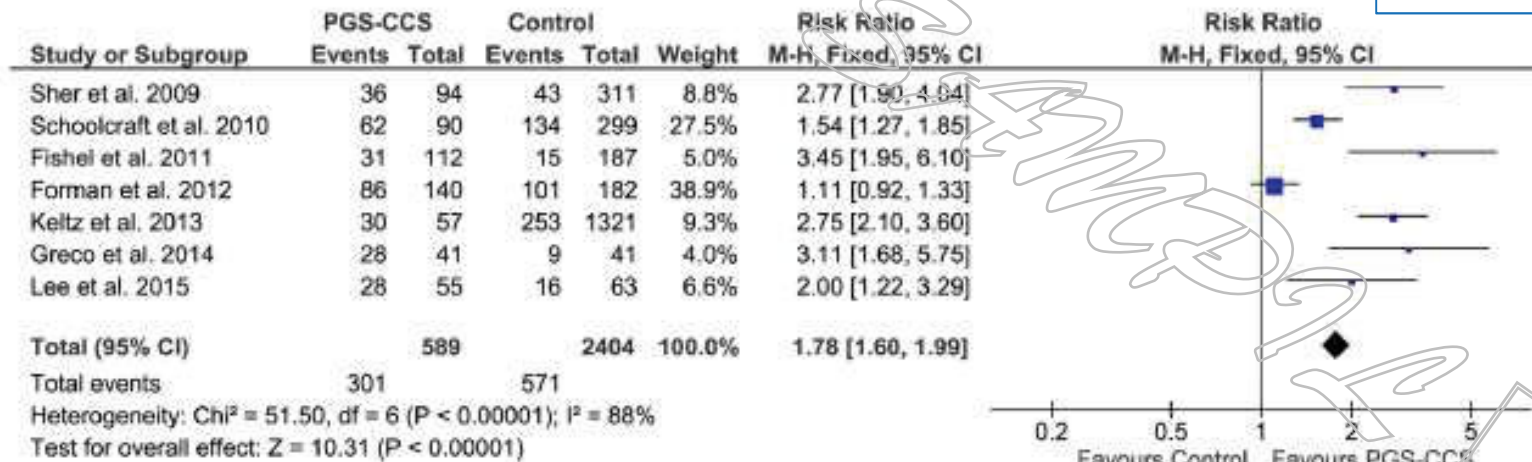
RCTs



## Amélioration du taux d'implantation

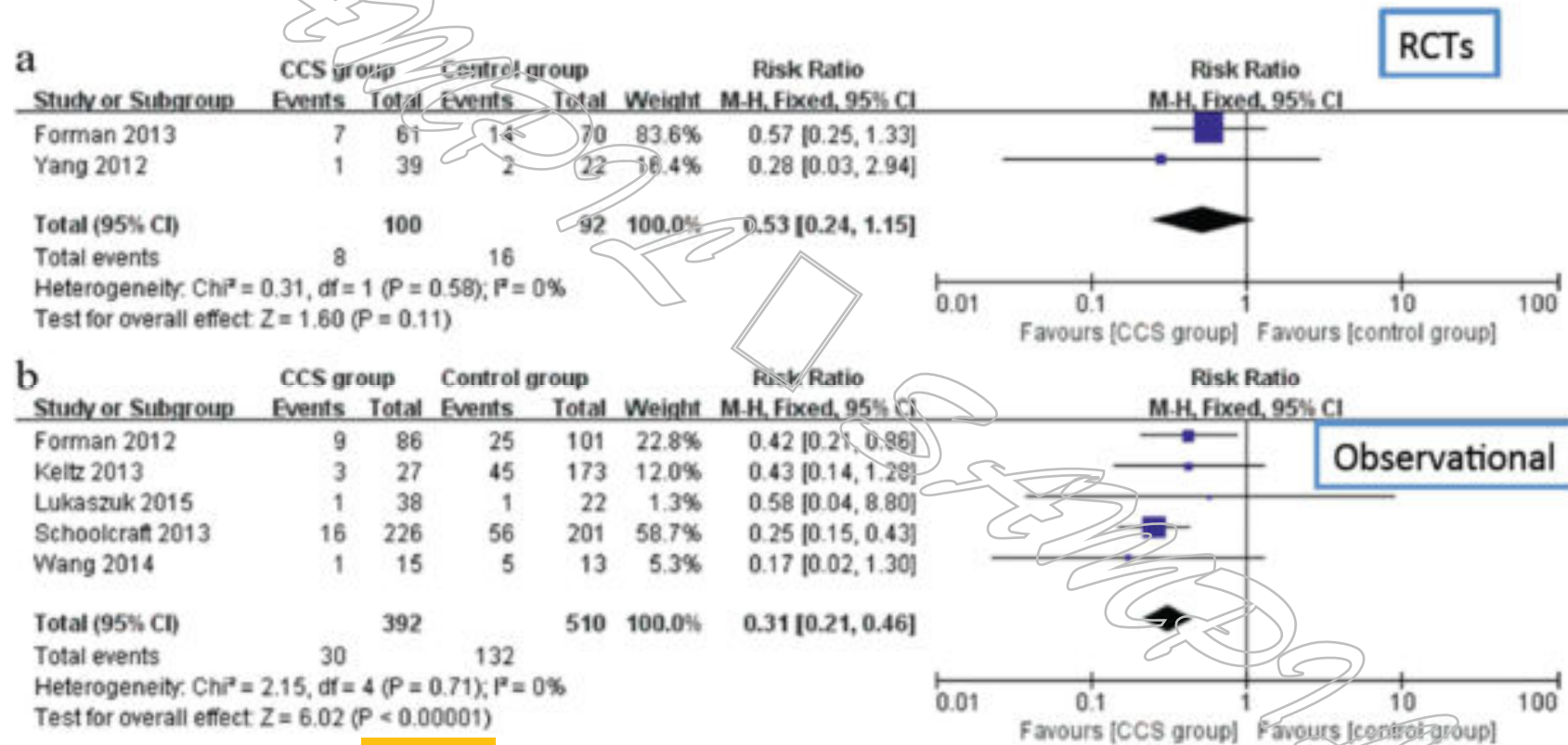
Clinical

Observational



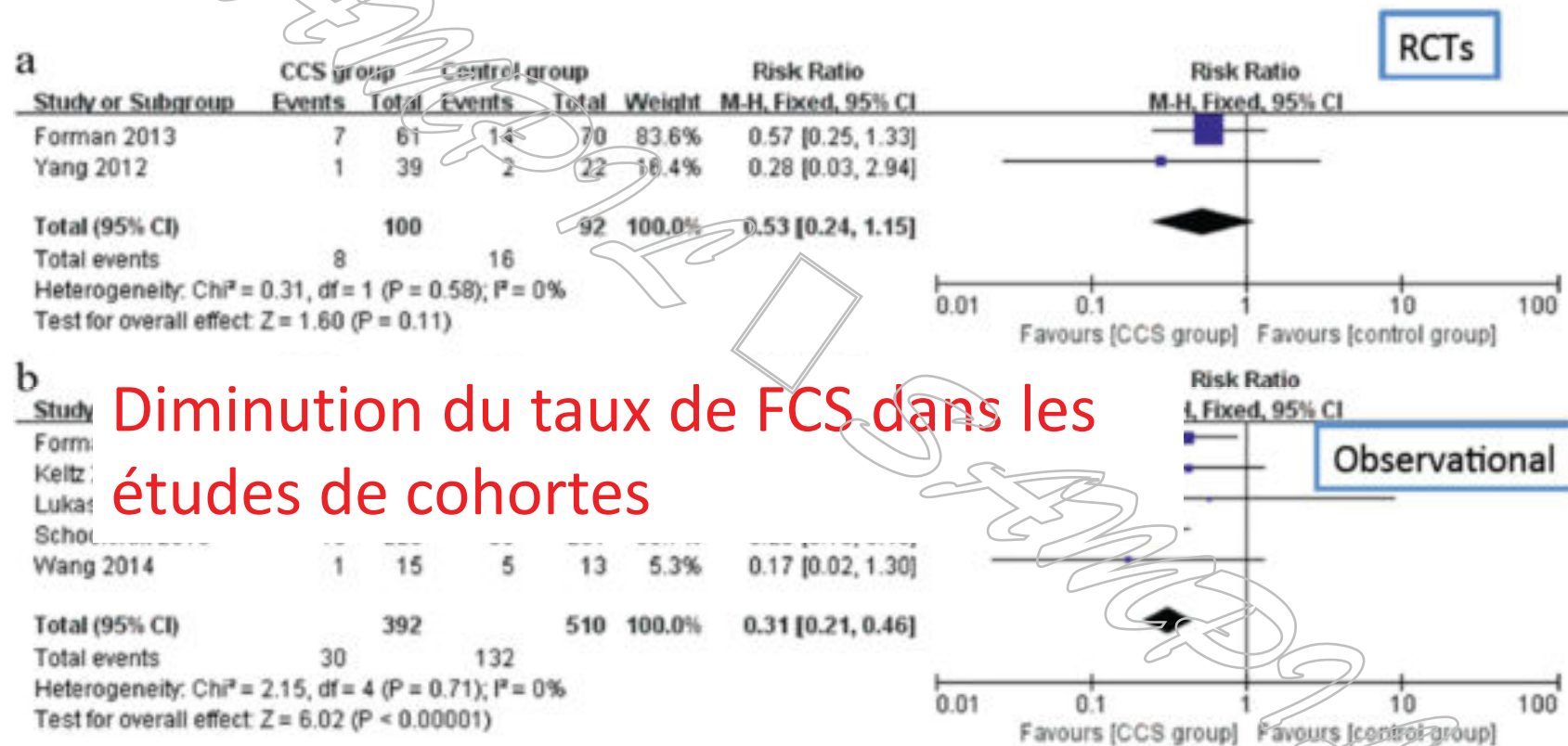


# PGT-A et FCS



Chen *et al*, PlosOne 2015

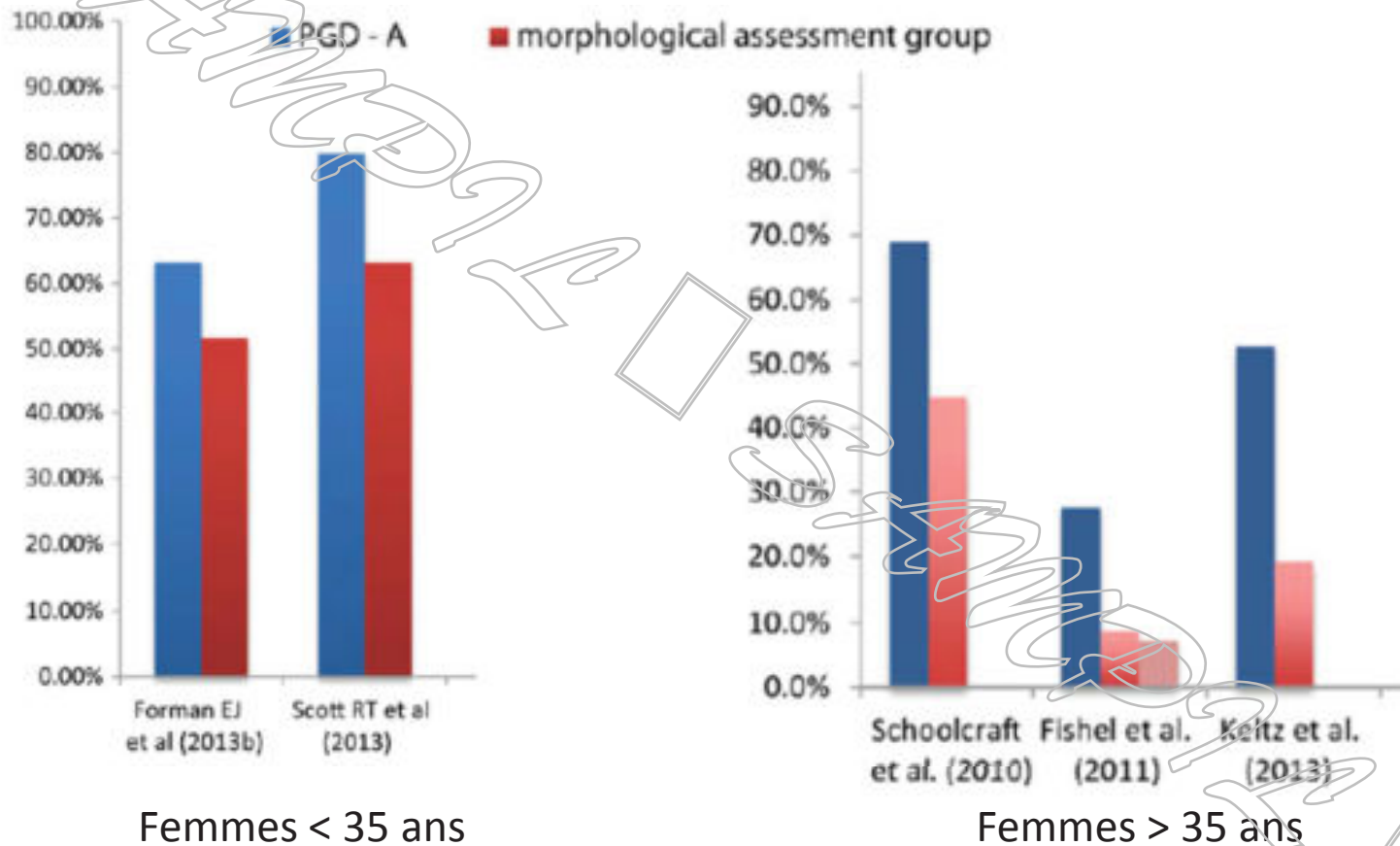
## PGT-A et FCS



Chen *et al*, PlosOne 2015

## PGT-A et politique d'eSET

PGT-a: IR supérieurs quel que soit l'âge



Femmes < 35 ans

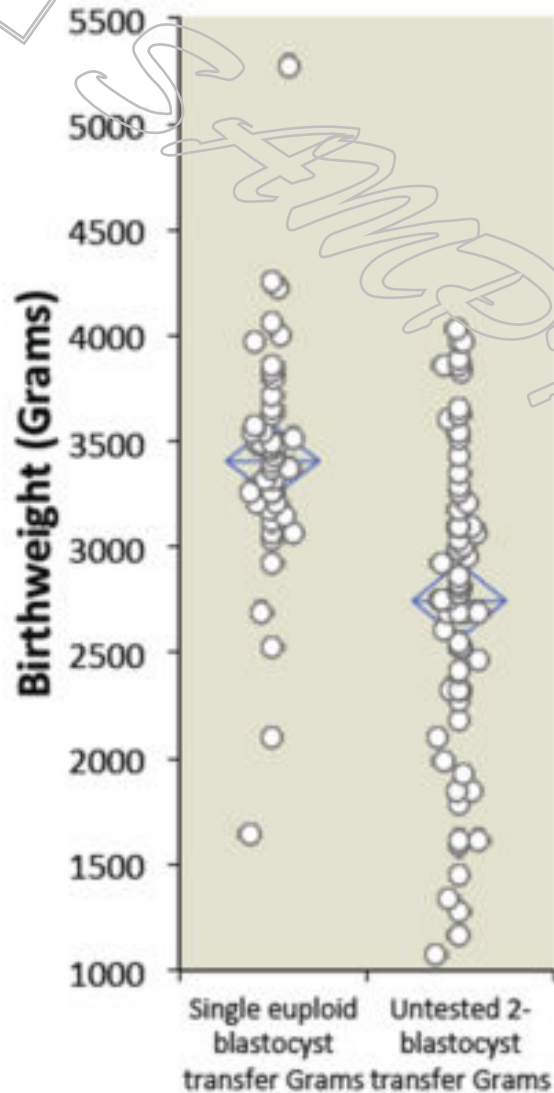
Femmes > 35 ans

Lee E *et al*, HR 2015

Sampil Juin 2019 / M Poulain

1 blastocyste screené  $\geq$  2 blastocystes non screenés (Forjman et al, HR 2015)

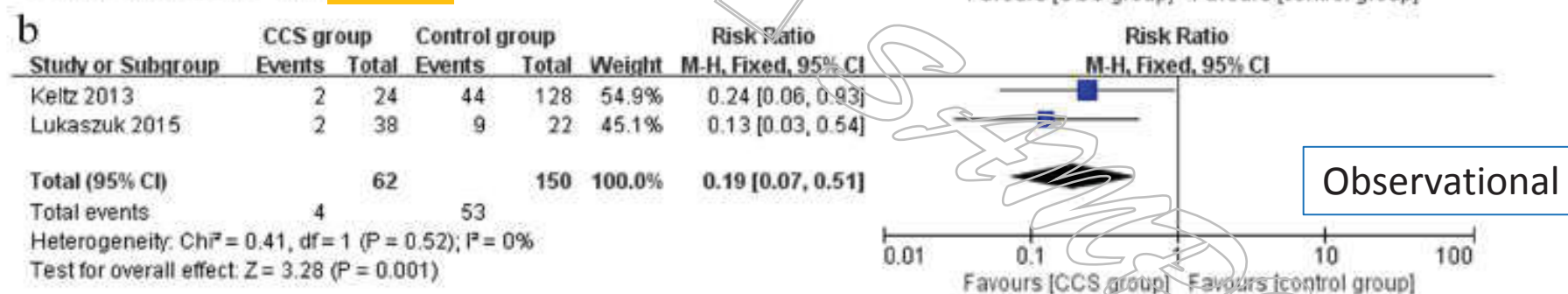
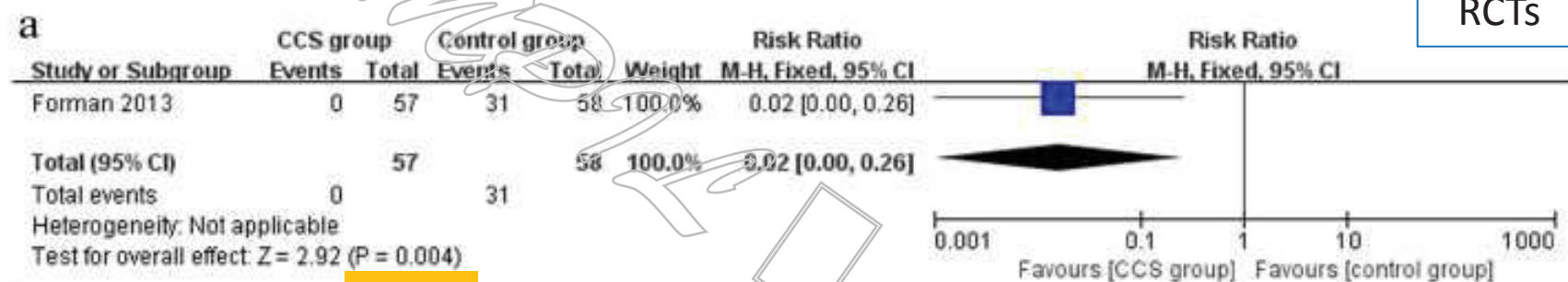
## PGT-A et données périnatales



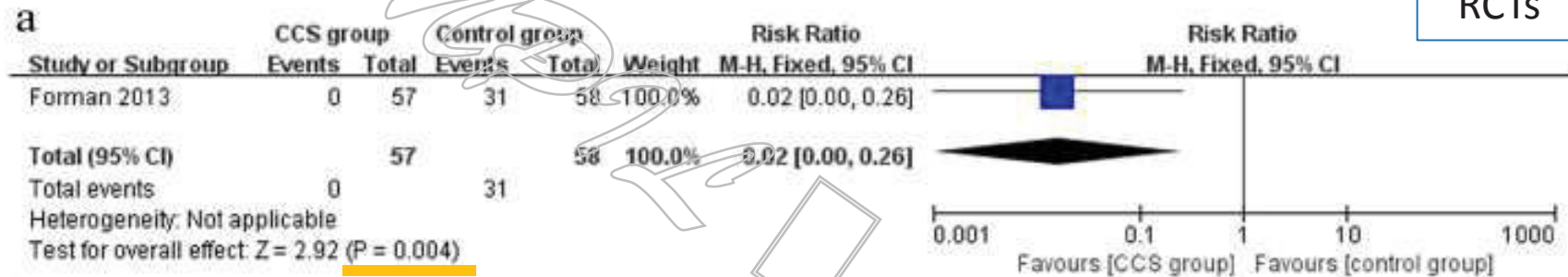
- Poids moyen à la naissance  
 $3408 \pm 562\text{g}$  vs  $2745 \pm 743\text{g}$  ( $P < 0.001$ )
- Poids de naissance  $< 2500\text{g}$   
4,4% vs 31,9% ( $P < 0.001$ )
- Poids de naissance  $< 1500\text{g}$   
0% vs 7,7% ( $P < 0.001$ )

Avantage pour le PGT-A

# PGT-A et données périnatales



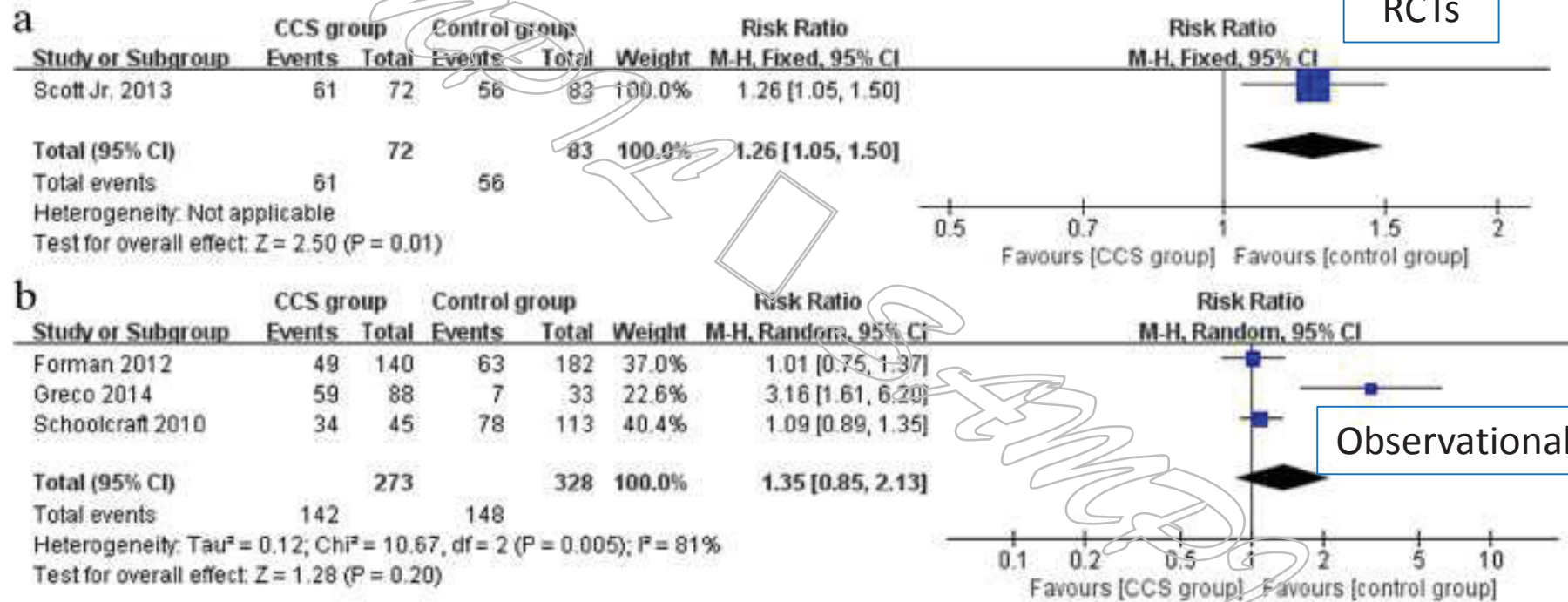
# PGT-A et données périnatales



Diminution du taux de grossesses multiples

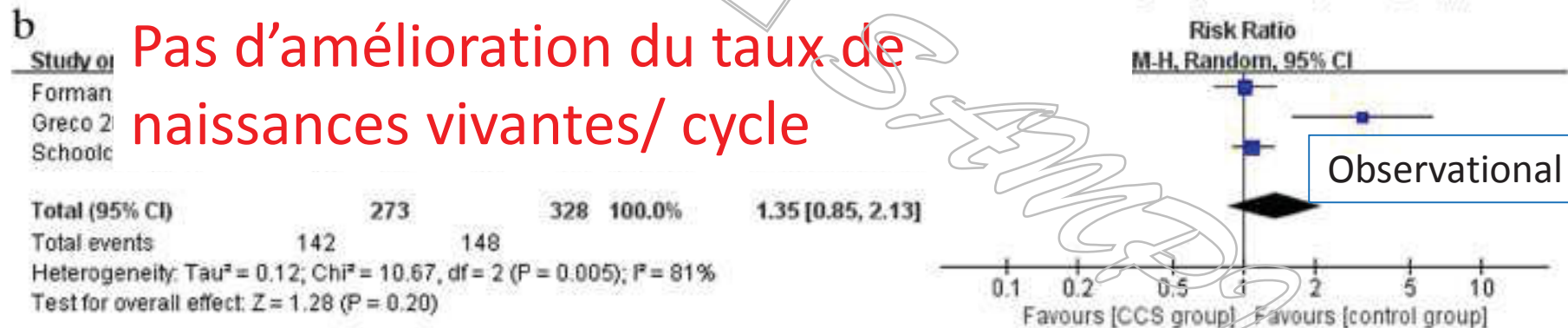
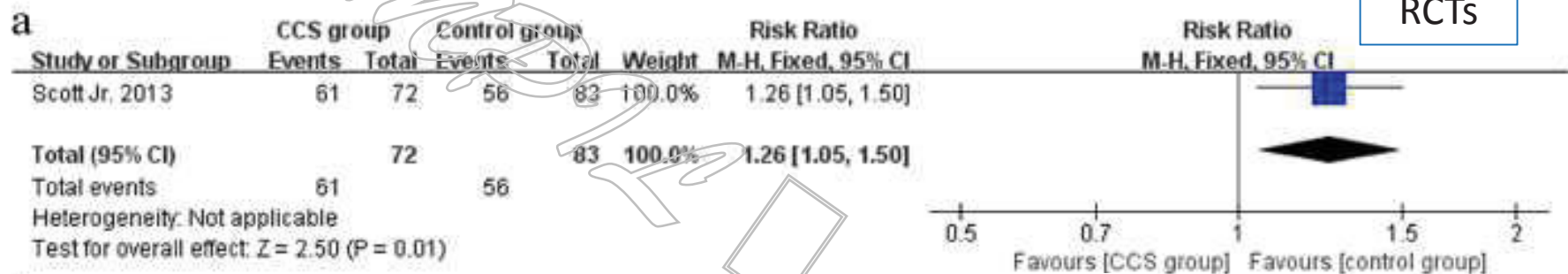


# PGT-A et Naissances vivantes/cycle





## PGT-A et Naissances vivantes/cycle



Pas d'amélioration du taux de naissances vivantes/ cycle

## PGT-A et âge maternel avancé

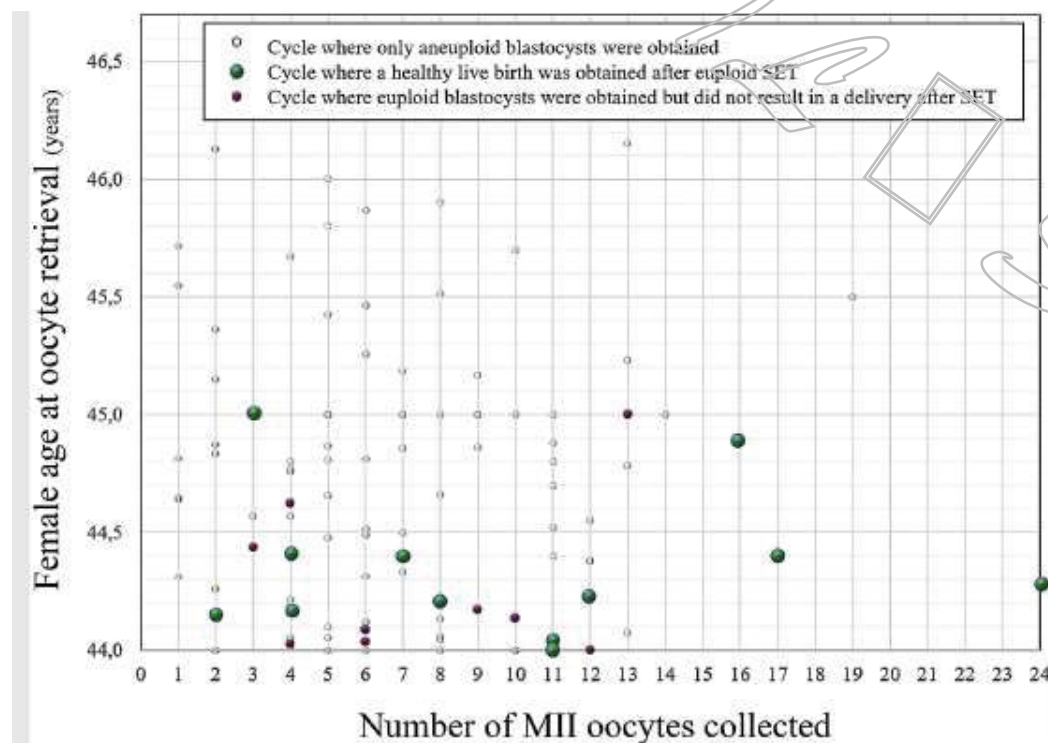
Taux de naissances vivantes/transfert  
Day-3 aCGH, 2RCT

AMA patients (≥38 años)	Control	PGT-A	P-value
% Patients with fresh transfer	90.5	68.0	0.0001
Miscarriage rate	39.0*	2.7	0.0007
Delivery rate/transfer	24.2	52.9	0.0002
Delivery rate/patient	21.9	36.0	0.0309

- AMA = principale cause d'aneuploïdies
- 1 IMG pour T21 dans le groupe contrôle
- Amélioration des issues de la FIV avec diminution +++ du taux de FCS

# Preimplantation genetic diagnosis for aneuploidy testing in women older than 44 years: a multicenter experience

Filippo Maria Ubaldi, M.D., M.Sc.,<sup>a,b</sup> Danilo Cimadomo, M.Sc.,<sup>a,c</sup> Antonio Capalbo, Ph.D.,<sup>a</sup> Alberto Vaiarelli, M.D., Ph.D.,<sup>a,d</sup> Laura Buffo, M.D.,<sup>e</sup> Elisabetta Trabucco, M.D.,<sup>f</sup> Susanna Elena Albani, M.Sc.,<sup>g</sup> Laura Rienzi, M.Sc.,<sup>a,b</sup> and Paolo E. Levi Setti, M.D.<sup>g</sup>



## Clinical data in patients undergoing preimplantation genetic diagnosis for aneuploidy testing.

Parameter	Value
PGD-A cycles	150
COCs <sup>a</sup>	1,141; 7.5 ± 5.3 (1–26)
MII oocytes <sup>a</sup>	876; 5.8 ± 4.4 (0–24)
Zygotes <sup>a</sup>	631; 4.3 ± 3.3 (0–19)
Biopsied blastocysts <sup>a</sup>	187; 1.0 ± 1.3 (0–6)
PGD-A results	
Aneuploid blastocysts	165 (88.2, 83.6–92.8)
Euploid blastocysts	22 (11.8, 7.2–16.4)
No. of PGD-A cycles canceled	
Reason for cancellation	129 (86.0, 80.5–91.6)
None MII oocytes produced	5 (3.3, 0.44–6.16)
None zygotes produced	5 (3.3, 0.44–6.16)
None blastocysts produced	38 (25.3, 18.3–32.3)
None euploid blastocysts produced	81 (54.0, 46.0–61.8)
Frozen single euploid blastocyst transfers (n)	21
Clinical pregnancies (n)	13
Per transfer	13/21 (61.9, 41.1–82.7)
Per cycle	13/150 (8.7, 4.7–14.3)
Per patient	13/137 (9.5, 5.2–15.7)
No. of miscarriages (<20 wk)	1 (7.7, 0–22.2)
No. of deliveries	12
Per transfer	12/21 (57.1, 35.9–78.3)
Per cycle	12/150 (8.0, 3.7–12.3)
Per patient	12/137 (8.8, 4.1–13.5)

Note: Values are number, percentage, and 95% confidence interval, unless otherwise indicated. COC = cumulus-oocyte complexes; MII = metaphase 2; PGD-A = preimplantation genetic diagnosis for aneuploidy testing.

<sup>a</sup> Values are number, mean ± standard deviation (range).

Ubaldi. PGD for aneuploidy testing in women older than 44. *Fertil Steril* 2017.



# In vitro fertilization with preimplantation genetic diagnosis for aneuploidies in advanced maternal age: a randomized, controlled study

Carmen Rubio, Ph.D.,<sup>a</sup> José Bellver, M.D.,<sup>a,c</sup> Lorena Rodrigo, Ph.D.,<sup>a</sup> Gema Castellón, M.D.,<sup>d</sup> Alfredo Guillén, M.D.,<sup>a</sup> Carmina Vidal, M.D.,<sup>b</sup> Juan Gil, M.D.,<sup>b</sup> Marcos Ferrando, M.D.,<sup>f</sup> Sergio Cabanillas, M.D.,<sup>b</sup> José Remohí, M.D., Ph.D.,<sup>b,e</sup> Antonio Bellicer, M.D., Ph.D.,<sup>a,c,g</sup> and Carlos Simón, M.D., Ph.D.,<sup>a,b,c</sup>

**Result(s):** The PGD-A group exhibited significantly fewer ETs (68.0% vs. 90.5% for control) and lower miscarriage rates (2.7% vs. 39.0% for control). Delivery rate after the first transfer attempt was significantly higher in the PGD-A group per transfer (52.9% vs 24.2%) and per patient (36.0% vs. 21.9%). No significant differences were observed in the cumulative delivery rates per patient 6 months after closing the study. However, the mean number of ETs needed per live birth was lower in the PGD-A group compared with the control group (1.8 vs. 3.7), as was the time to pregnancy (7.7 vs. 14.9 weeks).

## Reduction of multiple pregnancies in the advanced maternal age population after implementation of an elective single embryo transfer policy coupled with enhanced embryo selection: pre- and post-intervention study

Filippo Maria Ubaldi<sup>1,\*</sup>, Antonio Capalbo<sup>1,2</sup>, Silvia Colamaria<sup>1</sup>, Susanna Ferrero<sup>1</sup>, Roberta Maggiulli<sup>1</sup>, Gábor Vajta<sup>3</sup>, Fabio Sapienza<sup>1</sup>, Danilo Cimadomo<sup>1,2</sup>, Maddalena Giuliani<sup>1</sup>, Enrica Gravotta<sup>1</sup>, Alberto Vaiarelli<sup>1</sup>, and Laura Rienzi<sup>1</sup>

## PGT-A et critères spermatiques altérés

Taux de naissances vivantes/transfert  
Day-3 aCGH, 2RCT

Male factor (<2 ml/sperm, <38yrs)	Control	PGT-A	P-value
% Patients with fresh transfer	94.0	80.4	NS
Miscarriage rate	26.3	6.6	0.054
Ongoing pregnancy rate/transfer	29.8	65.8	0.001
Ongoing pregnancy rate/patient	28.0	52.9	0.012

- Altérations spermatiques = incidence augmentée des anomalies chromosomiques spermatiques (disomies chromosomes sexuels, 18, 21, diploïdie)
- Augmentation prévalence d'embryons aneuploïdes
- Amélioration des issues de la FIV

**PGT-A**

***Les problématiques***

## *Limites du PGT-A*

- Culture au stade blastocyste – maîtrise de son système de culture
- Biopsie embryonnaire – invasif + formation de l'opérateur
- Précision du test : combien d'embryons écartés à tort de la tentative ?

Erreur technique (analyse)

Erreur humaine (biopsie, analyse génétique)

Biopsie non représentative du reste de l'embryon (mosaïcisme)



***PGT-A***

***Conclusions***

- Pas d'amélioration du potentiel embryonnaire  
Par la technique de PGT-A



- ↑ IR
- ↓ FCS
- ↓ risque de grossesses avec anomalies chromosomiques
- ↓ du temps pour arriver à la grossesse
- Économie de la Santé

## ***Indications groupes étrangers du PGT-A***

- Age maternel avancé
- Antécédent de grossesse/enfant avec anomalie chromosomique
- Echecs répétés ( $\geq 2$  FIV)
- FC répétées ( $\geq 2$  FCS)
- Facteurs masculins sévères (oligospermie)
- Bon pronostic et indication d'eSET