



Éditorial

Augmenter les chances de succès de la FIV grâce au diagnostic génétique préimplantatoire des aneuploïdies (DPI-A)

Mythe ou réalité ?

Nelly Frydman

► Les anomalies chromosomiques de l'embryon sont une cause importante d'échec de développement de la grossesse. Et pourtant, aujourd'hui, en France, le diagnostic préimplantatoire des aneuploïdies (anomalie du nombre de chromosomes) (DPI-A) sur des embryons issus de fécondation *in vitro* (FIV) est interdit. L'objectif du DPI-A est de permettre de caractériser des embryons au potentiel d'implantation le plus élevé et d'éviter la survenue de fausses couches. L'interdiction était compréhensible dans le passé, car le rapport bénéfique/risque n'était pas favorable. Plus récemment, des innovations technologiques dans le monde de la génétique et de la biologie de la reproduction entraînent un complet revirement des pensées. Pour comprendre ce revirement, l'histoire du DPI-A pourrait être présentée telle « une série » en plusieurs « saisons ». La *saison 1* relate comment une bonne idée ne donne pas forcément de bons résultats. Le DPI-A était alors pratiqué après biopsie d'une cellule provenant d'embryons âgés de 3 jours et utilisait, pour la recherche d'aneuploïdies, le DNA-FISH¹ avec en général cinq chromosomes testés. Plusieurs études prospectives randomisées *versus* groupe contrôle (*randomized controlled trial* ou RCT) n'ont pas permis d'obtenir une augmentation du taux de naissances dans diverses indications, comme l'âge maternel avancé [1-3] ou les échecs d'implantation [4]. Le DPI-A a également été testé sur des couples de bon pronostic, dans l'objectif de ne transférer qu'un seul embryon, mais aucun bénéfice n'a été obtenu [5, 6]. Pire, deux études ont rapporté une diminution du taux de naissances [7, 8]. Pour clôturer cette première saison, au vu de l'absence de bénéfice obtenu et au nom de la minimisation du soin, plusieurs sociétés savantes internationales ont mis en garde contre le DPI-A [9-11]. La *saison 2* pourrait s'intituler : pourquoi le DPI-A n'a pas été à la hauteur de ce que les praticiens attendaient ? Plusieurs hypothèses ont été formulées pour expliquer l'absence d'efficacité : (1) un possible effet délétère de la biopsie embryonnaire lorsque celle-ci est pratiquée au 3^e jour ; (2) un nombre insuffisant de chromosomes testés en DNA-FISH (au-delà de cinq, les signaux se superposent sur un noyau interphasique) ; (3) le blastomère analysé au 3^e jour n'est pas forcément représentatif de l'embryon dans sa totalité, en raison de l'existence de mosaïcisme², conduisant à des faux positifs ou des faux négatifs ; (4) l'existence possible d'un phénomène de correction entre le moment de la biopsie et le développement ultérieur de l'embryon en blastocyste.

Le phénomène de mosaïcisme embryonnaire a été décrit dans plusieurs études qui se sont attachées à analyser l'ensemble des blastomères³ de l'embryon. Dans une compilation de 36 études en 2011 [12], portant sur l'analyse de 815 embryons pour plus de 8 chromosomes, seulement 177 (14 %) embryons présentaient un profil normal sur l'ensemble de leurs blastomères, 599 avaient un profil différent d'un blastomère à l'autre et 39 des anomalies complexes. Ce mosaïcisme concerne beaucoup trop d'embryons pour avoir une valeur pathologique. Ainsi s'achève la *saison 2* sur une question essentielle : quelle est la constitution chromosomique normale d'un embryon au 3^e jour de développement ? La *saison 3* est consacrée au développement des techniques d'analyse génétique sur cellule unique et aux modifications pratiques de la biopsie embryonnaire. L'apparition du DNA-FISH séquentiel a permis d'augmenter le nombre de chromosomes testés de 5 à 9 et de l'étendre à l'ensemble des chromosomes, avec l'apparition de la CGH-*array* (*comparative genomic hybridization*) ou de la qPCR (PCR quantitative en temps réel). L'augmentation de sensibilité qui en a résulté a permis de démontrer que l'utilisation du DPI-A apportait un bénéfice sur les taux de grossesses, en biopsiant des embryons de 3 jours [13]. Toutefois, une équipe a mis en évidence un effet délétère de la biopsie sur l'embryon lorsque celle-ci était pratiquée au 3^e jour de développement en comparaison avec le 5^e [14]. Ce résultat a encouragé les embryologistes à développer la biopsie du trophoctoderme⁴ au stade de blastocyste.

Aujourd'hui, trois études prospectives randomisées (RCT), au *design* proche, sont disponibles dans la littérature [15-17]. Les couples comparés sont de bon pronostic, une biopsie est effectuée au stade de blastocyste et une analyse génétique de l'ensemble des chromosomes est appliquée. Les résultats obtenus sont éloquentes : d'une part, près de 50 % des blastocystes sont porteurs d'aneuploïdies et, d'autre part, les taux de grossesses évolutives sont supérieurs et les taux de fausses couches inférieurs lorsque le DPI-A est appliqué. À noter qu'une de ces études [16] avait pour objectif de comparer le transfert d'un seul blastocyste avec DPI-A avec celui de deux blastocystes sans

¹ FISH (*fluorescence in situ hybridization*) : technique fondée sur l'utilisation de sondes fluorescentes ciblant des séquences d'ADN.

² Le mosaïcisme est le fait d'avoir deux types de cellules différents qui dérivent d'une même cellule.

³ Blastomères : cellules de l'embryon jusqu'au stade morula.

⁴ Assise externe constituée de cellules épithélioïdes qui limite la cavité de l'embryon.

DPI-A. Les chances de succès, c'est-à-dire de naissance, ont été équivalentes, mais avec une réduction drastique de la survenue de grossesses gémellaires en faveur du DPI-A. Cette saison 3 se termine en concluant que le DPI-A appliqué au stade de blastocyste apporte un bénéfice direct pour les couples infertiles, tout en facilitant la pratique du transfert d'un seul embryon.

Notons que le DPI-A pratiqué au 5^e jour (J5) comporte certaines limites : l'analyse génétique doit être effectuée très rapidement si l'on souhaite transférer l'embryon à J6, sinon elle doit être associée à une vitrification⁵ des blastocystes biopsiés. De plus, l'analyse génétique représente un coût additionnel à la tentative de FIV. Une étude médico-économique est donc nécessaire, comparant le coût du DPI-A au coût total des tentatives répétées qui aboutissent à un échec d'implantation ou à la survenue d'une fausse couche ou, encore plus grave, à la pratique d'une interruption médicale de grossesse (IMG) en cas d'aneuploïdie viable. Le coût psychologique est également à prendre en compte, car il est évident que les couples sont moralement épuisés et souvent déprimés, ce qui aboutit à de nombreux arrêts de travail.

Les professionnels de santé sont également à prendre en considération. En effet, il est difficile de transférer ou de congeler des embryons, tout en sachant que la moitié d'entre eux sont porteurs d'une aneuploïdie. Leur transfert nous conduit à exposer le couple à un risque de complication. Au regard de l'objectif d'amélioration de la qualité des soins, l'interdiction du DPI-A est devenue une contradiction incompréhensible, d'autant que dans certains cas, sa pratique n'ajoute aucun geste médical supplémentaire.

En France, le DPI ou diagnostic génétique préimplantatoire sur embryons issus de fécondation *in vitro* est autorisé à titre exceptionnel, pour des couples ayant un risque identifié de transmettre une maladie génétique d'une particulière gravité. Une biopsie d'embryon est donc pratiquée régulièrement dans 4 centres français. Cependant, seule la maladie génétique pour laquelle le couple est pris en charge est recherchée. Tristement, le taux de fausse couche obtenu après DPI avoisine les 25 %, en raison d'aneuploïdies qui auraient pu être diagnostiquées sur la cellule biopsiée. De plus, 2 centres ont déjà été confrontés à la pratique d'une interruption médicale de grossesse en raison d'une trisomie 21 diagnostiquée au stade fœtal, alors que le diagnostic aurait pu être fait au stade embryonnaire. Le comité consultatif national d'éthique (CCNE) avait pourtant rendu un avis positif quant à la recherche additionnelle de trisomie 21 dans le cadre du DPI.

La saison 4 pourrait s'intituler : amélioration de la cohérence du soin ? ♦

Increase the chances of IVF success with preimplantation genetic diagnosis of aneuploidies (PGD-A): myth or reality?

LIENS D'INTÉRÊT

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article

AP-HP, biologie de la reproduction
Université Paris-Sud, université Paris-Saclay
hôpital Antoine-Béclère
Clamart, F-92140 France.
nelly.frydman@aphp.fr

RÉFÉRENCES

1. Staessen C, Platteau P, Van Assche E, et al. Comparison of blastocyst transfer with or without preimplantation genetic diagnosis for aneuploidy screening in couples with advanced maternal age: a prospective randomized controlled trial. *Hum Reprod* 2004 ; 19 : 2849-58.
2. Schoolcraft WB, Katz-Jaffe MG, Stevens J, et al. Preimplantation aneuploidy testing for infertile patients of advanced maternal age: a randomized prospective trial. *Fertil Steril* 2009 ; 92 : 157-62.
3. Debrock S, Melotte C, Spiessens C, et al. Preimplantation genetic screening for aneuploidy of embryos after *in vitro* fertilization in women aged at least 35 years: a prospective randomized trial. *Fertil Steril* 2010 ; 93 : 364-73.
4. Blockeel C, Schutyser V, De Vos A, et al. Prospectively randomized controlled trial of PGS in IVF/ICSI patients with poor implantation. *Reprod Biomed Online* 2008 ; 17 : 848-54.
5. Meyer LR, Klipstein S, Hazlett WD, et al. A prospective randomized controlled trial of preimplantation genetic screening in the good prognosis patient. *Fertil Steril* 2009 ; 91 : 1731-8.
6. Staessen C, Verpoest W, Donoso P, et al. Preimplantation genetic screening does not improve delivery rate in women under the age of 36 following single-embryo transfer. *Hum Reprod* 2008 ; 23 : 2818-25.
7. Mastenbroek S, Twisk M, van Echten-Arends J, et al. *In vitro* fertilization with preimplantation genetic screening. *N Engl J Med* 2007 ; 357 : 9-17.
8. Hardarson T, Hanson C, Lundin K, et al. Preimplantation genetic screening in women of advanced maternal age caused a decrease in clinical pregnancy rate: a randomized controlled trial. *Hum Reprod* 2008 ; 23 : 2806-12.
9. Anderson RA, Pickering S. The current status of preimplantation genetic screening: British fertility society policy and practice guidelines. *Hum Fertil (Camb)* 2008 ; 11 : 71-5.
10. Practice committee of American society for reproductive medicine. Practice committee of Society for assisted reproductive technology. Preimplantation genetic testing: a Practice Committee opinion. *Fertil Steril* 2008 ; 90 (suppl 5) : 36-43.
11. Harper J, Coonen E, De Rycke M, et al. What next for preimplantation genetic screening (PGS)? A position statement from the ESHRE PGD consortium steering committee. *Hum Reprod* 2010 ; 25 : 821-3.
12. Van Echten-Arends J1, Mastenbroek S, Sikkema-Raddatz B, et al. Chromosomal mosaicism in human preimplantation embryos: a systematic review. *Hum Reprod Update* 2011 ; 17 : 620-7.
13. Keltz MD, Vega M, Sirota I, et al. Preimplantation genetic screening (PGS) with Comparative genomic hybridization (CGH) following day 3 single cell blastomere biopsy markedly improves IVF outcomes while lowering multiple pregnancies and miscarriages. *J Assist Reprod Genet* 2013 ; 30 : 1333-9.
14. Scott RT Jr, Upham KM, Forman EJ, et al. Cleavage-stage biopsy significantly impairs human embryonic implantation potential while blastocyst biopsy does not: a randomized and paired clinical trial. *Fertil Steril* 2013 ; 100 : 624-30.
15. Yang Z, Liu J, Collins GS, et al. Selection of single blastocysts for fresh transfer via standard morphology assessment alone and with array CGH for good prognosis IVF patients: results from a randomized pilot study. *Mol Cytogenet* 2012 ; 5 : 24-9.
16. Forman EJ, Hong KH, Ferry KM, et al. *In vitro* fertilization with single euploid blastocyst transfer: a randomized controlled trial. *Fertil Steril* 2013 ; 100 : 100-7.
17. Scott RT Jr, Upham KM, Forman EJ, et al. Blastocyst biopsy with comprehensive chromosome screening and fresh embryo transfer significantly increases *in vitro* fertilization implantation and delivery rates: a randomized controlled trial. *Fertil Steril* 2013 ; 100 : 697-703.

TIRÉS À PART

N. Frydman

⁵ Technique de congélation rapide.