



## PGT-A

Diagnostic préimplantatoire  
des aneuploïdies  
chromosomiques





## Les aneuploïdies chromosomiques et le PGT-A

Dans le noyau de nos cellules se trouvent 46 chromosomes répartis en 23 paires. Dans chaque paire, un chromosome est hérité de la mère et un chromosome du père. Pendant la maturation des gamètes (ovocyte et spermatozoïdes), les 46 chromosomes sont répartis de façon à ce que l'ovocyte et le spermatozoïde matures contiennent chacun 23 chromosomes. Ceci garantit que, après la fécondation, la première cellule du futur embryon contiendra bien 46 chromosomes. Le processus qui préside à la division des chromosomes s'appelle la **méiose**.

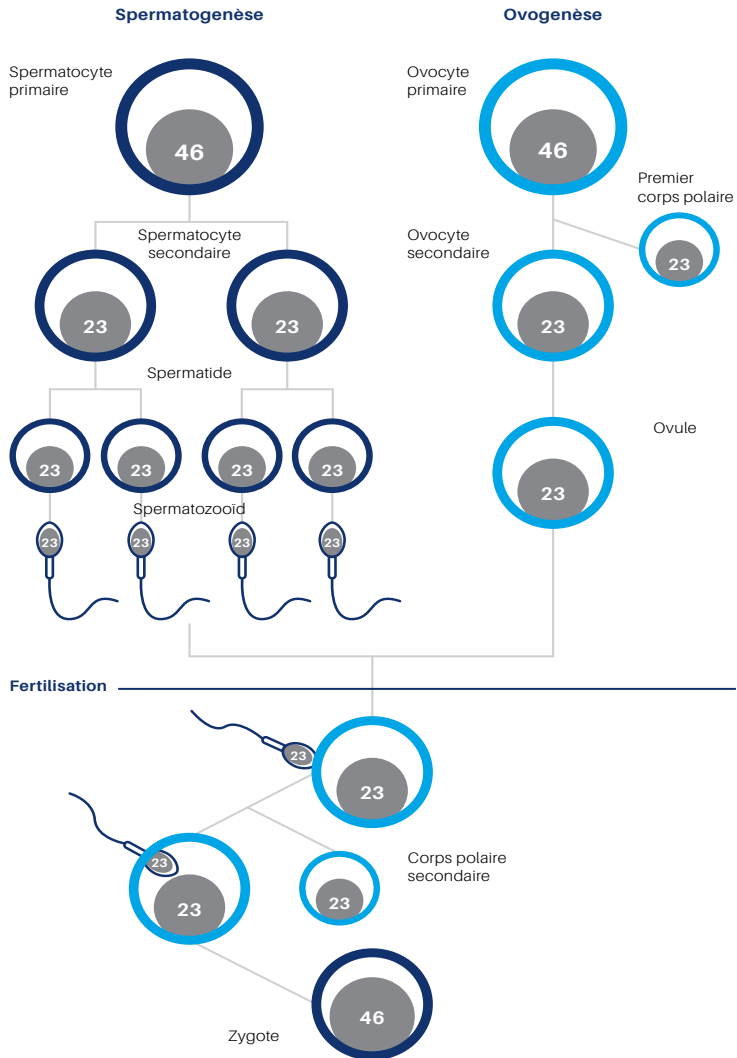


Fig. 1: La maturation des spermatozoïdes et des ovocytes et la fécondation

Pendant la méiose, des erreurs peuvent se produire, auquel cas l'ovocyte ou le spermatozoïde contiendront un nombre de chromosomes différent de 23 à la fin de la gamétogenèse.

Si un ovocyte **aneuploïde** (avec un nombre erroné de chromosomes) est fécondé, il se formera un **zygote** (la première cellule du futur embryon) aneuploïde, c'est-à-dire un zygote qui contiendra un nombre de chromosomes supérieur ou inférieur à 46. Il en sera de même si un spermatozoïde aneuploïde féconde un ovocyte **euploïde** (c'est-à-dire avec un nombre correct de chromosomes).

#### Méiose - erreur dans la division

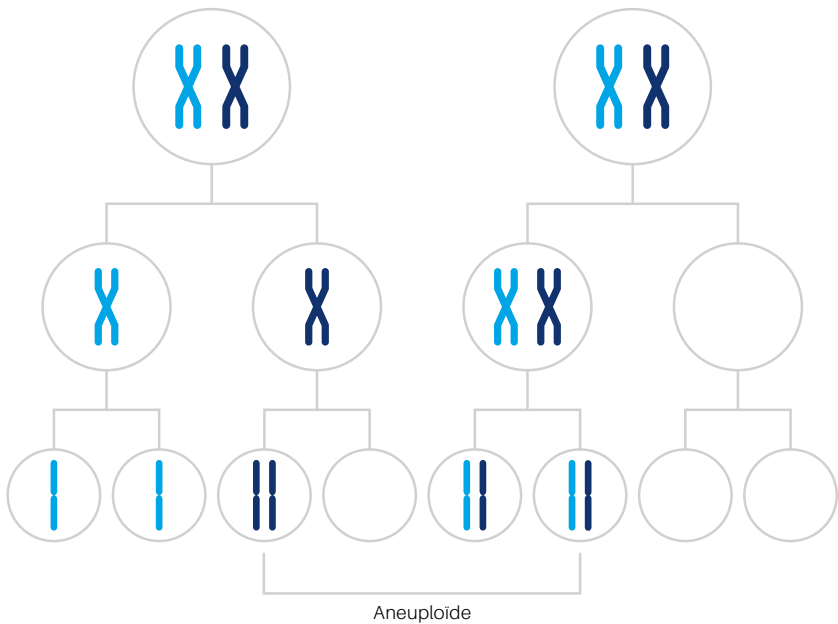


Fig. 2: Erreurs lors de la division des chromosomes pendant la méiose

### Erreur de méiose - fécondation

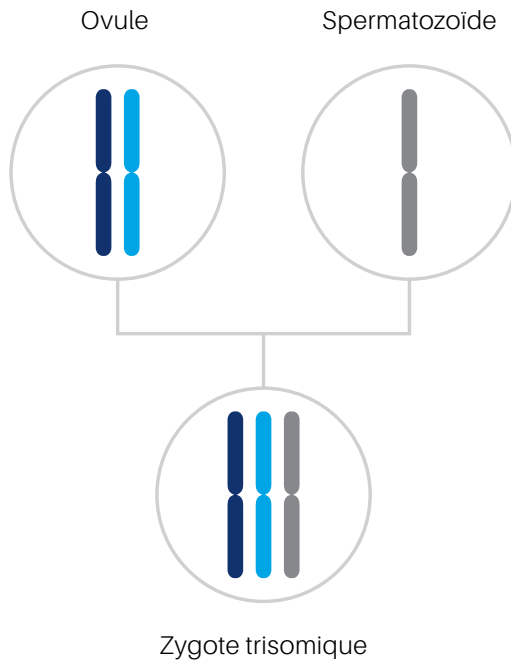


Fig. 3: Fécondation avec un gamète aneuploïde

Dans la grande majorité des cas, le destin d'un embryon aneuploïde se résumera à l'arrêt précoce de son développement; il n'y aura donc pas d'implantation dans l'utérus maternel ni d'implantation aboutissant à un avortement précoce.

**Les aneuploïdies sont la première cause d'avortement au cours du premier trimestre de la grossesse et elles sont en étroite corrélation avec l'âge de la mère.**

La plupart des aneuploïdies résultent d'une erreur survenue dans la maturation des ovocytes et seule une part minime a pour cause une erreur dans la maturation des spermatozoïdes.

Comme on l'a dit, la formation d'un ovocyte aneuploïde est étroitement liée à l'âge de la mère: les ovocytes des femmes d'un âge plus avancé sont plus enclines à produire des erreurs pendant la division des chromosomes. C'est la raison pour laquelle la probabilité d'avoir un enfant atteint du syndrome de Down (trisomie du chromosome 21) augmente avec l'âge de la mère.

On rappellera cependant que seul un très petit nombre d'aneuploïdies sont compatibles avec la vie; au nombre de celles-ci figurent le syndrome de Down (47,XX+21; 47,XY+21), le syndrome de Klinefelter (47,XXY), le syndrome de Turner (45,X).

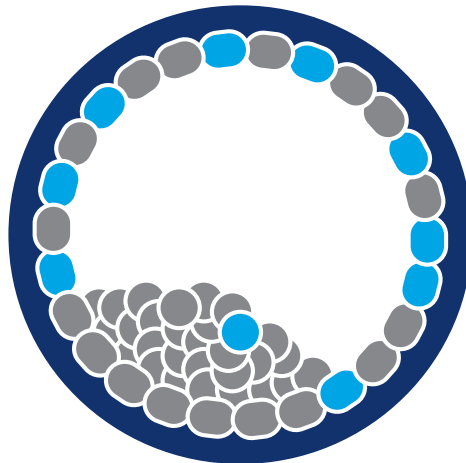


## Le mosaïcisme

Nous avons parlé des erreurs qui surviennent pendant la méiose, c'est-à-dire pendant la division des chromosomes au cours de la maturation des gamètes. Il est aussi possible que les aneuploïdies ne soient pas présentes dans toutes les cellules de l'embryon mais seulement dans certaines d'entre elles. On parle alors de **mosaïcisme**.

Un embryon à mosaïque contient aussi bien des cellules euploïdes que des cellules aneuploïdes. Ceci se produit lorsque l'erreur n'est pas déjà présente dans la première cellule (ou dans l'un des deux gamètes) mais survient durant les divisions cellulaires successives de l'embryon. Le processus de division cellulaire s'appelle la **mitose**.

### Mosaïcisme



● Cellule euploïde      ● Cellule aneuploïde

**Présence de deux populations ou plus de cellules avec des génotypes différents dans un même embryon**

Fig. 4: Embryon avec mosaïcisme

Une erreur de la mitose est à la base du mosaïcisme. Si l'erreur se produit dans les premières divisions de l'embryon, on aura un mosaïcisme à «pourcentage élevé», c'est-à-dire que presque toutes les cellules de l'embryon seront aneuploïdes. Si l'erreur se produit déjà à un stade plus avancé du développement embryonnaire, on aura un mosaïcisme à «pourcentage plus bas».

Un mosaïcisme de l'embryon ne sera pas toujours présent chez le fœtus puis chez l'enfant. Tout dépend du moment et de l'endroit où se produit l'erreur.

- Dans la Figure 5, trois embryons sont représentés au stade de blastocystes. Le blastocyste se forme entre le 5<sup>e</sup> et le 6<sup>e</sup> jour suivant la fécondation. À ce moment, l'embryon est formé d'une masse interne et d'une enveloppe externe. La masse interne (Inner cell mass, ICM) formera le fœtus, tandis que l'enveloppe externe, appelée trophoctoderme (TE), formera le placenta. La masse interne est constituée de quelques dizaines de cellules, alors que le trophoctoderme se compose de quelques centaines de cellules.
- Le blastocyste A est euploïde; le blastocyste B est à mosaïque. Toutefois, le mosaïcisme est confiné au TE, tandis que la masse interne est euploïde. Dans ce cas, le fœtus sera euploïde. Le blastocyste C a un véritable mosaïcisme, dans lequel tant le TE que l'ICM sont à mosaïque.

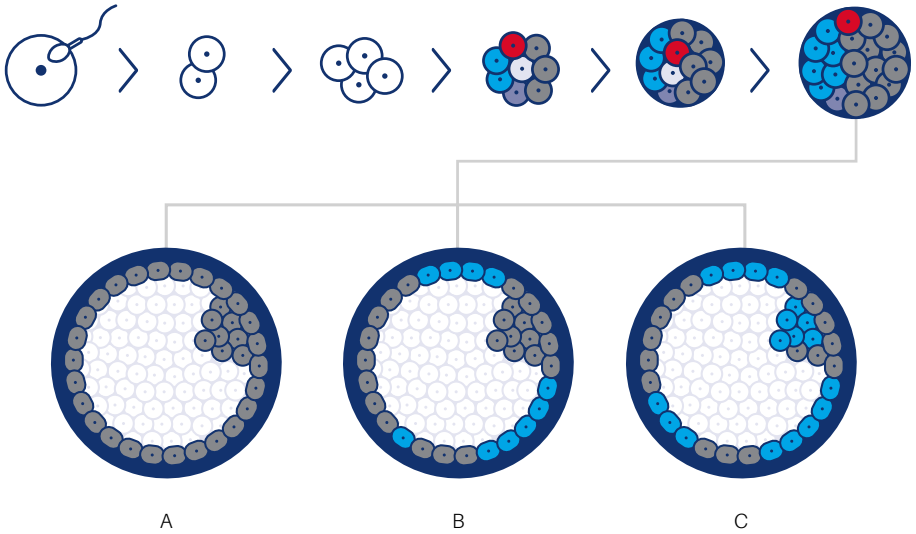


Fig. 5: Les divers types de mosaïcisme: a) embryon euploïde; b) mosaïcisme confiné au placenta; c) mosaïcisme véritable

**La technique permettant de reconnaître les aneuploïdies chromosomiques complètes ou à mosaïque dans les blastocystes s'appelle le diagnostic préimplantatoire des aneuploïdies ou PGT-A.**

## À qui propose-t-on le PGT-A ?

**L'objectif du PGT-A est d'augmenter les possibilités de grossesse après un cycle de FIVETE (Fécondation In Vitro et Transfert d'Embryons).**

Chez les couples qui ont des problèmes d'infertilité, le PGT-A permet de choisir les embryons euploïdes pour les implanter dans l'utérus. On augmente ainsi les probabilités de grossesse. Le PGT-A sert donc à :

- Augmenter les probabilités de grossesse par transfert
- Diminuer le risque d'avortement spontané
- Diminuer le risque d'une anomalie chromosomique chez le fœtus
- Diminuer la durée nécessaire à l'obtention d'une grossesse évolutive.

Bien que cette technique puisse s'appliquer à tous les patients qui requièrent une thérapie de reproduction assistée, certains couples en retirent de plus grands bénéfices. Selon les recommandations de l'ESHRE (European Society of Human Reproduction and Endocrinology), les indications pour un PGT-A sont :

- Âge avancé de la mère ( $\geq 36$  ans)
- Avortements récurrents
- Présence d'un facteur important d'infertilité masculine
- Échecs récurrents de l'implantation.

## Comment fonctionne le PGT-A ?

Les couples qui ont accès au diagnostic préimplantatoire (PGT-A) sont des couples infertiles qui doivent se soumettre à un cycle de reproduction assistée. Le choix de la meilleure thérapie se fera d'entente avec le médecin gynécologue qui traite le couple.

Le PGT-A consiste à prélever quelques cellules de l'embryon et à les analyser génétiquement afin de déterminer si l'embryon est euploïde et donc transférable ou aneuploïde et donc non transférable.

## Quelles cellules sont analysées ?

Au 5<sup>e</sup> jour, l'embryon est au **stade de blastocyste**.

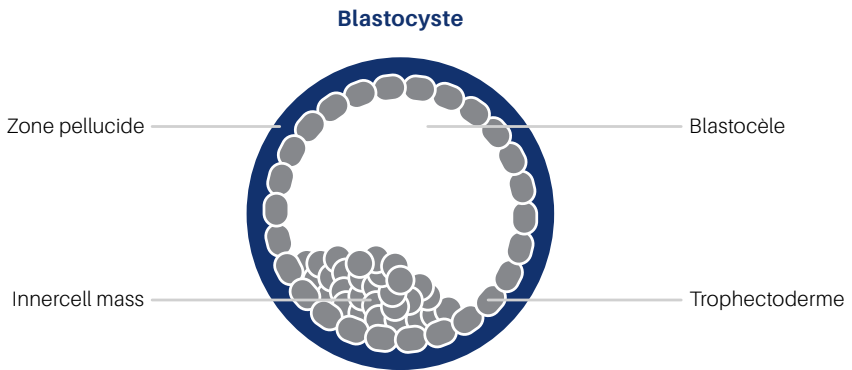


Fig. 6: Le blastocyste

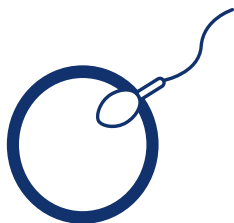
On prélève sur le trophoderme 4 à 8 cellules qui seront analysées. Cette méthode est très sûre car elle ne touche pas la masse interne à partir de laquelle se développera le fœtus.

## Le processus à suivre

- Le couple se rend dans un centre de reproduction assistée
- La thérapie la plus adéquate pour le couple est discutée en concertation avec le gynécologue
- En cas de fécondation in vitro (FIV) avec PGT-A, toutes les explications relatives au traitement de FIV et à l'analyse génétique seront fournies au couple
- Après la récupération des ovocytes, ceux-ci seront fécondés avec les spermatozoïdes du partenaire
- Les embryons seront mis en culture jusqu'au 5e jour, au moment où ils atteindront le stade de blastocystes
- L'embryologiste prélèvera 4 à 8 cellules du TE de chaque blastocyste et il les mettra dans un tube d'analyse bien étiqueté de manière à ce que le résultat de cette biopsie puisse être assigné sans équivoque à un seul embryon. On appelle cette procédure le **tubing**
- Les tubes contenant les biopsies seront remis au laboratoire de génétique où se fera l'analyse
- Dans l'attente du résultat, tous les blastocystes seront congelés
- Une fois que le blastocyste aura été choisi sur la base du résultat du test génétique, il sera décongelé et transféré dans l'utérus au cours du mois qui suit. Cette procédure médicale est appelée **transfert**.

### FIV

La fécondation in vitro est réalisée et les embryons qui en résultent sont incubés.



### Biopsie d'embryon

L'embryologiste prélève délicatement un petit échantillon de cellules sur chaque embryon.



### Transfert d'embryon

S'il s'en trouve un, un embryon avec un jeu de chromosomes normal est sélectionné pour le transfert. Des embryons euploïdes supplémentaires peuvent être congelés pour être utilisés ultérieurement.



### PGT-A

Les échantillons sont envoyés au laboratoire de PGT, les tests sont réalisés et les résultats sont envoyés au centre de FIV.



Fig. 7: Le parcours à suivre

## Le test génétique

Les nouvelles technologies permettent d'analyser toutes les aneuploidies chromosomiques, sauf de très rares exceptions. La technique utilisée s'appelle **Next Generation Sequencing (NGS)** et elle permet d'amplifier et de quantifier tous les chromosomes humains. On voit dans la Figure 8 la visualisation de l'analyse de tous les chromosomes (sur l'axe horizontal) et le nombre de copies pour chacun d'entre eux (axe vertical). Dans le cas présent, il manque un chromosome 21 (monosomie) et il y a un chromosome 22 de plus (trisomie). Pour tous les autres chromosomes, sauf X et Y, il y a deux copies.

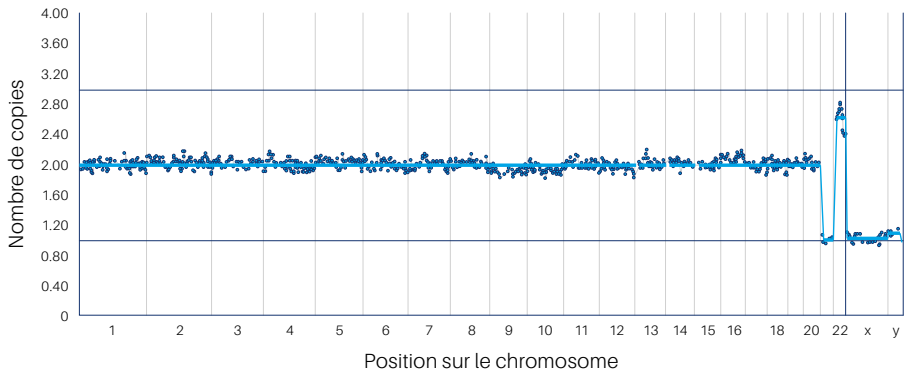


Fig. 8: Résultat de la technique NGS d'un blastocyste présentant une monosomie du chromosome 21 et une trisomie du chromosome 22.



## Quels sont les résultats possibles de l'analyse ?

Après l'analyse génétique, il y aura pour chaque blastocyste l'un des résultats suivants :

- **Euploïde** Le blastocyste aura un jeu de chromosomes normal euploïde, c'est-à-dire sans perte ni gain de matériel génétique. Ces blastocystes peuvent être transférés avec une réduction importante du risque d'avortement spontané.
- **Aneuploïde** Le blastocyste aura un jeu de chromosomes aneuploïde, en raison de la présence d'une ou de plusieurs aneuploïdies. Dans ce cas, le blastocyste ne sera pas transféré.
- **Présence de mosaïcisme** Un ou plusieurs chromosomes pourraient présenter une aneuploïdie dans quelques cellules de la biopsie du TE mais non dans toutes les cellules. Ce phénomène est appelé mosaïcisme. Dans certains cas, il est possible de transférer un blastocyste à mosaïque avec un risque très réduit que celle-ci soit également présente dans le fœtus puis chez l'enfant.

**Le transfert ne peut se faire qu'après une consultation génétique auprès d'un spécialiste.**

- **Résultat indéterminé** En raison d'un problème technique survenu pendant la biopsie ou pendant l'analyse génétique, il n'est pas possible de fournir un résultat. Après discussion avec l'embryologiste, on pourra déterminer si une deuxième biopsie est possible.

## **Notre laboratoire de PGT**

- Il est accrédité selon la norme ISO 17025:2018
- Il bénéficie de l'autorisation fédérale pour exécuter tout type d'analyse préimplantatoire
- Toutes les analyses sont soumises à un contrôle annuel par des contrôles de qualité externes
- Les protocoles et les rapports sont revus périodiquement selon les directives professionnelles
- L'ensemble de la procédure (conseil génétique, FIV, analyse génétique de l'embryon) se déroule entièrement en Suisse selon les normes suisses.

**Sur demande, le laboratoire offre une consultation génétique en italien, français, allemand ou anglais, avec nos experts (médecin généticien et/ou biologiste FAMH spécialisé en génétique médicale).**





## Contacts pour information :

### **MEDISYN SA**

Département Génétique

Via Pianon 7

6934 Bioggio

Téléphone +41 58 400 15 10

genetics.ch@medisyn.ch



## **MEDISYN**

### **MEDISYN SA**

Sternmatt 6

6010 Kriens

[www.medisyn.ch](http://www.medisyn.ch)

© 2024 MEDISYN SA. Tous droits réservés.  
Dans la mesure autorisée par la loi, nous déclinons toute responsabilité en cas d'omissions, d'erreurs ou d'indications de prix inexacts. Les textes, images et contenus sont soumis au copyright de MEDISYN SA.

Édition 01/2021