

Nouvelles frontières du DPI: tests embryonnaires non invasifs

Sergi Rovira, BScs

Directeur du Laboratoire de FIV
Fertilab, Barcelone

Federica Moffa, MD, PhD

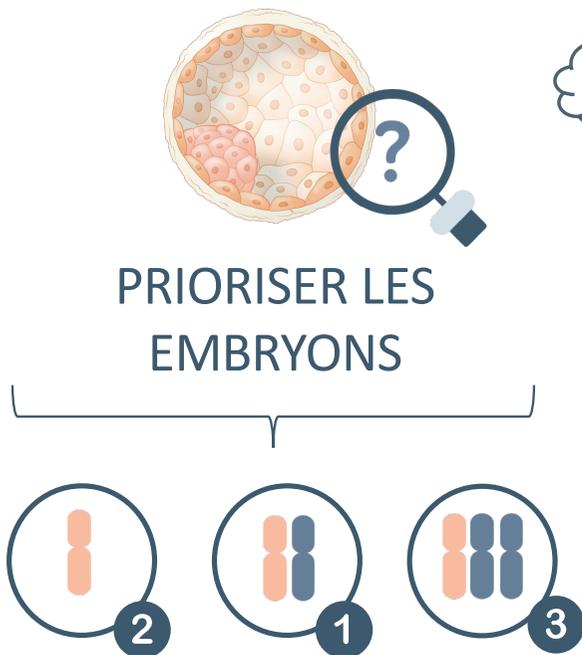
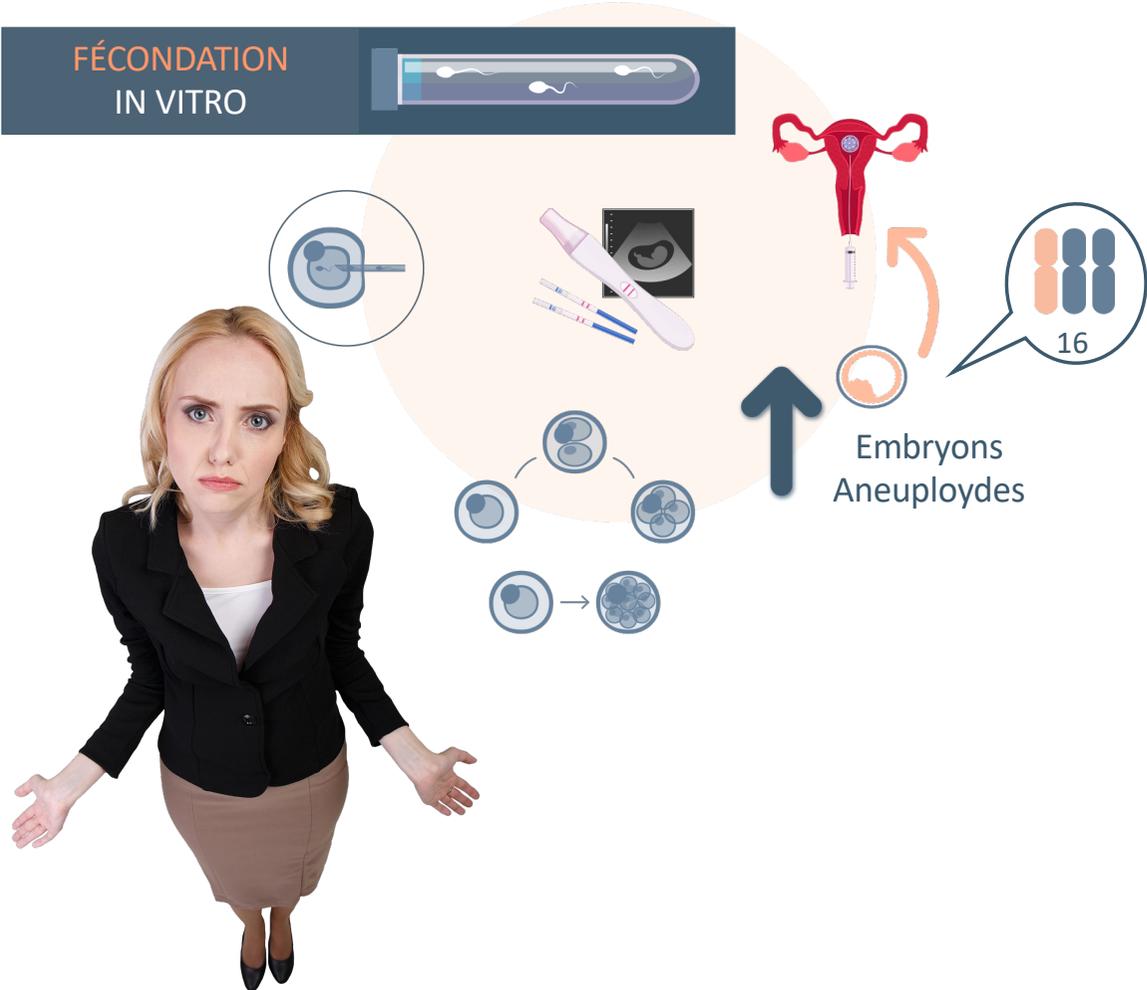
Directrice Medicale
Fertilab, Barcelone



Introduction

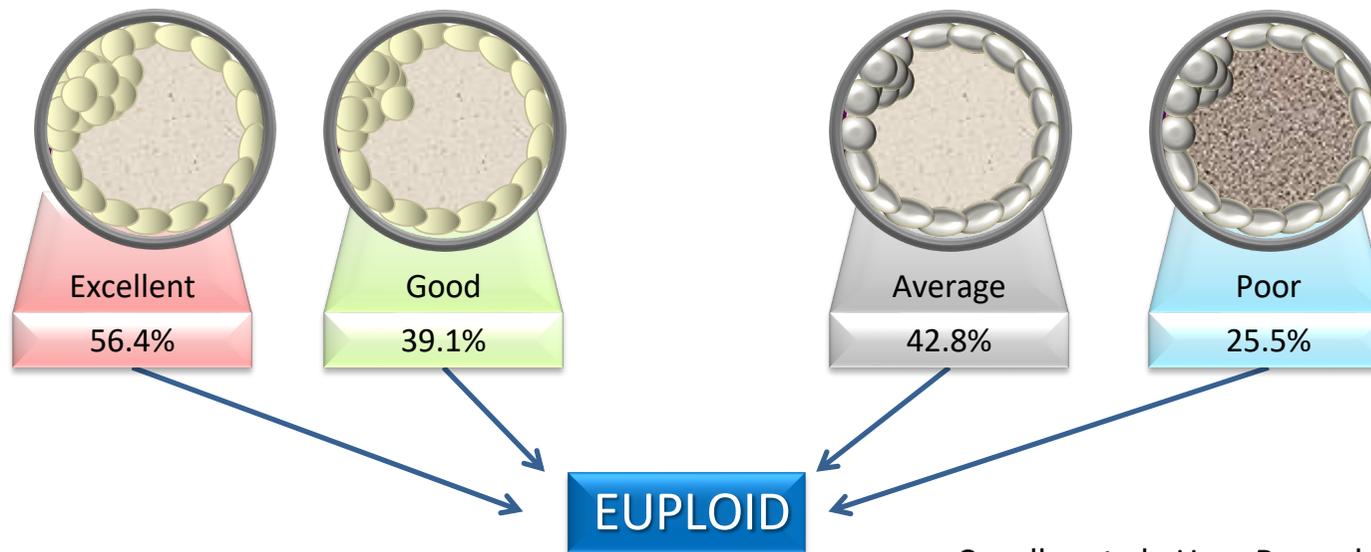


FÉCONDATION IN VITRO



La morphologie ne peut pas assurer le transfert d'embryons euploïdes

956 blastocystes ayant des résultats PGT-A (âge moyen maternel: 37,8)



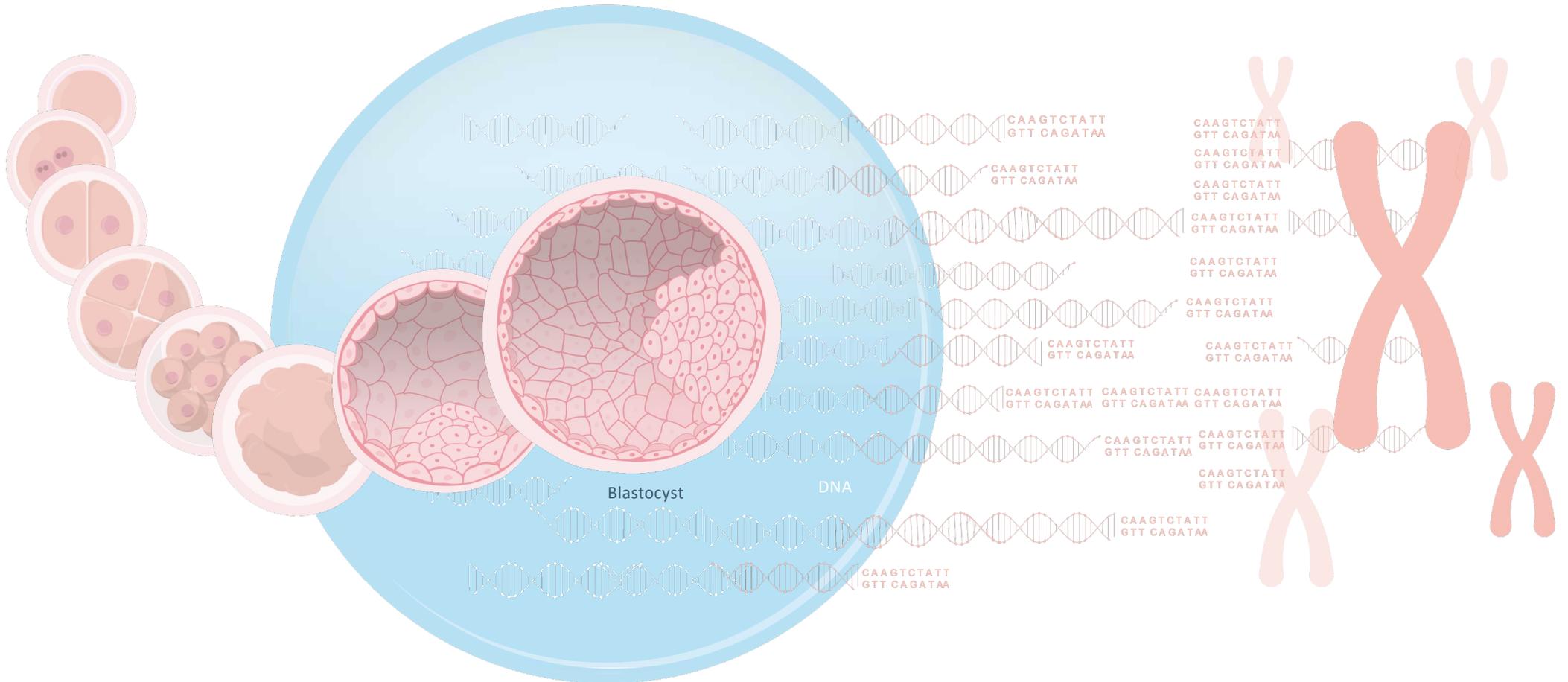
Capalbo et al., Hum Reprod, 2014

ADN libre embryonnaire dans le milieu de culture

fertilab
25 años de ilusión
por la vida.



fertibank
garantía de futuro



INVESTIGATION ET EXPERIENCE



Human Reproduction, pp. 1–12, 2018
 e101092/humrep/16y028

human reproduction ORIGINAL ARTICLE Reproductive genetics

Origin and composition of cell-free DNA in spent medium from human embryo culture during preimplantation development

M. Vera-Rodriguez¹, A. Diez-Juan¹, J. Jimenez-Almazan¹, S. Martinez¹, R. Navarro¹, V. Peinado¹, A. Mercader², M. Meseguer², D. Blesa¹, I. Moreno³, D. Valbuena⁴, C. Rubio¹, and C. Simon^{1,2,3,4,5,6}

¹IBERCA, Program Technology of Assisted Reproduction, Valencia 46100, Spain; ²Proteómica Universitaria IVI, Valencia University, Plaza de la Universidad, 3, Valencia 46100, Spain; ³Department of Obstetrics and Gynecology, Valencia University, FCCSA, Valencia 46100, Spain; ⁴Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Stanford University, CA 94305, USA

2018

Test de concept

- Presence de cfDNA
- Concordance
- MCC

Embryonic cell-free DNA versus trophectoderm biopsy for aneuploidy testing: concordance rate and clinical implications

Carmen Rubio, Ph.D.,¹ Laura Rienzi, M.Sc.,² Luis Navarro-Sánchez, Ph.D.,² Danilo Cimadomo, Ph.D.,³ Carmen María García-Pasoual, Ph.D.,⁴ Laura Abricci, Ph.D.,⁵ Daria Socia, M.Sc.,⁶ Diana Valbuena, M.D., Ph.D.,⁷ Antonio Capalbo, Ph.D.,⁸ Filippo Ubaldi, M.D., Ph.D.,⁹ and Carlos Simon, M.D., Ph.D.^{1,2,3,4,5,6}

¹R&D Department, Igenomix and Indiva, Valencia, Spain; ²Genera, Center for Reproductive Medicine, Clinica Valle Giulia, Rome, Italy; ³Medical Department, Igenomix, Valencia, Spain; ⁴R&D Department, Igenomix, Marostica, Italy; ⁵Igenomix, Department of Obstetrics and Gynecology, Valencia University, and ⁶Indiva, Valencia, Spain; and ⁷Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Stanford University, Stanford, California

2019

Étude Pilote

- Protocols optimisés
- Temps de collection
- Impact clinic



2020

Étude perspective multi-céntrique

- Concordance entre centres
- Impact des conditions de culture
- Concordance avec la ICM

Étude Perspective Multicentrique

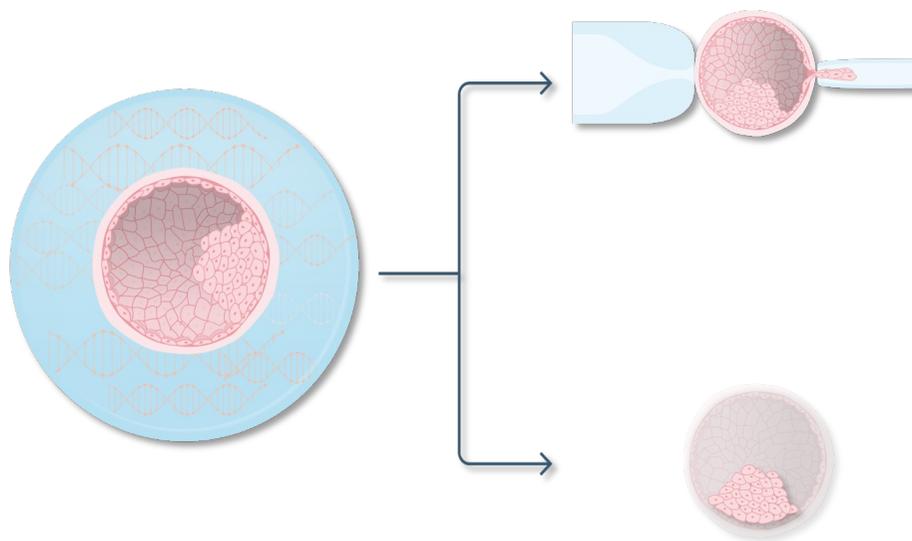


Il s'agit du plus grand étude réalisé à cette date pour évaluer les aneuploïdies embryonnaires avec deux strategies: invasive et non-invasive.



Rubio et al: Multicenter prospective study of concordance between embryo cell-free DNA and trophoctoderm biopsies from 1,301 human blastocyst. American Journal of Obstetrics and Gynecology.

Objectifs:



ADN Trophoectoderme

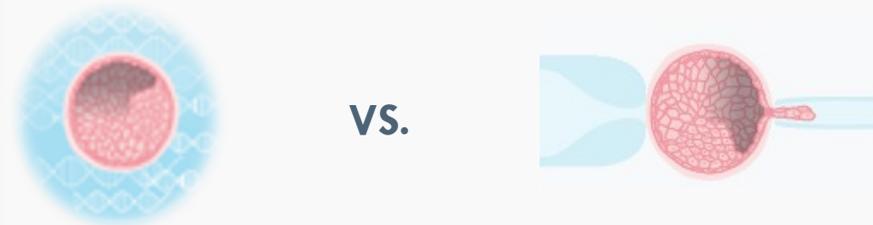
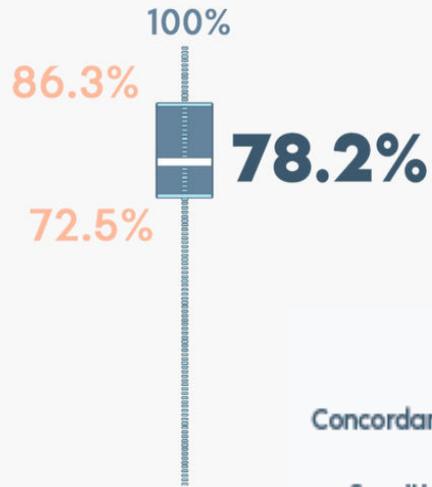
Évaluer la concordance et reproductibilité de l'analyse de l'ADN libre embryonnaire confronté avec la biopsie du trophoectoderme en 1.301 blastocystes du jour 6.

ADN Masse Cellulaire Interne

Évaluer le têt de concordance avec la masse cellulaire interne dans un sous-groupe de 18 blastocystes donnés à la recherche.

Étude Perspective Multicentrique

Concordance rates of 1,301 embryo cell-free DNA and trophectoderm DNA

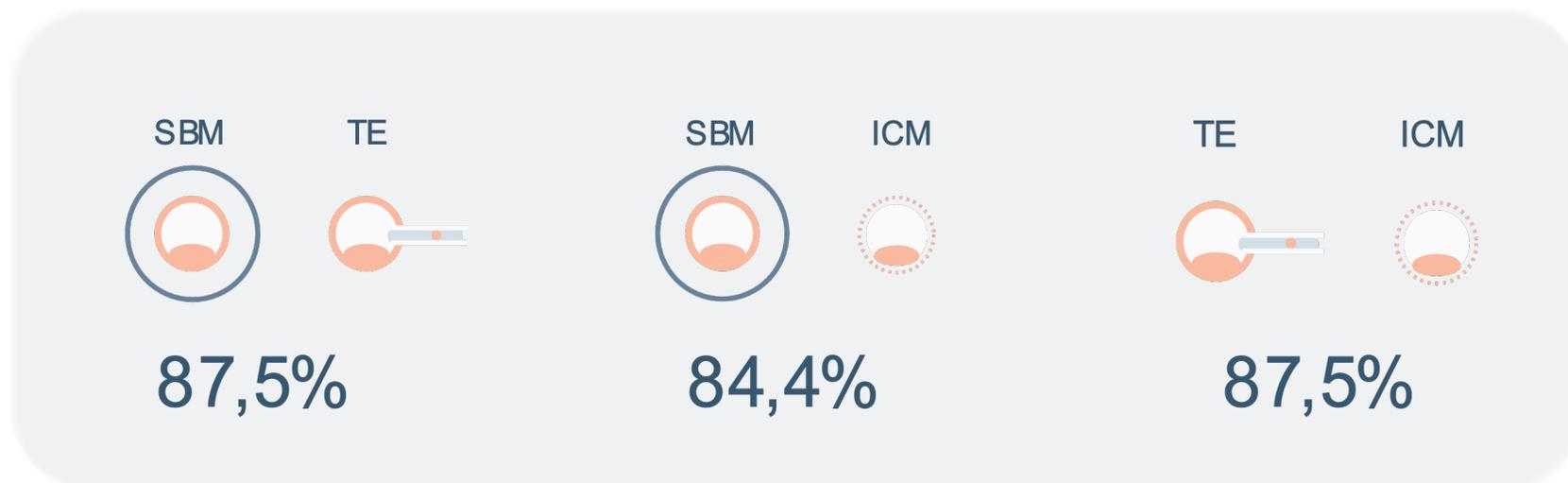


	Center 1	Center 2	Center 3	Center 4	Center 5	Center 6	Center 7	Center 8	TOTAL
Concordance	75.6	77.1	81.8	86.3	84.2	85.0	72.5	77.0	78.2
Sensitivity	80.5	84.8	88.2	86.7	91.3	76.7	76.5	78.9	81.7
Specificity	69.9	72.7	85.2	87.5	80.0	93.3	64.7	78.1	77.4

Rubio et al: Multicenter prospective study of concordance between embryo cell-free DNA and trophectoderm biopsies from 1,301 human blastocyst. American Journal of Obstetrics and Gynecology.

Étude Perspective Multi-céntrique

- Taux de correspondance avec la masse cellulaire interne de 81 blastocystes (64 informatifs pour les trois types d'échantillons).



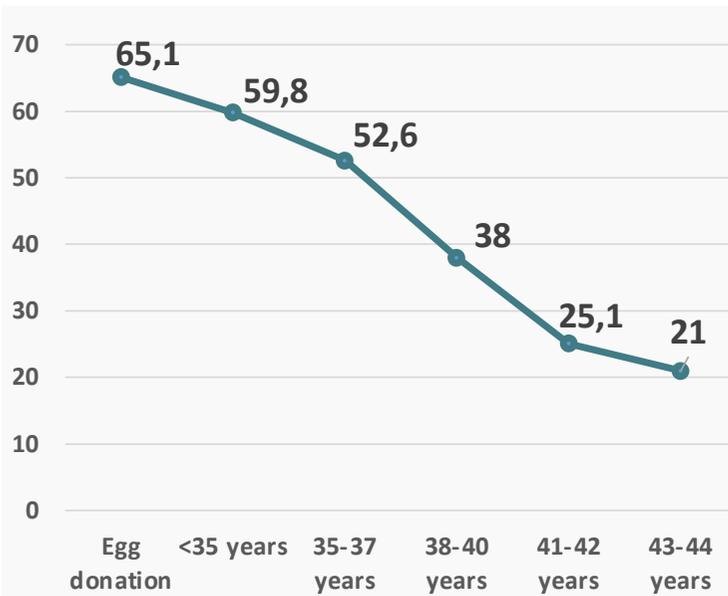
SBM: Spent Blastocyst Media; TE: trophoctoderm; ICM: Inner Cell Mass

- Taux de correspondance avec la masse cellulaire interne de 81 blastocystes (64 informatifs pour les trois types d'échantillons).

	SBM	TE	SBM	ICM	TE	ICM
Seulement aneuploidies de chromosome complet	92,2%		85,9%		93,7%	
Faux positifs	0% (0/64)		4,7% (3/64)		4,7% (3/64)	
Faux négatifs	7,8% (5/64)		9,4% (6/64)		1,6% (1/64)	

SBM: Spent Blastocyst Media; TE: trophectoderm; ICM: Inner Cell Mass

EUPLOIDY RATE & MATERNAL AGE



Igenomix PGT-A data 2019

TAUX D'EUPLOIDIE



L'âge de la femme et le risque d'aneuploïdes en fonction de son âge doivent être pris en considération pour évaluer le transfert d'embryons en fonction de leur taux d'euploïdie.

Les indications au DPI non invasive – EMBRACE EMBRYO ANALYSIS OF CULTURE ENVIRONMENT



- **Tout patient n'ayant pas d'indication PGT-A.**
- Couples après une première β -hCG négative.
- Embryons de qualité insuffisants pour pouvoir être biopsiés.
- Bonnes répondeuses.
- Mauvaises répondeuses.
- Bons embryons (morphocinétiquement parlant)
- ≥ 3 embryons au J4.
- Stérilité d'origine inconnue.
- Cycles d'ovodon.

Clinical outcomes for day-6 vitrified embryos

- ✓ Similar ongoing pregnancy rates in vitrified day-6 blastocysts compared to day-5 blastocysts if aneuploidy testing is performed

(Kaye et al., 2017; Tiegs et al., 2019; Bourdon et al., 2019; Shear et al., 2020).

Embryo culture in 10-15µl drops

- ✓ Higher blastocyst rate in reduced volume drops (7µl-15µl-35µl)
(Minasi et al., 2015).

RBMO

ARTICLE

Blasts from the past: is morphology useful in PGT-A tested and untested frozen embryo transfers?



BIOGRAPHY

Matthew A. Shear MD is a Resident Physician in Obstetrics and Gynecology at Beth Israel Deaconess Medical Center and a Clinical Fellow in Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology at Harvard Medical School, Boston, USA.

Matthew A. Shear^{1,2,1}, Denis A. Vaughan^{1,2,3,1}, Anna M. Modest^{1,2}, Emily A. Seidler^{1,2,3}, Angela Q. Leung^{1,2,3}, Michele R. Hacker^{1,2}, Denny Sakkas³, Alan S. Penzias^{1,2,3,*}

KEY MESSAGE

Clinicians and patients have no clear guide when selecting a vitrified-warmed blastocyst for transfer. Among PGT-A untested blastocysts, morphology, day of cryopreservation and expansion grade all associate with live birth. Among PGT-A tested embryos deemed euploid, these associations are attenuated and less important.

J Assist Reprod Genet (2015) 32:215–220
DOI 10.1007/s10815-014-0399-5

EMBRYO BIOLOGY

Improved blastocyst formation with reduced culture volume: comparison of three different culture conditions on 1128 sibling human zygotes

Maria Giulia Minasi · Gemma Fabozzi · Valentina Casciani · Anna Maria Lobascio · Alessandro Colasante · Filomena Scarselli · Ermanno Greco

DPI non invasive EMBRACE - limitations EMBRYO ANALYSIS OF CULTURE ENVIRONMENT



- est un test qui analyse l'ADN libre embryonnaire libéré dans le milieu de culture par un embryon du jour 4 au jour 6/7 de développement.
- ne peut être offert que dans des cycles différés.
- ne peut être offert aux patients portant une indication PGT-SR ou PGT-M
- Avant d'envoyer les échantillons cliniques, chaque laboratoire de FIV devra effectuer une validation ou une dry-run, en appliquant le protocole de laboratoire modifié recommandé pour le test EMBRACE.

Le DPI non invasive s'adresse à toutes les patientes qui veulent augmenter leurs chances de grossesse sans utiliser de techniques invasives.

Avantages:



C'est une solution non invasive qui favorise un traitement FIV plus sûr et plus efficace.

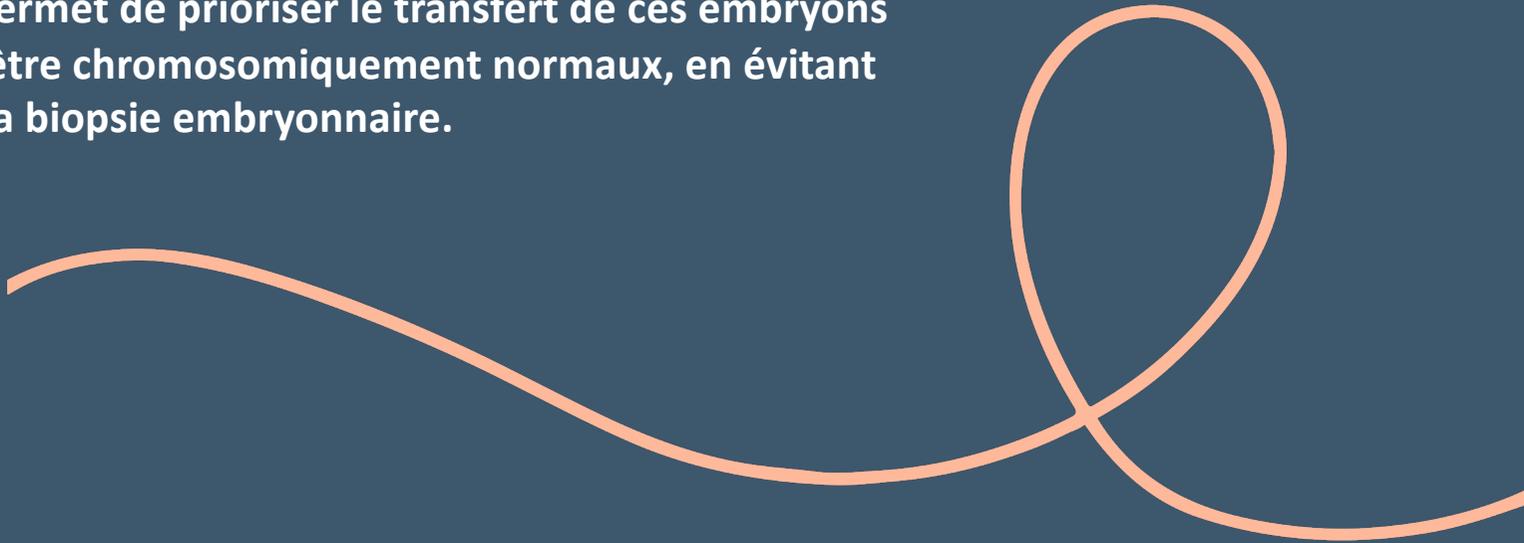


Réduit le nombre de cycles et donc le temps nécessaire à l'obtention d'une grossesse.

DPI non invasive – EMBRACE

EMBRYO ANALYSIS OF CULTURE ENVIRONMENT

Le test non invasif qui permet de prioriser le transfert de ces embryons les plus susceptibles d'être chromosomiquement normaux, en évitant la biopsie embryonnaire.



fertilab.com/fr

Sergi Rovira, BScs

Directeur du Laboratoire de FIV
Fertilab, Barcelone

Federica Moffa, MD, PhD

Directrice Medicale
Fertilab, Barcelone

