

# Méthodes alternatives non invasives prédictives du statut chromosomique: morphologie/cinétique

Non-invasive methods predicting chromosomal status: standard morphology/kinetics

Julie Barberet  
Patricia Fauque

CHU Dijon Bourgogne, Laboratoire de Biologie de la Reproduction - CECOS, 14 rue Gaffarel, 21079 Dijon Cedex, France <patricia.fauque@chu-dijon.fr>

**Résumé.** Cet article a pour but de faire une synthèse des données actuelles sur la corrélation entre les paramètres morphologiques-cinétiques et le statut chromosomique embryonnaire. Il apparaît que ces critères morphocinétiques n'ont pas la précision suffisante pour remplacer les techniques moléculaires utilisées pour identifier les embryons euploïdes. Toutefois, certains de ces paramètres pourraient potentiellement augmenter les chances d'identifier, de manière non invasive, un embryon compétent parmi une cohorte de blastocystes.

**Mots clés :** morphologie, morphocinétique, ploïdie embryonnaire

**Abstract.** The aim of this article was to conduct a review of the correlation between morphokinetic parameters and the embryo ploidy status. It seems that these criteria could not replace preimplantation genetic screening to identify euploid embryos. However, some parameters could improve the selection of embryos having high implantation potential through non-invasive method among a blastocysts cohort.

**Key words:** embryo morphology, morphokinetic, embryo ploidy status

L'assistance médicale à la procréation (AMP) est un domaine de la médecine en constante évolution, pour lequel le défi principal reste le choix d'un embryon à haut potentiel d'implantation, afin de maximiser les chances d'obtenir un enfant vivant tout en diminuant la survenue de grossesses multiples. Depuis les débuts de la fécondation *in vitro* (FIV), l'évolution des traitements et des techniques d'AMP a permis d'améliorer les chances de succès. Cependant, malgré ces importants progrès, environ un embryon sur deux aux caractéristiques morphologiques optimales ne s'implante pas, principalement lié à l'existence d'anomalies chromosomiques embryonnaires. L'étude du génome embryonnaire de l'ensemble des chromosomes par CGH-array (pour *comparative genomic hybridization-array*, une technique de puce de comparaison du génome par hybridation) ou par séquençage haut débit (NGS, pour *new generation sequencing*) a révélé une proportion importante d'embryons porteurs d'aneuploïdies, de nombre, de structure et le plus souvent en mosaïque (70 à 90 % au troisième jour de développement, 30 à 40 % au stade de blastocyste) [1-3].

Les taux d'aneuploïdies augmentent considérablement avec l'âge maternel [4]. Pour les couples infertiles pris en charge en FIV, le diagnostic génétique pré-implantatoire des aneuploïdies (DPI-A), appelé PGS dans les pays anglo-saxons (pour *preimplantation genetic screening*) pourrait permettre a priori le transfert d'un embryon euploïde, et ainsi éviter le transfert d'un embryon à risque de fausse couche ou la naissance d'un enfant atteint d'une maladie congénitale pour laquelle il existe une indication d'interruption médicale de grossesse. La biopsie de cellules du trophoctoderme au stade blastocyste associée à ces techniques permettant l'analyse de l'ensemble des chromosomes (CGH-array ou NGS) sont devenues les techniques de choix pour ce diagnostic [5]. Cependant, elles demeurent invasives, coûteuses, et leur grande sensibilité entraîne la découverte de mosaïques embryonnaires de signification pour l'heure indéterminée. Par conséquent, la mise au point de méthodes non invasives, rapides et moins coûteuses en lien avec le statut chromosomique embryonnaire pourrait constituer une avancée décisive dans le domaine de l'AMP.

Médecine  
de la **Reproduction**

Tirés à part : P. Fauque

L'évaluation de la morphologie embryonnaire par des critères ponctuels reste aujourd'hui le principal critère utilisé pour le choix de l'embryon à transférer car fortement associés aux taux de succès. Pour autant, malgré une corrélation avec les chances d'implantation [6], cette méthode de choix ponctuelle et non invasive présente des limites, en donnant une vision partielle des événements complexes du développement embryonnaire préimplantatoire. L'apparition des systèmes dits *time-lapse*, d'observation en continu du développement embryonnaire, constitue une piste prometteuse pour optimiser les méthodes d'évaluation de la « qualité » embryonnaire et les conditions de culture [7]. Équipés d'un système optique embarqué et reliés à une station informatique externe, ces incubateurs permettent un monitoring en continu, l'observation d'événements cellulaires anormaux et la mesure précise des temps de clivage, tout en maintenant les embryons dans des conditions de culture stables [7]. De nombreuses études ont intégré dans les algorithmes décisionnels des critères morphocinétiques. Certaines ont rapporté une amélioration des taux de blastulation et d'implantation [8-12]. La reproductibilité de ces algorithmes entre les laboratoires reste toutefois sujette à controverse. Certaines études ont rapporté des résultats supérieurs à ceux des scores conventionnels [9, 11, 13, 14], tandis que d'autres n'ont pas noté de pertinence clinique de l'analyse de la cinétique du développement précoce [15-19]. Récemment, certaines études ont analysé l'intérêt de la technologie *time-lapse* dans le dépistage de l'aneuploïdie embryonnaire.

Dans cette revue, nous nous attacherons à rapporter la valeur prédictive du statut chromosomique embryonnaire en fonction des paramètres morphologiques conventionnels et cinétiques.

## Lien entre morphologie et statut chromosomique embryonnaire

Dans la plupart des laboratoires de biologie de la reproduction, chaque embryon est observé au microscope et décrit en routine selon des critères morphologiques ponctuels standardisés [6]. Au stade clivé, cette description repose sur le nombre de blastomères, la régularité de clivage, la présence de fragments anucléés ainsi que le statut nucléaire des blastomères. À partir du cinquième jour, la description morphologique du blastocyste repose quasi exclusivement sur la classification de Gardner et Schoolcraft intégrant le degré d'expansion du blastocèle (B1 à B6), l'aspect de la masse cellulaire interne (MCI) et des cellules du trophoctoderme (TE) (type A à C) [20].

Anciennement basées sur l'analyse ciblée de certains chromosomes (technique d'hybridation *in situ* en fluorescence [FISH]), peu de données évaluant la relation entre la

morphologie conventionnelle embryonnaire et son statut chromosomique sont toutefois disponibles en panchromosomique (*tableau 1*). Parmi ces études, celle d'Alfarawati *et al.* [21] a rapporté une association faible entre la morphologie et le statut chromosomique embryonnaire. Sur 500 blastocystes analysés par CGH-array, la proportion de blastocystes euploïdes était de 49,2 % pour les blastocystes de stades B5 et B6 selon Gardner et Schoolcraft [20], et de 37,5 % pour ceux de stades B1 et B2. De plus, la qualité de la MCI et du TE était également significativement associée à la ploïdie. Soixante-deux pour cent des embryons euploïdes étaient décrits avec une MCI de grade A contre 49 % pour les embryons aneuploïdes [21]. Environ 46 % des embryons euploïdes présentaient un TE de grade A, contre 34,9 % des embryons aneuploïdes [21]. Cette étude a cependant été réalisée sans ajustement sur les caractéristiques des patientes/cycles. Dans une autre étude portant sur l'analyse de 956 blastocystes, Capalbo *et al.* ont rapporté une association modérée entre les paramètres morphologiques des blastocystes et leur statut chromosomique, après ajustement sur l'âge maternel et le centre de FIV [22]. Toutefois, cette étude multicentrique a utilisé une classification morphologique des blastocystes selon quatre catégories (« excellente », « bonne », « moyenne » et « faible »), ne permettant pas de distinguer l'impact propre du degré d'expansion, ou de la qualité de la MCI ou du TE. L'étude multicentrique de Fragouli *et al.*, analysant 355 embryons à J3 et 858 blastocystes, a décrit une absence d'association entre la morphologie embryonnaire et le statut chromosomique au stade clivé, tandis que la corrélation était faible au stade blastocyste [23]. Environ 82 % des embryons de haut grade à J3 étaient aneuploïdes, contre 49 % pour les blastocystes expansés de grade 5 ou 6. Une autre équipe, basant ses observations sur l'analyse de 1 730 blastocystes après ajustement sur l'âge maternel, rapporte une corrélation positive entre la qualité de la MCI ou du TE et l'euploïdie [24]. Récemment, une étude a confirmé cette association en analyse multivariée [25].

Au total, la majorité des données de cette récente littérature est en faveur d'une association entre la ploïdie et la morphologie au stade blastocyste uniquement. Cependant, environ la moitié des blastocystes de haut grade morphologique sont aneuploïdes, tandis qu'une proportion non négligeable de blastocystes de bas grade peuvent être euploïdes (jusqu'à un tiers). Nous pouvons considérer, au vu de ces résultats, que la seule évaluation de la morphologie embryonnaire par des critères conventionnels, même au stade blastocyste, n'assure pas un niveau de corrélation suffisant avec le contenu chromosomique. De plus, la morphologie conventionnelle ne semble pas être prédictive de l'implantation des embryons euploïdes [22]. À noter qu'aucune amélioration des taux de grossesse clinique n'a été rapportée suite au DPI-A dans une population non sélectionnée [24].

**Tableau I. Revue de la littérature concernant le lien entre la ploïdie embryonnaire et la morphologie conventionnelle**

Références	Design de l'étude	Nombre de couples/cycles	Indications du DPI-A	Âge (moy - 95%IC)	Nb. d'emb.	Stade embryon à la biopsie	Technique DPI-A
Alfarawati <i>et al.</i> , 2011	Rétrospective	93	AMA ERI FCS à répét.	38,5 (range 31-47)	500	Blastocyste	CGHa
Capalbo <i>et al.</i> , 2014	Rétrospective, multicentrique	213/223	AMA ERI FCS à répét.	37,8 (37,3-38,6)	956	Blastocyste	CGHa
Fragouli <i>et al.</i> , 2014	Rétrospective, multicentrique	64 à J3, 858 à J5	Indications variées	J3: 39,4 (range 27-45) J5 : 38,6 (range 29-47)	1213 (355 J3 + 858 J5)	J3 + Blastocyste	CGHa
Minasi <i>et al.</i> , 2016	Rétrospective	454/530	Inconnues	36,8 ± 4,24	1 730 (1 616 avec éval. morphologie, 928 avec éval. cinétique)	Blastocyste	CGHa
Wang <i>et al.</i> , 2018	Rétrospective	233/316	AMA ERI FCS à répét. SOPK Infertilité H Choix du sexe	37,8 ± 4,2	1 559	Blastocyste	CGHa

Tableau I. (Suite)

Références	Taux d'aneuploïdie (%)	Issues	Paramètres analysés pertinents	Ajustement aux caractéristiques des patients	Statistiques	Conclusion
Alfarawati <i>et al.</i> , 2011	56,7 %	Taux de blastocystes euploïdes Type d'anomalie chromosomique	Selon Gardner et Schoolcraft	Non (par tranches d'âge F)	NR	Corrélation faible : 52 % des blastocystes de haut grade (B5AA, B6AA) sont euploïdes 37 % des grades <B3 sont euploïdes Disparités des scores entre les embryons masculins et féminins
Capalbo <i>et al.</i> , 2014	55,5 %	Taux de blastocystes euploïdes Type d'anomalie chromosomique, TI	Selon Gardner et Schoolcraft et classification en 4 groupes, timing de blastulation	Âge F Centre	Comparaison de moyennes, Régression Logistique	Corrélation modérée : Taux d'euploïdie des embryons de haut grade > bas grade Morphologie non prédictive du TI
Fragouli <i>et al.</i> , 2014	84 % (J3) 56 % (J5)	Taux de blastocystes euploïdes Type d'anomalie chromosomique	Classification en 4 groupes à J3, Selon Gardner et Schoolcraft à J5/6	Non (par tranches d'âge F)	Comparaison de moyennes	Corrélation faible : J3 : 82,4 % des embryons de haut grade aneuploïdes J5 : 49 % des B5/B6 aneuploïdes Association avec la qualité du TE
Minasi <i>et al.</i> , 2016	65,1 %	Taux de blastocystes euploïdes Type d'anomalie chromosomique, TI TGC, TNV	Classification en 3 groupes à J3, Selon Gardner et Schoolcraft à J5/6	Âge F	Comparaison de moyennes, Régression Logistique, odds ratio	Aucune corrélation à J3 Corrélation modérée à J5 : TE/MCI grade A sont corrélés à un taux plus élevé de blastocystes euploïdes
Wang <i>et al.</i> , 2018	59,7 %	Taux de blastocystes euploïdes, type d'anomalie chromosomique	Selon Gardner et Schoolcraft	Âge F	Comparaison de moyennes, Régression Logistique et multivariée	Corrélation entre ploïdie et degré d'expansion, qualité du TE

AMA : âge maternel avancé ; ERI : échecs répétés d'implantation ; FCS : fausse couche spontanée ; NR : non renseigné ; TI : taux d'implantation ; TE : trophectoderme ; TGC : taux de grossesse clinique ; TNV : taux de naissance vivante. Case grisée : absence de corrélation.

**Tableau 2. Revue de la littérature concernant le lien entre la ploïdie embryonnaire et la morphocinétique évaluée à l'aide du système time-lapse, Embryoscope**

Références	Design de l'étude	Nombre de couples/ cycles	Indications du DPI-A	Âge (moy-95%IC)	Nb d'emb.	Stade embryon à la biopsie	Technique DPI-A
Campbell <i>et al.</i> (2013a)	Rétrospective	25/25	AMA, FCS à répét., ERI, facteur masculin sévère	38,6 ± 3,6	98	Blastocyste	CGHa ou SNPα
Basile <i>et al.</i> (2014)	Rétrospective	87/125	FCS à répét., ERI	36,1 ± 0,8	504	J3 puis culture jusqu'à J5	CGHa
Kramer <i>et al.</i> (2014)	Rétrospective/validation	25/25	AMA, FCS à répét., autres	37,3 ± 3,9	149	Blastocyste	CGHa
Yang <i>et al.</i> (2014)	Prospective/randomisation des oocytes	138	FCS à répét., ERI, ACA	36,6 ± 2,4	263	Blastocyste	CGHa
Chawla <i>et al.</i> (2015)	Rétrospective	132/132	Sélection du sexe	32,9	496	J3	CGHa
Rienzi <i>et al.</i> (2015)	Rétrospective/validation	138/138	AMA, FCS à répét., ERI	NR	455	Blastocyste	CGHa
Minasi <i>et al.</i> (2016)	Rétrospective	454/530	Inconnue	36,8 ± 4,24	1 730/928 en time-lapse	Blastocyste	CGHa
Patel <i>et al.</i> (2016)	Rétrospective/Validation	26/29	AMA, FCS à répét., ERI	32,94 ± 3,19	167	J3 puis culture jusqu'à J5	CGHa
Mumusoglu <i>et al.</i> (2017)	Rétrospective/Validation	103/103	AMA, DPI	38,0 ± 4,7	415	Blastocyste	CGHa
Del Carmen Nogales <i>et al.</i> (2017)	Rétrospective	112/112	AMA, FCS à répét., ERI	35,5	485	J3 puis culture jusqu'à J5/6	CGHa
Zhang <i>et al.</i> (2017)	Rétrospective/Validation	75	AMA, FCS à répét., ERI	33,6 ± 4,2	256	Blastocyste	CGHa
Desai <i>et al.</i> (2018)	Rétrospective	130/160	AMA, facteur masculin, infertilité inexpliquée	36,3 ± 4,3	767	Blastocyste	CGHa ou NCS

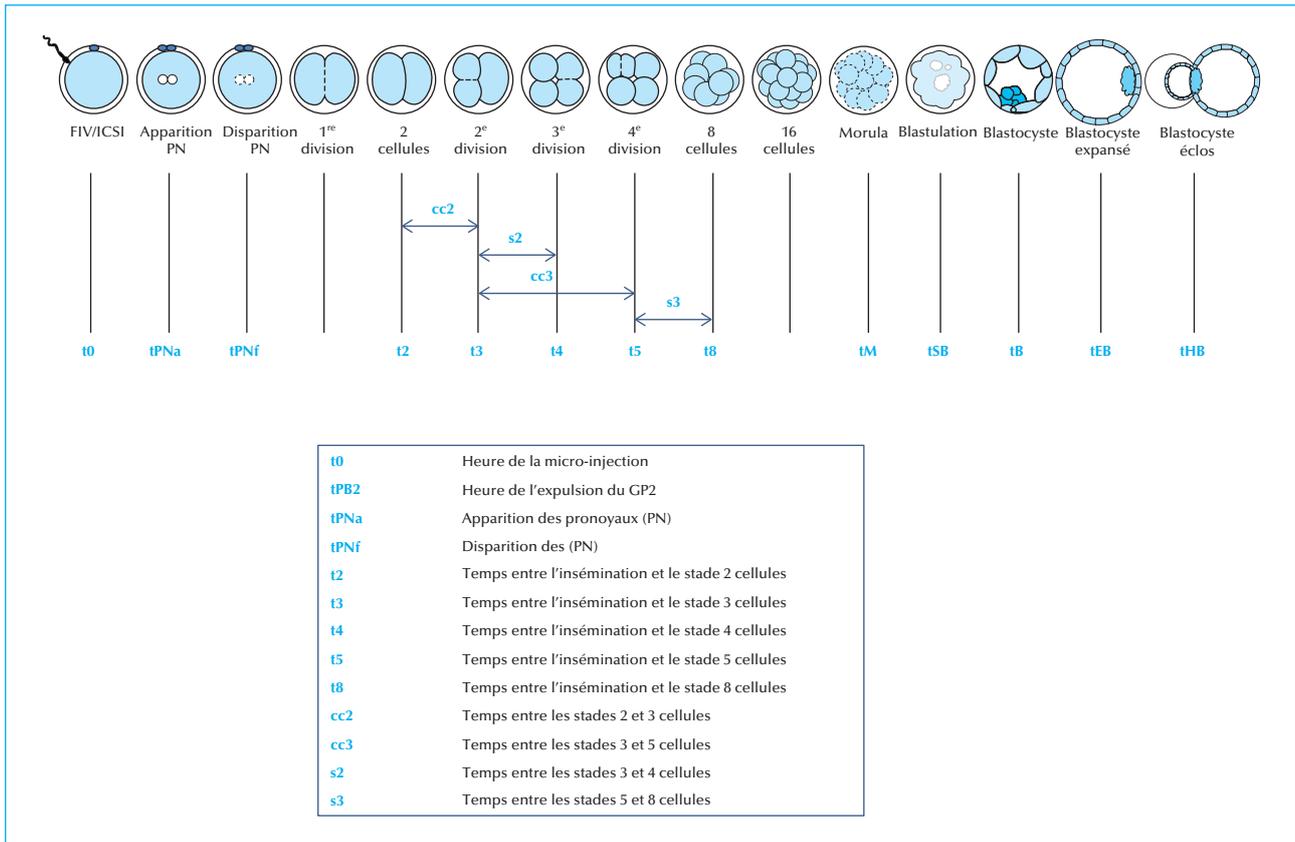
Tableau 2. (Suite)

Références	Taux d'aneuploïdie (%)	Issues	Variables significatives	Ajustements	Statistiques	Conclusion
Campbell et al. (2013a)	61,2 %	Taux de blastocystes euploïdes	tSB, tB	Non	Comparaison de moyenne ; courbes ROC ; arbre décisionnel	Probabilité augmentée d'emb. euploïde avec blastulation précoce : tSB < 96,2 h tB < 122,9 h
Basile et al. (2014)	71,7 %	Taux d'emb. euploïdes TI, TGE	t5 - t2, cc3	Non	Comparaison de moyenne ; régressions logistiques ; courbes ROC ; arbre décisionnel	Probabilité augmentée d'emb. euploïde avec : t5 - t2 > 20,5 h, cc3 = 11,7-18,2 h TI (46,5 %) TGE (54,5 %)
Kramer et al. (2014)	57,0 %	Taux de blastocystes euploïdes	Aucun	Non	Comparaison de moyenne et variances ; courbes ROC	Échec de prédiction des modèles de Campbell
Yang et al. (2014)	51,3 %	Taux de blastocystes euploïdes TI, TGC	Aucun	Non	Comparaison de moyenne	Pas de corrélation entre euploïdie et cinétique. TI (66,2 %) TGC (71,1 %)
Chawla et al. (2015)	57,2 %	Taux d'emb. euploïdes	t5 - t2, cc3	Non	Comparaison de moyenne ; régressions logistique ; courbes ROC	Probabilité augmentée d'emb. euploïde avec : cc3 > 10,0 h t5 - t2 > 20,0 h
Rienzi et al. (2015)	59,1 %	Taux de blastocystes euploïdes TI, TNV	Aucun	Âge F	Modèles mixtes bivariés, régression logistique	Échec de prédiction des modèles de Campbell et Basile TI (54,5 %) TNV (48,5 %)
Minasi et al. (2016)	65,1 %	Taux de blastocystes euploïdes TNV	t4, s2, tSB, tB, tEB, tHB	Âge F	Modèles de régression logistique et linéaire mixtes	Probabilité augmentée d'emb. euploïde avec les paramètres cinétiques tardifs TNV (36,6 %)
Patel et al. (2016)	75,5 %	Taux d'emb. euploïdes	Aucun	Non	Comparaison de moyenne ; régressions logistiques	Probabilité augmentée d'emb. euploïde avec l'algorithme de Basile

Tableau 2. (Suite)

Références	Taux d'aneuploïdie (%)	Issues	Variables significatives	Ajustements	Statistiques	Conclusion
Mumusoglu <i>et al.</i> (2017)	58,3 %	Taux de blastocystes euploïdes	t9, tM, tSB, tB, tEB	Âge F, IMC, rang, durée infertilité, CFA, protocole de stim, dose totale FSH, E2 et Nb ovocytes	Modèles linéaires à effets mixtes, courbes ROC	Échec de prédiction de la plupart des modèles et des paramètres cinétiques tardifs pour prédire la ploïdie, excepté tSB < 96,6 h (Campbell, 2014)
Del Carmen Nogales <i>et al.</i> (2017)	61,8 %	Taux d'emb. euploïdes	t3, t5 - t2	Non	Comparaison de moyenne ; régressions logistiqu	Prédiction des embryons à haut risque d'anomalies complexes (plus d'un chromosome affecté) : t3 : 35-40 h t5 - t2 > 21 h
Zhang <i>et al.</i> (2017)	41,4 %	Taux de blastocystes euploïdes	tEB - tSB	Non	Comparaison de moyenne	Échec de prédiction des modèles de Campbell et Basile
Desai <i>et al.</i> (2018)	58,4 %	Taux de blastocystes euploïdes T1, TGC	tSB, tEB, tEB - tSB	Âge F	Comparaison de moyenne ; régressions logistiqu et multivariée ; courbes ROC	Probabilité augmentée d'emb. euploïde avec : tSB < 96,2 h tEB ≤ 116 h tEB - tSB ≤ 13 h T1 (53 %) TGC (62 %)

ACA: antécédents de conception avec aneuploïdie ; AMA: âge maternel avancé ; E2 : œstradiol ; ERI : échecs répétés d'implantation ; FCS : fausse couche spontanée ; NR : non renseigné ; T1 : taux d'implantation ; TGC : taux de grossesse clinique ; TGE : taux de grossesse évolutive ; TNV : taux de naissance vivante. Case grisée : absence de corrélation.



**Figure 1.** Principaux critères morphocinétiques étudiés en lien avec les analyses du statut chromosomique embryonnaire. tM : formation de la morula, tSB : début de blastulation, tB : blastocèle > 50 % du volume du blastocyste, tEB : blastocyste expansé, tHB : blastocyste en voie d'éclosion.

D'autres études se sont par ailleurs intéressées à la corrélation entre les critères cinétiques de développement embryonnaire et le contenu chromosomique de l'embryon.

### Lien entre critères cinétiques et statut chromosomique embryonnaire

Au vu des données de la littérature [26-29] et sur la base de notre analyse (tableau 2), il apparaît que les stades tardifs du développement embryonnaire préimplantatoire permettraient de potentiellement avoir une meilleure corrélation avec le statut génétique embryonnaire que les stades précoces (paramètres cinétiques étudiés décrits dans la figure 1). Campbell *et al.* ont été les premiers à étudier la capacité de prédire la ploïdie embryonnaire en fonction des critères morphocinétiques [30]. Ils ont constaté que deux paramètres spécifiques du stade tardif, à savoir le début de blastulation (tSB) et la blastulation complète (tB), étaient corrélés au « risque d'aneuploïdie »

(tableau 2). Une étude rétrospective évaluant les conséquences cliniques de cette classification du risque à partir de ces deux seuls timings (tSB et tB) a montré une différence significative des taux d'implantation et de naissances vivantes entre les embryons décrits comme à faibles et hauts risques d'aneuploïdie [31]. Une autre équipe en parallèle a également construit un arbre décisionnel qui serait prédictif du statut chromosomique des embryons, basé, lui, sur des critères cinétiques précoces, à savoir les temps écoulés entre les stades deux et cinq cellules et entre les stades trois et cinq cellules [32] (tableau 2). À la suite de ces premiers travaux, les résultats ont été plus controversés, tant concernant la probabilité de sélectionner un embryon euploïde à partir des seuls critères cinétiques que sur la validité des algorithmes. En effet, cinq études suggéraient l'existence de cette corrélation [24, 33-36], et cinq la contestaient [27, 37-40] (dont trois étudiant la validité des algorithmes [37, 38, 40]).

La dernière étude sur cette question retrouve une association entre les paramètres cinétiques tardifs et la ploïdie, à savoir le début de blastulation, d'expansion et d'expansion complète (tSB, tEB, tEB-tSB, respectivement)

**Tableau 3. Revue de la littérature concernant le lien entre la ploïdie embryonnaire et les atypies morphocinétiques évaluées à l'aide du système time-lapse, Embryoscope**

Références	Design de l'étude	Indications du DPI-A	Âge (moy-95%IC)	Nb d'emb.	Stade embryon à la biopsie	Technique DPI-A
Zhan <i>et al.</i> (2016)	Rétrospective	Systématique	Tranches d'âge	1368	J3 (446)/ J5 (349)/ J6 (573)	CGHa ou SNPa
Lagalla <i>et al.</i> (2017)	Rétrospective	AMA, ERI, FCS à répét., facteur masculin sévère	39,9 ± 4,4	276 biopsiés/791	Blastocyste	CGHa
Desai <i>et al.</i> (2018)	Rétrospective	AMA, facteur masculin, infertilité inexpliquée	36,3 ± 4,3	767	Blastocyste	CGHa ou NGS

Références	Issues	Atypies analysées	Ajustements	Statistiques	Conclusion
Zhan <i>et al.</i> (2016)	Taux de blastocystes euploïdes	Clivage direct (1 à ≥ 3 cell.) : 26,1 %	Non	Comparaison de moyenne	Taux emb. euploïdes à J3 < pour emb avec clivage direct (13,3 % vs 45,6 %) Pas de différence observée si biopsie J5 (56,3 % vs 51,4 %) ou J6 (35,6 % vs 33,8 %)
Lagalla <i>et al.</i> (2017)	Taux de blastocystes euploïdes	Clivage aberrant: 14% clivage direct, clivage reverse, clivage rapide, S2 prolongée	Non	Comparaison de moyenne	Taux de blastocyste : avec clivage aberrant 21,6 % avec clivage normal 37,1 % Taux emb. euploïdes avec clivage aberrant 75 % avec clivage normal 49,2 %
Desai <i>et al.</i> (2018)	Taux de blastocystes euploïdes	Multinucléation, clivage direct, clivage reverse, clivage chaotique	Non	Comparaison de moyenne	Pas d'association nette entre dysmorphisme et aneuploïdie sauf si ≥ 2 atypies morphocinétiques (emb. euploïdes : 43 % sans dysmorphie vs 27,6 % si 2 atypies)

AMA : âge maternel avancé ; ERI : échecs répétés d'implantation ; FCS : fausse couche spontanée.

[35]. Toutefois nous pouvons nous poser la question de la représentativité de la population étudiée. En effet, les auteurs rapportent des taux d'implantation et de grossesse pour les femmes âgées de plus de 38 ans, supérieurs à ceux des femmes plus jeunes (52 % et 56 % *versus* 47 % et 53 %, respectivement).

Il faut aussi souligner que le stade de biopsie pourrait intervenir dans les discordances rapportées.

Nous pouvons constater, en définitive, que les différentes études ayant réalisé une biopsie au stade clivé (J3) ont toutes identifié des paramètres cinétiques précoces corrélés au statut chromosomique [32-34, 36]. En revanche, celles qui ont effectué une biopsie au stade blastocyste et ont mis en évidence une corrélation ont identifié des critères cinétiques uniquement tardifs [24, 27, 30, 35].

Enfin, nous pouvons regretter que toutes ces études n'aient pas ajusté leurs analyses sur l'âge des femmes et que, dans certaines, l'effet patiente n'ait pas été pris en compte (considérant tous les embryons d'une cohorte embryonnaire comme indépendants).

## Lien entre anomalies de clivage et statut chromosomique embryonnaire

À partir des rares études disponibles pour l'instant sur les anomalies de clivage et les risques d'anomalies chromosomiques [35, 41, 42], nous pouvons constater que les clivages direct, reverse et rapide sont le plus souvent associés à J3 à un taux plus élevé d'aneuploïdie comparé à ceux sans ces atypies de clivage [42] (tableau 3). Il est important de souligner qu'une fois le stade blastocyste atteint, ces embryons ont un taux d'euploïdie équivalent [42].

Cependant, au sein d'une autre population de femmes plus âgées, aucun blastocyste euploïde issu d'un embryon présentant un clivage direct de une à trois cellules n'a été retrouvé dans l'étude de Lagalla *et al.* [41]. Les auteurs émettent l'hypothèse que ces embryons auraient un fuseau de division mitotique tripolaire.

Il apparaît que les taux de blastulation, d'implantation et taux d'embryons euploïdes sont diminués en cas de

clivage direct. Cependant, il semblerait que ces embryons ne devraient pas être choisis pour des transferts au stade clivé, mais pourraient être gardés en culture prolongée pour un possible transfert au stade blastocyste.

## Conclusion

En conclusion, selon l'ensemble des données actuelles, il apparaît que les données morphocinétiques n'ont pas la précision suffisante pour remplacer les techniques moléculaires utilisées pour identifier les embryons euploïdes. En effet, il existe un chevauchement significatif des paramètres cinétiques entre les embryons euploïdes et aneuploïdes. La capacité de prédiction du statut chromosomique par les critères morphocinétiques de l'ensemble des modèles existants est modérée. Néanmoins, l'utilisation, grâce au système *time-lapse*, de critères morphologiques et cinétiques, pourrait potentiellement augmenter les chances d'identifier de manière non invasive un embryon compétent parmi une cohorte de blastocystes.

De même, lorsqu'un DPI-A est réalisé, l'utilisation conjointe d'algorithmes cinétiques pourrait aider à choisir l'embryon à plus haut potentiel d'implantation parmi les blastocystes identifiés comme euploïdes. Il reste à définir si l'amélioration des résultats obtenus lors de l'utilisation d'algorithmes basés sur les critères morphocinétiques [11, 13, 14, 43, 44] est liée à un meilleur choix de l'embryon à transférer ou à des conditions de culture plus stables dans l'enceinte *time-lapse*. De plus, davantage d'études sont nécessaires pour valider l'intérêt clinique de l'utilisation des critères morphocinétiques rapportés comme discriminants par rapport au statut chromosomique de l'embryon, en particulier des études sur des populations homogènes analysant les issues de tentatives (taux d'implantation et taux de naissance), avec des méthodes statistiques appropriées d'ajustements aux caractéristiques des patientes. Il serait ainsi intéressant d'analyser la proportion d'embryons identifiés à faible et haut risque d'aneuploïdie selon les algorithmes morphocinétiques parmi les embryons qui se sont réellement implantés. L'obtention de naissances vivantes à partir d'embryons à risque d'aneuploïdie selon des critères morphocinétiques à J5 et à J3, interroge sur les possibles mécanismes de correction des aneuploïdies au cours du développement embryonnaire [41, 45] et incite à continuer les investigations.

**Liens d'intérêt :** Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec cet article.

## Références

1. Franasiak JM, Forman EJ, Hong KH, *et al.* The nature of aneuploidy with increasing age of the female partner: a review of 15,169

consecutive trophoctoderm biopsies evaluated with comprehensive chromosomal screening. *Fertil Steril* 2014 ; 101 : 656-63 e1.

2. Johnson DS, Gemelos G, Baner J, *et al.* Preclinical validation of a microarray method for full molecular karyotyping of blastomeres in a 24-h protocol. *Hum Reprod* 2010 ; 25 : 1066-75.

3. Vanneste E, Voet T, Le Caignec C, *et al.* Chromosome instability is common in human cleavage-stage embryos. *Nat Med* 2009 ; 15 : 577-83.

4. Demko ZP, Simon AL, McCoy RC, Petrov DA, Rabinowitz M. Effects of maternal age on euploidy rates in a large cohort of embryos analyzed with 24-chromosome single-nucleotide polymorphism-based preimplantation genetic screening. *Fertil Steril* 2016 ; 105 : 1307-13.

5. Gardner DK, Meseguer M, Rubio C, Treff NR. Diagnosis of human preimplantation embryo viability. *Hum Reprod Update* 2015 ; 21 : 727-47.

6. SIRM ALPHA. The Istanbul consensus workshop on embryo assessment: proceedings of an expert meeting. *Hum Reprod* 2011 ; 26 : 1270-83.

7. Barberet J, Chammas J, Bruno C *et al.* Randomized controlled trial comparing embryo culture in two incubator systems: G185 K-System versus EmbryoScope. *Fertil Steril* 2018 ; 109 : 302-9 e1.

8. Meseguer M, Herrero J, Tejera A, Hilligsoe KM, Ramsing NB, Remohi J. The use of morphokinetics as a predictor of embryo implantation. *Hum Reprod* 2011 ; 26 : 2658-71.

9. Petersen BM, Boel M, Montag M, Gardner DK. Development of a generally applicable morphokinetic algorithm capable of predicting the implantation potential of embryos transferred on Day 3. *Hum Reprod* 2016 ; 31 : 2231-44.

10. Kirkegaard K, Kesmodel US, Hindkjaer JJ, Ingerslev HJ. Time-lapse parameters as predictors of blastocyst development and pregnancy outcome in embryos from good prognosis patients: a prospective cohort study. *Hum Reprod* 2013 ; 28 : 2643-51.

11. Conaghan J, Chen AA, Willman SP, *et al.* Improving embryo selection using a computer-automated time-lapse image analysis test plus day 3 morphology: results from a prospective multicenter trial. *Fertil Steril* 2013 ; 100 : 412-9 e5.

12. Chamayou S, Patrizio P, Storaci G, *et al.* The use of morphokinetic parameters to select all embryos with full capacity to implant. *J Assist Reprod Genet* 2013 ; 30 : 703-10.

13. Meseguer M, Rubio I, Cruz M, Basile N, Marcos J, Requena A. Embryo incubation and selection in a time-lapse monitoring system improves pregnancy outcome compared with a standard incubator: a retrospective cohort study. *Fertil Steril* 2012 ; 98 : 1481-9 e10.

14. Basile N, Caiazzo M, Meseguer M. What does morphokinetics add to embryo selection and *in-vitro* fertilization outcomes? *Curr Opin Obstet Gynecol* 2015 ; 27 : 193-200.

15. Yalcinkaya E, Ergin EG, Caliskan E, Oztel Z, Ozay A, Ozornek H. Reproducibility of a time-lapse embryo selection model based on morphokinetic data in a sequential culture media setting. *J Turk Ger Gynecol Assoc* 2014 ; 15 : 156-60.

16. Liu Y, Copeland C, Stevens A, *et al.* Assessment of human embryos by time-lapse videography: A comparison of quantitative and qualitative measures between two independent laboratories. *Reprod Biol* 2015 ; 15 : 210-6.

17. Kirkegaard K, Campbell A, Agerholm I, *et al.* Limitations of a time-lapse blastocyst prediction model: a large multicentre outcome analysis. *Reprod Biomed Online* 2014 ; 29 : 156-8.

18. Goodman LR, Goldberg J, Falcone T, Austin C, Desai N. Does the addition of time-lapse morphokinetics in the selection of embryos for transfer improve pregnancy rates? A randomized controlled trial. *Fertil Steril* 2016; 105: 275-85 e10.
19. Freour T, Le Fleuter N, Lammers J, Spingart C, Reignier A, Barriere P. External validation of a time-lapse prediction model. *Fertil Steril* 2015; 103: 917-22.
20. Gardner DK, Schoolcraft WB. Culture and transfer of human blastocysts. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1999; 11: 307-11.
21. Alfarawati S, Fragouli E, Colls P, et al. The relationship between blastocyst morphology, chromosomal abnormality and embryo gender. *Fertil Steril* 2011; 95: 520-4.
22. Capalbo A, Rienzi L, Cimadomo D, et al. Correlation between standard blastocyst morphology, euploidy and implantation: an observational study in two centers involving 956 screened blastocysts. *Hum Reprod* 2014; 29: 1173-81.
23. Fragouli E, Alfarawati S, Spath K, Wells D. Morphological and cytogenetic assessment of cleavage and blastocyst stage embryos. *Mol Hum Reprod* 2014; 20: 117-26.
24. Minasi MG, Colasante A, Riccio T, et al. Correlation between aneuploidy, standard morphology evaluation and morphokinetic development in 1 730 biopsied blastocysts: a consecutive case series study. *Hum Reprod* 2016; 31: 2245-54.
25. Wang A, Kort J, Behr B, Westphal LM. Euploidy in relation to blastocyst sex and morphology. *J Assist Reprod Genet* 2018; 35: 1565-72.
26. Kirkegaard K, Ahlstrom A, Ingerslev HJ, Hardarson T. Choosing the best embryo by time lapse versus standard morphology. *Fertil Steril* 2015; 103: 323-32.
27. Mumusoglu S, Yarali I, Bozdog G, et al. Time-lapse morphokinetic assessment has low to moderate ability to predict euploidy when patient- and ovarian stimulation-related factors are taken into account with the use of clustered data analysis. *Fertil Steril* 2017; 107: 413-21 e4.
28. Reignier A, Lammers J, Barriere P, Freour T. Can time-lapse parameters predict embryo ploidy? A systematic review. *Reprod Biomed Online* 2018; 36: 380-7.
29. Swain JE. Could time-lapse embryo imaging reduce the need for biopsy and PGS? *Assist Reprod Genet* 2013; 30: 1081-90.
30. Campbell A, Fishel S, Bowman N, Duffy S, Sedler M, Hickman CF. Modelling a risk classification of aneuploidy in human embryos using non-invasive morphokinetics. *Reprod Biomed Online* 2013; 26: 477-85.
31. Campbell A, Fishel S, Bowman N, Duffy S, Sedler M, Thornton S. Retrospective analysis of outcomes after IVF using an aneuploidy risk model derived from time-lapse imaging without PGS. *Reprod Biomed Online* 2013; 27: 140-6.
32. Basile N, Nogales Mdel C, Bronet F, et al. Increasing the probability of selecting chromosomally normal embryos by time-lapse morphokinetics analysis. *Fertil Steril* 2014; 101: 699-704.
33. Chawla M, Fakhri M, Shunnar A, et al. Morphokinetic analysis of cleavage stage embryos and its relationship to aneuploidy in a retrospective time-lapse imaging study. *J Assist Reprod Genet* 2015; 32: 69-75.
34. Del Carmen Nogales M, Bronet F, Basile N, et al. Type of chromosome abnormality affects embryo morphology dynamics. *Fertil Steril* 2017; 107: 229-35 e2.
35. Desai N, Goldberg JM, Austin C, Falcone T. Are cleavage anomalies, multinucleation, or specific cell cycle kinetics observed with time-lapse imaging predictive of embryo developmental capacity or ploidy? *Fertil Steril* 2018; 109: 665-74.
36. Patel DV, Shah PB, Kotdawala AP, Herrero J, Rubio I, Banker MR. Morphokinetic behavior of euploid and aneuploid embryos analyzed by time-lapse in embryoscope. *J Hum Reprod Sci* 2016; 9: 112-8.
37. Kramer YG, Kofinas JD, Melzer K, et al. Assessing morphokinetic parameters via time lapse microscopy (TLM) to predict euploidy: are aneuploidy risk classification models universal? *J Assist Reprod Genet* 2014; 31: 1231-42.
38. Rienzi L, Capalbo A, Stoppa M, et al. No evidence of association between blastocyst aneuploidy and morphokinetic assessment in a selected population of poor-prognosis patients: a longitudinal cohort study. *Reprod Biomed Online* 2015; 30: 57-66.
39. Yang Z, Zhang J, Salem SA, et al. Selection of competent blastocysts for transfer by combining time-lapse monitoring and array CGH testing for patients undergoing preimplantation genetic screening: a prospective study with sibling oocytes. *BMC Med Genomics* 2014; 7: 38.
40. Zhang J, Tao W, Liu H, et al. Morphokinetic parameters from a time-lapse monitoring system cannot accurately predict the ploidy of embryos. *J Assist Reprod Genet* 2017; 34: 1173-8.
41. Lagalla C, Tarozzi N, Sciajno R, et al. Embryos with morphokinetic abnormalities may develop into euploid blastocysts. *Reprod Biomed Online* 2017; 34: 137-46.
42. Zhan Q, Ye Z, Clarke R, Rosenwaks Z, Zaninovic N. Direct unequal cleavages: embryo developmental competence, genetic constitution and clinical outcome. *PLoS One* 2016; 11: e0166398.
43. Milewski R, Kuc P, Kuczynska A, Stankiewicz B, Lukaszuk K, Kuczynski W. A predictive model for blastocyst formation based on morphokinetic parameters in time-lapse monitoring of embryo development. *J Assist Reprod Genet* 2015; 32: 571-9.
44. VerMilyea MD, Tan L, Anthony JT, et al. Computer-automated time-lapse analysis results correlate with embryo implantation and clinical pregnancy: a blinded, multi-centre study. *Reprod Biomed Online* 2014; 29: 729-36.
45. Bazrgar M, Gourabi H, Valojerdi MR, Yazdi PE, Baharvand H. Self-correction of chromosomal abnormalities in human preimplantation embryos and embryonic stem cells. *Stem Cells Dev* 2013; 22: 2449-56.