

Stratégies cliniques du transfert embryonnaire

Clinical strategies for embryo transfer

Jean-Marie Antoine

Service de gynécologie-obstétrique et médecine de la reproduction, hôpital Tenon, Sorbonne université et APHP 6.0, Paris, France
<jean-marie.antoine@aphp.fr>

Résumé. Le transfert embryonnaire constitue une étape déterminante pour la réussite d'une tentative de fécondation *in vitro* avec injection intracytoplasmique de spermatozoïde. Il existe une grande variabilité des pratiques et une nécessité de les optimiser. Les embryons sont de plus en plus souvent transférés à la suite d'une congélation-décongélation, après préparation de l'endomètre. Le transfert d'un seul embryon est largement recommandé pour prévenir les grossesses multiples. Avant sa réalisation, une préparation de la patiente et du médecin est nécessaire. Le choix du cathéter est discuté, mais la réalisation du geste sous contrôle échographique par voie abdominale ou vaginale s'impose comme un standard incontournable. Les transferts difficiles doivent être prévenus si possible, car ils ont un impact négatif important sur le taux de grossesse. Lorsqu'ils surviennent malgré tout, plusieurs mesures correctrices sont proposées. À défaut, le transfert intratubaire voire transmyométrial peut constituer la seule option restante. Après le transfert, le repos n'a pas d'utilité démontrée, mais le soutien de la phase lutéale et plusieurs traitements adjuvants éventuels visent à augmenter les chances d'implantation. La formation des intervenants et l'homogénéisation des pratiques sont essentielles pour assurer des taux de succès élevés et stables dans le temps.

Mots clés : cathéter, échoguidage, cavité utérine, implantation

Abstract. Embryo transfer is a critical step in the IVF/ICSI success. There is a great variability of practices and a need to optimize them. Embryos are increasingly transferred after freezing - thawing and endometrial preparation. The single embryo transfer is widely recommended to prevent multiple pregnancies. Before its completion, a preparation of the patient and the doctor is necessary. The choice of the catheter is discussed, but performing the procedure under abdominal or vaginal ultrasound control is now compulsory. Difficult transfers should be prevented because of their significant negative impact on the pregnancy rate. When they occur despite everything, several corrective measures are proposed. Otherwise, intratubal or transmyometrial transfer may remain the only option. After transfer, rest has no proven to be useful, but luteal phase support and several adjuvant treatments are intended to increase the implantation rate. Trained physicians and standardized practices are essential to ensure high and stable success rates over time.

Key words: catheter, ultrasound guidance, uterine cavity, implantation

D écrit pour la première fois en détail par Edwards en 1984 [1], le transfert consiste à placer un ou deux embryons dans la cavité utérine de façon atraumatique pour obtenir les meilleures chances d'implantation. Pouvant apparaître comme une étape mineure sur le plan technique, ce geste est pourtant déterminant pour la réussite d'une tentative de fécondation *in vitro* (FIV) ou d'injection intracytoplasmique de spermatozoïde (ICSI). Cette procédure reste mal standardisée. Le taux de grossesse par transfert varie d'un mois à l'autre en fonction du clinicien réalisant le

transfert, sans rapport avec son antériorité dans la profession [2]. À condition d'avoir été bien formés, des intervenants plus jeunes peuvent obtenir des taux de succès équivalents [3]. Une enquête auprès de 117 centres d'assistance médicale à la procréation (AMP) [4] a montré une grande variabilité des pratiques et souligné la nécessité de les optimiser. À la suite d'une revue systématique de la littérature, des recommandations ont été publiées par l'American Society for Reproductive Medicine (ASRM) pour chacune des étapes principales du transfert [5].

Médecine
de la **Reproduction**

Tirés à part : J.M. Antoine

Transférer des embryons frais ou congelés ?

Depuis la naissance de Zoe Leyland, en Australie, en 1984, premier enfant obtenu à la suite d'une congélation embryonnaire, la stratégie habituelle consiste à transférer une partie des embryons en frais et à congeler les surnuméraires. Le stade du premier transfert, qui peut aller de J1 à J6 après la ponction ovocytaire, est décidé principalement par les biologistes en fonction du développement des embryons. Une stratégie courante consiste à transférer en frais un embryon à J3 et à garder les autres en culture prolongée, pour sélectionner au mieux ceux pouvant être congelés. La proportion des transferts d'embryons congelés a beaucoup augmenté avec le transfert d'un seul embryon frais, la vitrification, la préservation de la fertilité, le diagnostic génétique préimplantatoire au stade de blastocyste et le *freeze all*.

La congélation de tous les embryons (*freeze all*) est recommandée pour prévenir une hyperstimulation ovarienne en reportant la grossesse à un cycle ultérieur, en présence de conditions d'implantation non optimales (élévation prématurée de la progestérone, découverte d'une anomalie endométriale, d'un polype, de liquide dans la cavité ou d'un hydrosalpinx). Il n'existe pas de consensus sur l'intérêt d'un *freeze all* systématique, pour éviter l'effet défavorable sur l'implantation du niveau supraphysiologique de l'œstradiol sous stimulation ovarienne, qui accélère la maturation de l'endomètre. Une analyse rétrospective [6] suggère qu'il n'est bénéfique que chez les fortes répondeuses (quinze ovocytes et plus), et que les taux de naissances sont plus élevés après transfert frais en cas de réponse intermédiaire (six à quatorze ovocytes) ou faible (un à cinq ovocytes). Par ailleurs, la prudence s'impose avant de mettre en place une politique de congélation de tous les embryons, du fait d'un risque accru de nouveau-nés de grande taille et de troubles hypertensifs de la grossesse [7].

Avant transfert d'embryons congelés, une préparation de l'endomètre a pour but d'induire l'ouverture de la fenêtre d'implantation à une date connue et de déterminer la date du transfert en fonction du stade de développement embryonnaire. Trois principaux protocoles sont possibles :

- cycle naturel chez les femmes ayant des cycles réguliers ovulatoires,
- stimulation par folliculostimuline (FSH) à visée monofolliculaire chez celles avec ovulation absente ou irrégulière,
- cycle substitué avec ou sans blocage ovarien par gonadolibérine (GnRH) agoniste retard, chez les receveuses de don d'ovocyte en insuffisance ovarienne sévère. Ce protocole est également très utilisé chez les femmes tout-venant, car il permet de programmer facilement la date du transfert. Par rapport au cycle spontané ou substitué, il est associé aux mêmes taux d'implantation, mais à davantage

de fausses couches et moins de grossesses évolutives. Une administration renforcée de progestérone est donnée pour corriger cet effet défavorable.

Transférer un ou deux embryons ?

Avant chaque transfert, une discussion tripartite entre biologistes, cliniciens et le couple vise à trouver le meilleur compromis entre deux impératifs contradictoires : procurer les meilleures chances de grossesse évolutive, tout en limitant le risque de grossesse multiple. Celle-ci est en effet à l'origine de complications maternelles, néonatales, liées à la prématurité, et socio-économiques, pour la famille. Le transfert électif d'un seul embryon réduit drastiquement la proportion de naissances multiples après FIV/ICSI [8]. Il est proposé aux femmes jeunes, au cours de leurs premières tentatives, lorsque plusieurs embryons de bonne qualité sont disponibles. Il s'impose en cas de contre-indication médicale à une grossesse gémellaire (utérus malformé ou multicatriciel, pathologie maternelle à risque cardiaque, pulmonaire, etc.) ou à la demande du couple ne souhaitant pas plus d'un enfant. Il faut cependant lui rappeler le risque de grossesse multiple monozygotique, qui serait plus élevé avec un embryon décongelé qu'avec un frais et au stade de blastocyste [9]. L'évolution vers le transfert systématique d'un seul embryon pour toutes [10] repose sur l'amélioration des techniques de culture, de cryopréservation et de sélection embryonnaire, notamment par le screening génétique préimplantatoire de principe, possible seulement à l'étranger actuellement.

Quelle préparation avant le transfert ?

Avant la tentative, une évaluation de la cavité utérine doit permettre d'anticiper certaines difficultés pouvant être rencontrées lors du transfert. L'échographie par voie vaginale repère l'orientation de l'utérus (antéversé ou rétroversé) et mesure les dimensions de l'isthme et de la cavité utérine [11]. Une hystérocopie est indispensable en cas de pathologie utérine, de difficultés de transfert déjà rencontrées ou d'échecs d'implantation. Son intérêt à titre systématique avant toute AMP, y compris chez les patientes sans antécédents avec échographie normale, est défendu par certains [12], mais son influence sur les résultats n'est pas démontrée [13]. Un cathétérisme d'essai est recommandé avant un premier transfert. Il peut être fait en consultation avant la tentative, en fin de la ponction des ovocytes sous anesthésie générale ou locale, ou immédiatement avant le transfert.

Le jour du transfert, la préparation des embryons et de leur environnement relève de l'expertise biologique. Il a été proposé d'ajouter au milieu de transfert différents

facteurs d'adhésion, qui seraient susceptibles d'améliorer le taux d'implantation par un effet de colle biologique [14].

La préparation du médecin en charge du transfert inclut le lavage des mains et le port de gants, stériles ou non, avec ou sans latex. Sauf allergie connue chez la femme, aucun type spécifique de gant n'est recommandé [5].

La préparation de la patiente repose principalement sur le remplissage de la vessie chez celles ayant un utérus antéversé : il facilite nettement le transfert en réduisant l'angle entre les axes de l'isthme et du corps utérin. En revanche, les femmes avec utérus rétroversé doivent se présenter vessie vide, ce qui est plus confortable pour elle. Une identification précise des deux partenaires nécessite la vérification de leurs pièces d'identité. L'antibiothérapie prophylactique et les méthodes à visée sédatrice ou relaxante (acupuncture, myorelaxants, massages, antalgiques ou anesthésiques) n'ont pas fait la preuve de leur efficacité en dehors des transferts difficiles [5].

Après mise en place du spéculum, le col est rincé au sérum physiologique pour le débarrasser des résidus de progestérone administrée par voie vaginale. L'aspiration douce de la glaire, sans créer de saignement, est nécessaire : en prévenant le blocage de la sortie des embryons par l'extrémité du cathéter, elle améliore le taux de grossesse obtenu [15, 16].

Quel cathéter choisir ?

L'utilisation d'un cathéter souple est classiquement recommandée en première intention, car associée aux taux de grossesse les plus élevés [17-19]. Les cathéters plus fermes ou rigides risquent moins de se plier en cas d'obstacle, mais sont plus agressifs pour l'endomètre : ils sont généralement réservés aux échecs de pénétration d'un cathéter souple. Pour certains [20], le choix du cathéter n'aurait plus d'influence significative sur le taux de grossesse clinique sous échoguidage, du fait d'une réduction des transferts difficiles et des lésions traumatiques de l'endomètre.

Les cathéters avec couture préformée à leur extrémité permettent, par des mouvements de rotation autour de leur axe, une recherche plus facile du canal cervical lorsqu'il n'est pas totalement rectiligne.

Comment faire le transfert ?

L'objectif est d'éviter, par des manipulations douces et contrôlées, de toucher le fond utérin et de déclencher des contractions utérines. Plusieurs études suggèrent que le taux de grossesses est plus élevé lorsque l'embryon est déposé dans la partie supérieure ou moyenne de l'utérus, à une distance d'au moins 1 à 2 cm du fond utérin [21-24].

Par rapport à une approche aveugle ou tactile, le transfert échoguidé par voie abdominale nécessite le remplissage de la vessie, un appareil dédié, davantage de temps et idéalement deux personnes pour une échographie abdominale. Cependant il réduit la probabilité de traumatisme de l'endomètre et vérifie que l'extrémité du cathéter est positionnée au niveau souhaité. Malgré des résultats contradictoires [25, 26], les preuves sont suffisantes pour considérer qu'il améliore les taux de grossesses cliniques et de naissances vivantes, sans augmenter ceux des grossesses extra-utérines ni des fausses couches [27-30]. Elles conduisent à recommander un échoguidage systématique pour tous les transferts, et non pour les seuls transferts difficiles. Certaines équipes proposent un guidage par échographie vaginale, avec des résultats équivalents [31-34].

Il n'existe pas de données suffisantes pour préconiser une injection lente ou rapide du contenu du cathéter dans la cavité utérine, un retrait immédiat ou différé de 30 à 60 s, en ligne droite ou avec un mouvement de rotation sur lui-même. La présence de mucus ou de sang sur le cathéter ne modifie pas non plus les taux de grossesses cliniques ni de naissances vivantes.

Après le transfert, le cathéter est redonné au laboratoire pour un contrôle systématique de sa vacuité. Un embryon retrouvé est immédiatement transféré à nouveau, sans preuve d'une altération des chances d'implantation et de grossesses cliniques.

Comment gérer un transfert difficile ?

La difficulté du transfert embryonnaire a un fort impact négatif sur les chances de grossesse [35]. La nulliparité ou des accouchements uniquement par césarienne, une sténose cervicale après résection pour dysplasie, une forte antéflexion ou rétroflexion de l'utérus, un canal cervical tortueux, avec des crêtes et des faux trajets peuvent rendre le transfert impossible initialement, malgré l'échoguidage [36-38]. Il convient de rendre rapidement le cathéter chargé au laboratoire pour éviter un refroidissement embryonnaire. Plusieurs mesures peuvent être mises en œuvre : modifier le volume de la vessie par remplissage ou vidange selon les cas, changer le cathéter de transfert pour un plus rigide, repérer le trajet cervical à l'aide d'un hystéromètre, dilater légèrement avec une bougie de petit calibre, faire une pause et essayer de nouveau ou faire appel à un autre clinicien. En cas de transfert difficile connu à l'avance, une dilatation préventive du col peut être faite avant la stimulation ovarienne ou lors de la ponction d'ovocytes, avec transfert prévu sous anesthésie générale. En cas d'impossibilité absolue de passer par voie transcervicale, restent en dernier recours le transfert intratubaire, par coelioscopie en ZIFT (pour *zygote*

intrafallopian transfer), ou transmyométrial si aucune trompe n'est de bonne qualité.

Quelles mesures sont à prendre après le transfert ?

Selon les pratiques de chaque centre, il peut être demandé à la patiente de se lever immédiatement ou après un délai de 15 min. Il n'existe aucune preuve qu'un repos bref ou prolongé offre un avantage par rapport à la déambulation immédiate. Une publication conclue même à un effet défavorable du repos [39].

Les rapports sexuels sont plutôt à encourager, du fait d'un possible effet bénéfique de l'exposition au sperme sur les chances d'implantation [40].

Le soutien de la phase lutéale par progestérone, petites doses d'hormone chorionique gonadotrope humaine (hCG) ou de GnRH agoniste doit être adapté aux caractéristiques de la patiente, à la procédure d'AMP et du traitement reçu en phase folliculaire. Il peut être associé à différents adjuvants supposés favoriser l'implantation : aspirine, pentoxifylline, antioxydants, etc.

Conclusion

Malgré les nombreuses études menées depuis l'origine de la FIV/ICSI, des zones d'incertitude importantes persistent sur les paramètres clés d'un transfert réussi. Parmi ceux qui ont été établis, il paraît nécessaire d'insister sur la position de l'extrémité du cathéter dans la cavité utérine contrôlée par échographie, la facilité du transfert et l'entraînement personnalisé des opérateurs [41]. L'homogénéisation des pratiques dans chaque centre d'AMP est indispensable pour assurer des taux de succès stables et reproductibles dans le temps.

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

Références

1. Edwards RG, Fishel SB, Cohen J, *et al.* Factors influencing the success of *in vitro* fertilization for alleviating human infertility. *J In Vitro Fert Embryo Transf* 1984 ; 1 : 3-23.
2. Angelini A, Brusco GF, Barnocchi N, El-Danasouri I, Pacchiarotti A, Selman HA. Impact of physician performing embryo transfer on pregnancy rates in an assisted reproductive program. *J Assist Reprod Genet* 2006 ; 23 : 329-32.
3. Eaton JL, Zhang X, Barnes RB. Embryo transfer by reproductive endocrinology fellows vs. attending physicians: are live birth rates comparable? *Am J Obstet Gynecol* 2014 ; 211 : 494.e1-5.
4. Toth TL, Lee MS, Bendikson KA, Reindollar RH, American Society for Reproductive Medicine Embryo Transfer Advisory Panel. . Embryo

transfer techniques: an American Society for Reproductive Medicine survey of current Society for Assisted Reproductive Technology practices. *Fertil Steril* 2017 ; 107 : 1003-11.

5. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. . Performing the embryo transfer: a guideline. *Fertil Steril* 2017 ; 107 : 882-96.

6. Acharya KS, Acharya CR, Bishop K, Harris B, Raburn D, Muasher SJ. Freezing of all embryos in *in vitro* fertilization is beneficial in high responders, but not intermediate and low responders: an analysis of 82,935 cycles from the Society for Assisted Reproductive Technology registry. *Fertil Steril* 2018 ; 110 : 880-7.

7. Maheshwari A, Pandey S, Amalraj Raja E, Shetty A, Hamilton M, Bhattacharya S. Is frozen embryo transfer better for mothers and babies? Can cumulative meta-analysis provide a definitive answer? *Hum Reprod Update* 2018 ; 24 : 35-58.

8. Tobias T, Sharara FI, Franasiak JM, Heiser PW, Pinckney-Clark E. Promoting the use of elective single embryo transfer in clinical practice. *Fertil Res Pract* 2016 ; 15 : 1.

9. Ikemoto Y, Kuroda K, Ochiai A, *et al.* Prevalence and risk factors of zygotic splitting after 937 848 single embryo transfer cycles. *Hum Reprod* 2018 ; 33 : 1984-91.

10. Cutting R. Single embryo transfer for all. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2018 ; 53 : 30-7.

11. Bakas P, Simopoulou M, Giner M, Tzanakaki D, Deligeorgiou E. Accuracy and efficacy of embryo transfer based on the previous measurement of cervical length and total uterine length. *Arch Gynecol Obstet* 2018 ; 299(2):565-70.

12. Alleyassin A, Abiri A, Agha-Hosseini M, Sarvi F. The Value of Routine Hysteroscopy before the First Intracytoplasmic Sperm Injection Treatment Cycle. *Gynecol Obstet Invest* 2017 ; 82 : 125-30.

13. Smit JG, Kasius JC, Eijkemans MJC, *et al.* Hysteroscopy before *in vitro* fertilisation (inSIGHT): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2016 ; 387 : 2622-9.

14. Bontekoe S, Heineman MJ, Johnson N, Blake D. Adherence compounds in embryo transfer media for assisted reproductive technologies. *Cochrane Database Syst Rev* 2014 ; 25 : CD007421.

15. Moini A, Kiani K, Bahmanabadi A, Akhoond M, Akhlaghi A. Improvement in pregnancy rate by removal of cervical discharge prior to embryo transfer in ICSI cycles: a randomised clinical trial. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 2011 ; 51 : 315-20.

16. Eskandar MA, Abou-Setta AM, El-Amin M, Almushait MA, Sobande AA. Removal of cervical mucus prior to embryo transfer improves pregnancy rates in women undergoing assisted reproduction. *Reprod Biomed Online* 2007 ; 14 : 308-13.

17. McDonald JA, Norman RJ. A randomized controlled trial of a soft double lumen embryo transfer catheter *versus* a firm single lumen catheter: significant improvements in pregnancy rates. *Hum Reprod* 2002 ; 17 : 1502-6.

18. Van Weering HG, Schats R, McDonnell J, Vink JM, Vermeiden JP, Hompes PG. The impact of the embryo transfer catheter on the pregnancy rate in IVF. *Hum Reprod* 2002 ; 17 : 666-70.

19. Abou-Setta AM1, Al-Inany HG, Mansour RT, Serour GI, Aboulghar MA. Soft *versus* firm embryo transfer catheters for assisted reproduction: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 2005 ; 20 : 3114-21.

- 20.** Aboulfotouh I, Abou-Setta AM, Khattab S, Mohsen IA, Askalani A, El-Din RE. Firm versus soft embryo transfer catheters under ultrasound guidance: does catheter choice really influence the pregnancy rates? *Fertil Steril* 2008 ; 89 : 1261-2.
- 21.** Pacchiarotti A, Mohamed MA, Micara G, et al. The impact of the depth of embryo replacement on IVF outcome. *J Assist Reprod Genet* 2007 ; 24 : 189-93.
- 22.** Kwon H, Choi DH, Kim EK. Absolute position versus relative position in embryo transfer: a randomized controlled trial. *Reprod Biol Endocrinol* 2015 ; 13 : 78.
- 23.** Cenksoy PO, Ficicioglu C, Yesiladali M, Akcin OA, Kaspar C. The importance of the length of uterine cavity, the position of the tip of the inner catheter and the distance between the fundal endometrial surface and the air bubbles as determinants of the pregnancy rate in IVF cycles. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014 ; 172 : 46-50.
- 24.** Wang Y, Zhu Y, Sun Y, et al. Ideal embryo transfer position and endometrial thickness in IVF embryo transfer treatment. *Int J Gynaecol Obstet* 2018 ; 143 : 282-8.
- 25.** Kosmas IP, Janssens R, De Munck L, et al. Ultrasound-guided embryos transfer does not offer any benefit in clinical outcome: a randomized controlled trial. *Hum Reprod* 2007 ; 22 : 1327-34.
- 26.** Drakeley AJ, Jorgensen A, Sklavounos J, et al. A randomized controlled clinical trial of 2295 ultrasound-guided embryo transfers. *Hum Reprod* 2008 ; 23 : 1101-6.
- 27.** Abou-Setta AM, Mansour RT, Al-Inany HG, Aboulghar MM, Aboulghar MA, Serour GI. Among women undergoing embryo transfer, is the probability of pregnancy and live birth improved with ultrasound guidance over clinical touch alone? A systemic review and meta-analysis of prospective randomized trials. *Fertil Steril* 2007 ; 88 : 333-41.
- 28.** Teixeira DM, Dassuncao LA, Vieira CV, et al. Ultrasound guidance during embryo transfer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015 ; 45 : 139-48.
- 29.** Brown J, Buckingham K, Buckett W, Abou-Setta AM. Ultrasound versus 'clinical touch' for catheter guidance during embryo transfer in women. *Cochrane Database Syst Rev* 2016 ; 1(1):CD006107.
- 30.** Cozzolino M, Vitagliano A, Di Giovanni MV, et al. Ultrasound-guided embryo transfer: summary of the evidence and new perspectives. A systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online* 2018 ; 36 : 524-42.
- 31.** Bodri D, Colodron M, Garcia D, Obradors A, Vernaeve V, Coll O. Transvaginal versus transabdominal ultrasound guidance for embryo transfer in donor oocyte recipients: a randomized clinical trial. *Fertil Steril* 2011 ; 95 : 2263-8.e1.
- 32.** Revelli A, Rovei V, Dalmaso P, et al. Large randomized trial comparing transabdominal ultrasound-guided embryo transfer with a technique based on uterine length measurement before embryo transfer. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016 ; 48 : 289-95.
- 33.** Karavani G, Ben-Meir A, Shufaro Y, Hyman JH, Revel A. Transvaginal ultrasound to guide embryo transfer: a randomized controlled trial. *Fertil Steril* 2017 ; 107 : 1159-65.
- 34.** Okamoto S. Establishment of a trans-vaginal ultrasound-guided pinpoint transfer method. *Reprod Med Biol* 2018 ; 17 : 182-7.
- 35.** Plowden TC, Hill MJ, Miles SM, et al. Does the presence of blood in the catheter or the degree of difficulty of embryo transfer affect live birth? *Reprod Sci* 2017 ; 24 : 726-30.
- 36.** Larue L, Keromnes G, Massari A, et al. Anatomical causes of difficult embryo transfer during *in vitro* fertilization. *J Gynecol Obstet Hum Reprod* 2017 ; 46 : 77-86.
- 37.** Kava-Braverman A, Martínez F, Rodríguez I, Álvarez M, Barri PN, Coroleu B. What is a difficult transfer? Analysis of 7,714 embryo transfers: the impact of maneuvers during embryo transfers on pregnancy rate and a proposal of objective assessment. *Fertil Steril* 2017 ; 107 : 657-63.
- 38.** Wood MA, Kerrigan KL, Burns MK, et al. Overcoming the challenging cervix: identification and techniques to access the uterine cavity. *Obstet Gynecol Surv* 2018 ; 73 : 641-9.
- 39.** Gaikwad S, Garrido N, Cobo A, Pellicer A, Remohi J. Bed rest after embryo transfer negatively affects *in vitro* fertilization: a randomized controlled clinical trial. *Fertil Steril* 2013 ; 100 : 729-35.
- 40.** Tremellen KP, Valbuena D, Landeras J, et al. The effect of intercourse on pregnancy rates during assisted human reproduction. *Hum Reprod* 2000 ; 15 : 2653-8.
- 41.** López MJ, García D, Rodríguez A, Colodrón M, Vassena R, Vernaeve V. Individualized embryo transfer training: timing and performance. *Hum Reprod* 2014 ; 29 : 1432-7.