

Directive clinique en ce qui concerne le nombre d'embryons à transférer à la suite de la fécondation *in vitro*

La présente directive clinique a été examinée par le comité d'endocrinologie de la reproduction et infertilité et le comité de médecine fœto-maternelle, et a été approuvée par le comité exécutif et le Conseil de la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada, ainsi que par le Conseil de la Société canadienne de fertilité et d'andrologie.

AUTEURS PRINCIPAUX

Jason K. Min, MD, FRCSC, Ottawa (Ont.)

Paul Claman, MD, FRCSC, Ottawa (Ont.)

Ed Hughes, MB, ChB, MSc, FRCSC, Hamilton (Ont.)

COMITÉ D'ENDOCRINOLOGIE DE LA REPRODUCTION ET INFERTILITÉ

Anthony P. Cheung, MBBS, MPH, MBA, FRACOG, FRCSC, Vancouver (C.-B.)

Paul Claman (président), MD, FRCSC, Ottawa (Ont.)

Margo Fluker, MD, FRCSC, Vancouver (C.-B.)

Gwendolyn J. Goodrow, MD, FRCSC, Cambridge (Ont.)

James Graham, MD, FRCSC, Halifax (N.-É.)

Gillian R. Graves, MD, FRCSC, Halifax (N.-É.)

Louise Lapensée, MD, FRCSC, Outremont (Québec)

Jason K. Min, MD, FRCSC, Ottawa (Ont.)

Sabrina Stewart, MD, FRCSC, Prince Albert (Sask.)

Susan Ward, RN, Hamilton (Ont.)

Benjamin Chee-Man Wong, MD, FRCSC, Calgary (Alb.)

COMITÉ DE MÉDECINE FŒTO-MATERNELLE

Anthony B. Armson, MD, FRCSC, Halifax (N.-É.)

Marie-France Delisle, MD, FRCSC, Vancouver (C.-B.)

Dan Farine (président), MD, FRCSC, Toronto (Ont.)

Robert Gagnon, MD, FRCSC, London (Ont.)

Lisa Keenan-Lindsay, inf. aut., Toronto (Ont.)

Valérie Morin, MD, FRCSC, Cap-Rouge (Québec)

William Mundle, MD, FRCSC, Windsor (Ont.)

Tracey Pressey, MD, FRCSC, Vancouver (C.-B.)

Carol Schneider, MD, FRCSC, Winnipeg (Man.)

John Van Aerde, MD, FRCPC, Edmonton (Alb.)

Mots clés : Embryo transfer, in vitro fertilization, intracytoplasmic sperm injections, multiple pregnancy, multifetal gestation, assisted reproduction.

Les directives cliniques font état des percées récentes et des progrès cliniques et scientifiques à la date de publication de celles-ci et peuvent faire l'objet de modifications. Il ne faut pas interpréter l'information qui y figure comme l'imposition d'un mode de traitement exclusif à suivre. Un établissement hospitalier est libre de dicter des modifications à apporter à ces opinions. En l'occurrence, il faut qu'il y ait documentation à l'appui de cet établissement. Aucune partie de ce document ne peut être reproduite sans une permission écrite de la SOGC.

Résumé

Objectifs : Examiner l'effet du nombre d'embryons transférés sur l'issue de la fécondation *in vitro* (FIV). Fournir des lignes directrices quant au nombre d'embryons à transférer dans le cadre de la « fécondation *in vitro* et transfert d'embryon » (FIVETE), afin d'optimiser le nombre de naissances vivantes d'un fœtus en santé et de minimiser le nombre de grossesses multiples.

Options : Les taux de naissance vivante, de grossesse clinique et de grossesse ou de naissance multiple par nombre d'embryons transférés sont comparés.

Issues : Taux de grossesse clinique, de grossesse multiple et de naissance vivante.

Résultats : Des recherches ont été menées dans la *Cochrane Library* et MEDLINE afin d'en tirer les articles de langue anglaise, publiés entre 1990 et avril 2006, comportant les mots clés suivants : *embryo transfer* (ET), *assisted reproduction*, *in vitro fertilization* (IVF), *intracytoplasmic sperm injection* (ICSI), *multiple pregnancy* et *multiple gestation*. Des références supplémentaires ont été identifiées au moyen de recherches manuelles menées dans les bibliographies des articles issus des recherches susmentionnées.

Valeurs : Les résultats disponibles ont été analysés par le comité d'endocrinologie de la reproduction et infertilité et le comité de médecine fœto-maternelle de la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada, ainsi que par le Conseil de la Société canadienne de fertilité et d'andrologie, et leur qualité a été évaluée en fonction des lignes directrices sur l'évaluation des résultats élaborées par le Groupe d'étude canadien sur l'examen médical périodique.

Avantages, désavantages et coûts : La présente directive clinique a pour but de minimiser la fréquence de la gestation multifœtale, particulièrement celle des gestations multiples de rang élevé (MRE), tout en assurant le maintien de taux globaux acceptables de grossesse et de naissance vivante à la suite de la FIVETE.

Recommandations

Les recommandations formulées dans la présente directive clinique sont principalement inspirées d'études portant sur des embryons qui en étaient au stade de la segmentation (embryons mis en culture pendant deux ou trois jours).

1. Chacun des programmes de FIVETE devrait évaluer ses propres données afin d'identifier les déterminants de l'implantation et de la naissance vivante propres à la patiente, à l'embryon et au cycle, et ce, en vue d'élaborer des politiques de transfert d'embryons permettant de minimiser la fréquence de la gestation multifœtale, tout en assurant le maintien de taux globaux acceptables de grossesse clinique et de naissance vivante. (III-B)

Tableau 1. Critères d'évaluation des résultats et classification des recommandations

Niveaux des résultats*	Catégories de recommandations†
I : Résultats obtenus dans le cadre d'au moins un essai comparatif convenablement randomisé.	A. On dispose de données suffisantes pour appuyer la recommandation selon laquelle il faudrait s'intéresser expressément à cette affection dans le cadre d'un examen médical périodique.
II-1 : Résultats obtenus dans le cadre d'essais comparatifs non randomisés bien conçus.	B. On dispose de données acceptables pour appuyer la recommandation selon laquelle il faudrait s'intéresser expressément à cette affection dans le cadre d'un examen médical périodique.
II-2 : Résultats obtenus dans le cadre d'études de cohortes (prospectives ou rétrospectives) ou d'études analytiques cas-témoins bien conçues, réalisées de préférence dans plus d'un centre ou par plus d'un groupe de recherche.	C. On dispose de données insuffisantes pour appuyer l'inclusion ou l'exclusion de cette affection dans le cadre d'un examen médical périodique, mais les recommandations peuvent reposer sur d'autres fondements.
II-3 : Résultats découlant de comparaisons entre différents moments ou différents lieux, ou selon qu'on a ou non recours à une intervention. Des résultats de première importance obtenus dans le cadre d'études non comparatives (par exemple, les résultats du traitement à la pénicilline, dans les années 1940) pourraient en outre figurer dans cette catégorie.	D. On dispose de données acceptables pour appuyer la recommandation de ne pas s'intéresser à cette affection dans le cadre d'un examen médical périodique.
III : Opinions exprimées par des sommités dans le domaine, fondées sur l'expérience clinique, études descriptives ou rapports de comités d'experts.	E. On dispose de données suffisantes pour appuyer la recommandation de ne pas s'intéresser à cette affection dans le cadre d'un examen médical périodique.

*La qualité des résultats signalés dans les présentes directives cliniques a été établie conformément aux critères d'évaluation des résultats présentés dans le Rapport du groupe de travail canadien sur l'examen médical périodique⁵⁵.

†Les recommandations que comprennent les présentes directives cliniques ont été classées conformément à la méthode de classification décrite dans le Rapport du groupe de travail canadien sur l'examen médical périodique⁵⁵.

2. En général, il faudrait envisager d'avoir recours au transfert de moins d'embryons en étant au stade du blastocyste que d'embryons en étant au stade de la segmentation, et ce, particulièrement chez les femmes qui présentent un excellent pronostic et des blastocystes de grande qualité. (I-A)

Déclaration sommaire

Les recommandations suivantes visent généralement le transfert, au cours de la deuxième ou de la troisième journée, d'embryons en étant au stade de la segmentation. Puisque les embryons en étant au stade du blastocyste présentent des taux d'implantation plus élevés que ceux que présentent les embryons en étant au stade de la segmentation, il est possible que l'on ait à transférer un nombre moindre d'embryons en étant au stade du blastocyste. (II)

Recommandations (suite)

- Chez les femmes de moins de 35 ans, pas plus de deux embryons devraient être transférés dans le cadre d'un cycle frais de FIVETE. (II-2A)
- Chez les femmes de moins de 35 ans qui présentent un excellent pronostic, le transfert d'un seul embryon devrait être envisagé. Par « femmes qui présentent un excellent pronostic », on entend les femmes qui se soumettent à leur premier ou deuxième cycle de FIVETE, ou qui s'y soumettent immédiatement à la suite d'un cycle de FIVETE réussi, et qui présentent au moins deux embryons de grande qualité disponibles aux fins du transfert. (I-A)
- Chez les femmes dont l'âge se situe entre 35 et 37 ans, pas plus de trois embryons devraient être transférés dans le cadre d'un cycle frais de FIVETE. Chez celles qui disposent d'embryons de grande qualité et qui présentent un pronostic favorable, le transfert d'un ou de deux embryons au cours du premier ou du second cycle devrait être envisagé. (II-2A)
- Chez les femmes de 38 et de 39 ans, pas plus de trois embryons devraient être transférés dans le cadre d'un cycle frais de FIVETE. (III-B) Chez celles qui disposent d'embryons de grande qualité et qui présentent un pronostic favorable, le transfert de deux embryons au cours du premier ou du second cycle devrait être envisagé. (III-B)

- Chez les femmes de plus de 39 ans, pas plus de quatre embryons devraient être transférés dans le cadre d'un cycle frais de FIVETE. (III-B) Chez celles qui disposent d'un plus grand nombre d'embryons de grande qualité que ce qui s'avère nécessaire pour le transfert, le transfert de trois embryons au cours du premier cycle de FIVETE devrait être envisagé. (III-B)
- Dans les cas exceptionnels où des femmes qui présentent un mauvais pronostic ont connu de multiples échecs dans le cadre de cycles frais de FIVETE, le transfert d'un plus grand nombre d'embryons que ce qui est recommandé ci-dessus peut être envisagé dans le cadre de cycles frais de FIVETE subséquents. (III-C)
- Dans le cadre des cycles donneur-receveur, l'âge du donneur d'ovocyte/embryon devrait être utilisé pour déterminer le nombre d'embryons à transférer. (II-2B)
- Chez les femmes qui présentent des contre-indications obstétricales ou médicales à la gestation multifœtale, un nombre moindre d'embryons devraient être transférés afin de minimiser les risques de gestation multifœtale. Dans de tels cas, une consultation prétraitement auprès d'un spécialiste en médecine fœto-maternelle devrait être mise en œuvre. (III-C) Lorsque cela s'avère raisonnable, le transfert d'un seul embryon devrait être envisagé. (II-3B)
- Les couples devraient bénéficier de services de counseling adéquats en ce qui a trait aux risques obstétricaux, périnataux et néonataux associés à la gestation multifœtale, et ce, afin de faciliter la prise d'une décision éclairée en ce qui concerne le nombre d'embryons à transférer. (II-3B) La mise d'un accent particulier sur la naissance vivante d'un fœtus unique en santé à titre de critère de réussite de la FIVETE s'avérerait bénéfique, pour ce qui est de la promotion de la baisse du nombre d'embryons transférés. (III-C)
- Une stratégie visant le financement public de la FIVETE doit être élaborée, afin d'assurer la mise en œuvre efficace de lignes directrices limitant le nombre d'embryons transférés. Dans le contexte d'une telle stratégie, les coûts de santé totaux connaîtraient une baisse attribuable à la diminution de l'incidence des grossesses et des naissances multifœtales. (III-C)

13. Des efforts devraient être déployés pour limiter les grossesses multiples iatrogéniques attribuables à la stimulation ovarienne n'étant pas associée à la FIVETE, et ce, par l'intermédiaire de l'élaboration de lignes directrices convenables visant l'annulation de cycle et l'élimination des obstacles financiers à la FIVETE. (III-B)

Validation : La présente directive clinique a été examinée par le comité d'endocrinologie de la reproduction et infertilité et le comité de médecine fœto-maternelle, et a été approuvée par le comité exécutif et le Conseil de la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada, ainsi que par le Conseil de la Société canadienne de fertilité et d'andrologie.

Commanditaire : Société des obstétriciens et gynécologues du Canada.

La qualité des résultats du présent document a été déterminée à l'aide des critères d'évaluation décrits dans le rapport du Groupe de travail canadien sur l'examen de santé périodique (Tableau 1).

J Obstet Gynaecol Can, vol. 28, n° 9, 2006, p. 814-831

INTRODUCTION

Au Canada, en 2001, le transfert d'embryon à la suite d'une fécondation *in vitro* (FIV) / injection intracytoplasmique d'un spermatozoïde (ICSI) a donné lieu à 1 645 accouchements¹; les grossesses multiples ont représenté 31,5 % de ces accouchements. Des données issues de la Société canadienne de fertilité et d'andrologie (SCFA) indiquent que l'incidence des accouchements multiples à la suite d'une « fécondation *in vitro* et transfert d'embryon » (FIVETE) est demeurée la même jusqu'en 2003². Au Canada, l'incidence des accouchements multiples à la suite de la FIVETE ressemblait plus à celle des États-Unis (34,2 %) qu'à celle de l'Europe (24,5 %) ^{3,4} (Tableau 2). La proportion de gestations multifœtales attribuables à la FIVETE est supérieure à celle qui est associée à la conception spontanée. Aux États-Unis, en 2002, la FIVETE a contribué à 1,1 % de toutes les naissances, mais a été à l'origine de 17,1 % de toutes les naissances multiples et de 43,8 % de tous les accouchements multiples de rang élevé (triplés ou plus)⁵. L'incidence des accouchements gémellaires et multiples de rang élevé (MRE) à la suite de la FIVETE était de 14 fois et de 54 fois supérieures, respectivement, à celle qui est constaté à la suite de la conception spontanée⁶.

Il est bien établi que les gestations multifœtales sont associées à une incidence de complications (la plupart desquelles sont directement liées aux taux accrus de prématurité) considérablement plus importante que celle qui est associée aux gestations monofœtales⁷⁻¹¹. Plus de 50 % des jumeaux et de 90 % des triplés naissent avant terme (< 37^e semaine de gestation) et présentent un poids insuffisant à la naissance (< 2 500 g)¹². Par comparaison avec les nouveau-nés issus d'une grossesse monofœtale, les jumeaux naissent en moyenne trois semaines plus tôt et pèsent 1 000 g de moins, tandis que les triplés naissent plus

de six semaines plus tôt et pèsent 1 600 g de moins¹². Les taux de nouveau-né très prématuré et de très faible poids de naissance sont disproportionnellement plus élevés dans le cas des accouchements multiples; de plus, la fréquence de la mortalité périnatale est proportionnelle à la pluralité des accouchements^{1,5,13,14} (Tableau 3).

Les gestations gémellaires sont associées à des taux accrus de morbidité maternelle, y compris les troubles hypertensifs^{15,16}, la césarienne¹⁶⁻²⁰ et l'hémorragie post-partum¹⁵, ce qui entraîne une hausse du nombre de congés de maladie et d'hospitalisations ante-partum^{15,17}. Même à la suite de la neutralisation des effets de la prématurité, les nouveau-nés jumeaux sont plus souvent admis en UNSI et y nécessitent des séjours prolongés^{19,21}. Ils présentent également des taux accrus de malformations congénitales^{11,19,22}, de certaines difficultés du développement cognitif²²⁻²⁴, d'hospitalisation au cours de l'enfance et de chirurgies^{25,26}. Contrairement aux cohortes issues de la conception spontanée, une incidence accrue d'infirmité motrice cérébrale n'a pas été régulièrement constatée dans le cas des accouchements gémellaires issus de la FIVETE^{27,28}. Enfin, il est possible que les naissances multiples issues de la FIVETE soient associées à une hausse du stress parental, des troubles conjugaux et des difficultés financières, par comparaison avec les naissances monofœtales^{23,29-34}.

Bien que des diminutions aient été constatées en ce qui concerne l'incidence des accouchements multiples de rang élevé associée à la FIVETE, les taux d'accouchement gémellaire sont demeurés les mêmes^{3,5}. Au Canada, en 2001, près de la moitié de tous les enfants nés à la suite d'une FIVETE provenaient de gestations multifœtales, 86,6 % d'entre eux étant des jumeaux¹ (Tableau 3). Bien qu'il soit reconnu que les gestations gémellaires présentent des taux plus élevés d'issues néonatales et maternelles indésirables que les gestations monofœtales, la nécessité de limiter les grossesses gémellaires iatrogéniques fait encore l'objet d'un certain débat chez les praticiens de la FIVETE^{7,35-40}. Puisque les jumeaux constituent de loin les accouchements multiples les plus courants à la suite d'une FIVETE, la plus grande partie de la morbidité et de la mortalité excédentaires attribuables aux conceptions issues de la FIVETE survient dans le cas des gestations gémellaires^{11,41-43}. Qui plus est, des résultats récents indiquent que les naissances issues de la FIVETE qui sont associées à une disparition de fœtus courent un risque accru de présenter une morbidité neurologique périnatale et à long terme⁴⁴⁻⁴⁹.

La fréquence excessive de gestations multifœtales à la suite de la FIVETE est directement attribuable à la mise en place de multiples embryons par transfert^{1,3,5}. Selon une analyse des données de registre américaines consignées entre 1996

Tableau 2 Naissances FIVETE

Région	N ^{bre} d'accouchements	Uniques (%)	Jumeaux (%)	Triplés/+ (%)
Canada, 2003 ^{2*}	1 780	69,0	29,4	1,6
Europe, 2002 ^{3†}	42 827	75,5	23,2	1,3
É.-U., 2003 ^{4†}	25 775	65,8	31,0	3,2

* Tous les transferts d'embryons

† Transferts d'embryons frais, ne provenant pas d'un donneur

Tableau 3 Issues de naissance FIVETE au Canada en 2001¹

Pluralité	Nombre de nouveau-nés	Taux de mortalité périnatale	AG moyen à l'accouchement (semaines)	Naissance prématurée	Naissance très prématurée	Poids insuffisant à la naissance	Poids extrêmement insuffisant à la naissance
Unique	1 141	2,3	39	15,7 %	5,4 %	10,4 %	1 %
Jumeau	958	3,7	36	65,5 %	28,6 %	52,7 %	3,5 %
Triplé	132	6,8	33	97,6 %	6,7 %	94,3 %	16,4 %
Quadruplé	16	18,8	32	100 %	100 %	100 %	0 %

Taux de mortalité périnatale (par 1 000 naissances); AG : Âge gestationnel; naissance prématurée : < 37 semaines; naissance très prématurée : < 34 semaines; poids insuffisant à la naissance : < 2 500 g; poids extrêmement insuffisant à la naissance : < 1 000 g.

et 2002, il y a eu une baisse du nombre de transferts de trois embryons ou plus, accompagnée d'une hausse du nombre de transferts de deux embryons (TDE). Au cours de la même période, le taux global de grossesse est passé de 33,7 % à 42,2 %, ce qui s'explique par l'amélioration des taux d'implantation d'embryons. Malheureusement, dans la plupart des groupes d'âge, les taux de gestation multiple à la suite du TDE constatés en 2002 étaient comparables à ceux qui faisaient suite au transfert de trois embryons (TTE) en 1996. Par conséquent, bien qu'il y ait eu une baisse du nombre de grossesses multiples de rang élevé, la proportion de grossesses multiples est en fait passée de 46,5 % à 49,9 % en raison d'une hausse concomitante du nombre de grossesses gémellaires⁴³. Aux États-Unis, en 2003, trois embryons ou plus ont été transférés dans le cadre de 56,2 % des cycles frais⁵. Au Canada, en 2001, au moins trois embryons ont été transférés dans le cadre de 50,6 % des cycles frais de FIVETE¹. Cependant, en 2004, un ou deux embryons seulement ont été transférés dans le cadre de 66 % des cycles².

La réduction multifœtale peut être utilisée pour abaisser la fréquence des naissances MRE; toutefois, la réduction permettant le passage d'une grossesse gémellaire à une grossesse monofœtale n'est habituellement pas mise en œuvre. Le risque de fausse couche à la suite d'une réduction effectuée au sein de centres spécialisées se situe entre 4,5 % et 15,4 %⁵⁰. Qui plus est, il est possible que le taux de

morbidity soit plus élevé dans le cas des jumeaux issus d'une réduction multifœtale que dans le cas des jumeaux n'ayant pas fait l'objet d'une réduction⁵¹⁻⁵³. Sur le plan psychologique, le recours électif à la réduction s'avère souvent difficile pour les couples qui ont réussi à obtenir une grossesse à la suite d'une longue période d'infertilité. Pour certains d'entre eux, le processus peut être à l'origine d'un grand stress et peut donner suite à de la culpabilité à long terme⁵⁴. Pour certains autres, la réduction peut ne pas même constituer une option, et ce, pour des raisons éthiques ou religieuses. Qui plus est, la nécessité de se déplacer vers des centres disposant du savoir-faire nécessaire à la mise en œuvre d'une réduction peut aggraver les fardeaux que doivent déjà porter le couple en question. Idéalement, il est préférable d'avoir recours à la prévention primaire de la grossesse MRE; de plus, la nécessité d'avoir recours à la réduction multifœtale devrait être minimisée.

La présente directive clinique analyse les données disponibles sur les taux de grossesse, de naissance vivante et de grossesse multiple et de naissance multiple à la suite du transfert d'embryons frais issus d'une FIV / ICSI conventionnelle. Des recommandations au sujet du nombre d'embryons à transférer y sont présentées; leur principal objectif est d'en venir à une baisse de la fréquence de la gestation multifœtale, tout en assurant le maintien de taux acceptables de grossesse clinique et de naissance vivante. Ces recommandations ne s'appliquent pas

particulièrement aux cycles de transfert d'embryons congelés-dégelés ni aux embryons issus d'ovocytes ayant déjà fait l'objet d'une cryoconservation ou d'une maturation *in vitro*.

La qualité des résultats du présent document a été déterminée à l'aide des critères d'évaluation décrits dans le rapport du Groupe de travail canadien sur l'examen de santé périodique (Tableau 1)⁵⁵.

LIMITATION DU NOMBRE D'EMBRYONS À TRANSFÉRER DANS LE CADRE DE LA FIVETE

Il est difficile de traduire la littérature existante au sujet du nombre d'embryons à transférer dans le cadre de la FIVETE en des lignes directrices strictes. Peu d'essais comparatifs randomisés fournissent des résultats solides. Il est difficile de tirer des conclusions des études observationnelles, puisque les groupes de comparaison présentent généralement des différences en matière de pronostic et ne sont souvent pas contemporains. De surcroît, le caractère hétérogène des méthodologies, l'insuffisance du signalement de variables clés quant au pronostic et les différences en ce qui concerne le rendement de base de chacun des programmes de FIVETE nuisent aux comparaisons entre études. Enfin, les améliorations quant aux taux d'implantation avec le temps font souvent en sorte que toutes les études (sauf les plus récentes) sont vite dépassées.

Néanmoins, plusieurs études observationnelles ont identifié des valeurs seuils, pour ce qui est du nombre d'embryons transférés, au-delà desquelles les taux de grossesse et de naissance vivante ne connaissent pas de hausse, et ce, bien que les taux de grossesse multiple en connaissent une^{56–59}. De plus, bon nombre de programmes ont signalé le maintien des taux de grossesse et de natalité, accompagné d'une baisse des taux de grossesse multiple et MRE, lorsqu'ils abaissaient le nombre d'embryons habituellement transférés, particulièrement chez les jeunes patientes présentant un pronostic favorable^{60–64}.

Bien que la stratégie la plus efficace permettant de diminuer l'incidence des grossesses multiples issues de la FIVETE soit de limiter le nombre d'embryons transférés par tentative, la mise en œuvre sans discernement de telles politiques amenuiserait sans raison les chances de grossesse pour de nombreux couples. Les décisions quant à la limitation du nombre d'embryons transférés devraient plutôt être prises en fonction des probabilités pertinentes de grossesse et de gestation multifœtale^{65,66}. Plusieurs études ont défini des déterminants quant aux potentiels de grossesse et d'implantation des embryons^{59,67–71}, tandis que d'autres études ont généré des modèles prédictifs visant à minimiser les gestations MRE et gémellaires^{72–74}.

Quoi qu'il en soit, il est difficile et n'est pas toujours approprié de généraliser les résultats d'études individuelles à des programmes de FIVETE présentant des populations de patientes et des taux d'implantation d'embryons hétérogènes. De surcroît, il n'existe actuellement aucun consensus en ce qui a trait aux taux acceptables de gestation gémellaire et MRE à la suite d'une FIVETE. La détermination de taux canadiens acceptables devrait être une priorité pour les chercheurs et les praticiens du domaine de la médecine génésique, ainsi que pour d'autres intéressés. En l'absence de telles cibles de consensus et à la lumière de la variabilité du rendement de chacun des programmes de FIVETE, les recommandations suivantes ont été formulées en fonction de la littérature publiée à l'échelle mondiale. Compte tenu de la rapidité des percées dans le domaine de la FIVETE⁴³, force est de constater que ces recommandations nécessiteront une révision régulière afin de refléter avec précision les améliorations continues en matière de taux d'implantation.

Recommandation

1. Chacun des programmes de FIVETE devrait évaluer ses propres données afin d'identifier les déterminants de l'implantation et de la naissance vivante propres à la patiente, à l'embryon et au cycle, et ce, en vue d'élaborer des politiques de transfert d'embryons permettant de minimiser la fréquence de la gestation multifœtale, tout en assurant le maintien de taux globaux acceptables de grossesse clinique et de naissance vivante. (III-B)

Comparaison entre les embryons en étant au stade de la segmentation et les embryons en étant au stade du blastocyste

Les recommandations formulées dans la présente directive clinique sont principalement inspirées d'études portant sur des embryons qui en étaient au stade de la segmentation (embryons mis en culture pendant deux ou trois jours). Bien qu'une récente méta-analyse n'ait pas indiqué l'existence d'une différence, en matière de taux de naissance vivante et de grossesse multiple, entre le transfert d'embryons en étant au stade de la segmentation et celui d'embryons en étant au stade du blastocyste et ayant été mis en culture pendant cinq ou six jours⁷⁵, plusieurs études ont indiqué des taux accrus d'implantation à la suite de la mise en culture du blastocyste, particulièrement en ce qui concerne les blastocystes de grande qualité^{68,76–81}. Un essai comparatif randomisé récemment publié, portant sur le transfert électif d'un seul embryon chez des jeunes femmes qui présentaient un bon pronostic, a indiqué une amélioration significative du taux de naissance vivante à la suite du transfert au stade du blastocyste, par comparaison avec le transfert au stade de la segmentation⁸². Par conséquent, il faudrait envisager d'avoir recours au transfert de moins d'embryons en étant

au stade du blastocyste que d'embryons, de qualité comparable, en étant au stade de la segmentation.

Recommandation

2. En général, il faudrait envisager d'avoir recours au transfert de moins d'embryons en étant au stade du blastocyste que d'embryons en étant au stade de la segmentation, et ce, particulièrement chez les femmes qui présentent un excellent pronostic et des blastocystes de grande qualité. (I-A)

FEMMES DE MOINS DE 35 ANS

Un essai comparatif randomisé de faible envergure ($n = 56$), publié il y a plus de 10 ans, a comparé le TDE au transfert de quatre embryons (TQE) chez des patientes de moins de 35 ans présentant un bon pronostic. Le TDE a entraîné des taux inférieurs de naissance vivante (28,6 %, par comparaison avec 53,6 %) et de grossesse multiple (10,7 %, par comparaison avec 21,4 %). Le TDE n'a pas entraîné de grossesses MRE et quatre des cinq grossesses multiples attribuables au TQE étaient des triplés⁸³. Un essai comparatif randomisé plus récent, comparant le TDE au TTE chez 212 femmes, a constaté que le TDE et le TTE entraînaient des taux de naissance vivante semblables (30,1 %, par comparaison avec 24,5 %), et que les taux de grossesse multiple (15,0 %, par comparaison avec 41,4 %, $P < 0,05$) et MRE (0 %, par comparaison avec 6,9 %) étaient substantiellement moindres dans le cas du TDE, par comparaison avec le TTE⁸⁴.

Plusieurs études observationnelles ont signalé, chez de jeunes femmes présentant un bon pronostic, des taux de grossesse comparables (accompagnés du maintien ou d'une baisse du taux de grossesse multiple) en ce qui concerne le TDE et le TTE. Bien qu'une incidence significative de grossesses MRE ait été signalée à la suite du TTE par toutes les études (3,9 % - 18,0 %), le TDE n'en a entraîné aucune dans le cadre de ces séries⁸⁵⁻⁸⁹. Chez les femmes présentant des embryons de qualité inférieure mais qui, autrement, présentaient un pronostic semblable, le TTE a entraîné des taux de grossesse plus élevés que le TDE; cependant, ces taux n'étaient pas aussi élevés que ceux qu'entraînait le TDE au moyen d'embryons de bonne qualité^{86,87,89}. Bien que le TTE chez des femmes présentant des embryons de qualité inférieure ait entraîné des taux de grossesse multiple semblables à ceux qu'a entraîné le TDE chez des femmes présentant des embryons de bonne qualité, les taux de grossesse MRE étaient tout de même plus élevés à la suite du TTE^{86,89}. Par comparaison avec le TDE chez des patientes présentant un bon pronostic, le TTE chez des patientes présentant un pronostic inférieur a entraîné des taux de grossesse semblables ou moindres et des taux accrus de grossesse multiple et MRE^{90,91}.

En fonction de 44 236 cycles effectués au Royaume-Uni entre 1991 et 1995, à l'époque où le nombre maximal d'embryons transférés fixé par la loi était de trois, Templeton et Morris ont généré des estimations quant aux taux de naissance vivante et de naissance multiple standardisés pour les femmes nullipares présentant une infertilité tubaire et s'étant déjà soumises à d'une à trois tentatives de FIV. Chez les femmes âgées de 30 ans qui présentaient plus de quatre œufs fécondés, le TDE a entraîné le même taux de naissance vivante que le TTE (21,3 %, par comparaison avec 21,1 %) et un taux de naissance multiple considérablement moindre (28,6 %, par comparaison avec 39,4 %, $P < 0,001$). Des résultats semblables ont été signalés en ce qui a trait aux femmes ne présentant que trois ou quatre œufs fécondés⁵⁹.

Schieve et coll.⁹² ont fait état d'une analyse rétrospective portant sur 35 554 transferts d'embryons frais et ne provenant pas de donneurs effectués aux États-Unis en 1996. Contrairement à ce qui prévalait au Royaume-Uni, aucun maximum n'était fixé par la loi en ce qui a trait au nombre d'embryons pouvant être transférés. Chez les femmes dont l'âge se situait entre 30 et 34 ans, on a constaté une hausse significative des taux de naissance vivante (35,1 %, par comparaison avec 19,4 %, $P < 0,01$) et de naissance multiple (39,8 %, par comparaison avec 19,7 %, $P < 0,01$) à la suite du TTE, par comparaison avec le TDE; de plus, le transfert de quatre embryons ou plus a entraîné une hausse du taux de naissance multiple, particulièrement de rang élevé (6,7 %), sans amélioration substantielle des taux de naissance vivante. Des résultats semblables ont été constatés chez des femmes dont l'âge se situait entre 20 et 29 ans⁹². Reflétant une amélioration significative des taux d'implantation des embryons, l'analyse des données de registre américaines de 2002 a indiqué que, chez les femmes non appariées de moins de 35 ans, le TDE entraînait des taux de naissance vivante semblables à ceux qu'entraînait le TTE (46,3 %, par comparaison avec 43,7 %), accompagnés de taux de grossesse multiple (36,1 %, par comparaison avec 42,3 %) et MRE (0,8 %, par comparaison avec 7,2 %) moindres⁵.

DÉCLARATION SOMMAIRE

Les recommandations suivantes visent généralement le transfert, au cours de la deuxième ou de la troisième journée, d'embryons en étant au stade de la segmentation. Puisque les embryons en étant au stade du blastocyste présentent des taux d'implantation plus élevés que ceux que présentent les embryons en étant au stade de la segmentation, il est possible que l'on ait à transférer un nombre moindre d'embryons en étant au stade du blastocyste.(2)

Tableau 4 Comparaison entre le transfert électif d'un seul embryon et le transfert de deux embryons : Essais comparatifs randomisés

Essai	n	Grossesse continue* / naissance vivante†		Grossesses multiples‡	
		TeSE %	TDE %	TeSE %	TDE %
Gerris 1999 ⁹⁴	53	38,5 (10/26)	74,1 (20/27)	10 (1/10)	30,0 (6/20)
Martikainen 2001 ⁹⁶	144	29,7 (22/74)	40,0 (28/70)	4,5 (1/22)	39,3 (11/28)
Gardner 2004 ⁹³	48	60,9 (14/23)	76,0 (19/25)	0 (0/14)	47,4 (9/19)
Thurin 2004 ^{97‡}	634	29,6 (91/307)	43,4 (142/327)	1,1 (1/91)	33,1 (47/142)
Lukassen 2005 ^{95§}	107	25,9 (14/54)	35,8 (19/53)	0 (0/14)	36,8 (7/19)
van Montfoort 2005 ⁹⁸	308	21,4 (33/154)	40,3 (62/154)	0 (0/33)	21,0 (13/62)
Total	1 294	28,8 (184/638)	44,2 (290/656)	1,6 (3/184)	32,1 (93/290)

n : Nombre; TeSE : Transfert électif d'un seul embryon; TDE : Transfert de deux embryons.

* Taux de grossesse continue par transfert : Gerris 1999 (> 12 semaines), Gardner 2004 (> 6,5 semaines) et van Montfoort (> 7 semaines).

† Taux de naissance vivante par transfert : Martikainen 2001, Thurin 2004 et Lukassen 2005.

‡ Analyse conforme au protocole

§ Premier cycle frais TeSE seulement

^{||}Négligeable

Recommandation

3. Chez les femmes de moins de 35 ans, pas plus de deux embryons devraient être transférés dans le cadre d'un cycle frais de FIVETE. (II-2A)

TRANSFERT ÉLECTIF D'UN SEUL EMBRYON

À ce jour, six essais comparatifs randomisés ont comparé les taux de grossesse, de naissance vivante et de grossesse multiple associés au TDE à ceux qui sont associés au transfert électif d'un seul embryon (TeSE)^{93–98} (Tableau 4). Lorsqu'au moins deux embryons étaient disponibles aux fins d'un transfert dans le cadre de cycles frais de FIVETE, le TDE a entraîné un taux de grossesse ou de naissance vivante plus élevé que le TeSE. Bien que certaines études ne soient pas parvenues à démontrer l'existence d'une différence significative sur le plan statistique^{93,95,96}, une analyse systématique de quatre de ces essais a confirmé que le TDE entraînait des taux de grossesse clinique (rapport de cotes [RC], 2,16; intervalle de confiance [IC] à 95 %, 1,65–2,82) et de naissance vivante (RC, 1,94; IC à 95 %, 1,46–2,55) par femme considérablement plus élevés que ceux qu'entraînait le TeSE⁹⁹. Les taux de grossesse multiple étaient également considérablement accrus dans le cas du TDE (RC, 23,55; IC à 95 %, 8,00–69,29)⁹⁹. Le transfert électif d'un seul embryon s'est avéré efficace pour la prévention des grossesses multiples de rang élevé et pour ramener l'incidence des grossesses gémellaires à celle que l'on constate dans le cas des grossesses gémellaires monozygotes associées à la FIVETE^{100,101}. On a constaté

un taux de grossesse gémellaire de 1,6 % au sein des groupes TeSE; de plus, au sein des groupes TDE, les triplés représentaient 2,2 % des grossesses multiples (Tableau 4).

Dans quatre des six essais comparatifs randomisés portant sur le TeSE, la participation était réservée aux patientes présentant un pronostic optimal (Tableau 5). Dans les cinq essais offrant des données démographiques, les participantes étaient en moyenne âgées de moins de 34 ans et se soumettaient à leur première ou deuxième tentative de FIVETE. Le nombre moyen d'ovocytes récupérés était supérieur à neuf et un nombre élevé d'embryons étaient disponibles aux fins du transfert^{93,95–98}. Dans le cadre de l'essai de Martikainen et coll., bien que l'âge avancé n'ait pas constitué un critère d'exclusion explicite pour 70 % des participantes, l'âge moyen des participantes était tout de même de 31 ans⁹⁶. L'essai de van Montfoort et coll. a été tout particulièrement mené auprès d'une population présentant des pronostics plus hétérogènes. Bien que les participantes aient également été jeunes (âge moyen : 32,5 ans), seulement 42 % d'entre elles présentaient au moins un embryon de bonne qualité disponible aux fins du transfert. Le taux de grossesse continue était deux fois plus élevé à la suite du TDE qu'à la suite du TeSE (40,2 %, par comparaison avec 21,4 %, P < 0,05)⁹⁸. Qui plus est, au sein du groupe TeSE, le taux de grossesse continue était le plus faible de tous les essais comparatifs randomisés portant sur le TeSE (Tableau 4).

Tableau 5 Critères d'admissibilité aux essais portant sur le transfert électif d'un seul embryon (TeSE)

Essai	Patient	N ^{bre} de tentative	Embryons
Gerris 1999 ⁹⁴	Âge < 34 ans	1 ^{re}	≥ 2 disponibles; 4 ou 5 cellules au jour 2 et ≥ 7 cellules au jour 3, aucune multinucléation et < 20 % de fragmentation
Martikainen 2001 ⁹⁶	Âge < 36 ans chez 43 sur 144, aucun critère quant à l'âge chez 101 sur 144	1 ^{re} chez 43, 1 ^{re} ou 2 ^e chez 101	≥ 4 disponibles; blastomères de dimensions homogènes et < 20 % de fragmentation au jour 2
Gardner 2004 ⁹³	FSH ≤ 10 UI/L, E ₂ < 80 pg/ml, cavité normale, ≥ 10 follicules > 12 mm à hCG	Non spécifié	≥ 2 disponibles; blastocystes
Thurin 2004 ⁹⁷	Âge < 36 ans (< 35 pour le recrutement initial)	1 ^{re} ou 2 ^e	≥ 2 disponibles; < 20 % de fragmentation et 4-6 cellules au jour 2 ou 6-10 cellules au jour 3 ou blastocystes élargis au jour 5/6 (≥ 3 pour la période de recrutement initiale)
Lukassen 2005 ⁹⁵	Âge < 35 ans, FSH ≤ 10 UI/L	1 ^{re}	≥ 2 disponibles; < 10 % de fragmentation
van Montfoort 2005 ⁹⁸	N'importe lequel	1 ^{re}	≥ 2 embryons normalement fécondés

FSH : Hormone folliculo-stimulante; hCG : Gonadotrophine chorionique humaine.

Plusieurs études observationnelles ont également indiqué l'efficacité du TeSE quant à la minimisation des gestations gémellaires (Tableau 6). Contrairement aux essais randomisés, la plupart de ces études ont constaté des taux de grossesse semblables à la suite du TeSE et du TDE, ce qui reflète probablement l'hétérogénéité des pronostics chez les patientes et de la qualité des embryons au sein des groupes TDE^{91,102-112}. L'analyse des données de registre américaines de 2002 soutient la mise en œuvre du TeSE chez les patientes qui présentent un bon pronostic. Chez les femmes de moins de 35 ans présentant des embryons excédentaires « mis de côté en vue d'une utilisation future », le TeSE a entraîné un taux de naissance vivante de 47,4 % par transfert, sans grossesses multiples. Le TDE a été associé à un taux supérieur de naissance vivante (51,8 %), mais également à des taux élevés de naissance gémellaire (38,8 %) et MRE (0,9 %)⁵.

Taux cumulatifs, y compris l'apport des embryons cryoconservés

Dans le cadre de l'essai comparatif randomisé le plus important au sujet du TeSE, lequel a été publié par Thurin et coll., les femmes du groupe TeSE qui ne parvenaient pas à obtenir une naissance vivante à la suite du transfert d'un embryon frais étaient, par la suite, admissibles au transfert d'un seul embryon congelé-dégelé⁹⁷. L'analyse conforme au protocole a indiqué que la stratégie TeSE entraînait un taux cumulatif de naissance vivante négligeablement moins élevé qu'au sein du groupe TDE frais (38,8 %, par comparaison avec 43,4 %), tout en assurant le maintien d'une diminution

significative des taux de grossesse multiple (0,8 %, par comparaison avec 33,1 %, $P < 0,001$)⁹⁷. Quelques études de cohorte ont également démontré les avantages de la cryo-augmentation. En incluant les grossesses issues d'embryons congelés-dégelés, les taux de grossesse par femme à la suite d'un TeSE étaient semblables à ceux qui sont associés au TDE frais, le tout étant accompagné de hausses minimales du nombre de grossesses multiples attribuables au transfert de plus d'un embryon congelé-dégelé^{102,103,111-113}.

Il convient de noter que 17 % des femmes admissibles au transfert d'embryons congelés-dégelés dans le cadre de l'essai de Thurin et coll.⁹⁷ n'ont pu bénéficier d'un tel transfert, puisque leurs embryons cryoconservés n'ont pas survécu à la décongélation. Il est probable qu'au moins une partie de ces femmes auraient pu obtenir une grossesse si elles avaient bénéficié d'un TDE frais¹¹⁴. Cela laisse entendre qu'il est important de procéder à l'évaluation du programme de cryoconservation d'embryons d'une clinique au moment d'envisager un TeSE^{93,102,115,116}.

Effet estimé du TeSE

On a estimé que la mise en œuvre d'un TeSE dans de 25 % à 30 % de tous les cycles de FIVETE en Europe entraînerait le passage du taux de naissance multiple de 25 %-50 % à 12 %-15 %³⁵. Cependant, les données de registre européennes de 2002 semblent indiquer que le TeSE n'a pas encore exercé un effet significatif³. Quelques programmes œuvrant auprès de jeunes populations de patientes ont signalé une hausse significative du recours au TeSE

Tableau 6 Comparaison entre le transfert électif d'un seul embryon et le transfert de deux embryons : Études observationnelles

Étude	Taux de grossesse*		Grossesses multiples†	
	TeSE %	TDE %	TeSE %	TDE %
Viiska 1999 ¹⁰²	29,7 (22/74)	29,4 (218/742)	0 (0/22)	23,9 (52/218)
Catt 2003 ¹⁰³	44,1 [‡] (49/111)	58,8 [‡] (161/274)	2,0 (1/49)	44,1 (71/161)
Gerris 2002 ⁹¹	35,1 (105/299)	36,2 (309/853)	1,0 (1/105)	35,3 (109/309)
De Sutter 2003 ¹⁰⁴	28,2 (163/579)	32,7 (734/2 319)	0,7 (1/163)	30,4 (223/734)
Kovacs 2003 ¹⁰⁵	31,8 (54/170)	33,5 (816/2 436)	0 (0/54)	33,1 (244/737) [§]
Soderstrom-Anttila 2003 ¹⁰⁶	40,8 (20/49)	41,0 (32/78)	0 (0/20)	36,0 (9/35)
Tiitinen 2003 ¹⁰⁷	34,5 (162/470)	36,7 (376/1 024)	1,2 (2/162)	30,1 (113/376)
Gerris 2004 ¹⁰⁸	40,3 (83/206)	40,4 (65/161)	0 (0/83)	30,8 (20/65)
Martikainen 2004 ¹⁰⁹	34,7 (107/308)	31,8 (255/803)	0,9 (1/107)	Non disp.
Crititi 2005 ¹¹¹	75,6 (31/41)	78,8 (52/66)	3,2 (1/31)	61,5 (32/52)
Henman 2005 ¹¹²	44,6 [‡] (54/121)	57,9 [‡] (163/285)	1,9 (1/54)	44,2 (72/163)
van Montfoort 2005 ¹¹⁰	31,6 (35/111)	29,0 (119/410)	0 (0/35)	33,6 (40/119)
Total	34,9 (885/2 539)	34,9 (3 300/9 451)	0,9 (8/885)	33,2 (985/2 969)

TeSE : Transfert électif d'un seul embryon; TDE : Transfert de deux embryons.

* Par transfert

† Toutes les comparaisons significatives sur le plan statistique

‡ P < 0,05

§ Données disponibles pour 737 des 816 cas

(41 %–65 %). Ces programmes européens ont démontré que les taux de grossesse multiple peuvent être minimisés (7 %–11 %) tout en assurant le maintien de taux acceptables de grossesse clinique (29 %–42 %)^{101,117–120}. La Finlande demeure la seule nation à avoir démontré une diminution du taux de naissance multiple dans le cas de la FIVETE¹¹⁷. On a estimé qu'environ 30 % des cycles de FIVETE effectués aux États-Unis le sont chez des patientes jeunes et présentant un bon pronostic qui seraient admissibles au TeSE¹¹⁴.

Recommandation

4. Chez les femmes de moins de 35 ans qui présentent un excellent pronostic, le transfert d'un seul embryon devrait être envisagé. Par « femmes qui présentent un excellent pronostic », on entend les femmes qui se soumettent à leur premier ou deuxième cycle de FIVETE, ou qui s'y soumettent immédiatement à la suite d'un cycle de FIVETE réussi, et qui présentent au moins deux embryons de grande qualité disponibles aux fins du transfert. (I-A)

FEMMES DONT L'ÂGE SE SITUE ENTRE 35 ET 39 ANS

Schieve et coll. ont publié une analyse des données de registre de 1996 en ce qui concerne la FIVETE aux États-Unis⁹². Chez les femmes dont l'âge se situe entre 35 et 39 ans, la hausse des taux de naissance vivante était proportionnelle à la hausse du nombre d'embryons transférés (sommet : quatre). Le transfert de quatre embryons (TQE) a entraîné un taux de naissance vivante plus élevé que le TTE (33,3 %, par comparaison avec 23,0 %, P < 0,01). Les taux de naissance multiple (37,5 %, par comparaison avec 29,4 %, P < 0,01) et MRE (5,4 %, par comparaison 2,2 %, P < 0,01) étaient également plus élevés à la suite du TQE que du TTE. Bien que le TDE ait entraîné une baisse de la fréquence des naissances multiples (11,6 %) et éliminé les naissances MRE, la baisse du taux de naissance vivante qui lui a été associée était substantielle (14,0 %)⁹².

En 1996, chez 1 222 cycles de transfert non appariés, Svendsen et coll. ont constaté une hausse négligeable des taux de grossesse continue et multiple pour ce qui est des transferts de jusqu'à quatre embryons¹²¹. Les taux de grossesse clinique et multiple dans le cas du TQE étaient de

23,4 % et de 24,2 %, respectivement. Des grossesses MRE ont été constatées selon une proportion semblable à la suite du TTE (3,2 %) et du TQE (3,9 %), et aucune d'entre elles n'a été constatée à la suite du TDE¹²¹. En 1998, Hu et coll. ont présenté une analyse semblable portant sur 224 transferts non appariés de jusqu'à cinq embryons¹²². Dans le cas des embryons de faible qualité, une hausse des taux de grossesse a été constatée à la suite du TQE. Dans le cas des embryons de moyenne qualité, le TTE n'a pas été associé à une hausse des taux de grossesse. Dans le cas des embryons de bonne qualité, le transfert de cinq embryons (T5E) a entraîné le taux de grossesse le plus élevé, mais a également été associé à un taux de grossesse MRE considérable (40 %). Au sein de ce sous-groupe, les grossesses MRE ont fait leur apparition à la suite du transfert de trois embryons ou plus. Lorsque seuls des embryons de moyenne qualité ont été transférés, les grossesses MRE n'ont fait leur apparition qu'à la suite du TQE, tandis que lorsque des embryons de faible qualité ont été transférés, elles n'ont fait leur apparition qu'à la suite du T5E¹²².

En 2004, dans le cadre de 138 transferts non appariés chez des femmes dont l'âge se situait entre 35 et 39 ans, Giannini et coll. ont constaté que le TTE entraînait des taux de grossesse clinique plus élevés (42,0 %, par comparaison avec 34,2 %) que ceux qu'entraînait le TDE; cependant, ces deux approches entraînaient des taux de grossesse multiple semblables (16,7 %, par comparaison avec 15,4 %)¹²³. En 1997, dans le cadre de 814 transferts frais et congelés chez des femmes âgées de 37 ans ou plus, Elsner et coll. ont indiqué que la hausse des taux de naissance vivante était proportionnelle à la hausse du nombre d'embryons transférés (jusqu'à trois)⁵⁷. Le TTE a entraîné des taux de naissance vivante considérablement plus élevés que ceux qu'a entraînés le TDE (34,5 %, par comparaison avec 16,0 %, $P < 0,05$). Cependant, les taux de grossesse multiple (29,1 %, par comparaison avec 8,0 %, $P < 0,05$) et MRE (1,3 %, par comparaison avec 0 %) étaient également plus élevés à la suite du TTE⁵⁷. De façon semblable, Salha et coll. ont publié, en 2000, les résultats d'une étude portant sur des femmes de plus de 35 ans qui se soumettaient à leur premier cycle et qui présentaient au moins six embryons disponibles aux fins du transfert⁸⁶. Chez 95 femmes disposant toujours de trois embryons de bonne qualité à la suite du transfert, le TTE a entraîné des taux de grossesse clinique (37,7 %, par comparaison avec 20,0 %, $P < 0,05$) et de naissance vivante (30,6 %, par comparaison avec 20,0 %, $P < 0,05$) plus élevés que ceux qu'a entraînés le TDE. Les taux de naissance gémellaire étaient semblables (3,8 %, par comparaison avec 0 %); de plus, aucun des groupes n'a présenté une grossesse MRE⁸⁶. En 1999, Matson et coll. ont signalé, dans le cadre de 355 cycles, des taux de grossesse clinique semblables à la

suite du TDE (24 %) et du TTE (20 %), sans différence significative en ce qui concerne les gestations multiples⁸⁸.

En fonction des données issues du registre de 1996 au Royaume-Uni, Templeton et Morris ont estimé qu'une femme de 35 ans disposant de plus de quatre œufs fécondés présentait la même probabilité d'obtenir une naissance vivante à la suite d'un TDE qu'à la suite d'un TTE (17,0 %, par comparaison avec 16,9 %); toutefois, le risque de naissance multiple était considérablement moindre (25,6 %, par comparaison avec 32,6 %, $P < 0,001$) à la suite du TDE⁵⁹. Les données de registre américaines de 2002 ont démontré que, chez les femmes dont l'âge se situe entre 35 et 37 ans, les taux de naissance vivante (39,7 %, par comparaison avec 37,7 %), multiple (36,6 %, par comparaison avec 29,2 %) et MRE (4,4 %, par comparaison avec 0,8 %) étaient plus élevés à la suite du TTE qu'à la suite du TDE⁵. Lorsque limité à des cycles faisant appel aux embryons de surplus à la suite d'un transfert, le TTE n'entraînait aucun avantage en matière de taux de naissance vivante, par comparaison avec le TDE; de plus, les taux de naissance MRE sont demeurés élevés à la suite du TTE⁵. Cependant, chez des femmes non sélectionnées dont l'âge se situait entre 38 et 40 ans, les taux de naissance vivante étaient plus élevés à la suite du TTE qu'à la suite du TDE (28,9 %, par comparaison avec 23,3 %) et s'accompagnaient d'une hausse des taux de naissance multiple (24,3 %, par comparaison avec 18,8 %) et MRE (2,6 %, par comparaison avec 0 %). Chez les femmes disposant d'embryons excédentaires à la suite du transfert, le TDE entraînait le taux de natalité le plus élevé (43,1 %)⁵.

Bien que certaines études portant sur le TeSE aient inclus quelques femmes plus âgées (habituellement de moins de 38 ans)^{101,103,110-112,119}, la mise en œuvre du TeSE chez celles-ci n'a pas fait l'objet d'études exhaustives. Chez 862 femmes dont l'âge se situait entre 35 et 39 ans et qui disposaient d'au moins quatre embryons de bonne qualité aux fins du transfert, une étude menée en 2003 a constaté que le taux de grossesse clinique à la suite du TeSE n'était pas significativement différent de celui qui était constaté à la suite du TDE (26,7 %, par comparaison avec 30,5 %)¹⁰⁵. D'autres études observationnelles ont également signalé des taux de grossesse semblables à la suite du TeSE chez de petits nombres de femmes âgées^{107,113,117,124}.

Recommandations

5. Chez les femmes dont l'âge se situe entre 35 et 37 ans, pas plus de trois embryons devraient être transférés dans le cadre d'un cycle frais de FIVETE. Chez celles qui disposent d'embryons de grande qualité et qui présentent un pronostic favorable, le transfert d'un ou de deux embryons au cours du premier ou du second cycle devrait être envisagé. (II-2A)

6. Chez les femmes de 38 et de 39 ans, pas plus de trois embryons devraient être transférés dans le cadre d'un cycle frais de FIVETE. (III-B) Chez celles qui disposent d'embryons de grande qualité et qui présentent un pronostic favorable, le transfert de deux embryons au cours du premier ou du second cycle devrait être envisagé. (III-B)

FEMMES DE PLUS DE 39 ANS

Par comparaison avec les femmes moins âgées, les femmes de plus de 39 ans présentent des taux de grossesse, d'accouchement et de gestation multiple moindres, et ce, peu importe le nombre d'embryons transférés⁵. Une analyse rétrospective non appariée, publiée en 1997 et portant sur 525 cycles d'ICSI chez des femmes de plus de 39 ans, a constaté que le transfert de quatre embryons ou plus entraînait une amélioration sensible du taux de grossesse clinique (20,4 %, par comparaison avec 10,0 %, $P < 0,005$), ainsi que des taux de grossesse gémellaire (17,2 %, par comparaison avec 11,1 %) plus élevés que ceux qui sont associés aux transferts d'un à trois embryons¹²⁵. En 1996, dans le cadre d'une comparaison non appariée portant sur 320 transferts d'embryons, Svendsen et coll. ont constaté que le TTE entraînait, chez ces femmes plus âgées, un taux de grossesse continue plus élevé que celui qu'entraînait le TDE (14,4 %, par comparaison avec 3,2 %); de plus, aucune grossesse MRE n'a été constatée dans le cadre de cette série¹²¹.

Lorsque le nombre maximal d'embryons transférés était ramené à trois, Templeton et Morris ont estimé que les femmes de 40 ans disposant de plus de quatre œufs fécondés présentaient la même probabilité de naissance vivante (13,5 %, par comparaison avec 13,3 %) et d'accouchement multiple (22,8 %, par comparaison avec 26,5 %) à la suite du TDE qu'à la suite du TTE (respectivement). En présence de seulement trois ou quatre œufs fécondés, le TTE a entraîné une amélioration du taux de naissance vivante, sans hausse des grossesses multiples, chez ce groupe de femmes⁵⁹.

Chez les femmes âgées de 41 et de 42 ans faisant appel à des embryons frais, les données de registre non corrigées les plus récentes issues des États-Unis indiquaient que la hausse des taux de naissance vivante et de naissance multiple était proportionnelle au nombre d'embryons transférés. Chez les femmes recevant cinq embryons ou plus, les taux de naissance vivante, d'accouchement multiple et d'accouchement MRE étaient de 21,8 %, de 22,1 % et de 2,5 %, respectivement. Les taux correspondants issus du transfert de quatre embryons étaient de 16,6 %, de 15,0 % et de 0,9 %, respectivement⁵. Lorsque restreints aux femmes disposant d'embryons excédentaires à la suite du transfert,

les taux de naissance vivante étaient semblables à la suite du transfert de deux (27,9 %) et de cinq embryons ou plus (29,1 %); toutefois, par comparaison avec le TDE, le transfert de cinq embryons ou plus a entraîné des taux considérablement accrus d'accouchement multiple (28,0 %, par comparaison avec 16,7 %) et d'accouchement MRE (8,0 %, par comparaison avec 0 %) ⁵.

Recommandation

7. Chez les femmes de plus de 39 ans, pas plus de quatre embryons devraient être transférés dans le cadre d'un cycle frais de FIVETE. (III-B) Chez celles qui disposent d'un plus grand nombre d'embryons de grande qualité que ce qui s'avère nécessaire pour le transfert, le transfert de trois embryons au cours du premier cycle de FIVETE devrait être envisagé. (III-B)

MAUVAIS PRONOSTIC

En 1995, Azem et coll. ont signalé une amélioration sensible des taux de grossesse à la suite du transfert de six embryons ou plus, par comparaison avec le transfert de cinq embryons, chez les femmes pour lesquelles au moins quatre tentatives de FIVETE avaient déjà échoués¹²⁶. À part cette seule étude, aucun résultat publié ne démontre la présence d'une amélioration des taux de grossesse ou de naissance vivante à la suite du transfert, dans le cadre des cycles de FIVETE subséquents, d'un plus grand nombre d'embryons que le nombre d'embryons transférés dans le cadre des cycles ayant précédemment échoué. Néanmoins, le transfert d'un nombre supérieur d'embryons chez les femmes ayant connu de multiples échecs dans le cadre de cycles frais de FIVETE ne constitue pas une pratique exceptionnelle. En fait, cette pratique a également été mise en œuvre chez des femmes qui présentaient une faible probabilité de conception, selon des prédictions fondées sur d'autres facteurs pronostiques (tels que la qualité des embryons), le tout se déroulant une fois de plus sans le soutien d'un grand nombre de résultats en ce qui a trait à l'efficacité¹²². Bien que les recommandations précédentes n'aient pas de visées prohibitives envers les femmes qui présentent un mauvais pronostic en matière de conception, il faut être prudent et faire appel à un jugement clinique judicieux lorsque l'on excède les maximums qui y sont prescrits.

Recommandation

8. Dans les cas exceptionnels où des femmes qui présentent un mauvais pronostic ont connu de multiples échecs dans le cadre de cycles frais de FIVETE, le transfert d'un plus grand nombre d'embryons que ce qui est recommandé ci-dessus peut être envisagé dans le cadre de cycles frais de FIVETE subséquents. (III-C)

CYCLES DONNEUR–RECEVEUR

Licciardi et coll. ont signalé une analyse rétrospective portant sur les issues de 449 cycles donneur–receveur¹²⁷. Lorsque des embryons issus de jeunes donneurs (de 21 à 30 ans) ont été utilisés, le TDE et le TTE ont entraîné des taux semblables de grossesse clinique (57,5 %, par comparaison avec 55,8 %) et de grossesse multiple (40,5 %, par comparaison avec 51,0 %). Cependant, le TDE a entraîné des taux de grossesse MRE considérablement moins élevés que ceux qu'a entraînés le TTE (0 %, par comparaison avec 13,7 %, $P < 0,01$)¹²⁷. Dans le cadre d'une autre étude rétrospective non appariée, le TeSE d'embryons de bonne qualité a entraîné des taux de naissance vivante semblables à ceux que l'on a constaté à la suite du TDE d'embryons de qualité inconnue (32,6 %, par comparaison avec 32,1 %), tout en permettant une baisse significative des grossesses gémellaires (0 %, par comparaison avec 36,0 %, $P < 0,01$)¹⁰⁶. Plus récemment, une étude rétrospective de faible envergure a signalé un taux de grossesse clinique de 88 %, sans aucune grossesse multiple, à la suite du transfert d'un seul blastocyste¹¹¹.

Recommandation

9. Dans le cadre des cycles donneur–receveur, l'âge du donneur d'ovocyte/embryon devrait être utilisé pour déterminer le nombre d'embryons à transférer. (II-2B)

TRANSFERT D'UN SEUL EMBRYON POUR DES RAISONS MÉDICALES

Dans les cas où il est plus important d'éviter une grossesse multifœtale qu'à l'habitude, il peut s'avérer prudent de limiter le nombre d'embryons transférés, sans tenir compte de la baisse possible des chances d'obtenir une grossesse. Parmi les indications obstétricales ou les pathologies qui peuvent être exacerbées par une grossesse multifœtale, on trouve la maladie maternelle grave (p. ex. diabète sucré, maladie cardiovasculaire), l'obésité morbide, la malformation utérine, les antécédents de béance cervico-isthmique ou d'hystérotomie, un accouchement préterme précédent, l'indication d'un diagnostic prénatal particulier et le risque de syndrome d'hyperstimulation ovarienne¹⁰¹. Dans le cadre d'une analyse rétrospective, Vilska et coll.¹⁰² se sont penchés sur les issues associées au TeSE chez 74 femmes présentant des contre-indications à la grossesse multifœtale. Par comparaison avec une cohorte non sélectionnée bénéficiant d'un TDE, les femmes bénéficiant d'un TeSE présentaient des taux de grossesse clinique semblables (29,7 %, par comparaison avec 29,4 %) et une baisse significative du taux de grossesse gémellaire (0 %, par comparaison avec 23,9 %) ¹⁰². Un taux de grossesse semblable (30,6 %) a été signalé dans le cadre d'une série portant

sur 72 femmes de plus de 37 ans qui avaient bénéficié d'un TeSE en raison d'indications médicales ou obstétricales¹¹⁷.

Recommandation

10. Chez les femmes qui présentent des contre-indications obstétricales ou médicales à la grossesse multifœtale, un nombre moindre d'embryons devraient être transférés afin de minimiser les risques de grossesse multifœtale. Dans de tels cas, une consultation prétraitement auprès d'un spécialiste en médecine fœto-maternelle devrait être mise en œuvre. (III-C) Lorsque cela s'avère raisonnable, le transfert d'un seul embryon devrait être envisagé. (II-3B)

ATTITUDES ENVERS LA GESTATION MULTIFŒTALE

Malgré l'abondance des résultats en ce sens, bon nombre de patientes ne savent pas que les grossesses gémellaires sont associées à des risques accrus d'issues maternelles et néonatales indésirables^{32,35,128,129}. Pour de nombreuses patientes ayant été aux prises avec l'infertilité pendant longtemps, l'accouchement multiple constitue une issue acceptable et même souhaitable du traitement^{95,128–132}. Certaines données laissent entendre qu'il est possible que les services de counseling au sujet des risques de la grossesse gémellaire soient inadéquats¹³³. Une consultation auprès d'un spécialiste en médecine fœto-maternelle peut s'avérer utile pour permettre une meilleure compréhension des risques associés aux gestations multifœtales, particulièrement en ce qui concerne les grossesses multiples de rang élevé. Bien que les deux tiers des couples préfèrent la grossesse monofœtale après avoir été renseignés au sujet de ces risques, Murray et coll. ont constaté que la perspective d'une grossesse gémellaire aurait un effet dissuasif sur moins de 10 % d'entre eux¹³². La mise d'un accent particulier sur la naissance vivante d'un fœtus unique en santé (plutôt que sur la simple obtention d'une grossesse) à titre de critère de réussite s'avérerait bénéfique, pour ce qui est de la promotion de la baisse du nombre d'embryons transférés.

Recommandation

11. Les couples devraient bénéficier de services de counseling adéquats en ce qui a trait aux risques obstétricaux, périnataux et néonataux associés à la grossesse multifœtale, et ce, afin de faciliter la prise d'une décision éclairée en ce qui concerne le nombre d'embryons à transférer. (II-3B) La mise d'un accent particulier sur la naissance vivante d'un fœtus unique en santé à titre de critère de réussite de la FIVETE s'avérerait bénéfique, pour ce qui est de la promotion de la baisse du nombre d'embryons transférés. (III-C)

CONSIDÉRATIONS ÉCONOMIQUES

Bon nombre de patientes et de médecins hésitent à diminuer le nombre d'embryons transférés par peur d'entraîner une baisse des chances de grossesse^{66,93-95,97,134}. Cela s'avère particulièrement pertinent dans le cas des patientes qui assument les coûts des traitements de FIVETE et qui ne sont peut-être pas en mesure de se permettre de multiples tentatives. Dans ce contexte, l'autonomie de la patiente devrait être respectée¹³⁵.

Des études menées aux États-Unis ont constaté des baisses du nombre d'embryons transférés par tentative, accompagnées de diminutions subséquentes des taux de grossesse multiple et MRE, au sein des territoires de compétence où la FIV est couverte par l'assurance^{136,137}. Des sondages ont également laissé entendre que plus les tentatives de traitement subséquentes feraient l'objet d'un remboursement, plus le recours au TeSE connaîtrait une hausse^{129,132}. En Belgique, l'imposition de limites quant au nombre d'embryons transférés par tentative, y compris le TeSE chez des patientes présentant un bon pronostic, a fait l'objet d'une législation; toutefois, ces politiques sont, de façon appropriée, liés au remboursement par l'état des coûts associés à la FIVETE^{118,138,139}.

La pluralité des naissances entraîne une hausse significative des coûts maternels directs et des coûts associés aux débuts de la période néonatale^{140,141}. Bien que le TeSE donne lieu à un taux de natalité inférieur à celui du TDE⁹³⁻⁹⁷, des analyses tenant compte des coûts associés au traitement de FIV, que ce soit par TeSE ou par TDE, ont démontré que le coût par enfant né était comparable^{95,108,141,142}. Lorsque l'on prend en considération les coûts à long terme qui sont associés à la morbidité accrue que connaissent les enfants issus de gestations multifœtales, le financement public de la FIVETE pourrait s'avérer être une stratégie rentable, par l'intermédiaire d'un recours accru au TeSE et à d'autres stratégies visant la diminution de l'incidence des grossesses multiples iatrogéniques.

Recommandation

12. Une stratégie visant le financement public de la FIVETE doit être élaborée, afin d'assurer la mise en œuvre efficace de lignes directrices limitant le nombre d'embryons transférés. Dans le contexte d'une telle stratégie, les coûts de santé totaux connaîtraient une baisse attribuable à la diminution de l'incidence des grossesses et des naissances multifœtales. (III-C)

TRAITEMENTS CONTRE L'INFERTILITÉ NE FAISANT PAS APPEL À LA FIVETE ET GESTATION MULTIFŒTALE

Une proportion importante des grossesses et des naissances multiples sont attribuables aux traitements contre l'infertilité, particulièrement à la superovulation, ne faisant pas appel à la FIVETE. Aux États-Unis, en 2000, 21 % des naissances gémellaires et 40 % des naissances MRE étaient attribuables à la stimulation ovarienne sans FIVETE⁶. D'autres territoires de compétence ont indiqué des statistiques semblables^{3,143}. Bien que son efficacité soit considérablement inférieure à celle de la FIVETE¹⁴⁴, la superovulation est également bien moins coûteuse; elle demeure donc une modalité de traitement fréquemment utilisée. Bien que, dans le cadre de la FIVETE, la fréquence des gestations multifœtales (et, particulièrement, des gestations MRE) puisse être jugulée par la limitation du nombre d'embryons transférés, la mise en œuvre d'une telle diminution de cette fréquence s'avère plus compliquée dans le cas de la superovulation^{8,145}.

Afin de maximiser toute baisse de la fréquence des gestations multifœtales attribuables aux traitements contre l'infertilité, l'apport des traitements ne faisant pas appel à la FIVETE devrait également être pris en considération. La formulation de directives cliniques appropriées visant l'annulation des cycles de superovulation constitue l'une des stratégies qui nous permettraient de parvenir à cette fin¹⁴⁶. La diminution du recours à la superovulation en faveur de la FIVETE en constitue une autre¹⁴⁷. L'élimination des obstacles financiers à la FIVETE, par l'entremise d'un financement public, pourrait entraîner la baisse de l'incidence des gestations multifœtales iatrogéniques, tout en assurant une hausse de l'efficacité globale du traitement contre l'infertilité.

Recommandation

13. Des efforts devraient être déployés pour limiter les grossesses multiples iatrogéniques attribuables à la stimulation ovarienne n'étant pas associée à la FIVETE, et ce, par l'intermédiaire de l'élaboration de lignes directrices convenables visant l'annulation de cycle et l'élimination des obstacles financiers à la FIVETE. (III-B)

RÉSUMÉ

La naissance d'un enfant en santé constitue l'issue souhaitée du traitement contre l'infertilité. Puisque les gestations multifœtales sont associées à des taux accrus de morbidité et de mortalité, leur fréquence disproportionnellement élevée à la suite de la FIVETE devrait être minimisée. Le transfert d'un nombre moindre d'embryons par tentative devrait être utilisé à titre de moyen de prévention primaire.

Cependant, jusqu'à ce que l'on puisse identifier des prédicteurs précis de la réussite de l'implantation, il serait inapproprié de procéder à la mise en œuvre de limites aveugles quant au nombre d'embryons transférés. Les décisions quant au nombre d'embryons à transférer devraient être fondées sur un pronostic déterminé par un certain nombre de variables (telles que l'âge de la patiente, les issues précédentes, ainsi que le nombre et la qualité des embryons disponibles aux fins du transfert) et devraient avoir pour objectif de minimiser le risque de gestation multifœtale, tout en assurant le maintien d'une forte probabilité d'obtenir la naissance vivante d'un fœtus en santé.

RÉFÉRENCES

- Gunby J, Daya S. « Assisted reproductive technologies (ART) in Canada: 2001 results from the Canadian ART Register », *Fertil Steril*, vol. 84, 2005, p. 590–9.
- Société canadienne de fertilité et d'andrologie. *CFAS press release: Human assisted reproduction live birth rates for Canada. November 17, 2005*, <http://www.cfas.ca/english/news/Nov17-2005.asp> Dernière mise à jour : 17 novembre 2005. Cité le 7 avril 2006.
- Assisted reproductive technology in Europe, 2002. « Results generated from European registers by ESHRE », *Hum Reprod*, vol. 21, n° 7, 2006, p. 1680–97.
- U.S. Department of Health and Human Services. Centers for Disease Control and Prevention. *2003 Assisted Reproductive Technology Success Rates*. Mis à jour le 23 mars 2006. <http://www.cdc.gov/ART/ART2003/index.htm> Cité le 4 mai 2006.
- Wright VC, Schieve LA, Reynolds MA, Jeng G. « Assisted reproductive technology surveillance—United States, 2002 », *MMWR Surveill Summ*, vol. 54, 2005, p. 1–24.
- Reynolds MA, Schieve LA, Martin JA, Jeng G, Macaluso M. « Trends in multiple births conceived using assisted reproductive technology, United States, 1997–2000 », *Pediatrics*, vol. 111, 2003, p. 1159–62.
- The ESHRE Capri Workshop Group. « Multiple gestation pregnancy », *Hum Reprod*, vol. 15, 2000, p. 1856–64.
- « Multiple pregnancy associated with infertility therapy », *Fertil Steril*, vol. 82, suppl. 1, 2004, p. S153–S157.
- Adamson D, Baker V. « Multiple births from assisted reproductive technologies: a challenge that must be met », *Fertil Steril*, vol. 81, 2004, p. 517–22.
- Devine PC, Malone FD. « Maternal complications associated with multiple pregnancy », *Clin Obstet Gynecol*, vol. 47, 2004, p. 227–36.
- Pinborg A. « IVF/ICSI twin pregnancies: risks and prevention », *Hum Reprod Update*, vol. 11, 2005, p. 575–93.
- Alexander GR, Kogan M, Martin J, Papiernik E. « What are the fetal growth patterns of singletons, twins, and triplets in the United States? », *Clin Obstet Gynecol*, vol. 41, 1998, p. 114–25.
- Blondel B, Kogan MD, Alexander GR, Dattani N, Kramer MS, Macfarlane A et coll. « The impact of the increasing number of multiple births on the rates of preterm birth and low birthweight: an international study », *Am J Public Health*, vol. 92, 2002, p. 1323–30.
- Alexander GR, Slay WM, Salihu H, Kirby RS. « Fetal and neonatal mortality risks of multiple births », *Obstet Gynecol Clin North Am*, vol. 32, 2005, p. 1–16, vii.
- Pinborg A, Loft A, Schmidt L, Langhoff-Roos J, Nyboe Andersen A. « Maternal risks and perinatal outcome in a Danish national cohort of 1005 twin pregnancies: the role of in vitro fertilization », *Acta Obstet Gynecol Scand*, vol. 83, 2004, p. 75–84.
- Koivurova S, Hartikainen AL, Karinen L, Gissler M, Hemminki E, Martikainen H et coll. « The course of pregnancy and delivery and the use of maternal healthcare services after standard IVF in Northern Finland 1990–1995 », *Hum Reprod*, vol. 17, 2002, p. 2897–903.
- Klemetti R, Gissler M, Hemminki E. « Comparison of perinatal health of children born from IVF in Finland in the early and late 1990s », *Hum Reprod*, vol. 17, 2002, p. 2192–8.
- Dhont M, De Sutter P, Ruysinck G, Martens G, Bekaert A. « Perinatal outcome of pregnancies after assisted reproduction: a case-control study », *Am J Obstet Gynecol*, vol. 181, 1999, p. 688–95.
- Pinborg A, Loft A, Nyboe Andersen A. « Neonatal outcome in a Danish national cohort of 8602 children born after in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection: the role of twin pregnancy », *Acta Obstet Gynecol Scand*, vol. 83, 2004, p. 1071–8.
- Westergaard HB, Johansen AM, Erb K, Andersen AN. « Danish National In-Vitro Fertilization Registry 1994 and 1995: a controlled study of births, malformations and cytogenetic findings », *Hum Reprod*, vol. 14, 1999, p. 1896–902.
- Dhont M, De Neubourg F, Van der Elst J, De Sutter P. « Perinatal outcome of pregnancies after assisted reproduction: a case-control study », *J Assist Reprod Genet*, vol. 14, 1997, p. 575–80.
- Bonduelle M, Liebaers I, Deketelaere V, Derde MP, Camus M, Devroey P et coll. « Neonatal data on a cohort of 2889 infants born after ICSI (1991–1999) and of 2995 infants born after IVF (1983–1999) », *Hum Reprod*, vol. 17, 2002, p. 671–94.
- Pinborg A, Loft A, Schmidt L, Andersen AN. « Morbidity in a Danish national cohort of 472 IVF/ICSI twins, 1132 non-IVF/ICSI twins and 634 IVF/ICSI singletons: health-related and social implications for the children and their families », *Hum Reprod*, vol. 18, 2003, p. 1234–43.
- Mikkola K, Ritari N, Tommiska V, Salokorpi T, Lehtonen L, Tammela O et coll. « Neurodevelopmental outcome at 5 years of age of a national cohort of extremely low birth weight infants who were born in 1996–1997 », *Pediatrics*, vol. 116, 2005, p. 1391–400.
- Ericson A, Nygren KG, Olausson PO, Kallen B. « Hospital care utilization of infants born after IVF », *Hum Reprod*, vol. 17, 2002, p. 929–32.
- Pinborg A, Loft A, Rasmussen S, Nyboe Andersen A. « Hospital care utilization of IVF/ICSI twins followed until 2–7 years of age: a controlled Danish national cohort study », *Hum Reprod*, vol. 19, 2004, p. 2529–36.
- Stromberg B, Dahlquist G, Ericson A, Finnstrom O, Koster M, Stjernqvist K. « Neurological sequelae in children born after in-vitro fertilisation: a population-based study », *Lancet*, vol. 359, 2002, p. 461–5.
- Pinborg A, Loft A, Schmidt L, Greisen G, Rasmussen S, Nyboe Andersen A. « Neurological sequelae in twins born after assisted conception: controlled national cohort study », *BMJ*, vol. 329, 2004, p. 311.
- Bryan E. « The impact of multiple preterm births on the family », *BJOG*, vol. 110, suppl. 20, 2003, p. 24–8.
- Ellison MA, Hall JE. « Social stigma and compounded losses: quality-of-life issues for multiple-birth families », *Fertil Steril*, vol. 80, 2003, p. 405–14.
- Ellison MA, Hotamisligil S, Lee H, Rich-Edwards JW, Pang SC, Hall JE. « Psychosocial risks associated with multiple births resulting from assisted reproduction », *Fertil Steril*, vol. 83, 2005, p. 1422–8.
- McWhinnie A. « Euphoria or despair? Coping with multiple births from ART: what patients don't tell the clinics », *Hum Fertil (Camb)*, vol. 3, 2000, p. 20–5.
- Glazebrook C, Sheard C, Cox S, Oates M, Ndukwe G. « Parenting stress in first-time mothers of twins and triplets conceived after in vitro fertilization », *Fertil Steril*, vol. 81, 2004, p. 505–11.

34. Olivennes F, Golombok S, Ramogida C, Rust J. « Behavioral and cognitive development as well as family functioning of twins conceived by assisted reproduction: findings from a large population study », *Fertil Steril*, vol. 84, 2005, p. 725–33.
35. « Prevention of twin pregnancies after IVF/ICSI by single embryo transfer. ESHRE Campus Course Report », *Hum Reprod*, vol. 16, 2001, p. 790–800.
36. Adashi EY, Barri PN, Berkowitz R, Braude P, Bryan E, Carr J et coll. « Infertility therapy-associated multiple pregnancies (births): an ongoing epidemic », *Reprod Biomed Online*, vol. 7, 2003, p. 515–42.
37. Buckett W, Tan SL. « What is the most relevant standard of success in assisted reproduction? The importance of informed choice », *Hum Reprod*, vol. 19, 2004, p. 1043–5.
38. Dickey RP, Sartor BM, Pyrzak R. « What is the most relevant standard of success in assisted reproduction?: no single outcome measure is satisfactory when evaluating success in assisted reproduction; both twin births and singleton births should be counted as successes », *Hum Reprod*, vol. 19, 2004, p. 783–7.
39. Min JK, Breheny SA, MacLachlan V, Healy DL. « What is the most relevant standard of success in assisted reproduction? The singleton, term gestation, live birth rate per cycle initiated: the BESST endpoint for assisted reproduction », *Hum Reprod*, vol. 19, 2004, p. 3–7.
40. Olivennes F. « Avoiding multiple pregnancies in ART. Double trouble: yes a twin pregnancy is an adverse outcome », *Hum Reprod*, vol. 15, 2000, p. 1663–5.
41. Bergh T, Ericson A, Hillensjo T, Nygren KG, Wennerholm UB. « Deliveries and children born after in-vitro fertilisation in Sweden 1982–95: a retrospective cohort study », *Lancet*, vol. 354, 1999, p. 1579–85.
42. Kinzler WL, Ananth CV, Vintzileos AM. « Medical and economic effects of twin gestations », *J Soc Gynecol Investig*, vol. 7, 2000, p. 321–7.
43. Reynolds MA, Schieve LA. « Trends in embryo transfer practices and multiple gestation for IVF procedures in the USA, 1996–2002 », *Hum Reprod*, vol. 21, 2006, p. 694–700.
44. Dickey RP, Taylor SN, Lu PY, Sartor BM, Storment JM, Rye PH et coll. « Spontaneous reduction of multiple pregnancy: incidence and effect on outcome », *Am J Obstet Gynecol*, vol. 186, 2002, p. 77–83.
45. Friedman BE, Rosen MP, Shen S, Dobson AT, Shaline LK, Cedars MI. « The effect of a vanishing twin on perinatal outcomes », *Fertil Steril*, vol. 84, 2005, p. S1–S2.
46. Hvidtjorn D, Grove J, Schendel D, Vaeth M, Ernst E, Nielsen L et coll. « ‘Vanishing embryo syndrome’ in IVF/ICSI », *Hum Reprod*, vol. 20, 2005, p. 2550–1.
47. Pinborg A, Lidagaard O, la Cour FN, Nyboe Andersen A. « Consequences of vanishing twins in IVF/ICSI pregnancies », *Hum Reprod*, vol. 20, 2005, p. 2821–9.
48. Schieve LA, Meikle SF, Ferre C, Peterson HB, Jeng G, Wilcox LS. « Low and very low birth weight in infants conceived with use of assisted reproductive technology », *N Engl J Med*, vol. 346, 2002, p. 731–7.
49. Wang YA, Sullivan EA, Black D, Dean J, Bryant J, Chapman M. « Preterm birth and low birth weight after assisted reproductive technology-related pregnancy in Australia between 1996 and 2000 », *Fertil Steril*, vol. 83, 2005, p. 1650–8.
50. Evans MI, Berkowitz RL, Wapner RJ, Carpenter RJ, Goldberg JD, Ayoub MA et coll. « Improvement in outcomes of multifetal pregnancy reduction with increased experience », *Am J Obstet Gynecol*, vol. 184, 2001, p. 97–103.
51. Angel JL, Kalter CS, Morales WJ, Rasmussen C, Caron L. « Aggressive perinatal care for high-order multiple gestations: Does good perinatal outcome justify aggressive assisted reproductive techniques? », *Am J Obstet Gynecol*, vol. 181, 1999, p. 253–9.
52. Antsaklis AJ, Drakakis P, Vlazakis GP, Michalas S. « Reduction of multifetal pregnancies to twins does not increase obstetric or perinatal risks », *Hum Reprod*, vol. 14, 1999, p. 1338–40.
53. Leondires MP, Ernst SD, Miller BT, Scott RT Jr. « Triplets: outcomes of expectant management versus multifetal reduction for 127 pregnancies », *Am J Obstet Gynecol*, vol. 183, 2000, p. 454–9.
54. Bergh C, Moller A, Nilsson L, Wikland M. « Obstetric outcome and psychological follow-up of pregnancies after embryo reduction », *Hum Reprod*, vol. 14, 1999, p. 2170–5.
55. Woolf SH, Battista RN, Angerson GM, Logan AG, Eel W. *Groupe d'étude canadien sur l'examen médical périodique*, Ottawa (Ont.), Groupe Communication Canada Inc., 1994, p. xxxvii.
56. Schnorr JA, Doviak MJ, Muasher SJ, Jones HW Jr. « Impact of a cryopreservation program on the multiple pregnancy rate associated with assisted reproductive technologies », *Fertil Steril*, vol. 75, 2001, p. 147–51.
57. Elsner CW, Tucker MJ, Sweitzer CL, Brockman WD, Morton PC, Wright G et coll. « Multiple pregnancy rate and embryo number transferred during in vitro fertilization », *Am J Obstet Gynecol*, vol. 177, 1997, p. 350–5.
58. Ozturk O, Templeton A. « In-vitro fertilisation and risk of multiple pregnancy », *Lancet*, vol. 359, 2002, p. 232.
59. Templeton A, Morris JK. « Reducing the risk of multiple births by transfer of two embryos after in vitro fertilization », *N Engl J Med*, vol. 339, 1998, p. 573–7.
60. Grochowski D, Wolczynski S, Kulikowski M, Kuczynski W, Szamatowicz M. « Prevention of high-order multiple gestations in an in vitro fertilization program », *Gynecol Endocrinol*, vol. 11, 1997, p. 327–30.
61. Fujii S, Fukui A, Yamaguchi E, Sakamoto T, Sato S, Saito Y. « Reducing multiple pregnancies by restricting the number of embryos transferred to two at the first embryo transfer attempt », *Hum Reprod*, vol. 13, 1998, p. 3550–4.
62. Devreker F, Emiliani S, Revelard P, Van den Bergh M, Govaerts I, Englert Y. « Comparison of two elective transfer policies of two embryos to reduce multiple pregnancies without impairing pregnancy rates », *Hum Reprod*, vol. 14, 1999, p. 83–9.
63. Dean NL, Phillips SJ, Buckett WM, Biljan MM, Tan SL. « Impact of reducing the number of embryos transferred from three to two in women under the age of 35 who produced three or more high-quality embryos », *Fertil Steril*, vol. 74, 2000, p. 820–3.
64. Nijs M, Geerts L, van Roosendaal E, Segal-Bertin G, Vanderzwalmen P, Schoysman R. « Prevention of multiple pregnancies in an in vitro fertilization program », *Fertil Steril*, vol. 59, 1993, p. 1245–50.
65. Coetsier T, Dhont M. « Avoiding multiple pregnancies in in-vitro fertilization: who's afraid of single embryo transfer? », *Hum Reprod*, vol. 13, 1998, p. 2663–4.
66. Bhattacharya S, Templeton A. « What is the most relevant standard of success in assisted reproduction? Redefining success in the context of elective single embryo transfer: evidence, intuition and financial reality », *Hum Reprod*, vol. 19, 2004, p. 1939–42.
67. Engmann L, Maconochie N, Tan SL, Bekir J. « Trends in the incidence of births and multiple births and the factors that determine the probability of multiple birth after IVF treatment », *Hum Reprod*, vol. 16, 2001, p. 2598–605.
68. Gardner DK, Lane M, Stevens J, Schlenker T, Schoolcraft WB. « Blastocyst score affects implantation and pregnancy outcome: towards a single blastocyst transfer », *Fertil Steril*, vol. 73, 2000, p. 1155–8.
69. Ludwig M, Schopper B, Al-Hasani S, Diedrich K. « Clinical use of a pronuclear stage score following intracytoplasmic sperm injection: impact on pregnancy rates under the conditions of the German embryo protection law », *Hum Reprod*, vol. 15, 2000, p. 325–9.

70. Saldeen P, Sundstrom P. « Nuclear status of four-cell preembryos predicts implantation potential in in vitro fertilization treatment cycles », *Fertil Steril*, vol. 84, 2005, p. 584–9.
71. Van Royen E, Mangelschots K, De Neubourg D, Valkenburg M, Van de Meerssche M, Ryckaert G et coll. « Characterization of a top quality embryo, a step towards single-embryo transfer », *Hum Reprod*, vol. 14, 1999, p. 2345–9.
72. Hunault CC, Eijkemans MJ, Pieters MH, te Velde ER, Habbema JD, Fauser BC et coll. « A prediction model for selecting patients undergoing in vitro fertilization for elective single embryo transfer », *Fertil Steril*, vol. 77, 2002, p. 725–32.
73. Peterson CM, Reading JC, Hatasaka HH, Parker JK, Udoff LC, Adashi EY et coll. « Use of outcomes-based data in reducing high-order multiple pregnancies: the role of age, diagnosis, and embryo score », *Fertil Steril*, vol. 81, 2004, p. 1534–41.
74. Strandell A, Bergh C, Lundin K. « Selection of patients suitable for one-embryo transfer may reduce the rate of multiple births by half without impairment of overall birth rates », *Hum Reprod*, vol. 15, 2000, p. 2520–5.
75. Blake D, Proctor M, Johnson N, Olive D, Blake D. « Cleavage stage versus blastocyst stage embryo transfer in assisted conception », *Cochrane Database Syst Rev*, 2005, CD002118.
76. Gardner DK, Schoolcraft WB, Wagley L, Schlenker T, Stevens J, Hesla J. « A prospective randomized trial of blastocyst culture and transfer in in-vitro fertilization », *Hum Reprod*, vol. 13, 1998, p. 3434–40.
77. Karaki RZ, Samarraie SS, Younis NA, Lahloub TM, Ibrahim MH. « Blastocyst culture and transfer: a step toward improved in vitro fertilization outcome », *Fertil Steril*, vol. 77, 2002, p. 114–8.
78. Milki AA, Hinckley MD, Fisch JD, Dasig D, Behr B. « Comparison of blastocyst transfer with day 3 embryo transfer in similar patient populations », *Fertil Steril*, vol. 73, 2000, p. 126–9.
79. Van der Auwera I, Debrock S, Spiessens C, Afschrift H, Bakelants E, Meuleman C et coll. « A prospective randomized study: day 2 versus day 5 embryo transfer », *Hum Reprod*, vol. 17, 2002, p. 1507–12.
80. Wilson M, Hartke K, Kiehl M, Rodgers J, Brabec C, Lyles R. « Integration of blastocyst transfer for all patients », *Fertil Steril*, vol. 77, 2002, p. 693–6.
81. Wilson M, Hartke K, Kiehl M, Rodgers J, Brabec C, Lyles R. « Transfer of blastocysts and morulae on day 5 », *Fertil Steril*, vol. 82, 2004, p. 327–33.
82. Papanikolaou EG, Camus M, Kolibianakis EM, Van LL, Van SA, Devroey P. « In vitro fertilization with single blastocyst-stage versus single cleavage-stage embryos », *N Engl J Med*, vol. 354, 2006, p. 1139–46.
83. Vauthier-Brouzes D, Lefebvre G, Lesourd S, Gonzales J, Darbois Y. « How many embryos should be transferred in in vitro fertilization? A prospective randomized study », *Fertil Steril*, vol. 62, 1994, p. 339–42.
84. Komori S, Kasumi H, Horiuchi I, Hamada Y, Suzuki C, Shigeta M et coll. « Prevention of multiple pregnancies by restricting the number of transferred embryos: randomized control study », *Arch Gynecol Obstet*, vol. 270, 2004, p. 91–3.
85. Staessen C, Janssenswillen C, Van den AE, Devroey P, Van Steirteghem AC. « Avoidance of triplet pregnancies by elective transfer of two good quality embryos », *Hum Reprod*, vol. 8, 1993, p. 1650–3.
86. Salha O, Dada T, Levett S, Allgar V, Sharma V. « The influence of supernumerary embryos on the clinical outcome of IVF cycles », *J Assist Reprod Genet*, vol. 17, 2000, p. 335–43.
87. Ludwig M, Schopper B, Katalinic A, Sturm R, Al-Hasani S, Diedrich K. « Experience with the elective transfer of two embryos under the conditions of the German embryo protection law: results of a retrospective data analysis of 2573 transfer cycles », *Hum Reprod*, vol. 15, 2000, p. 319–24.
88. Matson PL, Browne J, Deakin R, Bellinge B. « The transfer of two embryos instead of three to reduce the risk of multiple pregnancy: a retrospective analysis », *J Assist Reprod Genet*, vol. 16, 1999, p. 1–5.
89. Tasdemir M, Tasdemir I, Kodama H, Fukuda J, Tanaka T. « Two instead of three embryo transfer in in-vitro fertilization », *Hum Reprod*, vol. 10, 1995, p. 2155–8.
90. Staessen C, Nagy ZP, Liu J, Janssenswillen C, Camus M, Devroey P et coll. « One year's experience with elective transfer of two good quality embryos in the human in-vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection programmes », *Hum Reprod*, vol. 10, 1995, p. 3305–12.
91. Gerris J, De Neubourg D, Mangelschots K, Van Royen E, Vercruyssen M, Barudy-Vasquez J et coll. « Elective single day 3 embryo transfer halves the twinning rate without decrease in the ongoing pregnancy rate of an IVF/ICSI programme », *Hum Reprod*, vol. 17, 2002, p. 2626–31.
92. Schieve LA, Peterson HB, Meikle SF, Jeng G, Danel I, Burnett NM et coll. « Live-birth rates and multiple-birth risk using in vitro fertilization », *JAMA*, vol. 282, 1999, p. 1832–8.
93. Gardner DK, Surrey E, Minjarez D, Leitz A, Stevens J, Schoolcraft WB. « Single blastocyst transfer: a prospective randomized trial », *Fertil Steril*, vol. 81, 2004, p. 551–5.
94. Gerris J, De Neubourg D, Mangelschots K, Van Royen E, Van de Meerssche M, Valkenburg M. « Prevention of twin pregnancy after in-vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection based on strict embryo criteria: a prospective randomized clinical trial », *Hum Reprod*, vol. 14, 1999, p. 2581–7.
95. Lukassen HG, Braat DD, Wetzels AM, Zielhuis GA, Adang EM, Scheenjes E et coll. « Two cycles with single embryo transfer versus one cycle with double embryo transfer: a randomized controlled trial », *Hum Reprod*, vol. 20, 2005, p. 702–8.
96. Martikainen H, Tiitinen A, Tomas C, Tapanainen J, Orava M, Tuomivaara L et coll. « One versus two embryo transfer after IVF and ICSI: a randomized study », *Hum Reprod*, vol. 16, 2001, p. 1900–3.
97. Thurin A, Hausken J, Hillensjo T, Jablonowska B, Pinborg A, Strandell A et coll. « Elective single-embryo transfer versus double-embryo transfer in in vitro fertilization », *N Engl J Med*, vol. 351, 2004, p. 2392–402.
98. van Montfoort AP, Fiddlers AA, Janssen JM, Derhaag JG, Dirksen CD, Dunselman GA et coll. « In unselected patients, elective single embryo transfer prevents all multiples, but results in significantly lower pregnancy rates compared with double embryo transfer: a randomized controlled trial », *Hum Reprod*, vol. 21, 2006, p. 338–43.
99. Pandian Z, Templeton A, Serour G, Bhattacharya S. « Number of embryos for transfer after IVF and ICSI: a Cochrane review », *Hum Reprod*, vol. 20, 2005, p. 2681–7.
100. Alikani M, Cekleniak NA, Walters E, Cohen J. « Monozygotic twinning following assisted conception: an analysis of 81 consecutive cases », *Hum Reprod*, vol. 18, 2003, p. 1937–43.
101. Gerris JM. « Single embryo transfer and IVF/ICSI outcome: a balanced appraisal », *Hum Reprod Update*, vol. 11, 2005, p. 105–21.
102. Vilska S, Tiitinen A, Hyden-Granskog C, Hovatta O. « Elective transfer of one embryo results in an acceptable pregnancy rate and eliminates the risk of multiple birth », *Hum Reprod*, vol. 14, 1999, p. 2392–5.
103. Catt J, Wood T, Henman M, Jansen R. « Single embryo transfer in IVF to prevent multiple pregnancies », *Twin Res*, vol. 6, 2003, p. 536–9.
104. De Sutter P, Van der Elst J, Coetsier T, Dhont M. « Single embryo transfer and multiple pregnancy rate reduction in IVF/ICSI: a 5-year appraisal », *Reprod Biomed Online*, vol. 6, 2003, p. 464–9.
105. Kovacs G, MacLachlan V, Rombauts L, Healy D, Howlett D. « Replacement of one selected embryo is just as successful as two embryo transfer, without the risk of twin pregnancy », *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, vol. 43, 2003, p. 369–71.
106. Soderstrom-Anttila V, Vilska S, Makinen S, Foudila T, Suikkari AM. « Elective single embryo transfer yields good delivery rates in oocyte donation », *Hum Reprod*, vol. 18, 2003, p. 1858–63.

107. Tiitinen A, Unkila-Kallio L, Halttunen M, Hyden-Granskog C. « Impact of elective single embryo transfer on the twin pregnancy rate », *Hum Reprod*, vol. 18, 2003, p. 1449–53.
108. Gerris J, De Sutter P, De Neubourg D, Van Royen E, Van der Elst J, Mangelschots K et coll. « A real-life prospective health economic study of elective single embryo transfer versus two-embryo transfer in first IVF/ICSI cycles », *Hum Reprod*, vol. 19, 2004, p. 917–23.
109. Martikainen H, Orava M, Lakkakorpi J, Tuomivaara L. « Day 2 elective single embryo transfer in clinical practice: better outcome in ICSI cycles », *Hum Reprod*, vol. 19, 2004, p. 1364–6.
110. van Montfoort AP, Dumoulin JC, Land JA, Coonen E, Derhaag JG, Evers JL. « Elective single embryo transfer (eSET) policy in the first three IVF/ICSI treatment cycles », *Hum Reprod*, vol. 20, 2005, p. 433–6.
111. Criniti A, Thyer A, Chow G, Lin P, Klein N, Soules M. « Elective single blastocyst transfer reduces twin rates without compromising pregnancy rates », *Fertil Steril*, vol. 84, 2005, p. 1613–9.
112. Henman M, Catt JW, Wood T, Bowman MC, de Boer KA, Jansen RPS. « Elective transfer of single fresh blastocysts and later transfer of cryostored blastocysts reduces the twin pregnancy rate and can improve the in vitro fertilization live birth rate in younger women », *Fertil Steril*, vol. 84, 2005, p. 1620–7.
113. Tiitinen A, Halttunen M, Harkki P, Vuoristo P, Hyden-Granskog C. « Elective single embryo transfer: the value of cryopreservation », *Hum Reprod*, vol. 16, 2001, p. 1140–4.
114. Davis OK. « Elective single-embryo transfer—has its time arrived? », *N Engl J Med*, vol. 351, 2004, p. 2440–2.
115. Tiitinen A, Hyden-Granskog C, Gissler M. « What is the most relevant standard of success in assisted reproduction? The value of cryopreservation on cumulative pregnancy rates per single oocyte retrieval should not be forgotten », *Hum Reprod*, vol. 19, 2004, p. 2439–41.
116. Gerris J, De Neubourg D, De Sutter P, Van Royen E, Mangelschots K, Vercruyssen M. « Cryopreservation as a tool to reduce multiple birth », *Reprod Biomed Online*, vol. 7, 2003, p. 286–94.
117. Hyden-Granskog C, Tiitinen A. « Single embryo transfer in clinical practice », *Hum Fertil (Camb)*, vol. 7, 2004, p. 175–82.
118. Debrock S, Spiessens C, Meuleman C, Segal L, De Loecker P, Meeuwis L et coll. « New Belgian legislation regarding the limitation of transferable embryos in in vitro fertilization cycles does not significantly influence the pregnancy rate but reduces the multiple pregnancy rate in a threefold way in the Leuven University Fertility Center », *Fertil Steril*, vol. 83, 2005, p. 1572–4.
119. De Neubourg D, Mangelschots K, Van Royen E, Vercruyssen M, Ryckaert G, Valkenburg M et coll. « Impact of patients' choice for single embryo transfer of a top quality embryo versus double embryo transfer in the first IVF/ICSI cycle », *Hum Reprod*, vol. 17, 2002, p. 2621–5.
120. Saldeen P, Sundstrom P. « Would legislation imposing single embryo transfer be a feasible way to reduce the rate of multiple pregnancies after IVF treatment? », *Hum Reprod*, vol. 20, 2005, p. 4–8.
121. Svendsen TO, Jones D, Butler L, Muasher SJ. « The incidence of multiple gestations after in vitro fertilization is dependent on the number of embryos transferred and maternal age », *Fertil Steril*, vol. 65, 1996, p. 561–5.
122. Hu Y, Maxson WS, Hoffman DI, Ory SJ, Eager S, Dupre J et coll. « Maximizing pregnancy rates and limiting higher-order multiple conceptions by determining the optimal number of embryos to transfer based on quality », *Fertil Steril*, vol. 69, 1998, p. 650–7.
123. Giannini P, Piscitelli C, Giallonardo A, Sbracia M, Morgia F, Torti M et coll. « Number of embryos transferred and implantation », *Ann N Y Acad Sci*, vol. 1034, 2004, p. 278–83.
124. Milki AA, Hinckley MD, Westphal LM, Behr B. « Elective single blastocyst transfer », *Fertil Steril*, vol. 81, 2004, p. 1697–8.
125. Adonakis G, Camus M, Joris H, Vandervorst M, Van Steirteghem A, Devroey P. « The role of the number of replaced embryos on intracytoplasmic sperm injection outcome in women over the age of 40 », *Hum Reprod*, vol. 12, 1997, p. 2542–5.
126. Azem F, Yaron Y, Amit A, Yovel I, Barak Y, Peyser MR et coll. « Transfer of six or more embryos improves success rates in patients with repeated in vitro fertilization failures », *Fertil Steril*, vol. 63, 1995, p. 1043–6.
127. Licciardi F, Berkeley AS, Krey L, Grifo J, Noyes N. « A two- versus three-embryo transfer: the oocyte donation model », *Fertil Steril*, vol. 75, 2001, p. 510–3.
128. Ryan GL, Zhang SH, Dokras A, Syrop CH, Van Voorhis BJ. « The desire of infertile patients for multiple births », *Fertil Steril*, vol. 81, 2004, p. 500–4.
129. Pinborg A, Loft A, Schmidt L, Nyboe Andersen A. « Attitudes of IVF/ICSI-twin mothers towards twins and single embryo transfer », *Hum Reprod*, vol. 18, 2003, p. 621–7.
130. Goldfarb J, Kinzer DJ, Boyle M, Kurit D. « Attitudes of in vitro fertilization and intrauterine insemination couples toward multiple gestation pregnancy and multifetal pregnancy reduction », *Fertil Steril*, vol. 65, 1996, p. 815–20.
131. Grobman WA, Milad MP, Stout J, Klock SC. « Patient perceptions of multiple gestations: an assessment of knowledge and risk aversion », *Am J Obstet Gynecol*, vol. 185, 2001, p. 920–4.
132. Murray S, Shetty A, Rattray A, Taylor V, Bhattacharya S. « A randomized comparison of alternative methods of information provision on the acceptability of elective single embryo transfer », *Hum Reprod*, vol. 19, 2004, p. 911–6.
133. Porter M, Bhattacharya S. « Investigation of staff and patients' opinions of a proposed trial of elective single embryo transfer », *Hum Reprod*, vol. 20, 2005, p. 2523–30.
134. Blennborn M, Nilsson S, Hillervik C, Hellberg D. « The couple's decision-making in IVF: one or two embryos at transfer? », *Hum Reprod*, vol. 20, 2005, p. 1292–7.
135. Chervenak FA, McCullough LB, Rosenwaks Z. « Ethical dimensions of the number of embryos to be transferred in in vitro fertilization », *J Assist Reprod Genet*, vol. 18, 2001, p. 583–7.
136. Jain T, Harlow BL, Hornstein MD. « Insurance coverage and outcomes of in vitro fertilization », *N Engl J Med*, vol. 347, 2002, p. 661–6.
137. Reynolds MA, Schieve LA, Jeng G, Peterson HB. « Does insurance coverage decrease the risk for multiple births associated with assisted reproductive technology? », *Fertil Steril*, vol. 80, 2003, p. 16–23.
138. Gordts S, Campo R, Puttemans P, Brosens I, Valkenburg M, Norre J et coll. « Belgian legislation and the effect of elective single embryo transfer on IVF outcome », *Reprod Biomed Online*, vol. 10, 2005, p. 436–41.
139. Ombelet W, De Sutter P, Van der Elst J, Martens G. « Multiple gestation and infertility treatment: registration, reflection and reaction—the Belgian project », *Hum Reprod Update*, vol. 11, 2005, p. 3–14.
140. Callahan TL, Hall JE, Ettner SL, Christiansen CL, Greene MF, Crowley WF Jr. « The economic impact of multiple-gestation pregnancies and the contribution of assisted-reproduction techniques to their incidence », *N Engl J Med*, vol. 331, 1994, p. 244–9.
141. Kjellberg AT, Carlsson P, Bergh C. « Randomized single versus double embryo transfer: obstetric and paediatric outcome and a cost-effectiveness analysis », *Hum Reprod*, vol. 21, 2006, p. 210–6.
142. De Sutter P, Gerris J, Dhont M. « A health-economic decision-analytic model comparing double with single embryo transfer in IVF/ICSI », *Hum Reprod*, vol. 17, 2002, p. 2891–6.
143. Bolton P, Yamashita Y, Farquhar CM. « Role of fertility treatments in multiple pregnancy at National Women's Hospital from 1996 to 2001 », *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, vol. 43, 2003, p. 364–8.

144. Dmowski WP, Pry M, Ding J, Rana N. « Cycle-specific and cumulative fecundity in patients with endometriosis who are undergoing controlled ovarian hyperstimulation-intrauterine insemination or in vitro fertilization-embryo transfer », *Fertil Steril*, vol. 78, 2002, p. 750–6.
145. Dickey RP. « It has really been 15 years of inaction on high-order multiple pregnancies due to ovulation induction », *Fertil Steril*, vol. 79, 2003, p. 28–9.
146. Dickey RP, Taylor SN, Lu PY, Sartor BM, Rye PH, Pyrzak R. « Risk factors for high-order multiple pregnancy and multiple birth after controlled ovarian hyperstimulation: results of 4,062 intrauterine insemination cycles », *Fertil Steril*, vol. 83, 2005, p. 671–83.
147. Gleicher N, Oleske DM, Tur-Kaspa I, Vidali A, Karande V. « Reducing the risk of high-order multiple pregnancy after ovarian stimulation with gonadotropins », *N Engl J Med*, vol. 343, 2000, p. 2–7.