



HAL
open science

La transplantation d'utérus : une nouvelle approche en matière d'AMP ? Revue de la littérature

Sarah Lienart

► **To cite this version:**

Sarah Lienart. La transplantation d'utérus : une nouvelle approche en matière d'AMP ? Revue de la littérature. Gynécologie et obstétrique. 2018. dumas-01957526

HAL Id: dumas-01957526

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01957526v1>

Submitted on 17 Dec 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AIX MARSEILLE UNIVERSITE

Ecole Universitaire de Maïeutique Marseille Méditerranée

LA TRANSPLANTATION D'UTERUS : UNE NOUVELLE APPROCHE EN MATIERE D'AMP ?

Revue de la littérature

Présenté et publiquement soutenu

Le 16 avril 2018

Par

LIENART Sarah

Née le 3 mars 1994

Pour l'obtention du Diplôme d'Etat de Sage-Femme
Année universitaire 2017/2018

Membres du jury :

- BALZING Marie-Pierre, Directrice de la formation initiale
- COMTE Florence, Sage-femme enseignante (Directrice de mémoire)
- PONS Anne-Laure, Sage-femme

AIX MARSEILLE UNIVERSITE

Ecole Universitaire de Maïeutique Marseille Méditerranée

LA TRANSPLANTATION D'UTERUS : UNE NOUVELLE APPROCHE EN MATIERE D'AMP ?

Revue de la littérature

LIENART Sarah
Née le 3 mars 1994

Mémoire présenté pour l'obtention du Diplôme d'état de Sage-Femme

Année universitaire 2017-2018

Validation 1^{ère} session 2018 : oui non

Mention : Félicitations du Jury

Très bien

Bien

Assez bien

Passable

Validation 2^{ème} session 2018 : oui non

Mention :

**LA TRANSPLANTATION D'UTERUS :
UNE NOUVELLE APPROCHE EN
MATIERE D'AMP ?**

Revue de la littérature

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier ma directrice de mémoire, Florence Comte, pour son accompagnement et ses conseils avisés tout au long de la réalisation de ce mémoire.

Merci au Docteur Hélène Heckenroth de l'hôpital La Conception, pour ses corrections et les réponses à mes nombreuses questions.

Je remercie ma mère, pour son soutien indéfectible et son écoute, et mon père pour sa patience. Merci aussi à Mélinée de m'avoir épaulée au niveau de l'anglais.

Merci à Julien pour son soutien logistique et moral.

Enfin, je remercie toutes les personnes qui m'ont encouragée et soutenue pour ce mémoire.

SOMMAIRE

INTRODUCTION	p 2
MATERIELS ET METHODE	p 5
RESULTATS	p 7
ANALYSE ET DISCUSSION	p 22
Pronostic maternel	p 22
Pronostic néonatal précoce	p 38
Perspectives et questions à débattre	p 40
CONCLUSION	p 52
BIBLIOGRAPHIE	p 54

INTRODUCTION

Bien qu'il n'existe pas d'étude épidémiologique, l'infertilité utérine toucherait entre 3 et 5% de la population générale (Milliez J, 2009). Elle concerne les femmes dont l'utérus est absent ou non fonctionnel, ce qui ne leur permet pas d'obtenir une grossesse avec naissance d'un nouveau-né viable. L'infertilité utérine a longtemps été mise à l'écart, laissant les femmes concernées face à un sentiment de profonde injustice. En effet, la médecine s'est longuement concentrée sur l'infertilité ovarienne ou tubaire, qui touchent un plus grand nombre de femmes.

Les progrès de ces dernières décennies en matière d'assistance médicale à la procréation (AMP) furent prodigieuses (fécondation in vitro (FIV), cryoconservation des embryons, stimulation ovarienne, ...) et ont permis la naissance de près de 5 millions d'enfants à travers le monde (ESHRE, 2012). Cependant, les femmes dépourvues d'utérus, ou avec un utérus non fonctionnel, n'ont toujours pas de solution médicale pour mener à bien une grossesse. Leur unique recours pour devenir parent est l'adoption ou la gestation pour autrui (GPA), qui est toujours interdite dans de nombreux pays, dont la France.

La première publication scientifique à propos de la transplantation d'utérus (TU) date des années 1960, où une transplantation de l'utérus et surtout de ses annexes avait été pratiquée chez le chien (Eraslan et al., 1966), sans succès. Le but de cette expérience était alors de trouver un moyen de palier à l'infertilité tubaire.

En 1999, une équipe suédoise lance un essai clinique sur la TU selon un protocole d'innovation chirurgicale « IDEAL » (Innovation Développement, Exploration Assessment, and Long-term study) dans le but de développer une technique de chirurgie applicable à l'Homme. Les études animales ont permis dès 2002 (Racho El-Akouri et al., 2003) d'aboutir à des naissances vivantes chez la souris après TU. L'exploit a été renouvelé en 2010 chez la brebis (Wranning et al., 2005) ; pour autant les TU faites chez les primates n'ont abouti à aucune naissance vivante, bien que plusieurs gestations aient été répertoriées (Mihara M et al., 2012).

Chez l'humain, l'objectif de la TU est de permettre aux femmes souffrant d'infertilité utérine de donner naissance à un enfant en bonne santé. Le plus souvent, les receveuses souffrent du syndrome de Rokistansky, encore appelé syndrome de Mayer-Rokistansky-

Küster-Hauser (MRKH), qui est caractérisé par une agénésie des canaux de Müller. Ceci a pour conséquence une aplasie congénitale de l'utérus et des deux tiers supérieurs du vagin, malgré un développement normal des caractères sexuels secondaires. Le syndrome MRKH affecterait au moins une femme sur 4500, ce qui représenterait près de 200 000 personnes en Europe (Johannesson & Enskog, 2014). Cependant, d'autres patientes peuvent également recevoir un utérus dans l'hypothèse où elles souffrent d'infertilité utérine et qu'elles sont en bonne santé par ailleurs. Il s'agit des femmes ayant subi une hystérectomie pour une raison obstétricale ou gynécologique, ou encore une pathologie ou une malformation utérine sévère empêchant tout développement d'un embryon jusqu'à un terme viable.

Il aura fallu attendre 2012 pour voir l'équipe suédoise concrétiser ses recherches sur la femme. L'accord du comité national d'éthique suédois portait sur 10 patientes transplantées (une exclue par la suite). Cependant, dès l'année 2000, la chirurgie avait déjà été appliquée chez l'Homme par une autre équipe, menée par W. Fageeh (2002) en Arabie Saoudite. En 2011, le consensus d'Indianapolis (Del Priore G et al., 2013) définit les limites qui justifient scientifiquement et éthiquement que la TU soit reconnue comme une nouvelle méthode d'AMP. Une première naissance a été rapportée dès 2014 par M. Brännström et al., suscitant l'engouement international pour cette nouvelle approche potentielle. Depuis, d'autres tentatives ont été menées à travers le monde dans le cadre d'essais cliniques sur l'humain, laissant chacune dans leur sillage un nouvel espoir pour les couples souffrant d'infertilité utérine.

Il semble alors pertinent de se poser la question suivante : **en quoi la transplantation utérine peut-elle constituer une avancée médicale dans le domaine de l'AMP ?**

Afin d'y répondre, l'étude s'est portée sur deux objectifs principaux :

- Identifier le pronostic des femmes receveuses en cas de transplantation utérine, qu'il soit d'ordre chirurgical, médical, gynécologique ou obstétrical.
- Identifier le pronostic néonatal précoce des enfants issus d'une grossesse menée suite à une transplantation utérine.

Selon le Centre National de Ressources Textuelles et Lexicales, le pronostic est « l'appréciation du degré de gravité et de l'évolution ultérieure d'une maladie y compris son issue ». La finalité de cette étude est donc d'apprécier les difficultés rencontrées dans

le parcours de la TU jusqu'à la naissance éventuelle d'un enfant dans les applications à l'Homme.

Après avoir exposé la méthodologie utilisée pour la recherche et la sélection des documents employés dans cette étude, les résultats seront présentés et analysés. Dans un deuxième temps, il sera abordé le succès de la TU à travers le monde, le cadre législatif français, les aspects éthiques de cette approche ainsi que les dernières avancées dans le domaine de l'AMP.

MATERIELS ET METHODE

En vue de répondre aux objectifs, une revue de la littérature a été menée entre mars et octobre 2017. Afin d'obtenir les données les plus récentes possibles, l'étude a couvert une période allant de 2000 à 2017. L'anglais et le français ont été sélectionnés comme langues d'étude par soucis de compréhension de l'auteur.

Différents moteurs de recherches ont été interrogés : Google scholar, Clinicalkey (Pubmed).

MeSH n'a pas retrouvé d'élément traduisant la « transplantation d'utérus ». Par conséquent, plusieurs combinaisons de mots-clés ont été utilisées :

- **“uterus” OR “uterine” AND “transplantation” AND “human” AND “trial”**
- **“transplantation” OR “graft” OR “transplant” AND “uterine” OR “uterus”**

Afin d'avoir accès aux articles payants ou inaccessibles dans leur intégralité, le site internet « Sci-hub » a également été consulté.

Pour poser un cadre à la recherche, des critères d'inclusion, de non inclusion, et d'exclusion ont été définis.

Les critères d'inclusion étaient :

- études publiées en français ou en anglais,
- publications scientifiques à propos de TU faite sur l'humain.

Les critères de non inclusion étaient :

- études de la TU sur des animaux, y compris le singe,
- articles traitant des donneuses uniquement,
- études traitant uniquement d'éthique.

Les critères d'exclusion étaient :

- manque de pertinence, hors sujet,
- articles n'apportant aucun élément de réponse supplémentaire, redondance,
- articles non accessibles dans leur intégralité malgré la recherche sur Sci-Hub.

L'ensemble des articles retrouvés dans les bases de données utilisées pour l'étude a été soumis à une grille d'analyse rapide décrite par l'ANAES (2000), établissant ainsi la première étape de sélection (annexe I).

Les articles retenus à cette issue, ont été lus dans leur intégralité et soumis à une deuxième sélection de lecture critique (annexes II et III). Deux types d'articles sont ressortis : revue de synthèse et étude de cas. Pour ce dernier type d'étude, aucune grille n'a été retrouvée dans les recommandations officielles de l'ANAES (2000). A ce titre, il a été nécessaire de créer une nouvelle grille (annexe II).

Les données recueillies après lecture de l'article ont été classées selon leur pertinence. Tout article jugé « non pertinent » a été écarté de la sélection.

Suite à la saisie des mots-clés dans Google Scholar et ClinicalKey, 775 et 270 articles ont été respectivement retrouvés. L'analyse des titres a permis de présélectionner 282 textes, dont 162 ont été conservés suite à l'élimination des doublons/triplons (annexe I). Après lecture des résumés, 24 articles ont été retenus. Leur lecture intégrale a permis d'en garder 14 pour être soumis aux grilles de lecture correspondant aux types d'articles.

Finalement, douze articles ont été sélectionnés pour cette étude (tableau 1) qui se porte sur onze études de cas et une revue de synthèse. Le niveau de preuve n'a pu être établi en raison du faible effectif de population dans la sélection d'articles. Le facteur d'impact ou impact factor (IF) a été reporté pour chaque journal scientifique (tableaux 2 à 13). Il correspond au nombre moyen de citations de chaque article publié dans une revue donnée, reflétant ainsi la pertinence de l'article.

Afin de répondre à la question initiale, l'analyse des résultats s'articule autour de l'évaluation des pronostics maternel et néonatal précoce, en utilisant notamment la classification des grades de complications suites à une chirurgie, établie par Dindo en 2004 (annexe IV). Une comparaison avec la transplantation rénale (TR) a parfois été faite en raison du recul accumulé dans ce domaine, notamment pendant la grossesse.

Une partie des documents exclus au cours de la sélection ainsi qu'une recherche spécifique à chaque sujet ont alimenté la discussion sur les différents thèmes abordés en ouverture.

RESULTATS

Pour rappel, la question de recherche était : « **en quoi la transplantation utérine peut-elle constituer une avancée médicale dans le domaine de l'AMP ?** ». Afin d'y répondre, les objectifs fixés pour l'étude étaient les suivants :

- Identifier le pronostic des femmes receveuses en cas de transplantation utérine, qu'il soit d'ordre chirurgical, médical, gynécologique ou obstétrical.
- Identifier le pronostic néonatal précoce des enfants issus d'une grossesse menée suite à une transplantation utérine.

Les 12 études sélectionnées (tableau 1) ont couvert les 18 cas de TU publiés au 1^{er} novembre 2017 par différentes équipes à travers le monde. Pour chaque article, le type d'étude, ses objectifs, l'effectif de la population cible (Eff), les critères de jugements, les résultats et les biais ont été analysés. Ces données sont présentées dans les tableaux 2 à 13. Afin d'améliorer la lisibilité, un tableau récapitulatif de tous les cas de transplantation utérine identifiés a été créé (tableau 14).

Le recul acquis sur chaque patiente dépend de la date de sa transplantation et des événements survenus depuis. Par conséquent certaines données (nombre d'épisodes de rejets, grossesses éventuelles, ...) n'étaient pas disponibles pour chacune des receveuses.

Tableau 1 : Présentation des articles sélectionnés pour l'étude

N°	Titre de l'étude	Auteur principal	Titre de la revue	Impact Factor	Année de publication	Type d'étude
1	Transplantation of the human uterus	W. Fageeh	International Journal of Gynecology & Obstetrics	5,051	2002	Etude de cas
2	Preliminary results of the first human transplantation from a multiorgan donor	O. Ozkan	Fertility & Sterility	4,373	2013	Etude de cas
3	First clinical uterus transplantation trial: a six-month report	M. Brännström	Fertility & Sterility	4,373	2014	Etude de cas
4	Uterus transplantation trial: 1-year outcome	L. Johannesson	Fertility & Sterility	4,373	2015	Etude de cas
5	Modified human uterus transplantation using ovarian veins for venous drainage: the first report of surgically successful robotic-assisted uterus procurement and follow-up for 12 months	L. Wei	Fertility & Sterility	4,373	2017	Etude de cas
6	Living donor uterus transplantation: a single center's observations and lessons learned from setback to technical success	G. Testa	American Journal of Transplantation	5,226	2017	Etude de cas
7	Uterus transplantation trial: psychological evaluation of recipients and partners during the post-transplantation year	S. Jävholm	Fertility & Sterility	4,373	2015	Etude de cas
8	Clinical pregnancy after uterus transplantation	M E. Akar	Fertility & Sterility	4,373	2013	Etude de cas
9	Livebirth after uterus transplantation	M. Brännström	The Lancet	47,831	2015	Etude de cas
10	One uterus bridging three generations: first live birth after mother-to-daughter uterus transplantation	M. Brännström	Fertility & Sterility	4,373	2016	Etude de cas
11	The history behind successful uterine transplantation in humans	L A. Ruvalcaba Castellon	Journal of Brazilian Assisted Reproduction	0,11	2017	Revue de synthèse
12	Monitoring of human uterus transplantation with cervical biopsies: a provisional scoring system for rejection	J. Mölne	American Journal of Transplantation	5,226	2017	Etude de cas

Tableau 2 : Présentation des résultats de l'article « Transplantation of the human uterus ».

Titre de l'étude	Auteur(s) Année Type d'étude	Objectifs de l'étude	Eff	Critères de jugement	Résultats	Limites et Biais	IF
Transplantation of the human uterus	W. Fageeh et al. 2002 Etude de cas	Décrire les résultats de la 1 ^{er} TU réalisée chez l'humain	1	Survie du greffon à court, moyen et long terme. Surveillance des rejets par échodoppler + ratio CD4/C8 + examens au speculum	Donneuse vivante de 46 ans hystérectomisée dans un contexte de polykystose ovarienne. Receveuse hystérectomisée (antécédent d'HDD post-abortum), 26 ans, sous traitement hormonal (E2 + progestérone) + immunosuppresseurs x 3 Au total : 2 cycles menstruels J9 post opératoire : épisode de rejet aigüe contrôlé par ATG J99 : hystérectomie pour thrombose utérine bilatérale peut-être causée par une trop pauvre fixation pelvienne de l'utérus (uniquement par le ligament sacro-utérin) ayant entraîné un prolapsus et une compression à l'origine d'une thrombose des artères utérines puis nécrose du greffon. Trompes greffées en bon état. Pas de phénomène de rejet concomitant. Torsion du pédicule utérin ?	Document peu exhaustif Très peu d'études préalables existantes et peu d'entraînement sur les animaux de la part de l'équipe saoudienne. Manque de recul. Essais dans les années 60s sur le chien, mais avec une approche non vasculaire de la TU. Etudes de références anciennes, basées sur des transplantations autres que celle de l'utérus et sur des animaux éloignés de l'humain Pas de biopsie de col réalisée car « trop de risques ». Les auteurs se sont trop concentrés sur le rejet et la vascularisation utérine et pas assez sur la fixation utérine.	5,051

Tableau 3 : Présentation des résultats de l'article « Preliminary results of the first human uterus transplantation from a multiorgan donor ».

Titre de l'étude	Auteur(s) Année Type d'étude	Objectifs de l'étude	Eff	Critère de jugement	Résultats	Limites et Biais	IF
Preliminary results of the first human uterus transplantation from a multiorgan donor	O. Ozkan et al. 2013 Etude de cas	Décrire les résultats de la 1 ^{ère} année du 1 ^{er} cas de transplantation utérine chez l'Homme prélevé chez un donneur multi-organe en état de mort encéphalique	1	Evaluation de l'état tissulaire du greffon par biopsies itératives sur la partie de vagin transplanté ainsi qu'en endo-utérin Reprise des menstruations	Donneuse en état de mort cérébrale de 22 ans, GOPO. Receveuse de 23 ans souffrant du syndrome MRKH, atteinte d'une hyperhomocystéinémie et mutation de la protéine S → traitement antithrombotique initié après la TU Traitement immunosuppresseur : induction par globuline anti-thymocyte (ATG) (20 mg/mL/j), et prednisolone(1g/j) ; traitement de fond : tacrolimus(0,2mg/kg/j), mycophénolate mofétil (MMF) (2g/j), prednisolone (20mg/j) Reprise des menstruations dès le 20 ^{ème} jour post-op (traitement hormonal). Irrégulières pendant 3 mois et épaisseur endométriale de 21 mm, ce qui a motivé un traitement oestro-progestatif de 5 mois pour éviter une hyperplasie endométriale (souvent observée chez les transplantées rénales sous immunosuppresseurs). 2 infections urinaires aux 4 ^{ème} et 6 ^{ème} mois. 1 épisode rejet modéré détecté par biopsie vaginale, confirmé par biopsie endométriale, montrant une vascularisation de l'épithélium avec la présence périvasculaire de lymphocytes et un œdème du mésenchyme. Absence de nécrose tissulaire.	Entraînement préalable mince sur des cadavres et patientes hystérectomisées, mais pas de recherche expérimentale sur les animaux. Quelques cas de naissances vivantes chez les animaux éloignés de l'Homme dans les études suédoises Pas de recul sur le don d'utérus depuis une donneuse en EMC. Utérus prélevé en 1 ^{ère} , ce qui réduit au maximum le temps d'ischémie, et ne pourrait pas être faisable dans de nombreux pays pour des raisons éthiques	4,373

Tableau 4 : Présentation des résultats de l'article « First clinical uterus transplantation trial : a six month report ».

Titre de l'étude	Auteur(s) Année Type d'étude	Objectifs de l'étude	Eff	Critère de jugement	Résultats	Limites et Biais	IF
First clinical uterus transplantation trial: a six month report	M. Brännström et al. Mai 2014 Etude de cas	Rapporter les résultats après 6 mois du premier essai clinique d'une transplantation utérine	9	Données sur les examens préopératoires, la chirurgie et le suivi des patientes sur 6 mois	<p>Donneuses (D) vivantes, apparentées dans 7/9 cas.</p> <p>Receveuses (R) souffrant du syndrome MRKH dans 8/9 cas, et 1R ayant subi une hystérectomie subtotale suite à un cancer du col.</p> <p>1^e étape de prélèvement ovocytaire et cryoconservation des embryons obtenus dans l'objectif de réaliser des transferts d'embryons uniques 12 mois après la TU.</p> <p>Age moyen des donneuses : 53 ans</p> <p>Age moyen des receveuses : 31 ans</p> <p>Durée opératoire pour les donneuses : 10-13h</p> <p>Durée opératoire pour les receveuses : 4-6h.</p> <p>Induction du traitement immunosuppresseur identique pour toutes les receveuses : ATG + Méthylprednisolone, suivi d'un traitement de fond par tacrolimus + mycophénolate mofétil (MMF) +/- corticothérapie selon survenue d'un épisode de rejet</p> <p>Pas de complications immédiates durant les opérations. R1 et R2 ont présenté un épanchement pleural à J1, réversible à J2-J3. Pour R7, un hématome rétropéritonéal en post-opératoire a nécessité la transfusion de 2 culots de globules rouges.</p> <p>R9 a présenté une ischémie avec thrombose bilatérale massive des artères utérines, entraînant le retrait du greffon à J4.</p> <p>R2 a développé une infection cervico-vaginale à <i>Enterococcus faecalis</i>, avec disparition des symptômes après 4 jours d'antibiotiques IV, mais elle a été réhospitalisée à J78 pour réapparition aggravée des symptômes (fièvre). Un abcès utérin persistant de 4x3 cm s'est développé et le début d'une septicémie a engendré le retrait du greffon à J105. Examen histologique a montré des zones nécrosées, avec présence dominante de neutrophiles, sans signe de rejet.</p> <p>Pour les autres R, 0,1 ou 2 épisodes de rejets infracliniques, de grades 1 ou 2, ont été détectés par des biopsies cervicales (protocole de surveillance biopsique en annexe V) et traités par corticostéroïdes avec succès. Les 7 utérus restants ont présenté des cycles spontanés et réguliers, dès les 2^e mois post-TU</p>	<p>Préservation de la vascularisation utérine difficile sans altérer les tissus de la donneuse vivante.</p> <p>Les donneuses sont en péri ou en post-ménopause, ce qui peut théoriquement avoir un impact négatif sur la qualité du greffon/de la vascularisation.</p> <p>Protocole de prise en charge différent que celui utilisé en 2000.</p>	4,373

Tableau 5 : Présentation des résultats de l'article « Uterus transplantation trial : 1 year outcome ».

Titre de l'étude	Auteur(s) Année Type d'étude	Objectifs de l'étude	Eff	Critère de jugement	Résultats	Limites et Biases	IF
Uterus transplantation trial : 1 year outcome	L. Johannesson et al. 2015 Etude de cas	Signaler les résultats des 12 mois de 7 patientes de l'essai ayant un utérus viable après une transplantation d'utérus	7	Menstruations, flux sanguin artériel, histologie des biopsies cervicales et le taux sanguin de tacrolimus	<p>Toutes les patientes ont présenté des menstruations régulières dans les 2-3 premiers mois apportant la preuve de la réponse utérine à l'environnement hormonal.</p> <p>Le flux sanguin des artères utérines est resté stable, avec une moyenne de 1,9 MoM. Les taux sanguins de tacrolimus sont restés autour de 10, 9 puis 8 µg durant les 2^e, 9^e, et 12^e mois.</p> <p>Les biopsies de 4 patientes ont présenté une légère inflammation, après le retrait de MMF, et ont été efficacement traitées par corticostéroïdes et azathioprine jusqu'au 12^e mois post opératoire. Les épisodes de rejet infracliniques ont été détectés par biopsies cervicales chez 5 patientes. Les résultats histologiques ont montré des cellules en apoptoses et quelques cellules spongieuses dans l'épithélium squameux. Une infiltration modérée de lymphocytes et de neutrophiles a été détectée à la jonction stroma/épithélium. Tous les épisodes de rejets ont été traités, avec succès, par corticostéroïdes ou une plus forte dose de tacrolimus pendant 2 semaines.</p> <p>Le but du traitement immunosuppresseur est d'avoir la plus faible dose efficace et le moins de traitements possibles, à savoir une monothérapie au tacrolimus, associé à de l'azathioprine si épisode de rejet dans les 12 premiers mois.</p> <p>Les 7 receveuses sont toutes éligibles pour l'étape des transferts d'embryons cryoconservés afin de mener à bien une grossesse. Cette procédure n'est envisageable qu'à partir du 12^e mois post-transplantatoire, à conditions qu'il n'y ait pas eu d'épisodes de rejet sévères durant les 4 mois pré-implantatoires.</p>	<p>Effectif faible</p> <p>2 patientes exclues (échec de la greffe).</p> <p>Préservation de la vascularisation utérine difficile sans altérer les tissus de la donneuse vivante.</p> <p>L'âge moyen des donneuses indique qu'elles sont en péri ou en post-ménopause, ce qui peut théoriquement avoir un impact négatif sur la qualité du greffon/de la vascularisation.</p>	4,373

Tableau 6: Présentation des résultats de l'article « Modified human uterus transplantation using ovarian veins for venous drainage: the first report of surgically successful robotic-assisted uterus procurement and follow-up for 12 months”.

Titre de l'étude	Auteur(s) Année Type d'étude	Objectifs de l'étude	Eff	Critère de jugement	Résultats	Limites et Biais	IF
Modified human uterus transplantation using ovarian veins for venous drainage: the first report of surgically successful robotic-assisted uterus procurement and follow-up for 12 months	L. WEI et al 2017 Etude de cas	Rapporter les résultats obtenus après 12 mois post-opératoires de la 1 ^{er} TU faite à l'aide d'une assistance robotisée.	1	Mesures sur le greffon utérin pendant 12 mois de biopsies cervicales, d'évaluation du flux sanguin utérin par échographie doppler, examens répétés du col, sérologies, bilan sanguin infectieux	<p>Donneuse (D) : femme de 42 ans, G2P2 GEN et ANAT x2</p> <p>Receveuse (R) : patiente (fille de la donneuse) de 22 ans, souffrant du syndrome MRKH</p> <p>Exérèse du greffon par laparoscopie (coelioscopie) ayant permis de diminuer la durée de prélèvement à 5h. Durée de chirurgie de la receveuse : 8h50</p> <p>22 ovocytes prélevés, pour un total de 14 embryons congelés (3 grade 3, 7 grade 2 et 4 grade 1).</p> <p>Induction du traitement immunosuppresseur par globuline anti thymocyte (ATG) et méthyprednisolone, suivi d'une triple immunosuppression standard utilisée chez les transplantés rénaux (tacrolimus, corticostéroïdes et mycophénolate Mofétil).</p> <p>Antibiotiques, antifongiques, anti-pneumocoque, antiviral (car CMV + chez D et R), antithrombotiques</p> <p>Surveillance du greffon par échographie doppler, bilans sanguins, biopsies cervicales (même protocole que les suédois), examens cliniques répétés, IRM, angio-tomographies de l'utérus, thromboélastogrammes. Un suivi psychologique a aussi été mis en place.</p> <p>Les 12 premiers mois de suivi post-opératoires ont montré uniquement 1 épisode de rejet à J17 (G1) symptomatique. Involutions rapides après augmentation des traitements immunosuppresseurs. A J42, stase de l'artère hypogastrique droite observée, sans conséquence sur le greffon</p> <p>1^{er} menstruations 40 jours après la TU. 8 cycles spontanés en 12 mois</p> <p>Comparaisons aux cas de TU préexistants à la publication de l'étude (2000, 2011, 2012-2013, 2016)</p>	<p>Essai sur 10 patientes mais un seul cas décrit ici.</p> <p>Technique de TU différente de celle utilisée en suède</p>	4,373

Tableau 7 : Présentation des résultats de l'article « Living donor uterus transplantation: A single center's observations and lessons learned from early setbacks to technical success ».

Titre de l'étude	Auteur(s) Année Type d'étude	Objectifs de l'étude	Eff	Critères de jugement	Résultats	Limites et Biases	IF
Living donor uterus transplantation: A single center's observations and lessons learned from early setbacks to technical success	G. Testa et al. 2017 Etude de cas	Décrire les 5 cas de transplantations d'utérus et établir les conclusions positives et négatives à tirer afin d'améliorer la prise en charge	5	<p>Contrôle du flux sanguin par échographie doppler 1x/j les 5 jours post-TU,</p> <p>Biopsies cervicales répétées +/- IRM,</p> <p>Inspection cervicale</p> <p>Maintien ou non du greffon utérin</p>	<p>5 transplantations depuis des donneuses vivantes non apparentées à des patientes MRKH.</p> <p>R1 : thrombose dès J0, nécrose hémorragique probablement induite par une diminution du drainage veineux (congestion) détectée à la biopsie cervicale (J5) aggravée à J10 → hystérectomie à J14</p> <p>R2 : Nécrose ischémique importante découverte à la biopsie cervicale de J5, confirmée par IRM → hystérectomie à J12</p> <p>R3 : nécrose hémorragique probablement induite par diminution du drainage veineux → hystérectomie à J6</p> <p>R4 : Pas de rejet, menstruations naturelles dès J39, greffon fonctionnel après 6 mois</p> <p>R5 : Pas de rejet, menstruations naturelles dès J31, greffon fonctionnel après 3 mois</p> <p>Pour les 5 receveuses, contrôle post-opératoire du flux sanguin normal, ne faisant pas suspecter une altération de l'état du greffon.</p> <p>Pour R1, R2, R3 : absence de signes cliniques ou biologiques de nécrose (sauf une légère augmentation des leucocytes dans 1 cas)</p> <p>Echecs des TU expliqués par :</p> <p>Pathologies vasculaires des artères utérines (hyperplasie de l'intima chez D2, âgée de 55 ans) et fibroses et plaques d'athéromes chez D1 et D3 (42 et 45 ans). De plus, incompatibilité anatomique entre R1 et D1 (voute vaginale étroite pour un col > 4 cm), ce qui a probablement engendré ou aggravé la congestion cervicale</p>	<p>Effectif faible</p> <p>Evolution des techniques chirurgicales entre le 1^{er} et le 5^{ème} couple donneuse/receveuse.</p> <p>Manque de recul pour les greffons des patientes 4 et 5 pour établir le succès de la TU.</p>	5,226

Tableau 8 : Présentation des résultats de l'article « Uterus transplantation trial : Psychological evaluation of recipients and partners during the post-transplantation year ».

Titre de l'étude	Auteur(s) Année Type d'étude	Objectifs de l'étude	Eff	Critère de jugement	Résultats	Limites et Biais	IF
Uterus transplantation trial: Psychological evaluation of recipients and partners during the post-transplantation year	S. Järnholm et al. 2015 Etude de cas	Explorer l'état psychologique et le bien-être des 9 patientes soumises au 1 ^{er} essai clinique sur la transplantation d'utérus, durant les 12 mois qui ont suivi la transplantation.	9	Scores de 4 questionnaires différents, relatifs à l'humeur, la qualité de vie, la qualité de la vie en rapport avec la fertilité du couple, et les relations avec les autres.	<p>Dans tous les domaines des questionnaires, les receveuses et leurs partenaires ont montré un modèle de base similaire, et le groupe de transplantation utérine (incluant les receveuses et leur conjoint) avait des réponses similaires ou mieux adaptées que le groupe témoin.</p> <p>Les femmes étaient davantage impliquées dans la démarche car elles se sentaient responsables de l'infertilité dans leur couple, entraînant un sentiment de culpabilité et de devoir</p> <p>Parmi les receveuses il y a eu une diminution transitoire dans l'activité physique avec une augmentation de détresse psychologique 3 mois après la transplantation.</p> <p>Les 2 R. ayant subi l'échec de la transplantation ont été déçus, tristes, et dévastés physiquement et psychologiquement. Elles ont toutes les deux ressenti de la reconnaissance et de la culpabilité vis-à-vis de leur donneuse.</p> <p>Toutes les R. ont montré un intérêt particulier quant au rétablissement de leur donneuse.</p> <p>L'état psychologique est resté stable durant la première année post-transplantaire, en dépit des épisodes de rejets que certaines ont dû affronter et les possibles inquiétudes à propos de la viabilité du greffon.</p>	Effectif faible Absence de protocole préexistant car 1 ^{er} essai de la TU	4,373

Tableau 8 : Présentation des résultats de l'article « Uterus transplantation trial : Psychological evaluation of recipients and partners during the post-transplantation year ».

Titre de l'étude	Auteur(s) Année Type d'étude	Objectifs de l'étude	Eff	Critère de jugement	Résultats	Limites et Biases	IF
Uterus transplantation trial: Psychological evaluation of recipients and partners during the post-transplantation year	S. Järholm et al. 2015 Etude de cas	Explorer l'état psychologique et le bien-être des 9 patientes soumises au 1 ^{er} essai clinique sur la transplantation d'utérus, durant les 12 mois qui ont suivi la transplantation.	9	Scores de 4 questionnaires différents, relatifs à l'humeur, la qualité de vie, la qualité de la vie en rapport avec la fertilité du couple, et les relations avec les autres.	<p>Dans tous les domaines des questionnaires, les receveuses et leurs partenaires ont montré un modèle de base similaire, et le groupe de transplantation utérine (incluant les receveuses et leur conjoint) avait des réponses similaires ou mieux adaptées que le groupe témoin.</p> <p>Les femmes étaient davantage impliquées dans la démarche car elles se sentaient responsables de l'infertilité dans leur couple, entraînant un sentiment de culpabilité et de devoir</p> <p>Parmi les receveuses il y a eu une diminution transitoire dans l'activité physique avec une augmentation de détresse psychologique 3 mois après la transplantation.</p> <p>Les 2 R ayant subi l'échec de la transplantation ont été déçus, tristes, et dévastées physiquement et psychologiquement. Elles ont toutes les deux ressenti de la reconnaissance et de la culpabilité vis-à-vis de leur donneuse.</p> <p>Toutes les R ont montré un intérêt particulier quant au rétablissement de leur donneuse.</p> <p>L'état psychologique est resté stable durant la première année post-transplantatoire, en dépit des épisodes de rejets que certaines ont dû affronter et les possibles inquiétudes à propos de la viabilité du greffon.</p>	Effectif faible Absence de protocole préexistant car 1 ^{er} essai de la TU	4,373

Tableau 10 : Présentation des résultats de l'article « Livebirth after uterus transplantation ».

Titre de l'étude	Auteur(s) Année Type d'étude	Objectifs de l'étude	Eff	Critère de jugement	Résultats	Limites et Biases	IF
Livebirth after uterus transplantation	M. Brännström et al. 2015 Etude de cas	Décrire la première naissance depuis un utérus transplanté.	1	Résultats des transferts d'embryons obtenus par FIV, paramètres de la grossesse, la naissance, et données chirurgicales de la TU/ césarienne/ hystérectomie.	<p>La donneuse (G2P2, 61 ans) et la receveuse (MRKH de 35 ans au moment de l'accouchement) n'étaient pas apparentées. De plus la donneuse était ménopausée depuis 7 ans avant la TU, et la grossesse a été évolutive après 1 seule tentative de transfert d'embryon, ce qui enlève les doutes sur la capacité post-ménopausique de l'utérus.</p> <p>Elles ont eu un rétablissement sans grandes complications. La receveuse a eu ses 1^{er} menstruations à partir du 43^e jour après la TU, et a gardé des cycles réguliers d'environ 32 jours. 1 an après la transplantation, elle a bénéficié de son 1^{er} transfert d'embryon unique, qui a abouti à une grossesse. Elle a poursuivi la triple immunothérapie déjà en cours. Elle aura présenté en tout 3 épisodes de rejets modérés - dont le dernier pendant la grossesse (18 SA) - qui ont tous été endigués par un traitement à base de corticostéroïdes.</p> <p>La grossesse a également été marquée par une cytopénie (leucopénie et anémie) et une hydronéphrose associée à une augmentation de la créatinine dans les semaines précédant l'accouchement. Son anémie a été traitée par une cure de Ferrinject® et elle a également suivi un traitement de darbapoéine alpha (60 mg/j).</p> <p>La croissance fœtale ainsi que les flux sanguins des artères utérines et ombilicales étaient dans la normale. La patiente a été admise à 31 SA +5 jours pour pré-éclampsie sévère, et une césarienne a été réalisée 16h plus tard pour anomalie du rythme cardiaque fœtal. Un garçon de 1775g, en bonne santé est né avec un score d'Appgar à 9/9/10, et un pH à 7,21.</p>	<p>Première naissance au monde depuis un utérus greffé.</p> <p>Absence de recul.</p>	47,831

Tableau 11: Présentation des résultats de l'article « One uterus bridging three generations: first live birth after mother-to-daughter uterus transplantation ».

Titre de l'étude	Auteur(s) Année Type d'étude	Objectifs de l'étude	Eff	Critère de jugement	Résultats	Limites et Biases	IF
One uterus bridging three generations: first live birth after mother-to-daughter uterus transplantation	M. Brännström et al. Août 2016 Etude de cas	Déterminer si un utérus provenant de la mère d'une femme souffrant d'une infertilité utérine absolue peut lui être transplanté et porter une grossesse aboutissant à un enfant en bonne santé	1	Résultats des transferts d'embryons obtenus par FIV, paramètres de la grossesse/naissance, et données chirurgicales de la transplantation/ césarienne/ hystérectomie	La donneuse (50 ans au moment de la TU) était la mère de la receveuse (MRKH de 29 ans). Une grossesse est apparue après le premier transfert d'embryon. Elle a été marquée par une anémie sévère vers 18 SA nécessitant 2 cures de Ferrinject® ainsi qu'une hydronéphrose traitée par du darbapoétine alpha. A partir de 33 SA, la patiente a présenté une cholestase gravidique. Une césarienne a été pratiquée à 34 SA et 4 jours pour aggravation des symptômes, soldée par la naissance d'un garçon en bonne santé de 2 335g, avec un score d'Appgar à 9/10/10. La mère a nécessité la transfusion de 2 culots de globules rouges au vu de son anémie sévère (7,8g/dL) à J1. Le nouveau-né a eu besoin de phototherapie et d'une CPAP pendant quelques jours ; il est sorti à J10. Une hystérectomie a été pratiquée 3 mois et demi après la naissance. A l'âge d'un an, le garçon pesait 9,3 kg. La mère et la grand-mère (donneuse de l'utérus) sont en bonne santé 3 ans après la transplantation utérine.	2 ^e naissance au monde d'un enfant issu d'un utérus transplanté. Manque de recul.	4,373

Tableau 12 : Présentation des résultats de l'article « Monitoring of human uterus transplantation with cervical biopsies: a provisional scoring system for rejection ».

Titre de l'étude	Auteur (s) Année Type d'étude	Objectifs de l'étude	Eff	Critère de jugement	Résultats	Limites et Biais	IF
Monitoring of human uterus transplantation with cervical biopsies: a provisional scoring system for rejection	J. Mölne et al. 2017 Etude de cas	Obtenir des données sur les différents types de rejets dans le cadre de la TU chez l'humain et Etablir un système de notation Permettre une meilleure surveillance et un protocole thérapeutique adapté à la gravité du rejet Etablir un guide pour les prochaines transplantations utérines	7	Histologie des prélèvements cervicaux (biopsies cervicales) Rejet si augmentation du nombre de lymphocytes T et B avec infiltration intraépithéliales des cellules T	Surveillance des épisodes de rejets par biopsies cervicales, en plus de l'évaluation sérologique des Ac anti HLA, taux de CD4, et anticorps spécifiques de la donneuse 163 biopsies cervicales réalisées dans les 36 mois post-TU (149 protocolaires et 14 contrôles) chez les 7 patientes suédoises ayant gardé leur greffon après la 1 ^{re} année. Ceci a permis d'établir une classification du rejet à 3 grades (notés de G1 à G3), avec ajout d'une catégorie dite « borderline » (annexe VIJ). Réévaluation de chaque biopsie à postériori pour détecter les modèles répétitifs histologiques de rejet et définir le seuil diagnostique de rejet → 3 biopsies pathologiques requalifiées de B ou G0 Au total : 9 épisodes de rejets constatés (13 biopsies) chez 5 patientes (6 G1, 2 G2, et 1 G3), tous asymptomatiques et tous réversibles après adaptation du traitement immunosuppresseur 15 biopsies « borderline » chez 5 patientes (non considéré comme un rejet) 135/163 biopsies normales = 82,8% (Protocole de suivi biopsique résumé en annexe V) - 2 patientes : aucun rejet (1/2 a eu un enfant) - 3 patientes : 1 seul épisode de rejet précoce (ont toutes eu au moins 1 enfant) - 2 patientes : plusieurs épisodes de rejets : 1 avec que des G1, l'autre ayant présenté de multiples épisodes de rejets résistants aux immunosuppresseurs stéroïdiens (survenu 3 mois après une FCS à 15 SA dans un contexte de chorioamnionite) Méthode facilement applicable et reproductible	Manque de recul, effectif faible. La classe « borderline » correspond aux G1 des autres classifications de rejet de greffes comme celle des tissus composites ou des muqueuses, ce qui a pour effet de diminuer artificiellement la quantité de rejet dans la TU Il n'y a pas le niveau G4 apparaissant dans les autres classifications similaires, correspondant à une nécrose prononcée du greffon	5,226

Tableau 13 : Présentation des résultats de l'article « A history behind successful uterine transplantation in humans »

Titre de l'étude	Auteur(s) Année Type d'étude	Objectifs de l'étude	Eff	Critères de jugement	Résultats	Limites et Biais	IF
A history behind successful uterine transplantation in humans	L. A. Ruvalcaba Castellon, et al. 2017 Revue de la synthèse	Décrire les différents aspects de la TU dans les recherches sur l'humain.	9	Modalités chirurgicales de la TU chez l'humain, épisodes de rejets, hystérectomie du greffon < 12 mois, obtention de grossesses, obtention de naissances.	6 naissances après transplantation d'utérus recensées en début 201, toutes issues des femmes participant à l'essai suédois. 1^e naissance en 2014 : à 31 SA +5 j, dans un contexte de prééclampsie et d'anomalie du rythme cardiaque fœtal, avec une bonne adaptation à la vie extra-utérine 2^e naissance : à 34 SA + 4 j, dans un contexte de cholestase gravidique. Bonne adaptation à la vie extra-utérine 3^e naissance , depuis une receveuse ayant eu un cancer du col, à 35 SA, césarienne programmée. 4^e naissance : à 34 SA + 5 j, contexte de prééclampsie + cholestase gravidique + RPM. Appar 3/7/10 5^e naissance : à 35 SA + 3 j, dans un contexte de prééclampsie. Bonne adaptation néonatale 6^e naissance : 37 SA + 1 j, césarienne programmée. Bonne adaptation à la vie extra-utérine. 2 ^e enfant d'une des patientes de l'essai.	Peu de renseignements sur l'évolution des grossesses	0,11

Tableau 14 : Tableau récapitulatif des 18 cas de transplantation d'utérus rapportés dans la littérature scientifique en 2017

N°	Pays	Année	Donneuse			Receveuse		Hystérectomie <12 mois	Episodes de rejet (période)	Menstruations	Grossesse	Nombre de FCS	Accouchement				
			Etat	Age	Ménopause	Filiation	Age						Diagnostic	ARU	Année	Motif	AG (SA)
1	Arabie saoudite	2000	V	46	N	Non apparentée	26	HDD	N	N	1 (M0)	O	N				
2	Turquie	2011	EMC	22	N	Non apparentée	21	MRKH	N	O	1 (M6)	O	O				
3			V	52	N	Mère	32	Cancer du col (2005)	N	O	1 (M0)	O	O	Programmée	35+1	♂ 2700 g	8/8/8
4			V	58	O	Mère	38	MRKH	N	N	-	N	N	Programmée	37+1	♀ 2700 g	9/10/10
5			V	54	O	Tante	28	MRKH	N	O	2 (M2B-31)	O	O				
6			V	50	N	Mère	27	MRKH	O	O	-	O	O	PE	35+3	♀ 2550 g	9/10/10
7	Suède	2012 - 2013	V	61	O	Non-apparentée	33	MRKH	O	O	1 (M15)	O	O	PE + ARCF	31+6	♂ 1775 g	9/9/10
8			V	53	N	Mère	27	MRKH	N	N	-	O	O				
9			V	50	N	Mère	27	MRKH	N	O	1 (M0)	O	O				
10			V	37	N	Sœur	32	MRKH	O	O	4 (M0, M3, M4, M10)	O	O	CG + RPM + PE	33+5	♂ 3075 g	3/7/10
11			V	62	O	Non-apparentée	34	MRKH	N	N	J4 : Thrombose	-	N	N			
12	Chine	2015	V	42	N	Mère	22	MRKH	N	O	1 (M0)	O	N				
13	USA (Cleveland)	Fév 2016	EMC	NR	N	Non apparentée	26	MRKH	N	N	J12 : infection + rupture art. ut	-	N	N			
14			V	42	N	Non apparentée	32	MRKH	N	N	J14 : nécrose + hémorragie + congestion	-	N	N			
15			V	55	O	Non apparentée	33	MRKH	N	N	J12 : nécrose ischémique	-	N	N			
16	USA (Dallas)	Sept-Nov 2016	V	45	N	Non apparentée	34	MRKH	N	N	J6 : Nécrose + hémorragie + congestion	-	N	N			
17			V	34	N	Non apparentée	28	MRKH	N	N	Utérus fonctionnel à 6 mois	-	O	N			
18			V	36	N	Non apparentée	28	MRKH	N	N	Utérus fonctionnel à 3 mois	-	O	N			

V= vivante ; EMC = En Etat de Mort Cérébrale ; ARU = Agénésie rénale unilatérale ; MRKH = Syndrome de Mayer-Rokitanski-Küster-Hauser, caractérisé par une agénésie utérine ; HDD= Hémorragie de la délivrance ; O = Oui ; N= Non ; NR = Non Renseigné ; M= Mois ; J= Jour ; FCS = Fausse couche spontanée ; TE = Transfert d'embryons ; AG = Age gestationnel ; SA= Semaines d'aménorrhées ; PE= Pré-éclampsie ; ARCF = Anomalie du rythme cardiaque fœtal ; CG = Cholestase gravidique ; RPM = Rupture prématurée des membranes ; RPM = Rupture prématurée des membranes ; PN = Poids de naissance ; ♂ = garçon ; ♀ = fille ; gris foncé : Hystérectomie anticipée ; gris clair : manque de recul ou données insuffisantes/non répertorié dans la littérature

ANALYSE ET DISCUSSION

L'analyse des résultats concernant la TU a été limitée par le faible nombre d'études retrouvées avec un effectif de patientes insuffisant. Les données scientifiques concernent, la plupart du temps, des études animales éloignées de l'Homme. Le recul accumulé sur le sujet est en outre très restreint. L'absence de protocole spécifique de la TU a entraîné des différences de prise en charge entre les pays, ce qui constitue également une limite de l'étude. De plus, ceci a mené à une divergence dans les caractéristiques des donneuses et des receveuses, ce qui a entraîné un biais de mesure. Ce biais a également été induit par le manque de données internes à l'étude pour certaines receveuses. Pour l'ensemble de ces raisons, les résultats établis dans cette revue de la littérature ne sont pas transposables à la population générale.

De plus, la différence d'expérience des équipes en matière de TU a introduit un biais de confusion. L'anglais étant la langue de rédaction de l'ensemble des articles, a pu constituer un second biais de confusion.

Pronostic maternel

Les receveuses et les donneuses vivantes potentielles ont toutes fait l'objet d'investigations poussées à la recherche d'une contre-indication ou d'un critère d'exclusion de la procédure. Après s'être assuré du potentiel de fertilité des receveuses sélectionnées et de leur conjoint, un protocole de fécondation in vitro (FIV) a été lancé en amont de la chirurgie, incluant un ou plusieurs cycles de stimulation ovarienne avec ponction ovocytaire, FIV et cryoconservation des embryons obtenus. La TU a été pratiquée une fois que le couple donneuse-receveuse a été confirmé. Les premiers TE ont débuté au moins un an après la chirurgie transplantatoire jusqu'à l'obtention d'une grossesse ou de l'épuisement du stock embryonnaire. Le critère absolu de succès de la TU est la naissance d'un enfant en bonne santé et viable. Une césarienne est systématiquement réalisée. Chaque femme transplantée peut faire le choix de donner naissance jusqu'à deux enfants. Une hystérectomie est prévue au terme du projet parental afin de limiter l'exposition de la receveuse aux traitements immunosuppresseurs (figure 1). A chaque étape, l'utérus peut être retiré pour une raison médicale qui mettrait en danger la santé de la receveuse, prévalant sur celle du fœtus en cas de grossesse.

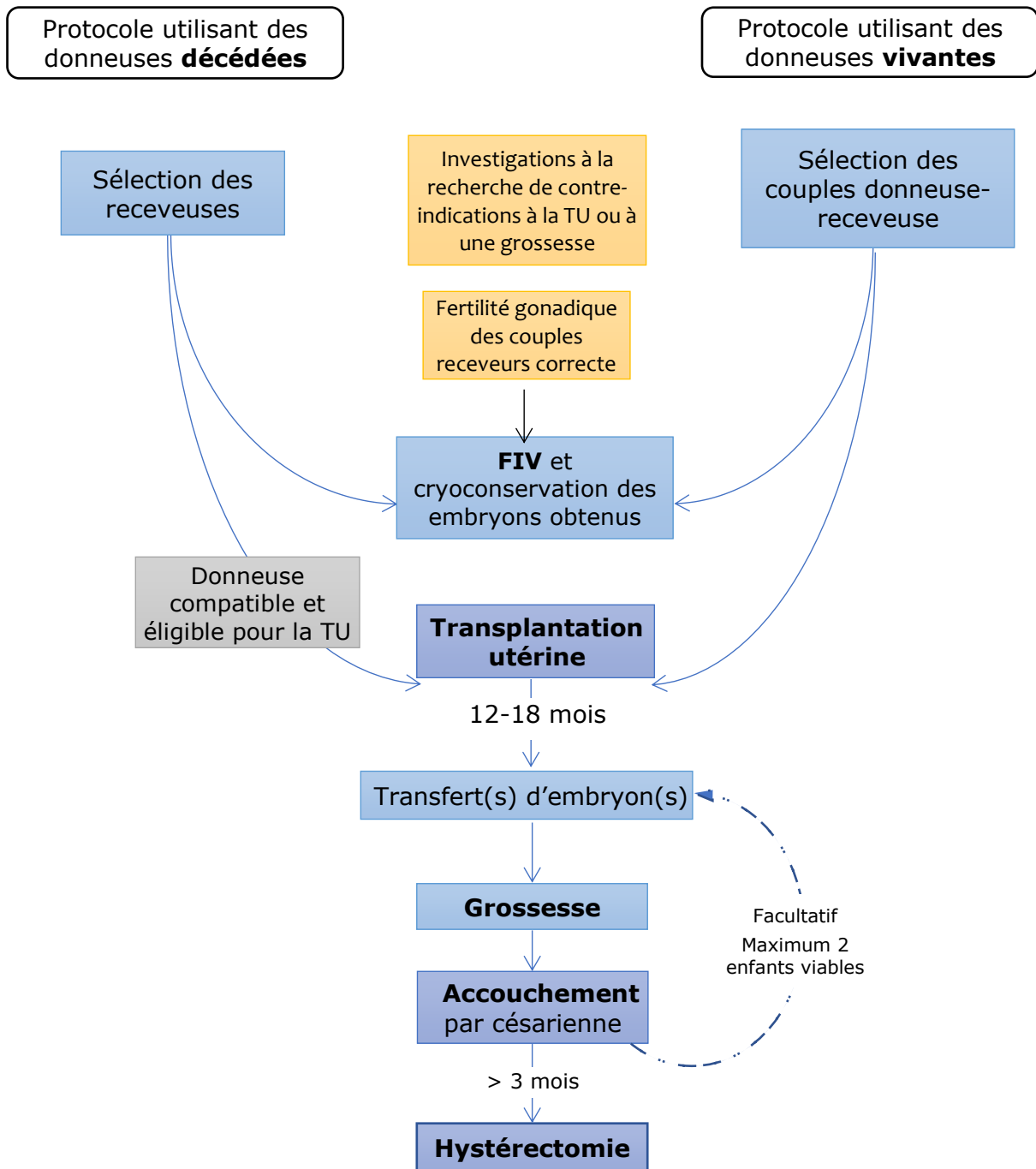


Figure 1 : la procédure de transplantation utérine

Pronostic chirurgical

Pour conserver la fonction d'un greffon, il faut impérativement le disséquer et l'extraire avec son système de vascularisation ainsi que ses supports de fixation. Dans le cadre de la TU, l'exérèse consiste en une hystérectomie extensive. Cette chirurgie est plus complexe à partir d'une donneuse vivante pour laquelle le but est de préserver les organes restés en place. Pour certaines patientes, une reconstruction artérielle par microchirurgie a été nécessaire suite à l'altération des artères lors de leur dissection (cas n°14 et 15) ou afin de modifier les anastomoses. Les contraintes techniques étant différentes selon l'état de la donneuse, les vaisseaux sélectionnés pour la transplantation ne seront pas les mêmes. Dans le cas d'une donneuse vivante, deux types de procédure sont retrouvés (annexe VII) : soit la dissection et l'exérèse des artères et des veines utérines, soit celle des artères utéro-ovariennes. Dans la majorité des cas, la partie antérieure des artères iliaques internes est également prélevée. Dans le cadre d'un prélèvement d'organe chez une patiente en état de mort cérébrale, les chirurgiens ont la possibilité de choisir des vaisseaux de plus gros calibres (comme les artères et veines iliaques communes). Aucun protocole opératoire n'a été officialisé à ce jour.

Le diamètre moyen des artères utérines principales est d'environ 2 à 3 mm, pour un calibre de 1 à 2 mm (Unf3s, 2011), ce qui rend les procédures de dissection et d'anastomoses délicates. De plus, l'importance des rapports avec les organes de voisinage, en particulier les uretères ainsi que les nombreux territoires vasculaires, rend cette opération à haut risque de complications. Les examens préopératoires de la donneuse n°15 n'ont pas mis en évidence l'hypertrophie vasculaire dont elle était atteinte. Les parois des artères utérines de cette femme ménopausée de 55 ans mesuraient plus de 50% de la lumière vasculaire. Les patientes n°14 et 16, présentaient également une épaisseur importante des parois artérielles, sans pour autant que cela soit pathologique. Ceci a causé des difficultés d'anastomose lors de la chirurgie implantatoire. Pour les 3 receveuses correspondantes, une nécrose a été retrouvée dans les jours qui ont suivi la transplantation. Elle n'a pas été détectée par les échographies transvaginales de surveillance, mais uniquement par l'inspection du col utérin qui mettait en évidence une congestion cervicale à J5.

Entre l'hystérectomie et le transfert chez la receveuse, l'utérus est plongé dans de la glace stérile et rincé avec une solution de lavage à 4°C jusqu'à obtention d'un organe dépourvu de sang. Le délai entre l'initiation du lavement et le retrait de la glace, est appelé « ischémie froide ». La durée de cet intervalle est en moyenne de 2h10 dans le cas des donneuses vivantes mais aucune donnée sur les différents temps chirurgicaux n'a été

rapportée concernant les donneuses décédées. Deux études ex vivo ont montré la bonne résistance de l'utérus à une ischémie froide pendant 6 heures (Wranning et al., 2005), voire jusqu'à 24 heures (Gauthier et al., 2014). Toutefois, il n'existe à ce jour aucune étude concernant les répercussions de l'ischémie froide sur la fonctionnalité du greffon utérin in vivo, ou encore sur la survenue des épisodes de rejets. A ce titre, il semblerait prudent de limiter la durée de cet intervalle.

Les vaisseaux du greffon ont été anastomosés aux veines et artères iliaques externes de la receveuse car elles sont plus facilement accessibles. Une fois les anastomoses établies et les clamps vasculaires retirés, la qualité de la perfusion utérine a été évaluée par échographie doppler sur une des artères du greffon. Le débit sanguin mesuré était d'environ 43 mL/min contre 50 à 100 mL/min dans la population générale (Unf3S, 2011). Cependant, dans le cas n°11, il n'était que de 10 mL/min. Ce débit ne s'est pas amélioré dans les jours suivants, entraînant la thrombose d'une artère utérine, puis la nécrose de l'utérus (complication de grade III b) (annexe VIII). L'organe a été retiré dès le quatrième jour post-transplantatoire. Il est important de noter que cette patiente était atteinte de la mutation du facteur V Leiden, ce qui a peut-être précipité la thrombose.

L'utérus a ensuite été fixé au vagin de la receveuse par la collerette vaginale (qui peut mesurer jusqu' à 6 cm si prélevée chez une donneuse décédée). Cette étape a posé problème dans le cas de la patiente n°14 dont le diamètre du vagin était inférieur à celui du col utérin. Cette patiente souffrant du syndrome MRKH n'avait pas eu recours à la dilatation vaginale avant l'intervention. Bien que les patientes n°17 et 18 soient dans le même cas de figure, aucun problème n'a été rencontré durant leur chirurgie respective.

Sont venues ensuite les fixations par les différents ligaments utérins (sacro-utérin, ronds, et larges) et une partie du péritoine vésical. Le rudiment utérin présent chez les patientes souffrant du syndrome MRKH a été soit scindé en deux puis fixé de part et d'autre du greffon, soit refoulé en avant selon le protocole opératoire utilisé. La patiente n°1 n'a bénéficié que d'une fixation utéro-sacrée, jugée trop pauvre par la suite. Cela a eu pour conséquence un prolapsus qui a rapidement entraîné une nécrose utérine après 90 jours post-opératoires (annexe VIII).

Les trompes utérines n'ont pas été transplantées afin d'éviter une grossesse extra-utérine.

La durée moyenne de l'implantation du greffon utérin était de 5h15. Les pertes sanguines des receveuses ont varié de 250 mL à 2100 mL. Au total, 40% des patientes ont eu des saignements supérieurs à 500 mL, et 13% supérieurs à 1000 mL. Une intervention chirurgicale est considérée comme hémorragique « lorsqu'elle est associée à la nécessité de transfuser le patient pour maintenir une homéostasie de bonne qualité » (HAS, 2006), ce qui n'a été le cas pour aucune des receveuses de l'étude.

Dans l'essai clinique suédois, les patientes ayant perdu plus de 600 mL (> 15% de la volémie totale pour une femme) durant la chirurgie, ont bénéficié d'une autotransfusion. Ce procédé a permis de limiter la quantité des pertes sanguines d'au moins 100 mL, jusqu'à 520 mL (Brännström, 2014). Cette récupération de sang péri-opératoire est indiquée pour les chirurgies de transplantation (HAS, 2006). Elle a évité la mise en place d'une transfusion sanguine durant la TU. Seule la patiente n° 7 a eu recours à une transfusion de concentrés globulaires (1,2 L), suite à un hématome rétropéritonéal diagnostiqué à J2 (complication de grade II, annexe VIII) associé à une perte de sang péri-opératoire de 750 mL.

Suite à la chirurgie, certaines patientes ont été admises en service de soins intensifs durant 1 à 3 jours, selon le protocole de prise en charge. Ce séjour n'était en rien le reflet des complications per opératoires dans la plupart des cas. Les receveuses n°3 et 4 ont eu un épanchement pleural à J1 (grade I) qui les a toutes les deux conduites dans une unité de soins intensifs intermédiaires durant deux jours.

La surveillance post-opératoire consistait en un examen clinique quotidien, puis progressivement bimensuel, incluant l'inspection sous spéculum du col utérin. De plus, le contrôle portait sur :

- l'évaluation de la perfusion utérine par échographies transvaginales et/ou abdominales répétées,
- l'analyse histologique faites sur biopsies cervicales à intervalles réguliers (protocole en annexe V),
- l'évaluation des fonctions rénale et hépatique,
- le dosage des anticorps anti-HLA,
- le dosage des CD4 et CD8 avec calcul du ratio CD4/CD8,
- l'hématologie complète.

En cas de doute sur l'intégrité du greffon ou de sa vascularisation, des biopsies endo-utérines et des imageries complémentaires (IRM, scanner) ont été pratiquées.

Les receveuses ayant obtenu une grossesse ont subi une hystérectomie 3 à 4 mois après la césarienne, ce qui a permis l'arrêt des immunosuppresseurs (IS). Sur les 3 patientes recensées dans la littérature, une a contracté une infection de la voute cervicale avec hématome après 1 mois (Brännström, 2016). Elle a été traitée par antibiothérapie et drainage intravaginal constituant une complication de grade III a (annexe VIII). Aucune autre complication post-opératoire n'a été répertoriée concernant les patientes hystérectomisées après grossesse dans le cadre d'essai sur la TU.

La chirurgie, très complexe, a entraîné des complications potentiellement graves et nécessitant des soins en urgence dans 55% des cas (annexe VIII). Dans l'étude, une complication de grade III b d'après la classification de Dindo (annexe IV) a systématiquement entraîné l'hystérectomie du greffon afin que le pronostic vital de la patiente ne soit pas engagé. Au total, 39% des receveuses identifiées ont été concernées dans les semaines suivants la TU. A l'heure actuelle, il n'existe aucune recommandation sur la procédure opératoire. Chez 22% des receveuses, un défaut de vascularisation de l'utérus ou de fixation pelvienne a entraîné une nécrose utérine inévitable malgré une surveillance post-opératoire accrue. A ce jour, le pronostic chirurgical des patientes greffées est donc très réservé, ce qui souligne l'état expérimental de la TU.

Pronostic médical

Les donneuses et les receveuses ont toutes fait l'objet d'une sélection drastique. Les critères d'inclusion et d'exclusion généraux des receveuses supposent des femmes en âge de procréer, souffrant de stérilité utérine avérée et en bonne santé par ailleurs. Cette infertilité peut être due à un utérus non fonctionnel (malformation utérine majeure, synéchies sévères, ...) ou absent (hystérectomie ou aplasie utérine congénitale).

Dans tous les cas présentés, la stabilité psychologique et l'absence de pathologie psychiatrique étaient des critères d'inclusion. Une évaluation et un soutien psychologique ont été apportés durant les mois précédents l'intervention, et les mois suivants. Un rapport a été établi pour les patientes de l'essai clinique suédois. Celui-ci a montré une stabilité psychologique et un investissement supérieur à la population témoin. Aucune des patientes n'a eu recours à un soutien psychologique avant la TU. Les difficultés rencontrées dans les mois suivants la transplantation (épisodes de rejets, hystérectomie, ...) n'ont pas entraîné de dépression malgré la déception ou l'inquiétude occasionnée.

Afin de vérifier que les critères d'inclusion et d'exclusion ont été correctement évalués, des examens médicaux complémentaires ont été effectués pour toutes les patientes (donneuses et receveuses). Il s'agit de :

- tests d'imagerie pour évaluer les organes génitaux internes et l'anatomie vasculaire pelvienne (échographie transvaginale, +/- sonogramme, angio-cardiotocographie, angio-IRM),
- radiographie thoracique,
- électrocardiogramme,
- cytologie avec détermination du papillomavirus humain (HPV),
- cultures de chlamydiae et gonorrhée,
- déterminations sériques pour l'étude des fonctions hépatiques et rénales,
- sérologies (VIH, hépatites B et C, syphilis, cytomégalovirus (CMV), +/- Epstein Barr Virus selon les équipes) et hémogramme complet,
- phénotypage HLA,
- profil hormonal ovarien (compte des follicules antraux, taux d'AMH) (pour les receveuses uniquement).

La non-compatibilité CMV entre donneuse et receveuse, primordiale dans les rejets de transplantation, n'était pas un critère d'exclusion dans les protocoles de TU. A ce titre, les receveuses ont bénéficié d'un traitement antiviral pendant 3 mois en cas de séroposivité partagée au CMV, et 6 mois dans le cas où seule la donneuse était séropositive à ce virus. Aucun traitement n'a été administré en cas de séronégativité partagée. Aucune des receveuses séronégatives au CMV n'a été infectée au cours de l'étude. Chez les patients immunodéprimés, le risque d'infection à CMV est augmenté. Elle est associée à un fort taux de rejet du greffon, et sa transmission au fœtus peut entraîner un retard de croissance intra-utérin (RCIU) et des séquelles neurosensorielles graves, voire une mort fœtale (CNGOF, 2002). Toutefois, le risque d'infection à CMV est « très faible » après 6-12 mois post-greffe (Hourmant, 2011). En plus des traitements antiviraux, des traitements antibiotiques, antifongiques, anti-pneumococques et anti-thrombotiques ont été administrés durant les premiers jours post-transplantatoires, afin d'éviter toute complication iatrogène ou endogène. Une complication peut survenir à tout stade de la prise en charge, mais le risque qu'elle soit sévère (c'est-à-dire nécessitant une hystérectomie) est plus important dans le mois suivant l'intervention chirurgicale. Au total, 78% des receveuses ont présenté au moins une complication médicale (infection urinaire ou utérine, épanchement pleural, nécessité de transfusion sanguine, ...) (annexe VIII)

et/ou un rejet suite à la TU. 39% des utérus transplantés ont dû être retirés dans les 6 premiers mois, mais aucun par la suite. Plusieurs paliers de la TU peuvent ainsi être dégagés (annexe IX): 1 mois, 6 mois, 12 mois (délai à partir duquel sont débutés les TE).

Les donneuses et les receveuses devaient impérativement être « suffisamment » compatibles sur les plans érythrocytaire et immunologique. Différents tests ont été pratiqués afin d'établir leur degré de compatibilité. Dans le cas où les patientes étaient affiliées, cette compatibilité était satisfaisante, mais elle était assez faible en cas de non affiliation.

En raison de sa capacité à accueillir un embryon semi-allogénétique, l'utérus a longtemps été considéré comme un organe à part sur le plan immunologique. Cette hypothèse a été réfutée par différentes études animales (Johannesson & Enskog, 2014) qui ont prouvé la nécessité des traitements IS dans le cadre de la TU. Par ailleurs, une étude française (Gauthier et al., 2016) a montré que l'expression des antigènes HLA était très forte dans l'endomètre humain, laissant penser que la muqueuse utérine était une cible privilégiée de la réaction immunitaire. Une TU ne peut donc se passer d'un traitement IS efficace et ce même pendant la grossesse.

Le protocole thérapeutique IS s'est basé sur ceux préexistants dans le domaine de la transplantation rénale (TR) pour lequel le recul est le plus important (Thervet E, 2013). Différentes associations médicamenteuses ont été utilisées au cas par cas. Elles étaient composées d'inhibiteurs de la calcineurine (cyclosporine ou tacrolimus), d'inhibiteurs de la prolifération lymphocytaire (mycophénolate mofétil (MMF) ou azathioprine) ainsi que de corticoïdes (prednisolone). Des agents curatifs du rejets (globulines anti-thymocyte (ATG) et méthylprednisolone) ont également été utilisés au moment de la transplantation et en cas de rejet. Le traitement de fond consistait les premiers temps en une bi- ou trithérapie avec le tacrolimus pour molécule principale (dans la plupart des cas). L'enjeu était de trouver pour chaque patiente le traitement minimal efficace. En effet, les molécules utilisées dans les traitements IS peuvent provoquer de façon directe ou indirecte des effets secondaires potentiellement graves (cytopénies, hypertension artérielle, diabète, infections, tératogénicité, oncogénicité, néphrotoxicité, hépatotoxicité, tératogénicité voire neurotoxicité) selon les molécules considérées (Thervet, 2013). Les patientes suivant un traitement IS nécessitent donc une surveillance clinique et paraclinique rigoureuse. Le MMF, contre-indiqué pendant la grossesse en raison de son fort potentiel tératogène (annexe X), a été systématiquement arrêté en

amont des premiers transferts d'embryons (TE). En cas de nécessité thérapeutique, cette molécule a été remplacée par l'azathioprine.

Mats Brännström a développé une hiérarchisation du grade de rejet du greffon utérin, sur la base des analyses histologiques des biopsies cervicales réalisées sur les primates (Johannesson et al., 2013). Cette classification, appliquée à l'humain dans les analyses de cas recensées, a été révisée jusqu'à obtenir celle présentée par Mölne en 2017 (annexe VII). Elle se décline en trois grades de rejets. Une catégorie dite « borderline », a été rajoutée afin de définir le plus faible niveau de rejet, et d'éviter ainsi le recours à un traitement qui ne serait pas nécessaire. Ce grade implique néanmoins une surveillance rapprochée. Le protocole de surveillance biopsique a été instauré par les suédois et suivi depuis par les autres équipes de TU (annexe V). En Arabie Saoudite (Fageeh et al., 2002) et en Turquie (Özkan et al., 2013), il s'est surtout basé sur l'examen du col sous speculum et, comme pour les autres types de transplantation, sur les symptômes cliniques, les échographies du greffon et le ratio CD4/CD8. En cas de doute ou bien tous les 3 mois, une biopsie vaginale (partie greffée) associée ou non à une biopsie endométriale, était réalisée pour s'assurer de l'intégrité de l'organe.

Sur les 13 patientes ayant conservé leur greffon au-delà de 1 mois, 62% ont présenté au moins un épisode de rejet. Le risque est accru dans les semaines post-transplantatoires car 42% des épisodes de rejet recensés ont eu lieu durant le premier mois. Ils ont tous été infracliniques à l'exception de deux receveuses. Les symptômes étaient : douleurs abdominales et lombaires avec écoulement vaginal séro-sanguin, hyperthermie, courbatures et fatigue générale. Ces deux épisodes n'ont pas été catalogués dans la classification de Mölne. De plus, tous les épisodes de rejets ont été transitoires. Toutefois, la patiente n°5 a déclaré deux épisodes de rejets successifs de grade 3 (annexe XI) résistants aux corticoïdes.

En conclusion, la sélection rigoureuse des donneuses et des receveuses d'utérus n'a pas permis d'éviter un taux élevé de complications médicales (78%), qui ont entraîné le retrait prématuré du greffon dans 39% des cas. Aucune précision sur la fonction rénale n'a été retrouvée dans les études présentées. La facilité d'accès du col utérin a permis de réaliser davantage de biopsies que ce qui est fait pour les autres types de transplantation, afin de diagnostiquer de façon précoce les rejets aigus. Ceux-ci n'ont pas engendré de conséquence grave sur la santé des receveuses. Les risques de complications et de rejet

diminuent avec le temps, et 3 caps majeurs semblent émerger (annexe IX) : 1 mois, 6 mois et 12 mois.

Pronostic gynécologique

Les patientes n°13 et 4 ont rapidement développé une infection utérine. Dans le premier cas, l'infection était due au *Candida Albicans*, germe opportuniste très souvent retrouvé dans les muqueuses et qui peut entraîner la mort d'un patient immunodéprimé dans 11 à 55% des cas (Gauzit, 2001). Cette infection a provoqué par ailleurs la rupture d'une anastomose artérielle (complication de grade III b), ce qui a conduit à pratiquer une hystérectomie en urgence à J12. Dans le second cas, les symptômes infectieux ne se sont déclarés qu'à partir du deuxième mois post-opératoire, mais sont réapparus de manière aggravée au cours du troisième mois. Ils étaient dus à l'*Enterococcus Faecalis*, germe principalement retrouvé dans le tube digestif. Malgré un traitement antibiotique intraveineux, un important abcès utérin (4cm X 3cm) s'est formé. Les différents traitements et les drainages répétés, n'ont pu empêcher l'évolution d'une septicémie débutante (grade III b), ce qui a décidé les chirurgiens à extraire l'organe à J105.

Bien que les donneuses aient toutes été testées pour les infections génitales, il a été retrouvé chez la receveuse n°7 le virus HPV 31 au décours d'une biopsie cervicale huit mois après la transplantation. L'examen au spéculum a révélé une néoplasie localisée, classée CIN 2 après analyse. Une mini-conisation a été réalisée quinze jours après le diagnostic de lésions précancéreuses. Bien que ce phénomène n'ait pas été expliqué, les traitements IS augmentent le risque de cancer à long terme. Au moment du diagnostic, cette patiente était sous triple immunosuppression associant tacrolimus, MMF et corticoïdes dans un contexte de cure d'un rejet de grade 1 (annexe XI). Cette trithérapie a pu accélérer le processus néoplasique non visible deux semaines auparavant. La receveuse n°3, qui avait subi une hystérectomie totale pour cancer cervical dix ans auparavant, n'a pas présenté de récurrence.

A l'exception de la patiente n°4, toutes les receveuses ayant gardé leur greffon au-delà du premier mois ont connu des menstruations (tableau 14). La première patiente de l'étude a été mise sous œstroprogestatifs pendant trois mois afin d'induire un cycle menstruel. Les autres ont eu des cycles spontanés dans les deux mois suivants la TU. Ceci

montre la bonne réponse du greffon à l'environnement hormonal de la receveuse, ainsi qu'une perfusion suffisante à la prolifération de l'endomètre. Cependant, en raison d'une irrégularité des cycles et afin de rendre la muqueuse utérine moins épaisse (21 mm contre 5 à 15 dans la population générale), la patiente n°2 a dû débiter un traitement oestroprogestatif après 2 mois. Elle l'a prolongé pendant cinq mois, l'exposant à un risque thrombo-embolique majoré par l'atteinte d'une homocystéinémie et d'une altération de la protéine S. Les recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS, 2013), parues après les deux premiers cas de TU recensés, contre-indiquent formellement une contraception œstroprogestative en cas d'association de différents facteurs de risques thrombo-emboliques tels qu'une immobilisation prolongée, une récente intervention chirurgicale lourde, ou encore une altération de la coagulation. Une contraception contenant des œstrogènes ne devrait donc pas être administrée durant les premiers mois suivants la TU. La patiente n°1 a subi une hystérectomie après 3 mois, suite à une thrombose des artères utérines ayant entraîné une nécrose du greffon. Cette complication (grade III b) a été identifiée comme la conséquence d'un prolapsus utérin, sans prise en compte du traitement oestroprogestatif. La receveuse n° 2, qui bénéficiait d'un traitement anticoagulant hépariné n'a pas présenté d'évènement thrombotique.

Dans l'essai suédois, les donneuses ménopausées ont également suivi un traitement oestroprogestatif durant les 6 mois préopératoires afin de s'assurer de la fonctionnalité de l'organe. Les œstrogènes ne sont pas recommandés chez les femmes de plus de 35 ans (HAS, 2013) en raison de l'augmentation progressive du risque thrombo-embolique. L'administration de cette hormone pourrait être susceptible de provoquer des micro-thromboses chez la donneuse pouvant ainsi altérer directement sa santé (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire, ...), ou le greffon (infarctus utérin). A noter que dans l'étude, la moitié des utérus retirés de façon prématurée provenaient de femmes vivantes ménopausées. 75% des greffons survivants après un an étaient issus de donneuses en âge de procréer.

Pour conclure, les IS induisent une prédisposition aux infections opportunistes qu'il est difficile de traiter efficacement. L'apparition d'une néoplasie cervicale sur un greffon issu d'une donneuse pourrait être liée aux effets oncogènes des IS. De plus, le recours aux oestroprogestatifs est discutable en raison des facteurs de risques thrombo-emboliques retrouvés chez les donneuses et les receveuses. Ces arguments montrent donc que le pronostic gynécologique des femmes bénéficiant d'une TU est réservé.

Pronostic obstétrical

Immunosuppresseurs et grossesse

Tous les médicaments IS traversent la barrière placentaire et sont filtrés par le foie fœtal (Thervet, 2013). 90% des corticoïdes circulants sont métabolisés par le placenta avant d'atteindre le fœtus. Leurs taux dans la circulation fœtale sont très faibles. Chez les femmes non transplantées sous corticoïdes, le taux de malformation fœtale est comparable à celui de la population générale. Les corticoïdes peuvent donc être prescrits durant une grossesse malgré le risque de rupture prématurée des membranes et d'augmentation de retard de croissance qui leur est attribué (McKay & Josephson, 2005).

Le fœtus n'a pas l'enzyme nécessaire à la transformation de l'azathioprine (Imurel®) en métabolite actif. La molécule est tératogène chez l'animal mais les études humaines n'ont retrouvé aucune malformation spécifique qui lui serait associée. La Food and Drugs Administration (FDA) (Hourmant, 2011) place l'azathioprine dans la catégorie des molécules présentant un risque humain (annexe X) alors que les recommandations françaises conseillent seulement de suspendre si possible le traitement durant la grossesse (CRAT). En pratique, l'azathioprine est largement utilisée chez les femmes enceintes transplantées.

Parmi les inhibiteurs de la calcineurine, le tacrolimus (Prograf®), est détecté chez le fœtus à hauteur de 50% du taux de la circulation maternelle. Une toxicité fœtale a été mise en évidence dans les études animales à des doses importantes, mais ce risque tératogène n'a pas été confirmé chez l'Homme (Bar Oz et al., 2001). Le tacrolimus entre dans la catégorie C selon la FDA, médicaments dont le risque ne peut être exclu (annexe X).

Le mycophénolate mofetil (MMF) (Cellcept ®) est responsable chez l'animal de malformations, d'anomalies de développement, de retards de croissance et de morts in utero, pour des posologies superposables à celles utilisées chez l'Homme. Chez l'humain, une étude de faible envergure a montré une augmentation significative du taux de FCS et de malformations (auditive, fentes labio-palatines). Bien que la FDA range le MMF dans la catégorie C (annexe X), en France, le CRAT contre-indique formellement l'administration du MMF durant la grossesse. Un délai de minimum 6 jours après la fin du traitement doit absolument être respecté avant toute conception. Le MMF est systématiquement remplacé par l'Azathioprine en cas de projet de grossesse. Selon les recommandations de l'Agence Nationale de la Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM, 2014), le changement de traitement doit même se faire 6 semaines au moins avant la conception ou l'arrêt de la contraception. Dans les essais cliniques sur la TU, le délai minimal respecté

entre le retrait du MMF et le premier transfert d'embryon était de 3 à 6 mois, excluant tout risque de tératogénicité liée à cette molécule.

Au-delà de leur possible effet tératogène, les IS sont soupçonnés d'entraîner un déficit immunitaire chez le fœtus et le nouveau-né (en particulier l'azathioprine). L'exposition in utero semble altérer le développement et les fonctions des lymphocytes NK, T et B (Schena et al., 2002). En outre, les cellules spécifiques de l'immunité jouent un rôle important dans le phénomène de placentation, notamment dans la spiralisation des artères trophoblastiques. Une immunodéficiences suppose donc une prédisposition à de nombreuses complications obstétricales potentiellement graves : pré-éclampsie, diminution du poids de naissance voire retard de croissance intra-utérin, FCS tardives, accouchements prématurés, décollement placentaire précoce, hématome rétro-placentaire (Brosen et al. 2013).

La quantité d'IS utilisée n'a tenu compte que de la réponse aux IS administrés. Une chronologie des traitements IS des femmes ayant expérimenté une ou plusieurs grossesses après avoir bénéficié d'une TU a été établie (annexe XI). Le seul épisode de rejet survenu durant la grossesse s'est fait dans un contexte de diminution de l'azathioprine qui avait entraîné une cytopénie chez la receveuse. Une adaptation de la thérapie a permis un retour rapide à la normale sans autre phénomène de rejet. Il semblerait que les épisodes de rejet survenus chez les receveuses n'ont pas eu d'impact sur l'obtention des grossesses. Cependant, on peut s'interroger sur la qualité du greffon utérin suite à un rejet important. La receveuse n° 5 a, par exemple, présenté deux FCS à 8 SA et 8 SA malgré une biopsie endométriale normale suite à la résolution de ses 2 épisodes de rejet résistants aux IS.

Evolution des grossesses recensées dans l'étude

Le but ultime de la TU est d'obtenir des enfants vivants et en bonne santé. Contrairement à la greffe de rein où les recommandations préconisent d'attendre au minimum 2 ans avant la conception, les TE ont été débutés dans l'étude dès le douzième mois post-transplantatoire. Pour cette partie, les patientes n'ayant pas bénéficié de TE n'ont pas été incluses.

Selon une étude de la Cochrane (Pandian et al, 2013), il n'existerait aucune différence significative au niveau du taux cumulé de naissances vivantes, lors de la comparaison d'un

transfert simultané de deux embryons et de deux TE unique. Dans ce dernier cas, le risque de grossesse multiple est estimé à moins de 2%, soit 7 fois moins que pour le double TE. Afin d'éviter le surrisque d'une grossesse gémellaire (prématurité, diabète gestationnel, hypertension artérielle, ...), toutes les équipes ont opté pour des TE uniques, 12 à 18 mois après la TU, sans stimulation hormonale préalable. Pour chaque couple, entre 5 et 14 œufs ont pu être obtenus grâce à une stimulation ovarienne en amont de la TU. En AMP, l'implantation embryonnaire atteint jusqu'à 30% dans le cas où l'œuf obtenu par FIV est âgé de 5 jours au moment du TE. Il est alors facilement compréhensible que le taux de succès d'une FIV, relativement faible dans la population générale, le soit également dans le cas d'un utérus transplanté.

Toutes les naissances vivantes ont été obtenues à partir d'utérus provenant de femmes en vie au moment du prélèvement. Parmi toutes les études présentées, seuls 2 cas de transplantation depuis une donneuse en état de mort cérébrale (EMC) ont été répertoriés. Celui pour lequel il a été effectué deux TE a montré sa capacité implantatoire par une grossesse de 5 SA. Ce cas unique, bien que prometteur, ne permet pas d'avancer une conclusion en ce qui concerne la réussite de la TU à partir de donneuse décédée.

Deux patientes ont obtenu une grossesse dès la première tentative, tandis que d'autres ont attendu jusqu'à 9 TE avant d'obtenir une implantation de l'œuf dans la muqueuse utérine. Néanmoins, les 8 receveuses qui ont bénéficiées de TE ont expérimenté une grossesse ou plus (Tableau 14). Parmi elles, deux patientes (25%) ont présenté des fausses couches. La patiente n° 2 a eu 2 grossesses. La première était uniquement clinique (dosage des β -hCG) ; la deuxième s'est arrêtée après 5 semaines d'aménorrhée (SA). L'analyse anatomopathologique des cellules embryonnaires n'a pas retrouvé d'anomalie chromosomique. La patiente n°5 a vécu 3 fausses couches spontanées (FCS), une à 15 SA, et deux à 8 SA. La première de ces grossesses a échoué en raison d'une chorioamniotite. Aucune de ces deux receveuses n'a pu mener une grossesse jusqu'à la viabilité du fœtus. Sur les 13 grossesses comptabilisées dans l'étude, le taux de FCS s'élève à 38,5% (figure 2).

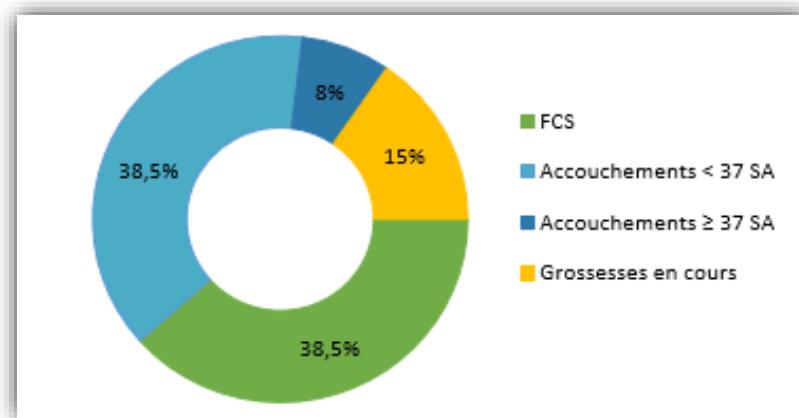


Figure 2 : Evolution des 13 grossesses recensées après TE chez les receveuses d'utérus

Sur les 18 TU recensées, 6 naissances vivantes ont été comptabilisées, dont 2 attribuées à une seule et même femme. Seulement 2 d'entre elles ont été rapportés dans les détails. Deux autres grossesses étaient en cours au moment du recueil de données (tableau 14). Pour l'une d'elle il s'agissait également d'une seconde gestation. Le taux de réussite absolu est défini par le nombre de receveuses ayant accouché d'au moins un enfant vivant rapporté au nombre total des femmes greffées. Il est de 28%, mais s'élèverait à 33% en incluant les deux grossesses en cours. Le taux de réussite optimale, défini par le nombre de naissances vivantes après TU rapporté au nombre de receveuses, est de 33%, mais serait de 44% après intégration des deux grossesses en cours. En comparaison, le taux européen de « réussite » des FIV est de 33% (ESHRE, 2015).

Le succès de la TU peut donc se décliner en 4 degrés (figure 3) :

- l'échec définitif : hystérectomie du greffon suite à une complication médicale,
- l'échec relatif : absence de grossesse malgré plusieurs TE,
- le succès relatif : survenue d'une grossesse n'aboutissant pas à un enfant viable ou vivant,
- le succès absolu : naissance d'un enfant vivant et en bonne santé.

Par conséquent, la constatation du succès absolu nécessite un laps de temps de minimum 18 mois, alors que l'échec définitif peut survenir à tout moment et de façon très précoce. Les résultats obtenus sont donc susceptibles d'évoluer avec un recul suffisant, d'autant plus que 3 des receveuses de l'étude n'avaient pas encore accédé à l'étape des TE au moment du recueil de données.

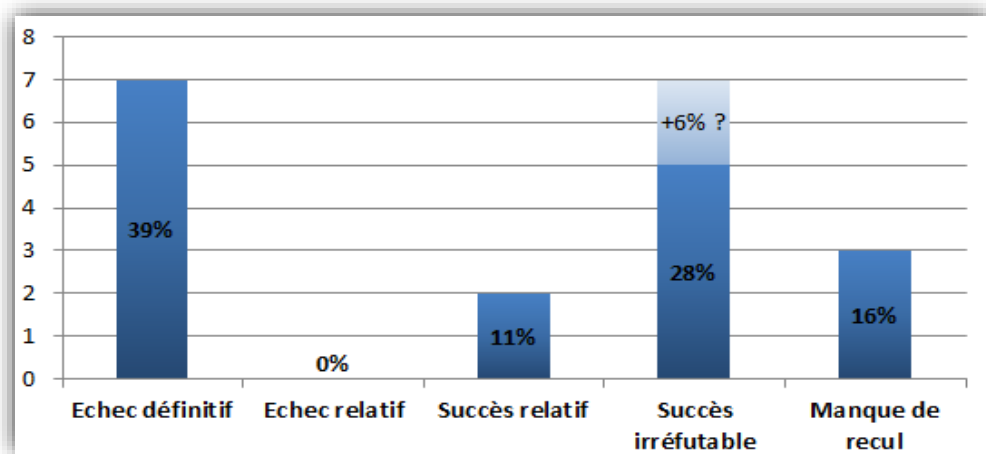


Figure 3 : Proportion des différentes étapes de réussite de la TU

Toutes les naissances vivantes sont survenues entre 31 SA + 6 jours et 37 SA+1 jour (tableau 14). Elles concernent 55% des grossesses recensées dans l'étude. Une des receveuses (n°7) a pu obtenir deux enfants grâce à l'utérus de sa propre mère. En effet, tous les protocoles de l'étude, permettent aux femmes de pouvoir obtenir jusqu'à deux naissances suite à une TU en l'absence de contre-indication. L'accouchement se fait systématiquement par césarienne et, dans le protocole suédois, à 37 SA maximum afin d'éviter la mise en travail spontanée de la receveuse. Or, selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS, 2017), la prématurité s'arrête à partir de 37 SA. Par définition, ceci implique que le taux de naissances prématurées soit élevé (83%) dans le cadre de la TU. Il s'agit toutefois de 80% de prématurité modérée à tardive (figure 4). En comparaison avec la transplantation rénale, environ un accouchement sur deux est prématuré (Thervet, 2013).

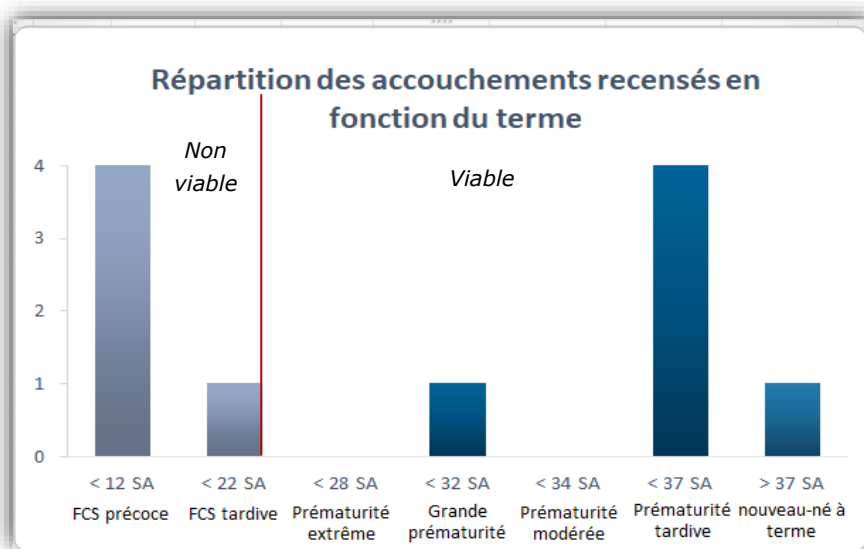


Figure 4 : Répartition des accouchements recensés en fonction du terme

Sur les 6 naissances vivantes, la moitié ont eu lieu dans un contexte de pré-éclampsie (n° 6, 7, 10) relativement sévère. L'âge des donneuses (respectivement 50, 61 et 37 ans) et la prise de traitements IS, peuvent être mis en cause. Cependant, il est important de noter que les receveuses étaient les 3 seules de l'étude à avoir un syndrome MRKH associé à une agénésie rénale unilatérale (ARU). Une étude cas/témoins menée chez des patientes présentant à la fois une ARU et une malformation utérine (Heinonen, 2004) a montré une prédisposition du groupe cible à la survenue d'une pré-éclampsie durant la grossesse 2,33 fois plus élevée que dans la population témoin.

Deux césariennes ont été réalisées avant la date programmée en raison d'une atteinte hépatique maternelle de type cholestase gravidique. Les enfants sont nés durant la 34^e SA. Le bilan hépatique de ces receveuses est revenu à la normale dans les jours qui ont suivi l'accouchement.

Toutes les patientes ayant eu accès au TE ont expérimenté au moins une grossesse, mais celles-ci n'ont pas toutes abouti à la naissance d'enfants viables. Au total, 4 des 6 accouchements vivants (67%) ont eu lieu dans contexte de pathologie gravidique et avant 37 SA.

Pronostic néonatal précoce

Les six enfants nés à un terme viable (> 22 SA selon l'OMS) étaient tous vivants. Il est important de noter que, dans les cas rapportés, le seul enfant né dans le cadre de la grande prématurité (31 SA + 6 jours), était aux limites de la prématurité modérée (\geq 32 SA selon l'OMS), ce qui améliore son pronostic. De plus, la plupart de ces enfants sont nés à un stade de prématurité tardive, avec un âge gestationnel moyen de 35 SA (Figure 4).

Aucun retard de croissance n'a été rapporté. Les poids de naissance étaient tous conformes à l'âge gestationnel des nouveau-nés, pour une moyenne de 2523g. Dans les courbes Audipog, les poids se situaient tous entre le 34^e et le 97^e percentile malgré le contexte de pré-éclampsie. En comparaison, les enfants issus de grossesse après TR présentent 50% de prématurité « tardive » (âge moyen de 35 SA +6 jours) et 50% ont un poids inférieur à 2500g (poids moyen de 2320g). Dans la population générale, la prématurité s'élève à 8%, et le poids de naissance moyen est de 3200g environ. Concernant

l'adaptation néonatale, 83% des nouveau-nés avaient un score d'Apgar ≥ 8 sur 10 à 1 min, 5 min et 10 min de vie. Le nouveau-né de la receveuse n°10 a eu une difficulté à l'adaptation extra-utérine avec un score d'Apgar à 3/7/10, sans aucune précision sur sa prise en charge.

Deux cas d'enfants ont été rapportés avec précisions. Tous les deux ont eu une aide respiratoire par CPAP à 21% d'oxygène durant deux jours. Celui de la patiente n°7 (31 SA +6j) n'a eu besoin, en plus, que de photothérapie (fréquente en cas de prématurité) ; celui de la patiente n°9 (34 SA + 4j) a nécessité une prise en charge plus soutenue avec une injection intrapulmonaire de surfactant, due à une détresse respiratoire secondaire. Ces deux enfants sont restés hospitalisés respectivement 16 et 8 jours, ce qui est peu pour des nouveau-nés de leur âge. Les nouveau-nés sont tous restés hospitalisés moins de trois semaines. Aucune séquelle ou malformation n'a été rapportée dans la littérature. Cependant une réserve sur leur futur état de santé reste indispensable en raison du manque de recul.

La cause héréditaire du syndrome MRKH n'a pas été démontrée (HAS, 2012) mais on peut s'interroger sur le pronostic gynécologique des filles de ces patientes. Dans l'étude, aucune donnée n'a été retrouvée concernant ce sujet.

Il a été rapporté un cas d'allaitement maternel dans cette étude, commencé à J15, jusqu'au troisième mois de l'enfant, période durant laquelle la patiente était sous trithérapie d'immunosuppresseurs (tacrolimus, azathioprine et corticoïdes). Selon Le CRAT, l'allaitement est possible en cas de traitement maternel de ces trois molécules. Malgré tout, l'azathioprine peut entraîner une cytopénie asymptomatique chez le nouveau-né, réversible au moment de son sevrage. Le faible risque de l'intoxication par le lait due à cette trithérapie doit être mis en balance avec le bénéfice de l'allaitement maternel chez un enfant prématuré ou de petit poids.

En conclusion, le pronostic néonatal précoce est donc réservé en raison des risques inhérents à la prématurité induite dans les cas présentés. Les complications rapportées n'ont à priori pas entraîné de séquelles. Cependant, une surveillance rapprochée de ces enfants, et de ceux à venir, est indispensable afin d'établir un pronostic à plus long terme.

Perspectives et questions à débattre

La transplantation d'utérus : un engouement international

Après la première naissance grâce à un utérus transplanté (Brännström, 2014), l'engouement planétaire a été immédiat. En effet, la GPA est interdite dans la plupart des pays pour des raisons éthiques ou religieuses et l'adoption reste un moyen long et fastidieux. Ces deux méthodes ne conviennent pas toujours à l'état d'esprit des patientes souffrant d'infertilité utérine. Aujourd'hui, environ 38 transplantations auraient déjà eu lieu à travers le monde (Le Figaro, 2017). Ce sont plus d'une quinzaine de pays qui se lancent dans l'aventure de la TU. Sont concernés, en plus des pays impliqués dans l'étude, la République Tchèque (Fronek et al., 2016), l'Allemagne, la France (Le Figaro, 2017), la Grande-Bretagne (Jones BP et al., 2016), l'Inde (Srinivascan et al., 2017), le Japon (Nobuhiko et al., 2017) ou encore le Brésil (Soares J et al., 2016).

En France, deux équipes ont respectivement reçu en septembre 2015 et mars 2017 l'accord de l'ANSM pour mener un essai clinique sur l'humain (Le Figaro, 2017) :

- au CHU de Limoges, menée par les docteurs Pascal Piver et Tristan Gauthier, et dont le protocole se base sur des donneuses en état de mort cérébrale,
- à l'hôpital Foch de Suresnes, dirigée par les Professeurs Jean-Marc Ayoubi et René Frydman (déjà pionnier en matière d'AMP), utilisent un protocole où les donneuses seraient vivantes et volontaires pour un don d'utérus. Ce choix est essentiellement fondé sur le constat que les naissances répertoriées sont toutes issues d'un utérus provenant d'une donneuse vivante.

A Limoges, sur les 8 couples sélectionnés, 5 ont déjà passé l'étape de la FIV et sont en attente d'une donneuse compatible pour la transplantation. Les receveuses souffrent toutes du syndrome MRKH. Cependant, le protocole exige une donneuse « jeune » (≤ 50 ans) et compatible sur le plan immunologique, ce qui reste très rare dans la population générale.

A Suresnes, en revanche, ce sont 10 couples qui doivent encore être sélectionnés. Le protocole s'appuie cette fois-ci sur des donneuses vivantes, comme en Suède. Les donneuses pourront alors être un membre de la famille ou un proche de la receveuse, à condition qu'il y ait une compatibilité suffisante entre les deux protagonistes. De plus, l'équipe envisage la possibilité d'utiliser des utérus provenant de femmes qui ont exhaussé leurs vœux de grossesse, voire même des femmes transsexuelles désirant devenir

hommes, qui auraient au préalable donné leur accord. Cette hypothèse, bien que techniquement faisable, touche le domaine de l'éthiquement toléré. Jusqu'où peut-on aller en matière de transplantation utérine ?

Cadre législatif français

En France, dès 1976, le domaine des prélèvements d'organes et de la transplantation est encadré par la loi. Depuis, cette législation a été mise à jour grâce aux lois de bioéthiques (1994, 2004 et 2011) qui sont venues l'étayer. L'ensemble est présent dans le code civil (CC) et dans le code de la santé publique (CSP).

Les prélèvements d'organes sur donneurs décédés ou vivants sont possibles mais ne respectent pas totalement les mêmes modalités. En effet, dans le cas d'un don du vivant, le risque encouru par le donneur en bonne santé (risque inexistant pour le donneur décédé), doit être pondéré par le bénéfice pour le receveur. En toute circonstance, « *la loi assure la primauté de la personne, interdit toute atteinte à la dignité de celle-ci et garantit le respect de l'être humain dès le commencement de sa vie* » (art. 16 du CC).

Le prélèvement d'organe sur donneur décédé

Les grands principes de bioéthiques sont :

- l'anonymat entre le donneur et le receveur,
- la gratuité de l'acte, qui empêche tout commerce d'organe humain,
- la finalité thérapeutique (transplantation) ou scientifique (recherches ou autopsie) du prélèvement.

La loi française, renforcée en janvier 2017, pose le principe de consentement présumé du patient responsable. La famille du donneur est informée de la nature des organes prélevés. Cependant, si celui-ci s'est inscrit de son vivant sur le registre national des refus tenu par l'Agence de la biomédecine, aucun prélèvement ne pourra être pratiqué.

En plus des autorisations administratives strictes auxquelles sont soumis les établissements habilités à effectuer les transplantations, certaines conditions médicales doivent être remplies. Parmi elles, il est prévu que 2 médecins distincts de la procédure de greffe prononcent le décès du patient. Cet état est défini par 3 critères : l'absence totale de conscience et d'activité motrice spontanée, l'abolition de tous les réflexes du tronc cérébral, et l'absence totale de ventilation spontanée. Le caractère définitif de ces

éléments doit également être confirmé par des analyses paracliniques (Henrion et Milliez, 2015).

En France, il n'existe pas de liste officielle des organes transplantables, à l'exception du rein, du foie et des poumons, qui peuvent être transplantés malgré un décès par arrêt cardio-respiratoire du donneur (arrêté du 1/08/2014). Par conséquent, les autres organes prélevés dans le but thérapeutique d'autrui ne peuvent l'être qu'à partir d'un donneur en état de mort encéphalique. A l'heure actuelle, ces transplantations ne concernent que des organes vitaux (cœur, pancréas, intestin, ...). Bien que l'utérus ne soit pas essentiel à la survie, le vide juridique constitué par l'absence de liste laisse la possibilité de recourir à son prélèvement de façon légale. Ce procédé n'est réalisé qu'à titre expérimental pour le moment, mais pourrait devenir une pratique courante dans les années à venir.

Le prélèvement d'organe sur donneur vivant

Ce contexte permet de conserver le grand principe éthique de gratuité. En revanche, le prélèvement ne peut avoir lieu que dans l'intérêt thérapeutique direct d'autrui et supérieur aux risques encourus par le donneur. Ceci exclut totalement le prélèvement à des fins purement scientifiques, ou dont l'intérêt ne serait pas suffisamment direct pour le receveur. La question se pose de l'intérêt thérapeutique de la TU, qui n'a pas pour but de sauver ou d'améliorer la qualité de vie de la receveuse, comme dans les transplantations de reins, mais d'assouvir une envie personnelle et non vitale : celle de donner la vie. En cela, le législateur ne répond pas avec précision, laissant un vide juridique permettant aux médecins d'apprécier de façon individuelle le degré de nécessité de la TU. L'accord récent de l'ANSM concernant le protocole français basé sur les donneuses vivantes laisse penser que le procédé serait une méthode éthiquement envisageable en France.

Lorsqu'un organe est retiré au décours d'une intervention chirurgicale, celui-ci peut être utilisé à des fins thérapeutiques pour autrui dans la mesure où il est indemne de pathologie. Dans ce cas, le consentement oral du patient opéré est indispensable, après qu'il ait été informé de la finalité de son utilisation. Les résidus opératoires, et notamment les organes (contrairement aux déchets opératoires qui ont vocations à être détruits), sont traités par l'article L1235-2 du CSP. En ce qui concerne les situations de personnes transsexuelles femmes désirant devenir hommes, l'Académie nationale de médecine expose les deux conditions suivantes : l'intervention chirurgicale de suppression de l'utérus se fait dans l'intérêt de la donneuse (transsexualisme) ; la TU doit se faire également dans un but thérapeutique, c'est-à-dire chez des femmes dépourvues d'utérus

souhaitant porter leur enfant. Ce procédé exigerait la synchronisation entre le prélèvement et l'implantation de l'utérus, contrairement à ce qui est fait en pratique dans le domaine des résidus opératoires.

De plus, depuis 2011 (art. L1231-1 du CSP), la loi ouvre la possibilité aux parents, et par dérogation aux membres de la famille du premier et du second degré ainsi qu'aux beaux-parents ou toute autre personne apportant la preuve d'un lien affectif étroit et stable depuis au moins à 2 ans avec le receveur, d'être des donneurs potentiels. Ce cas échappe au principe d'anonymat du don et la personne saine désirant faire bénéficier de son organe à autrui doit donner son consentement écrit et éclairé sur les risques encourus ainsi que ses conséquences. Celui-ci reste révocable jusqu'à l'intervention. La pleine conscience de son choix est évaluée par différents médecins et une instance judiciaire, qui donnent leur accord pour le prélèvement d'organe.

Encadrement de l'AMP

L'assistance médicale à la procréation (AMP) couvre tous les moyens médicaux permettant d'obtenir une grossesse. Selon l'article L2141-2 du CSP, l'AMP « est destinée à répondre à la demande parentale d'un couple. Elle a pour objet de remédier à l'infertilité dont le caractère pathologique a été médicalement diagnostiqué (...) ». Elle « s'entend des pratiques cliniques et biologiques permettant la conception in vitro, la conservation des gamètes, des tissus germinaux et des embryons, le transfert d'embryons et l'insémination artificielle » (article L2141-1 du CSP). Les membres du couple hétérosexuel doivent être en âge de procréer¹, et mariés ou justifier d'une vie commune d'au moins deux ans. Préalablement, chacun doit consentir par écrit au transfert d'embryon obtenu par FIV ou à l'insémination artificielle. Selon l'article L2141-2 du CSP, font obstacle à la poursuite de l'AMP le décès ou la révocation écrite du consentement d'un des membres du couple demandeur ou leur séparation.

Actuellement, la demande des couples doit être motivée malgré un rappel des autres possibilités existantes comme l'adoption. L'AMP se fait uniquement sur indication médicale. Dans le cadre de la TU, l'indication est l'absence d'un utérus fonctionnel, ce qui nécessite une intervention plus lourde qu'une « simple » FIV. Le consentement éclairé à la procédure d'AMP, et à fortiori à la TU, suppose une information complète concernant : les

¹ En France, l'organisme de la Sécurité Sociale rembourse l'AMP jusqu'au 43^e anniversaire de la femme, mais la procédure reste autorisée après cette date. Aucune limite d'âge n'est légalement imposée à l'homme, qui conserve sa fertilité.

possibilités de réussite et d'échec, de leurs effets secondaires (y compris des médicaments utilisés) ainsi que des risques connus. La pénibilité et les contraintes que la procédure peut entraîner sont également expliquées.

Selon le CSP, si le couple ne respecte plus les conditions de l'AMP ou si le projet parental est abandonné, les embryons du couple peuvent être accueillis par un autre couple stérile (art. L2141-5 et L. 2141-6), faire l'objet de recherches (l'art. L2151-5), ou encore être détruits (art. L2141-4).

Ethique

La transplantation d'utérus : une greffe comme les autres ?

La greffe de tissus composites implique un ensemble complexe de tissus (peau, muscles, os, vaisseaux et nerfs) qui sont très fortement immunogènes. Les transplantations concernées sont celles de la face, des membres inférieurs ou supérieurs, du larynx, de la langue et de l'utérus, lequel est également considéré comme un organe à part entière

Contrairement aux autres organes transplantés, l'utérus n'est pas vital. Sa seule fonction est d'accueillir un embryon et de lui permettre une croissance jusqu'à un terme viable. Elle ne permet pas la survie de la receveuse (comme la greffe de rein), n'améliore pas sa qualité de vie (comme la greffe de visage ou de main), mais lui autorise à espérer soigner une souffrance psychologique en relation avec sa capacité à procréer. Ainsi la motivation des receveuses est double : avoir un enfant issu de leur propre patrimoine génétique, mais aussi d'expérimenter la grossesse. Elle atténue le sentiment d'injustice de ces femmes qui se voyaient jusqu'alors exclues de toutes les possibilités proposées par l'APM dans le cadre de la stérilité ovarienne ou tubaire.

Le greffon est retiré après une ou deux naissances. Ceci permet de diminuer les risques de néphrotoxicité ou d'oncogénicité liés aux traitements IS au long cours.

La stérilité n'empêche pas d'être en excellente condition physique. La TU n'étant pas indispensable à la survie de la receveuse, la question suivante se pose alors : est-il justifié de lui faire courir un risque potentiellement vital dans le seul but d'obtenir une naissance, alors que les retentissements pour les enfants à naître sont encore incertains ? Les donneuses vivantes encourent aussi le risque chirurgical, d'une opération complexe qu'est

l'hystérectomie extensive. Une complication de grade III b (Dindo et al., 2004) a déjà été retrouvée dans les quelques cas publiés.

A qui est réservée la transplantation d'utérus ?

En 2012, Leftowitz et al. publient un ensemble de prérequis, appelés « les critères de Montréal », qui définissent un cadre éthique n'autorisant la TU chez l'humain que si ceux-ci sont respectés dans leur ensemble. Les transplantations sont uniquement sur indication médicale. La receveuse, doit être une femme en bonne santé en âge de procréer, souffrant d'infertilité utérine (annexe XII). Des informations complètes à propos de la TU doivent lui être données, y compris les limites, ainsi que les alternatives existantes (adoption et GPA). Son état psychologique et ses motivations doivent avoir été évalués en amont de l'intervention. Toute patiente présentant une contre-indication à la grossesse sont écartées de la démarche.

La principale indication de la TU est l'absence congénitale d'utérus. Le cas le plus répandu dans l'étude était celui du syndrome MRKH, ou de Rokitansky. Cette pathologie génétique, dont l'origine est encore mal connue, toucherait environ une femme sur 4500. Elle se caractérise par une aplasie congénitale de l'utérus et des deux tiers supérieurs du vagin (type I). Dans certains cas, cette anomalie s'accompagne d'autres malformations (type II). Les atteintes peuvent être rénales (agénésie rénale unilatérale, rein ectopique), osseuses, voire cardiaques dans les cas extrêmes. Dans le cas du syndrome MRKH, les ovaires sont normalement constitués et fonctionnels, ce qui permet le développement des caractères sexuels secondaires féminins, avec un caryotype normal 46, XX. La majorité des cas semble être sporadique, mais environ 20% de cas familiaux ont été décrits (Morcel, 2008) avec une faible pénétrance et une expressivité variable. Ceci laisse à penser que le syndrome MRKH toucherait une plus grande partie de la population.

Pour les pseudohermaphrodites avec un phénotype féminin, l'origine est cette fois-ci chromosomique ce qui ne leur permet pas de participer aux essais sur la TU. Pour hommes transsexuels souhaitant devenir femme, bénéficier d'un utérus, et pouvoir enfanter serait un accomplissement dans l'affirmation de leur appartenance au genre féminin. Par ailleurs, les grossesses survenues chez les hommes transgenres (nés femmes) (Le Parisien, 2017), ainsi que celles retrouvées dans l'étude à partir de donneuse ménopausée montrent que l'utérus ne fait que répondre à un climat hormonal.

Techniquement la grossesse chez les hommes transformés en femmes est envisageable à condition d'être accompagné d'un traitement hormonal adéquat. Toutefois, ces personnes devraient être éligibles à l'AMP et faire appel à un don d'ovocyte voire d'embryon. Cette étape marquerait un tournant dans la représentation sociale de la maternité, ouvrant peut-être même les portes de la TU aux hommes au nom de l'égalité homme/femme ?

L'infertilité utérine peut également être acquise, c'est-à-dire suite à une hystérectomie en raison d'une complication obstétricale, ou d'une pathologie gynécologique (cancer du col, adénomyose sévère, ...) altérant sa qualité de vie ou la mettant en péril. En France, la prévalence de l'hystérectomie d'hémostase suite à une hémorragie de la délivrance est de 400 cas par an (Deneux-Tharoux et al., 2014). Plus rarement encore, l'ablation de l'utérus peut être indiquée dans le cas d'une anomalie de l'insertion placentaire ou d'une rupture utérine.

La troisième indication majeure, non retrouvée dans la littérature, est celle de malformations utérines ou de la destruction de la fonctionnalité de l'utérus. Parmi elles figurent les malformations utérines sévères, les synéchies fibreuses ou traumatiques après curetages ainsi que les altérations endométriales suite à une radiothérapie.

Enfin, une autre indication proposée par l'Académie nationale de médecine (Henrion et Milliez, 2015) concernerait les femmes dont l'utérus est présent mais non fonctionnel, dans la mesure où il n'aura permis de donner naissance à aucun enfant vivant ou viable après de multiples tentatives médicalement encadrées.

Quelle donneuse pour les transplantations d'utérus ?

L'utilisation d'une donneuse vivante ou en état de mort cérébrale repose essentiellement sur l'évaluation de la balance bénéfice-risque.

❖ Donneuse en état de mort cérébrale

Dans le cadre d'un prélèvement multi-organe sur une femme majeure, aucun risque n'est encouru pour la donneuse puisque la patiente est en état de mort cérébrale (EMC). Le principe de non-malfaisance est alors respecté. C'est l'avantage majeur dégagé par les équipes ayant opté pour ce type de don d'utérus. Cette procédure permet également une rapidité de l'acte. Dans la littérature, la durée moyenne du prélèvement sur donneuse en état de mort encéphalique varie entre 10 et 30 min (Del Priore et al., 2007; Gauthier et al., 2014). L'utérus n'étant pas un organe vital, l'hystérectomie ne peut se faire qu'après le

retrait des organes vitaux usuels, contrairement à ce qui avait été fait dans le cadre de la TU réalisée en Turquie.

Cependant, pour une donneuse décédée, plusieurs inconvénients contrebalancent les bénéfices dégagés. Parmi eux, l'organisation du prélèvement peut s'avérer compliquée car il doit être fait dans les heures suivant l'annonce du décès, pouvant survenir à tout moment. La procédure mobilise deux équipes complètes et l'organe est susceptible d'être transféré dans un autre hôpital. De plus, la nécessité d'intervention rapide après la déclaration du décès ne permet qu'une investigation minimale des paramètres étudiés pour la TU. Enfin, la faible quantité des donneuses potentielles allonge les délais pour les femmes qui sont en attente de greffe. Une étude concernant le retrait d'utérus à partir de donneuses multi-organes (Del Priore et al, 2007) montrait que seulement 9 personnes sur 1800, réunissaient toutes les conditions nécessaires pour un prélèvement d'utérus.

❖ *Donneuses vivantes*

Les donneuses vivantes sont des femmes qui ont définitivement renoncé à leur souhait de grossesse. Le concept d'autonomie prévoit qu'une personne responsable peut accepter les risques inhérents au don après avoir donné son consentement éclairé. Malgré tout, les donneuses sont exposées aux conséquences psychologiques de leur acte altruiste. Une évaluation psychologique préalable doit être faite pour s'assurer de l'absence de pression extérieure, et un suivi personnalisé peut être proposé si besoin. La programmation de l'intervention est possible, qu'il s'agisse du bilan préalable (infections virales, qualité de l'utérus) ou du déroulement de la procédure chirurgicale, limitant ainsi le temps d'ischémie froide et les réactions inflammatoires observées chez les sujets en état de mort encéphalique.

Bien que la perfusion de l'organe soit théoriquement meilleure, les risques pour les donneuses vivantes ne sont pas négligeables (Brännström, 2014). Le dilemme éthique repose alors sur les risques encourus par la donneuse en bonne santé, pour un organe non vital et dont l'évolution chez la receveuse est incertaine. Un lien de parenté entre donneuse et receveuse est préférable car la compatibilité tissulaire est meilleure, mais ce n'est pas indispensable au bon déroulement de la procédure. De même, la ménopause n'est pas non plus un obstacle au succès de la TU (Brännström, 2015). La question suivante se pose alors : est-il envisageable d'utiliser l'utérus d'une femme ménopausée de plus de 60 dans la population générale compte tenu du risque opératoire ?

Une autre source potentielle de prélèvement est celle des patientes subissant une intervention gynécologique plus large, pour lesquelles le retrait simultané d'un utérus sain (avec accord préalable de la patiente) ne ferait pas courir de risque supplémentaire. En France, l'équipe de Suresnes prévoit d'utiliser les utérus des femmes subissant une chirurgie de transsexualisme pour devenir des hommes. Dans ce dernier cas, l'accord récent de l'ANSM (Le Figaro, 2017) suppose que cette hypothèse serait éthiquement envisageable en France.

Dans ce contexte éthiquement très discutable, le recours au prélèvement sur donneuse décédée, pourrait être un choix de prudence.

La TU est-elle une alternative à la GPA ?

Bien que la GPA réponde aux femmes qui souhaitent être actrices d'une grossesse qu'elles ne sont pas en mesure de porter, la procédure soulève plusieurs dilemmes éthiques qui ne lui permettent pas d'être légalisée dans de nombreux pays. En France, le CC interdit formellement la GPA sur base de la non patrimonialité du corps humain (art. 16-1 et 16-7).

Même si la GPA fait courir moins de risque que la TU, elle entrave la liberté individuelle (même si celle-ci est consentie) de la femme gestante. En 2010, le CCNE avait rendu un avis (n°110) défavorable pour l'application de la GPA en France. Selon lui, la détresse des femmes souffrant d'infertilité utérine ne justifie pas de faire courir des risques pour restaurer la justice au nom de l'égalité, et le désir d'enfant ne constitue pas un « droit à l'enfant » s'il doit passer par l'atteinte de l'intégrité du corps d'une personne, même si celle-ci est volontaire et altruiste dans sa démarche. Bien qu'aucune déclaration n'ait été faite concernant la TU à ce jour, cette argumentation peut également s'y appliquer en cas de donneuse d'utérus vivante. De plus, la valeur de l'indisponibilité du corps humain avancée par le CC, peut également être considérée comme entravée dans le cadre d'une TU. Le temps opératoire pour la donneuse vivante (une dizaine d'heure, mais qui tendrait à réduire de moitié avec l'assistance robotisée (Wei, 2017)), le risque de complications chirurgicales, et la perte d'un organe avec modifications du schéma corporel et retentissements psychologiques potentiels qu'elle engendre, sont également à prendre en considération. Selon Israël Nisand (2016), il y a autant d'avantages que d'inconvénients dans les deux méthodes. En outre, les coûts de la TU (100 000 €/patiente selon L'Obs) et de la GPA (60 000 à 240 000 €/patiente selon les pays (Babygest, 2016)) sont globalement équivalents.

Dans le cadre de la TU, la receveuse est à la fois génitrice et gestatrice. La TU serait donc le seul moyen pour les femmes souffrant d'infertilité utérine d'obtenir leur propre enfant. Le professeur Brännström prévoit que la TU soit officiellement intégrée aux procédures standard d'AMP dès 2022 (Brännström, 2017), cependant le Docteur Gauthier se montre plus prudent (Le Figaro, 2017).

Les perspectives d'avenir en matière d'infertilité utérine

Les recherches de ces dernières décennies ont permis à l'AMP de maîtriser la production et le développement de l'embryon *in vitro* durant la période préimplantatoire (jusqu'à J5). La suite de la gestation en laboratoire suppose de créer un utérus artificiel, mais aussi un processus d'échanges sanguins entre la mère et le fœtus, au moins jusqu'à la date limite de réanimation des nouveau-nés (en pratique 23-24 SA). Avant 22 SA, l'embryon est toujours en période d'organogénèse, et n'est pas viable en dehors du corps de sa mère (OMS, 2017). Plusieurs équipes médicales tentent d'apporter des solutions à cette étape durant laquelle une mère ne peut être substituée.

Utérus bio-artificiel par ingénierie tissulaire

Suite aux travaux du Professeur Hung-Ching en 2001 (Carlston C, 2008), Mats Hellström a lancé un programme de recherche chez l'animal en 2014, dans l'objectif de développer un utérus bio-artificiel. Le but est pour l'instant de décellulariser l'utérus d'un rat afin d'obtenir une matrice extracellulaire et de la recellulariser par la suite. L'objectif final est de créer un utérus synthétique, qui serait colonisée par les cellules souches de la future receveuse afin de lui « fabriquer » l'utérus dont elle est dépourvue (figure 5). Cette construction par ingénierie tissulaire d'un utérus de synthèse personnalisé permettrait à la receveuse, dans le cadre d'une TU, d'être dispensée de traitement IS et de leurs risques (hypertension, diabète, néphrotoxicité, cancer), et annulerait toute hypothèse de rejet. Par conséquent, il n'y aurait aucune nécessité de retirer le greffon après les grossesses obtenues, ce qui limiterait le nombre d'intervention. De plus, il éviterait les risques inhérents à la chirurgie de la donneuse vivante et le risque de pénurie d'organe.

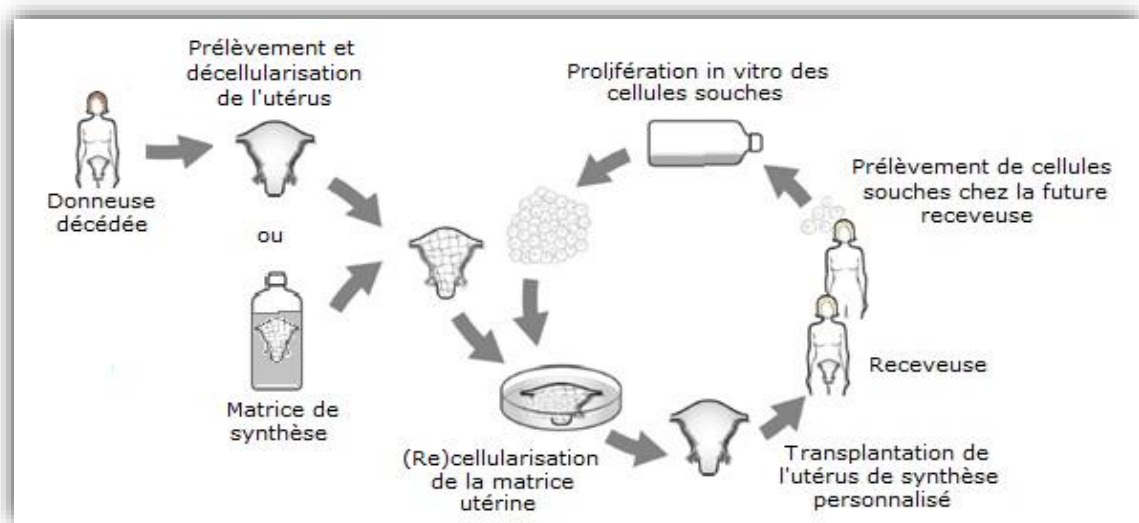


Figure 5 : Principe général de la construction d'un utérus bio-artificiel

A ce jour, les recherches sur l'ingénierie tissulaires utérines sont toujours en cours et ont montré une désorganisation structurale dans la prolifération des cellules sur la matrice, mais la technique a déjà fait ses preuves pour d'autres éléments biologiques, comme une extension de vagin chez des patientes MRKH (Raya-Rivera et al, 2014).

Utérus artificiel

Le Docteur Flake, à Philadelphie (Le Monde, 2017), a récemment amélioré l'incubateur artificiel établi par le Docteur Kuwabara dans les années 1990 (Partridge et al., 2017) avec une approche beaucoup plus physiologique (figure 6). Ceci a abouti en 2017 à la survie d'un agneau durant 4 semaines, qui a ainsi pu atteindre un stade viable. L'animal, né vivant, ne présentait pas d'anomalie apparente, bien qu'aucun effet à long-terme ne soit évaluable à l'heure actuelle.

Cette technique, dont le but est de permettre la maturation des poumons jusqu'à un stade viable pour l'espèce, tend à repousser les limites de la prise en charge de l'extrême prématurité. Elle doit encore être étudiée de près avant de pouvoir un jour être appliquée à l'humain. Elle tendrait à réduire l'intervalle entre le stade embryonnaire préimplantatoire et celui de l'extrême prématurité, qui connaît un taux important de mortalité et de risque de séquelles. A terme, et malgré les dilemmes éthiques que cela suscite, l'utérus artificiel pourrait constituer une autre alternative à l'infertilité utérine.

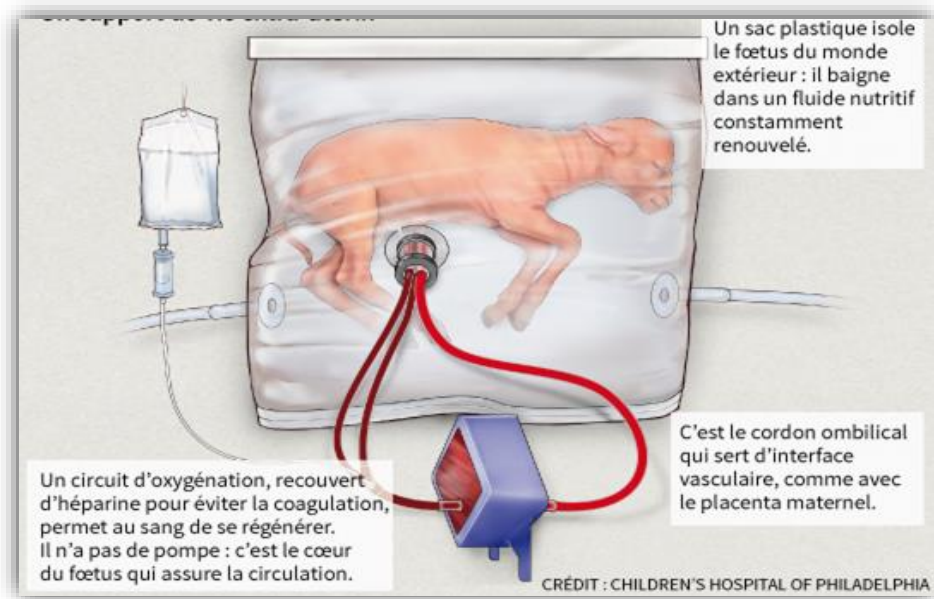


Figure 6 : L'utérus artificiel selon Alan Flake, (©Le Monde, 2017)

Conclusion

Bien qu'elle ne soit encore qu'à un stade expérimental, la TU est une nouvelle approche en matière d'AMP permettant aux femmes souffrant d'infertilité utérine absolue de donner naissance à un ou plusieurs enfant(s). La méthode à un triple avantage : d'une part l'utérus est non vital et permet donc une transplantation transitoire limitant ainsi l'exposition aux traitements IS. D'autre part le retrait du greffon peut se faire à tout moment en cas de complication sévère. Enfin, la TU permet à la receveuse d'expérimenter une ou plusieurs grossesses tout en évitant un recours illégal à la GPA. L'engouement suscité à l'échelle internationale reflète d'ailleurs l'espoir soulevé par les naissances obtenues via ce procédé.

Cette étude a montré que les pronostics maternels, qu'ils soient d'ordre chirurgical, médical, gynécologique ou obstétrical, étaient réservés. En effet, 78% des receveuses ont connus au moins une complication. Parmi elles, 39% ont subi une hystérectomie dans les premières semaines pour la majeure partie dues à une thrombose ou une infection. Les épisodes de rejet, tous transitoires, n'apparaissent qu'au second plan des complications grâce aux biopsies fréquentes qui ont permis un diagnostic précoce.

Le succès de la TU dépend de la survenue éventuelle d'une grossesse et de son évolution. Il se décline en 4 nuances : l'échec définitif (retrait précoce du greffon), l'échec relatif (absence de grossesse), le succès relatif (FCS ou MIU) et le succès absolu (naissance d'un enfant vivant, viable et en bonne santé). Toutes les femmes ayant atteint le stade des TE ont obtenu au moins une grossesse et le taux de FCS était de 38,5% parmi celles comptabilisées. Sur les 18 femmes transplantées, 5 sont devenues mères, pour un total de 6 enfants. Les taux de réussite absolue et optimale, définis par le nombre de mères ou le nombre de nouveau-nés sur le total des transplantations utérines réalisées, étaient respectivement de 28% et 33%. Ils pourraient être augmentés avec les deux grossesses en cours au moment de l'étude. Ces chiffres préliminaires sont comparables à ceux de la FIV, montrant le potentiel de la TU en matière d'AMP. Au niveau obstétrical, la plupart des grossesses, déjà à hauts risques de complications, étaient pathologiques. L'accouchement, prématuré dans 83% des cas, s'est souvent fait dans un contexte de pré-éclampsie, probablement favorisée par une agénésie rénale. Aucune séquelle néonatale n'a été recensée et la croissance était normale. Cependant, aucune conclusion ne peut en être véritablement tirée de cette étude en raison du faible effectif de population et du manque de recul qui biaisent fortement les résultats. Afin d'apprécier le retentissement

de la TU et des traitements IS, une surveillance des receveuses et de leurs enfants sur plusieurs années est essentielle ainsi qu'une étude approfondie des autres cas de TU non présentés dans l'étude.

Un protocole chirurgical devra être établi dans les années à venir, mais la technique pourra néanmoins être adaptée au cas par cas. Selon les critères éthiques et les moyens médicaux de chaque pays, les modalités d'inclusion des donneuses et des receveuses seront également être élaborées. Les donneuses pourront être vivantes ou en état de mort cérébrale. En France, le don d'utérus est autorisé de façon tacite par les lois de bioéthiques, que ce soit depuis une donneuse vivante ou non. Le vide juridique laisse aux médecins l'appréciation du mode de prélèvement en fonction du type de donneuse ainsi que l'indication de la méthode pour les receveuses, sous réserve qu'elles soient éligibles à l'AMP.

La TU implique de nouvelles possibilités thérapeutiques dont les limites, comme toute avancée médicale, sont également fixées par l'éthique. Elle ouvre les portes à d'autres approches, qui repoussent toujours plus loin les limites du « possible ». L'utérus décellularisé, selon une méthode d'ingénierie tissulaire, permettrait d'éviter tout risque de chirurgie auprès d'une donneuse vivante, et de supprimer totalement les traitements IS, qui restent obligatoires à l'heure actuelle. L'utérus artificiel, quant à lui, pourrait également devenir, un moyen de palier à l'infertilité utérine, en permettant le développement du fœtus in vitro jusqu'à un terme viable. Cette méthode sous-entend malgré tout une implantation cellulaire et un développement de l'embryon humain durant plusieurs semaines, qu'aucune technologie ne peut imiter à l'heure actuelle, et qu'aucune loi ne permet d'étudier dans sa globalité. L'infertilité utérine conduira-t-elle un jour la médecine à se passer totalement du rôle biologique de la femme ?

Bibliographie

- Akar ME, Özkan Ö, Aydinuraz B, Dirican K, Cincik M, Mendilcioglu I, Simsek M, Gunseren F, Kocak H, Ciftcioglu A, Gecici O, et Ozkan O (2013), «Clinical pregnancy after uterus transplantation », *Fertil Steril*, Vol.100, p1358–1363.
- ANAES (2000), « guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations ».
- ANSM (2014) « Récapitulatif des caractéristiques du produit » [internet], disponible sur : <http://agence-prd.ansm.sante.fr> (consulté le 19/02/18).
- Antoine JM (2013), « La transplantation d'utérus : quelles indications ? » *Méd Reprod Gyn Endoc*, Vol 15, No 2, p153-156 .
- Babygest (2016) « Prix de la gestation pour autrui: frais du recours à une mère porteuse » [internet] disponible sur : <https://babygest.com/prix-de-la-gestation-pour-autrui/> (consulté le 25 février 2018).
- Bar Oz B, Hackman R, Einarson T, Koren G. (2001) « Pregnancy outcome after cyclosporine therapy during pregnancy: a meta-analysis », *Transplantation*. Vol 71, No 8, p 1051-1055.
- Brännström M (2017), “Uterus transplantation and beyond”. *J Biomater sci Polym Ed*, Vol.70, p1-9.
- Brännström M, Bokström H, Dahm-Kähler P, Diaz-Garcia C, Ekberg J, Enskog A, Hagberg H, Johannesson L, Kvarnström N, Mölne J, Olausson M, Olofsson JI, et Rodriguez-Wallberg K (2016), “One uterus bridging three generations: first live birth after mother-to-daughter uterus transplantation”, *Fertil Steril*, Vol 106, p 261-266.
- Brännström M, Johannesson L, Bokström H, Kvarnström N, Mölne J, Dahm-Kähler P, Enskog A, Milenkovic M, Ekberg J, Diaz-Garcia C, Gäbel M, Hanafy A, Hagberg H, Olausson M, Nilsson L (2015), « Live birth after uterus transplantation », *Lancet*, Vol.385, p607–616.
- Brännström M, Johannesson L, Dahm-Kähler P, Enskog A, Mölne J, Kvarnström N, Diaz-Garcia C, Hanafy A, Lundmark C, Marcickiewicz J, Gäbel M, Groth K, Akouri R, Eklind S, Holgersson J, Tzakis A, et Olausson M (2014) « The first clinical uterus transplantation trial: a six months report », *Fertil Steril*, Vol 101, p1228–1236.
- Brosen I, Ghaem-Maghani S, Pijnenborg R (2013) “Uterus transplantation in the human: a complex surgical, medical and ethical challenge”, *Hum Reprod*, Vol.28, No.2, p292-293.
- Carlston C (2008), *Artificial Wombs - Delivering on Fertile Promises*, The Harvard Science Review, p35-39.
- Centre National de Ressources Textuelles et Lexicales (CRTL) [web], www.cnrtl.fr/ (consulté le 03/02/18).
- CNGOF (2002) --Problèmes posés par le dépistage systématique du cytomégalo virus chez la femme enceinte, http://www.cngof.asso.fr/d_livres/2002_GO_111_subtil.pdf (consulté le 02/02/2018)
- Conseil Consultatif National d’Ethique pour les sciences de la vie et de la santé (CCNE) (2010), « Avis n° 110 - Problèmes éthiques soulevés par la gestation pour autrui (GPA) »
- CRAT [internet] <https://lecrat.fr/medicament.php> (consulté le 07/03/2018)

- Del Priore G, Saso S, Meslin EM, Tzakis A, Brännström M, Clarke A, Vianna R, Sawyer R, Smith JR (2013), “Uterine transplantation—a real possibility? The Indianapolis consensus”, *Hum Reprod*, Vol.28, No.2 p288–291.
- Del Priore G, Stega J, Sieunarine K, Ungar L, et Richard Smith J (2007), “Human uterus retrieval from multi-organ donor”, *Obstet Gynecol*, Vol 109, No 1, p101-104.
- Deneux-Tharaux C, Bonnet MP, Tort J (2014), « Epidémiologie de l’hémorragie du post-partum », *J Gynecol Obs Bio R*, Vol.43, p936-950.
- Dindo D, Demartine N, Clavien P-A (2004), “Classification of Surgical Complications A New Proposal With Evaluation in a Cohort of 6336 Patients and Results of a Survey”, *Ann Surg*, Vol.240, No.2, p205-213.
- Eraslan S, Hamermik RJ, Hardy JD (1966), “Replantation of uterus and ovaries in dogs with successful pregnancy”, *Arch Surg*; Vol.92, p9-12.
- European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) (2012), "World's number of IVF and ICSI babies has now reached a calculated total of 5 million." [internet], www.sciencedaily.com/releases/2012/07/120702134746.htm/ (consulté le 05/03/18)
- European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) (2015), “ESHRE Annual congress report 2015”
- Fageeh W, Raffa H, Jabbar H, Marzouki A (2002). “Transplantation of the human uterus”. *Int J of Gynecol Obstet*, Vol.76, p245-251.
- Froněk J, Janousek L, Chmel R (2016), « Deceased donor uterus retrieval - The first Czech experience” , *Rozhl Chir*, Vol.95, p312-316.
- Gauthier T, Filloux M, Guillaudeau A, Essig M, Bibes R, Fodil Pacha A, Piver P, Aubard Y, Marquet P et Drouet M (2016), « Uterus human leucocyte antigen expression in the perspective of transplantation”, *J Obstet Gynaecol Res*, Vol.42, No.12, p1789-1795.
- Gauthier T, Piver P, Pichon N, Bibes R, Guillaudeau A, Piccardo A, Pesteil F, Tricard J, Gardet E, Laskar M, Lallou F, Marquet P, Aubard Y, (2014), « Uterus retrieval process from brain dead donors », *Fertil & Steril*, Vol.102, p476–482.
- Gauzit R (2001), « Épidémiologie et facteurs de risque des candidoses systémiques en réanimation ». *Ann Fr Anesth Reanim*, Vol.20, p394-399.
- HAS (2006), « Récupération de sang péri-opératoire (RSPO) suivie de son administration par voie intraveineuse »
- HAS (2012), « Aplasies utéro-vaginales Protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares »
- HAS (2013), « Contraception chez la femme à risque cardiovasculaire - fiche mémo »
- Heinonen (2004), Gestational hypertension and preeclampsia associated with unilateral renal agenesis in women with uterine malformations, *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, Vol.114, No.1, p39-43.
- Hellström M, El-Akouri RR, Sihlbom C, Olsson BM, Bäckdahl H, Johansson BR, Olausson M, Sumitran-Holgersson S, Brännström M (2014), « Towards the development of a bioengineered uterus: Comparison of different protocols for rat uterus decellularization”, *Acta Biomaterialia*, Vol.10, p5034-5042.

- Henrion R, Milliez J (2015), « La transplantation utérine », *Rapport de l'Académie nationale de médecine*.
- Hourmant.M (2011), « La grossesse après transplantation rénale », 32^e symposium Grambo - Rein et grossesse
- Järholm S, Johannesson L, Clarke A, Brännström M (2015), “Uterus transplantation trial: Psychological evaluation of recipients and partners during the post-transplantation year. *Fertil Steril*, Vol.104, p1010-1015.
- Johannesson L, Enskog A (2014), “Experimental uterus transplantation”, *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynecology*, Vol.28, p1198-1210.
- Johannesson L, Enskog A, Mölne J, Diaz-Garcia C, Hanafy A, Dahm-Kähler P, Tekin A, Tryphonopoulos P, Morales P, Rivas K, Ruiz P, Tzakis A, Olausson M, Brännström M (2013), “Preclinical report on allogeneic uterus transplantation in non-human primates”, *Hum Reprod*, Vol.28, No.1, p189–198.
- Johannesson L, Kvarnström N, Mölne J, Dahm-Kähler P, Enskog AS, Diaz-Garcia C, Olausson M, Brännström M (2015), “Uterus transplantation trial: 1–year outcome”, *Fertil Steril*, Vol.103, p199–204.
- Jones BP, Saso S, Yazbek J, Smith JR (2016), “Uterine transplantation: past, present and future” *BJOG*, Vol.123, p1434–1438.
- L’Obs, 2015 « Greffe d'utérus : complexe et coûteux. Cette opération pose de vraies questions éthiques » [interne] <http://leplus.nouvelobs.com/contribution/1430313-grefe-d-uterus-complexe-et-couteux-cette-operation-pose-de-vraies-questions-ethiques.html> (consulté le 07/03/2018)
- Le Figaro (2017), “La greffe d’utérus confirme ses promesses” [internet], <http://sante.lefigaro.fr/article/la-grefe-d-uterus-confirme-ses-promesses/> (consulté le 12/12/2017)
- Le Monde (2017), « Un utérus artificiel pour grands prématurés testé chez le mouton » [internet] http://www.lemonde.fr/sciences/article/2017/04/25/un-uterus-artificiel-pour-grands-prematures-teste-chez-le-mouton_5117316_1650684.html (consulté le 21/02/18)
- Le Parisien (2017) “Trystan, papa transgenre, a accouché de son premier enfant » [internet] <http://www.leparisien.fr/societe/trystan-papa-transgenre-a-accouche-de-son-premier-enfant-17-07-2017-7139562.php> (consulté le 3/3/2018)
- Lefkowitz A, Edwards M, Balayla J. (2012) The Montreal criteria for the ethical feasibility of uterine transplantation. *Transplant International*, Vol.25, p439-447.
- McKay DB et Josephson MA (2005), “Reproduction and transplantation: report on the AST Consensus Conference on Reproductive Issues and Transplantation”, *Am J Transplant*, Vol.5, p1592-1599 .
- Mihara M, Kisu I, Hara H, Iida T, Araki J, Shim T, Narushima M, Yamamoto T, Moriguchi H, Kato Y, Tonsho M, Banno K, Aoki D, Suganuma N, Kagawa N, Takehara Y, Kato O, Koshiba I (2012), “Uterine autotransplantation in cynomolgus macaques: the first case of pregnancy and delivery”, *Hum Reprod*, Vol.27, p2332-2340.
- Milliez J (2009), “Uterine Transplantation”, *Int J Gynecol Obstet*, Vol.106, p270.

- Mölne J, Broecker V, Ekberg J, Nilsson O, Dahm-Kähler P and Brännström M (2017), “Monitoring of human uterus transplantation with cervical biopsies: A provisional scoring system for rejection”, *Am J Transplant*, Vol.17, p1628-1636.
- Morcel K, Guerrier D, Watrin T, Pellerin I, Levêque J (2008), Le syndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH) : clinique et génétique. *J Gynécol Obs Bio R*, Vol.37, p539-546.
- Nisand I (2016), « Réflexions éthiques sur la stérilité utérine définitive »
- Nobuhiko S, Ayako H, Iori K, Kouji B, Hisako H, Makoto M (2017) “Uterus transplantation: Toward clinical application in Japan”, *Reprod Med Biol*, p1–9.
- Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (2017) « Naissance prématurée » [internet] <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs363/fr> (consulté le 12/02/2018)
- Ozkan Ö, Akar ME, Özkan Ö, Erdogan O, Hadimioglu N, Yilmaz M (2013) “Preliminary results of the first human uterus transplantation from a multiorgan donor”, *Fertil Steril*, Vol.99, p470–476.
- Pandian Z, Marjoribanks J, Ozturk O (2013), « Nombre d'embryons à transférer chez les femmes ayant recours à la procréation médicalement assistée (PMA) » *Cochrane Gynecology and Fertility [internet]* www.cochrane.org/fr/ (consulté le 18/02/18)
- Partridge E, Davey M, Hornick M, McGovern P, ., Mejaddam A, Vrecenak J, Mesas-Burgos C, Olive A, Caskey R, Weiland T, Han J, Schupper A, Connelly J, Dysart K, Rychik J, Hedrick H, Peranteau W, Flakeet A (2017), “An extra-uterine system to physiologically support the extreme premature lamb”. *Nature communications*, Vol.8, p1-15.
- Racho El-Akouri R, Kurlberg G, Brännström M (2003), “Successful uterine transplantation in the mouse: pregnancy and post-natal development of offspring”, *Hum Reprod*, Vol 18, No 10, p2018-2023.
- Raya-Rivera A, Esquiliano D, Fierro-Pastrana R, Lopez-Bayghen E, Valencia P, Ordorica-Flores R, Soker S, Yoo JJ, Atala A (2014), “Tissue-engineered autologous vaginal organs in patients: a pilot cohort study”, *The Lancet*, Vol.384, No.9940, p329-336.
- Ruvalcaba Castellon L. A., Garcia Amador M. I., Diaz Gonzalez R. E (2017), “The history behind successful uterine transplantation in humans”, *JBRA Assist Reprod*, Vol.21, No.2, p126-134.
- Schena FP, Stallone G, Schena A, Manfredi G, Derosa C, Procino A, Di Paolo S (2002), “Pregnancy in renal transplantation: immunologic evaluation of neonates from mothers with transplanted kidneys”, *Transpl Immunol*, Vol.9, p161-164.
- Soares Junior JM, Ejzenberg D, Andraus W, Augusto L, D’Albuquerque C, Chada Baracat E (2016), “First Latin uterine transplantation: we can do it!” *Clinics*, Vol.71, No.11, p627-628.
- Srinivasan S. (2017), “Uterus transplants in India: yawning regulatory gaps”, *Indian J Med Ethics*, Vol.2, No.3, p135-137.
- Testa G, Koon E. C, Johannesson L, McKenna G, Anthony T, Klintmalm GB, Gunby RT, Warren AM, Putman JM, DePrisco G, Mitchell JM, Wallis K, Olausson M (2017), “Living donor uterus transplantation: a single center’s observations and lessons learned from early setbacks to technical success”, *Am J Transplant*, Vol.17, p2901-2910.
- Thervet E. Grossesses sous immunosuppresseurs : 50 ans d’expérience. *mt Medecine de la Reproduction, Gynécologie Endocrinologie*. 2013 ; 15(2) : 170-80.

- Université numérique francophone des sciences de la santé et du sport (Unf3s) (2011), « L'utérus gravide » [internet], <http://campus.cerimes.fr/maieutique/UE-obstetrique/uterusgravide/site/html/5.html> (consulté le 12/02/18)
- Wei L, Xue T, Tao K. S., Zang G., Zhao G. Y, Shi-Qiang Y, Liang C, Zhao-Xu Y, Min-Juan Z, Fei L, Qiong W, Ying H, Yong-Quan S, Hai-Long D, Zhi-Hong L, Yun W, Hong Y, Xiang-Dong M, Shu-Juan L, Hai-Xia L, Li X, Bi C (2017), “Modified human uterus transplantation using ovarian veins for venous drainage: The first report of surgically successful robotic-assisted uterus procurement and follow-up for 12 months”, *Fertil Steril*, Vol.108, No.2, p346-356.
- Wranning CA, Mölne J, El-Akouri RR, Kurlberg G, Brännström M (2005), “Short-term ischemic storage of human uterine myometrium—basic studies towards uterine transplantation”, *Hum Reprod*, Vol.20, p2736–2744.

ANNEXES

Annexe I : Schéma récapitulatif de la première étape de sélection des articles, (ANAES, 2001)

Annexe II : Grille de lecture des études de cas

Annexe III : Grille de revue de synthèse

Annexe IV : Classification des grades de complication chirurgicale selon Dindo et al. (2004)

Annexe V : Protocole de surveillance biopsique

Annexe VI : Classification des grades de rejet selon Mølne et al., 2017

Annexe VII : Principe de la chirurgie transplantatoire depuis une donneuse vivante

Annexe VIII : Complications chirurgicales et leurs évolutions

Annexe IX : Apparition des complications inhérentes à la transplantation d'utérus selon leur type

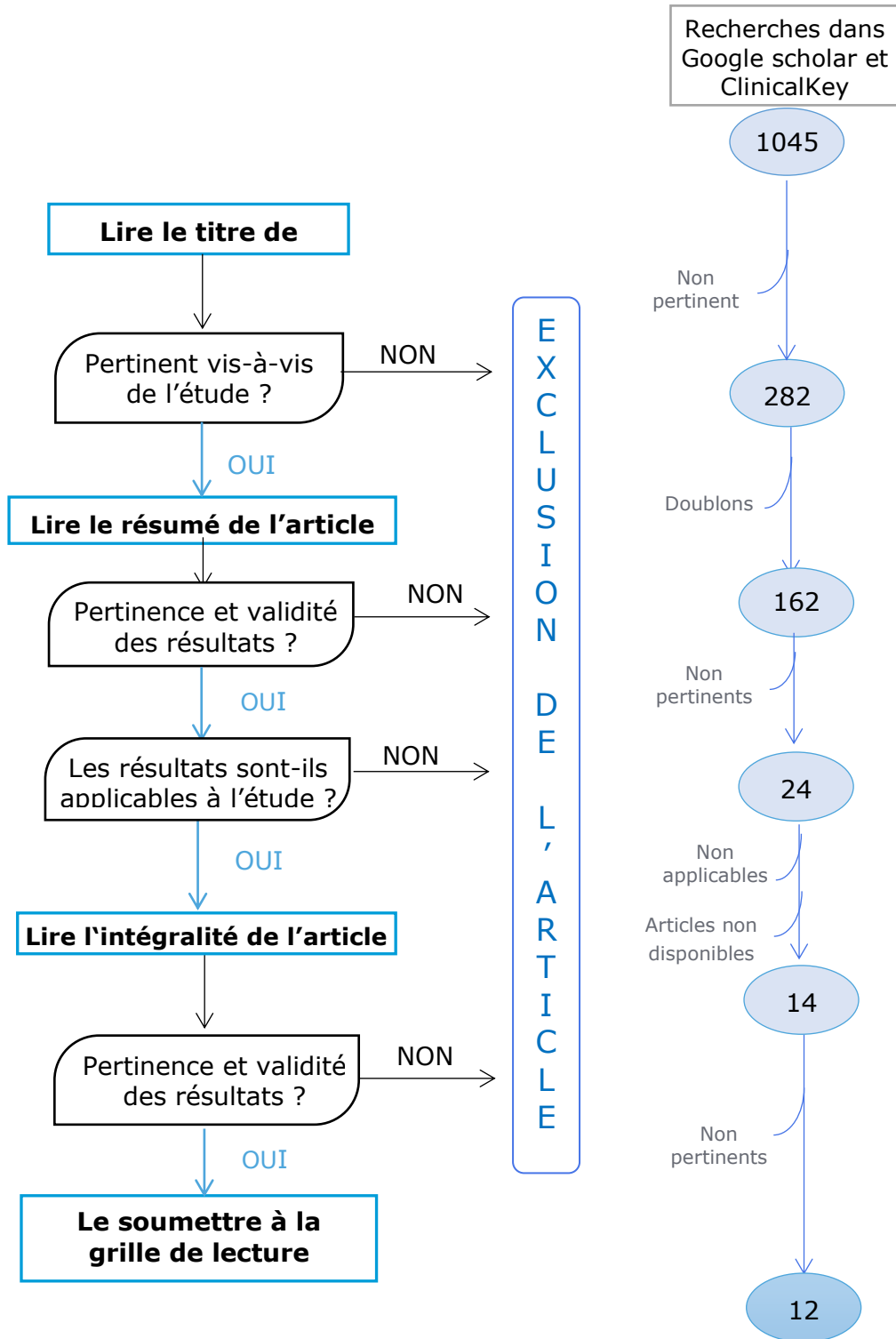
Annexe X : Extrait des recommandations de la FDA concernant l'administration des traitements immunosuppresseurs pendant la grossesse

Annexe XI : Immunosuppresseurs administrés chez les receveuses ayant connu une grossesse après transplantation utérine

Annexe XII : Indications médicales de la transplantation utérine

Annexe I :

Schéma récapitulatif de la première étape de sélection des articles (ANAES, 2001)



Annexe II :

Grille de lecture des études de cas

Titre de l'article :

Auteur principal de l'article :

Revue, Année, Vol, page :

Thème de l'étude :

	Article rejeté		Article sélectionné
	Non pertinent	Non précisé	Pertinent ET utile à l'étude
RESUME de l'article	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
FACTEURS ETUDIES	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
OBJECTIF(s) de l'étude	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
METHODOLOGIE			
Critères de jugements	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Les critères d'inclusion et de d'exclusion sont décrits	Non	<input type="checkbox"/>	Oui
FACTEURS DE CONFUSIONS ET BIAIS identifiés , permettant d'établir la validité de l'étude	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CONTENU			
Contenu accessible dans son intégralité	Non		Oui
Tous les cas sont analysés	Non		Oui
Population représentative*	Non		Oui
RESULTATS			
Les résultats sont décrits clairement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Analyse des résultats	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
L'auteur commente la validité des résultats	Non		Oui
CONCLUSION DE L'AUTEUR			
Conclusions qui s'appuient sur des données fiables dont les sources sont citées	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Réponses aux questions ? Objectifs atteints ? Discussions des résultats et/ou de l'étude ?	Non		Oui
L'ETUDE APPORTE UN ELEMENT DE REPONSE A LA QUESTION DE RECHERCHE	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
INCLUSION DE L'ARTICLE	Non		Oui

Commentaires :

* Receveuse(s) en âge de procréer, souffrant d'infertilité utérine avérée, avec fonction ovarienne normale, stable(s) psychologiquement, éligible(s) aux méthodes d'AMP

Annexe III :

Grille de lecture des revues de synthèse (ANAES, 2000)

GRILLE DE LECTURE DES REVUES DE SYNTHÈSE

Titre et auteur de l'article: _____

Rev/Année/Vol/Pages _____

Thème de l'article :

	Totalem ^{ent}	Partiellem ^{ent}	Pas du tout
1. Les objectifs de la revue de synthèse sont clairement exposés	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Méthodologie			
2.1. Procédures de sélection			
• L'auteur décrit ses sources de données	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Les critères de sélection des études sont pertinents	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Les critères d'inclusion et d'exclusion des articles sont décrits	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Les études non publiées sont prises en compte	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.2. Méthode d'analyse			
• Les modalités de la lecture critique sont précisées (lecteurs, grille de lecture...)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• L'auteur présente la méthode utilisée pour réaliser la synthèse des résultats	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Résultats			
• L'auteur décrit les résultats	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• L'auteur commente la validité des études choisies	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Ses conclusions s'appuient sur des données fiables dont les sources sont citées	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Applicabilité clinique			
• La revue de synthèse permet de répondre en pratique à la question posée	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Commentaires :

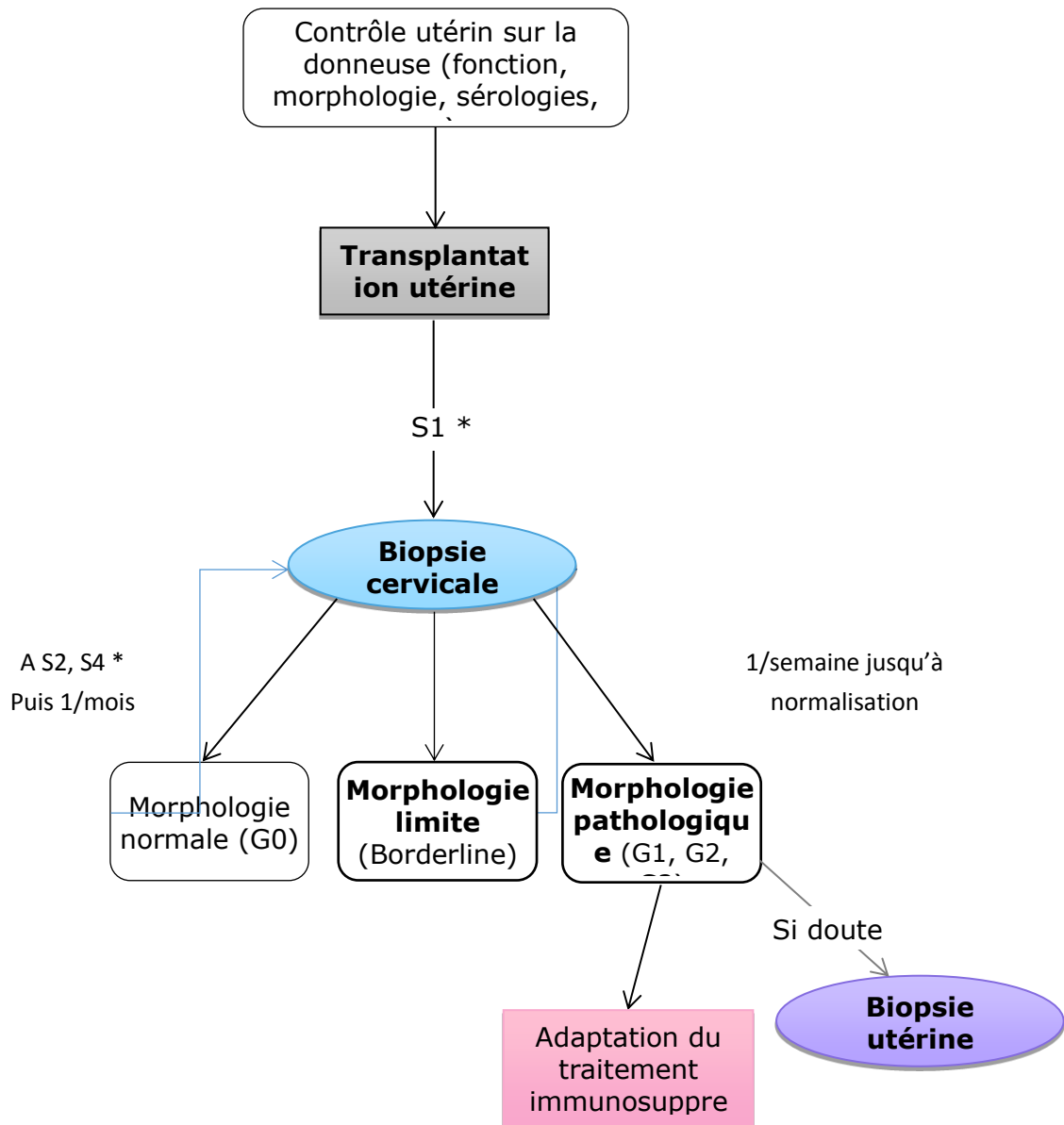
Annexe IV :

Classification des grades de complication chirurgicale (Dindo et al., 2004)

Grade	Définition
Grade I	Toute divergence de l'évolution post-opérative attendue sans besoin de traitement pharmacologique ou intervention chirurgicale, endoscopique ou radiologique. Les traitements autorisés sont : médicaments antiémétiques, antipyrétiques, antalgiques, diurétiques, électrolytiques et la physiothérapie. Ce grade inclus aussi les infections de plaie ouverte pendant l'hospitalisation du patient
Grade II	Requiert des traitements pharmacologiques avec d'autres médications que celles autorisées pour les complications de grade I. Les transfusions sanguines et la nutrition parentérale sont aussi incluses dans ce grade.
Grade III	Requiert une intervention chirurgicale, endoscopique ou radiologique
<i>Grade III a</i>	➔ Intervention n'étant pas sous anesthésie générale
<i>Grade III b</i>	➔ Intervention sous anesthésie générale
Grade IV	Pronostic vital engagé, incluant des complications du système nerveux central (hémorragie cérébrale, AVC, saignement sous-arachnoïdal, mais les attaques ischémiques transitoires sont exclues), nécessitant des soins immédiat et/ou une hospitalisation en soins intensifs
<i>Grade IV a</i>	Dysfonctionnement d'un seul organe (incluant la dialyse)
<i>Grade IV b</i>	Dysfonction multi-organique
Grade V	Décès du patient

Annexe V :

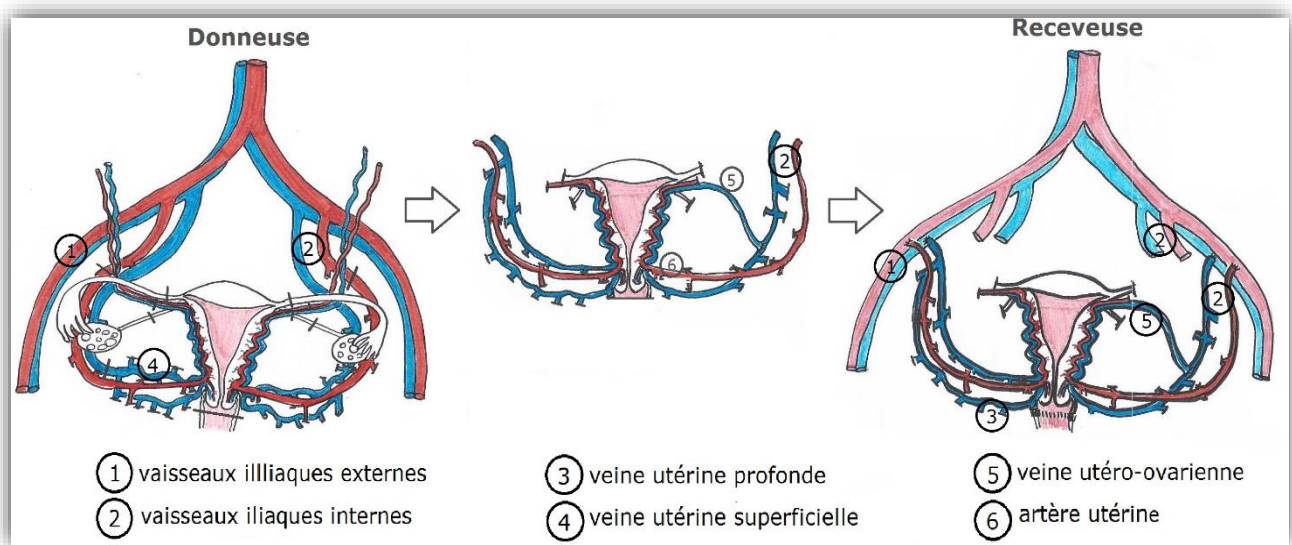
Diagramme décisionnel concernant la surveillance biopsique du greffon utérin respecté par les équipes suédoise et chinoise (d'après MÖLNE, 2017)



*S1, S2, S4 : 1^e, 2^e et 4^e
semaines post-TU

Annexe IV :

Principe chirurgical de la transplantation d'utérus depuis une donneuse vivante

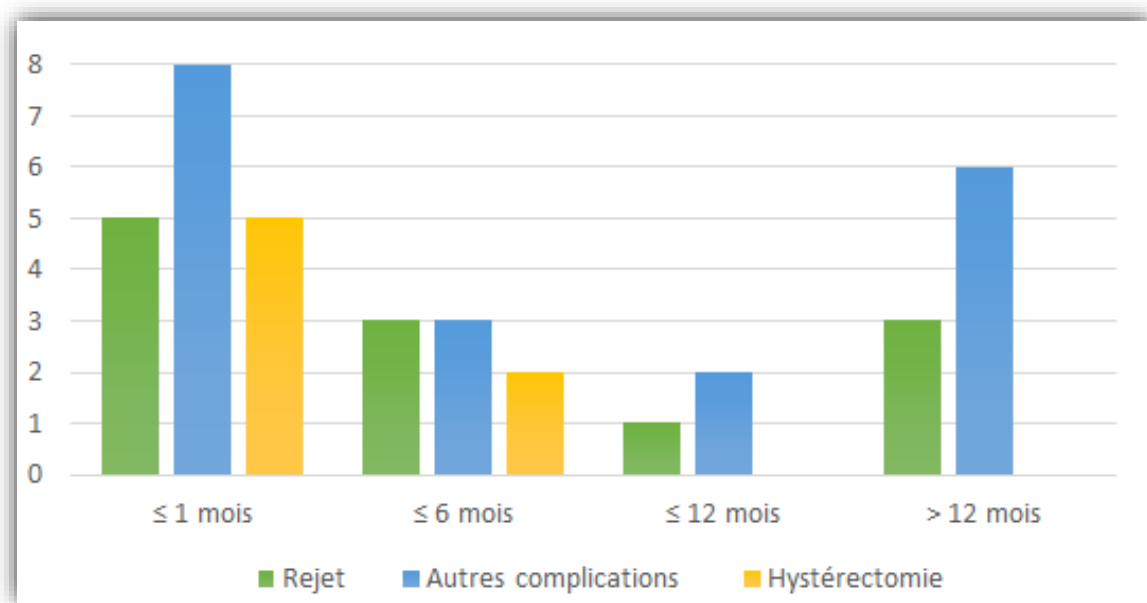


Annexe VIII : Complications post-chirurgicales et leurs évolutions

N°	Complications			Traitement	Hystérectomie anticipée	Grossesse
	Survenue	Nature	Grade			
1	J90	Thrombose utérine	III b	Hystérectomie à J99	Oui	Non
2					Non	Oui
3	J1	Epanchement pleural	II	Surveillance	Non	Oui
4	J1	Epanchement pleural	I	Surveillance	Oui	Non
	J33 J78-105	Infection vaginale et utérine persistante	I III b	Antibiothérapie, drainage, Hystérectomie à J105		
5					Non	Oui
6					Non	Oui
7	J2 M8	Hématome rétro-péritonéal	II	Transfusion sanguine (1,2L)	Non	Oui
		HPV 31 (CIN 2)	II	Mini-conisation		
8					Non	Oui
9					Non	Oui
10					Non	Oui
11	J3	Thrombose bilatérale des artères et veines utérines principales	III b	Hystérectomie à J4	Oui	Non
12	J42	Stase artérielle droite	I	Surveillance	Non	NR
13	J5-J12	Infection Rupture de l'artère utérine	II III b	Antibiothérapie Hystérectomie à J12	Oui	Non
14	J0 J0	Hémopéritoine Thrombose artérielle	III b	Hystérectomie à J14	Oui	Non
		Nécrose, hémorragie utérine, congestion				
15		Nécrose ischémique	III b	Hystérectomie à J12	Oui	Non
16	J0	Thrombose artérielle	III b	Hystérectomie à J6	Oui	Non
		Nécrose, hémorragie utérine, congestion				
17					Non	NR
18					Non	NR

NR : Non renseigné

Annexe IX :
Apparition des complications inhérentes à la transplantation d'utérus selon leur type



Annexe X :

Extrait des recommandations de la FDA concernant les traitements immunosuppresseurs pendant la grossesse

Traitements immunosuppresseurs	Catégorie	Risques retrouvés chez l'humain	RCP françaises
Inhibiteur de la calcineurine Ciclosporine Tacrolimus (Prograf®)	C C	Diminution du poids de naissance	Ne doit être envisagé que si nécessaire Peut être envisagé chez la femme enceinte
Inhibiteur de la prolifération Mycophénolate Mofétil (MMF) (=Cellcept®) Azathioprine (= Imurel®)	D D	Malformations et MIU chez l'animal, FCS et malformations chez l'humain (données insuffisantes) Insuffisance médullaire (cytopénie) ☒ risque infectieux (dose-dépendant)	Administration non recommandée sauf si pas d'autre alternative thérapeutique Suspension souhaitable
Inhibiteurs de mTOR Corticostéroïdes (=Prednisolone)	B		Peuvent être prescrits
Agents curatifs du rejet Méthylprednisolone (=Solumédrol®) Globulines anti-thymocytes (ATG)	C C	Peu d'effets secondaires recensés (fentes palatines, hypo-adrénalisme)	

A : Des études contrôlées chez l'humain n'ont pas démontré de risque pour le fœtus durant le 1^e trimestre, ni d'autre risque plus tard dans la grossesse

B : Absence de risque dans les études animales ou risques dans les études animales non confirmés dans les études humaines

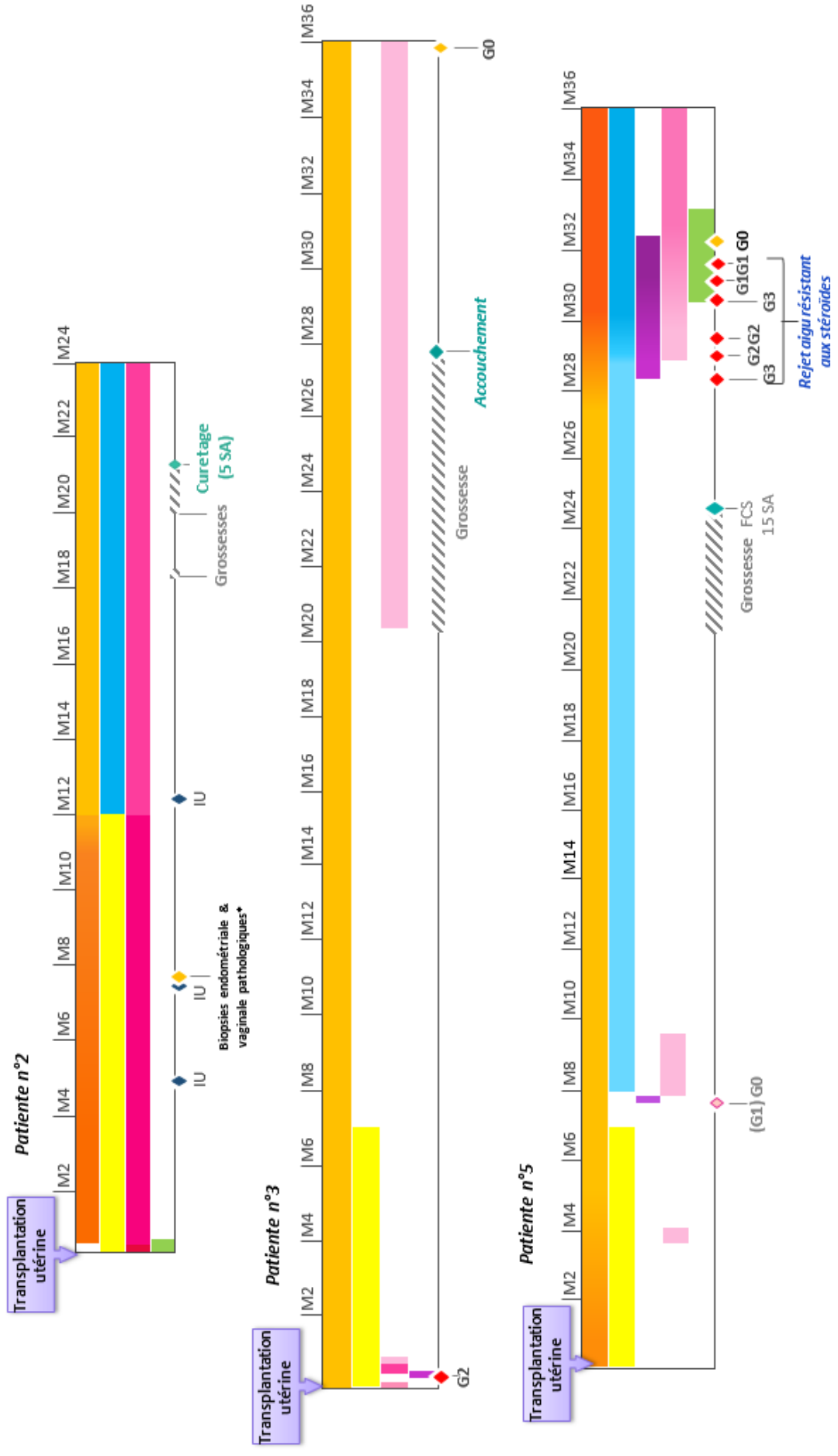
C : Effets indésirables (téatogénicité, embryotoxicité, ...) dans des études animales mais absence d'étude disponible chez l'humain. Administration que si le risque potentiel pour le fœtus est inférieur au bénéfice occasionné

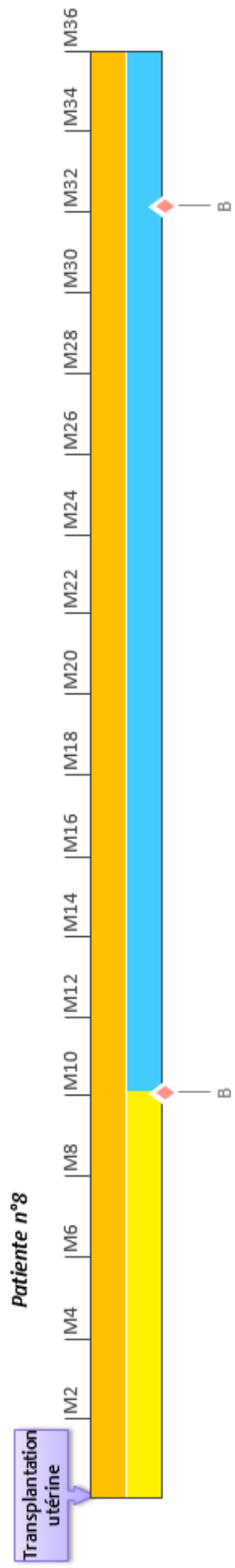
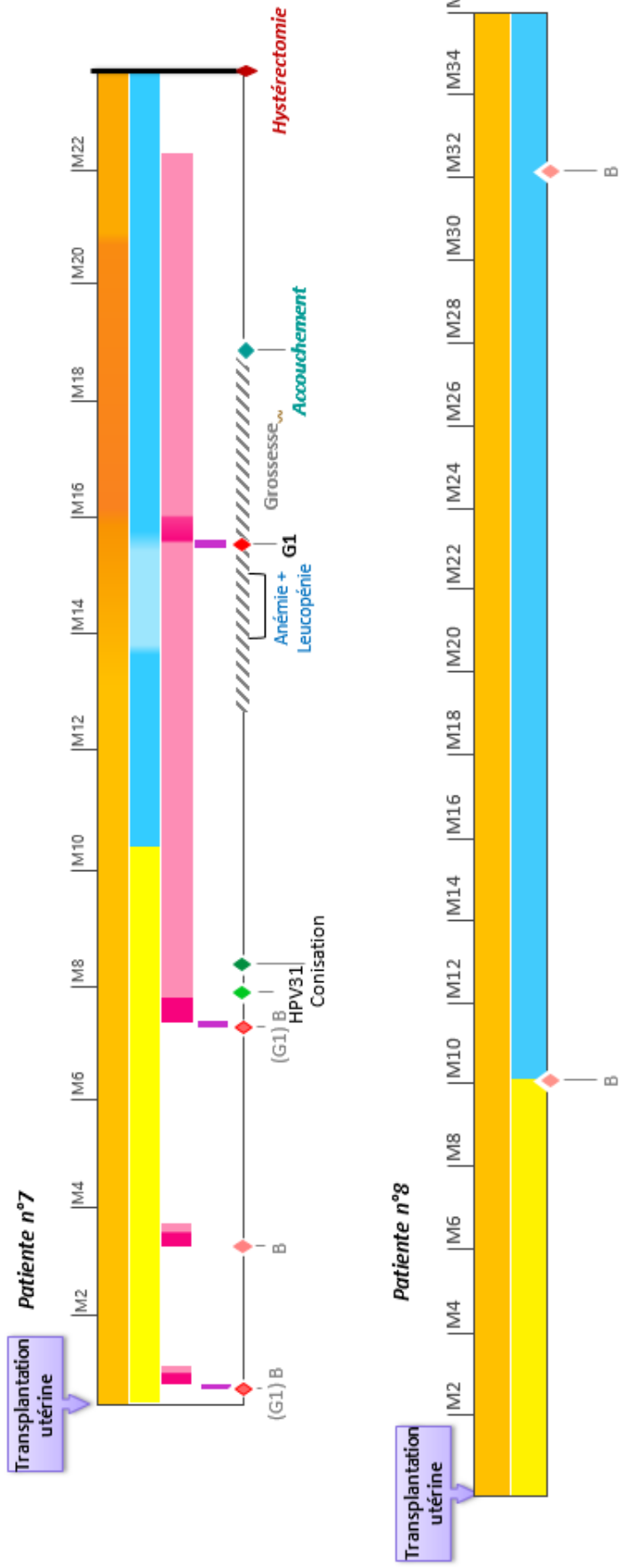
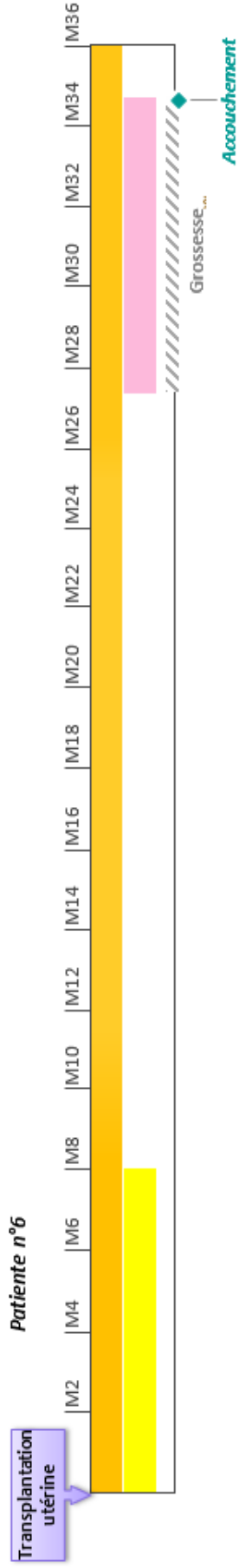
D : Preuve de risque chez le fœtus humain mais le bénéfice occasionné peut être supérieur au risque encouru

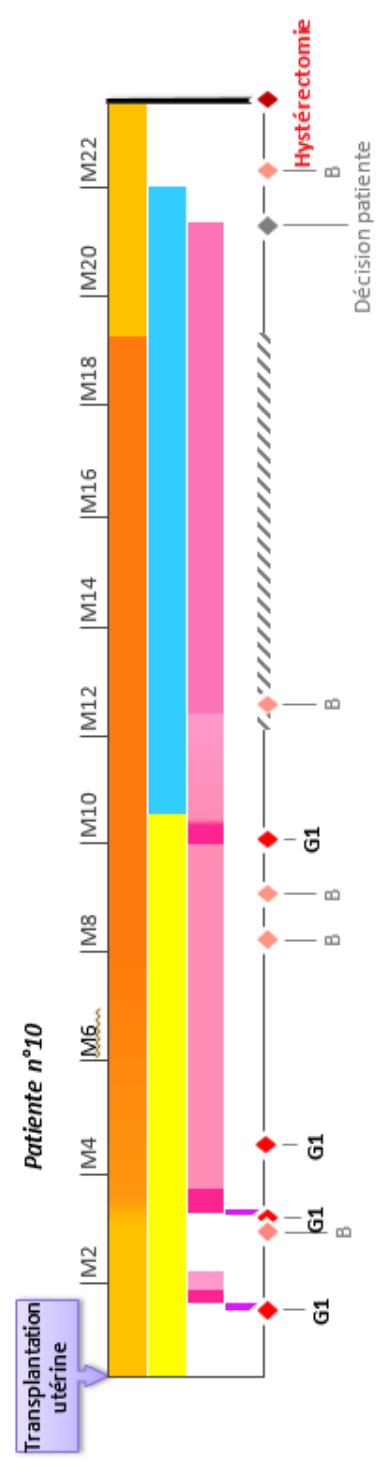
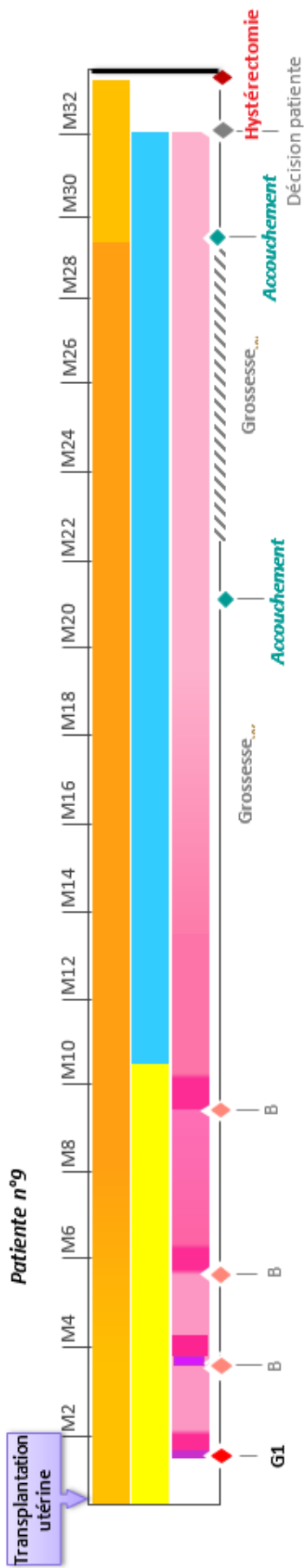
MIU : Mort fœtale In Utéro

FCS : Fausses Couches Spontanées

Annexe XI : Immunosuppresseurs administrés chez les patientes ayant connu une grossesse après TU



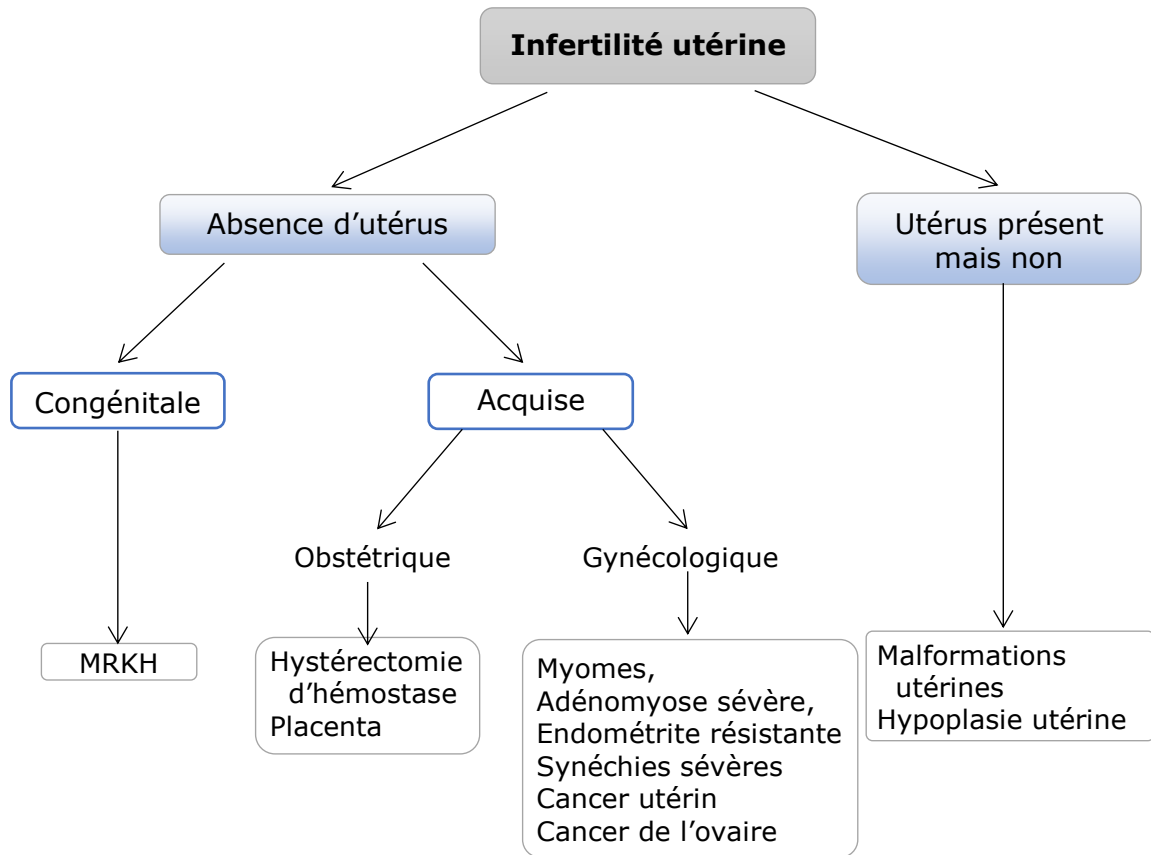




Légende :

Tacrolimus	G0, G1, G2, G3 Grades des rejets	B	Selon la classification du grade de rejet basée sur l'étude des biopsies cervicales (MÖLNE, 2017)
MMF (Mycophénolate Mofétil)	Biopsie « Borderline »	(G1) B	
Prednisolone (2,5 à 1000mg/j)	Nouvelle classification après réévaluation de la biopsie (ancien diagnostic entre parenthèses)	Biopsies cervicales	•Présence de cellules inflammatoires, sans nécrose
Azathioprine (2 à 50mg/kg/j)	Biopsie endométriale	Grossesse	
Méthylprednisolone	IU = Infection urinaire		
ATG (Anti-Thymocyte Globulin)	Exclusion de la patiente		

Annexe XII : Indications médicales de la transplantation utérine



GLOSSAIRE

AMP : Assistance Médicale à la Procréation

ANSM : Agence Nationale Sanitaire des Médicaments et produits de santé

ARU : Agénésie Rénale Unilatérale

ATG : Globuline antithymocyte

CC : Code Civil

CMV : cytomégalovirus

CRAT : Centre de Référence des Agents Tératogènes

CSP : Code de la Santé Publique

Eff : Effectif de la population étudiée

FCS : Fausse couche spontanée

FDA : Food and Drugs Administration

FIV : Fécondation In Vitro

GPA : Gestation Pour Autrui

HAS : Haute Autorité de Santé

IF : Impact Factor (facteur d'impact)

IS : Immunosuppresseur

MMF : Mycophénolate Mofétil

MIU : Mort in utero

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

RCIU : Retard de Croissance Intra-Utérin

SA : Semaines d'aménorrhées

TE : Transfert d'Embryon

TR : Transplantation rénale

TU : Transplantation d'utérus

RESUME

LA TRANSPLANTATION D'UTERUS : UNE NOUVELLE APPROCHE EN MATIERE D'AMP ?

REVUE DE LA LITTERATURE

Introduction : En 2014, la première naissance après transplantation utérine (TU) a prouvé que la méthode était applicable à l'humain, et de nombreux pays se sont lancés dans des essais cliniques ayant pour but d'aider les femmes souffrant d'infertilité utérine.

Objectifs: Identifier le pronostic des femmes receveuses en cas de TU, qu'il soit d'ordre chirurgical, médical, gynécologique ou obstétrical. Identifier le pronostic néonatal précoce des enfants issus d'une grossesse menée suite à une TU chez une femme atteinte d'infertilité utérine.

Méthode : Revue de la littérature composée essentiellement d'études de cas.

Résultats : Au total, 18 cas de TU sont recensés dans la littérature scientifique. Le recul est encore très faible et les risques d'une telle intervention sont bien présents, tant pour les receveuses que pour les donneuses vivantes. Le taux de réussite absolue retrouvée dans cette étude n'est que de 28%, et près de 2 utérus transplantés sur 5 sont retirés précocement à cause de complications médicales. Les naissances ont été prématurées dans plus de 80% des cas, souvent due à une pathologie gestationnelle. De plus, les risques pour les 6 enfants recensés dans l'étude ne sont pas encore établis, et tous doivent faire l'objet, ainsi que leur mère, d'un suivi sur plusieurs années.

Conclusions : L'effectif faible de l'étude ne permet pas d'établir de conclusion définitive sur la TU et les résultats ne sont pas transposables à la population générale. Cependant, et bien qu'elle suscite de nombreuses questions éthiques, il se pourrait bien que cette méthode entre dans les procédures d'assistance médicale à la procréation dans les années à venir.

Mots clés : Transplantation d'utérus, infertilité utérine, assistance médicale à la procréation (AMP)

ABSTRACT

UTERUS TRANSPLANTATION : A NEW APPROACH IN MAP

LITERATURE REVIEW

Introduction: In 2014, the first live birth post uterus transplantation (UT) had proven that the method was relevant to the human body. Then, many countries have started clinical trials to help women with uterine factor infertility.

Objectives: Identify the surgical, medical, obstetrical or gynecological prognosis of the receiving women in case of UT. Identify the early neonatal prognosis of the children born from a UT pregnancy on a woman with uterine factor infertility.

Method: Literature review essentially composed of case reports.

Results: In total, 18 cases of UT are identified in the scientific literature. The recoil is too weak. The risks of such an intervention are real, for both the living donor and the recipient. The absolute success rate found in this study is only 28%. Almost 2 transplanted uteruses on 5 have been early removed because of medical complications. The births have been prematured in more of 80% of the cases, often due to a gestational pathology. Furthermore, for the 6 children identified in the study, the risks are not established yet. They all must be followed for a several years, so must their mothers.

Conclusion: The poor effectiveness of the study don't let access at any definitive conclusion about uterus transplantation and the results aren't transposable to the general population. However, and despite many ethical questions raised, it could be possible to see the UT included in the medically assisted procreation in the next few years.

Key words : Uterus transplantation, uterine factor infertility, Medically Assisted Procreation (MAP)