



Université de Strasbourg  
**FACULTE DE PHARMACIE**

N° d'ordre :

**MEMOIRE DE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

—

**LE SYNDROME DE MAYER-ROKITANSKY-KÜSTER-  
HAUSER (MRKH) ET LA GREFFE UTERINE**

Présenté par : **EL AHMAR Caren**

Soutenu le 13 septembre 2023 devant le jury constitué de

**Mme MATZ-WESTPHAL Rachel**, Présidente du jury, Directrice de thèse, Maître de conférences

**Mme BRUBAN Véronique**, Membre interne, Maître de conférences

**Mme HUMMEL Martine**, Membre externe, Pharmacien

**M. AMIRZA Camille**, Membre externe, Gynécologue obstétricien

Approuvé par le Doyen et  
par le Président de l'Université de Strasbourg



**Doyen :** Esther KELLENBERGER  
**Directeurs adjoints** Julien GODET  
 Béatrice HEURTAULT  
 Emilie SICK  
**Directeur adjoint étudiant :** Léo FERREIRA-MOURAUX

**LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT-CHERCHEUR****Professeurs :**

Philippe	BOUCHER	Physiologie
Nathalie	BOULANGER	Parasitologie
Line	BOUREL	Chimie thérapeutique
Pascal	DIDIER	Biophotonique
Said	ENNAHAR	Chimie analytique
Philippe	GEORGEL	Bactériologie, Virologie
Jean-Pierre	GIES	Pharmacologie moléculaire
Béatrice	HEURTAULT	Pharmacie galénique
Esther	KELLENBERGER	Bio-Informatique
Maxime	LEHMANN	Biologie cellulaire
Eric	MARCHON	Chimie analytique
Francis	MEGERLIN	Droit et économie pharm.
Yves	MELY	Physique et Biophysique
Jean-Yves	PABST	Droit Economie pharm.
Françoise	PONS	Toxicologie
Valérie	SCHIN-KERIH	Pharmacologie
Florence	TOIT	Pharmacologie
Thierry	VANDAMME	Biogalénique
Catherine	VANTHON	Pharmacognosie
Pascal	WE-RELE	Pharmacie galénique

**Professeurs-praticiens hospitaliers**

Jean-Marc	LESSINGER	Biochimie
Bruno	MICHEL	Pharm. clinique santé publique
Pauline	SOLLAS-SFRAUEL	Immunologie
Geneviève	UEFAUD-SEQUIER	Pharmacocinétique

**PAST :**

Matthieu	FUHER	Pharmacie d'officine
Philippe	GALAIS	Droit et économie pharm.
Philippe	NANDE	Ingénierie pharmaceutique
Caroline	WILLER-WE-RELE	Pharmacie d'officine

**Maîtres de Conférences :**

Nicolas	ANTON	Pharmacie biogalénique
Martine	BERGAENTZLÉ	Chimie analytique
Elisa	BOMBARDA	Biophysique
Aurélie	BOURDEROUX	Pharmacochimie
Emmanuel	BOUJANT	Virologie et Microbiologie
Véronique	BRUBAN	Physiologie et physiopath.
Anne	CASSET	Toxicologie
Thierry	CHATAIGNEAU	Pharmacologie
Manuela	CHIFER	Pharmacie biogalénique
Guillaume	CONZATTI	Pharmacie galénique
Marcella	DE GORG	Pharmacochimie
Serge	DUMONT	Biologie cellulaire
Valérie	GEOFFROY	Microbiologie
Gésèle	HAAN-ARCHPOFF	Plantes médicinales
Célien	JACQUEMARD	Chémoinformatique
Julie	KARPENKO	Pharmacochimie
Carisse	MAECH-LING	Chimie physique
Rachel	MATZ-WESTPHAL	Pharmacologie
Cherifa	MEHADJI	Chimie
Nathalie	NEDER-OFFER	Pharmacologie
Sergio	ORTIZAGUIRRE	Pharmacognosie
Sylvie	FERROTEY	Parasitologie
Romain	PERRICH	Chimie en flux
Frédéric	FRZYBILLA	Biostatistiques
Patrice	RASSAM	Microbiologie
Éléonore	REAL	Biochimie
Andreas	REISCH	Biophysique
Ludivine	RIFFAULT-VALOS	Analyse du médicament
Carole	RONZAN	Toxicologie
Emilie	SICK	Pharmacologie
Maria-Vittoria	SPANEDA	Chimie thérapeutique
Jérôme	TERRAND	Physiopathologie
Nassera	TOUNS	Chimie physique
Aurélie	URBAIN	Pharmacognosie
Bruno	VANOVERLOOP	Physiologie
Maria	ZENOU	Chimiogénomique

**Maîtres de conférences - praticiens hospitaliers**

Julie	BRUNET	Parasitologie
Nelly	ETIENNE-SELLOUM	Pharmacologie- pharm. clinique
Julien	GODET	Biophysique - Biostatistiques

**Assistants hospitaliers universitaires**

Damien	REITA	Biochimie
--------	-------	-----------

# SERMENT DE GALIEN

JE JURE,

en présence des Maîtres de la Faculté,  
des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens  
et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit  
dans les préceptes de mon art et de  
leur témoigner ma reconnaissance en  
restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique,  
ma profession avec conscience et de respecter non  
seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles  
de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne dévoiler à personne les secrets  
qui m'auront été confiés et dont j'aurai eu  
connaissance dans la pratique de mon art.

Si j'observe scrupuleusement ce serment,  
que je sois moi-même honoré  
et estimé de mes confrères  
et de mes patients.



## Remerciements

Tout d'abord, je tiens à exprimer ma reconnaissance envers Mme MATZ-WESTPHAL, directrice de cette thèse et présidente du jury, pour tous les conseils prodigués et le temps accordé pour mener à bien ce travail. Votre aide et votre accompagnement étaient précieux.

Je tiens également à remercier l'ensemble des membres du jury (Mme MATZ-WESTPHAL Rachel, Mme BRUBAN Véronique, Mme HUMMEL Martine et M. AMIRZA Camille), pour avoir pris part à l'achèvement de ce travail et avoir contribué, de par leurs différents points de vue, à l'enrichissement de cette thèse.

Je remercie aussi tous les professeurs de la faculté de pharmacie à Strasbourg, pour m'avoir transmis leurs savoir-faire et leurs connaissances qui m'ont enrichie en tant qu'individu.

Je tiens à remercier l'équipe de la pharmacie du Lys, une équipe bienveillante, soudée, extrêmement gentille et où règne une bonne ambiance. Une pharmacie qui est présente pour ses patients et ses étudiants. J'ai passé des super bons moments avec vous et j'espère qu'à l'avenir pouvoir en créer d'autres aussi.

Je remercie tous mes amis, et surtout, Alicia, Arnaud, Claire, Marie, Sophie, d'avoir été là pendant toutes ces années de dur labeur, des années remplies de fous rires, de larmes, de joie et de stress. Je n'oublierai jamais vos encouragements et votre aide ainsi que les parties de cartes que nous faisons pendant les heures de pause pour faire passer le temps et nous changer les idées. Quelles années de folie c'était !!!

De plus, je tiens à remercier ma famille, mon père (EL AHMAR Walid), ma mère (EL AHMAR Laurice) et mes frères (EL AHMAR Kevin et AL AHMAR Charbel), d'avoir cru en moi et de m'avoir encouragé pendant ces années difficiles. Votre soutien et votre présence m'étaient toujours d'une aide précieuse. Je vous aime, vous, qui je le sais, serez toujours là pour moi !!!

Pour finir, je remercie toute personne qui est passée de près ou de loin dans ma vie. Toute nouvelle rencontre est enrichissement et une expérience que j'apprécie énormément.

## Table des matières

---

<b>REMERCIEMENTS .....</b>	<b>4</b>
<b>LISTES DES ABREVIATIONS.....</b>	<b>8</b>
<b>LISTES DES FIGURES.....</b>	<b>10</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX.....</b>	<b>11</b>
I. INTRODUCTION .....	12
II. LE SYNDROME DE MRKH.....	13
1. <i>Historique et définition</i> .....	13
2. <i>Épidémiologie</i> .....	15
3. <i>Embryologie de l'appareil génital féminin et étiopathogénie</i> .....	16
3.1. Rappels d'éléments d'anatomie .....	16
3.2. Rappels d'éléments de développement de l'appareil génital féminin.....	17
3.3. Etiopathogénie .....	20
4. <i>Les classifications des malformations génitales féminines</i> .....	26
5. <i>Les sous-types du syndrome de MRKH</i> .....	29
5.1. Le syndrome de MRKH de type I.....	30
5.2. Le syndrome de MRKH de type II.....	31
5.2.1. Les malformations rénales .....	31
5.2.2. Les malformations squelettiques.....	32
5.2.3. Les malformations otologiques.....	32
5.2.4. Les malformations cardiaques .....	32
5.2.5. Les autres malformations .....	33
6. <i>Les symptômes</i> .....	33
7. <i>Le diagnostic</i> .....	34
7.1. L'examen clinique gynécologique .....	34
7.2. Les examens d'imagerie médicale .....	34
7.2.1. L'échographie .....	35
7.2.2. Le scanner .....	36
7.2.3. La laparoscopie .....	36
7.2.4. L'imagerie par résonance magnétique .....	37
7.3. Les examens biologiques .....	40
7.4. Les examens des anomalies associées .....	41
7.5. Le diagnostic différentiel .....	41
7.5.1. Le syndrome d'insensibilité aux androgènes .....	41
7.5.2. Le syndrome de Turner .....	43

7.5.3.	Le syndrome de WNT4.....	44
7.5.4.	L'hyperplasie congénitale des surrénales .....	44
7.5.5.	Autres aplasies müllériennes.....	46
8.	<i>Les traitements</i> .....	46
8.1.	Les méthodes non chirurgicales .....	47
8.1.1.	L'auto-dilatation – La méthode de Franck.....	47
8.1.2.	La dilatation coïtale – la méthode d'Alberton .....	51
8.1.3.	Les traitements adjuvants.....	51
8.2.	Les méthodes chirurgicales – les vaginoplasties.....	52
8.2.1.	La vaginoplastie de McIndoe .....	52
8.2.2.	La vaginoplastie intestinale de Baldwin .....	54
8.2.3.	La vaginoplastie péritonéale de Davydov .....	55
8.2.4.	La vulvovaginoplastie de Williams.....	56
8.2.5.	La vaginoplastie de Vecchietti .....	57
9.	<i>Les aspects psychologiques</i> .....	59
III.	INFERTILITE ET TRANSPLANTATION UTERINE (TU) .....	61
1.	<i>Le contexte</i> .....	61
1.1.	L'adoption.....	61
1.2.	La maternité de substitution gestationnelle.....	62
2.	<i>La transplantation utérine</i> .....	62
2.1.	Historique, définition et généralités .....	62
2.2.	Les étapes de la TU .....	64
2.2.1.	La chirurgie .....	64
2.2.1.1.	L'anatomie de l'utérus et de ses annexes.....	64
2.2.1.2.	La vascularisation et l'innervation de l'utérus et de ses annexes .....	67
2.2.1.2.1.	Les vaisseaux sanguins .....	67
2.2.1.2.2.	Les vaisseaux lymphatiques .....	69
2.2.1.2.3.	L'innervation .....	70
2.2.1.3.	La méthode de transplantation .....	70
2.2.2.	Les receveuses.....	72
2.2.3.	Les donneuses .....	73
2.2.3.1.	Les donneuses vivantes.....	73
2.2.3.2.	Les donneuses en état de mort encéphalique .....	75
2.2.4.	Les complications post-opératoires.....	77
2.2.5.	Les traitements immunosuppresseurs post-opératoires .....	77
2.2.5.1.	L'immunologie de la greffe .....	77

2.2.5.2. Les molécules utilisées .....	79
2.2.5.2.1. Les inhibiteurs de la calcineurine .....	79
2.2.5.2.2. Les antimétabolites .....	80
2.2.5.2.3. Les glucocorticoïdes et les globulines anti-thymocytes .....	82
2.2.6. La grossesse post-transplantation.....	83
2.2.7. L'allaitement post-transplantation .....	85
2.2.8. Le devenir de l'enfant .....	85
3. <i>Éthique</i> .....	86
3.1. L'éthique en lien avec la TU.....	86
3.2. L'éthique en lien avec le choix des donneuses .....	88
3.2.1. Les donneuses vivantes .....	88
3.2.1.1. La justification morale .....	88
3.2.1.2. Le consentement .....	89
3.2.2. Les donneuses en EME .....	89
3.2.2.1. La justification morale .....	90
3.2.2.2. Le consentement .....	90
3.2.2.3. Le prélèvement.....	90
4. <i>Étude de cas</i> .....	90
IV. CONCLUSION.....	95
<b>ANNEXE A – IFSF</b> .....	<b>96</b>
<b>ANNEXE B – CLASSIFICATION DE CLAVIEN-DINDO</b> .....	<b>100</b>
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</b> .....	<b>101</b>
<b>RESUME</b> .....	<b>107</b>
<b>SUMMARY</b> .....	<b>107</b>

## Listes des Abréviations

ARNm	Acide ribonucléique messenger
ATCD	Antécédents
AZA	Azathioprine
CAOG	Conseil américain d'obstétrique et de gynécologie
CFA	Comptage des follicules antraux
CMV	Cytomégalovirus
CsA	Ciclosporine A
CYP3A4	Cytochrome 3A4
DRH	Dysplasie rénale héréditaire
EBV	Epstein-Barr virus
EME	Etat de mort encéphalique
ESGE	Société européenne d'endoscopie gynécologique
ESHRE	Société européenne de reproduction humaine et d'embryologie
ETA	Echographie transabdominale
IAFU	Infertilité absolue du facteur utérin
FDT	Facteur déterminant du testicule
FSH	Hormone folliculo-stimulante
GERB1L	Growth regulation by estrogen in breast cancer-like
GRES	Syndrome génital-rénal-auriculaire
HAM	Hormone anti-müllérienne
HCS	Hyperplasie congénitale des surrénales
HLA	Human leucocyte antigen
HNF1B	Hepatocyte nuclear factor 1B
HOX	Homeobox genes
HOXA	Homeobox A cluster
HPV	Papillomavirus humain
IFSF	Indice de la fonction sexuelle féminine
IMC	Indice de masse corporelle
IRM	Imagerie de résonance magnétique
LHX1	Lim homeobox 1
LRP10	LDL receptor related protein
LH	Hormone lutéinisante
MMF	Mycophénolate de mofétil
MMP14	Matrix metalloproteinase 14



MRKH	Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser
MTE	Marge thérapeutique étroite
MURCS cervicales	Aplasia des canaux de Müller, dysplasie rénale et dysplasie des vertèbres
OP	Ostéoporose
PMO	Prélèvement multi-organe
RAR	Gène-récepteur de l'acide rétinoïque
SAF	Société américaine de fertilité
SAMR	Société américaine de la médecine de la reproduction
SHOX	Short stature homeobox containing gene
SIA	Syndrome d'insensibilité aux androgènes
SNG	Séquencage nouvelle generation
SOPK	Syndrome des ovaires polykystiques
STF	Syndrome du testicule féminisant
TAR	Thrombocytopénie avec absence de radius
TBX6	T-Box transcription factor 6
TGF-beta	Transforming growth factor beta
TU	Transplantation utérine
VCUAM	Vagin, col de l'utérus, utérus, annexe et malformations associées
WNT 4	WNT family member 4
WNT 7	WNT family member 7
WNT 9B	WNT family member 9B

## Listes des figures

<i>Figure 1 : Illustration résumant les principales caractéristiques du syndrome de MRKH.</i>	15
<i>Figure 2 : Une vue générale de la différenciation des voies génitales internes (brun : canaux de Müller, violet : canaux de Wolff).</i>	19
<i>Figure 3 : Les arbres généalogiques de trois familles présentant le syndrome de MRKH et montrant une transmission autosomale dominante.</i>	20
<i>Figure 4 : La classification d'ESHRE/ESGE.</i>	29
<i>Figure 5 : Échographies de l'appareil génital féminin avec vessie pleine.</i>	36
<i>Figure 6 : IRM.</i>	39
<i>Figure 7 : IRM d'une patiente de 35 ans.</i>	40
<i>Figure 8 : Mécanisme simplifié à l'origine du syndrome d'insensibilité aux androgènes.</i>	42
<i>Figure 9 : Ensemble des signes cliniques du syndrome de Turner.</i>	43
<i>Figure 10 : Schéma récapitulatif du rôle de la protéine CYP17A1 dans l'HCS (croix rouges).</i>	45
<i>Figure 11 : Les différentes anomalies müllériennes.</i>	46
<i>Figure 12 : Les différents types de dilateurs vaginaux.</i>	49
<i>Figure 13 : La dilatation vaginale par la technique d'Ingram.</i>	50
<i>Figure 14 : Une illustration de la technique de McIndoe.</i>	53
<i>Figure 15 : Une illustration de la technique de Baldwin.</i>	54
<i>Figure 16 : Une illustration de la technique de Davydov.</i>	56
<i>Figure 17 : Une illustration de la technique de Williams.</i>	57
<i>Figure 18 : Une illustration de la technique de Vecchiotti.</i>	58
<i>Figure 19 : Anatomie de l'utérus et de ses annexes.</i>	65
<i>Figure 20 : Les ligaments de l'utérus.</i>	66
<i>Figure 21 : Les vaisseaux sanguins vascularisant l'utérus.</i>	68
<i>Figure 22 : Les vaisseaux sanguins vascularisant l'ovaire.</i>	69

## Liste des tableaux

<i>Tableau 1 : Tableau résumant les gènes candidats impliqués dans la survenue du syndrome de MRKH.</i>	25
<i>Tableau 2 : Comparaison des classifications de Musset et de la SAF et la position du syndrome de MRKH dans ces deux classifications.</i>	27
<i>Tableau 3 : Tableau comparatif des critères de sélection des receveuses et donneuses vivantes.</i>	74
<i>Tableau 4 : Tableau récapitulatif des différences perçues lors d'un prélèvement chez des donneuses vivantes ou en EME.</i>	76
<i>Tableau 5 : Niveau de risque fœtal des immunosuppresseurs selon l'administration américaine des denrées alimentaires et des médicaments.</i>	84

## I. Introduction

Dans le monde occidental, un couple sur sept se voit confronter à une infertilité. Cette prévalence diffère, dans les pays en développement, avec une infertilité pour un couple sur quatre. Dans le monde entier, l'infertilité touche 8 à 12 % des couples en âge de procréer, hommes et femmes confondus [1]. Sur le plan social et psychologique, elle entraîne de lourdes conséquences sur les individus pouvant aller d'un isolement et des problèmes de santé mentale vers un rejet définitif par la société [2].

L'infertilité peut être primaire ou secondaire. Dans le groupe des infertilités primaires, l'infertilité absolue du facteur utérin (IAFU) occupe une place non négligeable. L'IAFU est une forme d'infertilité due à l'absence totale d'utérus suite à une procédure chirurgicale ou bien survenant de manière congénitale ou en présence d'un dysfonctionnement pouvant être anatomique ou fonctionnel. La prévalence totale estimée de l'IAFU est aux alentours de 20 000 femmes en âge de procréer sur 100 millions [3]. En fait partie, le syndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser, un désordre congénital où la femme est dépourvue d'utérus ou bien en possède un, mais il est hypoplasique. De plus, les deux tiers supérieurs du vagin ne sont pas présents [4]. Les femmes souffrant de ce syndrome sont confrontées à de nombreux problèmes psychologiques avec notamment une perturbation de la manière dont elles perçoivent leurs corps et une perturbation de leurs comportements émotionnels pouvant conduire à une dépression et une tendance suicidaire [4].

Afin d'améliorer la vie sexuelle des femmes atteintes de ce syndrome, deux grands axes de traitements sont proposés. Le traitement non chirurgical est recommandé en tant que traitement de première intention par les sociétés savantes. Le taux de réussite de ce type de traitement dépend fortement de l'observance des patientes. Par ailleurs, le traitement chirurgical est réservé aux patientes chez qui le traitement non chirurgical n'a pas été fructueux ou pour celles qui ne sont pas spécialement en faveur des techniques de première intention [4].

Malgré ces deux types de traitements, les patientes devront avoir recours à l'adoption, la technique de gestation pour autrui ou même une transplantation utérine afin de concevoir des enfants [4]. La transplantation utérine prend de plus en plus d'ampleur grâce aux recherches entreprises. Grâce à elle, les patientes peuvent désormais donner naissance à leur propre progéniture et entreprendre toutes les étapes de la gestation. Elle diffère des autres transplantations par sa temporalité [3].

Cette thèse, réalisée sur le syndrome de MRKH et de la greffe utérine, propose de mieux comprendre un syndrome peu connu jusqu'à maintenant, de mettre en lumière un traitement innovant, mais problématique d'un point de vue éthique, et de mieux appréhender les avancées dans ce domaine.

## II. Le syndrome de MRKH

### 1. Historique et définition

En 1572, le chirurgien italien Matteo Realdo Colombo (1559-1562) décrit dans son livre intitulé « De Re Anatomica » une agénésie utérovaginale chez une femme qui se plaignait de douleurs après le rapport sexuel. Ce terme est retranscrit alors sous le nom de « *vulva rara* » et permet au chirurgien d'être la première personne à rapporter l'absence de vagin et d'utérus dans la littérature. Cependant, les descriptions manquaient de précision. En 1781, H. T. Engel, médecin du 18<sup>ème</sup> siècle, approfondit la description de cette agénésie dans plusieurs de ses dissertations et suggère la notion d'infertilité pour les femmes atteintes [5] [6].

Ce n'est qu'en 1821 que la notion de présence d'un nombre partiel ou multiple d'utérus chez une femme décédée sera mise en avant par un médecin allemand nommé August Franz Joseph Karl Mayer. Il décrit, de surcroît, un vagin peu développé et obstrué avec une atteinte des fonctions rénales et cardiaques d'origine congénitale. Ainsi, il met en évidence le syndrome de MRKH après plusieurs autopsies sur des femmes présentant une anomalie de développement de l'utérus et classe ces découvertes en tant qu'« *uterus bipartitus* » dans son livre intitulé « *uterus duplication and its types* ». En 1830, Johannes Müller dans son travail à propos des organes génitaux des vertébrés révèle que les malformations de ce système ainsi que des canaux urinaires et intestinaux sont dues à une anomalie du développement embryologique. En 1838, Karl Freiherr von Rokitansky, médecin tchèque, souligne à travers 21 cas une duplication de l'utérus. Il complète les études de Mayer et maintient la classification de la duplication utérine créée, mais ne lui donne pas les crédits nécessaires. Dans un cas d'« *uterus bipartitus* » chez une femme décédée, Rokitansky démontre la présence d'ovaires et de trompes de Fallope normales avec un vagin obstrué. Il souligne alors une aplasie müllérienne partielle avec un vagin absent et un utérus mal développé. Ce syndrome sera nommé syndrome de Rokitansky avant que les travaux de Mayer ne soient reconnus et ainsi le nom modifié en syndrome de Mayer-Rokitansky. En outre, il divise les atteintes relevées en atteintes congénitales et acquises et insiste sur la création d'une classification les différenciant. En 1846, il souligne aussi que l'aplasie müllérienne partielle peut induire la présence sous forme partielle ou totale d'autres organes génitaux comme par exemple le vagin, les trompes de Fallope, le col de l'utérus ou encore l'utérus, même si la présence partielle d'utérus est rare [5] [6].

En 1842, Adolf Kussmaul, disciple de Rokitansky, approfondit les recherches de Rokitansky en mettant en évidence 12 autres cas d'aplasie müllérienne remontant jusqu'en 1681. Dans son livre, il souligne « *uterus unicornis cum corno rudimentario et vagina simplex* » se traduisant par des cornes de l'utérus sous-développées avec un vagin normal reflétant le syndrome de MRKH [5].

En 1910, le gynécologue allemand Hermann Küster, dans son article intitulé « *Uterus bipartitus solidus rudimentaris cum vagina solida* » décrit chez une femme vivante des anomalies des cornes de l'utérus et l'absence du vagin. Cependant, aucune procédure chirurgicale n'a été discutée. En outre, il met en évidence le lien entre les anomalies du squelette, de l'appareil urinaire et l'aplasie utérovaginale [5] [6].

En 1961, le gynécologue suisse, Georges André Hauser, complète les recherches et publie des articles détaillés autour des symptômes, des aspects psychologiques et de l'anatomie du syndrome de MRKH chez 21 cas. Il insiste sur la présence de caractères sexuels secondaires normaux ainsi qu'un caryotype normal. Il souligne comme Küster le lien entre les anomalies du squelette, de l'appareil urinaire et de l'aplasie utérovaginale. Il insiste sur le fait de classer les personnes atteintes de ce syndrome et de les différencier de patients atteints du syndrome d'insensibilité aux androgènes (SIA) encore nommé syndrome du testicule féminisant (STF). Dans le temps, cette découverte est connue sous le nom de syndrome de Mayer-Rokitansky-Küster, pour ensuite, être modifiée par Vecchietti, dans son livre datant de 1970, afin d'inclure la contribution de Hauser. Ainsi est né le syndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser [5] [6].

En 1977, en collaboration avec Schmid-Tannwald, la première description de la forme atypique du syndrome est réalisée chez 7 cas présentant des anomalies rénales et ce n'est qu'en 1979 que Duncan *et al.* décrivent le syndrome de MRKH de type 2 (aplasie des canaux de Müller, dysplasie rénale et dysplasie des vertèbres cervicales) chez deux personnes ayant un phénotype sévère [5] [6].

Ce syndrome est bien marqué dans l'histoire de plusieurs personnes influentes prenons l'exemple d'Otto Friedrich Ludwig (1815-1867). En effet, après 8 ans de guerre entre l'empire ottoman et la France, l'Angleterre et la Russie, la Grèce acquies son indépendance. C'est ainsi qu'Otto, âgé de 18 ans, devient roi de la monarchie grecque en 1832. Il se maria 3 ans plus tard avec Amélia, fille du Duc d'Oldenbourg. Faisant face aux problèmes économiques et religieux de l'époque, les conseillers du roi proposent au couple royal d'engendrer un successeur au trône pour limiter la révolte contre la monarchie. Leurs efforts furent vains malgré l'aide de tous les médecins allemands et grecs avec l'instauration de plusieurs remèdes comme par exemple d'arrêter l'équitation, d'effectuer des bains chauds dans des spas ou bien d'essayer différentes positions sexuelles. Selon eux, la reine présentait un vagin hypersensible dû à une anomalie de l'utérus. En 1863, le couple royal sera destitué du trône principalement en raison de l'infertilité de la reine ayant pour origine le syndrome de MRKH et en raison des conflits politiques et religieux de l'époque [5] [7].

Ce qui nous amène à la définition actuelle suivante : le syndrome de MRKH, encore connu sous le nom d'aplasie müllérienne, est un syndrome congénital caractérisé par l'absence de l'utérus et des deux tiers supérieurs du vagin (*Fig. 1*). L'utérus peut aussi être présent mais hypoplasique. Les femmes atteintes présentent, cependant, un caryotype normal (46, XX), une apparence normale de l'appareil génital externe et des ovaires fonctionnels. De plus, les patientes présentent une fonction endocrine normale leur permettant d'atteindre le stade complet de thélarche (développement des seins) et de pubarche (apparition des poils pubiens) [4] [6].

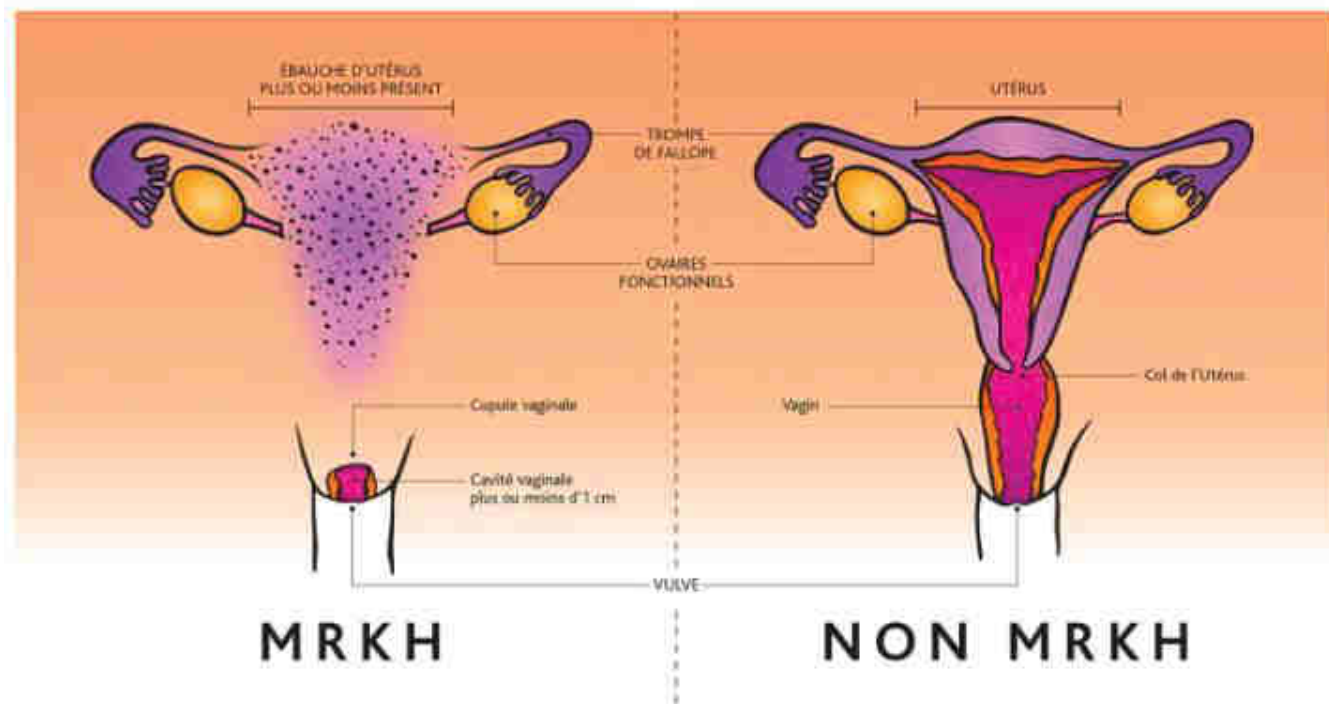


Figure 1 : Illustration résumant les principales caractéristiques du syndrome de MRKH.

M. Api, « Le syndrome », Association MRKH. <https://asso-mrkh.org/le-syndrome/> (consulté le 19 juin 2022).

## 2. Épidémiologie

La prévalence est estimée actuellement à 1 sur 5 000 naissances féminines vivantes, mais elle reste une estimation en raison du manque de données et des recherches [6] [8] [9].

En 1917, cette prévalence est rapportée pour la première fois avec John Engstad sur 9 patientes vues dans son cabinet médical. En 1942, un autre professionnel de santé rapporte la présence de 6 patientes atteintes sur 125 000 admissions hospitalières. En 1949, Bryan *et al.* rapportent une prévalence estimée à 1 sur 4 000 femmes et celle-ci est basée sur un groupe de 100 patientes ayant une aplasie du vagin [6] [8] [9].

La première prévalence basée sur une population est révélée en 1981. En effet, Evans *et al.* soulignent la présence d'aplasie vaginale chez 1 personne sur 10 558 femmes nées entre 1953 et 1957 dans l'état du Michigan aux États-Unis. Cependant, il est intéressant de spécifier que les patientes faisant partie de ces cohortes peuvent ne pas avoir toutes été atteintes par le syndrome de MRKH comme il est question d'aplasie vaginale et que cette dernière présente plusieurs origines possibles [6] [8] [9].

Deux autres études de prévalence basées sur une population entière sont publiées. Aittomäki *et al.* décrivent une prévalence estimée à 1 personne sur 4 961 nouveau-nés de sexe féminin basée sur une étude réalisée en Finlande entre 1960 et 1969. Une étude plus récente sur la population danoise (Herlin *et al.*) montre une prévalence de 1 personne sur 4 982 naissances féminines vivantes avec un intervalle de confiance de 95% suite aux recherches menées dans le registre national des patients danois et un examen des dossiers médicaux entre 1994 et 2015. Cette étude est la plus grande étude basée sur une population réalisée actuellement et est en concordance avec l'étude de prévalence réalisée sur la population finlandaise. Ainsi, ces études peuvent être généralisées aux populations caucasiennes [6] [8] [9].

Il est à noter qu'aucune étude pour l'instant n'a été réalisée sur la population non-caucasienne et de ce fait, il est important d'envisager des prévalences différentes selon les ethnies comme ce syndrome possède une origine multifactorielle. Il est bien aussi de noter l'importance de continuer les recherches de prévalence afin de décrire toutes les variations interannuelles pouvant se révéler [6] [8] [9].

### 3. Embryologie de l'appareil génital féminin et étiopathogénie

#### 3.1. Rappels d'éléments d'anatomie

Le mésoderme, encore appelé mésoblaste, constitue l'un des trois feuillets embryonnaires et est situé entre le feuillet externe (ectoderme) et le feuillet interne (endoderme). Ces trois feuillets se mettent en place pendant la troisième semaine de grossesse. Tous les organes du corps dérivent de ces trois feuillets. Le système génital est issu du mésoderme et plus spécifiquement du mésoderme intermédiaire. En effet, du 19<sup>ème</sup> au 21<sup>ème</sup> jour de grossesse, le mésoderme se développe en trois bandes longitudinales correspondant au mésoblaste para-axial, au mésoblaste intermédiaire et au mésoblaste latéral [10].

A la fin de la 3<sup>ème</sup> semaine et jusqu'à la 4<sup>ème</sup> semaine de grossesse, le mésoderme intermédiaire se segmente en amas cellulaires et forment les néphrotomes qui sont des ébauches des parties sécrétrices de l'appareil urinaire. A ce stade, le mésoderme intermédiaire constitue ainsi le cordon néphrogène. Cette segmentation se fait depuis le niveau de la 2<sup>ème</sup> paire de somites occipitaux jusqu'à la 4<sup>ème</sup> paire de somites lombaires. Ces somites sont le fruit de l'évolution du mésoderme para-axial [11].



Les néphrotomes seront à l'origine ainsi de trois structures précises : le pronéphros situé de la 2<sup>ème</sup> paire occipitale jusqu'à la 5<sup>ème</sup> paire cervicale, le mésonéphros situé de la 6<sup>ème</sup> paire cervicale jusqu'à la 4<sup>ème</sup> paire lombaire et le métanéphros situé dans la partie la plus caudale du cordon au niveau des paires sacrées et coccygiennes [11].

Au niveau du pronéphros, à la 4<sup>ème</sup> semaine de grossesse, les néphrotomes se creusent de petits tubules rudimentaires. Leurs parties latérales se rejoignent pour former le canal pronéphrotique. Le pronéphros régresse au fur et à mesure jusqu'à ce qu'il ne persiste que la partie caudale du canal [12].

En parallèle, chaque néphrotome au niveau du mésonéphros s'allonge pour former un cordon cellulaire qui se creuse en un tubule mésonéphrotique. Ces tubules sont en contact avec des ébauches vasculaires en leurs extrémités axiales. Ces dernières se rejoignent au fur et à mesure, de la 4<sup>ème</sup> à la 5<sup>ème</sup> semaine de grossesse, et constituent avec le reste du canal pronéphrotique, le canal de Wolff encore nommé canal mésonéphrotique [12].

A la 5<sup>ème</sup> semaine de grossesse, le métanéphros est issu d'un amas cellulaire indivisé nommé blastème. L'apparition du métanéphros résulte de la différenciation du blastème après une infiltration de cette structure par des ébauches de canaux excréteurs. Ces derniers sont issus du bourgeon urétéral, une excroissance au niveau du canal de Wolff. Au contact de ces canaux, les cellules du blastème se densifient et forment une coiffe. Des vésicules métanéphrotiques se forment alors suite à la fragmentation et au creusement des extrémités de la coiffe. Ces vésicules donneront par la suite un néphron [12].

### 3.2. Rappels d'éléments de développement de l'appareil génital féminin

Le développement de l'appareil génital débute au stade embryonnaire et ne se termine qu'après la puberté. Il se développe suivant deux stades majeurs que sont le stade indifférencié et le stade différencié. Les deux stades concernent les gonades, les voies génitales et les organes génitaux. Le stade indifférencié existe jusqu'à la fin de la sixième semaine de grossesse. Il est à noter que l'appareil urinaire se développe en parallèle de l'appareil génital à partir d'ébauches en partie communes. Dans cette partie, nous allons nous focaliser sur le développement des voies génitales en particulier [13].

Au stade indifférencié, le développement des voies génitales est identique dans les deux sexes de la 4<sup>ème</sup> à la fin de la 7<sup>ème</sup> semaine de grossesse. Au cours de la 5<sup>ème</sup> semaine de grossesse, les canaux de Wolff, se situant sur le bord antéroexterne du mésonéphros ou corps de Wolff, s'ouvrent à leur partie caudale dans le cloaque. Au cours de la 6<sup>ème</sup> semaine de grossesse, les canaux de Wolff participent à la formation

du sinus urogénital primitif par l'intermédiaire de leur partie distale incorporée au niveau de la paroi du cloaque. Le cloisonnement définitif du cloaque se fait quant à lui à la 7<sup>ème</sup> semaine de grossesse et délimite ainsi deux parties distinctes : le sinus urogénital primitif et le canal ano-rectal. Au niveau du sinus urogénital primitif, l'abouchement des canaux de Wolff conduit à la délimitation de deux parties distinctes ; le canal vésico-urétral et le sinus urogénital définitif [12] [13].

Au cours de la 6<sup>ème</sup> semaine de grossesse, les canaux paramésonephrotiques de Müller se forment grâce à l'invagination longitudinale de la paroi postérieure du coelome et son accolement. A la fin de la 6<sup>ème</sup> semaine, ces canaux croisent les canaux de Wolff à leur extrémité caudale, rejoignent la ligne médiane et débouchent au niveau de la paroi postérieure du sinus urogénital primitif. Au niveau de la paroi du sinus, les canaux de Müller s'accolent et forment une petite saillie connue sous le nom de tubercule müllérien [12] [13].

La différenciation sexuelle commence à la 8<sup>ème</sup> semaine de grossesse. Concernant les voies génitales, les canaux de Wolff (*Fig. 2*) régressent au fur et à mesure et les voies génitales définitives se mettent en place grâce aux canaux de Müller (*Fig. 2*). En effet, le canal de Müller est subdivisé en trois parties : la partie céphalique, la partie moyenne et la partie caudale. La partie céphalique reste ouverte au niveau de la cavité coelomique et donne, au contact de l'ovaire, le pavillon de la trompe de Fallope. La partie moyenne forme la partie restante de la trompe. Et la partie caudale, fusionnée avec la partie caudale du deuxième canal, forme l'utérus et les deux tiers supérieurs du vagin. Du fait de l'accolement des deux canaux de Müller, un septum se crée et se résorbe progressivement jusqu'à sa disparition complète au 3<sup>ème</sup> mois. Le col de l'utérus se forme au cours des 9<sup>èmes</sup> et 10<sup>èmes</sup> semaines de grossesse suite à un développement mésenchymateux. D'autre part, la partie inférieure du vagin est issue de la partie postérieure du sinus urogénital [12] [13].

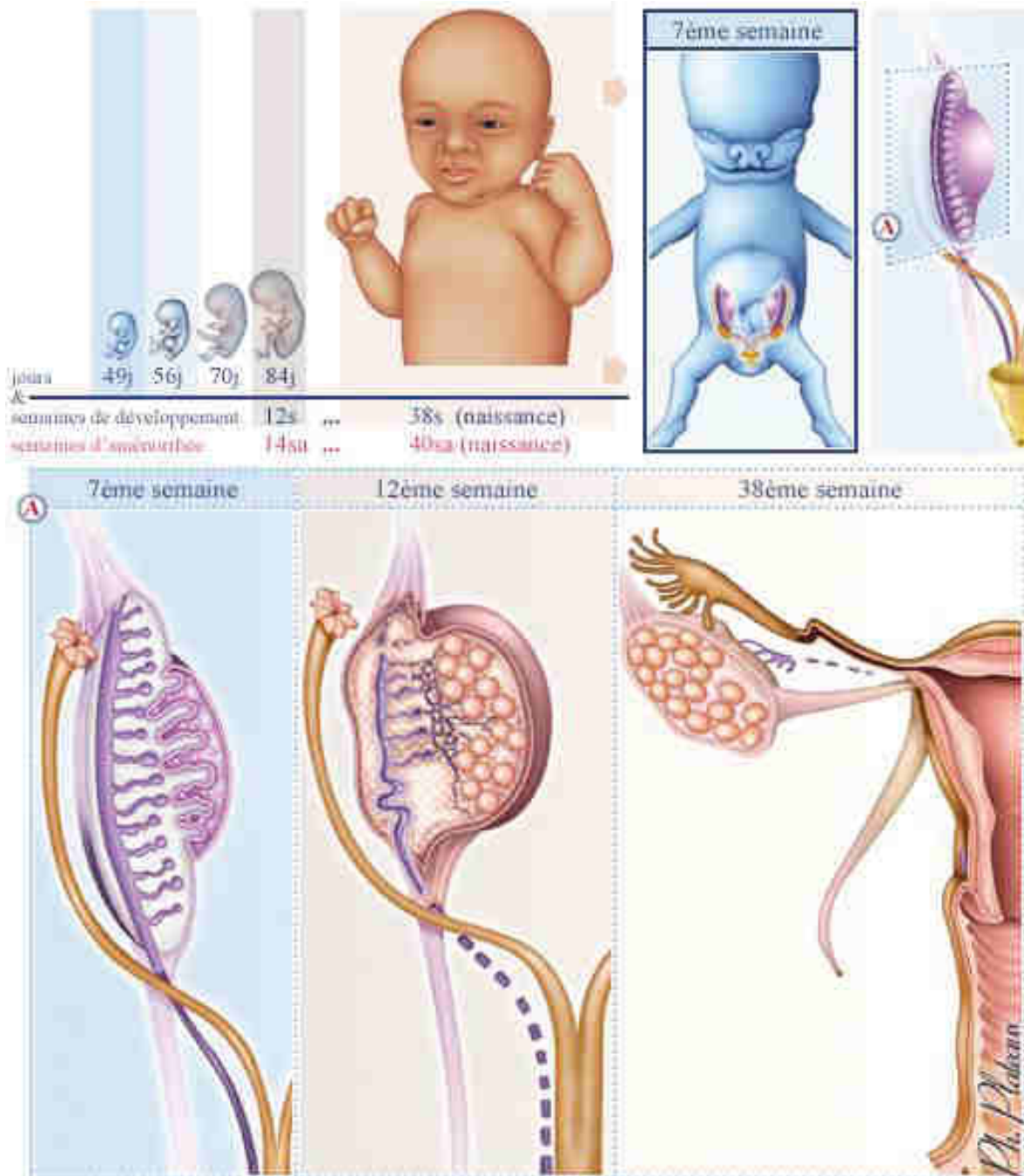


Figure 2 : Une vue générale de la différenciation des voies génitales internes (brun : canaux de Müller, violet : canaux de Wolff).

« OrganCh13C1200 ». <https://embryologie.medecine.parisdescartes.fr/Embryologie/Organ/OrganCours/OrganCh13/OrganCh13C1200.htm> (consulté le 8 juillet 2022).

Différents facteurs interviennent dans la détermination sexuelle de l'appareil génital. Tout d'abord, au moment de la fécondation, le chromosome sexuel X du spermatozoïde fécondant oriente la différenciation sexuelle vers la féminisation. Par la suite, les facteurs hormonaux rentrent en jeu. L'absence du facteur déterminant du testicule (FDT), protéine codée par un gène situé au niveau du chromosome Y, conduit à la différenciation de la gonade en ovaire. L'absence de l'hormone anti-müllérienne (HAM) encore nommée l'hormone de régression müllérienne, sécrétée au niveau du testicule fœtal, entraîne la formation des trompes et du canal utéro-vaginal à partir des canaux de Müller. Pour finir, l'absence de testostérone permet la régression des canaux de Wolff [12].

### 3.3. Etiopathogénie

L'étiologie du syndrome de MRKH n'est pas encore élucidée puisque de nombreux mécanismes moléculaires régissent le développement de l'appareil génital féminin et de ce fait entraînent une hétérogénéité intrinsèque, difficilement exploitable. Cependant, la littérature rapporte la présence de cas familiaux et sporadiques [14]. Ce syndrome possède, de ce fait, une possible origine multifactorielle avec des anomalies monogéniques, polygéniques, des facteurs environnementaux ou encore des altérations épigénétiques qui sont identifiés [6].

Quelques cas familiaux de MRKH sont décrits mettant en évidence une possible transmission héréditaire. Cette dernière est soulignée au sein de deux études : celle d'Herlin *et al.* analysant la récurrence familiale du syndrome au niveau de 67 arbres généalogiques et celle de Shokeir révélant la présence de nombreux cas de MRKH au sein de 10 familles dont 8 cas présentaient une atteinte paternelle. Ces études indiquent une transmission autosomale dominante du syndrome par le biais du père sain avec une expression limitée aux femmes et une pénétrance incomplète (Fig. 3). Cette transmission reste encore sous-exploitée du fait d'un manque de données exhaustives en lien avec les analyses généalogiques et le criblage fraternel des patientes atteintes du syndrome de MRKH [14].

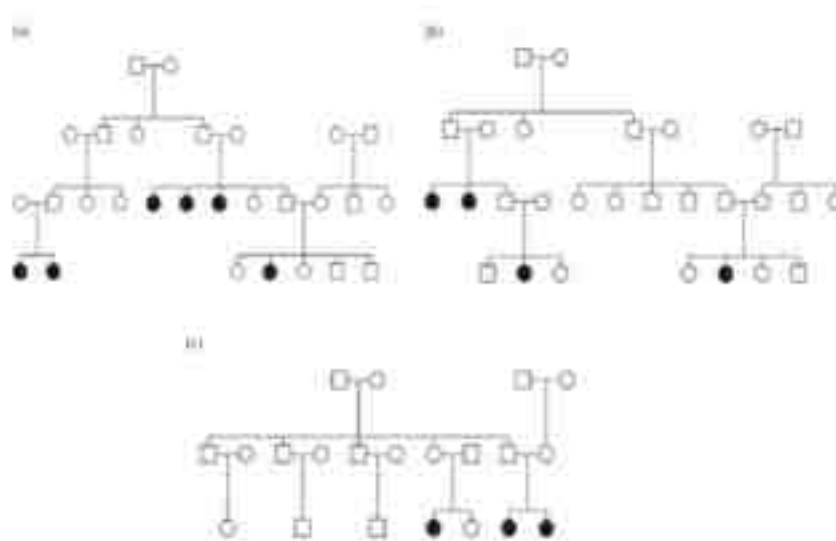


Figure 3 : Les arbres généalogiques de trois familles présentant le syndrome de MRKH et montrant une transmission autosomale dominante.

L. Fontana, B. Gentilin, L. Fedele, C. Gervasini, et M. Miozzo, « Genetics of Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH) syndrome », *Clin. Genet.*, vol. 91, n° 2, p. 233-246, févr. 2017, doi: 10.1111/cge.12883.

Le syndrome de MRKH résulte d'une anomalie de développement de l'appareil génital à la 5<sup>ème</sup> et 6<sup>ème</sup> semaines de grossesse. Sa survenue reste principalement sporadique avec des pistes génétiques potentielles détectées majoritairement dans cette sphère grâce à la puce d'hybridation génomique comparative ou bien grâce à la stratégie « gènes candidats ». Il existe certaines limites quant à la détection de la fréquence des anomalies génétiques *de novo* du fait d'un manque d'intégration des

parents et des proches dans les études moléculaires et aussi quant à l'identification des mutations puisque les patientes présentent une variabilité phénotypique très prononcée [14].

Des réarrangements génomiques sont détectés dans des cas sporadiques et/ou familiaux de MRKH pouvant potentiellement être à l'origine de ce syndrome. Ils représentent approximativement 10 % des cas de MRKH. Les remaniements touchent plusieurs chromosomes. Cependant, certains remaniements sont notables au niveau des régions chromosomiques suivantes : 1q21.1, 16p11.2, 17q12, 22q11.21 et Xp22, avec une variabilité du nombre de copies d'un gène créant un polymorphisme génétique au sein des individus. Les régions 16p11.2 et 17q12 sont les plus prometteuses [6] [14].

Le locus 17q12 renferme deux gènes candidats : LHX1 et HNF1B. Le gène LHX1 (LIM homeobox 1), facteur de transcription appartenant à la famille des homéodomaines LIM, joue un rôle essentiel dans la formation des canaux de Müller. Une mutation Knock-out de ce gène chez des souris femelles conduit à l'apparition d'un phénotype MRKH-like avec une aplasie de l'utérus, des trompes de Fallope et de la partie supérieure du vagin. Le gène HNF1B (hepatocyte nuclear factor 1B) ou encore gène TCF2 (transcription factor 2), facteur de transcription appartenant à la famille des homéodomaines POU, est exprimé fortement durant le stade embryonnaire au niveau des canaux de Müller et de Wolff et régule de manière positive l'expression génique d'autres gènes notamment les gènes LHX1 et Wnt9b (Wnt family member 9B). Une haploinsuffisance de HNF1B conduit à des anomalies de développement de l'utérus. Des réarrangements génomiques sont identifiés chez des patientes atteintes du syndrome de MRKH accompagné de malformations rénales notamment de reins kystiques [6] [14] [15] [16].

Au niveau du locus 16p11.2, un facteur de transcription TBX6 (T-Box transcription factor 6) est présent et est probablement impliqué dans le syndrome de MRKH malgré les cas peu nombreux. Ce gène intervient dans le développement du mésoderme au stade embryonnaire. Des délétions récurrentes ainsi que des mutations faux-sens et un phénomène d'épissage sont rapportés chez des patientes atteintes du syndrome. De plus, chez les patientes atteintes de MRKH, deux polymorphismes sont soulignés au niveau d'un nucléotide avec une altération du domaine de liaison du gène TBX6. Chez des souris Knock-out pour le gène TBX6, une anomalie de développement de l'appareil génital ainsi que des anomalies vertébrales (malformations du squelette axial et de la fusion des segments adjacents) et rénales (présence d'un seul rein) sont remarquées soulignant ainsi une implication probable de ce gène dans l'apparition du syndrome de MRKH [6] [14] [17].

Un autre gène candidat est identifié au sein de la région chromosomique Xp22. Le gène SHOX (Short stature homeobox containing gene), gène contenant un homéodomaine, code pour deux acides ribonucléiques messagers (ARNm) que sont SHOXA et SHOXB. Ce gène permet le développement

osseux puisqu'il est exprimé au niveau des chondrocytes du cartilage de croissance du fœtus et des enfants. Par ailleurs, SHOXB est exprimé au niveau du tissu rénal fœtal lié étroitement au développement de l'appareil uro-génital. Des mutations perte de fonction au niveau de ce gène sont connues pour être à l'origine de nombreuses anomalies du développement ainsi que d'anomalies squelettiques. Néanmoins, une duplication hétérozygote englobant les exons 4, 5 et 6 au niveau de ce gène entraînent l'apparition du syndrome. Chez les patientes atteintes du syndrome de MRKH type I, chez qui une duplication du gène SHOX est retrouvée, aucune anomalie du squelette n'a été soulignée émettant ainsi l'hypothèse qu'une duplication gain de fonction est probable. Les duplications sont, par ailleurs, rares et aucune relation de cause à effet n'est vraiment établie. Il reste, cependant, un candidat intéressant puisqu'il est détecté chez des patientes proches et non-proches [14] [18].

Parmi d'autres gènes candidats qui seraient potentiellement imputés, nous retrouvons les gènes HOX (Homeobox genes) possédant comme les autres gènes des homéodomains. Certains membres de la famille des HOXA (Homeobox A cluster) sont impliqués dans le développement de l'appareil génital féminin et sont exprimés sur différents niveaux. En effet, le gène Hoxa9 est exprimé au niveau des trompes de Fallope, le gène Hoxa10 au niveau de l'utérus, le gène Hoxa11 au niveau du col de l'utérus et de l'utérus et le gène Hoxa13 au niveau de la partie supérieure du vagin. Chez certaines souris femelles présentant des mutations Knock-out de ces gènes, des anomalies au niveau de l'appareil urogénital étaient apparentées. Cependant, aucune mutation entraînant l'apparition du syndrome n'est mise en évidence chez des patientes [14].

Les gènes de la famille WNT sont d'autres gènes candidats puisque les gènes de cette famille présentent un rôle dans le processus de développement cellulaire notamment les processus de prolifération et de différenciation [14] [19]. Tout d'abord, le gène Wnt4 (Wnt family member 4) joue un rôle dans la détermination sexuelle ainsi que dans l'invagination et l'élongation de l'épithélium cœlomique des canaux de Müller au stade embryonnaire et un rôle crucial dans la néphrogenèse [14] [15] [20]. Chez des souris homozygotes mutées, l'inactivation du gène Wnt4 conduit à l'absence de la formation des canaux de Müller. Il a été décrit chez une patiente, l'absence des structures dérivées des canaux de Müller avec une aplasie rénale et des signes cliniques d'excès d'androgènes suite à la perte de fonction de ce gène [20]. Des mutations au niveau de ce gène entraînent la non-régulation de la production de testostérone au niveau des ovaires ce qui entraîne des anomalies du développement de l'utérus et d'une hyperandrogénie. Ces mutations sont identifiées chez un nombre réduit de patientes atteintes de MRKH en parallèle à une hyperandrogénie. Il existe aussi des mutations qui sont observées chez des patientes atteintes seulement du syndrome de MRKH, cependant, il reste encore des cas de MRKH où des analyses moléculaires approfondies n'ont pas encore été établies [14] [15]. Le gène Wnt4 est ainsi responsable de la survenue d'une nouvelle entité indépendante du syndrome de MRKH avec la présence d'une



hyperandrogénie, d'une absence des structures dérivées des canaux de Müller et la présence ou non d'une dysplasie rénale. Il en résulte un nouveau syndrome « le syndrome WNT4 » [20].

Puis, le gène *Wnt9b* est exprimé, quant à lui, au niveau des canaux de Wolff et permet une élongation caudale des canaux de Müller. Il a été démontré que chez des souris ayant une réduction de l'expression du gène *Wnt9b*, un phénotype MRKH-like se développe. En 2014, deux mutations du gène *Wnt9B* associées au syndrome de MRKH sont soulignées dans une étude sur la population chinoise néanmoins, aucune différence significative de la fréquence de ces mutations n'est observée chez les cas contrôles et les cas avérés de MRKH. Des mutations non-sens ainsi que des mutations faux-sens sont retrouvées chez les patientes ayant un syndrome MRKH de type I. Selon une étude concernant 542 patients, aucune mutation au niveau du gène *Wnt9b* n'est mise en évidence chez les femmes présentant une anomalie de développement müllérienne [14] [15].

Une étude récente révèle l'implication des mutations concomitantes au niveau des gènes *LHX1*, *TBX6* et *Wnt9b* dans la survenue du syndrome de MRKH [14].

Enfin, des mutations au niveau du gène *Wnt7* (*Wnt family member 7*) entraînent des anomalies de l'appareil urogénital ainsi que des anomalies du développement des membres. Chez les patientes atteintes de MRKH, une seule mutation a été identifiée. Une autre étude souligne qu'aucune mutation de *Wnt7* n'est retrouvée chez 40 patientes atteintes d'anomalies müllériennes [14] [15]. Au niveau de la voie de signalisation WNT, il a été démontré, chez des embryons de souris, que l'activation constitutive de l'effecteur beta-caténine, au niveau des canaux de Müller, empêche la formation des trompes de Fallope conduisant à une hypoplasie endométriale et myométriale [15].

Selon une autre étude, l'HAM est possiblement impliquée. En effet, cette hormone fait partie des cytokines de la famille des TGF-beta (*Transforming Growth Factor beta*) et des mutations activatrices de cette hormone ainsi que de son récepteur de type 2 peuvent conduire à la régression des canaux de Müller et donc l'apparition du syndrome de MRKH [15]. Pour l'instant, cette hypothèse n'est pas appuyée par des études le prouvant [6].

Par ailleurs, la présence d'une discordance phénotypique du syndrome de MRKH chez des jumelles monozygotes permet de suggérer la mise en avant d'autres mécanismes à l'origine de ce syndrome. En effet, des altérations épigénétiques, un mosaïcisme, des mutations au niveau de l'ADN mitochondrial, une inactivation discordante du chromosome X, ou encore une suppression génétique peuvent être imputés [14] [21]. Concernant les modifications épigénétiques, elles agissent sur les tissus adultes résiduels dérivés des canaux de Müller. Une étude confirme que des méthylations au niveau des

récepteurs des œstrogènes ou bien au niveau des gènes HOXA conduisent à des anomalies du développement de l'appareil génital féminin. Aussi, un mosaïcisme tissu-spécifique est identifié chez des jumelles monozygotes. En effet, des réarrangements de régions chromosomiques sont identifiés avec l'implication des gènes MMP14 (Matrix metalloproteinase-14) et LRP10 (LDL receptor related protein) dans la survenue du syndrome de MRKH. L'hypothèse d'une étiologie médicamenteuse est aussi émise avec l'exposition au thalidomide durant la grossesse. En effet, il a été démontré grâce à des études sur les animaux que le thalidomide entraîne des anomalies au niveau d'organes issus du mésoderme notamment des anomalies de l'appareil utérovaginal. En outre, une patiente, de sexe féminin et âgée de 14 ans, démontre une aplasie de l'utérus et du vagin. Les trompes de Fallope et les ovaires sont, par ailleurs, normaux. Ces anomalies liées au thalidomide dépendent de la dose et de la fenêtre de temps dans laquelle la prise s'effectue chez la femme enceinte [14] [22].

Avec l'identification de tous ces gènes candidats, des doutes restent présents concernant l'implication des différences ethniques dans l'étiologie du syndrome [15].

La découverte de la technologie de séquençage à haut débit ou séquençage nouvelle génération (SNG), pendant cette dernière décennie, a permis d'identifier des altérations génomiques plus avancées. Malgré cela, il est nécessaire d'effectuer des études sur de grandes populations et de récupérer l'historique et les examens détaillés familiaux des patientes afin de détecter des anomalies génétiques récurrentes. Le gène GREB1L (Growth regulation by estrogen in breast cancer-like) est un gène régulé par les androgènes et est un co-activateur du gène-récepteur de l'acide rétinoïque (RAR), établi comme morphogène dans le développement de l'appareil urogénital. Il est identifié grâce à ces SNG. La voie de signalisation associée au RAR est impliquée dans la différenciation cellulaire de l'épithélium müllérien et dans la délimitation utérus-vagin. Ainsi, GREB1L joue un rôle majeur dans le développement de l'appareil génital féminin. Il est impliqué dans la survenue du syndrome de MRKH type II associé à des anomalies de l'appareil urinaire (agénésie rénale) et de l'appareil auriculaire (malformations de l'oreille interne, anomalies vestibulo-cochléaire et surdité). En effet, plusieurs mutations sont retrouvées chez des patientes et leurs proches présentant le syndrome de type II. La transmission autosomale dominante avec pénétrance incomplète des mutations du gène GREB1L est à l'origine de toutes ces anomalies. Cependant, les recherches restent insuffisantes et n'arrivent pas à associer les mutations avec le phénotype du fait de la présence d'autres mécanismes comme les variations épigénétiques ou encore une dérégulation des gènes régulateurs. En plus, il est à noter que la co-activation du RAR se fait selon le niveau d'expression du gène GREB1L, un niveau d'expression non dosé durant les études [6] [21].



Pour conclure, plusieurs facteurs interviennent dans la survenue du syndrome de MRKH. Néanmoins, l'ampleur du syndrome ainsi que la présence de plusieurs anomalies dépendent du type et du moment auxquels survient la mutation génétique au sein de la fenêtre de développement embryonnaire [21].

Tableau 1 : Tableau résumant les gènes candidats impliqués dans la survenue du syndrome de MRKH [6] [14] [15] [16] [17] [18] [19] [20] [21] [22].

Gènes candidats	Fonction	Mutations décrites	Anomalies liées
<b>LHX1 (17q12)</b>	Formation des canaux de Müller	Mutation Knock-out chez des souris femelles	Phénotype MRKH-like
<b>HNF1B (17q12)</b>	Expression au niveau des canaux de Müller et de Wolff + Régulation positive des gènes LHX1 et Wnt9b	Haploinsuffisance et réarrangements génomiques	Syndrome de MRKH + malformations rénales (reins kystiques)
<b>TBX6 (16p11.2)</b>	Développement du mésoderme	Délétions, mutations faux-sens, épissage et polymorphisme chez des patientes MRKH + Mutation knock-out chez des souris femelles	Anomalies génitales, vertébrales (malformation du squelette axial + fusion des segments adjacents) et rénales (rein unilatéral)
<b>SHOX (Xp22)</b>	Développement osseux (expression au niveau des chondrocytes du cartilage de croissance) + expression au niveau du tissu rénal fœtal (SHOXB)	Duplication hétérozygote gain de fonction (rare) chez les patientes MRKH	MRKH type I sans anomalies du squelette (relation de cause à effet non vraiment établie)
<b>HOX</b>	Expression sur plusieurs niveaux de l'appareil génital féminin (Hoxa10-11 : utérus, Hoxa13 : partie supérieure du vagin)	Mutation knock-out chez des souris femelles. Aucune mutation n'est décrite chez des patientes	Anomalies de l'appareil urogénital
<b>Gènes de la famille WNT</b>	Rôle dans le processus de développement cellulaire notamment les processus de prolifération et de différenciation	Mutations des gènes Wnt4 (rôle dans la formation des canaux de Müller et néphrogenèse) + Wnt9b (expression au niveau des canaux de Wolff + élongation des canaux de Müller) et Wnt7	Anomalies du développement de l'appareil génital, hyperandrogénie +/- dysplasie rénale. Phénotype MRKH-like (mais études insuffisantes)
<b>GREB1L</b>	Co-activateur du gène récepteur de l'acide rétinoïque (morphogène du développement de l'appareil urogénital)	Mutations chez des patientes mais études insuffisantes	MRKH type II + anomalies de l'appareil urinaire (agénésie rénale) + anomalies de l'appareil auriculaire (malformation de l'oreille interne, anomalies vestibulo-cochléaire et surdité)

#### 4. Les classifications des malformations génitales féminines

Au cours des années, plusieurs classifications des malformations génitales féminines sont proposées afin de prévenir les interventions chirurgicales inadéquates, de mieux les catégoriser, de les diagnostiquer et de les traiter. Nous allons nous intéresser à quelques-unes d'entre elles [23] [24].

Au milieu du 19<sup>ème</sup> siècle, une première classification est mise en place basée sur l'embryologie et le développement des canaux de Müller. D'autres classifications sont par la suite proposées au début du 20<sup>ème</sup> siècle. Toutefois, toutes ses classifications ne diffèrent pas dans leurs critères et se basent sur le développement embryologique à savoir les anomalies de développement des canaux de Müller. Après 1950, les classifications se basent sur plusieurs autres éléments : sur la formation, fusion et développement des canaux de Müller, sur les origines embryologiques des différents éléments, sur la description des malformations urinaires concomitantes, sur la reproduction, sur les niveaux anatomiques et morphologiques des anomalies ou encore sur les anomalies plus spécifiques de certaines régions. Ces classifications restent insuffisantes pour décrire, détecter et traiter toutes les malformations urogénitales comme elles sont exclusivement centrées sur le développement des canaux de Müller [23].

Après ces classifications, en 1981, est survenue la classification de Jones qui est la plus répandue, la plus utilisée et la plus basique. Elle divise les anomalies müllériennes en agénésie, anomalies de fusion verticale et anomalies de fusion latérale. Une autre classification est proposée par la suite par Buttram, Gibbons et Reiter qui regroupe les anomalies müllériennes selon la clinique, les traitements et le pronostic de la survenue d'une grossesse. Cette classification sera recommandée par la société américaine de la médecine de la reproduction (SAMR) auparavant société américaine de fertilité (SAF). Cette dernière propose, en 1988, de créer 7 groupes distincts, en se basant sur le développement müllérien et le lien avec la fertilité. Elle crée ainsi une classification se basant exclusivement sur l'anatomie utérine (*Tableau 2*). Elle se démarque des autres classifications par le fait qu'elle est simple d'utilisation et pratique. Elle sera utilisée pendant deux décennies puisque la majorité des malformations génitales sont des malformations utérines et que ce système révèle une bonne corrélation entre le pronostic d'une grossesse et le degré des malformations utérines. Toutefois, cette classification présente ses limites. En effet, elle est très simple et n'inclut pas les cas complexes, ni les malformations de l'appareil rénal et ni les autres malformations urogénitales. Ainsi, elle constitue plutôt une liste descriptive de changements au sein de l'utérus et non une classification dans tous le sens du terme. Elle reste quand même efficace dans l'identification d'une anomalie müllérienne. D'autres classifications sont mises en avant, mais restent incomplètes [23].

Il existe une aussi une classification présentée en 1992 et révisée en 2004 par Acien *et al.* qui se base sur le développement de l’embryon et la clinique et permet d’identifier correctement les anomalies et de proposer en conséquence des stratégies thérapeutiques adaptées. Cependant, elle est difficile d’utilisation et son usage en pratique ne permet pas d’assigner certaines classes d’anomalies [23] [25].

En 2005, une classification basée sur l’anatomie et la morphologie est établie : la classification VCUAM pour vagin, col de l’utérus, utérus, annexe et malformations associées. Cette dernière est bien exhaustive et permet de décrire de façon détaillée les anomalies des voies génitales, mais est complexe puisqu’il faut utiliser un tableau afin de l’interpréter. Elle ne met pas en évidence l’origine et les mécanismes des malformations. Elle est considérée comme une nomenclature pour les cas d’anomalies déjà diagnostiquées et le clinicien peut passer ainsi à côté d’autres malformations associées à l’état du patient [23].

D’autres classifications existent et incluent, en plus des anomalies utérines, des cas de malformations complexes. Elles se valent toutes et ne présentent pas de différences ou d’avantages. Nous pouvons citer la classification de l’atlas de Netter, celle de Stoekel ou encore de Musset. La classification de Musset regroupe de plus les malformations rénales (*Tableau 2*) [23].

Tableau 2 : Comparaison des classifications de Musset et de la SAF et la position du syndrome de MRKH dans ces deux classifications.

« Les malformations utérines : diagnostic, pronostic et prise en charge en 2008 », *Revue Medicale Suisse*. <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2008/revue-medicale-suisse-176/les-malformations-uterines-diagnostic-pronostic-et-prise-en-charge-en-2008> (consulté le 15 juillet 2022).

Mécanisme embryologique	Classification de Musset (1984)	Classification de l'AFS (American Fertility Society) (1988)
Aplasies des canaux de Müller	Aplasia müllérienne bilatérale • Syndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser	<b>Type I</b> Hypoplasie agénésique
	Aplasia müllérienne unilatérale • Uterus unicornis • Uterus pseudo-unicornis	<b>Type II</b> Uterus unicornis
Troubles de la fusion des canaux de Müller	Uterus didelphis (bicornis bicervical)	<b>Type III</b> Uterus didelphis
	Uterus bicornis • Uncervical total • Uncervical cornuot • Uncervical fundique	<b>Type IV</b> Uterus bicornis
Troubles de résorption des canaux de Müller	Uterus cloisonné • Total • Subtotal • Cornuot • Fundique	<b>Type V</b> Uterus cloisonné • Type Va Partiel • Type Vb Total
	Uterus à fond arqué	<b>Type VI</b> Uterus à fond arqué
	Hypoplasie utérine	<b>Type VII</b> Uterus DES (Diethylstilbœstrol)

En 2013, la société européenne de reproduction humaine et d'embryologie (ESHRE) ainsi que la société européenne d'endoscopie gynécologique (ESGE) se sont unis pour former un groupe de travail commun nommé CONUTA, pour anomalies congénitales utérines. L'objectif était de développer une classification améliorée et réactualisée au vu de toutes les nouvelles recherches (*Fig. 4*). Le système de classification ESHRE/ESGE est basée sur la clinique et l'anatomie de l'appareil génital féminin. Ce système permet de présenter une classification sous forme de trois groupes avec U pour le groupe utérus, C pour le groupe du col de l'utérus et V pour le groupe vaginal. Chaque groupe est alors divisé en sous-groupes pour mieux cerner la malformation. Le développement de cette classification est entrepris en prenant en compte les avantages et désavantages trouvés dans d'autres classifications. En plus, plus de 90 professionnels de santé sont intervenus dans la création de ce système [24].

En France, parmi toutes ces classifications, la classification de Musset reste la plus utilisée. Dans la littérature, celle de la SAMR est la plus répandue. Avec les classifications d'Acien, de VCUAM et d'ESHRE/ESGE, elles forment les classifications officielles [24] [26]. Selon la classification d'ESHRE/ESGE, le syndrome de MRKH se situe au stade le plus sévère de malformation utérine à savoir la classe 5 [14].

ESHRE/ESGE classification Female genital tract anomalies		Cervical/vaginal anomaly	
Uterine anomaly		Co-existent class	
Main class	Sub-class		
<b>U0</b>	Normal uterus	<b>C0</b>	Normal cervix
<b>U1</b>	Dysmorphic uterus a. T-shaped b. Infantile c. Others	<b>C1</b>	Septate cervix
<b>U2</b>	Septate uterus a. Partial b. Complete	<b>C2</b>	Double "normal" cervix
<b>U3</b>	Bicorporeal uterus a. Partial b. Complete c. Bicorporeal septate	<b>C3</b>	Unilateral cervical os/ostium
<b>U4</b>	Hemi-uterus a. With rudimentary cavity (communicating or not horn) b. Without rudimentary cavity (horn without cavity/no horn)	<b>C4</b>	Cervical os/ostium
<b>U5</b>	Aplastic a. With rudimentary cavity (bi- or unilateral horn) b. Without rudimentary cavity (bi- or unilateral uterine remnants/aplasia)	<b>V0</b>	Normal vagina
<b>U6</b>	Unclassified malformations	<b>V1</b>	Longitudinal non-obstructing vaginal septum
<b>U</b>		<b>V2</b>	Longitudinal obstructing vaginal septum
		<b>V3</b>	Transverse vaginal septum and/or imperforate hymen
		<b>V4</b>	Vaginal atresia
		<b>U</b>	<b>C</b> <b>V</b>

Associated anomalies of non-Müllerian origin:
Drawing of the anomaly

Figure 4 : La classification d'ESHRE/ESGE.

G. F. Grimbizis et al., « The ESHRE/ESGE consensus on the classification of female genital tract congenital anomalies », *Hum. Reprod. Oxf. Engl.*, vol. 28, n° 8, p. 2032-2044, août 2013, doi: 10.1093/humrep/det098.

## 5. Les sous-types du syndrome de MRKH

Le syndrome de MRKH, encore connu sous le nom d'absence congénitale de l'utérus et du vagin ou encore d'aplasie müllérienne, est classé sous deux catégories. Nous retrouvons le syndrome de MRKH de type I ou plus particulièrement syndrome de MRKH isolé et le syndrome de MRKH de type II. Ce dernier est encore référé sous l'acronyme MURCS pour aplasie des canaux de Müller, dysplasie rénale et dysplasie des vertèbres cervicales en cas d'atteinte conjointe de toutes ces sphères. Le terme syndrome génital-rénal-auriculaire (GRES) est aussi utilisé en cas d'une atteinte supplémentaire de la fonction auriculaire [20].

### 5.1. Le syndrome de MRKH de type I

La forme classique du syndrome de MRKH est celle de type I avec une atteinte des parties caudales des canaux de Müller. Elle se caractérise par une aplasie de la partie supérieure du vagin, une absence de l'utérus ainsi qu'une absence ou non des trompes de Fallope. Elle peut aussi se traduire par des cornes utérines rudimentaires sans endomètre fonctionnel ainsi que des trompes de Fallope résiduelles ou malformées. Les ovaires et par extension l'ovulation sont, quant à eux, intacts puisqu'ils ne dérivent pas des canaux de Müller. Le syndrome peut se traduire aussi par la présence au niveau des cornes d'un tissu endométrial fonctionnel [27] [28].

De manière générale, les anomalies müllériennes peuvent être associées à d'autres syndromes. En effet, une étude rapporte la présence d'anomalies müllériennes chez 3,2 % de patientes atteintes du syndrome des ovaires polykystiques (SOPK ou syndrome de Stein-Leventhal) parmi 254 patientes ayant le SOPK. Selon une autre étude, la prévalence des anomalies müllériennes chez des patientes atteintes du SOPK ne diffère pas de la population générale. Au contraire, il a été démontré que la prévalence du SOPK, dans certains groupes de patientes présentant ou non des anomalies müllériennes, est liée à certaines anomalies des canaux de Müller. Dans une autre étude, la prévalence du SOPK chez les patientes atteintes d'anomalies müllériennes est relativement importante néanmoins cette étude ne reflète pas les résultats de la population générale et il est difficile d'établir des études épidémiologiques parce que les anomalies sont rares. En outre, il existe un lien entre les anomalies müllériennes et les irrégularités menstruelles [29].

Le syndrome de MRKH peut aussi être accompagné d'autres malformations congénitales ou de tumeurs. En effet, une hypoplasie bilatérale du fémur proximal, des troubles de l'ouïe, des anomalies au niveau des doigts avec une syndactylie ou aussi une polydactylie, peuvent se présenter. D'autres syndromes peuvent aussi accompagner le syndrome de MRKH, nous pouvons citer : la malformation de Dandy-Walker se caractérisant par une hydrocéphalie, des paralysies nerveuses crâniennes ou encore un nystagmus, le syndrome de Meckel-Gruber, anomalie congénitale se traduisant par une malformation cérébrale et la présence de gros reins polykystiques, ou encore le syndrome de Bardet-Biedl qui touche les cils de l'organisme avec une atteinte multiviscérale [28] [30] [31] [32]. Des tératomes, un adénomyose ou encore un adénocarcinome de l'ovaire peuvent coexister avec le syndrome de MRKH [28]. Par ailleurs, une aplasie des structures dérivées des canaux de Müller suggérant un syndrome de MRKH est décrite dans des cas de dysgénésie ou d'agénésie gonadique chez des patients présentant un caryotype XY ou X0 et ayant un phénotype féminin. Ces pathologies ovariennes ne font pas partie du syndrome de MRKH puisqu'aucune étude n'est réalisée pour montrer ce lien présumé entre ces pathologies et le syndrome de MRKH [20].

D'autre part, ce syndrome est rarement associé à une hyperandrogénie [14].

## 5.2. Le syndrome de MRKH de type II

Le syndrome de MRKH de type II est une forme atypique où une ou plusieurs sphères de l'organisme sont atteintes. En effet, en plus de l'aplasie müllérienne incomplète, l'appareil urinaire, le squelette notamment les vertèbres, la sphère auriculaire ou encore dans de rares cas l'appareil cardiaque peuvent être touchés. Une association de toutes ces anomalies, à l'exception de l'atteinte auriculaire, forme l'association MURCS. Le syndrome de MRKH de type II est plus fréquent que celui de type I [20]. En effet, le syndrome de type I représente aux alentours de 44 % des cas de syndrome de MRKH alors que le syndrome de type II représente 56 % des cas de syndrome de MRKH. La forme la plus sévère du syndrome de MRKH de type II ou l'association MURCS représente, quant à elle, 16 % des cas du syndrome de type II [14].

### 5.2.1. Les malformations rénales

Les malformations rénales comptent approximativement pour 40 % des cas de MRKH. Nous retrouvons, en majorité, les agénésies unilatérales avec 23 à 28 % puis l'ectopie d'un ou des deux reins avec 17 % et enfin l'hypoplasie rénale avec 4 %. Les malformations peuvent se présenter aussi sous la forme d'hydronéphrose ou de reins fusionnés sous forme de fer à cheval [20].

Nous pouvons aussi citer des anomalies des canaux collecteurs, des dysfonctionnements au niveau des reins ou encore une malrotation rénale au stade du développement embryologique. La présence d'anomalies rénales entraînent un dysfonctionnement qui peut se manifester dans certains cas par une pyélonéphrite [33].

Dans certains cas, le syndrome de MRKH peut accompagner une dysplasie rénale héréditaire (DRH). En effet, une agénésie rénale bilatérale est retrouvée chez un embryon avorté ayant un syndrome de MRKH. Cette atteinte rénale héréditaire est étudiée chez un fœtus ne présentant pas d'anomalies au niveau du caryotype (46, XX) cependant, l'aînée de la famille est atteinte d'une agénésie rénale unilatérale isolée ainsi que la cousine du père qui présente une anomalie utérine. Ainsi, soit la DRH constitue l'anomalie majeure avec une anomalie müllérienne retrouvée sur le plan secondaire soit elle est secondaire à un syndrome de MRKH. A l'encontre du syndrome de MRKH, cette atteinte rénale est transmise strictement de manière autosomale dominante. De ce fait, une évaluation de la fonction rénale est nécessaire et requise chez les sujets ayant un syndrome de MRKH [20].



### 5.2.2. Les malformations squelettiques

Selon une étude, l'incidence des malformations squelettiques compte pour 12 % des cas de MRKH. Les atteintes concernent majoritairement la colonne vertébrale avec 30 à 40 % des atteintes [20] [33]. Dans le cadre d'une association MURCS, les atteintes squelettiques regroupent la scoliose qui représente 20 % des atteintes, les anomalies des vertèbres isolées avec des vertèbres asymétriques, fusionnées, surnuméraires ou aussi rudimentaires. Nous retrouvons aussi la présence du syndrome de Klippel-Feil avec une fréquence très réduite. Il se traduit par un défaut de segmentation des somites cervicaux entraînant une fusion des segments cervicaux, d'une restriction des mouvements du cou qui est par ailleurs non développé et court ainsi qu'une ligne capillaire basse. A cela, peut se rajouter ou non, la difformité de Sprengel, une rare malformation thoracique, ou encore une anomalie de la fermeture du tube neural [20] [34] [35].

L'incidence des atteintes squelettiques non-vertébrales compte, quant à elle, pour 16 % [14]. Ils peuvent toucher le visage, les extrémités des membres supérieurs et inférieurs ainsi qu'une atteinte des côtes, mais sont considérées comme moins fréquentes. Nous retrouvons notamment un syndrome TAR (thrombocytopénie avec absence de radius), une brachymésophalangie, une ectrodactylie ou aplasie digitale, une duplication du pouce, une absence du radius, une déficience bilatérale longitudinale du tibia, une dysplasie atrio-digitale (Holt-Oram syndrome like) ou encore une asymétrie au niveau du visage [14] [20] [33].

Il est démontré qu'un lien existe entre les malformations de l'appareil urogénital et les malformations squelettiques soulignant une anomalie commune au stade embryonnaire [33].

### 5.2.3. Les malformations otologiques

La perte auditive touche à elle seule 10 à 25 % des patientes atteintes par l'association MURCS. Cette perte peut provenir d'une ankylose de l'étrier conduisant à une surdité de transmission au niveau de l'oreille moyenne ou d'une surdité de perception de sévérité variable au niveau de l'oreille interne. La perte auditive peut être liée aussi à une anomalie du conduit auditif externe [20].

### 5.2.4. Les malformations cardiaques

Les malformations cardiaques sont les moins fréquentes parmi les atteintes associées au syndrome de MRKH. Ces malformations sont sévères, létales et requièrent une chirurgie. Nous pouvons citer le syndrome de Holt-Oram ou encore le syndrome vélo-cardio-facial qui est une anomalie chromosomique



congénitale au niveau du chromosome 22 se traduisant par des anomalies cardiaques, palatines et faciales [20] [36].

La fenêtre aorto-pulmonaire, la communication interauriculaire, une sténose pulmonaire valvulaire ou encore la tétralogie de Fallot, une malformation congénitale caractérisée essentiellement par une communication interventriculaire, peuvent se voir dans le syndrome de MRKH de type II [20] [37].

Cependant, il n'est pas encore clair si les malformations sont plus spécifiques ou plus fréquentes au sein d'autres malformations congénitales qu'au sein du syndrome de MRKH puisqu'aucune étude ne semble avoir été menée pour l'instant [33].

#### 5.2.5. Les autres malformations

Les autres malformations regroupent les malformations des mains avec par exemple la survenue de syndactylie ou d'absence d'un des doigts, une malformation thoracique, des anomalies au niveau des omoplates et du bassin, une dysplasie au niveau des hanches, ou aussi les hernies inguinales et fémorales qui sont cependant moins fréquentes dans le syndrome de MRKH que dans le STF sachant que le syndrome de MRKH est plus fréquent que le STF [14] [33].

D'autres malformations rares sont rapportées dans la littérature avec la présence d'une fente labio-palatine, d'un situs inversus ou encore de malrotation intestinale [33].

## 6. Les symptômes

Le syndrome de MRKH est silencieux et passe souvent inaperçu jusqu'au stade de la puberté. En effet, le premier signe convergeant vers une anomalie utérine est l'aménorrhée primaire. Le syndrome est reporté chez 16 % des patientes présentant ce symptôme. Ainsi, il constitue la deuxième cause après l'insuffisance ovarienne (40 %) d'une absence totale de menstruations. Des douleurs pelviennes cycliques peuvent être mises en évidence et proviennent de la présence et de l'accumulation de sang au sein du tissu endométrial fonctionnel situé au niveau du tissu musculaire des cornes utérines résiduelles. Ces douleurs peuvent nécessiter une chirurgie ou encore un traitement médicamenteux. Elles peuvent aussi être causées par le développement de tumeurs bénignes de type fibrome ou léiomyome qui sont rencontrées au niveau de l'utérus rudimentaire ou du tissu müllérien résiduel. Une dyspareunie peut aussi être mise en évidence dans le syndrome [4] [6] [28] [38].

## 7. Le diagnostic

### 7.1. L'examen clinique gynécologique

La première suspicion du syndrome de MRKH débute avec l'absence de menstruation conduisant les jeunes filles à consulter un gynécologue ou pédiatre. Ainsi, l'âge médian de diagnostic est de 17,5 ans avec un intervalle pouvant aller de 16 à 19 ans. Dans les études, l'âge de découverte est tardif et ceci est en lien avec les rapports sexuels entrepris et qui ne peuvent avoir lieu. Plus rarement, le diagnostic peut être guidé par une infertilité primaire. Au cours de l'examen gynécologique, l'interrogatoire est important et permet de déceler les différents symptômes en lien avec le syndrome. Ensuite, l'examen gynécologique permet de révéler une taille et des caractères sexuels secondaires à savoir une pilosité pubienne et axillaire ainsi que des seins normaux. En outre, les organes génitaux externes sont normaux. En effet, en général, le clitoris, la lèvre mineure et majeure sont intacts, mais il se peut qu'il y ait des anomalies au niveau de ces parties. Selon une étude, chez certaines patientes, la grande lèvre n'était pas suffisamment développée ou encore la petite lèvre était fusionnée. Par ailleurs, le vagin peut être court (0 à 3 cm ou même 2-7 cm) ou même inexistant et sans col au niveau de sa partie haute. De plus, l'urètre peut aussi être significativement élargi. Un examen de palpation (toucher vaginal ou rectal) permet de révéler un utérus indétectable. Cet examen est effectué une fois que la puberté est atteinte et avec précaution [6] [20] [27] [28] [33] [38] [39].

Les douleurs pelviennes cycliques ressenties peuvent être attribuées soit aux douleurs ovulatoires soit au syndrome de MRKH et donc il est nécessaire, afin de confirmer le lien entre ces douleurs et le syndrome de MRKH, de garder une trace mensuelle de la variation basale de la température du corps au cours d'un cycle ainsi que le moment de la survenue de ces douleurs. Il est important de savoir que la température basale du corps, dans le cadre d'un syndrome de MRKH, est normale et n'est pas altérée puisque cette température est sous contrôle ovarien [39].

### 7.2. Les examens d'imagerie médicale

Les examens d'imagerie médicale permettent un diagnostic et une description précise des anomalies utérines dans le but de trouver le traitement adéquat, de dépister des anomalies coexistantes et de guider une chirurgie éventuelle. Il existe plusieurs techniques permettant d'identifier le syndrome de MRKH, mais une technique – l'imagerie par résonance magnétique (IRM) – continue à être le Gold standard dans le diagnostic du syndrome [27].

### 7.2.1. L'échographie

L'échographie (*Fig. 5*) est une méthode simple, non-invasive et de ce fait de première intention dans la prise en charge diagnostique et thérapeutique des patientes. Elle est utilisée comme une première approche dans la détection d'anomalies au niveau de l'appareil génital féminin et de l'appareil urinaire. Elle peut être transabdominale, transvaginale, transpérinéale et transrectale [27] [39].

L'échographie transabdominale (ETA) permet de déterminer si l'anatomie utérine est normale et s'il existe des anomalies rénales associées ce qui permet d'orienter le diagnostic. L'image typique d'un syndrome de MRKH correspond à une absence d'utérus et de la partie supérieure du vagin avec une localisation normale des ovaires (*Fig. 5D*). Ces derniers sont rarement ectopiques. L'ETA présente plusieurs limites. Elle est pratique pour visualiser et mesurer la cupule vaginale néanmoins la taille de cette dernière ne permet pas d'orienter le médecin vers une technique chirurgicale précise. Cette technique n'apporte pas d'images détaillées de l'anatomie utérine à savoir la détection des bourgeons utérins et des ovaires ectopiques dont la mise en évidence conditionne aussi le choix de l'intervention chirurgicale. Elle est dépendante de l'opérateur et de son expertise dans l'interprétation. Il peut ne pas réussir à identifier des reliquats utérins ainsi que ceux des canaux de Müller du fait du péristaltisme intestinal ou d'une restriction de la fenêtre acoustique, confondre une corne asymétrique avec un utérus d'aspect normal ou encore confondre une structure quadrangulaire rétrovésicale avec un utérus hypoplasique/infantile. Cette dernière correspond à la lame vestigiale située sous le repli péritonéal, une lame qui ne présente aucune cavité et donc aucune ligne hyperéchogène centrale ne sera visible sur l'imagerie [27] [38] [40].

L'échographie transrectale et transvaginale permettent d'obtenir une image supérieure à l'ETA. Cependant, que ce soit pour l'une comme pour l'autre, elles ne sont utilisées que dans un cadre strict et pour des patientes précises. En effet, l'échographie transvaginale n'est pas adaptée pour les patientes vierges ou ayant une hypoplasie vaginale. L'échographie transrectale, quant à elle, n'est pas adaptée aux patientes jeunes [27].

L'échographie transpérinéale est utilisée, comme l'échographie transrectale, dans la détection des anomalies congénitales de l'appareil génital féminin avec une précision variable [27].

Une échographie tridimensionnelle peut être utilisée et permet un diagnostic précis des anomalies congénitales utérines avec une reproduction en 3D des organes. Cependant, cette technique est limitée dans le diagnostic de MRKH à cause d'absences de structure et donc de ce fait, la non-possibilité d'une reproduction en 3D. Elle est restreinte aussi à certains centres médicaux [39] [38].

Non seulement l'échographie est utile dans le diagnostic du syndrome de MRKH et de la détection des anomalies rénales, mais elle est aussi utile dans la détection des endométriomes, des atteintes des trompes de Fallope ou aussi des tumeurs ovariennes [41].

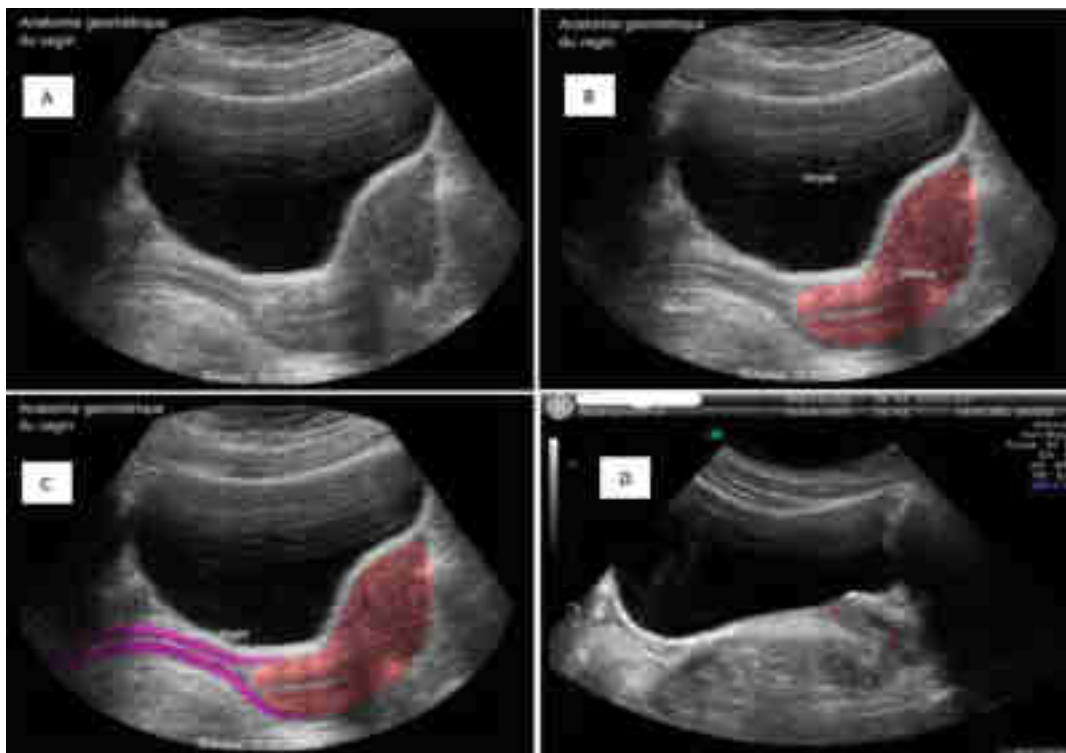


Figure 5 : Échographies de l'appareil génital féminin avec vessie pleine.

A. B. et C. anatomie de l'appareil génital avec un utérus et un vagin normal, D. échographie transabdominale d'une patiente âgée de 13 ans atteinte du syndrome de MRKH avec une cupule vaginale (flèche rouge). « Echographie : Vagin en coupe sagittale médiane et position allongée - vessie pleine ». [https://www.aly-abbara.com/echographie/Atlas\\_echographie/images/flash/vagin\\_echo\\_2.html](https://www.aly-abbara.com/echographie/Atlas_echographie/images/flash/vagin_echo_2.html) (consulté le 5 août 2022). T. Schwaab et A. Bryand, « [Place of ultrasound in the management of Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome. Observational study from 2000 to 2017 within university hospital of Strasbourg] », *Gynecol. Obstet. Fertil. Senol.*, vol. 47, n° 11, p. 783-789, nov. 2019, doi: 10.1016/j.gofs.2019.07.002.

### 7.2.2. Le scanner

Le scanner est une technique plus précise que l'échographie avec une possibilité de détecter et de différencier les différentes anomalies congénitales utérines. Cependant, elle est rarement réalisée à cause de l'exposition aux radiations ionisantes, rayons X, nocifs pour l'organisme [42].

### 7.2.3. La laparoscopie

La laparoscopie, encore nommée coelioscopie, est une technique chirurgicale invasive qui permet de visualiser l'abdomen et l'appareil reproductif féminin grâce à l'insertion d'un laparoscope muni d'une caméra au travers d'une petite incision au niveau de l'abdomen. Elle permet une guérison rapide avec une cicatrice minime comparée à une chirurgie ouverte, une réduction de la durée d'hospitalisation et une diminution des douleurs occasionnées. Dans la majorité des cas, une anesthésie générale est réalisée durant l'intervention [43].

Avant l'IRM, cette technique était utilisée dans le diagnostic du syndrome de MRKH parce qu'elle permet d'obtenir des images détaillées. Suite à la mise en place de l'IRM, elle n'est utilisée qu'en cas d'une chirurgie constructive pour la création d'un néovagin ou bien dans le cas d'un diagnostic incertain. En pratique, sur l'image, il est observé : soit le syndrome de MRKH type I avec deux cornes utérines rudimentaires reliées par un repli péritonéal et donc une absence d'utérus ou soit le syndrome de MRKH type II avec une hypoplasie de l'utérus et des anomalies des trompes de Fallope. Elle est équivalente à l'IRM avec la possibilité d'identifier des bourgeons müllériens, l'accumulation de sang au niveau des bourgeons utérins. Cependant, elle est coûteuse et ne permet pas de détecter le canal vaginal, les voies urinaires, les structures sous-péritonéales ou encore d'évaluer les cornes utérines rudimentaires. Elle peut être utile dans le diagnostic et dans le traitement des tumeurs ovariennes [27] [38] [41] [44].

#### 7.2.4. L'imagerie par résonance magnétique

L'IRM est considérée comme le GOLD standard dans le diagnostic du syndrome de MRKH. Elle présente une sensibilité et une spécificité supérieure aux autres techniques ce qui permet l'obtention d'images détaillées de l'anatomie de la région pelvienne. En effet, elle permet de mettre en évidence des cornes utérines rudimentaires et un potentiel tissu fonctionnel, de déterminer la taille du vagin et de localiser des gonades ectopiques. Elle est réalisée en cas de suspicion de syndrome suite à la réalisation d'une échographie ou bien en cas d'une image échographique normale et un examen clinique suspect [27] [38].

L'obtention d'images se fait grâce à la résonance magnétique nucléaire et à l'utilisation de différentes séquences permettant de mieux délimiter les organes et donc les anomalies sous différents plans. Ainsi, un plan sagittal permet de mettre en évidence les anomalies utérines notamment le diagnostic d'une agénésie utérine alors qu'un plan transversal et sagittal permet de souligner des anomalies vaginales. La détection de toutes ces anomalies est possible grâce aux images pondérées en T2. Une séquence qui permet aussi de détecter les ovaires [27] [38].

D'autres séquences utilisées permettent d'évaluer la position et la morphologie des reins et des ovaires ectopiques, d'apporter un contraste à l'image, de détecter la présence de sang au sein des structures et d'évaluer des anomalies coexistantes. Ces séquences permettent de capturer, avec une précision plus élevée que l'échographie, des anomalies de l'appareil génital féminin, de l'appareil urinaire et squelettique [38] [45].

En outre, une IRM permet de détecter les vestiges des structures müllériennes (*Fig. 6*). En effet, l'IRM présente une sensibilité de 85 % dans la détection de ces vestiges et cela est possible grâce à des images prises selon des plans transversaux et coronaux. En général, les vestiges sont localisés au niveau de la paroi pelvienne latérale, à l'avant des fosses ovariennes et sont de taille variable entre 1 et 5 cm. Parfois, ils peuvent se retrouver à l'avant du canal inguinal (*Fig. 7*). Dans la majorité des cas, les vestiges utérins sont symétriques, de petite taille en forme d'un « épi de maïs », bilatéraux avec la différenciation d'une des trois couches de l'utérus. Ils se rejoignent ou non par une structure fibreuse. Ils peuvent ne pas être présents dans 23 % des cas ou bien être présents mais souvent mal détectés du fait de leur taille très réduite ou de leur grande taille puisque cette dernière n'est pas une caractéristique majeure connue du syndrome de MRKH. Il n'existe pas, par ailleurs, de lien entre l'apparence et la différenciation des couches des cornes utérines rudimentaires et l'état pubertaire. La détection de vestiges endométriaux fonctionnels, « aspect en cible » sous IRM, permet ainsi de limiter les douleurs cycliques pelviennes en les retirant chirurgicalement. Cela limite ainsi une morbidité secondaire en lien avec l'hématométrie, l'hématosalpinx, l'endométriose, l'endométriome ovarien et les léiomyomes. L'utilisation du gadolinium permet, par ailleurs, d'augmenter la netteté et ainsi de détecter plus facilement les structures ayant une caractéristique musculaire [38] [46].

Concernant le vagin, situé entre l'urètre et le rectum, il est étudié grâce à l'IRM. L'image obtenue reflète un contraste entre la tunique musculaire et fibreuse, hypointense, et la muqueuse superficielle ainsi que la muqueuse vaginale, hyperintense. Cette image permet alors de sélectionner la procédure chirurgicale nécessaire aidant à la création d'un vagin fonctionnel. Sur les images, il est visualisé la partie inférieure et intacte du vagin avec une taille moyenne de 2,1 cm, et ce, chez 25 % des patientes. Cette partie est intacte puisqu'elle a une origine embryologique différente de la partie supérieure du vagin. L'image, en plan sagittal, permet de détecter une aplasie complète du vagin qui sera, en plan transversal, mesuré grâce à l'orifice de l'urètre, facilement détectable par IRM. Il est possible aussi d'utiliser un produit de contraste afin d'améliorer les mesures faites en imagerie par rapport à la clinique. En cas d'aplasie vaginale incomplète, il est possible de trouver des plexus veineux au-dessus du vagin ou encore une structure fibreuse issue du bord inférieur de la structure résiduelle utérine [38].

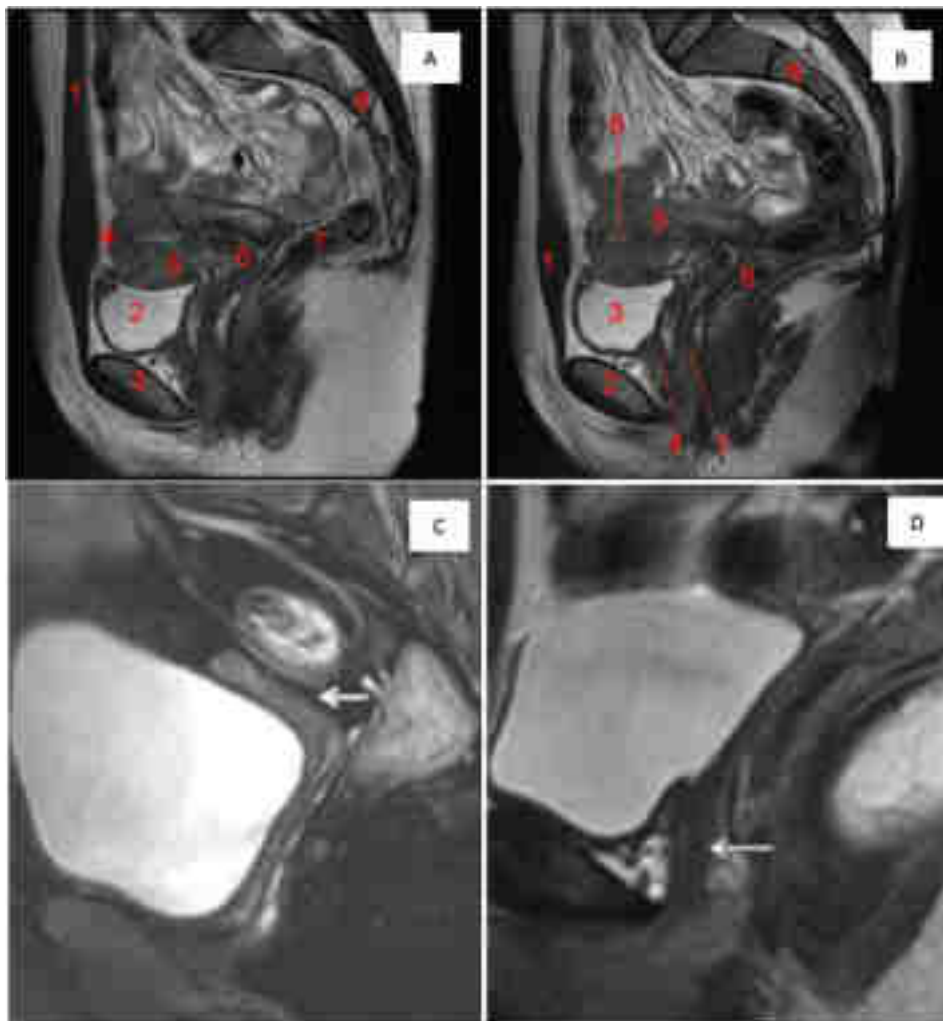


Figure 6 : IRM.

A. B. IRM normal du bassin féminin (coupe sagittale, T2) ; A. 4. Utérus (fundus), 5. Corps de l'utérus, 6. Col de l'utérus (partie vaginale), B. 5. Utérus, 6. Endomètre, 7. Vagin. C. Patiente de 22 ans présentant une hypoplasie utérine (flèche blanche) et hypoplasie vaginale (coupe sagittale, T2 avec suppression de graisses). D. Patiente de 18 ans présentant (flèche blanche) une agénésie utérine et vaginale (2/3 supérieurs) (coupe sagittale, T2). « Atlas d'anatomie IRM du bassin féminin ». [https://www.info-radiologie.ch/irm-bassin\\_feminin.php](https://www.info-radiologie.ch/irm-bassin_feminin.php) (consulté le 20 août 2022). D. K. Boruah et al., « Spectrum of MRI Appearance of Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser (MRKH) Syndrome in Primary Amenorrhea Patients », J. Clin. Diagn. Res. JCDR, vol. 11, n° 7, p. TC30-TC35, juill. 2017, doi: 10.7860/JCDR/2017/29016.10317.

Par ailleurs, les ovaires sont des organes essentiels. Leur fonction doit être maintenue afin de limiter une diminution de la synthèse d'œstrogènes et d'assurer la faisabilité des techniques de reproduction assistée. Dans une étude, il est rapporté une prévalence allant de 38 à 42 % concernant une anomalie de position des ovaires. Cette dernière résulte d'un défaut de migration des ovaires suite à une anomalie de développement des canaux de Müller. Dans le cas d'ovaires ectopiques (*Fig. 7*), une intervention chirurgicale est réalisée afin de rétablir la fonction ovarienne par une correction de l'emplacement des ovaires et d'éviter ainsi une torsion. Il se peut qu'un rein unilatéral soit associé à des ovaires ectopiques. Ils se localisent au niveau des fosses ovariennes, en position postérieure des cornes rudimentaires et peuvent, dans 16 % des cas, se trouver devant le canal inguinal ou encore au niveau de l'abdomen. L'anomalie de position des ovaires peut atteindre les deux ou un seul des ovaires. Ils sont essentiels dans la confirmation du diagnostic de syndrome de MRKH. De ce fait, il est primordial d'effectuer des séquences abdominales pondérées en T2 selon des plans transversaux et coronaux pour une



catégorisation de l'atteinte ovarienne. Une étude rapporte la présence d'endométriose ovarienne chez 5,5 % des patientes confirmant la théorie métaplasique. Par ailleurs, le volume des ovaires est normal chez les patientes atteintes de ce syndrome [38] [46].

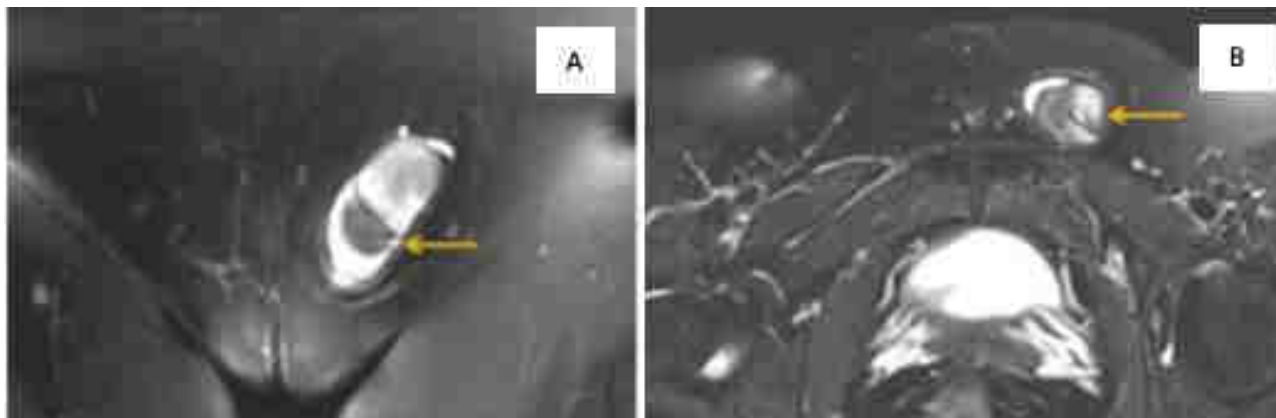


Figure 7 : IRM d'une patiente de 35 ans.

A. B. Image pondérée en T2 respectivement en coupe coronale et transversale avec suppression de graisses révélant une localisation ectopique de l'ovaire gauche ainsi que la localisation de la corne utérine rudimentaire gauche au niveau du canal inguinal gauche (flèche jaune). D. K. Boruah et al., « Spectrum of MRI Appearance of Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser (MRKH) Syndrome in Primary Amenorrhea Patients », *J. Clin. Diagn. Res. JCDR*, vol. 11, n° 7, p. TC30-TC35, juill. 2017, doi: 10.7860/JCDR/2017/29016.10317.

Grâce à cette technique non-invasive, aux séquences utilisées, à la reconstruction multiplanaire ainsi qu'à la résolution élevée, il est possible d'évaluer les atteintes retrouvées en détail afin de présélectionner l'intervention chirurgicale adaptée. Ceci permet à l'IRM de prendre une place importante dans le diagnostic en comparaison aux années précédentes où l'IRM n'était réalisée et recommandée qu'en cas d'un résultat non déterminé suite à l'échographie [38] [40].

Après la naissance ou durant l'enfance, il peut être envisagé un diagnostic du syndrome de MRKH en cas de maladies concomitantes. Cependant, le diagnostic est difficile à confirmer du fait de la taille très réduite des organes et donc il est important de confirmer le diagnostic et d'exclure la présence d'organes génitaux ambigus avant de l'annoncer à la patiente et aux parents. Pour cela, les images seront réalisées par un radiologue expérimenté en la matière. Dans certains cas, il est préférable de retarder le diagnostic jusqu'à la puberté [38].

### 7.3. Les examens biologiques

La fonction ovarienne est normale dans un syndrome de MRKH. De multiples études portant sur la mesure du taux urinaire des hormones gonadiques (œstrogènes, progestatifs notamment la progestérone par le biais de prégnanediol) et gonadotropes (hormone folliculo-stimulante FSH et hormone lutéinisante LH) chez des patientes MRKH soulignent des taux normaux d'excrétion hormonale. Une autre étude mesurant le taux plasmatique des hormones gonadiques et gonadotropes chez des patientes MRKH démontre une variation hormonale cyclique comparable à celle de femmes saines. Ceci permet



d'appuyer la conservation de la fonction ovulatoire ainsi que le maintien de la durée de vie normale du corps jaune. Par ailleurs, les taux plasmatiques d'androgènes (testostérone, delta-4-androstènedione, déhydroépiandrostérone) sont normaux excluant ainsi une hyperandrogénie [20] [33].

#### 7.4. Les examens des anomalies associées

Un examen complet à la recherche d'anomalies associées est entrepris une fois le diagnostic de syndrome de MRKH confirmé. Ainsi, une échographie transabdominale et une radiographie de la colonne vertébrale sont réalisées en cas d'anomalies de l'appareil urinaire et squelettique non-symptomatique. Pour une atteinte auditive ou cardiaque, un audiogramme et une échocardiographie sont pratiqués respectivement. Non seulement ces examens sont importants pour l'identification de ces anomalies, mais il est primordial aussi de prendre en compte les antécédents (ATCD) familiaux des patientes [20].

#### 7.5. Le diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel s'effectue au sein de groupes de patientes chez qui une aménorrhée primaire ainsi que des caractères sexuels secondaires normaux sont identifiés. Plusieurs maladies peuvent être confondues avec le syndrome de MRKH, mais sont exclues la dysgénésie gonadique à 46, XX, les cloisons vaginales transversales et l'hymen imperforé [20].

En effet, la dysgénésie gonadique à 46, XX correspond à une insuffisance ovarienne en lien avec une anomalie de développement des ovaires se traduisant par une aménorrhée primaire, un hypogonadisme hypergonadotrope et un développement de caractères sexuels secondaires altérés permettant de la distinguer du syndrome de MRKH [47].

Par ailleurs, les cloisons vaginales transversales sont d'une épaisseur variable et se situent au niveau du vagin supérieur ou peu au-dessus de l'hymen. Elles sont à l'origine d'hématocolpos à la puberté et donc d'une aménorrhée primaire. Le développement des organes génitaux externes ainsi que des caractères sexuels secondaires est normal. Il se peut que l'orifice vaginal soit fermé par une cloison et auquel cas l'intitulé hymen imperforé est plus adapté. Chez des femmes ayant des cloisons vaginales transversales, l'utérus et le vagin sont intacts et sont détectables grâce à un toucher rectal ou vaginal [20] [48].

##### 7.5.1. Le syndrome d'insensibilité aux androgènes

Le SIA est une anomalie du développement sexuel liée au chromosome X chez les patients de caryotype 46, XY et entraînant un pseudohermaphrodisme masculin. Ce syndrome est connu sous différentes appellations notamment celle du STF ou encore syndrome de Morris. Au stade fœtal, le processus de

différenciation sexuelle masculine des gonades est normal avec l'expression de la protéine FDT codée par le gène SRY localisé sur le chromosome Y. Par ailleurs, les androgènes jouent un rôle dans la différenciation sexuelle, la spermatogenèse, le développement des caractères sexuels secondaires masculins et assurent un rétrocontrôle de la sécrétion des gonadotrophines. Ce syndrome implique une résistance hormonale aux androgènes. En effet, une mutation affecte un gène responsable, en temps normal, de la production d'un récepteur nucléaire (AR ou NR3C4) qui permet aux cellules, par le biais de sa liaison à la testostérone et la dihydrotestostérone, de répondre aux androgènes entraînant en conséquence le bon développement des caractères sexuels masculins (Fig. 8) [20] [49].

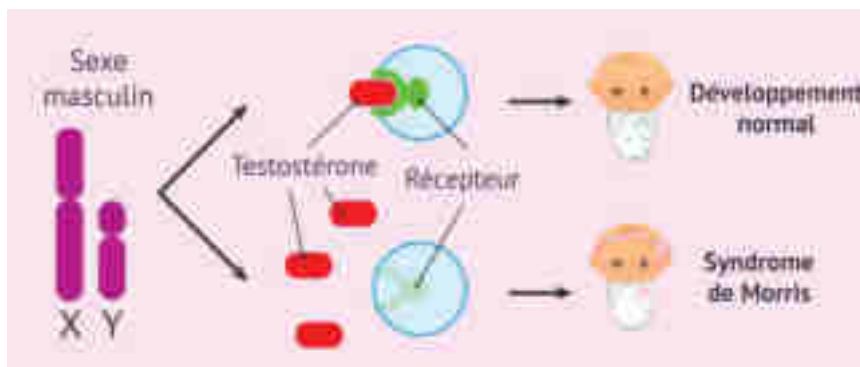


Figure 8 : Mécanisme simplifié à l'origine du syndrome d'insensibilité aux androgènes.

« Qu'est-ce que le syndrome de Morris? - Causes, symptômes et traitements », inviTRA, 10 avril 2019. <https://www.invitra.fr/syndrome-de-morris/> (consulté le 25 août 2022).

Selon les mutations touchant le récepteur nucléaire, le degré d'insensibilité des cellules aux androgènes varie considérablement. Un large spectre de phénotypes peut alors être exprimé. Il en résulte de cette insensibilité un développement anormal de l'appareil reproducteur masculin. Les testicules seront mal positionnés et situés par exemple, au niveau de l'abdomen ou encore au niveau de la future lèvre majeure. Une infertilité s'installe alors. En parallèle, dans les formes sévères de ce syndrome, la balance œstrogènes/androgènes est en faveur des œstrogènes qui entraînent le développement de caractères sexuels primaires et secondaires féminins à savoir des lèvres, un clitoris, un vagin, des seins, une redistribution des graisses et une pilosité pubienne très réduite. Le vagin, dans sa partie inférieure, est développé, et ce, malgré l'expression toujours active de l'hormone anti-müllérienne puisque cette partie ne provient pas des canaux de Müller néanmoins, il est de petite taille et est fermé à son extrémité. En contrepartie, les ovaires, le vagin supérieur et l'utérus ne sont pas développés causant une aménorrhée primaire comparable au syndrome de MRKH [49].

Le diagnostic du SIA repose sur la caractérisation du caryotype du patient et l'identification des mutations du gène du récepteur nucléaire. Il est aussi recommandé d'effectuer un séquençage de nouvelle génération, un test de liaison aux androgènes sur des fibroblastes en culture et aussi des analyses biologiques pour mesurer les taux de LH et de testostérone. Le caryotype reste l'examen majeur permettant sa différenciation avec le syndrome de MRKH [49].

### 7.5.2. Le syndrome de Turner

Le syndrome de Turner (*Fig. 9*), identifiable chez les femmes, est une maladie rare caractérisée par une anomalie chromosomique. Un défaut de fonctionnement des ovaires est observé avec un développement altéré à la puberté. En effet, en général, le développement des seins est absent, mais dans 21 à 50 % des cas les seins se forment. Un hypogonadisme hypergonadotrope est identifiable conduisant ainsi à une aménorrhée primaire ou secondaire. Dans 15 à 30 % des cas, les menstruations peuvent survenir, mais s'arrêtent secondairement. Les organes génitaux internes notamment l'utérus sont d'un aspect normal cependant restent non complètement matures. La croissance est atteinte avec une diminution de la taille générale au stade adulte. Avec ce syndrome, d'autres systèmes peuvent être touchés. Ce syndrome peut s'accompagner de malformations cardiaques graves et mineures. Ces dernières touchent l'artère ou la valve aortique avec notamment en majorité la présence de valve aortique bicuspide. Une hypertension artérielle précoce s'installe aussi dans 40 % des cas, et à l'état adulte, il existe un risque augmenté de coronaropathies, d'insuffisance cardiaque ou encore de dissection aortique qui est fatale. De plus, le système urinaire peut être touché avec la présence de reins en forme de fer à cheval ou d'un rein unilatéral ou encore d'anomalies au niveau des voies urinaires et ce dans 20 à 30 % des cas. Concernant le système osseux, il est mis en évidence, dans 25 % des cas, un risque accru de fractures chez les patientes atteintes de ce syndrome et le risque de survenue d'ostéoporose (OP) est augmenté à cause des taux bas d'hormones sexuelles féminines. En outre, une atteinte du système endocrinien est reportée avec l'apparition d'un diabète non insulino-dépendant ou encore d'un diabète insulino-dépendant. Il se peut aussi qu'une thyroïdite ou une hypothyroïdie se déclarent. Par ailleurs, sur le plan auditif, dans 60 % des cas, des otites à répétition sont remarquées chez les enfants et une hypoacousie s'installe, dans 30 % des cas, chez les adultes. Le syndrome est suspecté durant la période prénatale grâce à l'identification à l'échographie de signes caractéristiques et durant la période postnatale notamment, le plus souvent, durant l'enfance ou l'adolescence avec une taille diminuée et une absence de menstruation [50] [51].

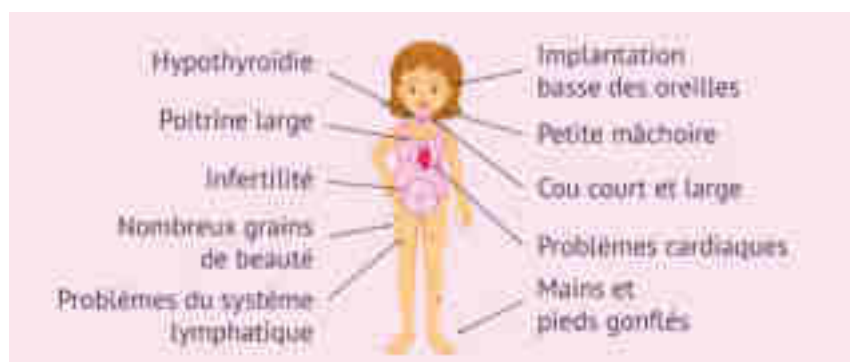


Figure 9 : Ensemble des signes cliniques du syndrome de Turner.

« Caractéristiques du Syndrome de Turner », inviTRA. <https://www.invitra.fr/wp-content/uploads/2019/03/caracteristique-syndrome-turner.png> (consulté le 30 août 2022).

Il est différentiable du syndrome de MRKH par le biais du caryotype, examen de confirmation de diagnostic du syndrome de Turner. En effet, chez les femmes atteintes de ce syndrome, trois cas de figure se présentent : un des chromosomes X est absent complètement (45, X), les deux chromosomes X sont présents mais l'un d'eux est incomplet ou un mosaïcisme génétique est identifiable (45,X/46,XX ou 45,X/47,XXX) [50] [51].

### 7.5.3. Le syndrome de WNT4

Le syndrome de WNT4 est une anomalie génétique rare touchant les femmes et formant une entité distincte du syndrome de MRKH. Ce syndrome n'est pas encore complètement élucidé néanmoins, les études relayées dans la littérature soulignent, tout comme le syndrome de MRKH, une absence complète ou partielle de l'utérus et/ou du vagin. Les organes génitaux externes sont normaux. A la puberté, une aménorrhée primaire se déclare. Le développement des caractères sexuels secondaires reste normal avec un développement des seins, de la pilosité pubienne et axillaire et de la répartition des graisses au niveau de la hanche. Cette aplasie müllérienne entraîne une infertilité et conduit à l'apparition de douleurs lors des rapports sexuels. A la différence du syndrome de MRKH, la fonction des ovaires est maintenue cependant des taux élevés d'androgènes sont observés mettant en évidence une hyperandrogénie qui se traduit par de l'acné et un hirsutisme. Dans certains cas, des atteintes associées peuvent accompagner le syndrome de WNT4 avec une atteinte rénale notamment une agénésie unilatérale d'un rein. Le diagnostic est basé sur un examen clinique à la recherche de symptômes et des ATCD médicaux des patientes, sur une analyse moléculaire à la recherche des mutations au niveau des gènes WNT4 et sur des techniques d'imagerie médicale. Malgré la très grande similitude, il est différentiable du syndrome de MRKH grâce à l'analyse moléculaire permettant d'identifier les mutations du gène WNT4. Ces dernières sont, dans la majorité des cas étudiés dans la littérature, non-présentes chez les patientes atteintes du syndrome de MRKH [52].

### 7.5.4. L'hyperplasie congénitale des surrénales

L'hyperplasie congénitale des surrénales (HCS) est une maladie héréditaire touchant les glandes surrénales. En effet, en général, les glandes surrénales sont responsables de la production de trois classes d'hormones différentes que sont les glucocorticoïdes, les minéralocorticoïdes et les androgènes. Dans l'HCS, une atteinte des enzymes permettant la production de ces hormones est objectivée. Il existe plusieurs formes d'HCS touchant plusieurs enzymes différentes. Une des formes d'HCS est l'HCS par déficit en 17-alpha-hydroxylase, une forme rare qui entraîne une production accrue des précurseurs de minéralocorticoïdes et une diminution de la production des glucocorticoïdes et des hormones sexuelles stéroïdiennes [53] [54].

Cette HCS par déficit en 17-alpha-hydroxylase survient suite à des mutations au niveau du gène CYP17A1 conduisant à une perte de fonction de l'enzyme CYP17A1 produite (Fig. 10). Cette dernière sera dépourvue des activités hydroxylase et lyase et entraîne la non-formation des glucocorticoïdes et des hormones sexuelles stéroïdiennes. Il existe, selon la quantité restante de l'enzyme CYP17A1, deux formes de cette maladie : l'une étant une anomalie complète et l'autre une anomalie partielle. Cette maladie touche les hommes et les femmes. La production accrue des précurseurs de minéralocorticoïdes conduit à la survenue d'hypertension et d'hypokaliémie. De plus, chez les femmes, la diminution de la production des glucocorticoïdes et des hormones sexuelles stéroïdiennes entraîne un infantilisme sexuel se traduisant par une hypoplasie de l'utérus et des ovaires. Les organes génitaux externes sont normaux. Dans la forme complète de cette maladie, les femmes ne présentent pas de caractères sexuels secondaires à savoir un développement de seins ou encore de la pilosité. En parallèle, dans la forme partielle, les femmes peuvent présenter des caractères sexuels secondaires. Dans les deux cas, une aménorrhée primaire est observée et une infertilité s'installe [54] [55].

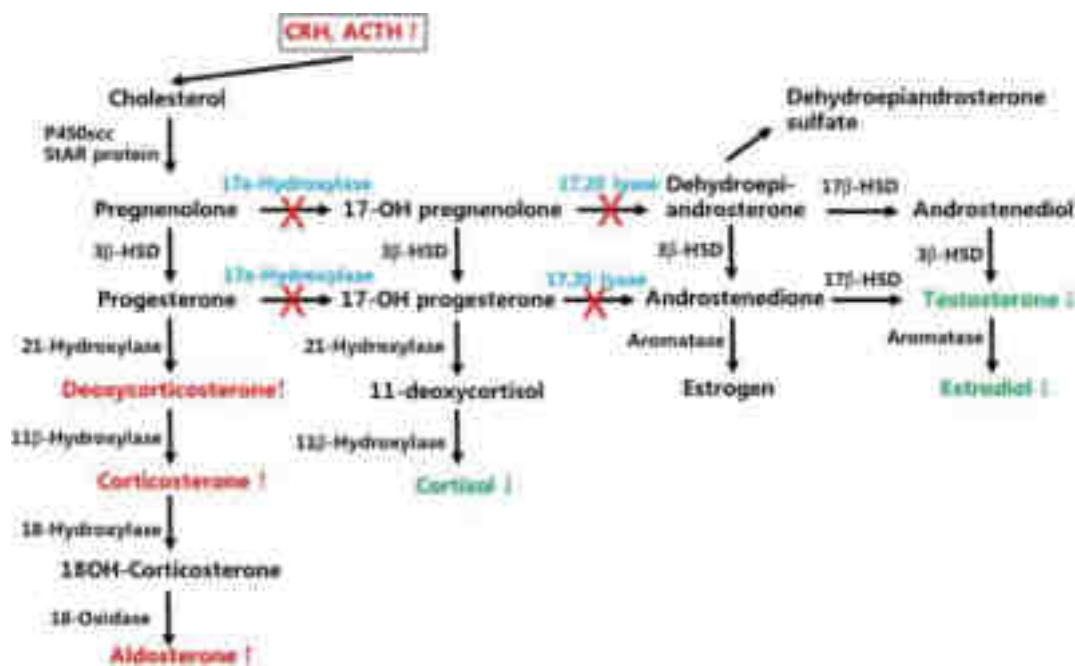


Figure 10 : Schéma récapitulatif le rôle de la protéine CYP17A1 dans l'HCS (croix rouges).

M. Wang et al., « Prevalence of CYP17A1 gene mutations in 17 $\alpha$ -hydroxylase deficiency in the Chinese Han population », Clin. Hypertens., vol. 25, n° 1, p. 23, oct. 2019, doi: 10.1186/s40885-019-0128-6.

Le diagnostic de cette maladie est suspecté durant l'enfance avec la présence d'hypokaliémie et d'hypertension artérielle. Cependant, il est possible qu'un diagnostic ne soit établi qu'à l'adolescence avec l'absence des menstruations et des caractères sexuels secondaires. Par ailleurs, à l'examen clinique, les patientes, dans leurs ATCD médicaux, ne présentent aucun signe d'insuffisance ou de crise surrénalienne à cause de l'accumulation de la corticostérone. Il se peut que les patientes présentent un SOPK [54].

### 7.5.5. Autres aplasies müllériennes

Plusieurs autres anomalies, en dehors du syndrome de MRKH, peuvent survenir suite à une atteinte müllérienne et présentant les mêmes signes que celui-ci. Elles regroupent des anomalies utérines et vaginales (Fig. 11) comme la présence d'utérus unicornes, didelphes, bicornes bicervicaux avec hémivagin borgne, bicornes unicervicaux, cloisonnés ou encore à fond arqué. Tout comme le syndrome de MRKH, ces anomalies sont fréquemment associées à des atteintes du système urinaire et squelettiques. Dans la majorité de ces anomalies, les organes génitaux externes ainsi que les ovaires sont normaux. Dans l'enfance, ces anomalies passent souvent inaperçues puisqu'il n'existe aucun symptôme déclaré. Ce n'est qu'à la puberté, suite à une perturbation des menstruations, qu'elles seront mises en évidence. La différenciation de ces anomalies par rapport au syndrome de MRKH est fonction des images obtenues suite aux examens d'imagerie médicale [56].

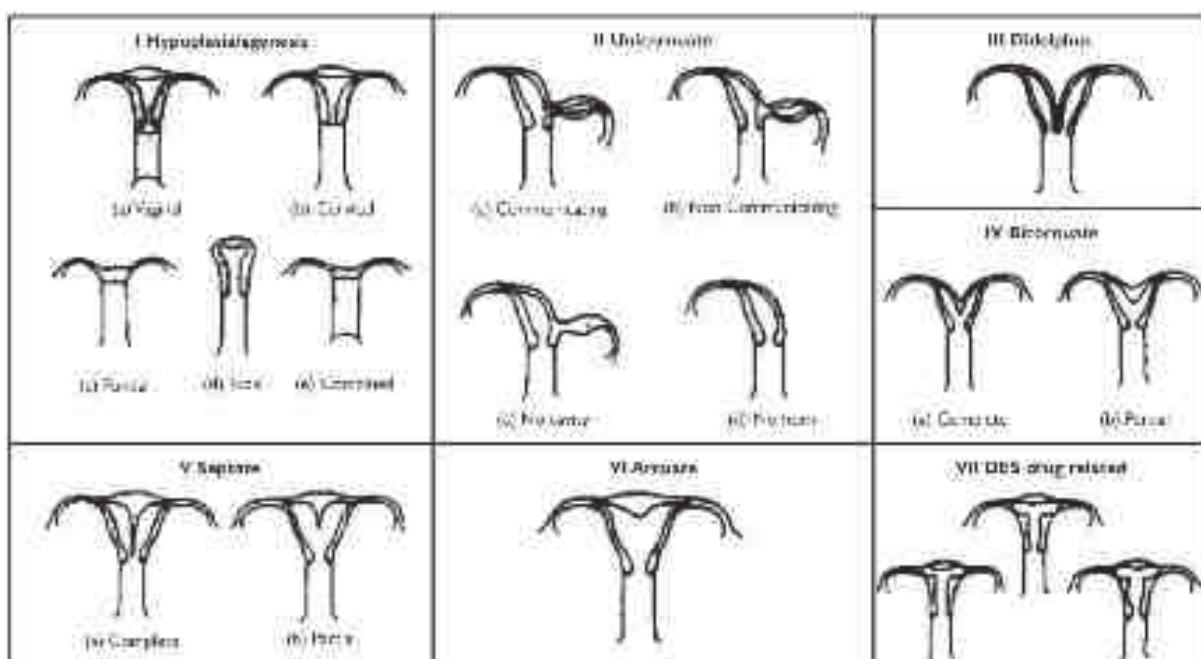


Figure 11 : Les différentes anomalies müllériennes.

« Les malformations utérines : diagnostic, pronostic et prise en charge en 2008 », Revue Médicale Suisse. <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2008/revue-medicale-suisse-176/les-malformations-uterines-diagnostic-pronostic-et-prise-en-charge-en-2008> (consulté le 30 août 2022).

## 8. Les traitements

Les traitements du syndrome de MRKH ont pour objectif principal de créer une cavité vaginale dans le seul but de faciliter les rapports sexuels pour les patientes ne voulant pas engendrer. Au cours des années, il s'est mis en place plusieurs procédés non chirurgicaux et chirurgicaux permettant d'arriver à un résultat convenable [4].



Dans la majorité des cas, le syndrome de MRKH est identifié au cours de l'adolescence. Les patientes participent alors activement à la sélection de la méthode de traitement ainsi que du moment souhaité pour la réalisation de ce traitement même si les traitements non chirurgicaux sont mis en œuvre aussi après les traitements chirurgicaux. Dans le cas où une identification du syndrome serait mise en évidence durant l'enfance, les traitements seront alors ajournés jusqu'à atteindre une maturité physique et psychologique. Plusieurs facteurs contribuent à l'échec des méthodes de traitements à savoir l'absence de motivation, des conflits personnels, des relations instables ou encore des facteurs socioculturels. Il existe aussi des facteurs cognitifs qui empêchent l'aboutissement des traitements et qu'il convient d'éliminer comme par exemple, une difficulté d'apprentissage sous-jacente ou une compréhension limitée de la maladie et de l'anatomie féminine. Il est primordial de bien sélectionner les patientes qui sont prêtes sur le plan émotionnel et physique à entreprendre ces traitements afin de s'assurer d'une bonne compliance [57] [58] [59].

Le choix du traitement du syndrome de MRKH reste, à l'heure actuelle, controversé. En effet, aux États-Unis et en Angleterre, les méthodes non chirurgicales notamment la dilatation vaginale sont préférées aux méthodes chirurgicales qui seront proposées en cas d'échec de la dilatation vaginale ou encore lorsqu'une chirurgie périnéale antérieure est réalisée. Dans les pays européens, les méthodes chirurgicales sont utilisées en première ligne de traitement comme la vaginoplastie par la méthode de Davydov ou encore la vaginoplastie par laparoscopie de Vecchiotti. Dans ce cas, le recours aux méthodes non chirurgicales se fera en post-chirurgie. Aucune étude longitudinale et prospective concernant les traitements proposés ainsi qu'aucune définition générale mettant en œuvre une feuille de route pour la réussite de la création d'un néovagin n'existe. De plus, aucune étude comparative sur les différentes techniques n'est publiée. Par ailleurs, des études existent concernant l'anatomie et la fonction de chaque organe et récemment des études portant sur les effets des traitements sur l'activité sexuelle de la patiente commencent à apparaître. De par ce manque de données, le chirurgien sélectionne librement la méthode la plus appropriée en guise de traitement en tenant compte de l'anatomie générale de la patiente, des ATCD médicaux et chirurgicaux ainsi que de son expertise et de sa préférence [4] [57].

## 8.1. Les méthodes non chirurgicales

### 8.1.1. L'auto-dilatation – La méthode de Franck

En 1938, est décrite pour la première fois la technique de dilatation vaginale mise au point par Frank. Cette technique consiste en l'utilisation de dilateurs vaginaux de différentes longueurs et largeurs (*Fig. 12*). Ils sont conçus historiquement en pyrex et actuellement en plastique. Pour qu'une patiente y soit éligible, il est nécessaire qu'elle présente une petite poche vaginale saine d'une taille convenable (2 à 4 cm) pouvant être étirée et qu'elle soit motivée à entreprendre un traitement au long cours. Parfois, il

suffit que la patiente ait une poche vaginale en dépit de la taille pour qu'une dilatation soit entreprise. Durant une consultation chez le médecin, la patiente apprendra à identifier grâce à un miroir les éléments anatomiques de l'appareil génital féminin et apprendra à localiser l'endroit et l'angle auquel les dilateurs seront introduits. La méthode, ensuite, consiste à appliquer, en position de lithotomie, une légère pression au niveau de cette poche vaginale par le biais de l'utilisation de dilateurs de diamètre et de taille croissante. Au début, elle est effectuée par le médecin puis la patiente prend le relais. Une dilatation d'une durée de 3 x 30 minutes par jour est recommandée dans le but d'atteindre une longueur de vagin aux alentours de 7 à 8 cm. Cette méthode prend aux alentours 2 à 3 mois jusqu'à 6 mois, voire plus si le partenaire présente un pénis d'une largeur supérieure à la norme. En général, un rapport sexuel n'est entrepris que lorsque tous les dilateurs vaginaux aient été utilisés et qu'il y ait eu un usage du dilateur le plus grand pendant au moins 1 mois en dépit de la longueur obtenue [20] [39] [57] [58] [59].

Cette technique est non invasive, peu coûteuse, dépendante des patientes, sûre, ne nécessite pas d'hospitalisation et permet de préserver le tissu vaginal. Elle est recommandée par le Conseil américain d'obstétrique et de gynécologie (CAOG) comme première ligne de traitement chez les patientes ayant débutées des rapports sexuels. Elle a un taux de succès allant de 76 à 90 %. De plus, cette technique a prouvé dans des études qu'elle est plus efficace et rentable qu'une chirurgie. Cependant, il existe une ambiguïté concernant la définition de ce taux de succès puisque, dans certaines études, il est calculé en fonction du résultat anatomique obtenu et n'inclut pas l'état de l'activité sexuelle. Dans les études prenant en compte l'impact de cette technique sur cette activité, il est souligné plusieurs difficultés rencontrées notamment au niveau de l'observance et de l'expérience vécue. La réussite fonctionnelle de cette technique ne se base pas sur la taille ou l'apparence du vagin obtenue, mais elle prend en compte la santé mentale et aussi le confort durant un rapport sexuel. Cette santé mentale conduit les patientes à avoir des attentes réfléchies lorsqu'une chirurgie est décidée [20] [39] [57] [58] [60].

Cette méthode possède, par ailleurs, quelques effets indésirables. En effet, elle conduit à l'apparition de douleurs au niveau de la main, de douleurs au niveau de la région traitée et éventuellement des saignements sont remarqués. Il est nécessaire que les patientes restent motivées notamment par la présence d'un partenaire parce qu'il est remarqué une diminution de l'envie de dilater lorsqu'il n'y a pas de partenaire. Les patientes ressentent de l'inconfort, un manque d'intimité et de temps. Pour certaines patientes, ces dilateurs sont sources d'embarras et de honte. En outre, des complications peuvent survenir, mais restent rares avec la survenue d'urétrite, de cystite, de fistule vaginale, des troubles fonctionnels de la miction, de vaginisme, d'abrasion vaginale ou encore d'un prolapsus secondaire. Cependant, une des complications fréquentes de cette technique est la dyspareunie et résulte de la non obtention d'un vagin d'aspect normal [20] [39] [58] [59] [61].





Figure 12 : Les différents types de dilatateurs vaginaux.

« Dilatateurs vaginaux Vagiwell de Medintim », Bivea Médical, 23 avril 2019. <https://www.bivea-medical.fr/intimite-feminine/vaginisme-dyspareunie/dilatateurs-vaginaux-vagiwell> (consulté le 1 septembre 2022).

En 1981, une technique plus simplifiée est décrite par Ingram (*Fig. 13*). La dilatation vaginale se fait par le biais d'un dilatateur spécial disposé en dessous des habits de la patiente et maintenu en place par des shorts de contention. La patiente s'assoit, légèrement penchée vers l'avant, sur un tabouret en forme de selle de vélo. Cette dernière permet d'appliquer une pression constante au niveau de la région périnéale, et ce, pour une durée minimale de 2H par jour avec des intervalles de 15-30 minutes. Les patientes ont le droit de porter l'habit qui permet d'avoir un accès facile à la région intime. Concernant les dilatateurs, ils sont régulièrement et progressivement augmentés en taille et diamètre et la durée du traitement est, en général, sur 6 mois. Le maintien de la dilatation vaginale peut se faire après 4 à 6 mois de traitement par une relation sexuelle régulière. Le but de cette technique est d'allonger le vagin puis de lui conférer une largeur satisfaisante. Il est souvent utilisé des crèmes à base d'œstrogènes afin de favoriser la présence des cellules épithéliales au niveau du vagin. Cette technique présente les mêmes inconvénients que la méthode de Frank, mais elle élimine les douleurs ressenties à la main puisqu'elle n'est plus sollicitée. Son taux de succès est de 91 % [39] [59].

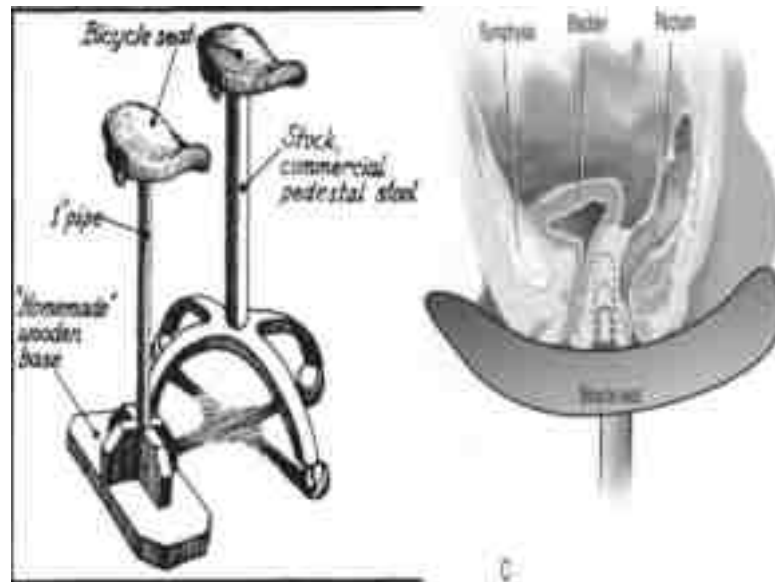


Figure 13 : La dilatation vaginale par la technique d'Ingram.

Meenakshi Vempalli, « MULLERIAN ANOMALIES », 10:00:12 UTC. Consulté le: 1 septembre 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.slideshare.net/MeenuV2/mullerian-anomalies-238329668>

Des consultations régulières sont programmées toutes les semaines ou toutes les deux semaines afin de suivre la progression, de remédier aux effets indésirables éventuels et d'encourager la patiente dans son parcours. Il est à noter que, selon les experts, la patiente devra régulièrement et de manière intermittente effectuer une dilatation vaginale si des rapports sexuels ne sont pas entrepris. De plus, les patientes qui auraient arrêté la dilatation doivent la reprendre avant un rapport sexuel. Durant les consultations, il se peut que l'aide d'un physiothérapeute spécialisé dans la rééducation périnéale et pelvienne soit sollicité puisque la majorité des obstétriciens et gynécologues ne reçoivent pas l'apprentissage nécessaire pour guider leurs patientes convenablement [58].

Les études portant sur la satisfaction sexuelle après l'usage de cette technique sont rares, mais une étude a démontré qu'un rapport sexuel avant le début du traitement augmente le taux de réussite. Il existe plusieurs méthodes d'évaluation de la qualité de la vie sexuelle chez les patientes et les résultats obtenus sont discordants pour chacune d'entre elles. Une des méthodes d'évaluation la plus majoritairement utilisée est l'indice de la fonction sexuelle féminine (IFSF) (*Annexe A*). Un questionnaire de dépistage et d'évaluation de la qualité de la vie sexuelle crée en 2000 et utilisé parce qu'il est clair, compréhensible et rapide à effectuer. Il comprend 19 points évaluant les aspects généraux de la fonction sexuelle ainsi que les composantes de la satisfaction sexuelle féminines concernant notamment le désir sexuel, l'excitation sexuelle, l'orgasme, les douleurs et la satisfaction. Les scores de l'IFSF sont normaux à la suite du traitement. Peu d'études sur l'orgasme existent, mais il est rapporté la survenue d'orgasme clitoridien plutôt que vaginal chez les patientes atteintes du syndrome de MRKH et un orgasme plus conséquent avant la dilatation vaginale. Malgré une amélioration notable, la lubrification et l'excitation diminuent après une année de dilatation vaginale. L'échec global observé est dû à la fatigue subie par

cette technique, la peur d'endommager la partie intime avec un dilatateur, des facteurs sociaux et culturels ainsi que l'état dans lequel la patiente se trouve et que cette technique rappelle [61] [62].

Il est rapporté que la dilatation vaginale à partir du tissu vaginal préexistant permet d'augmenter la satisfaction sexuelle en comparaison à la création d'un néovagin avec d'autres méthodes [59].

### 8.1.2. La dilatation coïtale – la méthode d'Alberton

Il est possible de créer une cavité vaginale fonctionnelle par une méthode dépourvue de tout instrument, et ce, par le biais de la dilatation coïtale. Cette méthode est décrite en 1972 en Italie par Alberton et Santi. Une étude démontre la possibilité de créer un vagin d'aspect normal avec une taille allant de 8 à 11 cm grâce à des rapports sexuels réguliers sur une durée de 2 à 4 ans. Durant les consultations, il est essentiel de montrer aux patientes la façon dont une pénétration doit avoir lieu. Les patientes seront informées aussi des risques encourus au niveau de l'urètre et un suivi régulier est effectué afin d'encourager les patientes dans leur parcours. Cette méthode permet d'accomplir le but souhaité sans l'intervention de l'équipe médicale, dans des conditions normales et leur permet de débiter une vie sexuelle normale renforçant leur confiance en soi [63].

### 8.1.3. Les traitements adjuvants

Afin d'aider les patientes à diminuer l'inconfort et l'anxiété ressentis durant la dilatation vaginale, plusieurs traitements adjuvants peuvent être proposés durant l'apprentissage de la technique à la clinique. Parmi ces traitements, nous retrouvons l'usage de l'oestriol, sous forme de crème, à appliquer 1x/jour 2 semaines avant le début du traitement, des anxiolytiques comme le diazépam, des anesthésiants comme le protoxyde d'azote couplé à l'usage d'oxygène, des anesthésiques locaux sous forme de gel (lidocaïne 2 %) ou encore des analgésiques (paracétamol ou naproxène) qui contribuent à diminuer la douleur ressentie durant le traitement. L'usage de l'oestriol permet de rétablir le pH vaginal, de densifier et de revasculariser l'épithélium et d'augmenter l'élasticité du tissu pour lui permettre de se dilater sans que des déchirures ne se produisent. Le protoxyde d'azote, quant à lui, est utilisé pour diminuer l'anxiété, de relâcher les muscles pelviens et pour assurer une faible analgésie. Dans le cas où le protoxyde d'azote ne serait pas suffisant, le recours au diazépam est de rigueur. A la maison, les patientes s'orientent vers l'usage de lidocaïne sous forme de gel ou d'oestriol en crème pour aider à la dilatation vaginale. L'utilisation de traitements adjuvants permet de réduire la durée nécessaire à la création d'un vagin fonctionnel. Les médicaments utilisés peuvent être combinés même si aucune amélioration de l'efficacité n'est soulignée [64].

## 8.2. Les méthodes chirurgicales – les vaginoplasties

Les méthodes chirurgicales sont réservées aux patientes chez qui les méthodes non chirurgicales échouent ou qui préfèrent avoir recours directement à une chirurgie après concertation avec la famille et le médecin spécialiste. Cependant, ces méthodes nécessitent qu'une dilatation vaginale ou que des rapports sexuels en post-chirurgie soient régulièrement réalisés puisqu'un résultat permanent n'est pas assuré. Durant le parcours de soins des patientes, un suivi régulier ainsi que des consultations pré-chirurgie seront réalisés afin d'encadrer les patientes et de leur communiquer les modalités des soins en post-chirurgie. Les méthodes chirurgicales présentent des complications très fréquentes en comparaison avec les méthodes non chirurgicales notamment avec la vaginoplastie intestinale de Baldwin et la vaginoplastie de Davydov. En effet, ces complications comprennent une perforation vésicale ou rectale, la survenue de fistules, des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, d'un adénocarcinome, d'une dérivation du côlon, d'une nécrose du greffon utilisé et de l'apparition de poils au niveau du nouveau vagin créé [58] [61].

Les méthodes chirurgicales sont plus fréquentes en comparaison aux méthodes non chirurgicales et ont plus de succès auprès des patientes parce qu'elles permettent l'obtention d'un vagin d'aspect normal en moins de temps que les méthodes non chirurgicales [61].

### 8.2.1. La vaginoplastie de McIndoe

En 1938, McIndoe et Banister reprennent les travaux d'Abbe (1898) et peaufinent les modalités de cette vaginoplastie (*Fig. 14*). Cette technique est très répandue aux États-Unis par rapport à l'Europe. Elle se base sur la création d'un espace entre l'urètre et le rectum grâce à une incision en forme de H. L'espace est créé afin d'introduire un greffon dermique issu de la région fessière ou de la partie antérieure des cuisses de la patiente et qui sera disposé autour d'un moule laissé en place au niveau de l'espace jusqu'à ce que le greffon survive. Cette technique se base donc sur une greffe de peau dermo-épidermique en demi-épaisseur et permet de développer l'épithélium du néovagin. Une fois la chirurgie réalisée, il est primordial que la patiente réalise une dilatation vaginale afin d'éviter une sténose vaginale. Ceci est atteint grâce à un objet qui sera appliqué et laissé en place pendant 7 à 10 jours puis remplacé par un autre plus neuf pendant 6 semaines pour ensuite n'être qu'utilisé qu'au coucher pendant 12 mois. Il est à noter que cet objet est à retirer en cas de miction, de défécation et de nettoyage intime. Du chlorure de sodium sera utilisé durant toute cette période. Une dilatation par la méthode de Frank sera par la suite réalisée occasionnellement jusqu'à ce qu'un rapport sexuel ait lieu. Grâce à cette technique, le néovagin aura les mêmes caractéristiques physiologiques qu'un vagin normal avec un greffon qui sera tapissé d'un épithélium squameux stratifié subissant une kératinisation et une production de glycogène variant en fonction de la production d'œstrogènes. Cette technique comporte des avantages et des inconvénients.

En effet, elle est simple, n'a pas de recours à une laparotomie ou une anastomose intestinale, a de fortes chances que le greffon survive et un faible risque de prolapsus. Par contre, elle conduit à l'apparition de cicatrices au niveau du site donneur, à la survenue d'une dyspareunie suite à un défaut de lubrification, à un risque élevé de sténose vaginale entraînant une nécessité d'avoir recours à une dilatation post-chirurgicale, et ce, sur le long cours. En outre, il existe un risque élevé de contractures du greffon, un risque d'infections et d'apparition d'un carcinome épidermoïde [39] [57] [60] [59].



Figure 14 : Une illustration de la technique de McIndoe.

N. Callens et al., « An update on surgical and non-surgical treatments for vaginal hypoplasia », Hum. Reprod. Update, vol. 20, n° 5, p. 775-801, oct. 2014, doi: 10.1093/humupd/dmu024.

Au cours des années, d'autres types de greffons se sont développés pour remédier aux inconvénients d'une greffe dermo-épidermique à demi-épaisseur notamment du risque du développement d'une cicatrice majeure créée par le prélèvement du greffon. En 1934, Brindeau décrit la possibilité d'avoir recours à une allogreffe à travers l'usage d'un amnios humain obtenu suite à un processus chimique et qui sera par la suite lyophilisé et stérilisé. Ce greffon permet de diminuer le risque de rejet de greffe. Cependant, il n'existe pas de données suffisantes concernant l'utilisation de ce greffon et le risque de transmissions d'infections virales est de rigueur. Par la suite, des greffons artificiels ou biologiques ont été utilisés notamment l'usage de la muqueuse buccale, du péritoine, des segments du côlon, du derme artificiel, d'un facteur de croissance recombinant des fibroblastes, de la cellulose oxydée, d'un greffon dermique humain acellulaire dans le cadre d'un greffe allogénique, d'un muscle droit de l'abdomen, d'un muscle gracile ou encore d'un tissu vaginal cultivé in-vitro et prélevé à partir de la patiente [39] [57].

Des bons résultats anatomiques sont rapportés avec la technique modifiée de McIndoe malgré l'absence de données validant cela. Le taux le plus élevé de satisfaction est rapporté avec cette technique (80 à 90 %) [57] [61].

### 8.2.2. La vaginoplastie intestinale de Baldwin

En 1904, Baldwin décrit pour la première fois l'usage de cette technique associée à l'usage de l'iléon. Cette dernière est remodifiée en 1970 à cause du risque de mortalité et de morbidité élevés (*Fig. 15*). Cette vaginoplastie est la plus fréquente des vaginoplasties pratiquées au cours des années. Cette chirurgie, à travers une laparotomie, repose sur l'isolement d'un segment intestinal d'une longueur allant de 10 à 12 cm ainsi que de son pédicule vasculaire. Il sera isolé et inspecté pour s'assurer de la bonne couleur et de la bonne vascularisation. Une incision sous forme de H est réalisée au niveau du périnée afin de créer un espace entre l'urètre et le rectum qui permettra par la suite d'insérer le segment. En général, le segment le plus fréquemment utilisé est le côlon sigmoïde distal en raison d'une anastomose facilitée, sans risque de tension même si l'utilisation du jéjunum ou du caecum peut se faire. Ce qui n'est pas le cas avec l'intestin grêle où le mésentère empêche cette anastomose. De plus, le côlon sigmoïde distal présente une muqueuse moins fragile et est donc moins susceptible aux traumatismes et aux saignements comparés à la muqueuse iléale [57] [61] [59] [60].

Par ailleurs, malgré les inconvénients d'une vaginoplastie iléale, certaines personnes la supportent et confirment qu'elle est à faible risque de colite de diversion et d'une production excessive de mucus en raison de l'équilibre liquidien présent au niveau de la partie distale de l'iléon [57].



Figure 15 : Une illustration de la technique de Baldwin.

N. Callens et al., « An update on surgical and non-surgical treatments for vaginal hypoplasia », *Hum. Reprod. Update*, vol. 20, n° 5, p. 775-801, oct. 2014, doi: 10.1093/humupd/dmu024.

Cette technique présente des avantages et des inconvénients. En effet, grâce à cette technique, une longueur vaginale adaptée est obtenue, le risque de dyspareunie est minime puisque la lubrification issue du segment intestinal est normale et il n'existe pas de contracture ou de rétrécissement ainsi, une dilatation vaginale post-chirurgicale ne sera pas nécessaire sur le long terme. Chez les enfants, avoir

recours à un segment intestinal permet un développement continu en parallèle au développement de l'enfant. De plus, il n'existe pas de risque de la survenue de cicatrice. En outre, cette technique peut aussi être utilisée chez les patientes ayant reçu plusieurs chirurgies reconstructives. Par ailleurs, cette technique nécessite une chirurgie avec une hospitalisation, un risque de prolapsus existe (3-8 %), une décharge vaginale excessive peut avoir lieu et se dissiper après quelques mois. En parallèle, il existe un fort risque de complications avec un pourcentage allant de 19 à 36 %. Les complications incluent une sténose vaginale, une colite de diversion du segment inséré au niveau du vagin et un adénocarcinome au niveau de ce segment peut apparaître même si son incidence est faible [57] [60] [59].

Plusieurs études soulignent de très bons résultats cosmétiques et psychosexuels. En effet, 78 % des patientes sont satisfaites sexuellement et 89 % présentent une lubrification convenable. Les patientes ne présentaient pas de dyspareunie et avaient un score normal sur le questionnaire de l'IFSF [57] [61].

### 8.2.3. La vaginoplastie péritonéale de Davydov

Historiquement, la vaginoplastie de Davydov (*Fig. 16*) est réalisée grâce à une chirurgie ouverte et est la deuxième technique la plus utilisée parmi les méthodes chirurgicales après la vaginoplastie de Baldwin [57] [61]. Aujourd'hui, la laparoscopie est plus fréquemment utilisée. Elle permet de diminuer les saignements, la formation d'adhésions, les douleurs en post-chirurgie ainsi que de la durée d'hospitalisation. La laparoscopie permet de réduire le temps de guérison et d'améliorer l'aspect de la cicatrice [57].

La vaginoplastie comprend trois étapes. Tout d'abord, au niveau du péritoine abdominal, une incision en forme de U est réalisée pour obtenir un segment péritonéal libre, mais accroché encore au reste du péritoine et qui permet de créer le néovagin. Ensuite, une incision en forme de H est effectuée au niveau du vagin jusqu'à l'obtention d'une largeur comparable à deux doigts et une dissection du septum récto-vésical se fait. Enfin, le néovagin est créé en alignant et en suturant le segment du péritoine au-dessus de la partie pré-existante du vagin. Le segment de péritoine est fermé, par la suite, en son extrémité grâce à la réalisation d'une suture en bourse. Après la chirurgie, il est essentiel qu'un objet soit introduit au niveau du vagin et gardé pendant 6 semaines afin d'éviter un prolapsus vaginal avant l'épithélialisation et qu'elle soit relayé par une dilatation vaginale pour une durée de 30 minutes/jour [57] [59].

Cette procédure convient pour les patientes ayant subi des chirurgies périnéales puisqu'elle ne nécessite pas que le vagin soit étiré. Elle n'entraîne pas la formation de cicatrices et de tissu de granulation. La chirurgie peut entraîner plusieurs complications notamment une atteinte de la vessie et de l'uretère, la survenue de fistules vésicovaginales et d'une péritonite septique [57] [60].





Figure 16 : Une illustration de la technique de Davydov.

N. Callens et al., « An update on surgical and non-surgical treatments for vaginal hypoplasia », *Hum. Reprod. Update*, vol. 20, n° 5, p. 775-801, oct. 2014, doi: 10.1093/humupd/dmu024.

Des études rapportent des taux de réussite anatomique et fonctionnelle de 97 et 96 % respectivement. Cependant, il existe des études contradictoires concernant la fonction sexuelle. En effet, selon une étude, le score global de la fonction sexuelle chez les patientes après vaginoplastie est comparable au groupe contrôle malgré un inconfort et des douleurs ressenties au cours du rapport sexuel. Une autre étude souligne des scores faibles concernant la lubrification, le désir sexuel, l'orgasme et la douleur. Néanmoins, aucune différence de score n'est retrouvée pour la satisfaction et l'excitation sexuelles [57].

Il est à noter que les patientes n'ayant pas d'ATCD chirurgicaux au niveau de la zone pelvienne auront un taux de réussite plus élevé avec les traitements proposés en comparaison avec des patientes qui ont plusieurs ATCD chirurgicaux et psychologiques [57].

#### 8.2.4. La vulvovaginoplastie de Williams

En 1964, cette chirurgie est décrite pour la première fois par Williams, mais n'était plus utilisée. En 2001, Creatsas *et al.* apportent des modifications à cette technique (*Fig. 17*). Elle consiste en une incision sous forme de U à la partie médiane de la lèvre majeure se situant au niveau de l'ouverture de l'urètre en descendant vers le corps périnéal pour former un lambeau de peau. Ce dernier est ensuite lié et suturé au niveau du vagin préexistant pour former une cavité. Cette technique est simple, non invasive, mais le

rapport sexuel est difficile du fait de l'angle du vagin externe. De plus, cette technique n'est pas optimale puisqu'un développement de la pilosité peut se voir sur le lambeau de peau. Malgré la création de cette cavité, la sensation de pénétration au cours d'un rapport sexuel n'est pas présente. En outre, elle s'accompagne de complications. En effet, un risque d'infections, d'hématomes et d'ouverture de la plaie existe. En comparaison aux modifications de Creatsas, la vulvovaginoplastie de Williams présentait une poche périnéale courte, superficielle et non-convenable pour un rapport sexuel confortable. Avec la méthode de Creatsas, la partie postérieure de la cavité est stabilisée permettant une dilatation vaginale convenable par des méthodes non chirurgicales [57] [60].



Figure 17 : Une illustration de la technique de Williams.

N. Callens et al., « An update on surgical and non-surgical treatments for vaginal hypoplasia », Hum. Reprod. Update, vol. 20, n° 5, p. 775-801, oct. 2014, doi: 10.1093/humupd/dmu024.

Des études non validées montrent, une réussite anatomique dans 96 % des cas. En parallèle, la satisfaction sexuelle est rapportée dans 94 % des cas [57].

#### 8.2.5. La vaginoplastie de Vecchietti

En 1965, elle est décrite pour la première fois et est réalisée grâce à une chirurgie ouverte (*Fig. 18*). Aujourd'hui, elle est effectuée à travers une laparoscopie. Elle est plus fréquemment réalisée en Europe comparée aux États-Unis en raison du manque de validation des matériaux par l'agence fédérale américaine des produits alimentaires et médicamenteux (FDA) [57].

Cette procédure est la version chirurgicale de la méthode de Frank. En effet, elle se base sur l'attachement d'un objet en forme d'olive au niveau du vagin. L'objet est attaché grâce à un filet qui passe par le péritoine vers le bassin et remonte jusqu'à la partie externe de l'abdomen par la voie rétro-péritonéale où il est relié à un appareil attaché à l'abdomen et permettant d'appliquer une tension. Cette dernière est augmentée au fur et à mesure afin de dilater le vagin de 1 à 1,5 cm/jour. La procédure est arrêtée quand le vagin atteint une taille de 7-8 cm ou encore 10-12 cm en 7 à 8 jours. Ainsi, le mécanisme est retiré et les patientes poursuivent la dilatation par la méthode de Frank. Le néovagin créé subit une ré-épithélialisation pour former une muqueuse normale n'ayant pas ou très peu de modifications structurales. Cette méthode est intéressante par le fait que le tissu vaginal est préservé, la technique est minimalement invasive et qu'elle n'entraîne pas de production excessive de mucus ou de sténose vaginale. En outre, les patientes trouvent que cette méthode est rapide et efficace. Néanmoins, elle nécessite la prise d'analgésique parce qu'elle est très douloureuse à effectuer et nécessite le plus souvent une hospitalisation. Elle nécessite un tissu étirable et n'est pas recommandée en cas d'ATCD de chirurgie vaginale. De plus, il existe un risque élevé de prolapsus vaginal. Cette technique regroupe des complications. En effet, un risque faible de complication vésicale et rectale est souligné, et ce, malgré la présence d'un rein ectopique, rein pelvien [57] [60] [59].



Figure 18 : Une illustration de la technique de Vecchietti.

N. Callens et al., « An update on surgical and non-surgical treatments for vaginal hypoplasia », Hum. Reprod. Update, vol. 20, n° 5, p. 775-801, oct. 2014, doi: 10.1093/humupd/dmu024.

Sur une étude, la réussite anatomique est calculée en se basant sur une taille de vagin supérieure à 6 cm et qui permet l'introduction de deux doigts après 6 mois de traitements. Avec cette méthode, les réussites anatomiques et fonctionnelles sont rapportées à 97 et 98 % des cas respectivement. Cependant cette étude présente des limites. En effet, le critère d'inclusion des patientes n'est pas explicite et ne permet pas de savoir si la dilatation vaginale par la méthode de Frank était proposée aux patientes auxquelles cas les taux de réussite sont surestimés [57].

En ce qui concerne la fonction sexuelle, il n'y a pas de résultats significatifs en matière de désir sexuel, d'excitation et de satisfaction sexuelle chez les patientes en comparaison au groupe contrôle. Par contre, concernant l'orgasme, la lubrification et le confort durant le rapport sexuel, les scores sont plus bas comparés aux scores du groupe contrôle [57].

Il existe une chirurgie dérivant de la vaginoplastie de Vecchiatti qui consiste en l'introduction d'une sonde Foley, à la place du filet à travers l'espace recto-vésical. En parallèle, le ballonnet de la sonde est gonflé permettant ainsi la dilatation du vagin. Il est rapporté avec cette technique une dilatation vaginale en longueur et en largeur avec une minimisation de la douleur comparée à la technique de Vecchiatti [57].

## 9. Les aspects psychologiques

Un diagnostic d'un syndrome de MRKH entraîne de lourdes conséquences sur la santé mentale des patientes. En effet, il est important que les patientes soient suivies de manière régulière afin d'assurer un support psychologique convenable. Au moment de l'annonce du diagnostic, les patientes font face à des problèmes d'identité, de sexualité et d'infertilité durant l'adolescence, une étape cruciale, délicate et vulnérable sur le plan physique, émotionnel et psychologique. Durant cette phase, le rôle des membres de la famille est essentiel afin d'être compréhensif et de rester attentif aux émotions révélées par les patientes. Il est aussi important de souligner que certains aspects culturels peuvent influencer la réaction des membres de la famille à l'annonce du diagnostic [6].

Des études révèlent la présence d'une détresse émotionnelle plus conséquente chez les patientes atteintes du syndrome de MRKH. En effet, un névrosisme ainsi qu'une diminution de la capacité à s'adapter face à un problème sont remarqués. Il est démontré que l'annonce du diagnostic par la patiente aux membres de la famille permet d'augmenter le support par l'entourage et de solidifier les liens familiaux. Le partage des sentiments est essentiel et ne doit pas être réprimé pour éviter de créer une barrière sociale ainsi que des problèmes d'auto-acceptation et d'adaptation. Le rôle des professionnels de santé est ainsi crucial et il est essentiel d'orienter les patientes dans la démarche d'auto-divulgence. De plus, selon une étude, les patientes voient leur indépendance diminuée puisqu'un membre de la famille notamment la mère est impliquée dans le parcours de soins. Les patientes ressentent une différence en comparaison à d'autres adolescentes, ont du mal à gérer leur intimité et leur identité féminine est menacée. Le syndrome de MRKH impacte négativement les patientes avec une anxiété en lien avec leur féminité et une dépression qui se développent ainsi que le ressenti d'être défectueuse et incomplète [4] [6] [39] [58] [65].

En 2012, le premier cas de suicide est décrit. En effet, la personne a arrêté de réaliser une hygiène quotidienne et a développé une dermatite infectieuse la conduisant, suite à un état de désespoir, à se suicider [4].

Selon l'organisation mondiale de la santé, la santé sexuelle est un état de bien-être physique, émotionnel, mental et social. Il est donc important de suivre les patientes afin de leur assurer une bonne estime de soi, de leur permettre d'établir des relations sexuelles et de leur laisser des outils afin de naviguer à travers les challenges psychosexuels [6] [66].

Il est important que les patientes partagent leurs émotions avec des personnes de confiance que ce soit un membre de la famille, des amis, un partenaire ou même des groupes de supports (comme l'association MRKH en France) afin de minimiser la détresse psychologique. Il faut considérer aussi de diriger les patientes vers des sexologues, psychologues, spécialistes dans les malformations génitales afin d'assurer une bonne prise en charge puisque l'état psychologique et l'attitude sont deux éléments-clés dans la décision du traitement à réaliser et aussi dans l'augmentation du taux de réussite des techniques [6] [39] [59].

### III. Infertilité et transplantation utérine (TU)

#### 1. Le contexte

Dans le cadre de l'IAFU, l'infertilité est une question constamment soulevée. Cette infertilité survient en raison d'une atteinte utérine qui ne permet pas la conception d'un enfant ou l'aboutissement d'une grossesse. L'IAFU peut être congénitale comme le syndrome de MRKH ou acquise suite à une hystérectomie ou suite à un développement d'une pathologie. Actuellement, il est observé une augmentation de la prise de décision dans le couple de ne plus avoir d'enfants, cela dit plusieurs femmes souhaitent encore vivre pleinement la grossesse sans avoir recours à la procréation médicalement assistée. Ces patientes ne possèdent que peu de solutions. En effet, elles ne peuvent qu'accepter leur situation ou recourir à l'adoption, la maternité de substitution gestationnelle ou encore la greffe utérine [67].

#### 1.1. L'adoption

L'adoption est le transfert permanent des droits et des responsabilités parentales des parents biologiques de l'enfant vers les parents adoptifs. Le processus d'adoption est un processus long pouvant prendre 3 à 4 ans en moyenne jusqu'à 7 ans maximum et se base sur plusieurs éléments. Est inclus, en général, un parcours d'évaluation comprenant des vérifications sur les ATCD des parents adoptifs, des visites à domicile, des périodes d'entraînements, ainsi qu'une évaluation plus approfondie à propos des parents adoptifs. Concrètement, en France, sont éligibles à adopter, un couple du même sexe ou de sexe différent et marié depuis plus de 2 ans ou un couple âgé de plus de 28 ans ou bien une personne seule et âgée de plus de 28 ans. La démarche débute par une demande adressée au Conseil départemental du lieu de résidence afin d'obtenir un agrément qui permet une autorisation légale à adopter. L'instruction de la demande s'effectue sur la base d'une évaluation du statut juridique, social, médical et psychologique. Une fois l'agrément accordé, les parents adoptifs peuvent déposer une demande pour l'adoption d'un enfant en France ou à l'étranger. Dans ce dernier cas, les règles sont strictes afin de limiter le trafic d'enfants. Le choix d'adoption des parents adoptifs s'oriente majoritairement vers l'adoption d'un enfant de moins de 3 ans et de surcroît caucasien. L'adoption permet aux enfants d'améliorer leur situation globale notamment sociale, psychologique, médicale et scolaire [67] [68] [69].

## 1.2. La maternité de substitution gestationnelle

Des couples font appel à la maternité de substitution gestationnelle, encore appelée la gestation pour autrui, afin de mettre au monde leur enfant avec l'aide d'une mère porteuse. Cette gestation peut être commerciale ou altruiste, traditionnelle ou gestationnelle. Dans le cadre d'une gestation commerciale, la mère porteuse reçoit une somme d'argent pour convenir à ses besoins durant la grossesse alors que cette compensation économique n'est pas présente dans le cas d'une gestation altruiste. En ce qui concerne la gestation traditionnelle, la mère porteuse fournit les ovules alors que dans une gestation gestationnelle, les ovules sont fournis par les parents ou une donneuse. Dans ce dernier cas, la prévalence est plus élevée et est expliquée par le fait que les parents souhaitent être biologiquement liés à leur enfant. La possibilité de recourir à une gestation pour autrui à l'étranger est pratiquée dans certains pays. En France, la loi de bioéthique de 2011 interdit la gestation pour autrui. Cette loi est renforcée en 2018 par le Comité consultatif national d'éthique [67] [69].

## 2. La transplantation utérine

### 2.1. Historique, définition et généralités

En 1931, une TU est réalisée en Allemagne sur une patiente dans le cadre d'un changement d'identité. Cependant, cette procédure n'était pas fructueuse et la patiente décède 3 mois plus tard de complications liées à la non prise d'immunosuppresseurs [69].

En 1998, en Australie, l'idée d'une TU émerge de nouveau grâce à une patiente dans sa mi-vingtaine atteinte d'un cancer cervical et chez qui une hystérectomie est réalisée. Suite à l'annonce de son infertilité, elle énonce la solution de se faire transplanter d'un utérus provenant de sa mère. Le gynécologue suédois Mats Brännström, en formation complémentaire à l'époque, trouve l'idée faisable et débute ses recherches dans ce domaine [70].

Après de multiples études sur des modèles animaux et des primates non humains dans le monde entier, la TU est transposée vers l'être humain. En 2000, en Arabie Saoudite, la première TU accompagnée des trompes de Fallope a lieu. Le donneur était la patiente vivante chez qui une hystérectomie en péri-partum d'urgence est réalisée quelques années auparavant. Cette transplantation s'est effectuée sans complications, cependant le greffon n'était plus viable après 100 jours à cause d'une lésion urétérale périopératoire chez le donneur et de la malperfusion du greffon. En conséquence, aucune grossesse n'a résulté. Après 3 mois, le greffon nécrosé est alors retiré [71] [70].



En 2011, une nouvelle TU est réalisée en Turquie. Une patiente âgée de 21 ans reçoit un utérus nullipare d'une patiente décédée âgée de 22 ans. La chirurgie de transplantation a duré 6 heures à la suite de laquelle un protocole d'immunosuppression est proposé comprenant une prise de thymoglobuline, de prednisolone, du mycophénolate mofetil et du tacrolimus. Après 18 mois, plusieurs fécondations in-vitro sont effectuées à l'issue desquelles deux implantations ont été fructueuses, cependant ces grossesses ont fini par échouer. Aucune explication n'est trouvée pour ces échecs [71].

En 2014, la première naissance au monde, à la suite d'une TU, a eu lieu en Suède sous la direction de Mats Brännström dans le cadre d'un essai clinique. La patiente en question, âgée de 35 ans, atteinte du syndrome de MRKH en plus d'une agénésie rénale unilatérale, reçoit un utérus de la part d'une femme multipare, ménopausée et âgée de 61 ans qui au préalable a subi un traitement cyclique à base d'œstrogènes et de progestérones afin de s'assurer du bon fonctionnement de l'utérus. Durant la grossesse, un épisode de rejet de greffe est survenu contrôlé par la mise en place de corticoïdes par voie intraveineuse. A la fin de la grossesse, une pré-éclampsie conduit la patiente à mettre au monde prématurément un enfant par césarienne. L'enfant de sexe masculin est vivant et en bonne santé. De plus, d'autres naissances par césarienne ont lieu suite à des greffes utérines au sein de cet essai. Deux d'entre eux sont possibles grâce à un don d'utérus provenant dans les deux cas de leur mère respective [70] [72].

Par la suite, plusieurs équipes du monde entier ont entrepris leurs propres essais réussis sur la TU notamment la Chine, les États-Unis et l'Allemagne. Nous comptons aujourd'hui aux alentours de 75 procédures de TU effectuées notamment chez des patientes atteintes de syndrome de MRKH et aux alentours de 25 nouveaux nés mis au monde. D'autres programmes autour de la TU sont en cours de planification notamment en Belgique, aux États-Unis ou encore en France [6] [72].

De ce fait, la TU devient la première technique employée pour traiter l'infertilité engendrée par le syndrome de MRKH, permettant ainsi aux patientes de devenir mères porteuses, biologiques et légales. C'est une procédure temporaire et transitoire dont la finalité est d'améliorer la qualité de vie des patientes. Elle n'est pas essentielle et ne permet pas de sauver une vie, mais elle offre aux patientes la possibilité de vivre toutes les étapes d'une grossesse [6] [71].

La TU est indiquée chez les patientes appartenant au groupe de l'IAFU principalement celles présentant une agénésie utérine. Une ovariectomie associée empêche la réalisation de cette greffe puisqu'aucun protocole pour un double don d'utérus et de gamètes n'est mis au point actuellement. Il est donc nécessaire, pour qu'une TU soit entreprise, que les patientes aient des ovaires fonctionnels avec une réserve ovarienne suffisante et que l'infertilité soit d'origine utérine [69].

## 2.2. Les étapes de la TU

### 2.2.1. La chirurgie

#### 2.2.1.1. L'anatomie de l'utérus et de ses annexes

L'utérus (*Fig. 19*), appareil reproducteur féminin, est situé dans le pelvis, sur la ligne médiane entre la vessie et le rectum. Au-dessus du vagin, il soulève le péritoine qui le tapisse et délimite ainsi le ligament large de l'utérus. Ce dernier est un corps aplati d'avant en arrière et comprend trois structures que sont le corps, l'isthme et le col. Il mesure, chez les femmes nullipares, 6 cm de long, 4 cm de large au niveau du corps et 2 cm au niveau du col avec une épaisseur moyenne de 2,5 cm [73] [74].

Le corps, courbé en avant au-dessus de la vessie (antéfléchi), est délimité par une face ventrale et dorsale, deux bords latéraux et un bord supérieur intitulé « fond de l'utérus ». Au niveau de ces bords latéraux, se trouvent les cornes utérines où s'insèrent les trompes utérines. De part et d'autre de ces dernières, s'insèrent les ligaments ronds et les ligaments utéro-ovariens. Les trompes se prolongent de chaque côté jusqu'à atteindre la paroi latérale du pelvis et s'enferment au niveau d'un segment du ligament large. Dans le prolongement vers le bas du corps utérin, se trouve l'isthme qui correspond à une zone de rétrécissement qui par la suite cède la place au col de l'utérus ou encore cervix. Ce dernier, est en forme de cylindre court constitué d'un canal au centre. Il est positionné de telle façon que la partie inférieure du col soit en contact avec la partie supérieure de la face postérieure du vagin (antéversé) [73] [74].

L'utérus est constitué de trois tuniques. Il est composé d'une séreuse, couche superficielle péritonéale et est majoritairement composé d'une couche musculuse interne autrement dit myomètre qui est creusé dans sa partie centrale pour former la cavité utérine. Cette dernière, est tapissée par une muqueuse qu'est l'endomètre, sensible aux variations hormonales au cours du cycle menstruel [73] [74] [75].

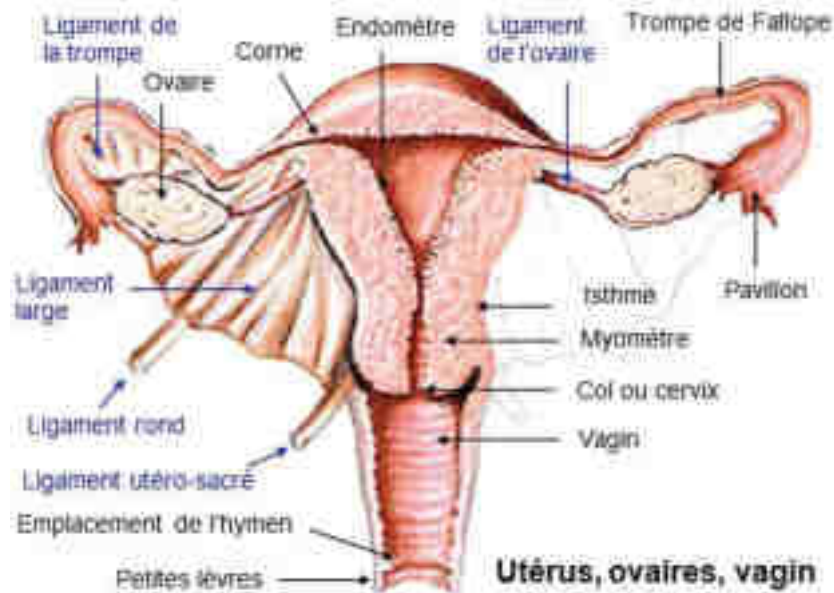


Figure 19 : Anatomie de l'utérus et de ses annexes.

« L'utérus : configurations, rapports et vaisseaux. », MEDECINE FACILE, 8 septembre 2015. <https://medecinefa.wordpress.com/luterus-configurations-rapports-et-vaisseaux/> (consulté le 23 octobre 2022).

L'utérus est fixé dans la cavité pelvienne par le muscle élévateur de l'anus et des ligaments résultant de la condensation du fascia pelvien. Le muscle élévateur de l'anus, inséré sur la paroi pelvienne, est prolongé par une lame musculaire dont les fibres viennent se positionner sur le ligament anococcygien et sur le centre tendineux du périnée qui à eux deux permettent une stabilisation de la paroi vaginale postérieure [73].

Concernant les ligaments (*Fig. 20*), 3 principaux viennent entrer en jeu [73] :

- Le ligament cervical transverse, encore appelé ligament cardinal ou paramètre, relie les bords latéraux du col de l'utérus à la paroi pelvienne latérale. Il regroupe l'uretère et les vaisseaux utérins et se situe à la base du ligament large.
- Les ligaments pubocervicaux et utérosacrés permettent la liaison du col de l'utérus au pubis et au sacrum respectivement.
- Les ligaments ronds qui débutent au niveau de la corne utérine et viennent se terminer au niveau des grandes lèvres.

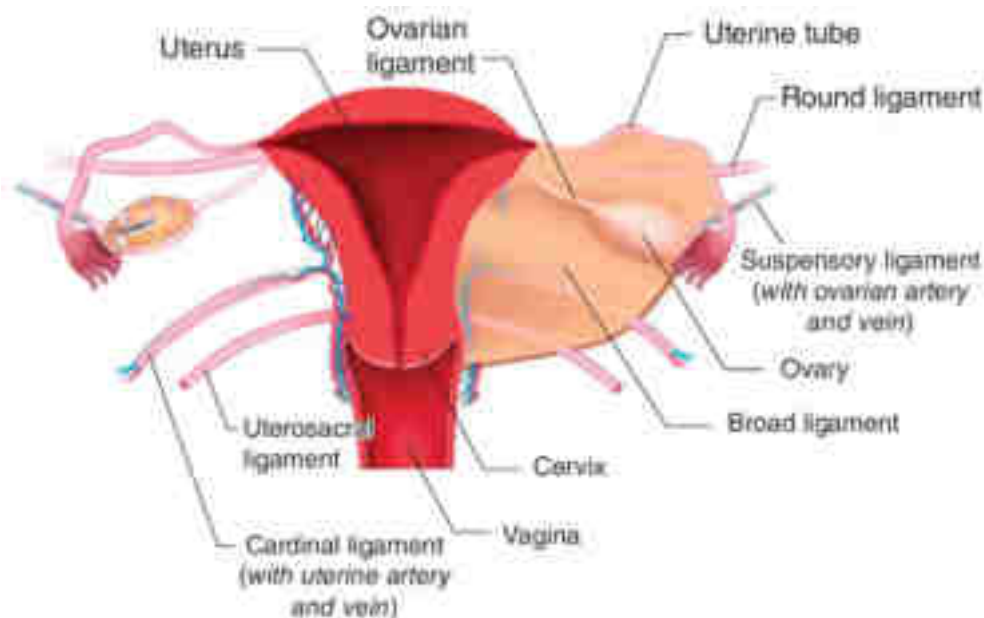


Figure 20 : Les ligaments de l'utérus.

U. F. O. Themes, « Male and Female Reproductive Anatomy », Basicmedical Key, 3 avril 2020. <https://basicmedicalkey.com/male-and-female-reproductive-anatomy/> (consulté le 23 octobre 2022).

Le vagin est un conduit musculaire élastique qui s'insère au niveau du col de l'utérus et se prolonge jusqu'à la vulve. Il est divisé en trois parties : la partie supérieure intra-pelvienne, la partie moyenne attachée par les muscles élévateurs de l'anus et le fascia et la partie inférieure qui traverse le périnée [73].

Les ovaires et les trompes utérines forment ensemble les annexes de l'utérus. Les trompes utérines relient la cavité utérine aux ovaires. Elles sont recouvertes par le péritoine. Trois segments forment ces conduits musculomembraneux avec la partie utérine, le corps et l'infundibulum. La partie utérine se situe dans l'épaisseur du myomètre et communique avec l'utérus à travers l'ostium. Le corps se divise en deux segments. Le premier segment prolonge la partie utérine de la trompe et forme l'isthme. Il est disposé entre le ligament rond de l'utérus et le ligament propre de l'ovaire. Le deuxième segment correspond à l'ampoule tubaire. L'infundibulum est la partie la plus mobile de la trompe et vient se mettre en contact avec l'ovaire par l'intermédiaire des franges [73].

Les ovaires, gonades féminines, sont des glandes ayant des propriétés endocrines et exocrines. En forme ovoïdes de 4 cm de long et de 2 cm d'épaisseur, ils sont situés contre la paroi ovarienne au niveau de la fosse ovarienne de Krause. Cette dernière est délimitée en arrière par l'artère iliaque interne et l'uretère, en avant par le ligament large, en haut par l'artère iliaque externe et en bas par l'artère ombilicale [73].

Sur le bord ventral de l'ovaire, s'insère le péritoine formant ainsi le mésovarium ou hile qui le relie à la face postérieure du ligament large. Parmi les autres ligaments contribuant à la stabilisation de l'ovaire, nous retrouvons le ligament lombo-ovarien, ou encore ligament suspenseur de l'ovaire, qui le fixe à la paroi pelvienne latérale. Le ligament propre de l'ovaire, quant à lui, le rattache à la corne utérine. Le ligament tubo-ovarien relie le pôle supérieur de l'ovaire au pavillon tubaire [73].

#### 2.2.1.2. La vascularisation et l'innervation de l'utérus et de ses annexes

##### 2.2.1.2.1. Les vaisseaux sanguins

Plusieurs veines et artères contribuent à la vascularisation de l'utérus (*Fig. 21*). Concernant les artères, il est majoritairement vascularisé par des artères utérines provenant dans la majorité des cas des artères iliaques internes. De plus, les artères ovariennes et les artères du ligament rond y participent partiellement [73] [75].

L'artère utérine est divisée en trois segments. Le segment pariétal se positionne contre la paroi pelvienne et se prolonge en direction de l'épine ischiatique par l'avant. Elle est accompagnée par les artères ombilicale et obturatrice, les veines utérines antérieures et les vaisseaux lymphatiques utérins. Les artères ombilicale et obturatrice représentent deux des branches du tronc antérieur de l'artère iliaque interne. Par l'arrière, le segment pariétal est bordé par les veines utérines postérieures, les artères et les veines vaginales ainsi que les vaisseaux lymphatiques cervico-vaginaux. Par ailleurs, l'uretère vient se positionner en position médiale par rapport au segment. Le segment paramétrial forme une coudure et est situé transversalement dans le paramètre. Le segment mésométrial se situe au niveau d'un segment du ligament large contre la partie latérale de l'utérus. Il comprend le plexus veineux utérins, les vaisseaux lymphatiques utérins, les lymphonœuds para-utérins et les filets nerveux. En dessous du ligament rond et de la trompe utérine, l'artère utérine se divise en deux branches : l'artère tubaire médiale et l'artère ovarique médiale [74] [75].

Parmi les autres branches de l'artère utérine, figure, sous le ligament large, les artères vésico-vaginales vascularisant la base de la vessie et la paroi antérieure du vagin, l'artère urétérale résultant du croisement de l'artère avec l'uretère, l'artère cervico-vaginale vascularisant le col de l'utérus, le cul de sac latéral du vagin, le fond vésical et la terminaison de l'uretère. Dans le ligament large, nous retrouvons les artères du col utérin naissant à distance du col et établissant un réseau vasculaire superficiel péricervical, les artères du corps utérin qui prennent départ à partir de l'utérus, se propagent dans le myomètre et forment un réseau vasculaire intramusculaire, l'artère récurrente du fond utérin naissant à distance de l'utérus et se positionnant sous le ligament utéro-ovarien, l'artère tubaire interne débutant au niveau de l'angle latéral du corps, chemine en avant du ligament utéro-ovarien pour venir se joindre à la branche tubaire

externe de l'artère ovarienne et des rameaux ovarien. Par le biais d'anastomose, des artères accessoires peuvent entrer en jeu dans la vascularisation de l'utérus notamment l'artère ovarienne effectuant des anastomoses au niveau du pôle inférieur de l'ovaire et entre les artères tubaires externe et interne [75].

En ce qui concerne les veines, elles se positionnent de chaque côté de l'utérus et forment le plexus utérovaginal. Les veines sont anastomosées vers le haut avec les veines ovariennes. Il existe deux veines vascularisant l'utérus : la veine utérine principale ou rétro-urétérique et la veine satellite de l'artère la plus petite qui se drainent des veines iliaques interne [75].

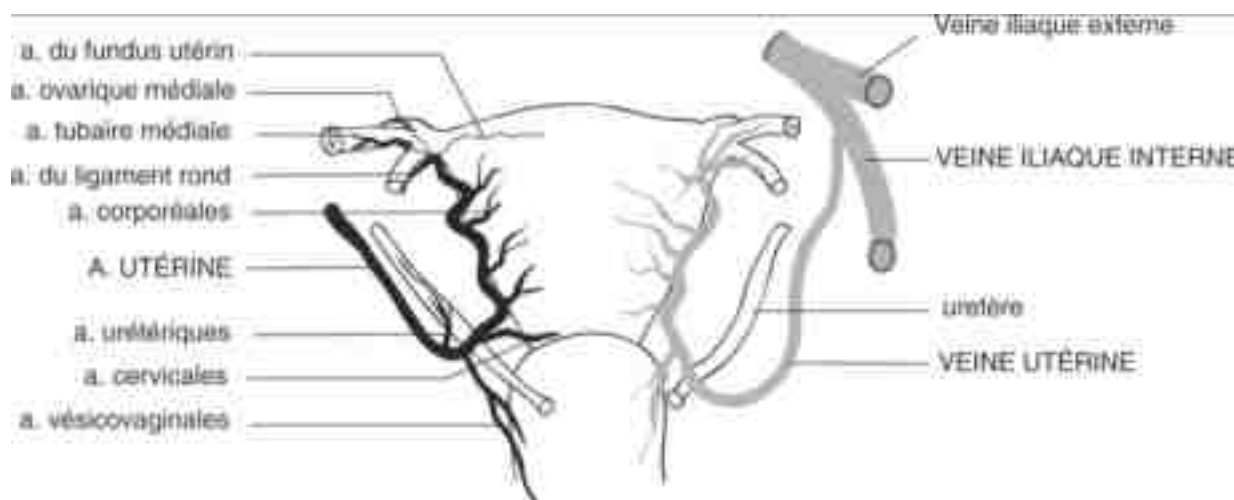


Figure 21 : Les vaisseaux sanguins vascularisant l'utérus.

R. Yiou, « Organes génitaux féminins », in Anatomie du petit bassin (Cours + QCM), R. Yiou, Éd. 2011, p. 69-88. doi: 10.1016/B978-2-294-71169-5.50004-3.

Chacune des parties du vagin est vascularisée différemment. Les artères vésicovaginales et cervicovaginales prennent en charge la partie supérieure. L'artère vaginale longue, issue de l'artère iliaque interne, irrigue les parties moyennes et inférieures. Des plexus paravaginaux permettent le drainage veineux et sont issus des veines iliaques internes [73].

Pour les ovaires, la vascularisation s'effectue grâce à l'artère ovarique et l'artère utérine (*Fig. 22*). En effet, l'artère ovarique, issue de l'aorte, descend avec le ligament suspenseur de l'ovaire, pénètre dans le petit bassin et croise les vaisseaux iliaques externes pour arriver vers un segment du ligament large. Au niveau de l'ovaire, elle se divise en deux rameaux distincts que sont le rameau tubaire et ovarique. Ce dernier, s'anastomose avec le rameau ovarique de l'artère utérine au niveau de l'extrémité inférieure de l'ovaire. L'artère utérine, quant à elle, participe à la vascularisation grâce à la division en rameaux au niveau de la corne utérine : rameau du fond utérin, rameau tubaire et rameau ovarique [75].

Les veines ovariennes forment un plexus au niveau du mésovarium d'où prennent naissance les rameaux des veines ovariennes et utérines. La veine ovarienne, qui longe l'artère, se déverse dans la veine cave inférieure au niveau de la partie droite et dans la veine rénale gauche au niveau de la partie gauche [75].

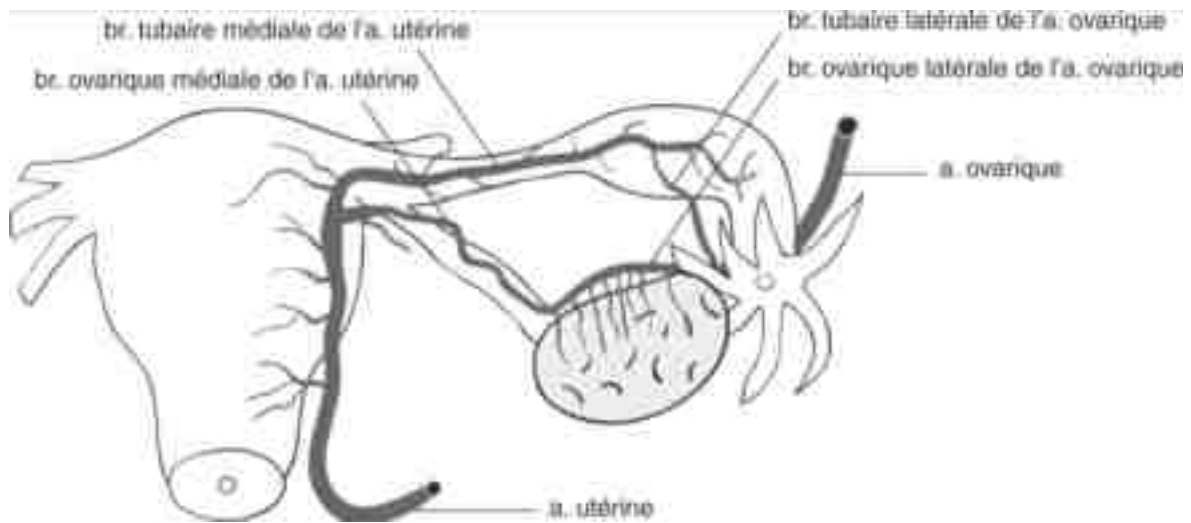


Figure 22 : Les vaisseaux sanguins vascularisant l'ovaire.

R. Yiou, « Organes génitaux féminins », in Anatomie du petit bassin (Cours + QCM), R. Yiou, Éd. 2011, p. 69-88. doi: 10.1016/B978-2-294-71169-5.50004-3.

Les trompes sont irriguées par des artères tubaires médiale et latérale, issues respectivement des artères utérines et ovariennes, et qui sont disposées sous la forme d'une arcade sous tubaire. Les veines ovariennes latérales et les veines utérines médiales irriguent les trompes [73] [75].

#### 2.2.1.2.2. Les vaisseaux lymphatiques

Au niveau du corps utérin, le système lymphatique se répartit sur les 3 couches. Trois pédicules sont ainsi révélés [75] :

- Le pédicule principal utéro-ovarien longe le long de la partie terminale de l'artère utérine et des vaisseaux ovariens pour venir se terminer au niveau des ganglions juxta-aortiques.
- Le pédicule accessoire iliaque externe et se termine au niveau des ganglions iliaques externes.
- Le pédicule inconstant vient en parallèle du ligament long pour venir s'achever au niveau des ganglions inguinaux superficiels supéro-interne.



Au niveau du col utérin, les lymphatiques forment également 3 pédicules avec [75] :

- Le pédicule principal iliaque externe qui se dispose en avant de l'uretère et croise l'artère ombilicale pour venir se loger au niveau des ganglions iliaques externes.
- Le pédicule accessoire iliaque interne, situé en arrière de l'uretère, vient s'achever au niveau des ganglions hypogastriques.
- Le pédicule inconstant qui suit le ligament utéro-sacré et se loge au niveau d'une partie interne des ganglions iliaques primitifs.

Pour finir, les lymphatiques du corps et du col utérin sont connectées par des anastomoses [75].

Sur le plan lymphatique, le vagin est drainé dans la majorité des cas par les lymphonœuds iliaques internes et externes. Quant aux ovaires, le drainage lymphatique se fait en direction des lymphonœuds aortiques et inter-aortico-caves en longeant le chemin des vaisseaux artériels et veineux. Pour les trompes, ce drainage est différent et se fait par un drainage des veines et des lymphatiques tubaires vers les courants lombo-ovariens ou utérins qui se jettent, eux-mêmes, au niveau des lymphonœuds latérocaves, précaves et lomboaortiques [73].

#### 2.2.1.2.3. L'innervation

Par l'intermédiaire de fibres nerveuses végétatives, les plexus hypogastriques supérieurs et inférieurs viennent innervés l'utérus. Le vagin, lui, est innervé par des fibres issues du plexus hypogastrique inférieur. Par ailleurs, le plexus solaire contribue à l'innervation des ovaires par l'intermédiaire de fibres nerveuses végétatives. Pour les trompes, ce sont les ganglions cœliaques et les plexus hypogastriques qui assurent cette innervation [73].

#### 2.2.1.3. La méthode de transplantation

La chirurgie peut s'effectuer à partir de donneuses vivantes ou de donneuses en état de mort encéphalique (EME). Dans les deux cas, en amont du don d'utérus, un contrôle de la comptabilité HLA (Human leucocyte antigen) est mis en place grâce à la technique de crossmatch. Cette comptabilité est la plus forte dans le cas des donneuses vivantes puisque le don d'utérus est interfamilial et provient le plus souvent de la mère de la patiente. Ce contrôle permet de maximiser le taux de réussite de la TU qui est de 79% dans ce cadre [69].

Le prélèvement de l'utérus, chez des donneuses vivantes, s'effectue soit par le biais d'une chirurgie ouverte invasive ou soit par une chirurgie mini-invasive (laparoscopie) robot-assistée qui permet de diminuer la morbidité. Ainsi, pour chaque type de chirurgie, le temps de prélèvement diffère considérablement allant de 6 heures pour l'approche mini-invasive à plus de 11h30 pour la chirurgie ouverte [69]. Chez les donneuses en EME, le prélèvement de l'utérus s'effectue à partir d'une incision cruciforme [76].

Tout d'abord, l'hystérectomie, similaire à une hystérectomie radicale ou plus étendue que cette dernière en complexité et morbidité, débute par une anesthésie générale et par la mise en place d'une sonde permettant le drainage de l'urine de la vessie. Une fois l'incision faite, des pinces sont mises au niveau des cornes utérines prenant en considération l'isthme des trompes de Fallope et le ligament utéro-ovarien environnant. Cette étape facilite l'accès et la manipulation de l'utérus dans le but d'entamer la dissection. Par la suite, les ligaments ronds sont identifiés et clampés. Le ligament large est, quant à lui, incisé vers l'orifice interne du col de l'utérus. Cette étape permet de séparer le tissu conjonctif du ligament large. En outre, le rétropéritoine est incisé du bord de la cavité pelvienne jusqu'au péritoine vésico-utérin [76] [77].

Au cours de la chirurgie, il est essentiel de procéder à l'extraction d'autres éléments annexes ainsi qu'à l'extraction des vaisseaux sanguins de la donneuse. Dans le cas de donneuses vivantes, le paramètre, le ligament rond ainsi que les artères et veines utérines inférieures seront prélevés. Pour les donneuses en EME, il sera inclus, de plus, les artères et veines iliaques internes qui serviront à l'anastomose. Cependant, de par le positionnement de l'uretère qui croise les vaisseaux iliaques au niveau de leur bifurcation, l'isolement des veines utérines s'avère fastidieux et le recours aux veines utéro-ovariennes est une alternative afin d'éviter des complications urétérales [76] [78].

A la suite du prélèvement, l'utérus subit une période d'ischémie – reperfusion au cours de laquelle une conservation adéquate de l'organe est requise afin de minimiser les lésions histologiques et métaboliques qui sont perçues après la reperfusion et qui peuvent conduire à la perte de fonction du greffon. Deux paramètres entrent en jeu dans cette période que sont le temps d'ischémie froide et le temps d'ischémie chaude. Le temps d'ischémie froide correspond à la période *ex-vivo* de la conservation du greffon dans des conditions hypothermiques tandis que le temps d'ischémie chaude correspond à la période entre le prélèvement du greffon jusqu'à la transplantation sans passer par une conservation dans des conditions hypothermiques [76] [79]. Dans la littérature, trois solutions de conservation sont rapportées dans les procédures de transplantation utérine que sont : la solution Euro-Collins, la solution UW pour université de Wisconsin et la solution HTK (histidine-tryptophan-ketoglutarate) avec un usage préférentiel de l'une

ou de l'autre en cas de donneuses vivantes ou en EME. Ces solutions sont validées à la suite d'essais cliniques sur des modèles animaux [69] [76] [79].

Après la mise en place de l'utérus chez la receveuse, il est primordial de rétablir la vascularisation notamment l'efflux sanguin, puisqu'en cas de son atteinte, une augmentation du risque de complications est remarquée notamment de thromboses veineuses qui sont fréquemment à l'origine de rejet de greffe. Pour ce faire, l'afflux sanguin artériel est réalisé grâce à l'anastomose de bout en bout de l'artère utérine inférieure de la donneuse avec les vaisseaux iliaques externes de la receveuse. Un segment de l'artère iliaque interne est dans certain cas utilisé dans cette anastomose. A l'opposé, l'efflux sanguin veineux est établi à la suite d'une anastomose entre la veine utérine inférieure, la veine iliaque interne de la donneuse avec les vaisseaux iliaques externes de la receveuse [76].

Ensuite, la manchette vaginale de l'utérus est reliée au vagin de la receveuse. Et le greffon, par le biais de ses ligaments ronds et utérosacrés, est attaché aux propres ligaments de la receveuse. Le tissu conjonctif paravaginal et le péritoine de la vessie sont aussi pris en compte pour un support additionnel [76] [78].

La transplantation chez la receveuse dure 4h10 dans certains cas et peut aller jusqu'à 6h dans d'autres cas [69].

La TU est une chirurgie temporaire dont l'issue, après 5 ans (délai fixé par la société internationale de transplantation utérine), sera une hystérectomie après avoir conçu 2 enfants sains [69] [78].

### 2.2.2. Les receveuses

Tout d'abord, le choix des receveuses s'établit en fonction de la présence ou non d'une cavité vaginale. En effet, il est essentiel que les patientes présentent une cavité obtenue suite aux méthodes non chirurgicales ou chirurgicales décrites ci-dessus afin de procéder à la transplantation utérine. Par ailleurs, il est défini des critères d'exclusions (*Tableau 3*) que sont l'âge (< 18 ans et > 38 ans), l'indice de masse corporelle (IMC) > 30 kg/m<sup>2</sup>, la présence de comorbidités sévères et de traitements administrés, l'ATCD de maladie cancéreuse datant de moins de 5 ans, les patientes ayant eu au préalable 2 enfants ou présentant une anomalie au niveau du caryotype ou encore une agénésie ovarienne ainsi qu'une réserve ovarienne insuffisante mesurée par le taux d'HAM et par le comptage des follicules antraux (CFA). Sont exclues aussi les patientes dont le conjoint présente une azoospermie et aussi les patientes ayant un rein unique pelvien, des malformations cardiaques, une infection par un papillomavirus humain (HPV), un herpès virus, un cytomegalovirus (CMV) et un Epstein-Barr virus (EBV). Les receveuses ayant eu des

ATCD de chirurgie pelvienne notamment de reconstruction vaginale conduisant à la présence d'adhérences ne sont pas sélectionnées. Les receveuses doivent avoir un bilan de thrombophilie normal afin que la TU ait lieu. En général, une fois les receveuses sélectionnées, il leur est proposé un entretien psychologique ainsi qu'à leur conjoint [80].

### 2.2.3. Les donneuses

#### 2.2.3.1. Les donneuses vivantes

Selon le pays, la réglementation diffère au sujet de la provenance de l'utérus issu des donneuses vivantes. En France, le don d'utérus est restreint au cercle familial et dans de rares cas, il peut s'étendre à d'autres proches à condition qu'un lien affectif et stable soit démontré. Les donneuses (*Tableau 3*) doivent être âgées entre 40 et 65 ans prenant en compte un projet parental déjà accompli avec une grossesse à terme normale. Comme pour la sélection des receveuses, l'IMC doit être  $< 30 \text{ kg/m}^2$  et il ne doit pas y avoir de comorbidités sévères. Un bilan préopératoire est à réaliser sur l'organe à greffer pour garantir un organe fonctionnel et sain. Pour cela, une recherche détaillée des ATCD obstétricaux est faite. En outre, les donneuses ne doivent pas présenter d'ATCD de chirurgie pelvienne et ne doivent pas avoir de notion de cancer sur les 5 dernières années. Un frottis cervico-utérin est réalisé à la recherche d'un HPV et la vaccination contre ce virus est aussi recommandée au cours du don. Un bilan infectieux est effectué afin de s'assurer de l'absence de toute infection virale notamment par le virus de l'immunodéficience humaine, le virus de l'hépatite B et C, de l'herpès virus, du CMV et de l'EBV. D'autres bilans infectieux sont établis à la recherche d'infections bactériennes telles que la gonorrhée, la chlamydia et la syphilis. Ensuite, un bilan morphologique est entrepris avec une échographie pelvienne permettant de relever la taille de l'utérus et de l'endomètre et de détecter un fibrome. La réalisation d'une hystéroscopie permet de mettre en évidence une anomalie de la cavité utérine. De plus, un bilan des vaisseaux pelviens est entrepris afin de s'assurer du bon calibre des artères et de déceler une pathologie sous-jacente et ceci grâce à une artériographie, une angio-IRM ou encore un angio-scanner. Ce bilan n'est faisable qu'en cas de donneuses vivantes. Pour finir, les donneuses ne doivent pas fumer, boire d'alcool ou user de drogues. En cas d'usage, un sevrage est toujours possible avant le début de la transplantation [69] [80].

Tableau 3 : Tableau comparatif des critères de sélection des receveuses et donneuses vivantes.

« Greffe d'utérus ». <https://www.larevuedupraticien.fr/article/greffe-duterus> (consulté le 22 septembre 2022).

DONNEUSE VIVANTE	RECEVEUSE
Âge entre 40 et 55 ans	Âge entre 18 et 38 ans
Indice de masse corporelle inférieur à 30 kg/m <sup>2</sup>	
Antécédent de grossesse normale	MFKH de type I sans malformations rénales et cardiaques
Absence de comorbidités sévères	
Pas d'antécédents de chirurgie utérine ou abdomino-pelvienne récente	Couple stable, profil psychologique favorable
	Aucun traitement en cours
Pas de facteur de risque de maladie veineuse thrombo-embolique	Pas d'antécédents de cancer et de transfusion
	État de thromboémie normal
Veines utérines de bonne qualité et épaisseur de l'endomètre normale	Résidu vaginal permettant une anastomose
	AMH > 1,5 et CFA > 10
HPV oncogène et HSV-1 et 2 négatifs	HPV oncogène négatif
CMV, EBV et HHV8 : exclusion si donneuse positive et receveuse négative	
AMH : hormone anti-müllérienne; CFA : compte des follicules antraux; CMV : cytomégalo-virus; EBV : virus d'Epstein-Barr; HHV : Human herpes virus; HPV : papillomavirus; HSV : Herpes simplex virus; MFKH : syndrome de Mayer-Rokitansky-Kuster-Hausler.	

Au cours du retrait de l'organe, les donneuses vivantes font face à plusieurs types de complications qui sont objectivées par l'utilisation d'une classification intitulée la classification de Clavien-Dindo (*Annexe B*). Ces complications peuvent être graves nécessitant une intervention chirurgicale, endoscopique ou radiologique dans 18% des cas. Les complications majoritairement retrouvées sont des lésions au niveau de l'uretère avec la nécessité pour y remédier d'installer une sonde double J recourbée aux extrémités ou d'une pyélostomie pouvant conduire vers une réimplantation de l'uretère. Ces complications résultent de cette dissection difficile et chronophage des veines utérines infra et supra-urétériques évoquée. Dans le cas de l'utilisation des veines utéro-ovariennes, chez des donneuses au stade de préménopause, un handicap est souligné. En effet, cette procédure nécessite une ovariectomie qui peut conduire à une insuffisance ovarienne nécessitant un apport hormonal afin de prévenir le risque d'OP et de maladies cardiovasculaires. Parmi les autres complications, nous retrouvons la survenue de douleurs fessières, la rupture de la suture vaginale ou encore des troubles transitoires de la défécation [69] [81] [82].

Sur le plan psychologique, des séquelles sont observées chez les donneuses. Un sentiment de culpabilité peut se révéler chez la mère, redevante envers sa fille d'un utérus, que ce soit dans le cas d'une transplantation réussie ou échouée. Néanmoins, selon une étude suédoise, ces séquelles n'étaient pas significatives et aucun retentissement n'est mis en évidence chez les donneuses [69]. En outre, les donneuses ressentent une pression à accepter le don à cause du lien de parenté avec la personne receveuse, subissent une altération de la qualité de vie suite aux complications dues à l'hystérectomie venant se rajouter à une altération de la qualité de vie sexuelle et, encore se préoccupent de la réalisation d'une chirurgie invasive [82].

En choisissant des donneuses vivantes, la logistique chirurgicale organisationnelle est facilitée. La chirurgie de transplantation nécessite l'intervention de deux équipes médicales au niveau de la receveuse et au niveau de la donneuse. Ainsi, cette intervention est planifiée ce qui va permettre d'optimiser le parcours de soins et les performances des professionnels de santé [69].

#### 2.2.3.2. Les donneuses en état de mort encéphalique

La réalisation d'une TU à partir de donneuses en EME est moins fréquente qu'à partir de donneuses vivantes qui occupent actuellement la première place. En effet, le pool de donneuses en EME ne permet pas de répondre à la demande de transplantation des patientes atteintes de l'IAFU. En effet, selon l'agence de biomédecine, 1770 prélèvements multi-organe (PMO)/an sont réalisés en France incluant 887 femmes. De plus, 40% des donneuses ont plus de 65 ans et présentent potentiellement des problèmes vasculaires. Ainsi, en 2018, a lieu, au Brésil, la première naissance suite à une TU à partir d'une donneuse en EME et en 2019, a lieu la deuxième naissance aux États-Unis. Le taux de réussite de la TU à partir de donneuses en EME est estimée à 68%, mais ce taux reste encore à valider par de recherches plus approfondies [69] [80].

La chirurgie de TU n'est pas planifiée et est effectuée en situation d'urgence au moment de l'annonce de la possibilité d'un PMO. Cette situation d'urgence permet d'amplifier les complications chirurgicales du fait de l'absence en amont de la planification de l'opération chirurgicale et d'une altération des compétences des professionnels de santé à cause de la fatigue et du stress. Ainsi, chez les donneuses en EME, les bilans préopératoires notamment l'exploration de l'utérus et des vaisseaux sanguins, le consentement éclairé ainsi que le recueil des ATCD médicaux et obstétricaux ne sont pas en mesure d'être effectués et sont difficiles à entreprendre. Concernant la logistique organisationnelle de la chirurgie, elle est lourde avec une incapacité à gérer et à coordonner les emplois du temps des différents intervenants et nécessite de mettre en place de nouveaux créneaux d'astreintes [69] [82].

De plus, la comptabilité HLA est significativement diminuée par rapport aux donneuses vivantes et donc le risque de rejet est plus élevé [69].

Cependant, des avantages existent à l'utilisation d'utérus issu de donneuses en EME. En effet, les risques de complications chirurgicales sont limités notamment les complications liées à la dissection puisque l'utérus est prélevé en bloc tout en gardant les vaisseaux sanguins environnants intacts. Néanmoins, l'hémostase des vaisseaux de petit calibre doit être adéquate lors du prélèvement afin d'éviter l'échec du processus de transplantation par l'apparition d'hémorragies importantes résultant d'un prélèvement hâtif de l'organe. Des vaisseaux qui, par ailleurs, sont difficilement identifiable après que le greffon

prélevé ait été lavé avec une solution protectrice d'organe. De plus, l'utilisation de donneuses en EME permet de s'affranchir des inconvénients psychologiques et éthiques liés aux donneuses vivantes. Le temps de prélèvement de l'utérus, quant à lui, est considérablement réduit avec un temps pouvant aller de 19 minutes à 2-3 heures selon les équipes médicales et leur modèle de prélèvement [69] [82].

Le temps d'ischémie froide chez les donneuses en EME est largement supérieur à celui des donneuses vivantes. L'utérus n'étant pas un organe vital, il sera prélevé en dernier à la suite des autres organes (cœur, foie, rein) dans la procédure de PMO et avec, de plus, un temps de transport du greffon à l'endroit de la transplantation. En conséquence, des lésions histologiques et fonctionnelles peuvent apparaître après un temps d'ischémie froide d'au moins 6H voire 24H pouvant diminuer la viabilité et la qualité du greffon. Ainsi, chez les donneuses en EME, le temps d'ischémie froide peut atteindre une durée de 7H. Néanmoins, à ce jour, il n'est pas encore précisé la durée maximale d'ischémie froide acceptée et la composition optimale du milieu de conservation du greffon [69] [82].

Avant le décès des donneuses, il est fréquemment administré des médicaments vasoactifs notamment des catécholamines qui agissent sur l'état agonique de l'organe. En conséquence, des altérations du greffon peuvent se voir en lien avec l'insuffisance vasculaire et les changements inflammatoires perçus. Cette difficulté à gérer ces effets conduit les professionnels de santé à ne pas prélever d'utérus chez des donneuses mortes à la suite d'un événement cardiaque [82].

Malgré les inconvénients cités, la balance bénéfique/risque d'une transplantation à partir de donneuses en EME reste plus élevée que celle provenant de donneuses vivantes du fait des complications objectivées chez les patientes [82].

Tableau 4 : Tableau récapitulatif des différences perçues lors d'un prélèvement chez des donneuses vivantes ou en EME [69] [81] [82].

<i>Éléments de comparaison</i>	<b>Donneuses vivantes</b>	<b>Donneuses en EME</b>
<i>Fréquence</i>	La plus fréquente	La moins fréquente
<i>Bilans préopératoires</i>	Complets	Manquants
<i>Complications (atteinte de l'uretère, douleurs, troubles de la défécation...)</i>	+	-
<i>Séquelles psychologiques</i>	+	-
<i>Logistique chirurgicale</i>	Planifiée et facilitée	En urgence et lourde
<i>Compatibilité HLA</i>	Forte	Faible
<i>Temps de prélèvement</i>		19 minutes à 2-3 heures
<i>Temps d'ischémie froide</i>	Faible	Fort
<i>Médicaments vasoactifs avant le prélèvement</i>	-	+



#### 2.2.4. Les complications post-opératoires

Comme pour toute chirurgie invasive, des complications post-opératoires existent. Chez les receveuses, des complications vasculaires sont mises en avant et comptent pour 20%. Sont retrouvées notamment les thromboses artérielles ou veineuses qui sont à l'origine du retrait du greffon. En raison de cela, un suivi est recommandé avec une ETA qui est réalisée de manière fréquente après la chirurgie et régulièrement tous les mois à 2 mois après 1 mois de chirurgie. Le recours à une IRM ou un angioscanner est aussi de rigueur. Par ailleurs, un traitement par héparine est instauré pour limiter les thromboses [76].

D'autre part, des complications infectieuses peuvent survenir qui nécessitent l'instauration d'un traitement prophylactique antibactérien, antiviral et antifongique. Il sera débuté, et pour une durée de 6 mois, un traitement par triméthoprime-sulfaméthoxazole (Bactrim®) pour empêcher une infection bactérienne notamment par *Toxoplasma gondii*, *Pneumocystis jirovecii*, *Listéria* et *Nocardia*. L'association aciclovir/valganciclovir est instaurée, quant à elle, pour 3 à 6 mois afin d'éviter une infection virale notamment par CMV. A la fin de cette prophylaxie, un traitement continu par aciclovir est introduit afin de lutter contre l'installation d'un Zona. Enfin, un traitement antifongique est mis en place afin d'empêcher une infection fongique ; par *Candida albicans*, par exemple [76].

Au niveau du site d'anastomose vaginale, un rétrécissement est fréquent en raison d'une différence de diamètre entre le col de l'utérus et le vagin avec la nécessité pour y remédier de poser un stent vaginal, d'utiliser des œstrogènes par voie vaginale ou encore des dilateurs vaginaux [76].

#### 2.2.5. Les traitements immunosuppresseifs post-opératoires

##### 2.2.5.1. L'immunologie de la greffe

Le rejet de greffe se définit comme étant une destruction du greffon par le système immunitaire de la receveuse en raison d'une incompatibilité [83].

Selon un article apparu dans le *New England Journal of Medicine*, le rejet de greffe est caractérisé par le temps de rejet, les modifications histologiques, la fonction physiologique et la réponse du système immunitaire innée ou adaptative. Concernant le temps de rejet, il est divisé comme suit [83] [84]:

- Rejet hyperaigu, objectivé quelques minutes après la greffe, implique les anticorps de l'hôte préformés suite à des transfusions déleucocytées ou une allogreffe antérieure et qui sont dirigés contre les molécules du système HLA exprimées à la surface de l'endothélium du greffon et dont la conséquence est une activation de la cascade du complément. Cela entraîne de lésions

thrombotiques hémorragiques ou ischémiques avec une mort cellulaire. Ce type de rejet est difficilement contrôlable et de ce fait il est important de réaliser un test de crossmatch lymphocytaire en amont.

- Rejet aigu, objectivé quelques jours à quelques semaines après la greffe, est dû à une incompatibilité du système HLA. Cette incompatibilité ne peut être complètement éliminée en raison de la présence ubiquitaire des gènes de ce système dans toutes les cellules de l'organisme. Les épisodes de rejet aigu sont soit médiés par les anticorps, soit médiés par l'activation des lymphocytes T.

Dans le cas d'un rejet médié par les anticorps, le complexe d'attaque membranaire est impliqué avec pour conséquence une nécrose endothéliale localisée accompagnée d'une apoptose. Une inflammation s'installe entraînant le dysfonctionnement du greffon. Dans le cas d'un rejet médié par une activation de lymphocytes, les cellules présentatrices d'antigènes (macrophages, cellules dendritiques et lymphocytes B) des donneuses présentent les alloantigènes du greffon aux lymphocytes T. Une migration s'ensuit vers les ganglions pour une activation d'autres lymphocytes T alloréactifs notamment les lymphocytes T CD4 et CD8. Une réaction s'ensuit avec la sécrétion de cytokines et une amplification de la réponse alloréactive avec l'activation d'autres cellules effectrices. Par conséquent, les cellules parenchymateuses du greffon sont atteintes, une inflammation est perçue et une apoptose se déclenche. Des lésions vasculaires et thrombotiques sont aussi observées. Ces types de rejet sont contrôlés par un traitement immunosuppresseur.

- Rejet aigu tardif, objectivé 3 mois après la greffe, implique l'activation des lymphocytes T par des alloantigènes présentés par les cellules présentatrices d'antigènes de l'hôte.
- Rejet chronique, objectivé des mois et années après la greffe, implique des facteurs immunologiques (anticorps dirigés contre les molécules du système HLA, lymphocytes) et non immunologiques (liés au greffon avec les lésions induites par le stress oxydatif, liés à l'hôte ou liés aux traitements immunosuppresseurs toxiques) et qui ont pour conséquence une fibrose interstitielle et périvasculaire. Ce rejet est la principale cause d'échec d'une transplantation avec une incapacité à le contrôler par des traitements immunosuppresseurs. Sur le long terme, ce type de rejet n'est pas rencontré dans une TU.

Pour la TU, un système de gradation du rejet de greffe basé sur des critères d'histopathologies est mis en place afin de définir le seuil minimal de diagnostic d'un rejet et par conséquent l'initiation d'un traitement immunosuppresseur. Cette classification à 3 niveaux (grade 1 : léger, grade 2 : modéré et grade 3 : sévère) comprend une catégorie seuil permettant d'éviter un diagnostic de rejet erroné et de limiter un surtraitement. La détection d'un rejet est réalisée grâce à des biopsies du col de l'utérus [85].

#### 2.2.5.2. Les molécules utilisées

Actuellement, les molécules immunosuppressives utilisées dans une TU sont basées sur les protocoles de transplantations rénales. Nous retrouvons en traitements d'entretien : les inhibiteurs de la calcineurine comme la ciclosporine (modulateurs de cytokines) et le tacrolimus, les antimétabolites comme l'azathioprine et le mycophénolate mofétil et en traitements d'attaque / additionnels d'épisodes de rejet : les glucocorticoïdes ou encore les globulines anti-thymocytes. Aujourd'hui, les traitements d'attaque / additionnels sont élargis vers de nouveaux traitements comme les anticorps monoclonales et polyclonales ainsi que des protéines de fusion [69] [78] [85].

##### 2.2.5.2.1. Les inhibiteurs de la calcineurine

Dans cette famille, nous retrouvons la ciclosporine ou la ciclosporine A (CsA) retrouvée dans les spécialités Néoral<sup>®</sup> (10, 25, 50 et 100 mg pour les capsules molles et 100 mg/mL pour la solution buvable) et Sandimmun<sup>®</sup> (100 mg/mL pour la solution buvable et 50 mg/mL pour la solution à diluer pour perfusion) mais aussi le tacrolimus retrouvé dans les spécialités Advagraf<sup>®</sup> (0,5, 1, 3 et 5 mg pour les gélules à libération prolongée), Prograf<sup>®</sup> (0,5, 1 et 5 mg pour les gélules et 5 mg/mL pour la solution à diluer pour perfusion) et Modigraf<sup>®</sup> (0,2 et 1 mg pour les granulés pour suspension buvable) [86].

La CsA est une molécule agissant au niveau des lymphocytes T et inhibant la calcineurine grâce au complexe formé avec une protéine porteuse cytosolique. Par conséquent, le facteur de transcription NF-AT n'est plus déphosphorylé ni transloqué vers le noyau et la synthèse de l'interleukine 2 ne peut plus se faire. Cette inhibition de la synthèse de l'interleukine 2, facteur de croissance des lymphocytes T, conduit à une inhibition de l'activation et de la prolifération de ces lymphocytes et une inhibition de la production de cytokines pro-inflammatoires. Le tacrolimus, lui, agit de la même manière avec une inhibition de la calcineurine mais cette fois-ci à la suite de la liaison avec une protéine porteuse différente [86] [87].

Indiqués dans la prévention et le traitement du rejet de greffe d'organes, le traitement est débuté, pour la CsA, 12 heures avant la chirurgie à une dose comprise entre 10 et 15 mg/kg répartie en 2 prises à la même heure. Elle est continuée 1 à 2 semaine après la chirurgie pour ensuite être progressivement

diminuée en fonction des dosages sanguins jusqu'à atteindre une dose d'entretien de 2 à 6 mg/kg puisque ce médicament est un médicament à marge thérapeutique étroite (MTE). Le tacrolimus est pris en une seule prise le matin à jeun ou à distance des repas avec une posologie individuelle en lien avec les signes de rejet, de tolérance et les concentrations plasmatiques résiduelles de ce médicament. Pour la prévention du rejet de greffon rénal, le traitement débute au plus tard 24 H après la transplantation à raison 0,20 – 0,30 mg/kg/jour [86].

Ces médicaments augmentent le risque de développer des lymphomes, des cancers cutanés ou encore des infections. De ce fait, il est important que la patiente ne s'expose pas de façon prolongée au soleil ou dans ce cas d'utiliser un écran solaire à fort pouvoir de protection et qu'elle surveille l'apparition de symptômes évocateurs d'infections notamment de la fièvre. Ils exposent à une néphrotoxicité rénale, une hépatotoxicité ainsi qu'une anomalie du profil lipidique réversibles, à une hypertension artérielle, à une hyperkaliémie, à une neurotoxicité (tremblements) et à une toxicité hématologique avec, en parallèle, une nécessité de surveiller étroitement la créatinine, les transaminases, le profil lipidique et glycémique, la tension artérielle, l'ionogramme et la numération formule sanguine [86].

La CsA est un substrat et inhibiteur du cytochrome 3A4 (CYP3A4) et de la glycoprotéine P et donc il est important d'être prudent avec une association à d'autres médicaments ou aliments qui sont substrats ou inhibiteurs de ces systèmes (jus de pamplemousse par exemple). En parallèle, le tacrolimus est un substrat du CYP3A4 [86].

Il est à noter que ces médicaments sont des médicaments relevant d'une prescription initiale hospitalière semestrielle et que le renouvellement peut se faire par un médecin de ville à condition de présenter la prescription initiale hospitalière datant de moins de 6 mois [88].

#### 2.2.5.2.2. Les antimétabolites

Dans cette famille, nous retrouvons l'azathioprine (AZA) retrouvée dans la spécialité Imurel® (25 et 50 mg pour les comprimés pelliculés et 50 mg pour la poudre pour solution injectable) et l'acide mycophénolique dans la spécialité Myfortic® (180 et 360 mg pour les comprimés gastro-résistants) ou encore sa prodrogue, le mycophénolate de mofétil (MMF) retrouvée dans la spécialité Cellcept® (250 mg pour les gélules, 500 mg pour les comprimés, 1g/5mL pour la poudre pour suspension buvable et 500 mg pour la solution à diluer pour perfusion) [86].

Ces molécules sont des inhibiteurs de la synthèse des purines et donc de la prolifération des lymphocytes T et B et agissent en tant qu'immunosuppresseurs et antinéoplasiques. L'AZA est une pro-drogue de la 6-mercaptopurine qui est active après une conversion intracellulaire en thioguanine nucléotides. Ces derniers sont à l'origine d'une inhibition de la phosphoribosyl-pyrophosphate amidotransférase et donc une inhibition de la synthèse des purines. De plus, ces nucléotides peuvent être incorporés dans les acides nucléiques avec pour conséquence un arrêt de la prolifération cellulaire. Un phénomène d'apoptose des lymphocytes T est aussi observé grâce à cette molécule. Le MMF est une molécule pro-drogue de l'acide mycophénolique qui lui agit comme inhibiteur sélectif, non compétitif et réversible de l'inosine monophosphate déshydrogénase et donc une inhibition de la synthèse des nucléotides à base de guanine est observée avec une inhibition de la prolifération des lymphocytes. De plus, l'acide mycophénolique agit sur les points de contrôle cellulaires responsables de la programmation métabolique des lymphocytes. Ces médicaments sont des médicaments à MTE [86].

Indiqué dans la prévention du rejet de greffe en association avec des corticoïdes, la posologie de l'AZA est adaptée en fonction de la tolérance hématologique et de la réponse clinique avec en générale une posologie allant de 1 à 3 mg/kg/jour sans dépasser 150 mg/jour avec une prise de préférence pendant les repas pour éviter des troubles intestinaux mais à distance d'une ingestion de lait ou de tout autres produits laitiers. Indiqué dans la prévention des rejets de greffe en association avec la ciclosporine et les corticoïdes, le MMF est un médicament dont la posologie est adaptée en fonction des concentrations plasmatiques avec une dose journalière répartie en 2 prises avec une attention particulière durant la manipulation comme ce médicament révèle des effets tératogènes chez le rat et le lapin. Chez les transplantés rénaux, cette dose journalière est de 2 g initiée dans les 72 H suivant la greffe [86].

Ces médicaments augmentent le risque de développer des tumeurs malignes notamment des cancers cutanés ou encore des infections. De ce fait, il est important que la patiente ne s'expose pas de façon prolongée au soleil ou dans ce cas d'utiliser un écran solaire à fort pouvoir de protection et qu'elle surveille l'apparition de symptômes évocateurs d'infections notamment de la fièvre. De plus, ces médicaments entraînent une toxicité hématologique avec la nécessité d'une surveillance régulière de l'hémogramme. En outre, pour le MMF, il existe des effets indésirables digestifs qui conditionnent une surveillance et une prudence en cas de pathologies digestives grave [86].

En ce qui concerne le MMF, une prescription initiale hospitalière annuelle est requise accompagnée d'une surveillance étroite pendant toute la durée du traitement. La délivrance est conditionnée par la vérification, pour les femmes en âge de procréer, de l'accord de soins. Le renouvellement est possible par une ordonnance établie par un médecin de ville mais la présentation de la prescription initiale

hospitalière datant de moins d'un an est nécessaire avec, en plus pour les femmes en âge de procréer, de l'accord de soins datant, lui aussi, de moins d'un an [88].

La majorité des cas de TU ont reçu en termes de traitements immunosuppresseifs du tacrolimus combiné au MMF. D'autres TU ont reçu, à la place du MMF, de l'AZA ou du tacrolimus en monothérapie [85].

#### 2.2.5.2.3. Les glucocorticoïdes et les globulines anti-thymocytes

Utilisés en tant que prévention ou traitement de rejet de greffe, les glucocorticoïdes sont utilisés pour leur action anti-inflammatoire et, à fortes doses, pour leur action immunosuppressive. En effet, ils présentent majoritairement des effets génomiques. Ces molécules se lient à un récepteur intracellulaire et ce complexe formé pénètre le noyau et module, par transactivation ou transrépression, l'activité des éléments de réponse négatif aux glucocorticoïdes. De plus, ce complexe inhibe le facteur de transcription nucléaire NF-kB et donc inhibe l'activation de gènes à l'origine de molécules pro-inflammatoires. Ils activent des cytokines anti-inflammatoires, diminuent la présentation des antigènes par les cellules dendritiques et induisent l'apoptose des macrophages, des cellules dendritiques et des lymphocytes T [89] [90].

La posologie est à adapter en fonction de la réponse et de la tolérance au traitement ainsi que du pronostic et de la sévérité de l'affection. La posologie se situe en moyenne à 1 mg/kg/jour avec une prise le matin au cours du petit-déjeuner en raison d'une insomnie et du pic matinal de cortisol observés [86].

Pour une utilisation sur le long terme, des effets indésirables sont objectivés avec la survenue d'un diabète cortico-induit, d'une dyslipidémie, d'une prise de poids, d'une rétention hydro-sodée avec l'apparition d'une hypertension artérielle et d'œdèmes, d'une hypokaliémie, de myopathies cortisonées, d'OP, d'ulcère gastroduodéal et risque accru d'infections avec, en parallèle, la nécessité de prévenir ces effets en établissant un régime désodé, normocalorique, hyperprotidique et hypercalcique accompagné d'une supplémentation potassique, d'une activité sportive et d'un arrêt du tabac et de la consommation d'alcool [86].

Pour une utilisation sur le long terme de corticoïdes, une décroissance des doses est importante pour tout arrêt de traitement afin d'éviter un syndrome de sevrage des corticoïdes [86].

En général, dans les TU, ils sont utilisés en tant que traitement d'attaque mais sont vite diminués et réintroduits dans le cas d'un épisode de rejet [85].

Concernant les globulines anti-thymocytes, nous les retrouvons dans deux spécialités Thymoglobuline® (5 mg/mL, poudre pour solution pour perfusion) et Grafalon® (20 mg/mL, solution à diluer pour perfusion). Ils sont fréquemment utilisés en tant que traitement immunosuppresseur d'attaque en complément ou non de la méthylprednisolone. Ces immunoglobulines de lapin anti-lymphocytes T humains possèdent des propriétés immunosuppressives avec différents mécanismes proposés notamment la déplétion des lymphocytes T dans le sang et les tissus lymphoïdes périphériques, l'induction de l'apoptose des lymphocytes B, la modification de l'expression des molécules membranaires clés des lymphocytes T, l'interférence avec la fonction des cellules dendritiques et l'induction des lymphocytes T régulateurs et natural killers (lymphocytes NK-T) [85] [86] [91].

Indiqués dans la prévention des rejets de greffe et dans le traitement des rejets de greffe aigus corticorésistants, la posologie est déterminée selon le poids du patient, l'indication, le schéma d'administration et l'association éventuelle d'autres immunosuppresseurs. Ces globulines présentent un risque d'infections, de toxicité hématologique, de troubles hépatiques qui aggravent les troubles de la coagulation préexistants. Une surveillance étroite des signes d'infections, de l'hémogramme et des paramètres de la coagulation est requise. Ce sont des médicaments réservés à un usage hospitalier [86].

#### 2.2.6. La grossesse post-transplantation

En vue d'une grossesse et environ 6 mois après avoir sélectionné la donneuse et la receveuse, un protocole de fécondation *in vitro* est débuté dans le but d'obtenir au moins 8 à 10 embryons de bonne qualité. Ce protocole de stimulation est adapté à la réserve ovarienne de la patiente. La TU a lieu après 3 à 6 mois du début du protocole qui est achevé par un transfert d'embryon approximativement 12 mois après la TU. Ces durées sont variables en fonction de l'équipe médicale [69].

Durant la grossesse, le risque de rejet est théoriquement réduit puisque ce processus conduit à un état physiologique d'immunosuppression. En effet, il existe une variation du type et de l'activité des cellules immunitaires avec la présence de lymphocytes T, de lymphocytes T régulateurs et de cellules natural killers spécifiques à l'utérus et qui entraînent une tolérance allogénique du fœtus. Malgré cette tolérance, un traitement immunosuppresseur est toujours nécessaire. Se pose alors la question de la toxicité de ces traitements sur le fœtus puisque ces derniers, peuvent passer la barrière placentaire. Par conséquent, une classification catégorisant le niveau de risque des immunosuppresseurs sur le fœtus est réalisée par l'administration américaine des denrées alimentaires et des médicaments (*Tableau 5*) [83].



Tableau 5 : Niveau de risque fœtal des immunosuppresseurs selon l'administration américaine des denrées alimentaires et des médicaments.

S. Saso et al., « Immunology of uterine transplantation: a review », *Reprod. Sci. Thousand Oaks Calif*, vol. 19, n° 2, p. 123-134, févr. 2012, doi: 10.1177/1933719111417887.

Catégories	Molécules	Études sur les animaux/humains
<b>A</b>	Paracétamol	Pas de risque d'après les études sur les humains
<b>B</b>	Glucocorticoïdes	Pas de risque d'après les études sur les animaux ou risque sur les animaux et non démontré par des études humaines
<b>C</b>	Tacrolimus, CsA, MMF	Risque fœtal démontré sur les animaux sans études adéquates ou contrôlées sur les humains. Peuvent être utilisées si balance bénéfice/risque est élevée
<b>D</b>	AZA	Risque fœtal démontré sur les humains. Utilisée exceptionnellement quand la balance bénéfice/risque est élevée

En plus du niveau de risque, il est important de savoir, que durant la grossesse, une sécrétion accrue d'hormones stéroïdiennes sexuelles est remarquée notamment de la progestérone et de l'œstrogène. Ces derniers, dévient la réponse du système immunitaire vers une réponse à médiation humorale au lieu d'une réponse à médiation cellulaire. Ainsi, il est primordial de choisir la molécule la plus adaptée quant au risque sur le fœtus, à l'effet inhibiteur recherché, mais aussi, à l'effet de la molécule sur la sécrétion de ces hormones qui jouent un rôle important dans le maintien de la grossesse [83].

Dans la littérature, les inhibiteurs de la calcineurine en particulier le tacrolimus, les glucocorticoïdes ainsi que l'AZA sont considérés sûrs d'utilisation avec une absence de tératogénicité et sont majoritairement utilisés [76] [78]. Cependant, il est rapporté une naissance prématurée ainsi qu'un faible poids à la naissance du nouveau-né avec l'utilisation du tacrolimus couplé à l'AZA mais ces risques sont similaires pour tous les patients transplantés et donc sont plutôt liés à la condition de la patiente. Dans le cas d'un traitement par tacrolimus et MMF, il est rapporté un arrêt d'utilisation du MMF avant le transfert embryonnaire en raison de sa tératogénicité et un remplacement par de l'AZA. Dans certains cas, ce remplacement n'a pas eu lieu optant, ainsi, vers une monothérapie par le tacrolimus [85]. Concernant la CsA, des études sur les animaux montrent que son utilisation diminue le taux d'implantation de l'embryon, la survie du fœtus et le développement post-natal avec, néanmoins, une préservation de la fertilité du fœtus. Ces effets étaient doses-dépendantes [83].

L'accouchement est réalisé par césarienne et non pas par voie naturelle puisque la TU ne donne pas le support pelvien approprié pour les structures anatomiques avec un risque d'anastomose et de mortalité potentielle à la naissance du bébé. Des complications obstétricales qui sont dues ou non à l'utilisation d'immunosuppresseurs sont relevées dans les études. Nous retrouvons : une pré-éclampsie nécessitant

un accouchement pré-terme, une cholestase gravidique, une rupture prématurée de la poche des eaux, une pyélonéphrite et un placenta accreta [69] [76] [85].

Étant considérée comme grossesse à risque, la patiente est surveillée minutieusement par une équipe multidisciplinaire avec l'implication d'un médecin spécialisé dans les hauts-risques obstétricales et d'un médecin spécialisé dans l'immunologie de la transplantation. Parmi les examens de surveillance, nous retrouvons une sérologie ainsi que des frottis vaginaux mensuelles afin de détecter des infections par divers agents pathogènes, une échographie réalisée à 12 et 20 semaines de grossesse permettant d'évaluer les paramètres et la morphologie fœtale, un écho-doppler réalisé durant le troisième trimestre permettant d'évaluer le développement fœtal et une évaluation de la qualité du greffon par une inspection visuel du col de l'utérus [69] [83].

#### 2.2.7. L'allaitement post-transplantation

Malgré les avantages d'un allaitement, il est essentiel de prendre en compte le passage des immunosuppresseurs dans le lait maternel. Certains immunosuppresseurs comme le tacrolimus, les glucocorticoïdes ainsi que l'AZA peuvent être utilisés durant l'allaitement en raison d'une ingestion à des quantités extrêmement faibles à travers le lait maternel. L'académie américaine de pédiatrie recommande de ne pas allaiter lors d'une utilisation de la CsA malgré la présence en quantités extrêmement faibles dans le lait maternel. Concernant le MMF, l'utilisation n'est pas recommandée en raison d'un manque de données publiées. Il est à noter que les études sont encore limitées et que les recherches sont à poursuivre dans ce domaine [92] [93] [94].

#### 2.2.8. Le devenir de l'enfant

Concernant les nouveau-nés, le poids moyen à la naissance rapporté est de 2 500 g approprié pour une naissance à 35 semaines de grossesse et l'âge gestationnel moyen à la naissance est de 34 + 6 semaines. Les nouveau-nés sont en bonne santé avec une absence d'anomalies congénitales et un score d'Apgar, à 10 minutes, normal [76] [85].

Concernant le développement psychomoteur, les études sont rares mais celles qui sont disponibles ne révèlent pas de retard ou de troubles chez les enfants. Par contre, l'utilisation d'inhibiteurs de la calcineurine peut impacter théoriquement la fonction cognitive, de par, la présence de la calcineurine et de la protéine porteuse du tacrolimus dans le cerveau avec une étude canadienne qui montre que les résultats des enfants sont moins performants que chez des enfants nés prématurés et de mères non transplantées [94].

Concernant le développement du système immunitaire, les études sont rares mais une étude limitée montre une diminution des lymphocytes B et T au-delà de 12 mois chez l'enfant due à la prise par la mère d'immunosuppresseurs contrairement à une autre étude qui ne montre aucune différence significative entre les enfants des mères transplantées et les enfants des mères sans immunosuppresseurs avec aucune conséquence sur le calendrier vaccinal. Une autre étude, sur des mères transplantées de rein, révèle une diminution de la quantité de lymphocytes B et T avec une hospitalisation plus fréquente au cours des premiers mois de vie en raison de problèmes infectieux, ces quantités qui par la suite ont été rétablies à 8 mois [94].

### 3. Éthique

#### 3.1. L'éthique en lien avec la TU

La TU, en elle-même, est un traitement innovant bordé, de part et d'autre, d'innovations en matière de transplantation et d'innovations en matière de procréation médicalement assistée. De ce fait, des questions éthiques et légales se posent [95].

Tout d'abord, il existe 2 domaines où un accord de principe est établi. D'une part, il comprend le fait qu'il est admis l'existence d'un risque de complications physiques et psychologiques pour les receveuses, les donneuses vivantes et les nouveau-nés. D'autre part, il concerne le fait qu'un enregistrement et un stockage des données doivent se faire dans le monde entier afin d'optimiser la technique de TU en terme d'efficacité et de sûreté [95].

Ensuite, vient la notion de la valeur de la grossesse. La question qui se pose est l'étendue du pouvoir de la TU en terme du renforcement des préjugés sociaux concernant la reproduction, de l'exacerbation des dommages causées par l'infertilité et de la minimisation de l'image des options alternatives. Lame à double tranchant, certains pensent que promouvoir ces innovations thérapeutiques permettraient d'augmenter le souhait d'y recourir mais en même temps de causer des dommages aux patientes qui ne peuvent ou ne veulent pas le faire. En effet, la TU promet le fait que la maternité est atteignable au dépens de certaines patientes qui ne peuvent pas y accéder et qui voient leur état mental empirer si l'image de l'adoption, la gestation pour autrui ou encore le désir de non conception est décrite négativement [95].

Concernant l'accès à la TU, trois notions sont soulevées [95] :

- Le financement public de la TU. Les opinions divergent avec des personnes qui y sont opposées prétextant que la TU est une méthode qui oriente et renforce les croyances d'une population, socialement conditionnée, à engendrer d'une certaine façon alors qu'il existe des solutions alternatives. Elles rajoutent que cette forme de traitement dévalorise les idéologies sur le généticisme et le pronatalisme et qu'elle entraîne un risque, encore peu étayé, pour les receveuses, les donneuses et les nouveau-nés. Arguments qui sont réfutés par d'autres personnes qui assurent que la TU est une technique innovante permettant d'établir un lien avec la maternité et la féminité. De plus, les techniques de procréation assistées sont financées par l'état même si elles dévalorisent les idéologies citées et que la valeur de la TU est personne – dépendante.
- Les critères de sélection qui définissent l'éligibilité de la patiente receveuse. La TU nécessite que la patiente soit génétiquement une femme et par conséquent les femmes transgenres sont exclues puisqu'elles possèdent génétiquement des structures physiologiques et anatomiques différentes de celles du sexe féminin et que les études dans ce domaine nécessitent d'être élargies. Elle nécessite que la patiente soit capable de produire ses propres ovules, de porter un enfant et dans ce contexte une évaluation socio-psychologique et financière est proposée afin d'évaluer la capacité parentale et qu'elle possède les motivations appropriées. Il est aussi important que la patiente sélectionnée puisse créer un environnement sûr et sain pour les enfants à sa charge.
- Les critères pour une répartition équitable des utérus des donneuses. Des facteurs psycho-sociaux et médicaux rentrent en jeu avec la prise en compte des patientes qui ont déjà des enfants biologiques avec une certaine limite existante pour les patientes qui ont des enfants mais qui n'ont pas engendrés elles-mêmes, la fréquence et le coût d'une procréation médicalement assistée qui sera réalisée par la suite puisque la conception par voie naturelle n'est pas possible, les patientes qui ont du mal à trouver une compatibilité avec les donneuses et l'âge des receveuses puisque la fonction reproductive diminue avec l'âge et la priorité dans l'intervalle d'âge spécifié sera de préférence pour les patientes se situant à la limite supérieure. Dans le choix de l'attribution du greffon, la question sur le temps d'attente sur la liste des receveuses est soulevée et nécessite d'autres études sachant que les patientes ayant des anomalies congénitales seront mises sur la liste d'attente à un âge très tôt.

## 3.2. L'éthique en lien avec le choix des donneuses

### 3.2.1. Les donneuses vivantes

Les donneuses vivantes effectuent un don d'un organe non vital dans le cas où les donneuses en EME sont réduites ou si le greffon en est plus performant. Les questions éthiques soulevées sont en lien avec la notion de causer des dommages à une personne saine dans le but d'en faire bénéficier une patiente puisqu'il n'existe aucun bénéfice pour les donneuses sauf si, au prélèvement du greffon, une anomalie est identifiée. Il existe alors des questions éthiques ainsi que des défis qui nécessitent que les donneuses soient au courant des risques encourus lors de toute hystérectomie et qui diffèrent selon le type de chirurgie effectué [96].

#### 3.2.1.1. La justification morale

Aux vues des risques encourus, il est important d'évaluer la justification morale en lien avec le don d'organe non-vital. La transplantation d'organes solides viole deux éthiques ; celle d'Hippocrate qui stipule « d'abord ne pas faire de mal » et celle de Kant qui gravite autour de la bonne volonté qui fonde les actes réalisés. Cependant, cette transplantation reste justifiée par l'utilitarisme qui positionne l'utilité au centre de toutes actions avec une certaine limite pour les transplantations temporaires d'organes non-vitaux comme l'utérus. De par cette limite, il se peut que le principe qui régit une TU soit le principe de l'autonomie qui permet aux individus d'avoir des opinions, de réaliser les actions qu'ils jugent nécessaires et qui sont en cohérence avec leurs propres croyances et valeurs. Ainsi, les donneuses vivantes choisissent de faire don de leur utérus dans le but d'obtenir un bénéfice émotionnel et psychologique comme les études le montrent avec notamment une amélioration de la confiance en soi, de la qualité de vie et de l'acquisition de la joie d'aider un être cher [96] [97] [98].

Par ailleurs, le principe de l'autonomie, à lui seul, n'est pas suffisant pour justifier moralement une transplantation. En effet, ce principe ne surpasse pas le principe de la non-malfaisance et il est essentiel de prendre en considération l'autonomie du médecin qui suit les principes de bienfaisance et de non-malfaisance. Ainsi, un médecin possède l'obligation morale de s'opposer au souhait de la donneuse dans le cas où les risques d'un don sont supérieurs aux bénéfices. Dans ce cadre, un don d'utérus requiert l'accord des donneuses mais aussi l'accord du centre de transplantation [96].

### 3.2.1.2. Le consentement

Le consentement éclairé est essentiel pour le don d'organes à partir de donneuses vivantes. Des lignes directrices existent et sont élaborées à partir de celles des transplantations rénales et hépatiques. Elles comprennent : la description et l'évaluation de la procédure chirurgicale et de la période de récupération, le suivi post-chirurgical sur le court et le long terme, les risques de complications avec notamment la citation des décès, les frais médicaux à la charge des donneuses, l'impact d'un don avec la probabilité d'obtention d'une assurance-vie, l'impact potentiel de la transplantation sur la vie active des donneuses, des informations sur les risques et les bénéfices chez les receveuses, les solutions alternatives offertes aux receveuses, les issues d'une transplantation chez les receveuses, des statistiques détaillées et spécifiques aux centres de transplantation sur les issues de la chirurgie chez les receveuses et donneuses, les procédures alternatives de prélèvement de l'organe et le manque de données concernant la sûreté de la chirurgie sur le long terme, et ce, pour les deux parties [96].

Il est recommandé que les équipes médicales suivent toutes les étapes du processus d'évaluation des donneurs qui sont mises à disposition pour les transplantations rénales et hépatiques et que ces étapes ne soient pas effectuées, dans le cas d'un don de l'utérus, par la même équipe que les receveuses. Le processus d'évaluation est confidentiel et est accompagné d'un avocat indépendant et spécialisé dans les transplantations à partir de donneurs vivants afin d'évaluer la volonté des donneuses et de leur faire part de leur droit de se rétracter de cette procédure en cas de changement d'avis sans pour autant communiquer les raisons à la receveuse. Ceci permettra de minimiser le pouvoir que possède la receveuse sur les donneuses avec une pression ou promesses déclarées vues l'étroitesse des liens entre les deux parties [96].

### 3.2.2. Les donneuses en EME

Contrairement au don d'organes à partir de donneurs vivants, il n'existe aucun dommage physique ni risque psychologique ou médical perçus pour les donneurs en EME. Ainsi, au cas où les dons d'organes à partir des donneurs en EME démontrent une efficacité équivalente à ceux des donneurs vivants et qu'un nombre suffisant de greffons est obtenu, il se peut que les dons à partir de donneurs vivants deviennent obsolètes. Malgré cela, il existe des questions éthiques qui sont aussi soulevées pour les donneurs en EME [96].

### 3.2.2.1. La justification morale

Pour les dons d'organes vitaux à partir de donneurs en EME, la justification morale fait l'objet du principe de sauvetage. En effet, il existe une responsabilité morale ainsi qu'une obligation pour aider les personnes en danger par n'importe quel biais notamment le don d'organes puisque ce don est sans risque, sans coût ni dommage pour les donneurs. Cependant, il requiert un préalable consentement puisqu'il est régi par le principe d'autonomie. Le don d'utérus n'est pas un don d'organe vital, et par conséquent, le principe de sauvetage pose problème. Néanmoins, il est montré au cours des années un élargissement des définitions avec l'implication du principe de bienfaisance qui permet un don d'organes pour sauver ou améliorer la qualité de vie d'une personne [96].

### 3.2.2.2. Le consentement

Le consentement est un élément important dans le prélèvement du greffon. Actuellement, le consentement de don d'organes n'inclue pas le consentement de don d'utérus, et de ce fait, ne peut être présumé. En effet, il implique des organes spécifiques comme le cœur, les poumons, les reins, le foie, les intestins et le pancréas et des tissus spécifiques comme la cornée, les tendons, les valves, les veines, la peau et les os. Par conséquent, pour qu'un don d'utérus soit éthiquement valide, un consentement est obligatoire [96].

### 3.2.2.3. Le prélèvement

Il est important de savoir que le prélèvement d'organes non-vitaux comme l'utérus, dans le but d'améliorer la qualité de vie, devrait toujours arriver en deuxième place après le prélèvement d'organes vitaux dans le but de sauver une vie même s'il existe des exceptions [96].

## 4. Étude de cas

C'est dans un contexte expérimental que la première TU en France a eu lieu le 31 mars 2019 à l'hôpital Foch de Suresnes. En effet, en juin 2017, l'autorisation de réaliser 10 TU a été accordée à l'équipe médicale de l'hôpital Foch après de nombreuses démarches administratives [99] [100].

Tout commence à l'âge de 17 ans, la patiente, athlète de haut niveau en natation synchronisée, apprend qu'elle est atteinte du syndrome de MRKH de type 1 suite à l'absence de menstruations. Les ovaires et les trompes de Fallope sont normaux et aucune autre malformation n'est mise en évidence. Face à cette annonce, la patiente s'est vue démunie. Elle rentre dans une phase de déni qui cède, au fur et à mesure, la place à une perte de confiance en soi et à des troubles du comportement alimentaire. A un âge très



précoce où la construction de l'identité prend place, cette jeune fille était perdue et n'arrivait pas à s'identifier en tant que femme. Néanmoins, la patiente était accompagnée durant toute cette période par les membres de sa famille et par son compagnon [100] [101].

Après des années et ayant fait ses recherches, la patiente prend contact avec le Professeur Ayoubi, chef de service de gynécologie à l'hôpital Foch, dans le souhait de pouvoir participer au protocole d'expérimentation [101].

Grâce aux critères de sélection et d'inclusion, la patiente et la donneuse sont ainsi choisies afin de participer à cette première TU : la patiente maintenant âgée de 34 ans ne présentant pas de comorbidité et sa mère, la donneuse, femme ménopausée âgée de 57 ans qui ne présente pas de sévère comorbidité et qui a eu au cours de sa vie 3 grossesses couronnées par 3 naissances par voie vaginale. Parmi les critères, nous retrouvons une série d'évaluations cliniques, médicales, biologiques, radiologiques et psychologiques. En effet, avant l'accord des deux parties, il était nécessaire, tout d'abord, d'informer les deux parties sur les risques encourus, les traitements post-chirurgie et le taux de succès de la TU ainsi que de la naissance d'un bébé en bonne santé. Deux évaluations psychologiques à 3 mois d'intervalle sont réalisées afin de s'assurer que personne n'est soumis à une pression quelconque et des évaluations tout le long du processus pour les deux parties et pour le mari de la patiente. Par ailleurs, malgré la négativité, pour les 2 parties, de la sérologie de l'herpès virus humain type 8, les sérologies pour l'EBV, le CMV, *Toxoplasma gondii*, et de la varicelle-zona étaient positives. Les tests d'amplification en chaîne par polymérase pour les infections sexuellement transmissibles notamment l'HPV à haut risque oncogène et l'herpès simplex virus sont négatives. Les biopsies du col de l'utérus et de l'endomètre de la donneuse sont normales et les tests de cross-match étaient négatives et donc une compatibilité HLA était bien présente ainsi qu'une compatibilité de groupe sanguin (O+). La donneuse ne présentait pas d'artériosclérose confirmée par une angiographie. Il est à noter que la patiente présentait un SOPK [99] [100].

Quelques mois avant la chirurgie, la patiente procède à deux cycles de fécondation *in vitro* dans le but d'obtenir suffisamment d'embryons congelés. Pour la donneuse, le processus débute, 3 mois avant la TU, avec la mise en place d'un traitement hormonal substitutif. Ensuite, la chirurgie prend place par une hystérectomie radicale plus étendue. Le prélèvement, par chirurgie mini-invasive robot assistée, comprend l'utérus et son col, la partie supérieure du vagin, les ligaments ronds et utérosacrés, et de surcroît, les vaisseaux utérins d'une longueur suffisante ainsi qu'une portion du péritoine vésical. La dissection étant complexe, notamment pour les veines utérines en raison de leur proximité avec l'uretère, une urétérolyse est nécessaire. La chirurgie dure 13 heures. Concernant la receveuse, la chirurgie consiste en une laparotomie par incision médiane sous-ombilicale et débute avant la fin de

l'hystérectomie de la donneuse dans une salle adjacente. Le fond du vagin et les vaisseaux iliaques externes sont disséqués, l'utérus est positionné et fixé dans le bassin et les vaisseaux du greffon sont anastomosés de manière termino-latérale à ces vaisseaux iliaques. Il est important de noter que la receveuse, préalablement à la TU, possédait une longueur de vagin de plus de 7 cm afin d'éviter un risque de sténose vaginale. La TU dure 6,5 heures et le temps total d'ischémie-reperfusion est de 3 heures réparties comme suit : 1 heure de temps d'ischémie froide et 2 heures de temps d'ischémie chaude [99] [100] [102].

La donneuse est sortie de l'hôpital 11 jours après son hystérectomie mais est ré-hospitalisée au 16<sup>ème</sup> jour pour motif une pyélonéphrite à *Escherichia coli* accompagnée d'une septicémie qui sont traitées par des antibiotiques (voie intraveineuse). Au 17<sup>ème</sup> jour, une lésion de l'uretère est objectivée nécessitant l'usage d'un stent et éventuellement d'une réimplantation urétérale 6 mois après en raison d'une sténose. D'un point de vue psychologique, les évaluations entreprises révèlent une qualité de vie diminuée 1 mois après l'hystérectomie mais qui s'est très vite normalisée après 2 mois et une anxiété perçue 1 semaine avant l'opération. La patiente, elle, est sortie 11 jours après la TU [100].

Après la TU, la patiente est informée, au bout de 3 jours, que le greffon s'adapte au rythme hormonal de son corps par la visualisation, au travers d'une échographie, de l'épaississement de l'endomètre. La patiente perçoit ses premières menstruations 14 jours après l'opération [99] [100] [101].

Aussi, la patiente est mise sous traitements immunosuppresseurs. Au début de l'opération, une induction est débutée par l'utilisation du basiliximab (Simulect<sup>®</sup> 20 mg, voie intraveineuse), un anticorps monoclonal chimérique dirigé contre la chaîne alpha du récepteur de l'interleukine 2 situé au niveau des lymphocytes T et dont l'inhibition empêche leur prolifération et de la méthylprednisolone (Solumedrol<sup>®</sup> 500 mg, voie intraveineuse). Cette dernière est continuée au premier jour après la TU à hauteur de 125 mg et pour le basiliximab 4 jours après à la même dose [86] [99]. Un traitement d'entretien, par voie orale, est mis en place au jour 0 de la TU avec l'usage du tacrolimus (Prograf<sup>®</sup>, 3-7 mg 2x/ jour) et du MMF (Cellcept<sup>®</sup>, 0,75-2 g/ jour). La prednisolone (Solupred<sup>®</sup>, 20 mg/jour pendant 2 semaines puis 15 mg/ jour pendant 2 semaines puis 10 mg/jour), elle, est introduite au jour 2 de la TU. Concernant le tacrolimus, les doses sont ajustées régulièrement par la fixation des intervalles de doses cibles, avec pour le premier mois un intervalle allant de 8 à 12 ng/mL, 7 à 10 ng/mL pour le deuxième et troisième mois et 5 à 8 ng/mL pour la suite. D'autres traitements sont mis en place notamment un traitement par de l'héparine, arrêté après 5 semaines et un traitement par de l'acide acétylsalicylique [99] [100].

Une surveillance étroite de la patiente est réalisée. En effet, un hémogramme, des examens de la fonction rénale et hépatique ainsi que la recherche de signes de rejet par la détection des anticorps anti-HLA et

par la réalisation des biopsies du col de l'utérus (une fois par semaine durant le premier mois puis une fois par mois) sont effectués [99].

Le transfert d'embryon programmé à 1 an après l'intervention est reporté à 14 mois en raison de la crise sanitaire du Covid-19. Deux mois avant ce transfert, le MMF est remplacé par l'AZA (Imurel®, 100 mg/jour) pour éviter des malformations en lien avec la tératogénicité du MMF. Le transfert est couronné par un succès avec une grossesse établie dès la première implantation et confirmé par un bilan sanguin. Après la confirmation de la grossesse, la patiente est mise sous acide folique, sous progestérone vaginal et sous-cutanée. Le suivi de la grossesse est délicat en raison de cette crise sanitaire et est réalisé essentiellement par visioconférence et occasionnellement par le déplacement du professeur Ayoubi au domicile de la patiente. Le premier trimestre passe relativement sans encombre avec des pertes vaginales légères traitées par progestérone. Par ailleurs, la clairance de la créatinine a augmenté et de ce fait, un ajustement de la dose de tacrolimus était nécessaire. Au troisième trimestre, à la 29<sup>ème</sup> semaine de grossesse, un kyste unilatéral surrénalien grandissant est identifié par échographie et disparaîtra à 4 mois post-partum. La patiente perçoit la première complication avec les premiers signes de pré-éclampsie à 30 semaines ainsi qu'une élévation de la concentration en créatinine soulignant, par la suite, une insuffisance rénale aigüe. L'accouchement par césarienne est programmé, en conséquence, à 32,4 semaines suite à cette hypertension artérielle progressive et aux contractions utérines prononcées et douloureuses. C'est ainsi que la patiente donne naissance le 12 février 2021 à son premier enfant biologique, une fille pesant 1 845g et faisant 42 cm de long et présentant un score d'Apgar normal [99] [100] [101].

Durant tout le processus, la qualité de vie de la patiente et de son mari est normale au même titre que le score d'anxiété et de dépression. Après la naissance, l'insuffisance rénale aigüe ainsi que l'hypertension artérielle objectivées, et qui sont probablement imputées au tacrolimus ou au greffon, disparaissent en 1 à 3 semaines. L'enfant présentait une hernie inguinale bilatérale qui sera opérée à l'âge de 3 mois [100].

Des précautions sont à prendre en compte concernant une infection par la Covid-19 chez des patients transplantés puisque ces derniers sont à haut risque avec un risque accru de morbidités et de mortalités en cas d'infection. Au 28<sup>ème</sup> jour post-partum, la patiente est vaccinée contre la Covid-19. Cependant, elle et l'enfant, avant leur sortie programmée à 48 jours post-partum, sont testées positives au Covid-19 et sont asymptomatiques. La patiente reçoit un traitement par deux anticorps monoclonaux puisque les anticorps ont prouvé leur efficacité chez les transplantés avec un risque minime de rejet et d'effets indésirables [100].

Le greffon n'est pas retiré de la patiente en raison de son souhait de concevoir un autre enfant. Un souhait matérialisé par une annonce de grossesse en octobre 2022 et dont l'accouchement a eu lieu le 17 février 2023 [100] [103] [104].

#### **IV. Conclusion**

Cette thèse a permis de mettre en lumière un sujet d'actualité qu'est la greffe utérine dans la cadre d'une atteinte par le syndrome de MRKH. Un syndrome, qui au final, n'est pas rare et qui peut être isolé ou accompagné d'autres atteintes tout en ayant des répercussions psychologiques. Avec une étiologie encore peu élucidée, ses traitements permettent de faciliter les rapports sexuels. Pour les femmes souhaitant concevoir, la greffe utérine se positionne comme une alternative qui vient ainsi bouleverser le cours des choses en donnant de l'espoir aux femmes voulant vivre pleinement la maternité. Expérimentale et non sans complications, elle révolutionne le monde de la médecine tant par sa faisabilité que son dessein. La procédure est longue à entreprendre et contraignante de par les traitements immunosuppresseurs requis. Malgré cette innovation, la greffe soulève encore des questions quant aux problèmes éthiques qui seront à approfondir avec les années à suivre.

Pour conclure, le syndrome de MRKH ne se cantonne pas seulement aux femmes et des similitudes peuvent se retrouver chez les hommes avec une aplasie des canaux de Wolff et donc une aplasie du canal déférent, une atteinte d'autres sphères et une infertilité due à une azoospermie. Un syndrome qui est probablement lié au syndrome de MRKH avec des étiologies communes [20] [105]. De plus, les avancées ne s'arrêteront pas de si tôt et pour le souligner, la France connaît aujourd'hui un deuxième cas de greffe utérine réalisée avec succès, au mois de septembre 2022, avec l'équipe du Professeur Ayoubi à l'hôpital Foch à Suresnes [106].

## Annexe A – IFSF.

### Appendix 1. Female Sexual Function Index Scoring

Question	Response Options
1. Over the past 4 weeks, how <b>often</b> did you feel sexual desire or interest?	5 = Almost always or always 4 = Most times (more than half the time) 3 = Sometimes (about half the time) 2 = A few times (less than half the time) 1 = Almost never or never
2. Over the past 4 weeks, how would you rate your <b>level</b> (degree) of sexual desire or interest?	5 = Very high 4 = High 3 = Moderate 2 = Low 1 = Very low or none at all
3. Over the past 4 weeks, how <b>often</b> did you feel sexually aroused ("turned on") during sexual activity or intercourse?	0 = No sexual activity 5 = Almost always or always 4 = Most times (more than half the time) 3 = Sometimes (about half the time) 2 = A few times (less than half the time) 1 = Almost never or never
4. Over the past 4 weeks, how would you rate your <b>level</b> of sexual arousal ("turn on") during sexual activity or intercourse?	0 = No sexual activity 5 = Very high 4 = High 3 = Moderate 2 = Low 1 = Very low or none at all
5. Over the past 4 weeks, how <b>confident</b> were you about becoming sexually aroused during sexual activity or intercourse?	0 = No sexual activity 5 = Very high confidence 4 = High confidence 3 = Moderate confidence 2 = Low confidence 1 = Very low or no confidence
6. Over the past 4 weeks, how <b>often</b> have you been satisfied with your arousal (excitement) during sexual activity or intercourse?	0 = No sexual activity 5 = Almost always or always 4 = Most times (more than half the time) 3 = Sometimes (about half the time) 2 = A few times (less than half the time) 1 = Almost never or never

Reed SD, Mitchell CM, Joffe H, Cohen L, Shifren JL, Newton KM, et al. Sexual function in women on estradiol or venlafaxine for hot flushes: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2014;124.

The authors provided this information as a supplement to their article.

© Copyright 2014 American College of Obstetricians and Gynecologists.

Page 1 of 4

7. Over the past 4 weeks, how **often** did you become lubricated ("wet") during sexual activity or intercourse?
- 0 = No sexual activity  
5 = Almost always or always  
4 = Most times (more than half the time)  
3 = Sometimes (about half the time)  
2 = A few times (less than half the time)  
1 = Almost never or never
8. Over the past 4 weeks, how **difficult** was it to become lubricated ("wet") during sexual activity or intercourse?
- 0 = No sexual activity  
1 = Extremely difficult or impossible  
2 = Very difficult  
3 = Difficult  
4 = Slightly difficult  
5 = Not difficult
9. Over the past 4 weeks, how often did you **maintain** your lubrication ("wetness") until completion of sexual activity or intercourse?
- 0 = No sexual activity  
5 = Almost always or always  
4 = Most times (more than half the time)  
3 = Sometimes (about half the time)  
2 = A few times (less than half the time)  
1 = Almost never or never
10. Over the past 4 weeks, how **difficult** was it to maintain your lubrication ("wetness") until completion of sexual activity or intercourse?
- 0 = No sexual activity  
1 = Extremely difficult or impossible  
2 = Very difficult  
3 = Difficult  
4 = Slightly difficult  
5 = Not difficult
11. Over the past 4 weeks, when you had sexual stimulation or intercourse, how **often** did you reach orgasm (climax)?
- 0 = No sexual activity  
5 = Almost always or always  
4 = Most times (more than half the time)  
3 = Sometimes (about half the time)  
2 = A few times (less than half the time)  
1 = Almost never or never
12. Over the past 4 weeks, when you had sexual stimulation or intercourse, how **difficult** was it for you to reach orgasm (climax)?
- 0 = No sexual activity  
1 = Extremely difficult or impossible  
2 = Very difficult  
3 = Difficult  
4 = Slightly difficult  
5 = Not difficult

Reed SD, Mitchell CM, Joffe H, Cohen L, Shifren JL, Newton KM, et al. Sexual function in women on estradiol or venlafaxine for hot flushes: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2014;124.

The authors provided this information as a supplement to their article.

© Copyright 2014 American College of Obstetricians and Gynecologists.

Page 2 of 4



13. Over the past 4 weeks, how **satisfied** were you with your ability to reach orgasm (climax) during sexual activity or intercourse?  
 0 = No sexual activity  
 5 = Very satisfied  
 4 = Moderately satisfied  
 3 = About equally satisfied and dissatisfied  
 2 = Moderately dissatisfied  
 1 = Very dissatisfied
14. Over the past 4 weeks, how **satisfied** have you been with the amount of emotional closeness during sexual activity between you and your partner?  
 0 = No sexual activity  
 5 = Very satisfied  
 4 = Moderately satisfied  
 3 = About equally satisfied and dissatisfied  
 2 = Moderately dissatisfied  
 1 = Very dissatisfied
15. Over the past 4 weeks, how **satisfied** have you been with your sexual relationship with your partner?  
 5 = Very satisfied  
 4 = Moderately satisfied  
 3 = About equally satisfied and dissatisfied  
 2 = Moderately dissatisfied  
 1 = Very dissatisfied
16. Over the past 4 weeks, how **satisfied** have you been with your overall sexual life?  
 5 = Very satisfied  
 4 = Moderately satisfied  
 3 = About equally satisfied and dissatisfied  
 2 = Moderately dissatisfied  
 1 = Very dissatisfied
17. Over the past 4 weeks, how **often** did you experience discomfort or pain during vaginal penetration?  
 0 = Did not attempt intercourse  
 1 = Almost always or always  
 2 = Most times (more than half the time)  
 3 = Sometimes (about half the time)  
 4 = A few times (less than half the time)  
 5 = Almost never or never
18. Over the past 4 weeks, how **often** did you experience discomfort or pain following vaginal penetration?  
 0 = Did not attempt intercourse  
 1 = Almost always or always  
 2 = Most times (more than half the time)  
 3 = Sometimes (about half the time)  
 4 = A few times (less than half the time)  
 5 = Almost never or never
19. Over the past 4 weeks, how would you rate your **level** (degree) of discomfort or pain during or following vaginal penetration?  
 0 = Did not attempt intercourse  
 1 = Very high  
 2 = High  
 3 = Moderate  
 4 = Low  
 5 = Very low or none at all

Reed SD, Mitchell CM, Joffe H, Cohen L, Shifren JL, Newton KM, et al. Sexual function in women on estradiol or venlafaxine for hot flushes: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2014;124.

The authors provided this information as a supplement to their article.

© Copyright 2014 American College of Obstetricians and Gynecologists.

Page 3 of 4

## Appendix 2. Female Sexual Function Index Domain Scores and Full Scale Score

The individual domain scores and full scale (overall) score of the FSFI can be derived from the computational formula outlined in the table below. For individual domain scores, add the scores of the individual items that comprise the domain and multiply the sum by the domain factor (see below). Add the six domain scores to obtain the full scale score. It should be noted that within the individual domains, a domain score of zero indicates that the subject reported having no sexual activity during the past month. Subject scores can be entered in the right hand column.

Domain	Questions	Score Range	Factor	Minimum Score	Maximum Score	Score
Desire	1, 2	1 – 5	0.6	1.2	6.0	
Arousal	3, 4, 5, 6	0 – 5	0.3	0	6.0	
Lubrication	7, 8, 9, 10	0 – 5	0.3	0	6.0	
Orgasm	11, 12, 13	0 – 5	0.4	0	6.0	
Satisfaction	14, 15, 16	0 (or 1) – 5	0.4	0.8	6.0	
Pain	17, 18, 19	0 – 5	0.4	0	6.0	
Full Scale Score Range				2.0	36.0	

FSFI Questionnaire. Available at:

[www.fsfi-questionnaire.com/FSFI%20Scoring%20Appendix.pdf](http://www.fsfi-questionnaire.com/FSFI%20Scoring%20Appendix.pdf). Retrieved December 19, 2011. Reproduced with permission from the publisher (Taylor & Francis Ltd, <http://www.tandf.co.uk/journals>). Also published in Reed SD, Guthrie KA, Joffe H, Shifren JL, Seguin RA, and Freeman EW. Sexual function in nondepressed women using escitalopram for vasomotor symptoms: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2012;119:527–38.

Reed SD, Mitchell CM, Joffe H, Cohen L, Shifren JL, Newton KM, et al. Sexual function in women on estradiol or venlafaxine for hot flushes: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2014;124.

The authors provided this information as a supplement to their article.

© Copyright 2014 American College of Obstetricians and Gynecologists.

Page 4 of 4

## Annexe B – Classification de Clavien-Dindo.

« Urofrance | Classification de Clavien - Urofrance ». <https://www.urofrance.org/outils/questionnaires-devaluation/classification-de-clavien/> (consulté le 1 janvier 2023).

### La classification des complications chirurgicales selon Clavien

Grade	Définition	Exemples
<b>Grade I</b>	Tout évènement post-opératoire indésirable ne nécessitant pas de traitement médical, chirurgical, endoscopique ou radiologique. Les seuls traitements autorisés sont les antiémétiques, antipyrétiques, antalgiques, diurétiques, électrolytes et la physiothérapie.	Iléus, abcès de paroi mis à plat au chevet du patient
<b>Grade II</b>	Complication nécessitant un traitement médical n'étant pas autorisé dans le grade 1.	Thrombose veineuse périphérique, nutrition parentérale totale, transfusion
<b>Grade III</b>	Complication nécessitant un traitement chirurgical, endoscopique ou radiologique.	
<b>IIIa</b>	Sans anesthésie générale	Ponction guidée radiologiquement
<b>IIIb</b>	Sous anesthésie générale	Reprise chirurgicale pour saignement ou autre cause
<b>Grade IV</b>	Complication engageant le pronostic vital et nécessitant des soins intensifs	
<b>IVa</b>	Défaillance d'un organe	Dialyse
<b>IVb</b>	Défaillance multi-viscérale	
<b>Grade V</b>	Décès	
<b>Suffixe d</b>	Complication en cours au moment de la sortie du patient nécessitant un suivi ultérieur (d = discharge)	

## Références bibliographiques

- [1] M. Vander Borgh et C. Wyns, « Fertility and infertility: Definition and epidemiology », *Clin. Biochem.*, vol. 62, p. 2-10, déc. 2018, doi: 10.1016/j.clinbiochem.2018.03.012.
- [2] T. M. Cousineau et A. D. Domar, « Psychological impact of infertility », *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.*, vol. 21, n° 2, p. 293-308, avr. 2007, doi: 10.1016/j.bpobgyn.2006.12.003.
- [3] M. Brännström et P. Dahm-Kähler, « Uterus transplantation and fertility preservation », *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.*, vol. 55, p. 109-116, févr. 2019, doi: 10.1016/j.bpobgyn.2018.12.006.
- [4] M. Liszewska-Kapłon, M. Strózik, Ł. Kotarski, M. Bağlaj, et L. Hirnle, « Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome as an interdisciplinary problem », *Adv. Clin. Exp. Med. Off. Organ Wroclaw Med. Univ.*, vol. 29, n° 4, p. 505-511, avr. 2020, doi: 10.17219/acem/118850.
- [5] S. S. Patnaik, B. Brazile, V. Dandolu, P. L. Ryan, et J. Liao, « Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH) syndrome: a historical perspective », *Gene*, vol. 555, n° 1, p. 33-40, janv. 2015, doi: 10.1016/j.gene.2014.09.045.
- [6] M. K. Herlin, M. B. Petersen, et M. Brännström, « Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH) syndrome: a comprehensive update », *Orphanet J. Rare Dis.*, vol. 15, n° 1, p. 214, août 2020, doi: 10.1186/s13023-020-01491-9.
- [7] « King Otto I, Greece's First Monarch: Euphoria to Expulsion in 30 years », *Athens Insider*, 12 novembre 2020. <https://www.athensinsider.com/king-otto-i-greeces-first-monarch-euphoria-to-expulsion-in-30-years/> (consulté le 24 juin 2022).
- [8] M. Herlin, A.-M. B. Bjørn, M. Rasmussen, B. Trolle, et M. B. Petersen, « Prevalence and patient characteristics of Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome: a nationwide registry-based study », *Hum. Reprod. Oxf. Engl.*, vol. 31, n° 10, p. 2384-2390, oct. 2016, doi: 10.1093/humrep/dew220.
- [9] K. Aittomäki, H. Eroila, et P. Kajanoja, « A population-based study of the incidence of Müllerian aplasia in Finland », *Fertil. Steril.*, vol. 76, n° 3, p. 624-625, sept. 2001, doi: 10.1016/s0015-0282(01)01963-x.
- [10] « Cours ». [http://campus.cerimes.fr/histologie-et-embryologie-medicales/enseignement/embryo\\_4/site/html/1.html](http://campus.cerimes.fr/histologie-et-embryologie-medicales/enseignement/embryo_4/site/html/1.html) (consulté le 1 juillet 2022).
- [11] « Cours ». [http://campus.cerimes.fr/histologie-et-embryologie-medicales/enseignement/embryo\\_5/site/html/1.html](http://campus.cerimes.fr/histologie-et-embryologie-medicales/enseignement/embryo_5/site/html/1.html) (consulté le 1 juillet 2022).
- [12] « Cours ». [http://campus.cerimes.fr/histologie-et-embryologie-medicales/enseignement/embryo\\_13/site/html/1.html](http://campus.cerimes.fr/histologie-et-embryologie-medicales/enseignement/embryo_13/site/html/1.html) (consulté le 1 juillet 2022).
- [13] E. Masson, « Embryologie de l'appareil génital féminin », *EM-Consulte*. <https://www.em-consulte.com/article/66561/embryologie-de-l-appareil-genital-feminin> (consulté le 3 juillet 2022).
- [14] L. Fontana, B. Gentilin, L. Fedele, C. Gervasini, et M. Miozzo, « Genetics of Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH) syndrome », *Clin. Genet.*, vol. 91, n° 2, p. 233-246, févr. 2017, doi: 10.1111/cge.12883.
- [15] M. Habiba, R. Heyn, P. Bianchi, I. Brosens, et G. Benagiano, « The development of the human uterus: morphogenesis to menarche », *Hum. Reprod. Update*, vol. 27, n° 1, p. 1-26, janv. 2021, doi: 10.1093/humupd/dmaa036.
- [16] L. Bernardini *et al.*, « Recurrent microdeletion at 17q12 as a cause of Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH) syndrome: two case reports », *Orphanet J. Rare Dis.*, vol. 4, p. 25, nov. 2009, doi: 10.1186/1750-1172-4-25.
- [17] M. Sandbacka *et al.*, « TBX6, LHX1 and copy number variations in the complex genetics of Müllerian aplasia », *Orphanet J. Rare Dis.*, vol. 8, n° 1, p. 125, août 2013, doi: 10.1186/1750-1172-8-125.
- [18] C. Gervasini *et al.*, « SHOX duplications found in some cases with type I Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome », *Genet. Med.*, vol. 12, n° 10, p. 634-640, oct. 2010, doi: 10.1097/GIM.0b013e3181ed6185.
- [19] C. Ravel *et al.*, « Mutational analysis of the WNT gene family in women with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome », *Fertil. Steril.*, vol. 91, n° 4 Suppl, p. 1604-1607, avr. 2009, doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.12.006.
- [20] K. Morcel, L. Camborieux, et D. Guerrier, « Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH)

- syndrome », *Orphanet J. Rare Dis.*, vol. 2, p. 13, mars 2007, doi: 10.1186/1750-1172-2-13.
- [21] I. Kyei Barffour et R. Kyei Baah Kwarkoh, « GREB1L as a candidate gene of Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser Syndrome », *Eur. J. Med. Genet.*, vol. 64, n° 3, p. 104158, mars 2021, doi: 10.1016/j.ejmg.2021.104158.
- [22] W. Hoffmann, G. Grospietsch, et W. Kuhn, « THALIDOMIDE AND FEMALE GENITAL MALFORMATIONS? », *The Lancet*, vol. 308, n° 7989, p. 794, oct. 1976, doi: 10.1016/S0140-6736(76)90618-8.
- [23] P. Acién et M. I. Acién, « The history of female genital tract malformation classifications and proposal of an updated system », *Hum. Reprod. Update*, vol. 17, n° 5, p. 693-705, oct. 2011, doi: 10.1093/humupd/dmr021.
- [24] G. F. Grimbizis *et al.*, « The ESHRE/ESGE consensus on the classification of female genital tract congenital anomalies », *Hum. Reprod. Oxf. Engl.*, vol. 28, n° 8, p. 2032-2044, août 2013, doi: 10.1093/humrep/det098.
- [25] P. Oppelt *et al.*, « The VCUAM (Vagina Cervix Uterus Adnex-associated Malformation) classification: a new classification for genital malformations », *Fertil. Steril.*, vol. 84, n° 5, p. 1493-1497, nov. 2005, doi: 10.1016/j.fertnstert.2005.05.036.
- [26] « Mise à jour sur les malformations utérines | Gynéco Online ». <https://www.gyneco-online.com/obst%C3%A9trique/mise-%C3%A0-jour-sur-les-malformations-ut%C3%A9rines> (consulté le 15 juillet 2022).
- [27] T. Schwaab et A. Bryand, « [Place of ultrasound in the management of Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome. Observational study from 2000 to 2017 within university hospital of Strasbourg] », *Gynecol. Obstet. Fertil. Senol.*, vol. 47, n° 11, p. 783-789, nov. 2019, doi: 10.1016/j.gofs.2019.07.002.
- [28] D. Pluta *et al.*, « Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome - case studies, methods of treatment and the future prospects of human uterus transplantation », *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, vol. 24, n° 2, p. 549-563, janv. 2020, doi: 10.26355/eurrev\_202001\_20031.
- [29] M. Ugur *et al.*, « Polycystic ovaries in association with müllerian anomalies », *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, vol. 62, n° 1, p. 57-59, sept. 1995, doi: 10.1016/0301-2115(95)02157-3.
- [30] I. U.-T. D. RESERVES, « Orphanet: Malformation de Dandy Walker isolée ». [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?lng=fr&Expert=217](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=fr&Expert=217) (consulté le 17 juillet 2022).
- [31] I. U.-T. D. RESERVES, « Orphanet: Syndrome de Meckel ». [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?lng=fr&Expert=564](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=fr&Expert=564) (consulté le 17 juillet 2022).
- [32] I. U.-T. D. RESERVES, « Orphanet: Syndrome de Bardet Biedl ». [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Lng=FR&Expert=110](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=110) (consulté le 17 juillet 2022).
- [33] J. E. Griffin, C. Edwards, J. D. Madden, M. J. Harrod, et J. D. Wilson, « Congenital absence of the vagina. The Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome », *Ann. Intern. Med.*, vol. 85, n° 2, p. 224-236, août 1976, doi: 10.7326/0003-4819-85-2-224.
- [34] I. U.-T. D. RESERVES, « Orphanet: Syndrome de Klippel Feil isolé ». [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Expert=2345&lng=FR](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Expert=2345&lng=FR) (consulté le 19 juillet 2022).
- [35] I. U.-A. R. RESERVED, « Orphanet: Sprengel deformity ». [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease\\_Search.php?lng=EN&data\\_id=2853&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseGroup=Sprengel-deformity&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseType=Pat&Disease\(s\)/group%20of%20diseases=Sprengel-deformity&title=Sprengel%20deformity&search=Disease\\_Search\\_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=2853&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Sprengel-deformity&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group%20of%20diseases=Sprengel-deformity&title=Sprengel%20deformity&search=Disease_Search_Simple) (consulté le 19 juillet 2022).
- [36] I. U.-T. D. RESERVES, « Orphanet: Syndrome velo cardio facial ». [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease\\_Search.php?lng=FR&data\\_id=126&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseType=ORPHA&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseGroup=567&Maladie\(s\)/groupes%20de%20maladies=Syndrome-velo-cardio-facial&title=Syndrome-velo-cardio-facial&search=Disease\\_Search\\_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=126&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=567&Maladie(s)/groupes%20de%20maladies=Syndrome-velo-cardio-facial&title=Syndrome-velo-cardio-facial&search=Disease_Search_Simple) (consulté le 19 juillet 2022).
- [37] I. U.-T. D. RESERVES, « Orphanet: Tétralogie de Fallot ». [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?lng=FR&Expert=3303](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=FR&Expert=3303) (consulté le 19 juillet 2022).



- [38] P. Rousset, D. Raudrant, N. Peyron, J.-N. Buy, P.-J. Valette, et C. Hoeffel, « Ultrasonography and MRI features of the Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome », *Clin. Radiol.*, vol. 68, n° 9, p. 945-952, sept. 2013, doi: 10.1016/j.crad.2013.04.005.
- [39] M. Folch, I. Pigem, et J. C. Konje, « Müllerian agenesis: etiology, diagnosis, and management », *Obstet. Gynecol. Surv.*, vol. 55, n° 10, p. 644-649, oct. 2000, doi: 10.1097/00006254-200010000-00023.
- [40] D. K. Boruah *et al.*, « Spectrum of MRI Appearance of Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser (MRKH) Syndrome in Primary Amenorrhea Patients », *J. Clin. Diagn. Res. JCDR*, vol. 11, n° 7, p. TC30-TC35, juill. 2017, doi: 10.7860/JCDR/2017/29016.10317.
- [41] Y. Miao, J. Wen, L. Huang, J. Wu, et Z. Zhao, « Diagnosis and Management of Ovarian Tumor in Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH) Syndrome », *BioMed Res. Int.*, vol. 2018, p. 2369430, 2018, doi: 10.1155/2018/2369430.
- [42] M. Govindarajan, R. S. Rajan, A. Kalyanpur, et Ravikumar, « Magnetic resonance imaging diagnosis of Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome », *J. Hum. Reprod. Sci.*, vol. 1, n° 2, p. 83-85, 2008.
- [43] « Laparoscopy: MedlinePlus Medical Test ». <https://medlineplus.gov/lab-tests/laparoscopy/> (consulté le 15 août 2022).
- [44] G. Pompili *et al.*, « Magnetic resonance imaging in the preoperative assessment of Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome », *Radiol. Med. (Torino)*, vol. 114, n° 5, p. 811-826, août 2009, doi: 10.1007/s11547-009-0407-5.
- [45] C. Maciel *et al.*, « MRI of female genital tract congenital anomalies: European Society of Urogenital Radiology (ESUR) guidelines », *Eur. Radiol.*, vol. 30, n° 8, p. 4272-4283, août 2020, doi: 10.1007/s00330-020-06750-8.
- [46] Y. Wang, Y.-L. He, L. Yuan, J.-C. Yu, H.-D. Xue, et Z.-Y. Jin, « Typical and atypical pelvic MRI characteristics of Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome: a comprehensive analysis of 201 patients », *Eur. Radiol.*, vol. 30, n° 7, p. 4014-4022, juill. 2020, doi: 10.1007/s00330-020-06681-4.
- [47] A. Marrakchi, M. H. Gharbi, et A. Kadiri, « Association dysgénésie gonadique et syndrome de Rokitansky Kuster Hauser : à propos d'un cas », *Ann. Endocrinol.*, vol. 65, n° 5, p. 466-468, oct. 2004, doi: 10.1016/S0003-4266(04)95953-7.
- [48] R. Rouzier, B. Haddad, et B.-J. Paniel, « Malformations du vagin », in *Pelvi-périnéologie*, Paris: Springer-Verlag, 2005, p. 591-597. doi: 10.1007/2-287-27807-9\_65.
- [49] C. Gulía *et al.*, « Androgen insensitivity syndrome », p. 15.
- [50] C. H. Gravholt, M. H. Viuff, S. Brun, K. Stochholm, et N. H. Andersen, « Turner syndrome: mechanisms and management », *Nat. Rev. Endocrinol.*, vol. 15, n° 10, p. 601-614, oct. 2019, doi: 10.1038/s41574-019-0224-4.
- [51] « Turner-FRfrPub44v01.pdf ». Consulté le: 28 août 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/Turner-FRfrPub44v01.pdf>
- [52] « WNT4 Deficiency », *NORD (National Organization for Rare Disorders)*. <https://rarediseases.org/rare-diseases/wnt4-deficiency/> (consulté le 30 août 2022).
- [53] « Congenital Adrenal Hyperplasia », *NORD (National Organization for Rare Disorders)*. <https://rarediseases.org/rare-diseases/congenital-adrenal-hyperplasia/> (consulté le 30 août 2022).
- [54] « 17-Hydroxylase Deficiency Syndrome: Background, Pathophysiology, Etiology », nov. 2021, Consulté le: 30 août 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://emedicine.medscape.com/article/920532-overview>
- [55] « 17 alpha-hydroxylase/17,20-lyase deficiency: MedlinePlus Genetics ». <https://medlineplus.gov/genetics/condition/17-alpha-hydroxylase-17-20-lyase-deficiency/> (consulté le 30 août 2022).
- [56] « Mullerian Duct Anomalies: Overview, Incidence and Prevalence, Embryology », févr. 2022, Consulté le: 30 août 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://emedicine.medscape.com/article/273534-overview#a1>
- [57] R. S. Nakhal et S. M. Creighton, « Management of vaginal agenesis », *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.*, vol. 25, n° 6, p. 352-357, déc. 2012, doi: 10.1016/j.jpag.2011.06.003.
- [58] Committee on Adolescent Health Care, « ACOG Committee Opinion No. 728: Müllerian Agensis: Diagnosis, Management, And Treatment », *Obstet. Gynecol.*, vol. 131, n° 1, p. e35-e42,

janv. 2018, doi: 10.1097/AOG.0000000000002458.

- [59] D. S. Bombard et S. A. Mousa, « Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome: complications, diagnosis and possible treatment options: a review », *Gynecol. Endocrinol. Off. J. Int. Soc. Gynecol. Endocrinol.*, vol. 30, n° 9, p. 618-623, sept. 2014, doi: 10.3109/09513590.2014.927855.
- [60] N. Callens *et al.*, « An update on surgical and non-surgical treatments for vaginal hypoplasia », *Hum. Reprod. Update*, vol. 20, n° 5, p. 775-801, oct. 2014, doi: 10.1093/humupd/dmu024.
- [61] S. Dabaghi, M. Zandi, et M. Ilkhani, « Sexual satisfaction in patients with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome after surgical and non-surgical techniques: a systematic review », *Int. Urogynecology J.*, vol. 30, n° 3, p. 353-362, mars 2019, doi: 10.1007/s00192-018-3854-5.
- [62] C. M. Meston, B. K. Freihart, A. B. Handy, C. D. Kilimnik, et R. C. Rosen, « Scoring and Interpretation of the FSFI: What can be Learned From 20 Years of use? », *J. Sex. Med.*, vol. 17, n° 1, p. 17-25, janv. 2020, doi: 10.1016/j.jsxm.2019.10.007.
- [63] M. H. Moen, « Creation of a vagina by repeated coital dilatation in four teenagers with vaginal agenesis », *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, vol. 79, n° 2, p. 149-150, févr. 2000, doi: 10.1034/j.1600-0412.2000.079002149.x.
- [64] A. Ketheeswaran, J. Morrissey, J. Abbott, M. Bennett, J. Dudley, et R. Deans, « Intensive vaginal dilation using adjuvant treatments in women with Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome: retrospective cohort study », *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.*, vol. 58, n° 1, p. 108-113, févr. 2018, doi: 10.1111/ajo.12715.
- [65] M. E. Ernst, D. E. Sandberg, C. Keegan, E. H. Quint, A. C. Lossie, et B. M. Yashar, « The Lived Experience of MRKH: Sharing Health Information with Peers », *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.*, vol. 29, n° 2, p. 154-158, avr. 2016, doi: 10.1016/j.jpag.2015.09.009.
- [66] « Sexual Health | CDC », 25 juin 2019. <https://www.cdc.gov/sexualhealth/Default.html> (consulté le 3 septembre 2022).
- [67] B. P. Jones *et al.*, « Options for acquiring motherhood in absolute uterine factor infertility; adoption, surrogacy and uterine transplantation », *Obstet. Gynaecol. J. Contin. Prof. Dev. R. Coll. Obstet. Gynaecol.*, vol. 23, n° 2, p. 138-147, avr. 2021, doi: 10.1111/tog.12729.
- [68] « Enfance et Familles d'Adoption ». <https://www.adoptionefa.org/> (consulté le 7 septembre 2022).
- [69] L. Dion *et al.*, « [Uterus transplantation, current prospect and future indications. State of art with review of literature] », *Gynecol. Obstet. Fertil. Senol.*, vol. 49, n° 3, p. 193-203, mars 2021, doi: 10.1016/j.gofs.2020.09.001.
- [70] M. Brännström, « The Swedish uterus transplantation project: the story behind the Swedish uterus transplantation project », *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, vol. 94, n° 7, p. 675-679, juill. 2015, doi: 10.1111/aogs.12661.
- [71] L. A. R. Castellón *et al.*, « The history behind successful uterine transplantation in humans », *JBRA Assist. Reprod.*, vol. 21, n° 2, p. 126-134, 2017, doi: 10.5935/1518-0557.20170028.
- [72] L. Dion *et al.*, « Uterus transplantation: Where do we stand in 2018? », *J. Gynecol. Obstet. Hum. Reprod.*, vol. 48, n° 1, p. 11-13, janv. 2019, doi: 10.1016/j.jogoh.2018.09.008.
- [73] R. Yiou, « Organes génitaux féminins », in *Anatomie du petit bassin (Cours + QCM)*, R. Yiou, Éd., 2011, p. 69-88. doi: 10.1016/B978-2-294-71169-5.50004-3.
- [74] J.-M. Muller, « Pelvis et périnée », in *Gray's Anatomie - Le Manuel pour les étudiants*, R. L. Drake PhD, FAAA, A. W. Vogl PhD, FAAA, et A. W. M. Mitchell MB BS, FRCS, FRCR, Éd., 2020, p. 403-510. doi: 10.1016/B978-2-294-76223-9.00005-8.
- [75] « MS2202020.pdf ». Consulté le: 27 octobre 2022. [En ligne]. Disponible sur: <http://ao.um5.ac.ma/xmlui/bitstream/handle/123456789/18756/MS2202020.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- [76] E. G. Richards *et al.*, « Uterus transplantation: state of the art in 2021 », *J. Assist. Reprod. Genet.*, vol. 38, n° 9, p. 2251-2259, sept. 2021, doi: 10.1007/s10815-021-02245-7.
- [77] « Total Abdominal Hysterectomy and Bilateral Salpingo-Oophorectomy | GLOWM ». <http://www.glowm.com/section-view/heading/Total Abdominal Hysterectomy and Bilateral Salpingo-Oophorectomy/item/39> (consulté le 20 décembre 2022).
- [78] M. Brännström, P. Dahm Kähler, R. Greite, J. Mölne, C. Díaz-García, et S. G. Tullius, « Uterus



Transplantation: A Rapidly Expanding Field », *Transplantation*, vol. 102, n° 4, p. 569-577, avr. 2018, doi: 10.1097/TP.0000000000002035.

[79] A. Tardieu *et al.*, « The Key Role of Warm and Cold Ischemia in Uterus Transplantation: A Review », *J. Clin. Med.*, vol. 8, n° 6, p. 760, mai 2019, doi: 10.3390/jcm8060760.

[80] « Greffe d'utérus ». <https://www.larevuedupraticien.fr/article/greffe-duterus> (consulté le 22 septembre 2022).

[81] « Sonde urinaire en « double J » | Ramsay Santé ». <https://www.ramsaysante.fr/vous-etes-patient-en-savoir-plus-sur-ma-pathologie/sonde-urinaire-en-double-j> (consulté le 18 septembre 2022).

[82] I. Kisu et K. Banno, « Uterus Transplantation: From a Deceased Donor or Living Donor? », *J. Clin. Med.*, vol. 11, n° 16, p. 4840, août 2022, doi: 10.3390/jcm11164840.

[83] S. Saso *et al.*, « Immunology of uterine transplantation: a review », *Reprod. Sci. Thousand Oaks Calif*, vol. 19, n° 2, p. 123-134, févr. 2012, doi: 10.1177/1933719111417887.

[84] Association des collèges des enseignants d'immunologie des universités de langue française, Éd., *Immunologie fondamentale et immunopathologie: enseignements thématique et intégré tissu lymphoïde et sanguin, immunopathologie et immuno-intervention*, 2e éd. in DFGSM 2-3 médecine. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson, 2018.

[85] B. P. Jones *et al.*, « Human uterine transplantation: a review of outcomes from the first 45 cases », *BJOG Int. J. Obstet. Gynaecol.*, vol. 126, n° 11, p. 1310-1319, oct. 2019, doi: 10.1111/1471-0528.15863.

[86] « Accueil - Base de données publique des médicaments ». <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php> (consulté le 27 décembre 2022).

[87] D. Colombo et A. Pietro, « Systemic Cyclosporin in the Treatment of Psoriasis », 2012. doi: 10.5772/27484.

[88] « Meddispar - Accueil ». <https://www.meddispar.fr/index.php#nav-buttons> (consulté le 27 décembre 2022).

[89] « Glucocorticoïdes – Effets », *Pharmacorama*, 4 septembre 2016. <https://www.pharmacorama.com/pharmacologie/hormones-cytokinesantigenes-anticorps/crh-acth-corticoides/gluocorticoïdes-effets/> (consulté le 27 décembre 2022).

[90] E. M. Sternberg, « Neural regulation of innate immunity: a coordinated nonspecific host response to pathogens », *Nat. Rev. Immunol.*, vol. 6, n° 4, p. 318-328, avr. 2006, doi: 10.1038/nri1810.

[91] M. Mohty, « Mechanisms of action of antithymocyte globulin: T-cell depletion and beyond », *Leukemia*, vol. 21, n° 7, p. 1387-1394, juill. 2007, doi: 10.1038/sj.leu.2404683.

[92] D. B. McKay et M. A. Josephson, « Pregnancy after Kidney Transplantation », *Clin. J. Am. Soc. Nephrol. CJASN*, vol. 3, n° Suppl 2, p. S117-S125, mars 2008, doi: 10.2215/CJN.02980707.

[93] « CRAT - Centre de référence sur les agents tératogènes chez la femme enceinte ». <https://www.lecrat.fr/sommaireFR.php> (consulté le 28 décembre 2022).

[94] « La transplantation utérine – Académie nationale de médecine | Une institution dans son temps ». <https://www.academie-medecine.fr/la-transplantation-uterine/> (consulté le 28 décembre 2022).

[95] L. O'Donovan, N. J. Williams, et S. Wilkinson, « Ethical and policy issues raised by uterus transplants », *Br. Med. Bull.*, vol. 131, n° 1, p. 19-28, sept. 2019, doi: 10.1093/bmb/ldz022.

[96] B. Bruno et K. Shah Arora, « Uterus Transplantation: The Ethics of Using Deceased vs. Living Donors », *Am. J. Bioeth. AJOB*, vol. 18, n° 7, p. 6-15, juill. 2018, doi: 10.1080/15265161.2018.1478018.

[97] P. D. Heather Wilburn, « An Introduction to Kant's Moral Theory », août 2022, Consulté le: 29 décembre 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://open.library.okstate.edu/introphilosophy/chapter/a-brief-overview-of-kants-moral-theory/>

[98] « UTILITARISME : Définition de UTILITARISME ». <https://www.cnrtl.fr/definition/utilitarisme> (consulté le 29 décembre 2022).

[99] J. M. Ayoubi, « Transplantation utérine », *Bull. Académie Natl. Médecine*, vol. 205, n° 9, p. 1137-1145, déc. 2021, doi: 10.1016/j.banm.2021.09.005.

[100] J. M. Ayoubi *et al.*, « Case Report: Post-Partum SARS-CoV-2 Infection After the First French Uterus Transplantation », *Front. Surg.*, vol. 9, p. 854225, 2022, doi: 10.3389/fsurg.2022.854225.

[101] « Née sans utérus, j'ai pu donner naissance à ma fille après une greffe », *La maison des*

*maternelles*. <http://www.lamaisondesmaternelles.fr/article/nee-sans-uterus-j-ai-pu-donner-naissance-ma-fille-apres-une-greffe> (consulté le 30 décembre 2022).

[102] S. Lee, « Hystérectomie », *Société canadienne du cancer*. <https://cancer.ca/fr/treatments/tests-and-procedures/hysterectomy> (consulté le 31 décembre 2022).

[103] « Greffe d'utérus : après un premier "bébé miracle", Déborah attend son deuxième enfant », *aufeminin*, 20 octobre 2022. <https://www.aufeminin.com/none/-s4051314.html> (consulté le 31 décembre 2022).

[104] « Médecine : la naissance d'un bébé après une greffe de l'utérus, un exploit médical », *Franceinfo*, 2 mars 2023. [https://www.francetvinfo.fr/sante/grossesse/medecine-la-naissance-d-un-bebe-apres-une-greffe-de-l-uterus-un-exploit-medical\\_5689265.html](https://www.francetvinfo.fr/sante/grossesse/medecine-la-naissance-d-un-bebe-apres-une-greffe-de-l-uterus-un-exploit-medical_5689265.html) (consulté le 17 août 2023).

[105] « Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser Syndrome », *NORD (National Organization for Rare Disorders)*. <https://rarediseases.org/rare-diseases/mayer-rokitansky-kuster-hauser-syndrome/> (consulté le 31 décembre 2022).

[106] « Actualités en direct et info en continu - Le Parisien ». <https://www.leparisien.fr/> (consulté le 31 décembre 2022).

## Résumé

Le syndrome de MRKH est un syndrome congénital caractérisé par une absence de l'utérus et des deux tiers supérieurs du vagin. En parallèle, l'appareil génital externe, la fonction endocrine et le caryotype sont normaux. Sa prévalence est estimée à 1 sur 5 000 naissances féminines vivantes. Ce syndrome se décline en deux types : le syndrome de MRKH de type I qui correspond à une atteinte exclusive de l'utérus et du vagin et le syndrome de MRKH de type II où se rajoute des malformations rénales, squelettiques, otologiques et cardiaques. L'imagerie par résonance magnétique est la méthode de référence pour le diagnostic de ce syndrome. Des traitements chirurgicaux et non chirurgicaux existent pour faciliter les rapports sexuels des patientes mais l'infertilité reste présente. Ainsi, dans le but de donner naissance à leurs propres progénitures, elles ont recours à la greffe utérine, une technique de transplantation inédite, temporaire et faisable. Avec une transplantation de cette ampleur, se pose les questions d'ordres éthiques et morales en lien avec le don d'utérus.

## Summary

The MRKH syndrome is a congenital syndrome characterized by the absence of the uterus and the upper two-thirds of the vagina. In parallel, the exterior genitalia, the endocrine function and karyotype are normal. Its prevalence is estimated at 1 in 5 000 female live births. This syndrome is divided into two types: the MRKH syndrome type I, which corresponds exclusively to the absence of the uterus and the vagina and the MRKH syndrome type II, where renal, skeletal, ear and cardiac malformations are added. Magnetic resonance imaging is the gold standard for diagnosing this syndrome. Surgical and non-surgical treatments exist for the patients to facilitate sexual intercourse but the infertility remains. As a result, in order to give birth to their own offspring, they resort to uterine transplantation, an unprecedented, temporary and feasible technique. With a transplantation of this sort, the question of ethical and moral orders arises relating the uterus donation.