

LA TRANSPLANTATION UTERINE : MODELES ANIMAUX, ETAT DES LIEUX ET PERSPECTIVES D'AVENIR

THESE
pour obtenir le grade de
DOCTEUR VETERINAIRE

DIPLOME D'ETAT

*présentée et soutenue publiquement
devant l'Université Paul-Sabatier de Toulouse*

par

Johana DOMERT
Née le 18/12/1994 à Bordeaux (33)

Directeur de thèse : Mme Sylvie CHASTANT

JURY

PRESIDENT :
M. Olivier PARANT

Professeur à l'Université Paul-Sabatier de TOULOUSE

ASSESEURS :
Mme Sylvie CHASTANT
Mme Sophie PALIERNE

Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE
Maître de Conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

MEMBRE INVITE :
Mme Marie CARBONNEL

Praticien hospitalier, Gynécologie-Obstétrique, Hôpital Foch, Paris

Ministère de l'Agriculture et de l'Alimentation
ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE

Directeur : **Professeur Pierre SANS**

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

- M. **BERTAGNOLI Stéphane**, *Pathologie infectieuse*
- M. **BOUSQUET-MELOU Alain**, *Pharmacologie - Thérapeutique*
- Mme **CHASTANT-MAILLARD Sylvie**, *Pathologie de la Reproduction*
- Mme **CLAUW Martine**, *Pharmacie-Toxicologie*
- M. **CONCORDET Didier**, *Mathématiques, Statistiques, Modélisation*
- M. **DELVERDIER Maxence**, *Anatomie Pathologique*
- M. **ENJALBERT Francis**, *Alimentation*
- Mme **GAYRARD-TROY Véronique**, *Physiologie de la Reproduction, Endocrinologie*
- M. **PETIT Claude**, (Emérite) - *Pharmacie et Toxicologie*
- M. **SHELCHER François**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*

PROFESSEURS 1° CLASSE

- M. **BAILLY Jean-Denis**, *Hygiène et Industrie des aliments*
- Mme **BOURGES-ABELLA Nathalie**, *Histologie, Anatomie pathologique*
- M. **BRUGERE Hubert**, *Hygiène et Industrie des aliments d'Origine animale*
- Mme **CADIERGUES Marie-Christine**, *Dermatologie Vétérinaire*
- M. **DUCOS Alain**, *Zootechnie*
- M. **FOUCRAS Gilles**, *Pathologie des ruminants*
- M. **GUERIN Jean-Luc**, *Aviculture et pathologie aviaire*
- Mme **HAGEN-PICARD, Nicole**, *Pathologie de la reproduction*
- M. **JACQUIET Philippe**, *Parasitologie et Maladies Parasitaires*
- M. **LEFEBVRE Hervé**, *Physiologie et Thérapeutique*
- M. **MEYER Gilles**, *Pathologie des ruminants*
- Mme **TRUMEL Catherine**, *Biologie Médicale Animale et Comparée*

PROFESSEURS 2° CLASSE

- Mme **BOULLIER Séverine**, *Immunologie générale et médicale*
Mme **DIQUELOU Armelle**, *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*
M. **GUERRE Philippe**, *Pharmacie et Toxicologie*
Mme **LACROUX Caroline**, *Anatomie Pathologique, animaux d'élevage*
Mme **LETRON-RAYMOND Isabelle**, *Anatomie pathologique*
M. **MAILLARD Renaud**, *Pathologie des Ruminants*
Mme **MEYNADIER Annabelle**, *Alimentation*
M. **MOGICATO Giovanni**, *Anatomie, Imagerie médicale*
Mme **PAUL Mathilde**, *Epidémiologie, gestion de la santé des élevages avicoles et porcins*
M. **RABOISSON Didier**, *Médecine de population et Économie de la santé animale*

PROFESSEURS CERTIFIES DE L'ENSEIGNEMENT AGRICOLE

- Mme **MICHAUD Françoise**, *Professeur d'Anglais*
M. **SEVERAC Benoît**, *Professeur d'Anglais*

MAITRES DE CONFERENCES HORS CLASSE

- M. **BERGONIER Dominique**, *Pathologie de la Reproduction*
Mme **CAMUS Christelle**, *Biologie cellulaire et moléculaire*
M. **JAEG Jean-Philippe**, *Pharmacie et Toxicologie*
M. **LYAZRHI Faouzi**, *Statistiques biologiques et Mathématiques*
M. **MATHON Didier**, *Pathologie chirurgicale*
Mme **PRIYMENKO Nathalie**, *Alimentation*
M. **VOLMER Romain**, *Microbiologie et Infectiologie*

MAITRES DE CONFERENCES (classe normale)

- M. **ASIMUS Erik**, *Pathologie chirurgicale*
Mme **BENNIS-BRET Lydie**, *Physique et Chimie biologiques et médicales*
Mme **BIBBAL Delphine**, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*
Mme **BOUHSIRA Emilie**, *Parasitologie, maladies parasitaires*
M. **CONCHOU Fabrice**, *Imagerie médicale*
M. **CORBIERE Fabien**, *Pathologie des ruminants*
Mme **DANIELS Hélène**, *Immunologie- Bactériologie-Pathologie infectieuse*
Mme **DAVID Laure**, *Hygiène et Industrie des aliments*
Mme **DEVIERS Alexandra**, *Anatomie-Imagerie*
M. **DIDIMO IMAZAKI Pedro**, *Hygiène et Industrie des aliments*
M. **DOUET Jean-Yves**, *Ophthalmologie vétérinaire et comparée*
Mme **FERRAN Aude**, *Physiologie*

- Mme **GRANAT Fanny**, *Biologie médicale animale*
Mme **JOURDAN Géraldine**, *Anesthésie - Analgésie*
Mme **LALLEMAND Elodie**, *Chirurgie des Equidés*
Mme **LAVOUE Rachel**, *Médecine Interne*
M. **LE LOC'H Guillaume**, *Médecine zoologique et santé de la faune sauvage*
M. **LHERMIE Guillaume**, *Economie de la santé animale*
M. **LIENARD Emmanuel**, *Parasitologie et maladies parasitaires*
Mme **MEYNAUD-COLLARD Patricia**, *Pathologie Chirurgicale*
Mme **MILA Hanna**, *Elevage des carnivores domestiques*
M. **NOUVEL Laurent**, *Pathologie de la reproduction*
Mme **PALIERNE Sophie**, *Chirurgie des animaux de compagnie*
M. **VERGNE Timothée**, *Santé publique vétérinaire – Maladies animales règlementées*
Mme **WASET-SZKUTA Agnès**, *Production et pathologie porcine*

CHARGES D'ENSEIGNEMENT CONTRACTUELS

- M. **BOLON Pierrick**, *Production et pathologie aviaire*
M. **LEYNAUD Vincent**, *Médecine interne*
Mme **ROBIN Marie-Claire**, *Ophthalmologie*
Mme **TOUSSAIN Marion**, *Pathologie des équidés*

ENSEIGNANT DE PREMIERE ANNEE COMMUNE AUX ETUDES VETERINAIRES

- Mme **GAUCHARD Cécile**, *Biologie-écologie-santé*

ASSISTANTS D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE CONTRACTUELS

- Mme **BLONDEL Margaux**, *Chirurgie des animaux de compagnie*
M. **CARTIAUX Benjamin**, *Anatomie-Imagerie médicale*
M. **COMBARROS-GARCIA Daniel**, *Dermatologie vétérinaire*
M. **GAIDE Nicolas**, *Histologie, Anatomie Pathologique*
M. **JOUSSERAND Nicolas**, *Médecine interne des animaux de compagnie*
M. **LESUEUR Jérémy**, *Gestion de la santé des ruminants – Médecine collective de précision*
M. **TOUITOU Florian**, *Alimentation animale*

REMERCIEMENTS

Au président du jury de thèse,

A Monsieur le Professeur Olivier PARANT

Professeur à l'Université Paul-Sabatier de Toulouse,
Praticien hospitalier à l'hôpital Paule de Viguier, CHU de Toulouse,
Gynécologie-Obstétrique

Qui m'a fait l'honneur d'accepter la présidence de mon jury de thèse,
Hommage respectueux et sincères remerciements.

Au jury de thèse,

A Madame le Professeur Sylvie CHASTANT-MAILLARD,

Professeur de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse,
Reproduction

Qui m'a orientée vers ce sujet et m'a conseillée tout au long de ce travail,
Sincères remerciements pour votre disponibilité, vos conseils et votre enthousiasme.

A Madame le Docteur Sophie PALIERNE,

Maitre de Conférences de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse,
Chirurgie

Qui a très aimablement accepté de faire partie de mon jury de thèse,
Sincères remerciements pour votre intérêt porté à mon sujet.

A Madame le Docteur Marie Carbonnel,

Praticien hospitalier à l'hôpital Foch de Suresnes
Gynécologie-Obstétrique

Qui m'a partagé ses connaissances et son expérience sur la transplantation utérine,
Sincères remerciements pour votre aide et votre implication.

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES FIGURES.....	1
LISTE DES TABLEAUX.....	7
LISTE DES ABRÉVIATIONS	9
INTRODUCTION	11
PARTIE 1 : L'INFERTILITÉ UTÉRINE COMME INDICATION DE LA TRANSPLANTATION UTÉRINE.....	15
1. Infertilité utérine congénitale.....	15
A. Origine et classification des malformations utérines congénitales	15
B. Classes U1 à U4 : utérus non fonctionnel	16
C. Classe U5 : agénésie utérine	17
2. Infertilité utérine acquise	17
A. Utérus non fonctionnel.....	17
B. Retrait de l'utérus par hystérectomie	18
3. Bilan : candidates potentielles pour une TU.....	20
4. Procédure de TU.....	21
PARTIE 2 : LES MODÈLES ANIMAUX POUR LA TRANSPLANTATION UTÉRINE.....	23
1. Le modèle animal pour le training chirurgical	23
A. Préliminaires : données anatomiques chez la femme	23
a) Vascularisation utérine chez la femme	23
b) Fixité de l'utérus au sein de la filière pelvienne chez la femme.....	25
B. Intérêt et choix du modèle animal pour le training chirurgical	26
a) Importance du training chirurgical sur l'animal avant une procédure chez l'Homme	26
b) Choix du modèle animal pour le training chirurgical de TU.....	27
C. Les différentes techniques chirurgicales développées	36
a) Prélèvement chez la donneuse	36
b) Back-table	37
c) Greffe chez la receveuse.....	38
d) Principal enjeu de la chirurgie : le choix des pédicules vasculaires	40
D. Critères d'évaluation de succès de la greffe à court terme	52
a) Critères cliniques préopératoires.....	52

b) Critères paracliniques	53
c) Critères anatomiques lors de laparotomie exploratrice ou de dissection	54
d) Critères histologiques	54
e) Critères de biologie moléculaire et d'immuno-histochimie	55
E. Courbe d'apprentissage des chirurgiens	56
2. Modèle animal et opportunités de recherche	60
A. Apport de différentes techniques d'imagerie.....	60
a) L'angiographie au vert d'indocyanine	60
b) Echographie pelvienne et doppler implantable Cook-Swartz	62
c) Imagerie par résonance magnétique (IRM)	63
B. Etude de la résistance du greffon au phénomène d'ischémie/reperfusion	65
C. Étude des modalités de rejet du greffon	67
a) Établissement d'un score de rejet chez le babouin	67
b) Etablissement d'un protocole de traitement immunosuppresseur	69
D. Gestations sur utérus greffé.....	70
a) Gestation après autotransplantation ou transplantation entre animaux syngéniques.....	70
b) Gestations après allotransplantation.....	81
PARTIE 3 : ÉTAT DES LIEUX CHEZ L'HOMME, PROBLÉMATIQUES ACTUELLES ET PERSPECTIVES D'AVENIR	89
1. Etat des lieux des transplantations utérines réalisées à ce jour chez la femme	90
A. Bilan des transplantations utérines réalisées chez la femme	90
B. Transplantation utérine à partir de donneuse vivante	92
C. Transplantation utérine à partir de donneuse en état de mort cérébrale	95
2. Problématiques soulevées par la TU et perspectives d'avenir	97
A. Sélection des candidates.....	97
a) Choix de la receveuse	97
b) Choix de la donneuse	98
B. Une chirurgie complexe pour un organe non vital	99
C. Impact du traitement immunosuppresseur sur la mère et le fœtus	100
D. Un utérus artificiel comme alternative future	101
CONCLUSION	105
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	107

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Classification des malformations utérines selon ESHRE/ESGE (Grimbizis et al., 2013).....	16
Figure 2 : Classification des potentielles receveuses de greffe utérine ; U1 : utérus dysmorphique ; U2 : utérus cloisonné ; U3 : utérus bicorne ; U4 : utérus unicorne ; U6 : utérus malformé non classé ; selon la classification ESHRE/ESGE (Grimbizis et al., 2013).....	21
Figure 3 : Les différentes étapes de la transplantation utérine chez la femme (Kisu et al., 2018).....	22
Figure 4 : Schéma simplifié de la vascularisation utérine au sein de la filière pelvienne chez la femme (Schenkman and Manger, 2013)	24
Figure 5 : Vascularisation détaillée de l'utérus chez la femme (Gray et Carter, 1918)....	25
Figure 6 : Vue antérieure de l'utérus et de ses ligaments chez la femme (Loomis, 2012)	26
Figure 7 : Les différents types morphologiques d'utérus (www.eku.edu)	28
Figure 8 : Anatomie comparée du cervix de la brebis et de la truie (Alshamiry, 2017) ..	31
Figure 9 : Anatomie comparée de l'utérus de la truie, de la brebis, et de la femme (Alshamiry, 2017)	32
Figure 10 : Vascularisation utérine chez la femme et chez la brebis : comparaison du drainage veineux (Dahm-Kähler et al., 2008 ; fiches-ide.fr).....	33
Figure 11 : (A) Vascularisation utérine chez le babouin (Enskog et al., 2010), (B) Artère utérine et branches ascendantes chez le babouin (Johannesson et al., 2012).....	34
Figure 12 : Greffon (A) et utérus greffé en position hétérotopique intraabdominale chez la truie (B) ; IVC : veine cave caudale ; IHA : aorte infrahépatique ; IIV : veine iliaque interne ; EIV : vaisseaux iliaques externes ; UV : veine utérine ; UVP : plexus veineux utérin ; RIVC : veine cave caudale de la receveuse ; DIVC : veine cave caudale de la donneuse ; RIRA : aorte infrarénale de la receveuse ; DIHA : aorte infrahépatique de la donneuse (Avison et al., 2009)	39
Figure 13 : Greffe hétérotopique de l'utérus de brebis au niveau du cou ; UA : artère utérine ; OA : artère ovarienne ; U-OV : veine utéro-ovarienne ; CA : carotide ; JV : veine jugulaire (Baird et al., 1976)	40

Figure 14 : Schéma des sites de ligature vasculaire pour le prélèvement du greffon chez le rat (Jiga et al., 2003)	41
Figure 15 : (A) Schéma de l'anatomie vasculaire abdominale et pelvienne de la souris chez la donneuse (ligatures indiquées par des traits) (B) Schéma montrant le placement des clampes hémostatiques chez la receveuse et les anastomoses vasculaires termino-latérales de l'aorte et de la veine cave de la donneuse avec les vaisseaux homologues de la receveuse lors de greffe hétérotopique d'une corne utérine chez la souris (utérus natif en place) (El-Akouri et al., 2002)	42
Figure 16 : Schéma de l'utérus de brebis et de sa vascularisation (a) avant transplantation et (b) après transplantation orthotopique d'une corne utérine et anastomose termino-latérale de l'artère utérine et de la veine utéro-ovarienne aux vaisseaux iliaques externes de la receveuse (Dahm-Kähler et al., 2008)	44
Figure 17 : Schéma des anastomoses termino-latérales des artères utérines et veines utéro-ovariennes avec les vaisseaux iliaques externes après greffe utérine orthotopique chez la brebis (Favre-Inhofer et al., 2018).....	45
Figure 18 : (A) Schéma de la vascularisation utérine de la brebis décrite par Dahm-Kähler et al. (2008) ; (B) Schéma de la vascularisation utérine de la brebis décrite par Solomonov et al. (2017)	45
Figure 19 : Schéma des anastomoses vasculaires réalisées chez le macaque (Kisu et al., 2012)	46
Figure 20 : (A) Schéma des anastomoses latéro-latérales entre les extrémités de chaque pédicule vasculaire du greffon et son homologue controlatéral pour créer un vaisseau de plus gros calibre chez le babouin; (B) Schéma des anastomoses termino-latérales aux vaisseaux iliaques externes de la receveuse lors de TU sur le modèle du babouin (Enskog et al., 2010)	47
Figure 21 : (A) Greffon avec prélèvement d'un patch aorto-cave chez la brebis ; (B) Anastomoses termino-latérales de l'aorte et de la veine cave caudale du greffon avec les vaisseaux iliaques externes de la receveuse (Gauthier et al., 2011)	51
Figure 22 : Utérus de brebis avant (gauche) et après (droite) réalisation des anastomoses vasculaires et la revascularisation du greffon (Andraus et al., 2017)	52
Figure 23 : Test de perméabilité vasculaire pour anastomose termino latérale : les deux pinces doivent clamper la veine puis le clamp de la veine afférente est relâché et le segment en T se remplit (Carbonnel, 2019).....	52

- Figure 24 :** Pression intra-luminale utérine chez la brebis avant le prélèvement du greffon (A), 30 min après autotransplantation et reperfusion (B) et après injection d'ocytocine 10 semaines après la greffe (Wranning et al., 2010) 53
- Figure 25 :** Histologie (a,b) et densité neutrophilique (c) de l'endomètre de brebis avant (a, control) et après (b, transplant) transplantation. La flèche en (b) indique une infiltration neutrophilique. S : stroma ; G : glande endométriale ; V : vaisseau sanguin (Dahm-Kähler et al., 2008) 55
- Figure 26 :** Temps opératoires en minutes (durée totale de la procédure, durée de l'intervention chirurgicale, durée de prélèvement du greffon, temps d'ischémie froide, durée de la réalisation des anastomoses vasculaires et durée de la reperfusion du greffon) lors d'autotransplantation utérine chez neuf brebis (Favre-Inhofer et al., 2018)..... 57
- Figure 27 :** Perméabilité vasculaire des anastomoses termino-latérales des pédicules vasculaires du greffon aux vaisseaux iliaques externes lors d'autotransplantation utérine chez neuf brebis ; les croix indiquent l'absence de réalisation d'anastomose vasculaire, les cercles vides et les cercles pleins indiquent respectivement les échecs et les succès d'anastomoses vasculaires (Favre-Inhofer et al., 2018)..... 57
- Figure 28 :** Pertes sanguines et autres complications peropératoires lors d'autotransplantation utérine chez neuf brebis (Favre-Inhofer et al., 2018)..... 58
- Figure 29 :** Principales modifications ayant permis des améliorations de la procédure chirurgicale lors d'autotransplantation utérine chez neuf brebis (Favre-Inhofer et al., 2018)..... 59
- Figure 30 :** Angiographie ICG de l'artère et de la veine utérine droite avant prélèvement chez le macaque (tous les autres vaisseaux sont clampés) (a) Utérus immédiatement avant angiographie (b) 5s après injection d'ICG par l'artère utérine droite (c) 20s après injection d'ICG par l'artère utérine droite (d) intensité de la fluorescence des vaisseaux en fonction du temps (Mihara et al., 2012)..... 61
- Figure 31 :** Angiographie ICG de l'artère et de la veine ovarienne gauche avant prélèvement chez le macaque (tous les autres vaisseaux sont clampés) (a) Utérus immédiatement avant angiographie (b) 25s après injection d'ICG par l'artère ovarienne gauche (c) 100s après injection d'ICG par l'artère ovarienne gauche (d) intensité de la fluorescence des vaisseaux en fonction du temps (Mihara et al., 2012) 61
- Figure 32 :** Observation directe (A, C) et aux rayons infra-rouges après injection d'ICG (B, D) de l'utérus de brebis immédiatement (A,B) et un jour (C, D) après réalisation des anastomoses vasculaires et injection d'ICG par voie intraveineuse (Kengelbach-Weigand et al., 2019)..... 62

- Figure 33 :** Images échographiques de l'utérus de macaque ; (a) Cas 1 : postopératoire immédiat ; (b) Cas 1 : 3 mois postopératoire (atrophie) ; (c) Cas 2 : postopératoire immédiat ; (d) Cas 2 : 3 mois postopératoire (pas d'atrophie) (Mihara et al., 2012)... 63
- Figure 34 :** IRM de brebis pondération T2 avant transplantation (A) et 8 semaines post-transplantation avec œdème du greffon (B) ; IRM de brebis pondération T1 8 semaines post-transplantation avec thrombose du pédicule aortique (C) ; 1 : corne utérine 2 : vessie 3 : rectum 4 : œdème 5 : thrombose du pédicule aortique (Gauthier et al., 2011) 64
- Figure 35 :** Photo (A) et schéma (B) du dispositif utilisé pour mimer les conditions de reperfusion de l'utérus chez la brebis (Padma et al., 2019) 66
- Figure 36 :** Histologie de biopsies endocervicales de babouin après transplantation utérine montrant les différents grades de rejet de la greffe : a) grade 0, b) grade 1, c) grade 2, d) grade 3 ; E : épithélium ; S : stroma ; flèche : corps apoptotiques ; * : nécrose et érosion de l'épithélium (Johannesson et al., 2013) 68
- Figure 37 :** Schéma de la procédure de TU chez des rats syngéniques ; l'utérus greffé est représenté en gris ; le site d'anastomose des vaisseaux iliaques communs du greffon à ceux de la receveuse est agrandi ; les flèches indiquent les ligatures des branches caudales aux vaisseaux utérins (Wranning et al., 2011) 72
- Figure 38 :** Progestéronémie chez deux brebis mesurée 8 semaines après autotransplantation utérine ; la première a présenté une sécrétion spontanée (triangles), la deuxième une sécrétion stimulée par l'injection d'eCG (carrés) (Wranning et al., 2010)..... 73
- Figure 39 :** Performances de reproduction de rats femelles syngéniques ayant subi une transplantation orthotopique d'une corne utérine (UTx) ou non transplantées et ayant subi une hystérectomie d'une corne utérine (Sham) ; barres pleines : femelles gestantes saillies au cours du premier cycle de reproduction après la greffe, barres quadrillées : femelles gestantes saillies à partir du deuxième cycle de reproduction, barres hachurées : femelles saillies non gestantes, barres vides : femelles non saillies 74
- Figure 40 :** Diagramme résumant le nombre de jours entre la mise en contact avec un bélier entier et la saillie chez 5 brebis non transplantées (barres vides) et 5 brebis ayant subi une autotransplantation d'une corne utérine (barres pleines), la durée de la gestation en jours est indiquée entre parenthèses, la mise bas a été réalisée par césarienne ou par voie vaginale (birth), les symboles de genre représentent les agneaux nés de chaque brebis (Wranning et al., 2010) 75

- Figure 41 :** Nombre d'embryons transférés et de gestations sur utérus de souris syngéniques non transplantées (A-M), sur utérus natif et greffé de souris syngéniques transplantées (1-12) ; hauteur de la barre : nombre d'embryons transplantés, barres hachurées : morts fœtales, barres pleines : individus nés normaux (El-Akouri et al., 2003)..... 77
- Figure 42 :** (A) Poids des placentas ; (B) taille et (C) poids des souriceaux de génération F1, de 18 souris syngéniques (8 non transplantées et 10 transplantées avec utérus natif en place), les placentas des souris témoins 1 et 2 et ceux des souris transplantées 1 à 4 n'ont pas été collectés ; (D) courbe de croissance des souriceaux de génération F1 nés d'utérus greffé (triangles), d'utérus natif de souris transplantée (carrés) ou de sujets non transplantés (cercles) ; (E) poids des souriceaux de génération F2 (G : parent F1 né d'utérus greffé, N : parent F1 né d'utérus natif de souris transplantée, C : parent témoin né de souris non transplantée (El-Akouri et al., 2003)..... 78
- Figure 43 :** Courbe de croissance de ratons males (triangles) et femelles (cercles) nés de parents non transplantés et des deux males nés d'utérus transplanté (étoiles) (Wranning et al., 2011)..... 79
- Figure 44 :** (A) Taille du corps, (B) poids du cœur et (C) poids du placenta en fonction du poids du corps de 4 agneaux au terme de la gestation de brebis ayant subi une autotransplantation d'une corne utérine (symboles de genre pleins) et 6 agneaux au terme de la gestation de brebis non transplantées (symboles de genre vides), les agneaux d'une même fratrie sont reliés par des traits (Wranning et al., 2010) 80
- Figure 45 :** Coupes histologiques d'utérus post-partum de rats femelles ayant subi une allotransplantation d'une corne utérine avec un traitement immunosuppresseur à base de fujimycine (groupe n°1), une hystérectomie partielle d'une corne utérine et le même traitement immunosuppresseur (groupe n°2) et ayant subi une hystérectomie partielle d'une corne utérine sans traitement immunosuppresseur (groupe n°3) (coloration hématoxyline éosine), les flèches jaunes indiquent les capillaires maternels et les flèches noires ceux du fœtus (Díaz-García et al., 2014) 85
- Figure 46 :** Courbes de croissance des ratons femelles (A) et mâles (B) nés de mères ayant subi une allotransplantation d'une corne utérine avec traitement immunosuppresseur à base de fujimycine (groupe 1), une hystérectomie partielle d'une corne utérine et le même traitement immunosuppresseur (groupe 2), une hystérectomie partielle d'une corne utérine sans traitement immunosuppresseur (groupe 3), n'ayant subi aucune intervention chirurgicale et reçu aucun traitement immunosuppresseur (groupe 4), n'ayant subi aucune intervention chirurgicale et reçu le même traitement que les groupes 1 et 2 (groupe 5) (Díaz-García et al., 2014)..... 87

Figure 47 : Nombre de publications par année sur la transplantation utérine sur les modèles animaux d'après la recherche sur Pubmed : ("uterine transplantation" OR "uterus transplantation") AND (animal) NOT (human)	89
Figure 48 : Nombre de publications par année sur la transplantation utérine chez la femme d'après la recherche sur Pubmed : ("uterine transplantation" OR "uterus transplantation") AND (human) NOT (animal)	90
Figure 49 : Nombre de transplantations utérines réalisées chez la femme et de naissances d'enfants bien portants depuis 2000 (Jones et al., 2019)	91
Figure 50 : Représentation schématique (A) de la procédure de prélèvement de l'utérus chez la donneuse vivante incluant de longs segments bilatéraux de vaisseaux iliaques internes, (B) du greffon et (C) de l'anatomie de la receveuse après anastomose termino-latérale des pédicules vasculaires du greffon aux vaisseaux iliaques externes de la receveuse (Jones et al., 2019)	94
Figure 51 : Représentation schématique (A) du greffon prélevé chez la donneuse vivante incluant de longs segments bilatéraux d'artères iliaques internes et les veines utéro-ovariennes bilatérales (C) de l'anatomie de la receveuse après anastomose termino-latérale des pédicules vasculaires du greffon aux vaisseaux iliaques externes de la receveuse (Jones et al., 2019)	95
Figure 52 : Représentation schématique des sites d'anastomose de la greffe utérine après prélèvement chez une donneuse en état de mort cérébrale (Brännström et al., 2012)	96
Figure 53 : Etapes de la synthèse d'utérus par ingénierie tissulaire (Brännström, 2017)	102

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Indications d’hystérectomie (Lefebvre et al., 2018)	20
Tableau 2 : Synthèse des avantages et inconvénients des différents modèles utilisés pour le training chirurgical	35
Tableau 3 : Techniques de reconstruction artérielle lors de greffe utérine à partir de donneuse vivante sur les modèles animaux ; AD : artère de la donneuse ; AR : artère de la receveuse ; Anast. : anastomose ; AU : artère utérine ; AU / AII : artère utérine ou embranchement avec artère iliaque interne ; AIE : artère iliaque externe ; TT : anastomose termino-terminale ; TL : anastomose termino-latérale (Arvin et al., 2018)	49
Tableau 4 : Techniques de reconstruction veineuse lors de greffe utérine à partir de donneuse vivante sur les modèles animaux ; VD : veine de la donneuse ; VR : veine de la receveuse ; Anast. : anastomose ; VU : veine utérine ; VUO : veine utéro-ovarienne ; VUS : veine utérine superficielle ; VUP : veine utérine profonde ; VO : veine ovarienne ; VIE : veine iliaque externe ; TT : anastomose termino-terminale ; TL : anastomose termino-latérale (Arvin et al., 2018)	49
Tableau 5 : Compositions qualitatives et quantitatives de l’acétate Ringer et du Perfadex® (Na ⁺ , K ⁺ , Cl ⁻ , Ca ²⁺ , Mg ²⁺ , H ₂ PO ₄ ⁻ , HPO ₄ ²⁻ , acétate en mmol/L ; Dextran 40 et glucose en g/L ; osmolarité en mOsm/L) (Wranning et al., 2008b)	66
Tableau 6 : Score de rejet aigu lors de greffe utérine chez le babouin, basé sur des critères histologiques de biopsie endocervicale (Johannesson et al., 2013)	67
Tableau 7 : Comparaison des performances de reproduction entre sujets non transplantés et sujets transplantés chez la souris, le rat, la brebis et le macaque ; (-) indique un évènement n’ayant pas eu lieu, Gest. : gestations, Avort. : avortements, Naissances : individus nés en bonne santé, Dév. : développement des individus nés, voie vag. : voie vaginale, stomie cut. : stomie cutanée, (dont fœtus) indiquent que les fœtus des gestations n’étant pas encore à terme à la fin de l’étude et présentant un développement normal ont été comptabilisés, N : normal (El-Akouri et al., 2003 ; Wranning et al., 2010, 2011 ; Mihara et al., 2012)	81
Tableau 8 : Catégories de traitements immunosuppresseurs en fonction du risque pour la gestation chez l’animal, établies par la Food and Drug Administration (FDA) (Brännström et al., 2010)	82

Tableau 9 : Performances de reproduction après allotransplantation utérine chez le rat et la brebis ; Gest. : gestations, Avort. : avortements, Naissances : individus nés en bonne santé, Dév. : développement des individus nés, NP : non publié, (-) indique un évènement n'ayant pas eu lieu, N : normal (Díaz-García et al., 2010 ; Ramirez et al., 2011 ; Díaz-García et al., 2014).....	88
Tableau 10 : Transplantations utérines chez la femme ; IU : infertilité utérine, DCD : décédée, HRT PP : hystérectomie post-partum, FCS : fausse couche spontanée, HRT K col : hystérectomie pour cancer du col de l'utérus, EBP : enfant bien portant, M : médiane, Inc. : inconnu, NR : non rapporté, * : données non publiées (actualisé depuis Carbonnel, 2019 ; Testa et al., 2018 ; Puntambekar et al., 2019 ; Chmel et al., 2019 ; Kisu et al., 2019 ; Flyckt et al., 2020a, 2020b ; Liu et al., 2020).....	92
Tableau 11 : Comparaison de procédures de transplantations utérines à partir de donneuse vivante ou en état de mort cérébrale (Lavoué et al., 2017).....	98
Tableau 12 : Complications publiées chez la donneuse vivante et la receveuse ; n/N : nombre de patientes sur la totalité des patientes (Carbonnel, 2019).....	100
Tableau 13 : Paramètres obstétricaux et néonataux de neuf naissances après transplantation utérine (Jones et al., 2019).....	101

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AIE :	Artère iliaque externe
AII :	Artère iliaque interne
AMP :	Aide médicale à la procréation
AU :	Artère utérine
eCG :	equine Chorionic Gonadotropin
ESGE :	European Society for Gynaecological Endoscopy
ESHRE :	European Society of Human Reproduction and Embryology
FIGO :	Fédération Internationale de Gynécologie Obstétrique
FIV :	Fécondation <i>in vitro</i>
GPA :	Gestation pour autrui
HIF :	Hypoxia Inducible Factor
IA :	Insémination artificielle
ICG :	Indocyanine Green
IDEAL :	Idea, Developement, Exploration, Assessment, Long term study
INSEE :	Institut national de la statistique et des études économiques
I/R :	Ischémie/reperfusion
IRM :	Imagerie par résonance magnétique
MCU :	Malformation congénitale utérine
MRKH :	Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser
OPECST :	Office Parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques
PCR :	Polymerase Chain Reaction
PECAM :	Platelat Endothelial Cell Adhesion Molecule
SA :	Semaine d'aménorrhée
SBEA :	Structure bien-être animal
SMA :	Alpha Smooth Muscle Actin
TIF :	Temps d'ischémie froide
TL :	Termino-latérale
TT :	Termino-terminale
TU :	Transplantation utérine
VIE :	Veine iliaque externe
VO :	Veine ovarienne

VU : Veine utérine
VUO : Veine utéro-ovarienne
VUP : Veine utérine profonde
VUS : Veine utérine superficielle

INTRODUCTION

L'utérus, du grec *hystera*, a parfois été vénéré, car considéré comme organe de régénération nécessaire pour donner la vie, parfois blâmé, car synonyme de maladie chez la femme. Le terme *hystera* fait en effet référence à un mythe grec selon lequel l'utérus serait un être indépendant capable de se déplacer à l'intérieur du corps et ainsi responsable de l'hystérie chez la femme. Ce n'est qu'au XVI^{ème} siècle que Léonard de Vinci dissipa une grande partie du mystère qui entourait l'utérus, grâce à ses travaux sur l'anatomie humaine à partir de dissection de cadavres. Son travail est à la base de notre compréhension actuelle de cet organe (Taylor et Gomel, 2008). L'utérus est un organe creux, musculaire et contractile, compris entre les oviductes et le vagin. Il appartient à l'appareil génital de la femme et des autres mammifères femelles et occupe un rôle majeur dans la fonction de reproduction. Il reçoit l'ovocyte, lui sert de support nourricier durant les phases d'organogenèse et de maturation, et assure par ses contractions l'expulsion du fœtus au terme de la gestation.

L'absence, congénitale ou acquise, d'utérus fonctionnel touche environ une femme sur 500 en âge de procréer et caractérise l'infertilité utérine (Johannesson et Järholm, 2016). Environ 30 000 femmes seraient concernées en Grande-Bretagne, 160 000 aux États-Unis, 60 000 au Japon et 700 000 en Chine (Jones et al., 2019 ; Liu et al., 2020). De nos jours, seules les causes tubo-ovariennes d'infertilité peuvent être prises en charge efficacement, c'est-à-dire celles liées à des troubles de la qualité ovocytaire ou à une absence de perméabilité des oviductes. Il est ainsi possible d'introduire directement dans l'utérus les spermatozoïdes du père et même des embryons produits *in vitro*. Ces techniques, respectivement d'insémination artificielle (IA) et de fécondation *in vitro* (FIV), s'inscrivent dans un programme d'aide médicale à la procréation (AMP). En France, en 2018, un enfant sur 30 a été conçu grâce à une technique d'AMP. La FIV est une réelle révolution dans le cadre de la lutte contre l'infertilité avec environ 400 000 enfants mis au monde depuis 1981 (de La Rochebrochard, 2018).

À l'inverse, dans le cas d'infertilité utérine, lorsque l'utérus maternel est absent ou inapte à l'implantation embryonnaire, les options thérapeutiques sont très réduites. Certaines malformations peuvent être prises en charge chirurgicalement mais la garantie

de pouvoir mener à bien une grossesse par la suite est loin d'être assurée. Pour la majorité des patientes concernées, les seules solutions pour avoir un enfant sont la gestation pour autrui (GPA) et l'adoption. Dans le cas de la GPA, les parents d'intention peuvent être les parents génétiques de l'enfant ou n'avoir qu'un lien génétique partiel (recours à un don de sperme ou d'ovocyte) avec ce dernier. Cette procédure est prohibée en France, comme dans beaucoup d'autres pays, en raison des nombreuses questions éthiques qu'elle soulève (risques de la grossesse et conséquences psychologiques pour la mère porteuse, risque de marchandisation et d'instrumentalisation du corps humain) (Gauthier et al., 2012). Plusieurs centaines de couples français ont ainsi recours à des « mères porteuses » à l'étranger et doivent ensuite faire face à de nombreuses difficultés pour faire reconnaître la nationalité Française et la filiation de leur enfant (Duguet et al., 2014). Quant à l'adoption, elle ne répond pas exactement au même projet parental puisque les parents n'ont pas de liens génétiques avec l'enfant et les démarches administratives et juridiques sont longues, complexes et souvent infructueuses.

Une option thérapeutique envisageable pour les femmes souffrant d'infertilité utérine serait de remplacer l'utérus inexistant ou non fonctionnel. Depuis la première allotransplantation rénale en 1954, le champ de la transplantation s'est élargi et concerne maintenant des organes non vitaux comme la main ou la face, dans le but d'améliorer la qualité de vie des individus. Dès lors, l'utérus pourrait s'inscrire dans un programme de transplantation afin de répondre à un désir de maternité exprimé par les femmes souffrant d'infertilité utérine mais possédant une fonction ovarienne normale (Brännström et al., 2010). La transplantation utérine (TU) aurait en effet l'avantage de restaurer la fertilité et de permettre aux femmes d'être à la fois mères génétiques, porteuses et légales de l'enfant. Historiquement, les premières expériences de TU ont été réalisées en 1966 sur le modèle expérimental du chien (Eraslan et al., 1966). L'avènement de la FIV a ensuite permis de traiter la plupart des causes d'infertilité et a donc fortement diminué l'intensité des recherches sur la TU. L'idée d'une transplantation de l'utérus en cas d'infertilité utérine n'est venue qu'en 1998, suite à une discussion du Professeur suédois Matt Brännström avec une jeune patiente ayant subi une hystérectomie suite à un cancer du col de l'utérus (Brännström et al., 2019). L'équipe suédoise a réalisé sa première greffe utérine en 2002 chez la souris (El-Akouri et al., 2002) et le projet de TU motive aujourd'hui de nombreuses équipes à travers le monde. En septembre 2014, l'équipe suédoise annonçait la naissance du premier enfant en bonne santé suite à une TU

à partir d'une donneuse vivante (Brännström et al., 2015). A ce jour, environ 70 TU ont été réalisées dans le monde et une vingtaine d'enfants sont nés (Jones et al., 2019). Véritable révolution dans le domaine de la gynécologie et de la procréation médicalement assistée, cette annonce ouvre la voie à la pratique de la TU comme traitement de choix en cas d'infertilité utérine.

Néanmoins, la procédure chirurgicale n'est pas encore standardisée et certains points techniques, thérapeutiques et immunologiques font encore l'objet de recherches. L'équipe suédoise a préalablement mené plusieurs années d'expériences sur les animaux avant de tester la procédure chez la femme. Dans un article publié en 2018, les auteurs rapportent que le taux de survie moyen du greffon utérin chez la femme est de 82% (9/11) pour les équipes ayant réalisé cette phase animale préalable, tandis qu'il n'est que de 55,6% (15/27) dans le cas contraire (Kisu et al., 2018). L'utilisation des animaux dans le domaine de la recherche est très controversée de nos jours. En Europe, les principes applicables à l'expérimentation animale sont définis par une directive de 1986 qui a été renforcée en 2008. Il s'agit de la convention européenne sur la protection des animaux vertébrés utilisés à des fins expérimentales ou à d'autres fins scientifiques. Elle stipule que tout projet de recherche utilisant des animaux doit avoir reçu une autorisation du Ministère de la Recherche, les établissements doivent être conformes et agréés avec du personnel compétent ayant reçu une formation spécialisée. Le choix des espèces doit être justifié et le nombre d'animaux utilisés doit être réduit au minimum tout comme les contraintes qui leur sont imposées (Conseil Européen, 1986). Tous les chercheurs s'engagent à respecter le principe des 3 R : le remplacement des expériences sur les animaux par des méthodes de substitution lorsqu'elles existent, la réduction du nombre d'animaux utilisés, et le « raffinement », visant à limiter la douleur subie par l'animal et assurer son confort. En France, chaque laboratoire met en place une SBEA (Structure Bien Être Animal), et suit la Charte nationale d'éthique rédigée par la Commission nationale d'expérimentation animale et le Comité national de réflexion éthique sur l'expérimentation animale. De plus, les vétérinaires participent activement à la surveillance de l'état physique et mental des animaux (OPECST, 2009).

Bien qu'il n'y ait pas d'application de la transplantation utérine envisagée en médecine vétérinaire, le travail sur les modèles animaux est indispensable pour valider la faisabilité et la reproductibilité des méthodes proposées. Il est également crucial pour

l'apprentissage et la progression technique des équipes chirurgicales. En effet, la TU est une chirurgie difficile et nouvelle, nécessitant une équipe pluridisciplinaire (chirurgiens gynécologues, chirurgiens transplantateurs, vasculaires, recours à la microchirurgie) et des durées opératoires longues (10 heures pour la donneuse, 5 heures pour la receveuse en moyenne). La difficulté technique repose en grande partie sur la nécessité de préserver et d'anastomoser des vaisseaux de petits calibres, ainsi que sur celle de préserver les uretères chez les donneuses vivantes malgré une urétérolyse extensive. Cette thèse vise à présenter les indications de TU, ainsi que l'importance des modèles animaux. L'état des lieux des avancées chez l'homme et les problématiques auxquelles les chercheurs doivent encore faire face ainsi que les perspectives d'avenir seront finalement abordées.

PARTIE 1 : L'INFERTILITÉ UTÉRINE COMME INDICATION DE LA TRANSPLANTATION UTÉRINE

L'infertilité utérine se définit par l'absence d'utérus ou la présence d'utérus non fonctionnel empêchant toute gestation d'arriver à terme (échec d'implantation embryonnaire, fausses couches précoces ou tardives). Elle peut être congénitale ou acquise et touche environ une femme sur 500 en âge de procréer (Johannesson et Järholm, 2016). Jusqu'à présent, les patientes atteintes d'infertilité utérine n'avaient d'autre choix que la GPA ou l'adoption pour devenir mère, mais la TU pourrait permettre de rétablir leur fertilité.

1. Infertilité utérine congénitale

A. Origine et classification des malformations utérines congénitales

Durant la sixième semaine de développement embryonnaire, deux systèmes de canaux urogénitaux primitifs sont à l'origine du tractus génital : les canaux de Wolf et les canaux de Müller. Pour les embryons de sexe féminin, le développement se poursuit par l'involution des canaux de Wolf tandis que les canaux de Müller se différencient pour donner le tractus génital. La partie supérieure donne les oviductes. Chez la femme les parties inférieures (droite et gauche) s'unissent entièrement, formant le canal utérovaginal puis le septum se résorbe et l'utérus est formé (Jihad, 2014). Chez certains mammifères, les parties inférieures ne fusionnent que partiellement formant ainsi le corps utérin et les cornes utérines. Un défaut au cours de l'une de ces étapes est à l'origine de malformations congénitales de l'utérus (MCU). Lorsque sa conformation empêche l'implantation de l'ovocyte ou le développement embryonnaire, on parle d'infertilité utérine congénitale. D'après une méta-analyse réalisée en 2011, les MCU concerneraient 5,5% de la population générale et 8% des femmes infertiles (Akhtar et al., 2020). Plusieurs classifications des MCU existent, la plus récente (Figure 1) a été établie en 2013 par l'European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) et l'European Society for Gynaecological Endoscopy (ESGE).

U0 : utérus normal	U1 : utérus dysmorphique	U2 : utérus cloisonné
	a. en T b. infantile	a. partiel b. complet
U3 : utérus bicorne	U4 : utérus unicorne	U5 : agénésie utérine
a. partiel b. complet c. bicorne cloisonné	a. avec cavité rudimentaire b. sans cavité rudimentaire	a. avec cavité rudimentaire b. sans cavité rudimentaire
U6 : utérus non classé		

Figure 1 : Classification des malformations utérines selon ESHRE/ESGE (Grimbizis et al., 2013)

On distingue six classes d'anomalies notées de U1 à U6 (U0 correspondant à un utérus normal). La classe U1 (utérus dysmorphique) regroupe les utérus présentant une anomalie morphologique cavitaire (utérus en T, utérus infantile), U2 correspond aux utérus cloisonnés, U3 aux utérus bicornes (uni- et bi-cervicaux), U4 aux utérus unicornes et U5 à l'agénésie utérine. La classe U6 regroupe les autres types anatomiques d'utérus comme les utérus arqués par exemple. Les MCU les plus fréquentes sont les utérus cloisonnés et les utérus bicornes (Grimbizis et al., 2013).

B. Classes U1 à U4 : utérus non fonctionnel

Pour les classes U1 à U4, la possibilité de grossesse dépend du degré de malformation. Le taux d'implantation embryonnaire est considérablement réduit dans le cas d'utérus dysmorphique (U1). A l'inverse, les défauts de fusion (utérus bicorne U3 ou unicorne U4), constituant environ 20% des MCU, ne semblent avoir qu'un faible impact sur la fertilité mais augmentent le risque de fausse couche précoce ou tardive, de retard de croissance intra-utérine, de pré-éclampsie, de mal-présentation fœtale et d'accouchement prématuré (Brännström et al., 2012). Une prise en charge chirurgicale visant à rétablir la fertilité par section de cloison est recommandée pour les utérus cloisonnés. Elle est possible pour les utérus dysmorphiques (U1) par plastie d'agrandissement mais avec des résultats controversés (Akhtar et al., 2020). En cas

d'utérus très dysmorphique, la transplantation utérine serait la seule option thérapeutique pour les patientes souhaitant mener à bien une grossesse.

C. Classe U5 : agénésie utérine

La classe U5 concerne l'agénésie utérine ou syndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH). Elle se caractérise par l'absence d'utérus et des deux tiers supérieurs du vagin. On parle d'infertilité utérine absolue. Elle concerne 1 nouveau-né de sexe féminin sur 4500 (Ledig et Wieacker, 2018). Ainsi, d'après les données de l'Institut national de la statistique et des études économiques (INSEE) au cours de l'année 2019 en France, environ 77 enfants de sexe féminin seraient nés sans utérus. Bien que la plupart des cas soient sporadiques, des clusters familiaux existent et témoignent d'une potentielle transmission héréditaire dont l'origine génétique est encore mal définie. Les patientes ne présentent pas d'anomalie chromosomique (caryotype 46XX) et ont donc un développement normal de l'appareil génital externe et des ovaires fonctionnels. Une chirurgie pour reconstruction vaginale peut être réalisée autour de la puberté, bien que la technique recommandée soit la méthode de Franck (utilisation de dilateurs vaginaux sans chirurgie). Le syndrome MRKH peut aussi être associé à des malformations rénales en particulier les reins uniques (30% des cas), squelettiques (10-15%) et plus rarement cardiaques et à une surdité (Ledig et Wieacker, 2018).

2. Infertilité utérine acquise

A. Utérus non fonctionnel

La présence d'adhérences intra-utérines (syndrome d'Asherman), après geste endo-utérin (curetage, hystéroscopie opératoire) ou cons cutes à une infection tuberculeuse, concerne 1 à 2% de la population générale et est responsable d'infertilité dans environ 50% des cas. On estime qu'environ 70% des patientes présentant des cas sévères sont réfractaires au traitement hyst roscopique et demeurent infertiles (Brännström, 2017).

Des antécédents de radiothérapie pelvienne durant l'enfance peuvent être à l'origine d'une réduction de taille irréversible d'environ 60% de l'utérus chez l'adulte. Seule une faible proportion de ces femmes parvient par la suite à mener à bien une grossesse, le risque de fausse couche étant élevé (Brännström et al., 2010).

B. Retrait de l'utérus par hystérectomie

L'hystérectomie est l'intervention chirurgicale la plus pratiquée en gynécologie (Lefebvre et al., 2018). Sa prévalence varie selon les régions du globe, c'est aux Etats Unis qu'elle est le plus élevée avec 37% des femmes de plus de 60 ans (Anbreen et al., 2018). Cette chirurgie compte un large éventail d'indications (Tableau 1).

Quatre types d'hystérectomies peuvent être réalisés et plusieurs techniques opératoires sont possibles selon l'indication et l'âge de la patiente. On parle ainsi d'hystérectomie subtotale (retrait du corps de l'utérus), totale (retrait du corps et du col utérins), totale avec salpingo-ovariectomie (retrait des trompes et des ovaires) et radicale (comme la précédente avec ablation du tiers supérieur du vagin et des ganglions lymphatiques pelviens). Une hystérectomie peut être réalisée par voie vaginale, abdominale ou par coelioscopie. Les conséquences de cette procédure sont problématiques lorsqu'elle concerne des femmes en âge de procréer.

Dans le cas de maladies bénignes, un traitement médical ou une chirurgie conservatrice devront toujours être proposés aux patientes avant d'envisager une hystérectomie (Lefebvre et al., 2018). Le léiomyome est la tumeur gynécologique la plus répandue et son incidence augmente avec l'âge. Il affecte environ 30 % des femmes en âge de procréer. Il est responsable d'infertilité dans 40% des cas, en particulier lors de déformation de la cavité utérine. Bien que généralement pris en charge par myomectomie, en cas de symptômes chez des femmes en âge de procréer, une hystérectomie peut parfois être nécessaire (Brännström, 2017). L'endométriiose, due à la migration de cellules endométriales en dehors de la cavité utérine, peut entraîner des douleurs importantes. Les effets secondaires du traitement médical sont fréquents et la chirurgie conservatrice ne constitue pas une solution sur le long terme, comme l'indiquent les taux cumulatifs de récurrences de 13% après trois ans et de 40% après cinq ans. Lors de récurrences et de douleur importante, l'hystérectomie peut être envisagée afin d'améliorer leur qualité de vie. Le

relâchement des muscles et ligaments pelviens peut survenir avec l'âge et les grossesses et entraîner un prolapsus génital. Cela nécessite une prise en charge chirurgicale avec parfois une hystérectomie et réparation du plancher pelvien (Lefebvre et al., 2018).

En cas de suspicion de maladie préinvasive, des biopsies du col et de l'endomètre doivent être réalisées afin d'écartier toute maladie invasive. Dans 25% des cas, l'hyperplasie de l'endomètre avec atypie cytologique évolue en adénocarcinome de l'endomètre en quatre ans en moyenne, malgré un traitement médical (Lefebvre et al., 2018).

Dans le cas de carcinome ou de sarcome utérin, seule l'hystérectomie est curative. Les résultats obtenus par radiothérapie pelvienne sont en effet moins prometteurs et l'administration de progestatifs est seulement palliative. Cependant, pour le carcinome du col de l'utérus, le taux de guérison par radiothérapie ou hystérectomie est identique. Pour les tumeurs ovariennes, seul le cancer épithélial ovarien peut nécessiter une hystérectomie lors de stade avancé. Enfin, une hystérectomie totale avec salpingo-ovariectomie est indiquée dans le cas de cancer des oviductes et de carcinome papillaire péritonéal séreux primitif (Lefebvre et al., 2018).

Certaines situations aiguës peuvent nécessiter une hystérectomie d'urgence. C'est le cas par exemple lors d'hémorragie péripartum réfractaire aux mesures conservatrices (prise en charge médicale et ligature des vaisseaux). Une étude a constaté qu'une placentation anormale était la cause la plus fréquente (64 %), suivie par l'atonie utérine (21 %). Les autres causes comprenaient la rupture de l'utérus, des fibromes et l'extension d'une cicatrice utérine. L'incidence de l'hystérectomie d'urgence est de 1,55 cas par 1000 naissances, le plus souvent suite à une césarienne. En cas d'infection grave (rupture intra-abdominale d'abcès tubo-ovarien ou absence de réponse aux traitements antibiotiques préalables), une hystérectomie totale avec salpingo-ovariectomie doit être réalisée (Lefebvre et al., 2018).

Les patientes présentant des antécédents familiaux de cancer ovarien peuvent être porteuses des mutations des gènes *BRCA1* ou *BRCA2* héréditaires. Elles présentent alors un risque élevé de cancer épithélial ovarien, de carcinome des oviductes et de carcinome utérin pouvant justifier une hystérectomie prophylactique (Lefebvre et al., 2018).

Tableau 1 : Indications d'hystérectomie (Lefebvre et al., 2018)

Maladies bénignes	Léiomyomes symptomatiques Saignement utérin anormal réfractaire au traitement médical Endométriose avec symptômes graves Relâchement pelvien
Maladies néoplasiques préinvasives	Hyperplasie de l'endomètre atypique Adénocarcinome <i>in situ</i> du col de l'utérus
Maladies néoplasiques invasives	Carcinome et sarcome utérin Cancers du col, de l'épithélium ovarien et des oviductes
Conditions aiguës	Hémorragie postpartum réfractaire aux traitements conservateurs Abcès tubo-ovarien rompu ou ne répondant pas aux antibiotiques Ménorragie grave, réfractaire à aux traitements conservateurs
Prophylactique	Antécédents familiaux de cancer ovarien

3. Bilan : candidates potentielles pour une TU

La Figure 2 résume les différentes catégories de patientes présentant une infertilité utérine et candidates potentielles pour la TU. En cas d'absence d'utérus (groupe A), la présence d'ovaires fonctionnels est nécessaire. C'est le cas pour les patientes atteintes du syndrome de MRKH ou celles ayant subi une hystérectomie subtotale ou totale. Cependant, dans le cas d'hystérectomie avec salpingo-ovariectomie ou hystérectomie radicale, il faut qu'une cryoconservation des ovaires ait été réalisée au préalable pour que ces patientes soient incluses dans le projet de TU. Pour les patientes présentant un utérus non fonctionnel (groupe B), la TU est précédée d'une hystérectomie.

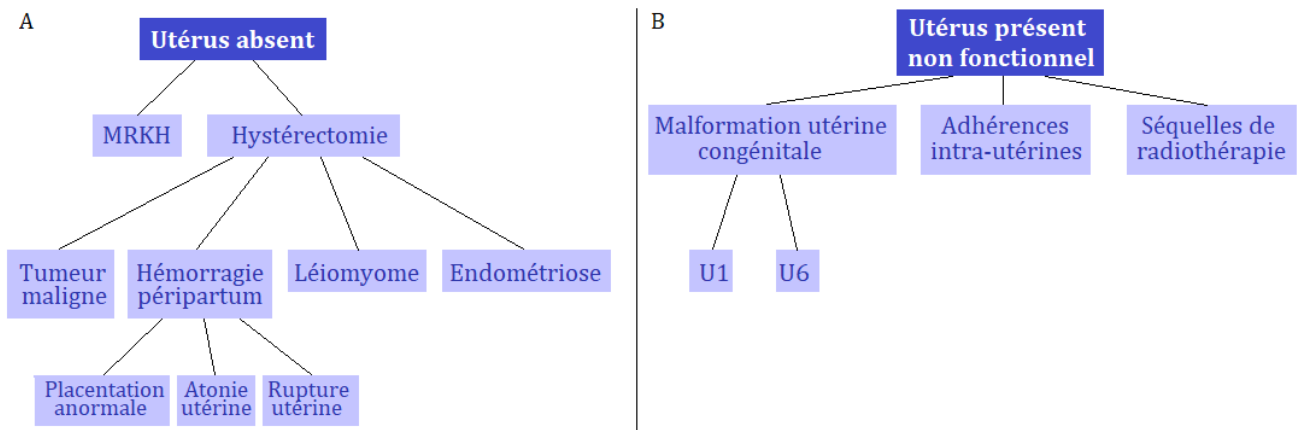


Figure 2 : Classification des potentielles receveuses de greffe utérine ; U1 : utérus dysmorphique ; U2 : utérus cloisonné ; U3 : utérus bicorne ; U4 : utérus unicorne ; U6 : utérus malformé non classé ; selon la classification ESHRE/ESGE (Grimbizis et al., 2013)

4. Procédure de TU

La procédure de TU suit les mêmes points clés que n'importe quelle greffe d'organe solide : la sélection de la donneuse, le prélèvement du greffon puis la transplantation chez la receveuse (Figure 3). Cette dernière conserve ses ovaires, ceux de la donneuse ne sont pas transplantés. La procédure chirurgicale est ensuite suivie d'une phase de surveillance clinique associée à un traitement immunosuppresseur pour prévenir et traiter tout épisode de rejet. La donneuse peut être vivante ou en état de mort cérébrale et ne s'étant pas opposée de son vivant au don d'organe. La principale différence avec les autres transplantations d'organes est que la TU n'est que temporaire. En effet, le but est uniquement de permettre à la receveuse de mener à bien au maximum deux grossesses. Une fois cet objectif atteint, l'utérus greffé est retiré par hystérectomie, évitant ainsi à la patiente de subir un traitement immunosuppresseur sur le long terme. De plus, la continuité anatomique des ovaires avec l'utérus étant interrompue (salpingectomie en raison de leur dévascularisation lors de la procédure), une FIV doit être réalisée au préalable et les embryons sont transférés dans l'utérus greffé au minimum un an après la chirurgie. En effet, d'après les recommandations internationales concernant la transplantation d'organes solides, la dose d'immunosuppresseur requise est élevée durant les douze premiers mois suivant la greffe car le risque de rejet est maximal (Brännström et al., 2019).

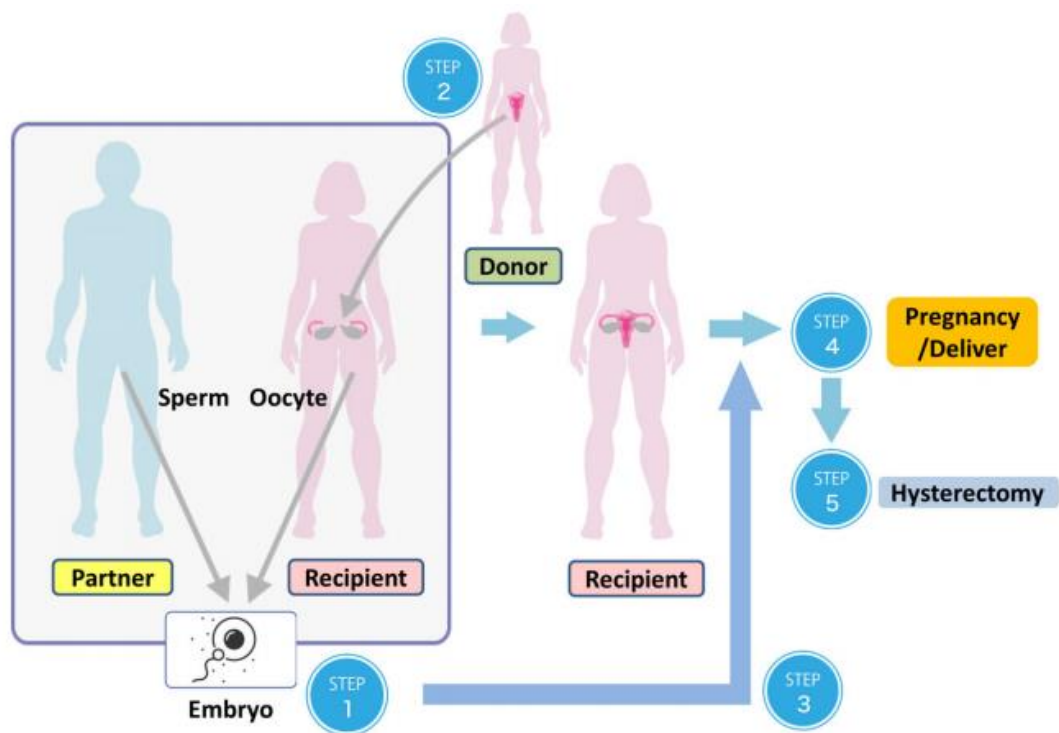


Figure 3 : Les différentes étapes de la transplantation utérine chez la femme (Kisu et al., 2018)

La TU pourrait donc permettre de traiter l'infertilité utérine. Néanmoins, cette procédure est nouvelle et complexe : la technique de prélèvement puis de revascularisation du greffon, les modalités de rejet ou encore la reprise de la fonctionnalité de l'utérus après la greffe, ont préalablement dus être étudiées sur des modèles animaux avant d'envisager une procédure chez la femme.

PARTIE 2 : LES MODÈLES ANIMAUX POUR LA TRANSPLANTATION UTÉRINE

Le modèle animal a d'une part été utilisé pour effectuer un training chirurgical. Le choix de l'espèce est essentiel pour que la procédure soit similaire à celle envisagée chez la femme. D'autre part, il a présenté de nombreuses opportunités de recherche allant jusqu'à la réalisation de gestation sur utérus greffé.

1. Le modèle animal pour le training chirurgical

A. Préliminaires : données anatomiques chez la femme

Le choix des modèles animaux ainsi que les techniques chirurgicales développées tiennent compte notamment de l'anatomie de l'utérus et sa vascularisation.

a) Vascularisation utérine chez la femme

L'utérus est vascularisé essentiellement par les artères utérines droite et gauche, très accessoirement par les artères ovariennes et celle du ligament rond. L'origine de l'artère utérine varie selon les individus, elle naît généralement de l'artère iliaque interne (56% des cas) (Figure 4), ou d'un tronc commun avec l'artère ombilicale (40% des cas), plus rarement de l'artère pudendale interne ou d'un tronc commun avec l'artère vaginale et exceptionnellement de l'artère obturatrice, de l'artère glutéale inférieure ou de l'artère rectale moyenne. L'artère utérine longe la paroi pelvienne accompagnée des veines utérines et veines et artères vaginales, puis forme une coudure, l'anse utérine, où elle croise l'uretère, avant de longer le bord latéral de l'utérus accompagnée du plexus veineux. Elle se divise ensuite en deux branches : l'artère tubaire médiale et l'artère ovarique médiale qui s'anastomosent avec leurs homologues latérales provenant de l'artère ovarienne (Figure 5). Les branches collatérales de l'artère utérine donnent naissance aux artères vésico-vaginales, à l'artère urétérale (au niveau du croisement avec l'uretère), à l'artère cervico-vaginale, aux artères du col et du corps utérin ainsi qu'à l'artère récurrente du fond utérin. De nombreuses anastomoses unissent les branches

droite et gauche. L'artère ovarienne naît de l'aorte au niveau de L2 (Figure 4). Chez la femme, elle ne participe à la vascularisation utérine que par ses anastomoses avec les branches tubaire et ovarique de l'artère utérine. Dans de rares cas, elle irrigue le fond utérin devenant l'artère utéro-ovarienne (Jihad, 2014).

Les veines forment de chaque côté de l'utérus le plexus utéro-vaginal et sont drainées par la veine iliaque interne via les veines utérines. On compte quatre veines utérines chez la femme, deux veines utérines principales (rétro-urétériques) et deux veines satellites des artères utérines qui sont plus petites et plus superficielles (Jihad, 2014). Les veines utérines s'anastomosent avec les veines ovariennes (Figure 5), le drainage veineux de l'utérus est donc également assuré en partie par les deux veines ovariennes qui rejoignent la veine cave caudale (Figure 4). L'implication relative des différents vaisseaux dans le drainage veineux est mal défini (Kisu et al., 2015).

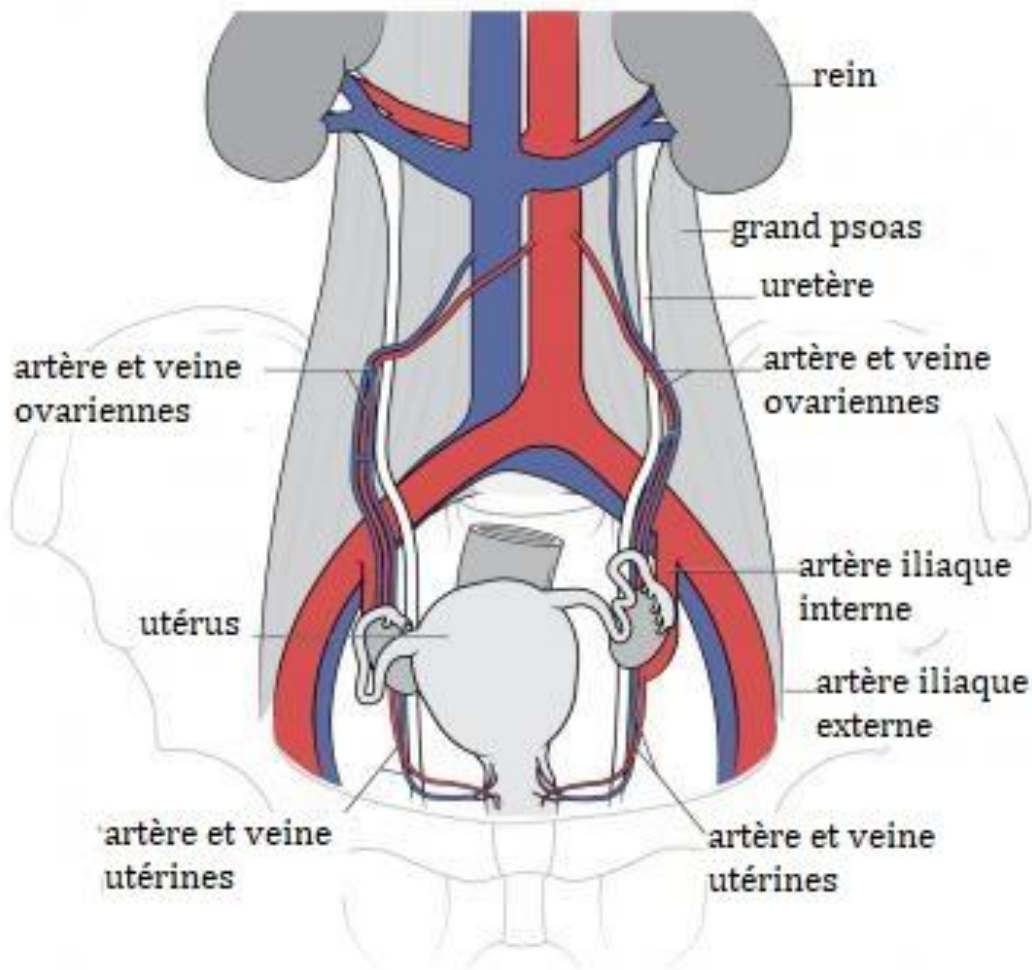


Figure 4 : Schéma simplifié de la vascularisation utérine au sein de la filière pelvienne chez la femme (Schenkman et Manger, 2013)

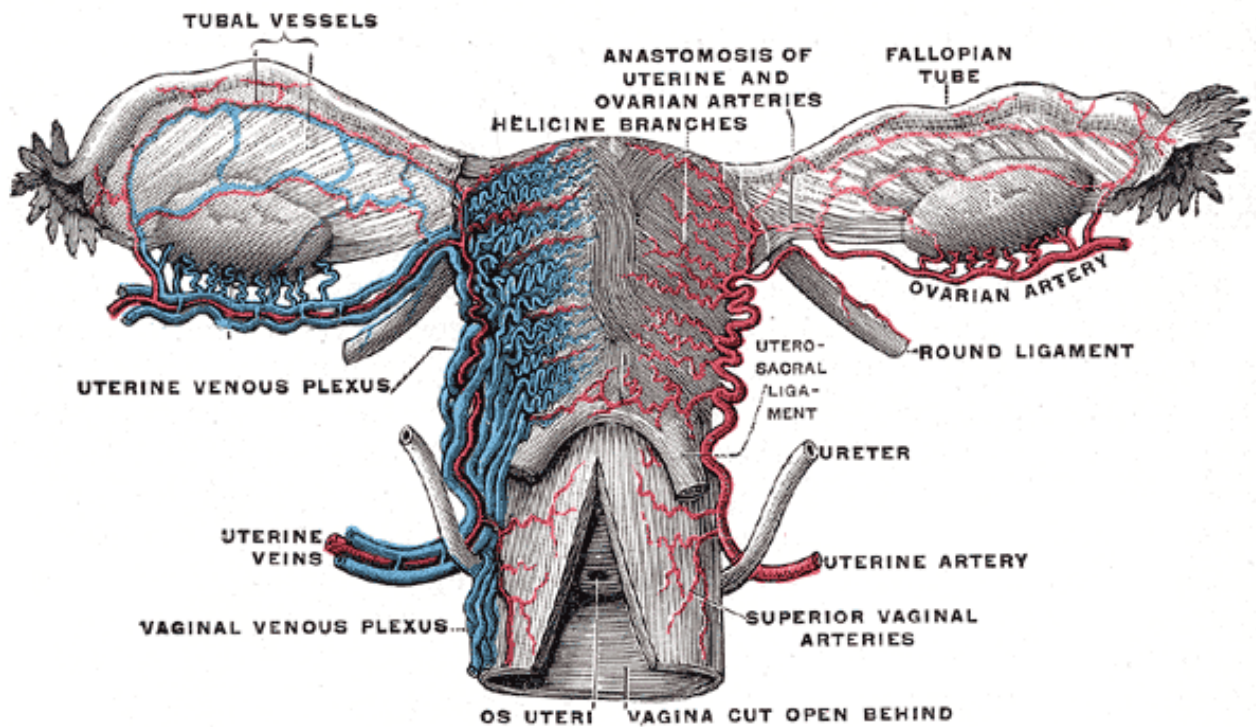


Figure 5 : Vascularisation détaillée de l'utérus chez la femme (Gray et Carter, 1918)

b) Fixité de l'utérus au sein de la filière pelvienne chez la femme

La fixité de l'utérus est assurée par le ligament large (mésosalpinx, mésovarium et mésométrium), le ligament rond, le ligament cardinal, les lames sacro-recto-génito-pubiennes (ligaments utéro-sacrés et ligaments pubo-vésico-utérins) et le vagin (Figure 6). Dans la partie supérieure de la base du ligament large, appelée paramètre, chemine l'uretère, l'artère utérine et ses ramifications ainsi que les veines utérines et la circulation lymphatique de l'utérus (Jihad, 2014).

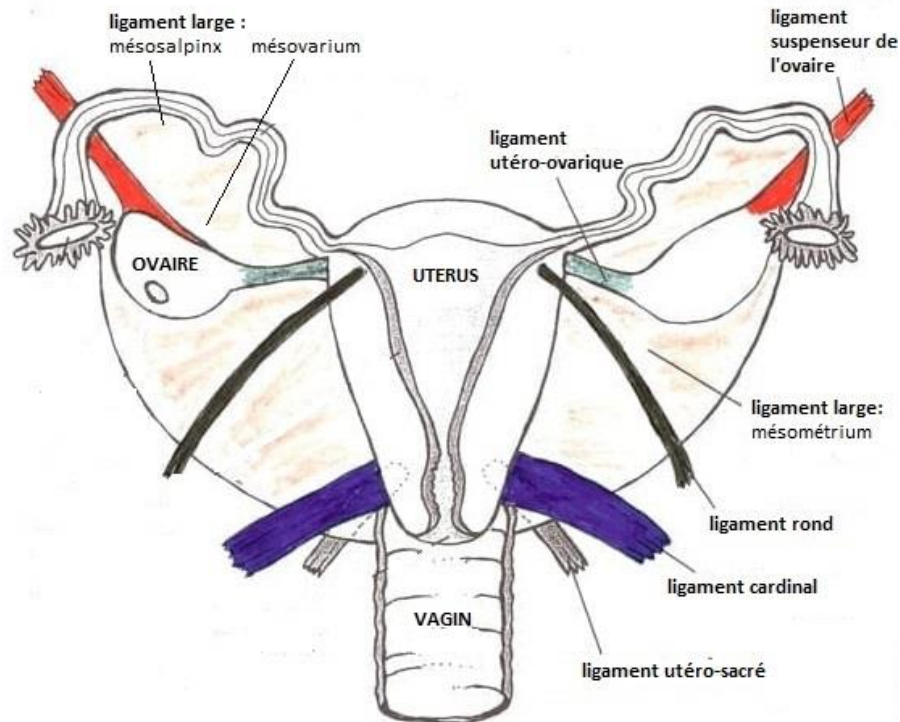


Figure 6 : Vue antérieure de l'utérus et de ses ligaments chez la femme (Loomis, 2012)

B. Intérêt et choix du modèle animal pour le training chirurgical

a) Importance du training chirurgical sur l'animal avant une procédure chez l'Homme

La greffe utérine est une intervention complexe et nouvelle. Le prélèvement du greffon diffère en effet d'une simple hystérectomie puisque des pédicules vasculaires suffisamment longs doivent être prélevés afin d'assurer la revascularisation de l'organe chez la receveuse. Cela nécessite un temps de prélèvement long et une dissection minutieuse des tissus. Les segments vasculaires utilisés pour la TU doivent être facilement accessibles par l'équipe de chirurgiens et permettre une revascularisation artérielle et un drainage veineux du greffon satisfaisants. Dans le cadre d'un prélèvement chez une donneuse vivante, les principales complications résultent des risques liés à la durée de l'anesthésie, du risque d'hémorragie et du risque de lésions urétérales en raison des rapports anatomiques étroits des vaisseaux utérins avec les uretères. L'utérus greffé doit également être fixé au sein de la cavité pelvienne de la receveuse. La procédure chirurgicale de TU nécessite une maîtrise de la chirurgie pelvienne, de la chirurgie

vasculaire et de la microchirurgie et fait donc intervenir une équipe pluridisciplinaire. Le modèle animal, après approbation par un comité d'éthique, est une étape préliminaire indispensable à toute innovation chirurgicale comme il est mentionné dans les critères de Moore et le concept IDEAL (Idea, Development, Exploration, Assessment, Long term study) (McCulloch et al., 2009). En 2009, la FIGO (Fédération Internationale de Gynécologie Obstétrique) commandait des études préliminaires animales sur la greffe utérine, spécifiant qu'un essai chez l'Homme ne serait envisageable que suite à plusieurs réussites sur des modèles animaux, incluant des modèles de grande taille dont les primates non humains (Milliez, 2009).

b) Choix du modèle animal pour le training chirurgical de TU

Historiquement, les premières expériences de transplantation de l'appareil génital femelle ont été réalisées dans les années 1960-1970 sur le modèle de la chienne, de la brebis et du singe (Eraslan et al., 1966 ; Yonemoto et al., 1969 ; Wingate et al., 1970 ; Mattingly et al., 1970 ; Scott et al., 1971 ; Barzilai et al., 1973 ; Baird et al., 1976). Si ces diverses expériences ont prouvé la faisabilité d'une transplantation utéro-ovarienne, la législation et les préoccupations en terme d'éthique animale ont beaucoup évolué depuis. L'utilisation des chiens est aujourd'hui très controversée en raison de leur statut d'animaux domestiques. De plus, de nombreuses réglementations restreignent aujourd'hui les expérimentations sur les primates. Des études préalables sur les petits modèles animaux, dont l'usage est largement répandu en laboratoire, sont ainsi préconisées.

Les premières expériences animales de TU visant à développer un traitement de l'infertilité utérine chez la femme, ont été réalisées à partir de 2002 sur des rats et souris syngéniques (El-Akouri et al., 2002 ; Jiga et al., 2003). Les rongeurs représentent un modèle de choix pour les études initiales car leur physiologie, leur immunologie, leur reproduction et leur génétique sont parfaitement maîtrisées. Les nombreuses souches de rongeurs syngéniques, dont l'histocompatibilité est bien définie, permet de réaliser des essais de transplantation d'organe en s'affranchissant des réactions immunitaires de rejet. La lapine a également servi de modèle pour la TU (Saso et al., 2014). De même que les rongeurs, les lapins se reproduisent facilement et ce sont également des animaux de

production. Le coût des études sur ces animaux est relativement faible et d'un point de vue éthique, les expérimentations sur ces modèles sont plus facilement acceptées que sur les gros animaux, autorisant des études sur de plus grands effectifs. Cependant, leur éloignement phylogénétique de l'Homme et leur petite taille rendent la chirurgie compliquée et très différente de celle à réaliser chez la femme. De plus, les rares études réalisées sur la lapine ont montré un taux de mortalité peropératoire et postopératoire élevé, notamment à cause du risque d'hypothermie lié à la durée de l'anesthésie et d'arrêt de transit digestif durant la récupération post-opératoire.

Suite aux premiers succès sur les petits modèles animaux, les équipes ont cherché à développer la TU sur des modèles de grande taille, plus proches de l'espèce humaine. Non seulement la taille du modèle est importante pour le training chirurgical mais l'anatomie utérine est également décisive pour le choix du modèle. L'utérus peut prendre plusieurs conformations selon les espèces (Figure 7). On retrouve les utérus duplex (deux utérus distincts abouchés à un même vagin) chez la lapine et les rongeurs, les utérus bipartitus (utérus soudé sur une partie caudale courte : le corps de l'utérus, avec des cornes utérines plus longues) chez les carnivores et la truie, les utérus bicornes (corps et cornes de taille similaire) chez les ruminants et les équidés et les utérus simplex (utérus soudé entièrement, absence de cornes utérines) chez les primates dont la femme (Al Fatlawy, 2014). Seuls les primates non humains présentent donc une anatomie utérine voisine de celle de la femme mais des études préalables sur des modèles de grande taille sont nécessaires avant de pouvoir réaliser des expérimentations chez ces espèces.

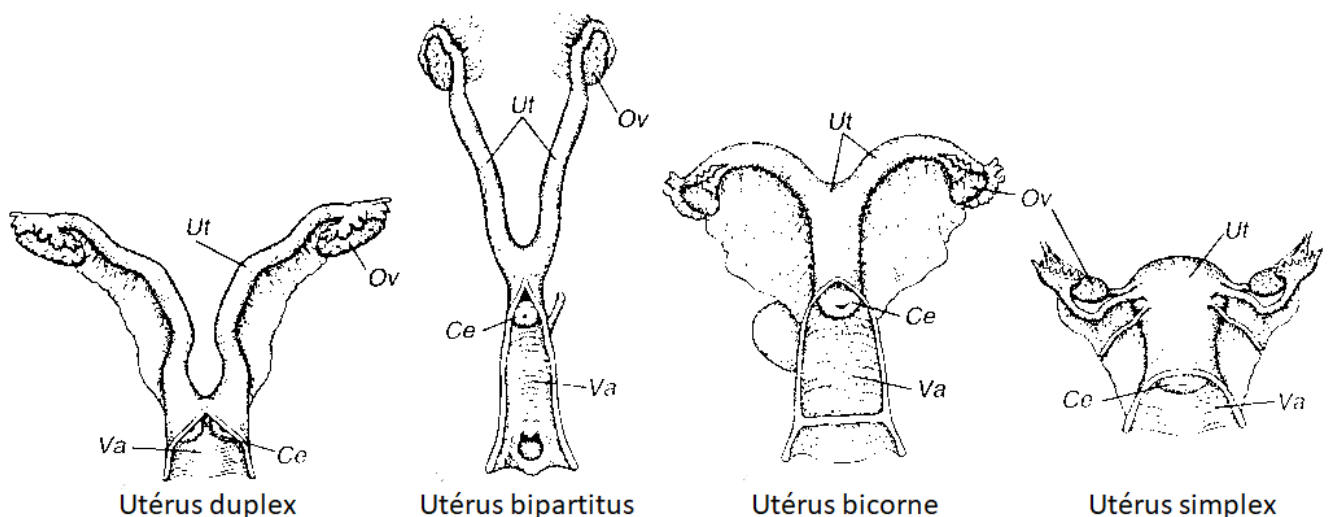


Figure 7 : Les différents types morphologiques d'utérus ; Ut : utérus ; Ov : ovaire ; Va : vagin ; Ce : cervix (www.eku.edu)

Des essais sur la truie ont été effectués à partir de 2004 (Wranning et al., 2006). Le porc domestique, *Sus scrofa domesticus*, est souvent un modèle de choix pour la recherche biomédicale en médecine humaine et le training chirurgical car cette espèce présente de nombreuses similitudes anatomiques et physiologiques avec l'Homme. Il sert notamment de modèle pour la chirurgie viscérale, pour les recherches sur les maladies cardiovasculaires (Romagnuolo et al., 2019) et digestives (Grankvist et al., 2019), ainsi que sur la pathologie de la reproduction (Scharl et al., 1995 ; Wiest et al., 1996). Il a également été utilisé lors des études sur la transplantation du foie et du rein (Sanada et al., 2019) et la xénotransplantation (Oriol et al., 1994 ; Sykes et Sachs, 2019). De plus, son statut d'animal de production rend les études plus facilement réalisables sur le plan éthique et économique. Cependant, les expériences ont montré que la truie n'est pas un modèle de choix pour la TU, bien que le réseau vasculaire utérin soit superposable à celui de la femme. En effet, l'utérus de la truie comporte deux cornes utérines très longues, pouvant mesurer jusqu'à un mètre de long, et la filière pelvienne est très profonde, ce qui complique la procédure de prélèvement chez la donneuse et la réalisation des anastomoses chez la receveuse (Figure 9). Enfin la lumière du cervix est spiralée ce qui complique la réalisation de biopsies cervicales et d'endomètre au cours du suivi post-opératoire (Wranning et al., 2006) (Figure 8). Le mini-porc Yucatan présente une taille et un poids très inférieurs à ceux du porc domestique, les femelles pèsent en moyenne 70 kg et mesurent 57 cm au garrot et 76 cm de long (Panepinto et al., 1978). Ils ont récemment été utilisés avec succès comme modèles pour la TU (Dion et al., 2020).

La brebis s'est révélée être un modèle de choix avant des essais sur les primates non humains. La taille du corps de l'animal, l'anatomie pelvienne, le volume global de l'utérus et la taille des vaisseaux utérins sont très similaires à ceux de la femme (Figure 9). Sa physiologie et son anatomie sont bien connues et il s'agit d'une espèce facilement disponible en tant qu'animal de production. Cependant, l'utérus est bicorne et le col très long et fermé, rendant les biopsies cervicales et endométriales difficiles. De plus, si la vascularisation artérielle de l'appareil urogénital est similaire à celle de la femme, le drainage veineux est différent. Deux veines utéro-ovariennes assurent le drainage de l'utérus chez la brebis et se jettent dans la veine cave caudale tandis que chez la femme, les veines utérines rejoignent les veines iliaques internes et les veines ovariennes la veine cave caudale (Figure 10). La dissection des pédicules veineux est donc plus simple chez la brebis. De plus, l'anatomie et la physiologie digestive de la brebis nécessitent des

adaptations spécifiques lors de la chirurgie. Le système digestif est très volumineux, il nécessite l'utilisation de nombreux écarteurs afin de permettre de visualiser l'appareil uro-génital lors de laparotomie médiane. De plus, le rumen doit être entièrement vidangé. Le risque d'iléus paralytique et la reprise de la rumination en postopératoire représente une période critique pour la survie des individus. Enfin, il faut porter une attention particulière au positionnement de l'animal pour diminuer le risque de paralysie d'un des membres (Wranning et al., 2008b, 2010).

En 2008, une équipe américaine publie le premier rapport d'essai de TU sur le modèle des primates (Priore et al., 2008). La vascularisation des primates est globalement similaire à celle de l'Homme malgré quelques exceptions anatomiques. La bifurcation aortique est plus crâniale que chez l'Homme, les vaisseaux iliaques communs sont ainsi beaucoup plus longs. Le rapport aorte/veine cave caudale est souvent plus faible chez les primates et les vaisseaux sacraux médians peuvent être de calibre supérieur à celui des vaisseaux iliaques internes. De plus, comme chez la femme, il existe une grande variabilité interindividuelle concernant la vascularisation pelvienne. Par exemple, les artères iliaques externes peuvent assurer la vascularisation de l'utérus via des anastomoses avec des branches des artères iliaques internes, et des veines accessoires peuvent participer au drainage veineux (Priore et al., 2008). Le macaque cynomolgus (*Macaca fascicularis*) et le macaque rhésus (*Macaca mulatta*) sont les primates non humains les plus utilisés en recherche biomédicale. Plusieurs dissections de ces espèces ont montré que la vascularisation de l'appareil génital femelle et les rapports anatomiques avec l'appareil urinaire sont identiques à la femme (Mihara et al., 2012, 2011). L'utérus est essentiellement vascularisé par deux artères utérines et accessoirement par les artères ovariennes qui s'anastomosent avec les artères utérines. Le drainage veineux est assuré par deux veines utérines profondes, deux veines utérines superficielles ainsi que les deux veines ovariennes. Cependant, la petite taille des macaques et la faible taille des vaisseaux compliquent la chirurgie. Leur corps mesure 38 à 55 cm et les femelles pèsent entre 3 et 6 kg. De plus, leur col utérin est coudé empêchant l'accès direct au canal cervical et donc la réalisation de prélèvements pour étudier la viabilité du greffon ainsi que le transfert d'embryon suite à une FIV (Kisu et al., 2012). Des essais ont donc été réalisés sur les babouins mais aucune tentative de FIV ou de gestation n'ont encore été rapportées (Enskog et al., 2010 ; Johannesson et al., 2012). Leur taille varie de 50 à 115 cm et leur poids de 14 à 40 kg. L'utérus mesure environ 3 x 4 x 2,5 cm,

soit la moitié de l'utérus de la femme, la vascularisation utérine est similaire à celle de la femme bien que le diamètre des vaisseaux soit inférieur (Figure 11) et le canal cervical est linéaire (Johannesson et al., 2012). Néanmoins, l'utilisation des primates non humains reste un des points les plus litigieux lors des discussions sur l'expérimentation animale. En effet, si leur rapprochement phylogénétique de l'Homme en fait des modèles de choix, il pose également de nombreux problèmes éthiques. Deux dispositions ont récemment été introduites par la Commission Européenne, l'une visant à ne recourir qu'à des primates issus de primates élevés en captivité (génération F2), l'autre tendant à limiter les recherches et les tests sur les primates à ceux afférents à certaines maladies, débilitantes ou mortelles (OPECST, 2009). De plus le coût des recherches est élevé, la disponibilité de ces espèces pour le training chirurgical et la recherche sur la TU est donc très limitée.

Le Tableau 2 résume les avantages et inconvénients des différents modèles animaux utilisés pour le training chirurgical de TU.

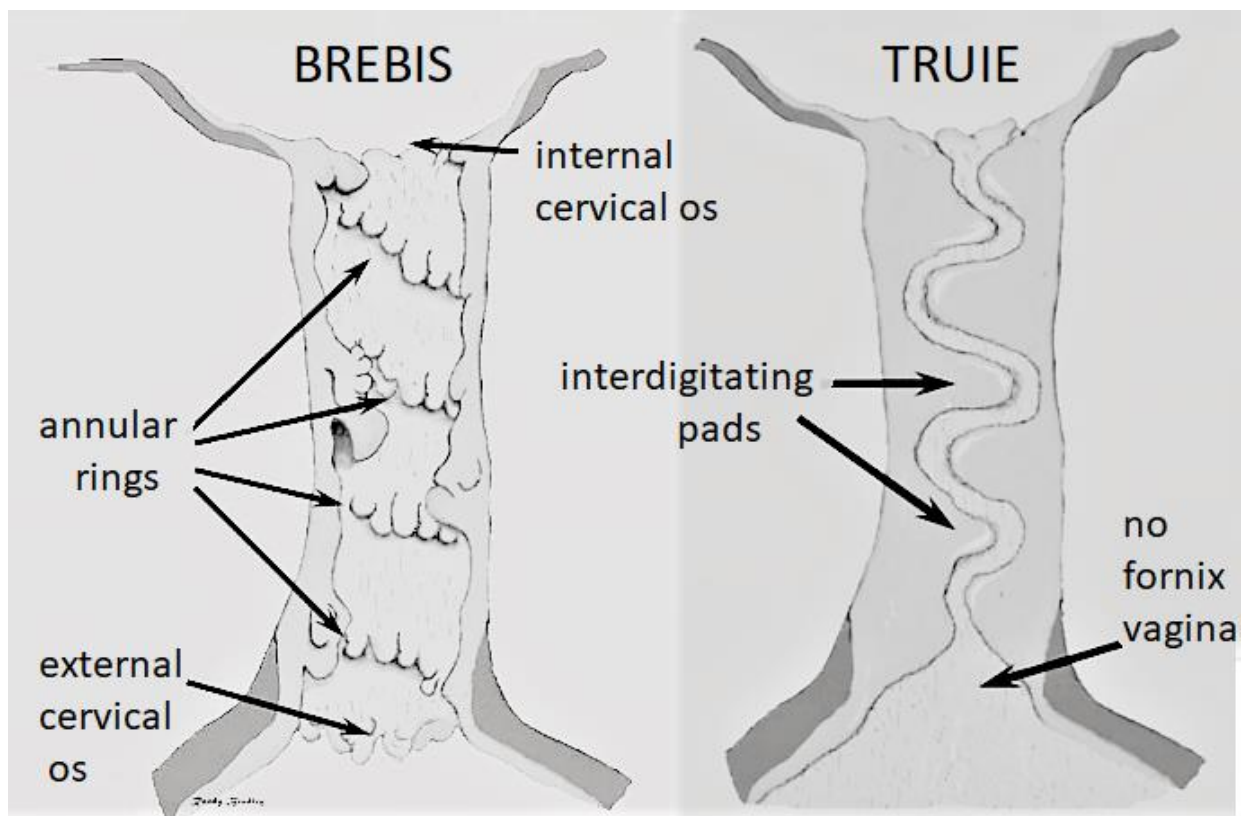


Figure 8 : Anatomie comparée du cervix de la brebis et de la truie (Alshamiry, 2017)

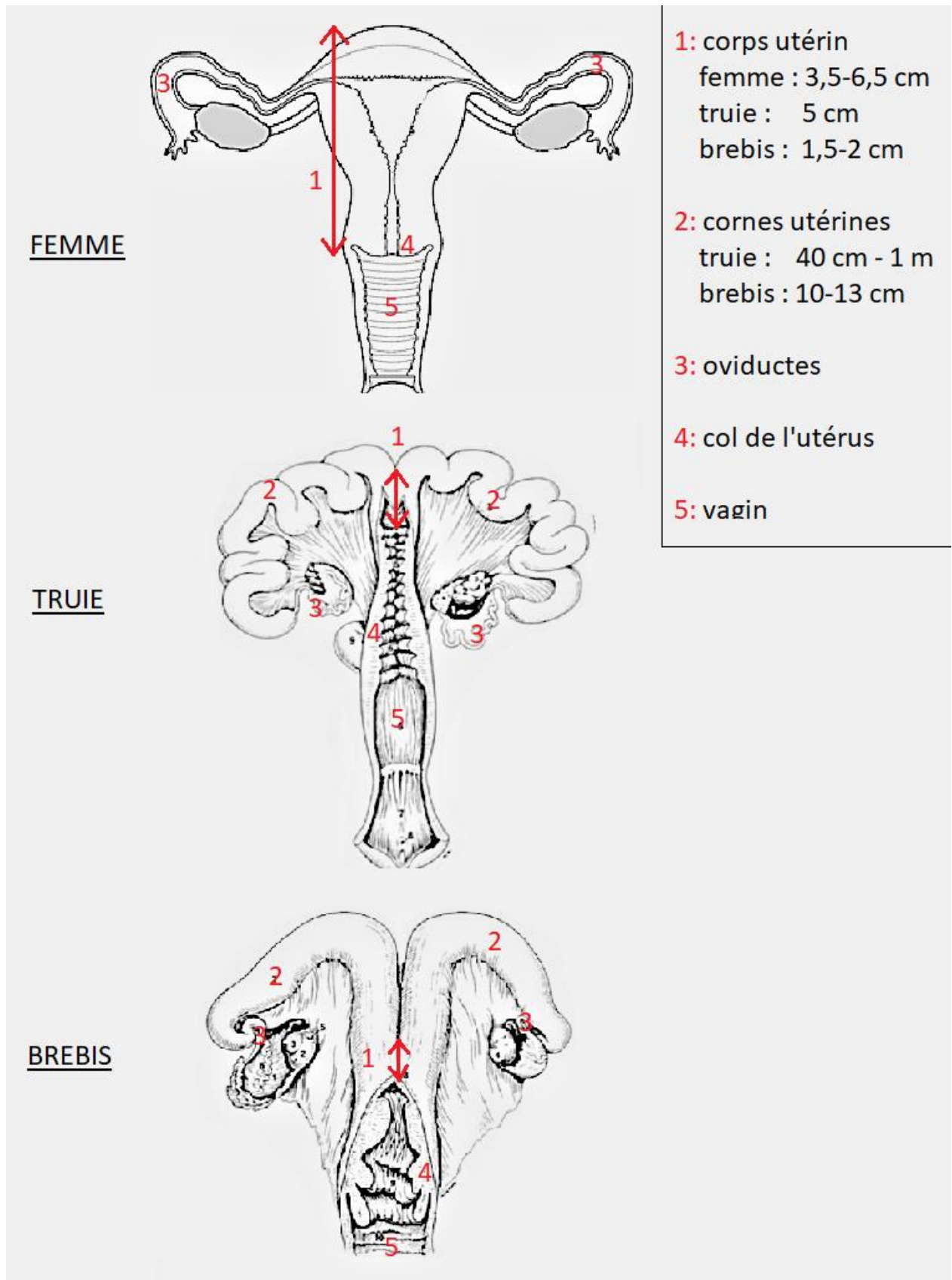


Figure 9 : Anatomie comparée de l'utérus de la truie, de la brebis, et de la femme (Alshamiry, 2017)

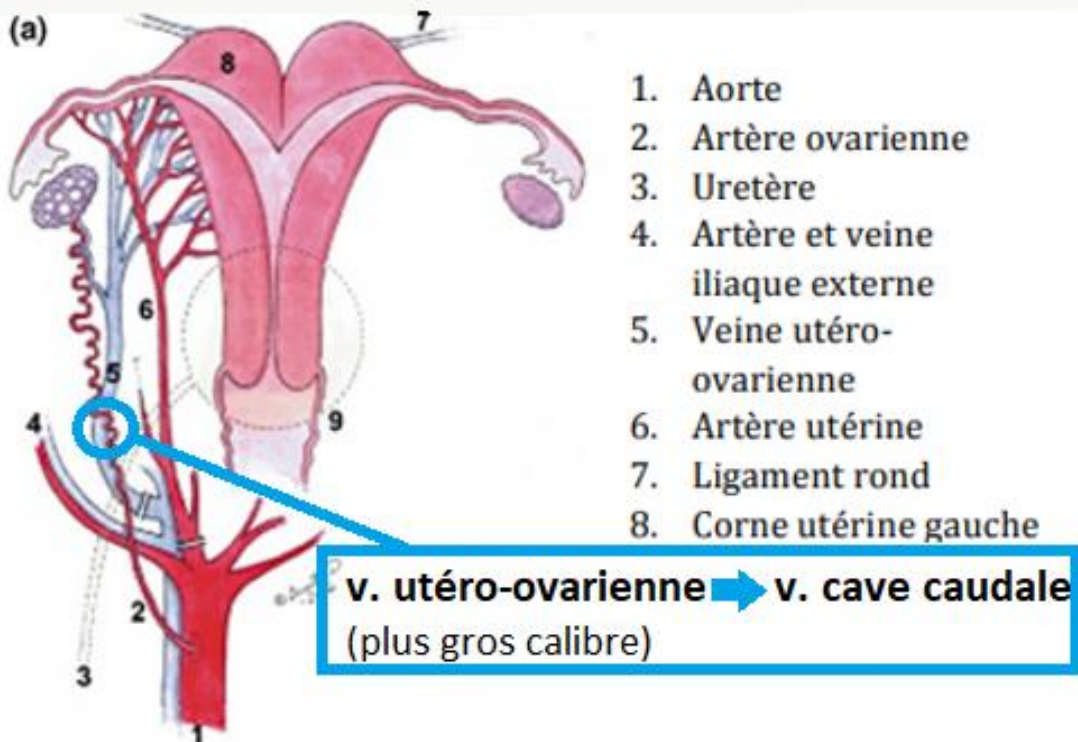
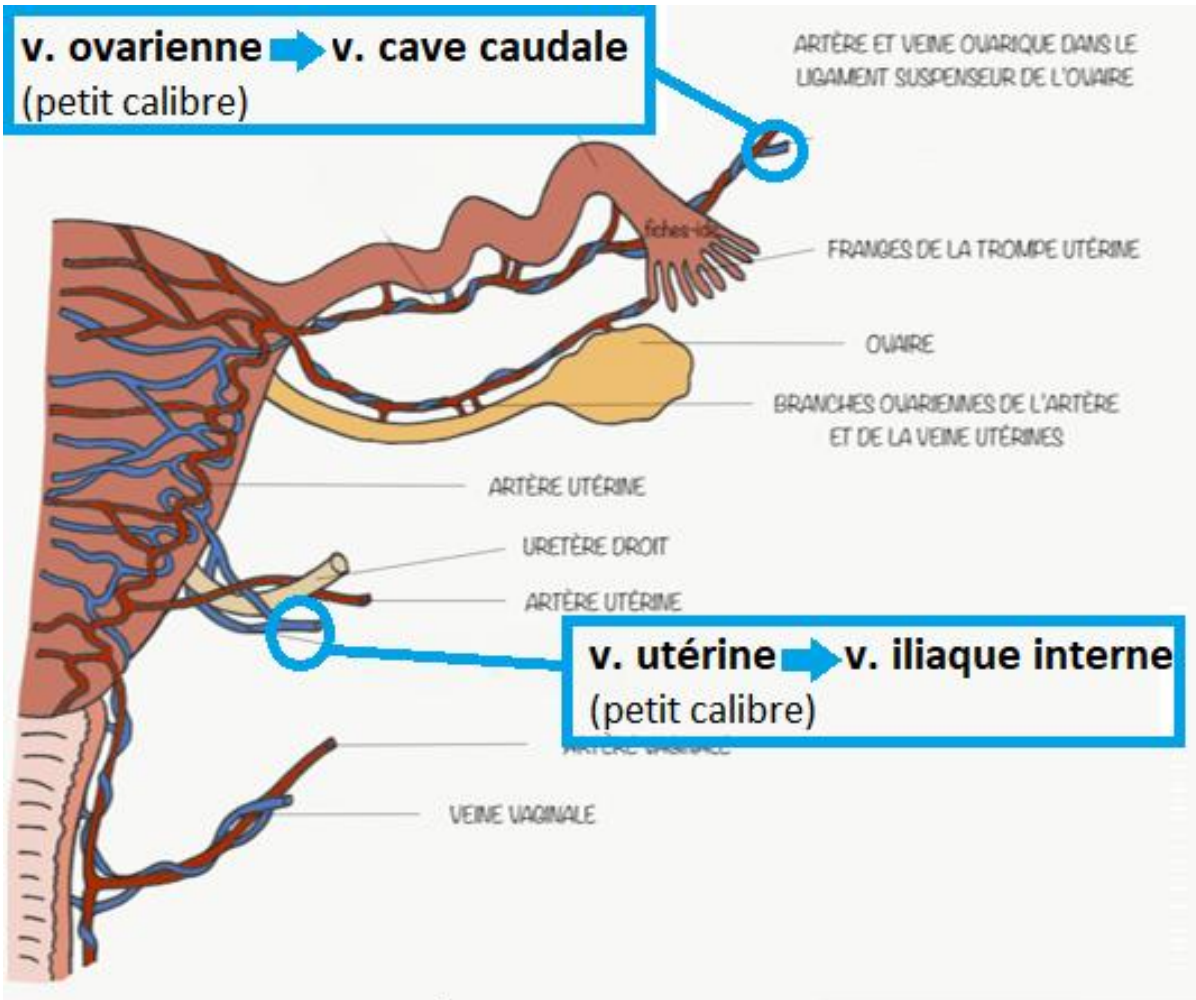


Figure 10 : Vascularisation utérine chez la femme et chez la brebis : comparaison du drainage veineux (Dahm-Kähler et al., 2008 ; fiches-ide.fr)

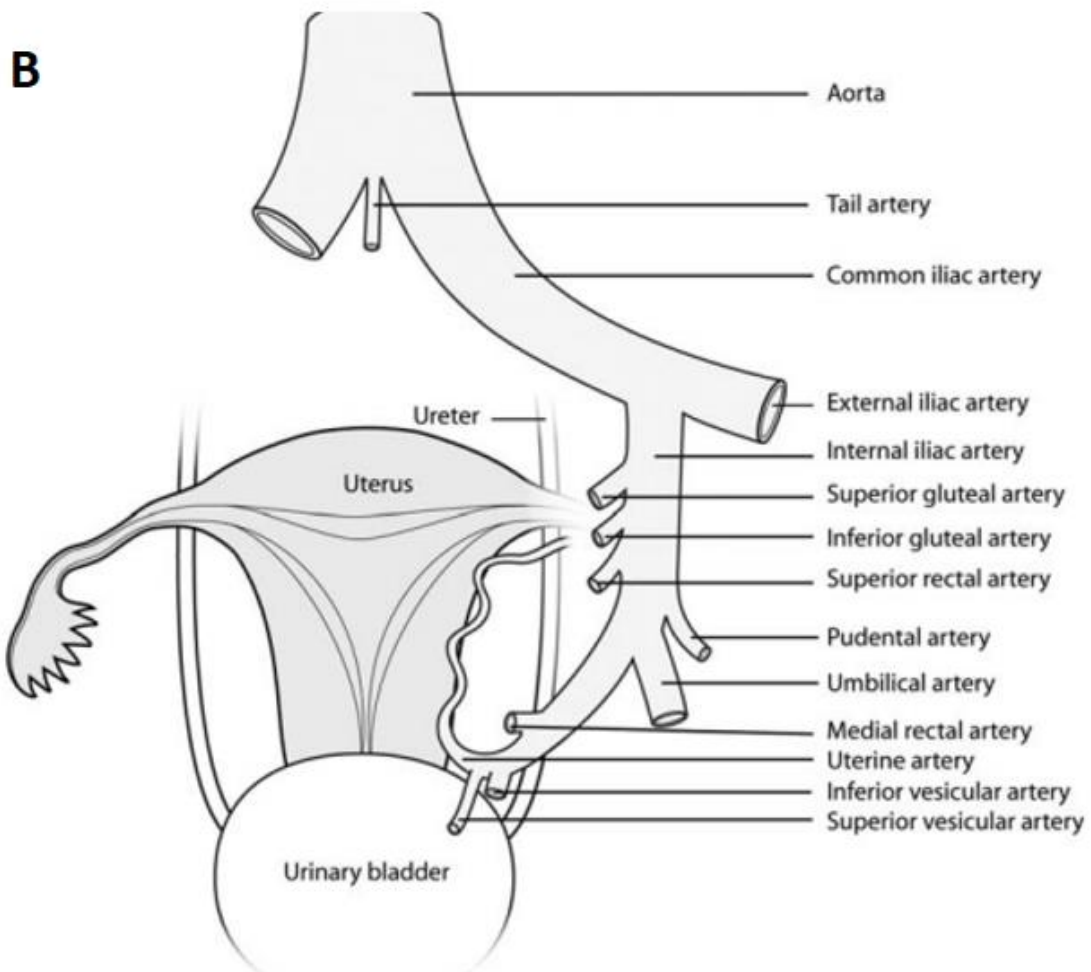
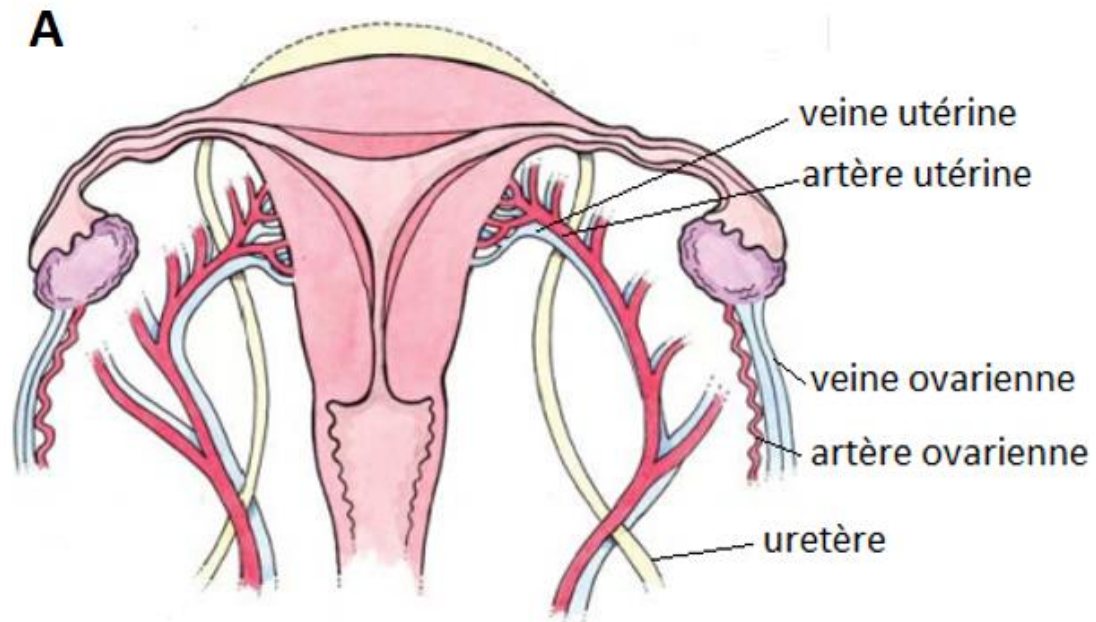









Figure 11 : (A) Vascularisation utérine chez le babouin (Enskog et al., 2010), (B) Artère utérine et branches ascendantes chez le babouin (Johannesson et al., 2012)

Tableau 2 : Synthèse des avantages et inconvénients des différents modèles utilisés pour le training chirurgical

	<i>Avantages</i>	<i>Inconvénients</i>
	<ul style="list-style-type: none"> -Taille -Elevage maîtrisé 	<ul style="list-style-type: none"> -Ethique -Anatomie utérine -Transplantation embryonnaire et FIV non maîtrisées
	<ul style="list-style-type: none"> -Disponibilité -Souches syngéniques -Ethique -Coût 	<ul style="list-style-type: none"> -Taille -Eloignement phylogénétique
	<ul style="list-style-type: none"> -Disponibilité -Ethique -Coût 	<ul style="list-style-type: none"> -Taille -Eloignement phylogénétique -Sensibilité à l'anesthésie -Récupération post opératoire (risque d'arrêt de transit)
	<ul style="list-style-type: none"> -Taille -Réseau vasculaire utérin superposable à celui de la femme -Disponibilité (animal de production) 	<ul style="list-style-type: none"> -Anatomie pelvienne -Anatomie utérine -Vaisseaux de petit calibre -Col utérin spiralé -Eloignement phylogénétique -Coût -Ethique
	<ul style="list-style-type: none"> -Taille -Anatomie pelvienne -Calibre des vaisseaux -Disponibilité (animal de production) 	<ul style="list-style-type: none"> -Système veineux utérin -Chirurgie plus simple chez la femme -Récupération post opératoire (reprise rumination) -Eloignement phylogénétique -Coût -Ethique
	<ul style="list-style-type: none"> -Anatomie pelvienne -Anatomie utérine 	<ul style="list-style-type: none"> -Taille -Vaisseaux de petit calibre -Col utérin coudé -Disponibilité -Coût -Limitations éthiques
	<ul style="list-style-type: none"> -Taille -Anatomie pelvienne -Anatomie utérine -Col utérin linéaire -Phylogénétique proche de l'Homme 	<ul style="list-style-type: none"> -Disponibilité -Limitations éthiques -Reproduction moins bien maîtrisée (FIV, gestation) -Coût

C. Les différentes techniques chirurgicales développées

Les expériences d'autotransplantation (Eraslan et al., 1966 ; O'Leary et al., 1969 ; Baird et al., 1976 ; Confino et al., 1986 ; Dahm-Kähler et al., 2008 ; Enskog et al., 2010 ; Mihara et al., 2011 ; Mihara et al., 2012 ; Kisu et al., 2012 ; Kisu et al., 2015 ; Saso et al., 2015 ; Andraus et al., 2017 ; Favre-Inhofer et al., 2018 ; Arantes et al., 2020) et de transplantation sur des rongeurs syngéniques (Lee et al., 1995 ; El-Akouri et al., 2002 ; Wranning et al., 2008a) permettent d'effectuer un training chirurgical en s'affranchissant des phénomènes de rejet. Un training chirurgical sur des modèles animaux de grande taille est impératif avant tout essai chez la femme. Quelle que soit l'espèce, les femelles doivent être pubères et cyclées au minimum plusieurs mois avant l'étude. Des traitements hormonaux sont utilisés pour synchroniser les femelles et la chirurgie est réalisée lors de la phase pré-ovulatoire (Wranning et al., 2010).

a) Prélèvement chez la donneuse

Le prélèvement du greffon est réalisé par laparotomie médiane ou par coelioscopie. Dans un premier temps, l'utérus est libéré de ses attaches au sein de la filière pelvienne par section du ligament rond et incision du ligament large, puis les uretères sont identifiés ainsi que l'ensemble de la vascularisation utérine.

Selon les études, la nature du greffon varie. Pour les espèces possédant un utérus bipartite ou bicorne, il est possible de ne prélever qu'une seule corne utérine sans compromettre les chances de gestation (El-Akouri et al., 2002 ; Dahm-Kähler et al., 2008 ; Wranning et al., 2008a). Les ovaires et les oviductes sont parfois inclus dans le prélèvement, notamment pour faciliter le prélèvement des pédicules vasculaires (O'Leary et al., 1969 ; Yonemoto et al., 1969 ; Mattingly et al., 1970 ; Wingate et al., 1970 ; Scott et al., 1971 ; Baird et al., 1976 ; Lee et al., 1995 ; Jiga et al., 2003 ; Avison et al., 2009 ; Enskog et al., 2010 ; Gauthier et al., 2011 ; Mihara et al., 2012 ; Wei et al., 2013), bien que la technique envisagée chez la femme concerne la transplantation de l'utérus seul. Le tiers supérieur du vagin est aussi inclus, ce qui nécessite la dissection des uretères, du ligament vésico utérin et du ligament cardinal et augmente la difficulté chirurgicale (Kisu et al., 2012). Le greffon doit également comprendre des pédicules vasculaires suffisamment

longs pour réaliser les anastomoses avec ceux de la receveuse. En effet, dans les années 1970-1980, les premières expériences animales de transplantation de l'appareil génital femelle sur le chien, le macaque et le lapin ont étudié l'efficacité de la revascularisation du greffon par omentopexie ou par anastomose vasculaire. La première technique consiste à envelopper l'utérus prélevé chez la donneuse dans l'omentum de la receveuse. Elle a permis une viabilité du greffon à court terme (deux semaines à un mois post-greffe) dans 70% et 75% des cas respectivement chez le chien (O'Leary et al., 1969) et le lapin (Confino et al., 1986). Une équipe a comparé les deux techniques lors d'autotransplantation de l'utérus chez la chienne : 90 jours post-greffe, seuls les greffons revascularisés par anastomose vasculaire étaient viables, ceux vascularisés par omentopexie étaient remplacés par une masse fibreuse nécrosée (Barzilai et al., 1973). Chez le macaque, l'omentopexie a permis une viabilité du greffon jusqu'à reprise de menstruations régulières mais les tentatives de gestation ont échoué (Scott et al., 1971). De plus, les succès de revascularisation par omentopexie ont été avérés sur des modèles de taille relativement petite. Les capacités de colonisation vasculaire d'un organe entier par l'omentum chez des espèces de grande taille sont incertaines. La revascularisation par anastomose vasculaire est donc la méthode de choix pour la TU. La sélection des pédicules vasculaires est l'un des principaux enjeux de la TU (il sera discuté dans la partie 1.C.d.).

b) Back-table

Après exérèse du greffon, celui-ci doit être « rincé » afin d'éliminer toute cellule sanguine du donneur pour diminuer le phénomène de rejet et de thrombose. Durant ce temps, les vaisseaux sont également préparés pour l'anastomose. Cette phase est réalisée en ischémie froide pour réduire l'activité métabolique des cellules et ainsi prévenir les effets délétères de l'hypoxie tissulaire. Les pédicules vasculaires sont minutieusement disséqués et individualisés. Le retrait excessif de tissu adipeux périvasculaire doit être évité car il peut ensuite être responsable de torsion au niveau des anastomoses chez la receveuse, ce qui augmente le risque de thrombose en post opératoire (Solomonov et al., 2017 ; Favre-Inhofer et al., 2018).

Le greffon est flushé avec une solution saline héparinée (Perfadex ®) à 4°C à travers les pédicules vasculaires prélevés jusqu'à ce que le tissu utérin blanchisse.

Une étude sur le modèle du macaque rapporte la dissection des ovaires à ce moment de la procédure (Mihara et al., 2012). En effet, si les ovaires ont été conservés pour mieux préserver les vaisseaux, ils peuvent être retirés sur la back-table.

c) Grefe chez la receveuse

Dans le cas d'allogrefe ou de transplantation entre animaux syngéniques, l'utérus natif est soit retiré par hystérectomie, soit laissé en place. L'utérus greffé est alors placé en position hétérotopique intra-abdominale, comme chez la souris, le rat, la brebis et la truie (Figure 12) (El-Akouri et al., 2002 ; Jiga et al., 2003 ; Avison et al., 2009), il a été décrit également au niveau du cou chez la brebis (Figure 13) (Baird et al., 1976), et le vagin est extériorisé par stomie cutanée. Ces études permettent d'étudier la tolérance de l'utérus au phénomène d'ischémie/reperfusion auquel sont exposés tous les organes transplantés tout en s'affranchissant de la réalisation d'une hystérectomie chez la receveuse. Cependant, pour un training chirurgical proche de la procédure envisagée chez la femme, l'utérus natif est retiré par hystérectomie et le greffon placé en position orthotopique.

Les anastomoses vasculaires sont réalisées en premier afin de diminuer le temps d'ischémie chaude, temps le plus toxique pour les tissus. Elles peuvent être termino-terminales ou termino-latérales (le plus souvent avec les vaisseaux iliaques externes). Dans le premier cas, la continuité anatomique des vaisseaux est rétablie. Les anastomoses termino-latérales permettent de relier des vaisseaux de tailles différentes et donc d'anastomoser les vaisseaux prélevés avec des vaisseaux de plus grande taille chez la receveuse, réduisant ainsi le risque de thrombose (Wei et al., 2013).

Plusieurs équipes ont tenté d'effectuer seulement des anastomoses unilatérales chez la receveuse puisque les réseaux vasculaires utérins droite et gauche communiquent entre eux. Bien qu'une viabilité du greffon soit obtenue, la perfusion de l'organe est considérablement réduite. Une revascularisation bilatérale du greffon est donc nécessaire pour envisager une gestation sur utérus greffé (Mihara et al., 2012 ; Arvin et al., 2018). Une technique de vascularisation séquentielle lors d'autotransplantation utérine sur le modèle de la brebis a récemment été développée par une équipe brésilienne. Elle consiste à réaliser dans un premier temps la revascularisation unilatérale du greffon puis dans un

second temps celle du côté controlatéral, ce qui permet de diminuer le risque de lésions liées au phénomène d'ischémie/reperfusion (Arantes et al., 2020).

L'utérus doit ensuite être fixé au sein de la filière pelvienne pour éviter toute torsion au niveau des anastomoses pouvant les fragiliser. Le tiers supérieur du vagin de la donneuse est anastomosé avec le vagin de la receveuse ou fixé et extériorisé par stomie cutanée en cas de greffe hétérotopique. L'extériorisation du vagin est essentielle puisqu'il s'agit de la voie d'excrétion des sécrétions utérines et il constitue un site d'accès à la cavité intra-utérine pour effectuer des prélèvements ou des transferts d'embryons (Kisu et al., 2012). Le greffon, s'il est positionné dans l'abdomen, est également fixé au péritoine et les ligaments utérins (ligament rond, ligament large, ligament utéro-sacré) sont suturés avec ceux de la receveuse lorsqu'ils sont intacts.

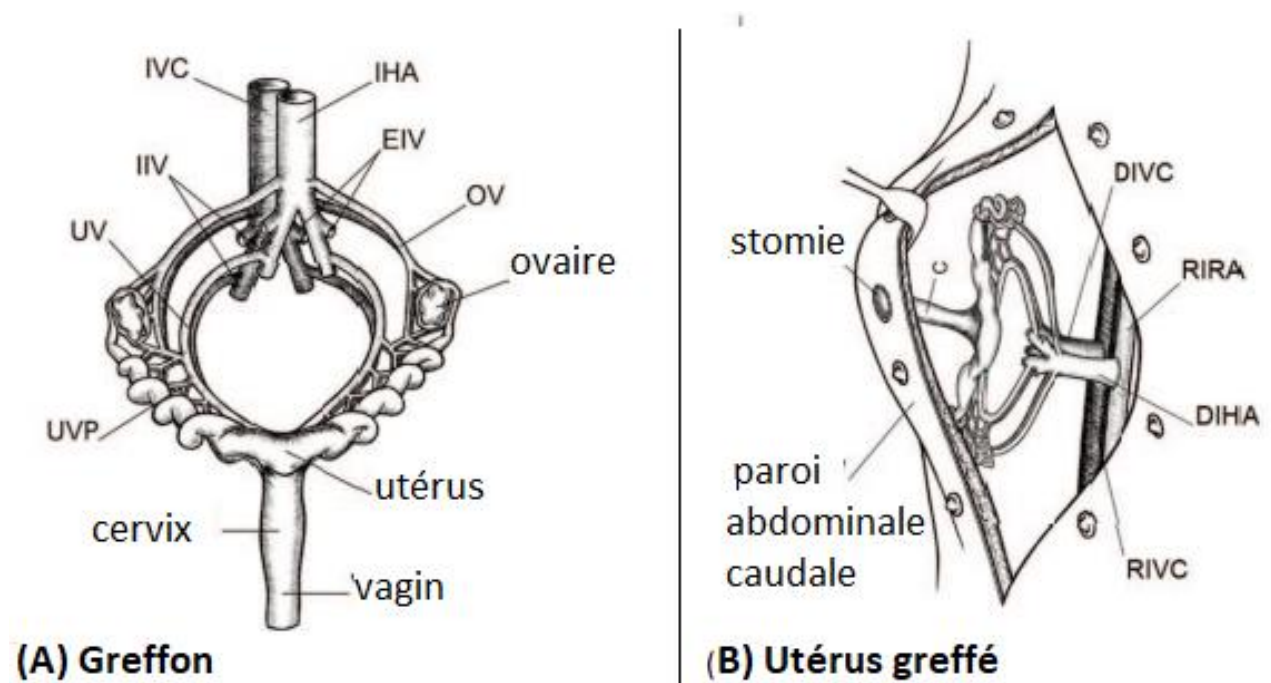


Figure 12 : Greffon (A) et utérus greffé en position hétérotopique intraabdominale chez la truie (B) ; IVC : veine cave caudale ; IHA : aorte infrahépatique ; IIV : veine iliaque interne ; EIV : vaisseaux iliaques externes ; UV : veine utérine ; UVP : plexus veineux utérin ; RIVC : veine cave caudale de la receveuse ; DIVC : veine cave caudale de la donneuse ; RIRA : aorte infrarénale de la receveuse ; DIHA : aorte infrahépatique de la donneuse (Avison et al., 2009)

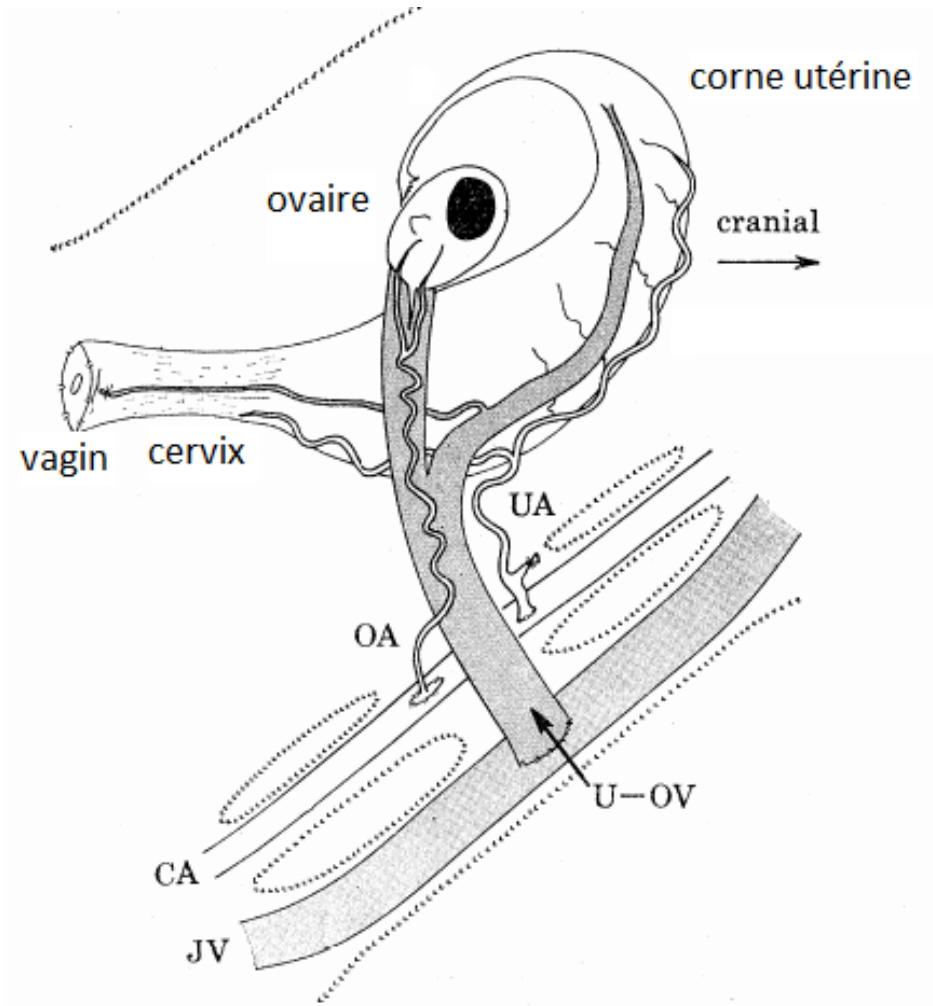


Figure 13 : Greffe hétérotopique de l'utérus de brebis au niveau du cou ; UA : artère utérine ; OA : artère ovarienne ; U-OV : veine utéro-ovarienne ; CA : carotide ; JV : veine jugulaire (Baird et al., 1976)

d) Principal enjeu de la chirurgie : le choix des pédicules vasculaires

Pour rétablir les rapports anatomiques de l'utérus chez la receveuse, il faudrait pouvoir réaliser des anastomoses termino-terminales entre les artères et veines utérines et ovariennes de la donneuse et de la receveuse puisque l'ensemble de ces vaisseaux contribue à la vascularisation de l'utérus. En pratique, cela nécessiterait une chirurgie beaucoup trop longue et complexe. Le très petit calibre des vaisseaux majore le risque de thrombose. D'autre part, une telle procédure chirurgicale implique que la vascularisation utérine de la receveuse soit intègre, ce qui n'est pas le cas si son utérus est absent (Mihara et al., 2012).

i. Chez les petits modèles animaux

Sur les petits modèles animaux (rat, souris et lapin), l'aorte et la veine cave caudale (Figure 14) ou les vaisseaux iliaques communs de la donneuse ont été prélevés obligeant le sacrifice de cette dernière. Les vaisseaux ont ensuite été anastomosés à l'aorte et la veine cave caudale de la receveuse (Figure 15) (Lee et al., 1995 ; El-Akouri et al., 2002 ; Jiga et al., 2003 ; Wranning et al., 2008a).

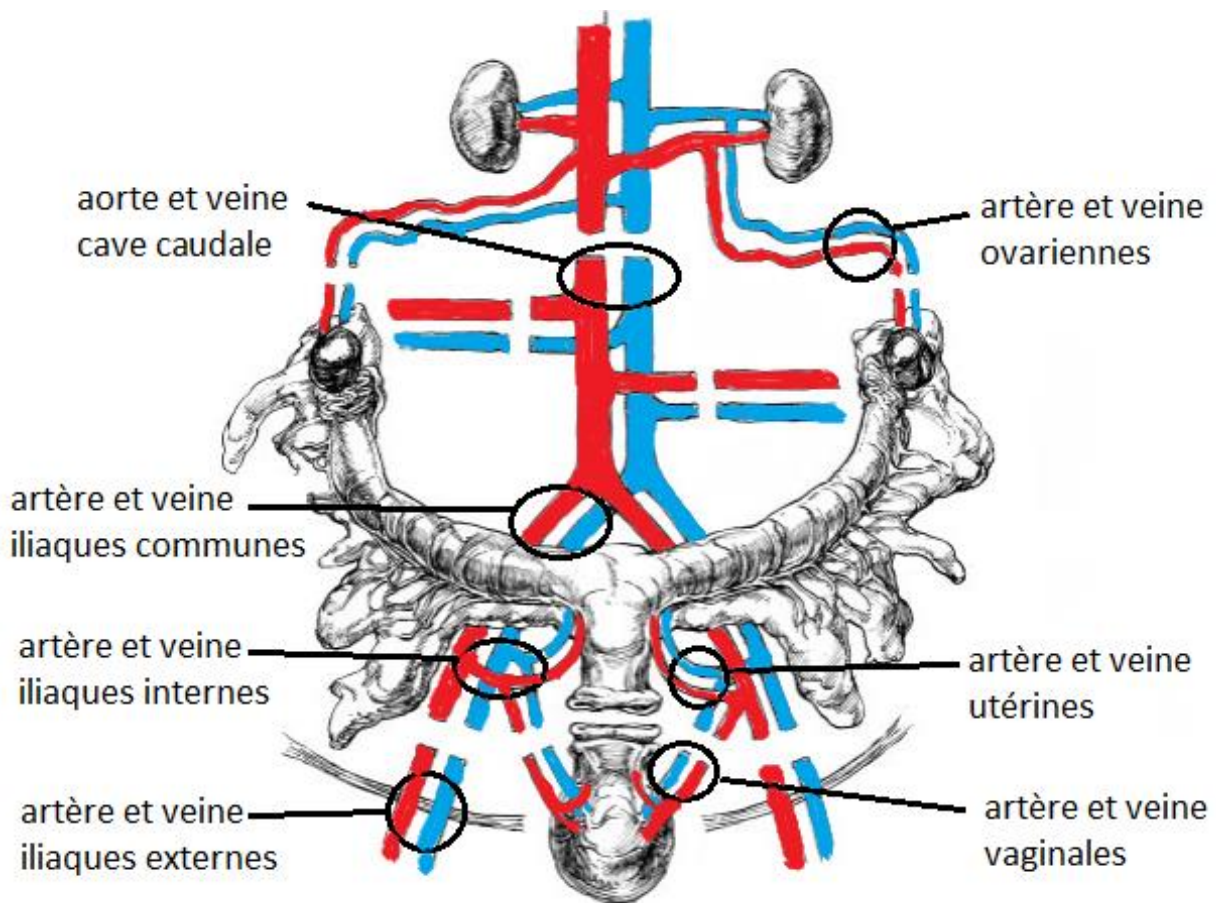
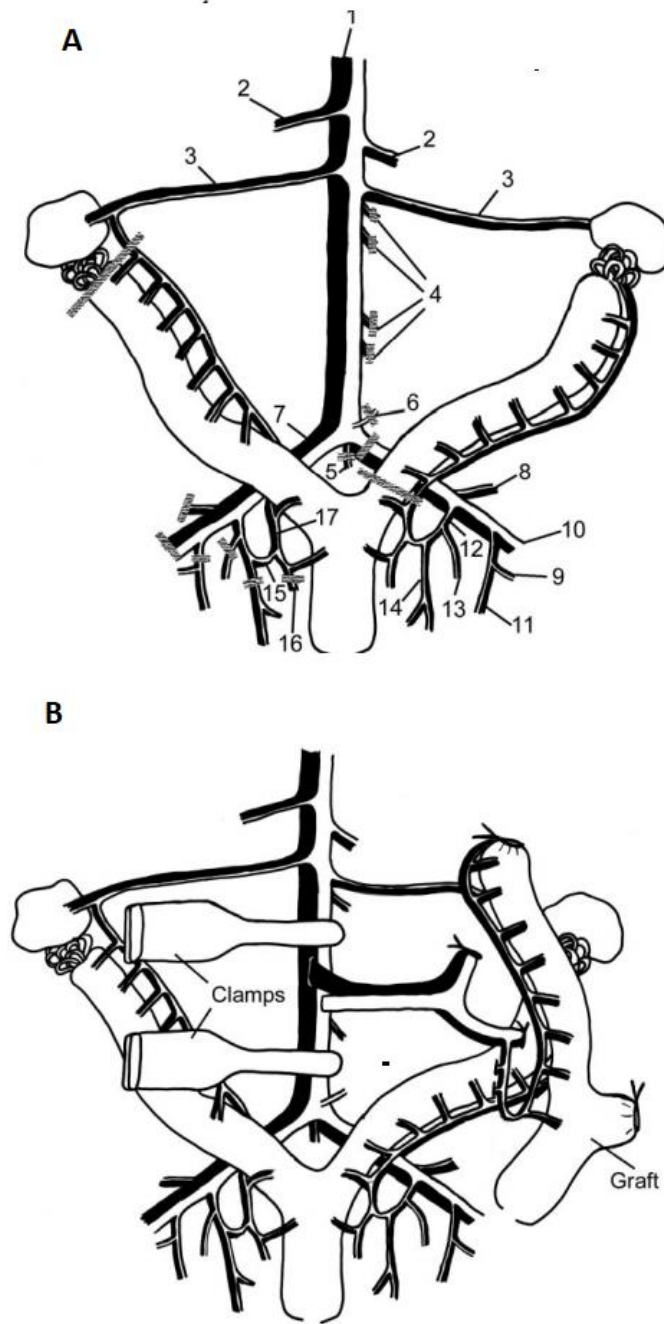


Figure 14 : Schéma des sites de ligature vasculaire pour le prélèvement du greffon chez le rat (Jiga et al., 2003)



- 1=vena cava and aorta; 2=renal vessels; 3=ovarian vessels;
 4=lumbar vessels; 5=caudal vessels; 6=inferior mesenteric artery;
 7=common iliac vessels; 8=superior gluteal vessels;
 9=interior epigastric vessels; 10=external iliac vessels;
 11=superficial external pudendal vessels; 12=internal iliac (hypogastric) vessels;
 13=posterior division of internal iliac vessels; 14=umbilical vessels;
 15=anterior division of internal iliac vessels; 16=inferior vesical vessels;
 17=uterine vessels

Figure 15: (A) Schéma de l'anatomie vasculaire abdominale et pelvienne de la souris chez la donneuse (ligatures indiquées par des traits) (B) Schéma montrant le placement des clamps hémostatiques chez la receveuse et les anastomoses vasculaires termino-latérales de l'aorte et de la veine cave de la donneuse avec les vaisseaux homologues de la receveuse lors de greffe hétérotopique d'une corne utérine chez la souris (utérus natif en place) (El-Akouri et al., 2002)

ii. Chez les grands modèles animaux

ii.1. A partir d'une donneuse vivante

La principale problématique est la dissection de pédicules vasculaires suffisamment longs et de diamètre suffisamment important pour réaliser les anastomoses et limiter le risque de thrombose, tout en préservant les autres organes de la donneuse ainsi que ses paramètres hémodynamiques. Des anastomoses termino-terminales entre les artères et veines utérines de la donneuse et de la receveuse ont été réalisées chez la truie et la brebis (Wranning et al., 2006 ; Wei et al., 2013). Le faible taux de survie des greffons chez la truie s'explique par le petit calibre des vaisseaux utérins anastomosés entraînant un risque élevé de thrombose vasculaire. En effet, la profondeur de la filière pelvienne de la truie ne permet pas de disséquer les vaisseaux utérins jusqu'à leur embranchement avec les vaisseaux iliaques internes pour obtenir des pédicules de plus gros diamètre. Néanmoins, comme dit précédemment, l'anastomose termino-terminale nécessite qu'une hystérectomie soit réalisée chez la receveuse au moment de la chirurgie alors que la plupart des femmes candidates pour la TU ne possèdent pas d'utérus et donc pas de vascularisation utérine intègre.

Les essais sur la brebis ont prouvé l'efficacité des anastomoses termino-latérales des vaisseaux de la donneuse aux vaisseaux iliaques externes de la receveuse (Dahm-Kähler et al., 2008 ; Saso et al., 2015 ; Andraus et al., 2017 ; Solomonov et al., 2017 ; Favre-Inhofer et al., 2018). Les vaisseaux iliaques externes sont accessibles et mobilisables sur de longs segments ce qui facilite le travail des chirurgiens. Pour la reconstruction artérielle, les artères utérines ont pu être disséquées jusqu'à leur embranchement avec les artères iliaques internes de la donneuse. Pour le drainage veineux, les veines utéro-ovariennes ont été prélevées (Figure 16, Figure 17). Chez la femme, le drainage veineux est plus complexe que chez la brebis : il est assuré par les veines utérines profondes et superficielles et les veines ovariennes, comme chez les primates non humains, au lieu des veines utéro-ovariennes chez la brebis. Cependant, deux équipes ont récemment mis en évidence une veine utérine profonde en plus de la veine utéro-ovarienne chez certaines brebis (Figure 18) (Wei et al., 2013 ; Solomonov et al., 2017). Bien que son calibre soit inférieur à celui de la veine utéro-ovarienne, l'utilisation de cette veine utérine profonde pour la TU a été réalisée avec succès. Elle permet aux chirurgiens d'effectuer un training

chirurgical chez la brebis en suivant une technique proche de celle à employer chez la femme (Solomonov et al., 2017).

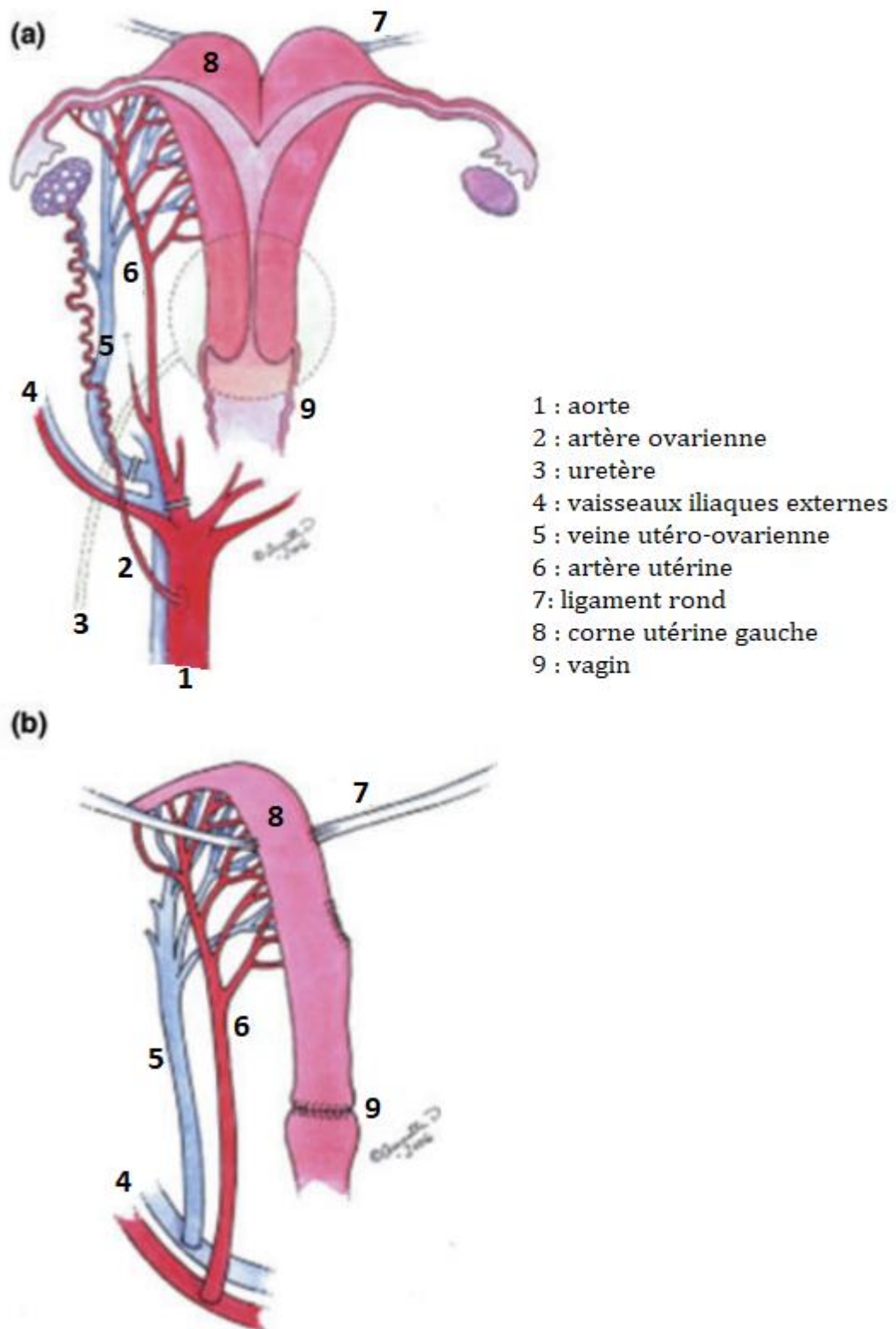


Figure 16 : Schéma de l'utérus de brebis et de sa vascularisation (a) avant transplantation et (b) après transplantation orthotopique d'une corne utérine et anastomose termino-latérale de l'artère utérine et de la veine utéro-ovarienne aux vaisseaux iliaques externes de la receveuse (Dahm-Kähler et al., 2008)

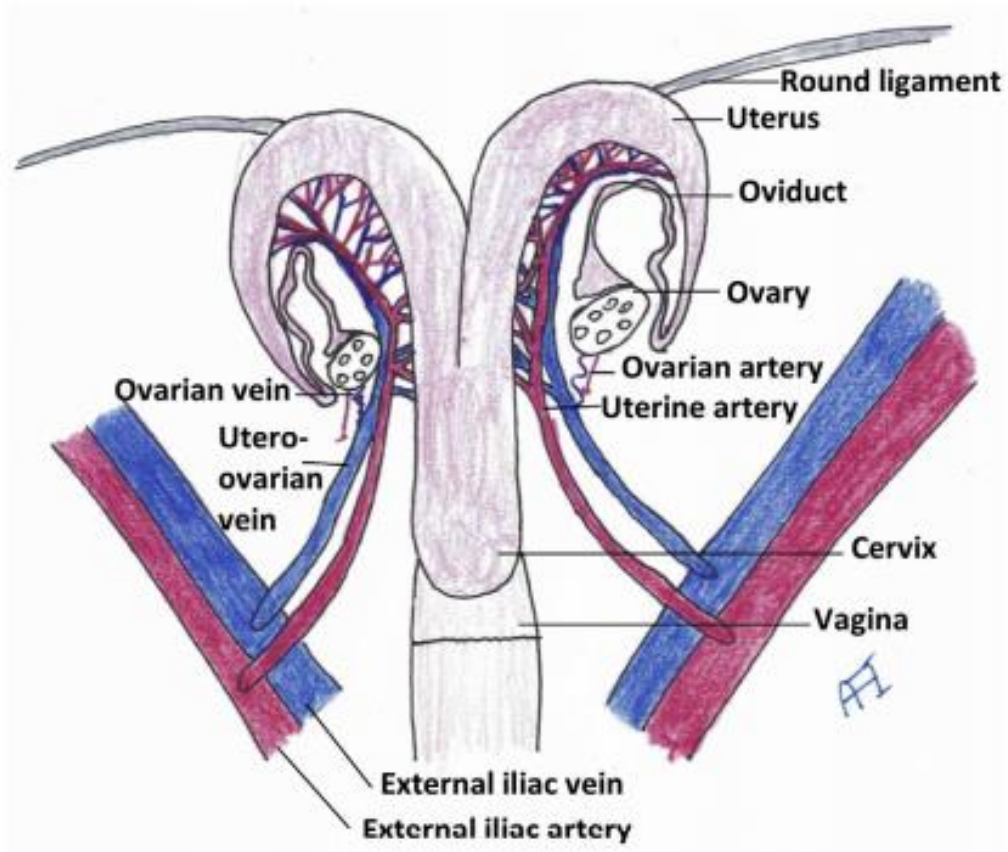


Figure 17 : Schéma des anastomoses termino-latérales des artères utérines et veines utéro-ovariennes avec les vaisseaux iliaques externes après greffe utérine orthotopique chez la brebis (Favre-Inhofer et al., 2018)

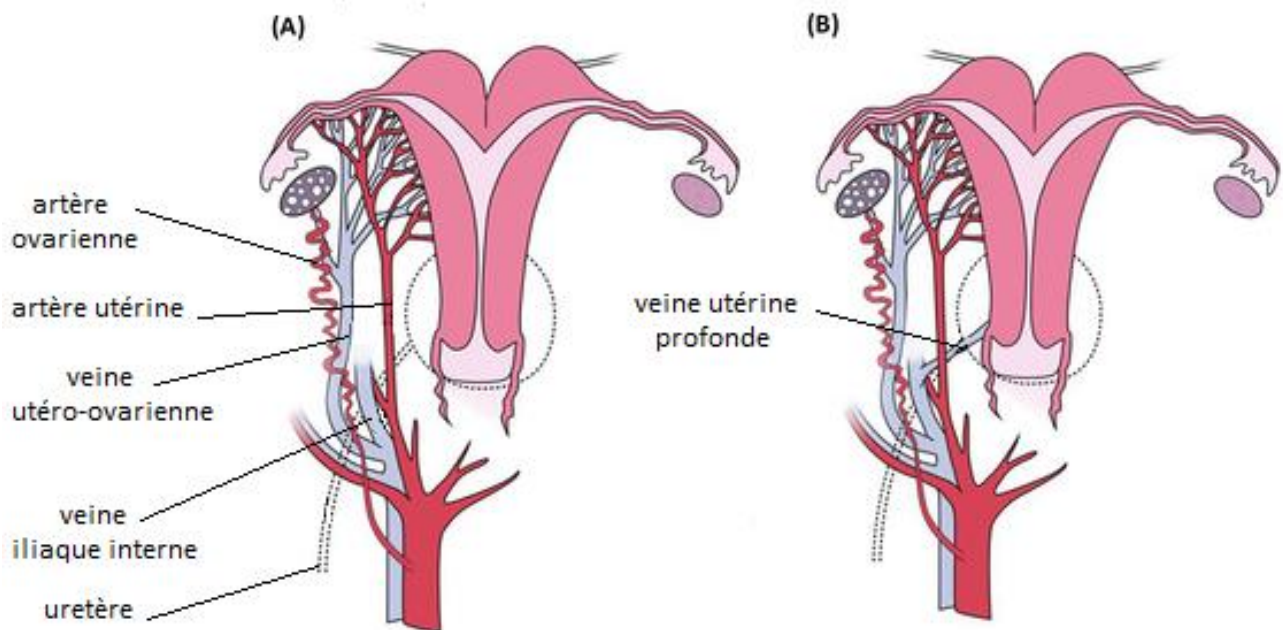


Figure 18 : (A) Schéma de la vascularisation utérine de la brebis décrite par Dahm-Kähler et al. (2008) ; (B) Schéma de la vascularisation utérine de la brebis décrite par Solomonov et al. (2017)

L'utilisation des veines utérines profondes et superficielles du greffon a été testée chez le macaque (Figure 19). L'expérience montre que l'utilisation des veines utérines profondes est préférable à celle des veines utérines superficielles en raison de leur plus gros calibre. Cependant leur prélèvement nécessite une chirurgie plus longue et plus invasive chez la donneuse (Kisu et al., 2012). Le prélèvement des veines utérines nécessite la dissection du paramètre utérin (partie supérieure du ligament large qui relie l'utérus de chaque côté à la paroi pelvienne et où chemine les uretères). Le risque de dévascularisation des uretères et de lésion urétérale chez la donneuse est donc important.

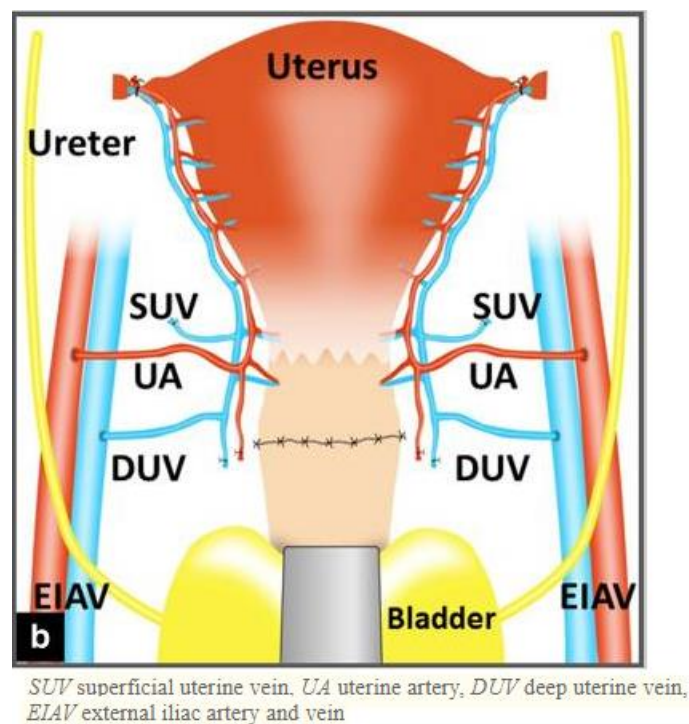


Figure 19 : Schéma des anastomoses vasculaires réalisées chez le macaque (Kisu et al., 2012)

L'utilisation à la fois des veines utérines et des veines ovariennes pour le retour veineux a été testée chez le macaque. Un succès de TU a été rapporté avec utilisation des deux artères utérines, de la veine utérine profonde droite et de la veine ovarienne gauche (Mihara et al., 2012). Le diamètre des veines ovariennes est supérieur à celui des veines utérines ce qui facilite la réalisation des anastomoses vasculaires. De plus, leur position est ventrale : elles sont facilement accessibles par laparotomie médiane. Cependant, l'utilisation à la fois des deux veines utérines et des deux veines ovariennes augmente le

nombre d'anastomoses vasculaires à réaliser et donc la durée de l'ischémie chaude, au cours de laquelle les tissus sont exposés à un stress oxydatif intense.

L'utilisation des veines ovariennes seules a été testée avec succès chez le babouin, le macaque et le mini-porc Yucatan (Enskog et al., 2010 ; Kisu et al., 2015 ; Dion et al., 2020). Cette technique permet de réduire la morbidité chez la donneuse (pas de dissection des veines utérines, prélèvement plus rapide) et le temps de chirurgie chez la receveuse (seulement deux anastomoses vasculaires pour les pédicules veineux contre quatre lors de l'utilisation des veines utérines et des veines ovariennes). Chez le babouin et le macaque, les ovaires ont également été transplantés (Enskog et al., 2010 ; Kisu et al., 2015). En effet, la dissection du plexus veineux ovarien est difficilement réalisable *in situ* en raison de la petite taille des structures chez les primates non humains. Les artères utérines ont été disséquées jusqu'à leur embranchement avec les artères iliaques internes. Pour obtenir des vaisseaux de plus gros calibre, des anastomoses latéro-latérales ont été réalisées entre les extrémités de chaque pédicule vasculaire du greffon et son homologue controlatéral (Figure 20A). Des anastomoses termino-latérales aux vaisseaux iliaques externes de la receveuse ont ensuite été réalisées (Figure 20B) (Enskog et al., 2010).

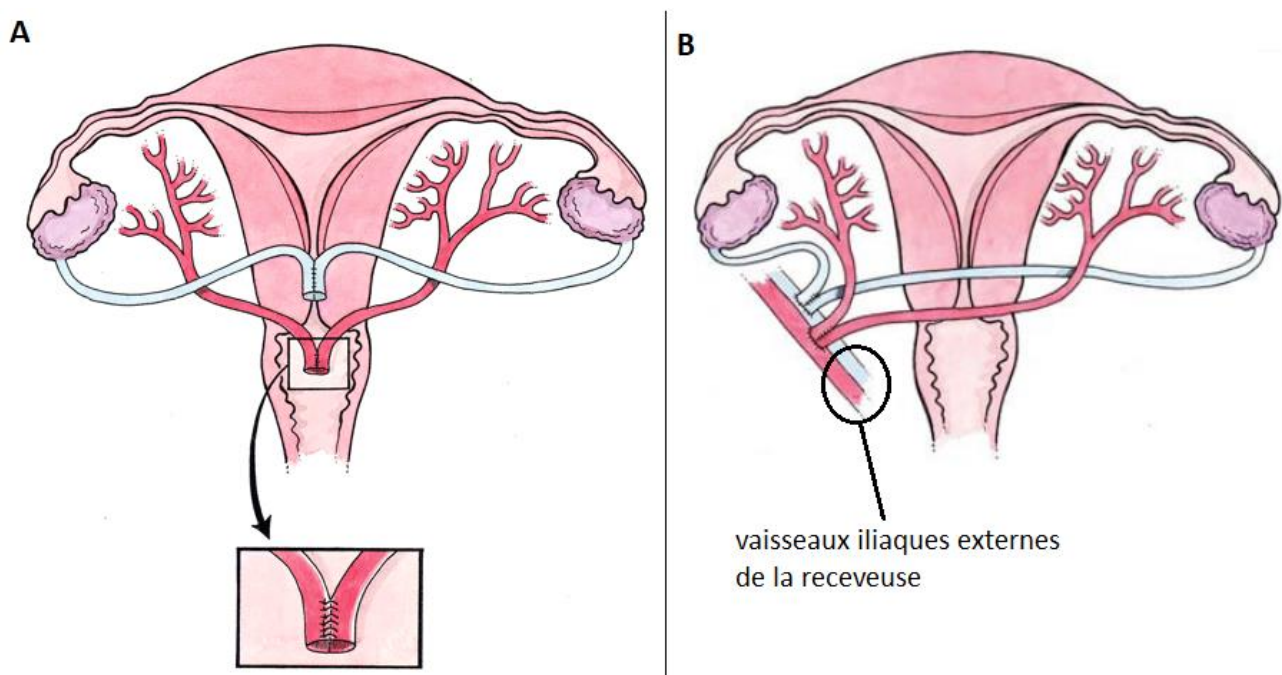


Figure 20 : (A) Schéma des anastomoses latéro-latérales entre les extrémités de chaque pédicule vasculaire du greffon et son homologue controlatéral pour créer un vaisseau de plus gros calibre chez le babouin; (B) Schéma des anastomoses termino-latérales aux vaisseaux iliaques externes de la receveuse lors de TU sur le modèle du babouin (Enskog et al., 2010)

En résumé, la reconstruction artérielle lors de TU à partir de donneuse vivante a été réalisée par anastomoses termino-terminales entre les artères utérines de la donneuse et de la receveuse sur le modèle de truie et de la brebis (Wranning et al., 2006 ; Wei et al., 2013) ; ou par anastomoses termino-latérales des artères utérines de la donneuse aux artères iliaques externes de la receveuse chez la brebis (Dahm-Kähler et al., 2008 ; Saso et al., 2015 ; Andraus et al., 2017 ; Solomonov et al., 2017 ; Favre-Inhofer et al., 2018), le mini-porc Yucatan (Dion et al., 2020), le macaque (Kisu et al., 2012, 2015) et le babouin (Enskog et al., 2010) (Tableau 3). Pour la reconstruction veineuse, des anastomoses termino-terminales des veines utérines de la donneuse et de la receveuse ont été réalisées chez la truie (Wranning et al., 2006) et des anastomoses termino-latérales des pédicules veineux du greffon aux veines iliaques externes de la receveuse ont été réalisées sur les autres modèles. Les veines utéro-ovariennes ou la veine utérine profonde chez la brebis (Dahm-Kähler et al., 2008 ; Saso et al., 2015 ; Andraus et al., 2017 ; Solomonov et al., 2017 ; Favre-Inhofer et al., 2018), les veines utérines superficielles ou profondes, ou les veines ovariennes chez le macaque (Kisu et al., 2012, 2015) et les veines ovariennes chez le babouin et le mini-porc Yucatan (Enskog et al., 2010 ; Dion et al., 2020) ont été sélectionnés pour constituer les pédicules veineux du greffon (Tableau 4). Le Tableau 3 et le Tableau 4 résument les avantages et inconvénients de ces différentes techniques.

Chez l'Homme, si les veines utérines ont majoritairement été utilisées, certaines équipes ont utilisé exclusivement les veines ovariennes (Wei et al., 2017 ; Puntambekar et al., 2019) montrant des succès de la greffe et des grossesses menées à terme. Ainsi, les veines ovariennes pourront devenir à terme un standart dans la greffe utérine et remplacer les veines utérines dont le prélèvement et les anastomoses sont très déliquates. Dans ce cas, le modèle ovin deviendrait tout à fait représentatif de la technique.

Tableau 3 : Techniques de reconstruction artérielle lors de greffe utérine à partir de donneuse vivante sur les modèles animaux ; AD : artère de la donneuse ; AR : artère de la receveuse ; Anast. : anastomose ; AU : artère utérine ; AU / AII : artère utérine ou embranchement avec artère iliaque interne ; AIE : artère iliaque externe ; TT : anastomose termino-terminale ; TL : anastomose termino-latérale (Arvin et al., 2018)

AD	AR	Anast.	Avantages	Inconvénients	Modèle
AU	AU	TT	-peu invasive -continuité anatomique des vaisseaux rétablie	-risque de thrombose élevé -temps de reperfusion long (microanastomose) -hystérectomie chez la receveuse en même temps que prélèvement chez la donneuse	Truie Brebis
AU / AII	AIE	TL	-anastomoses plus faciles à réaliser -diminution du risque de thrombose	-risque de thrombose modéré	Brebis Macaque Babouin

Tableau 4 : Techniques de reconstruction veineuse lors de greffe utérine à partir de donneuse vivante sur les modèles animaux ; VD : veine de la donneuse ; VR : veine de la receveuse ; Anast. : anastomose ; VU : veine utérine ; VUO : veine utéro-ovarienne ; VUS : veine utérine superficielle ; VUP : veine utérine profonde ; VO : veine ovarienne ; VIE : veine iliaque externe ; TT : anastomose termino-terminale ; TL : anastomose termino-latérale (Arvin et al., 2018)

VD	VR	Anast.	Avantages	Inconvénients	Modèle
VU	VU	TT	-continuité anatomique des vaisseaux rétablie	-risque de thrombose élevé -congestion veineuse	Truie
VUO	VIE	TL	-localisation en surface dans filière pelvienne -vaisseaux de plus gros calibre	-risque de thrombose modéré	Brebis
VUS	VIE	TL	-localisation en surface dans filière pelvienne	-pédicules courts -VUS de très petit calibre -rapport anatomique étroit VUS avec uretère	Macaque
VUP	VIE	TL	-VUP de plus gros calibre	-pédicules courts -localisation profonde dans filière pelvienne	Macaque Brebis
VO	VIE	TL	-VO de plus gros calibre -localisation en surface dans filière pelvienne -pédicules longs -possibilité d'utiliser un seul retour veineux	-prélèvement ovaire de la donneuse -dissection du plexus veineux ovarien	Macaque Babouin

ii.2. A partir d'une donneuse en état de mort cérébrale

Le prélèvement à partir d'une donneuse en état de mort cérébrale permet avant tout de s'affranchir des risques opératoires auxquels s'expose une donneuse vivante. Des pédicules vasculaires longs peuvent facilement être prélevés. Cette méthode a été développée chez la brebis. Les vaisseaux utérins ont été disséqués jusqu'à leur embranchement avec les vaisseaux iliaques internes puis jusqu'aux vaisseaux iliaques communs et leur embranchement avec l'aorte et la veine cave caudale. L'aorte et de la veine cave caudale ont été sectionnées dans leur partie inférieure : le greffon a ainsi été prélevé avec un patch aorto-cave. L'aorte et la veine cave caudale ont ensuite été anastomosées par anastomoses termino-latérales aux vaisseaux iliaque externes de la receveuse (Gauthier et al., 2011) (Figure 21).

Cette technique permet de réduire le nombre d'anastomoses à réaliser (deux maximum) et facilite la procédure grâce au gros calibre des vaisseaux utilisés. Néanmoins, malgré une fixation du greffon au sein de la filière pelvienne, la longueur des pédicules vasculaires est responsable d'un stress mécanique sur les vaisseaux favorisant la formation de thrombus. La traction appliquée sur les vaisseaux est de plus amplifiée par la position quadrupédique de la brebis en postopératoire. Enfin, un prélèvement en masse des vaisseaux expose à des risques hémorragiques lors de la reprise de la vascularisation en l'absence de dissection et ligature méticuleuse des nombreuses collatérales (Gauthier et al., 2011).

Plusieurs techniques chirurgicales ont donc été testées sur les modèles animaux. La nature des pédicules vasculaires prélevés dépend de la donneuse (vivante ou en état de mort cérébrale) et du modèle utilisé. Pour la revascularisation du greffon, la réalisation d'anastomoses termino-latérales des pédicules vasculaires prélevés aux vaisseaux iliaques externes de la receveuse est la méthode de choix. La viabilité du greffon à court terme dépend de la réussite des anastomoses vasculaires.

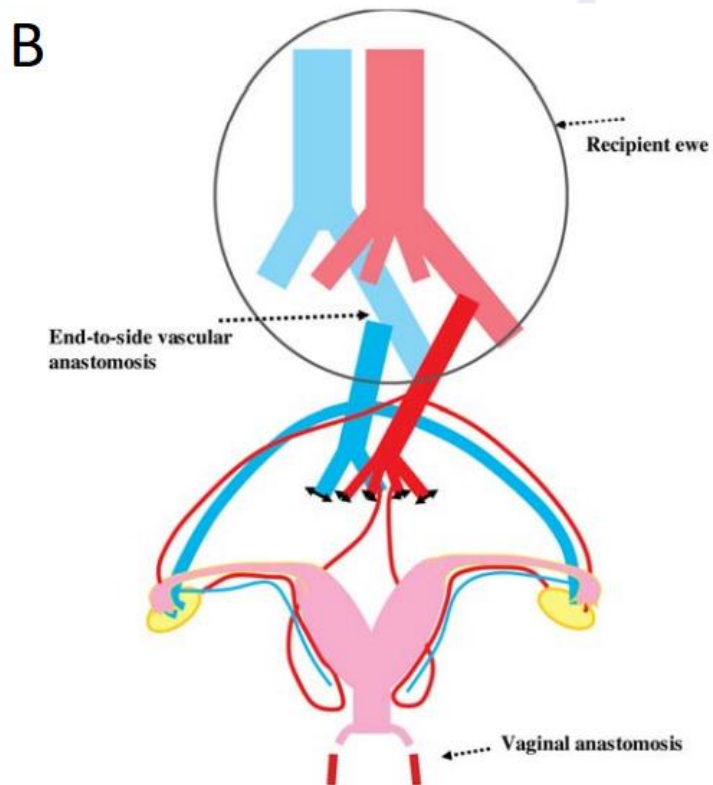
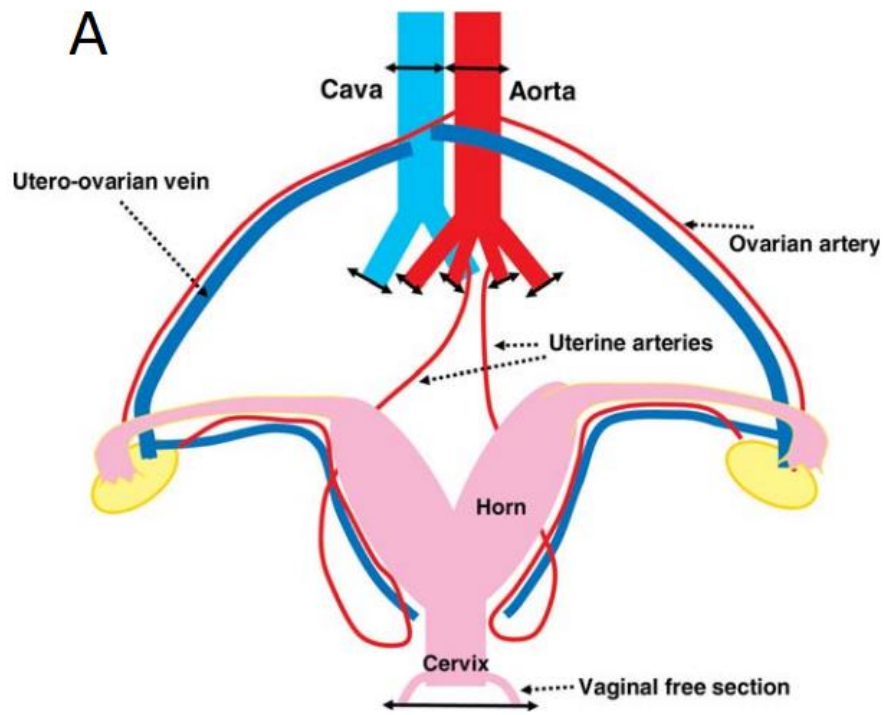


Figure 21 : (A) Greffon avec prélèvement d'un patch aorto-cave chez la brebis ; (B) Anastomoses termino-latérales de l'aorte et de la veine cave caudale du greffon avec les vaisseaux iliaques externes de la receveuse (Gauthier et al., 2011)

D. Critères d'évaluation de succès de la greffe à court terme

a) Critères cliniques préopératoires

Plusieurs critères macroscopiques permettent d'évaluer la réussite des anastomoses vasculaires directement après leur réalisation : la pulsatilité des artères utérines, la recoloration de l'utérus (Figure 22), le test de perméabilité vasculaire (Figure 23), et le saignement du myomètre suite à l'incision (Dahm-Kähler et al., 2008).

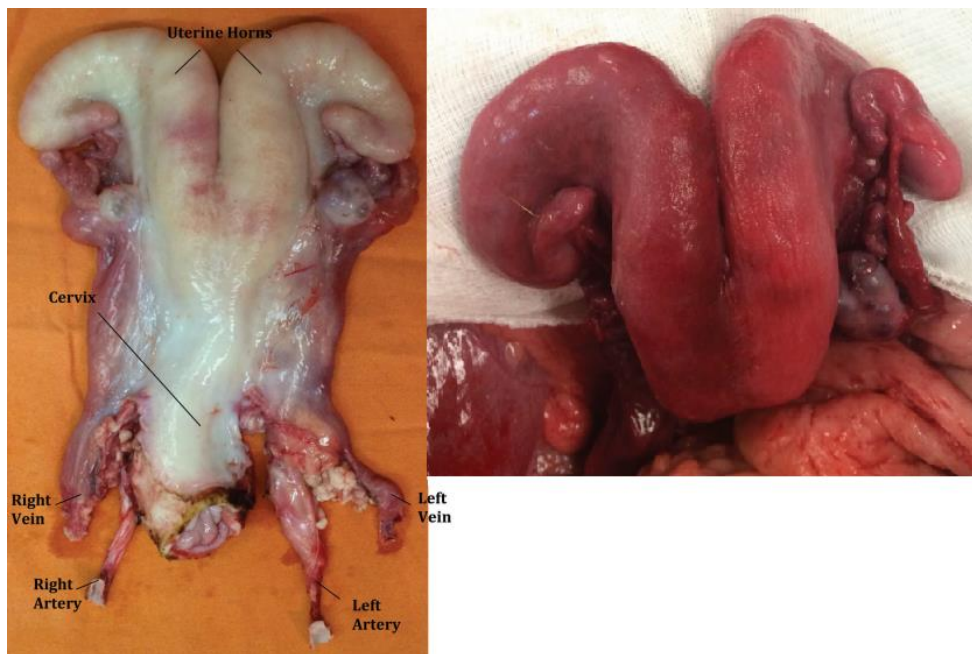


Figure 22 : Utérus de brebis avant (gauche) et après (droite) réalisation des anastomoses vasculaires et la revascularisation du greffon (Andraus et al., 2017)

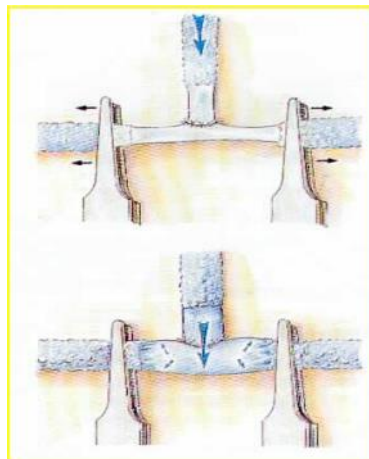


Figure 23 : Test de perméabilité vasculaire pour anastomose termino latérale : les deux pinces doivent clamber la veine puis le clamp posé sur la veine afférente est relâché et le segment en T se remplit (Carbonnel, 2019)

b) Critères paracliniques

Les effets de la revascularisation du greffon peuvent être évalués en peropératoire grâce à la mesure, dans le sang des veines drainant l'utérus, du pH, de la concentration en lactates et du rapport PCO_2/PO_2 . Le pH diminue tandis que la concentration en lactates et le rapport PCO_2/PO_2 augmentent dans les 15 minutes qui suivent la revascularisation. Après 60 minutes, si la revascularisation du greffon est satisfaisante, ces trois paramètres doivent revenir à des valeurs proches de celles mesurées chez la donneuse avant le prélèvement (Wranning et al., 2006 ; Dahm-Kähler et al., 2008).

La contraction de l'utérus (spontanée ou suite à l'injection d'ocytocine) est également évaluée en peropératoire par mesure de la pression intra-luminale via un capteur introduit dans la cavité utérine à travers le myomètre (Figure 24) (Dahm-Kähler et al., 2008).

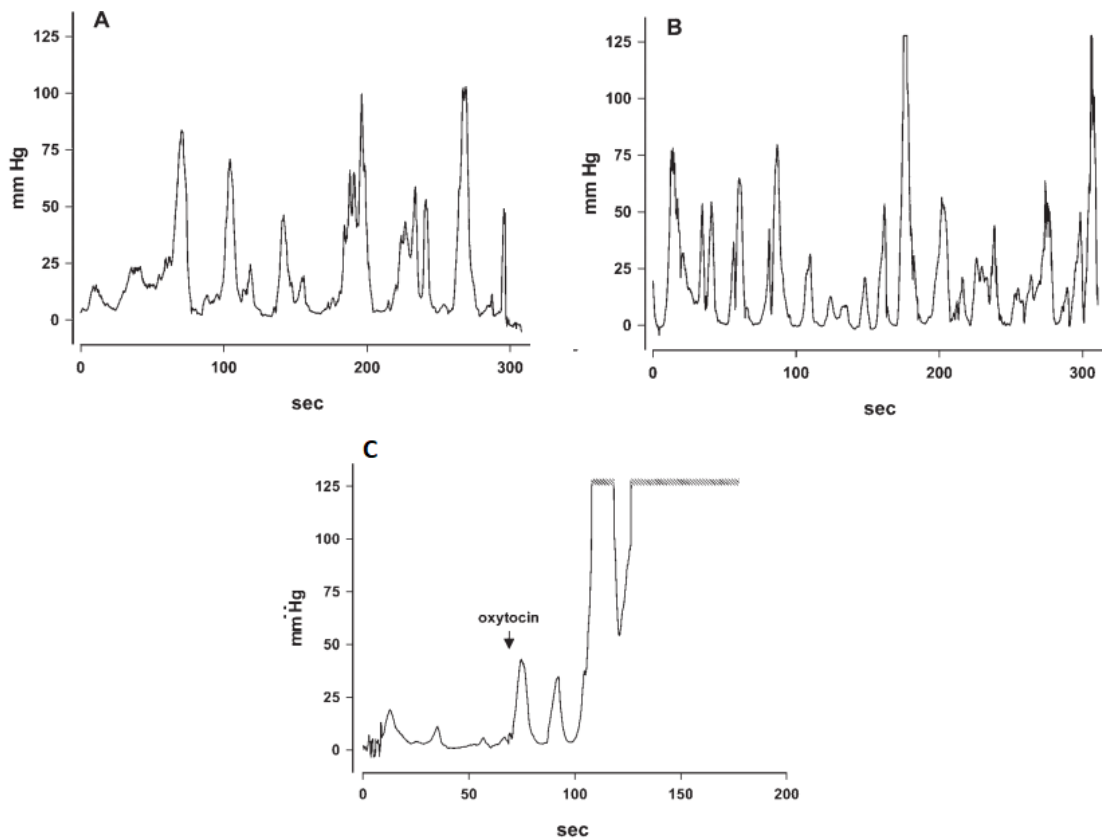


Figure 24 : Pression intra-luminale utérine chez la brebis avant le prélèvement du greffon (A), 30 min après autotransplantation et reperfusion (B) et après injection d'ocytocine 10 semaines après la greffe (Wranning et al., 2010)

Différents moyens d'imagerie (angiographie au vert d'indocyanine, échographie pelvienne, Doppler implantable Cook-Swartz, IRM) ont permis d'évaluer la revascularisation du greffon en peropératoire et post-opératoire immédiat. Ils seront développés dans la partie 2.A.

c) Critères anatomiques lors de laparotomie exploratrice ou de dissection

Une laparotomie exploratrice est parfois réalisée quelques jours à quelques semaines après la transplantation. L'aspect macroscopique du greffon (taille, forme, consistance, couleur), les sites d'anastomoses vasculaires et vaginale sont examinés. Si le greffon est jugé non viable, celui-ci est retiré pour évaluer la perméabilité des anastomoses, les signes de thrombose et effectuer des examens histologiques (Gauthier et al., 2011).

d) Critères histologiques

Des biopsies de paroi utérine (séreuse, myomètre et endomètre) peuvent être réalisées avant le prélèvement, au moment de l'ischémie froide (back-table), après la reperfusion du greffon (entre 1,5h et 3h), ou lors de laparotomie post-transplantation. Chez la receveuse, des biopsies endocervicales par vaginoscopie ou de l'endomètre sont réalisées. Les prélèvements sont observés en microscopie optique après coloration à l'hématoxyline-éosine ou au trichrome de Masson Goldner. Le corps utérin est constitué d'un endomètre présentant un chorion, des glandes et un épithélium, d'un myomètre épais et d'un périmètre constitué d'un tissu conjonctivo-élastique avec cellules endothéliales, immunitaires et nerveuses. En post-opératoire, on recherche des signes d'ischémie : œdème, nécrose (perte de coloration des noyaux) et d'apoptose (cellules isolées, rétractées, avec cytoplasme éosinophile et fragments de chromatine nucléaire dense), ainsi que des signes d'inflammation (augmentation de la densité des polynucléaires neutrophiles) (Figure 25) (Dahm-Kähler et al., 2008).

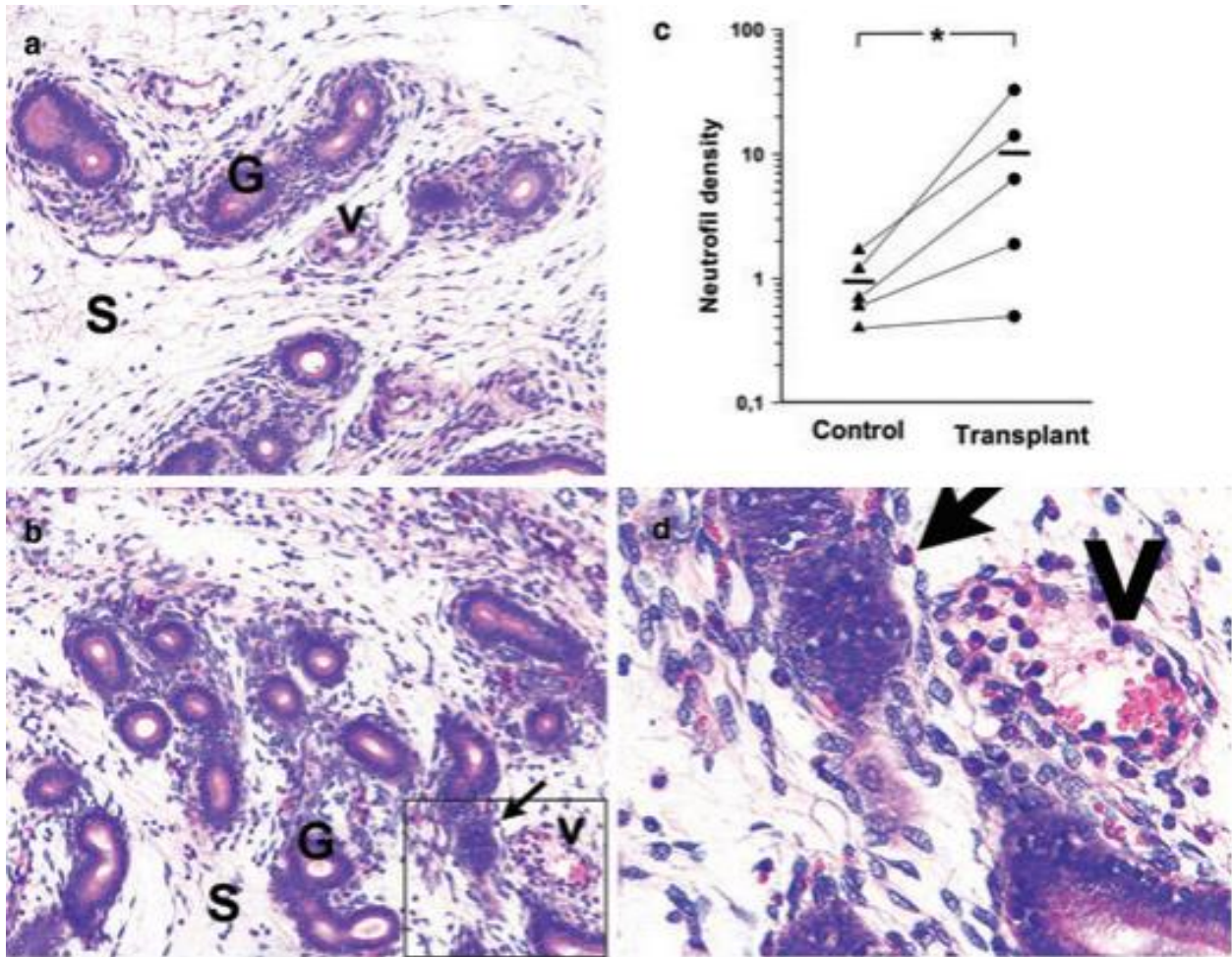


Figure 25 : Histologie (a,b) et densité neutrophilique (c) de l'endomètre de brebis avant (a, control) et après (b, transplant) transplantation. La flèche en (b) indique une infiltration neutrophilique. S : stroma ; G : glande endométriale ; V : vaisseau sanguin (Dahm-Kähler et al., 2008)

e) Critères de biologie moléculaire et d'immuno-histochimie

Les analyses moléculaires et immuohistochimiques des prélèvements permettent de compléter les observations histologiques. L'intégrité du myomètre utérin et des vaisseaux sanguins est confirmée par l'utilisation d'anticorps anti- α -SMA (*Alpha Smooth Muscle Actin*) et anti-PECAM1 (*Platelet Endothelial Cell Adhesion Molecule*). L'immuno-histochimie permet également d'identifier les marqueurs de l'inflammation et de l'ischémie. La caspase 3 est utilisée pour mettre en évidence l'apoptose cellulaire, HIF1 α (*Hypoxia Inducible Factor*) pour l'hypoxie cellulaire, et la protéine Ki67 pour la prolifération cellulaire. La réalisation de PCR (Polymerase Chain Reaction) en temps réel permet de comparer l'expression des gènes codant pour ces différents marqueurs avant et après la transplantation (Kengelbach-Weigand et al., 2019).

E. Courbe d'apprentissage des chirurgiens

La courbe d'apprentissage en chirurgie est un concept permettant de mettre en évidence le nombre d'interventions nécessaire pour obtenir des résultats stables (reproductibilité de réussite, de temps, de taux de complication bas). Quels que soient le modèle et la technique utilisés, les études montrent que la répétition de la procédure chirurgicale de TU permet de réduire le temps de prélèvement du greffon et d'augmenter le taux de réussite de la greffe.

En 2018, une équipe française a publié une étude sur la courbe d'apprentissage et les principales difficultés de la procédure chirurgicale de la TU sur le modèle de la brebis (Favre-Inhofer et al., 2018). Neuf autotransplantations avec anastomoses termino-latérales des artères utérines et veines utéro-ovariennes aux vaisseaux iliaques externes ont été réalisées. Aucune différence significative n'a été observée entre les neuf sujets concernant la durée moyenne de l'intervention (sans reperfusion). Le temps de prélèvement a diminué de la première à la sixième brebis (300 minutes et 180 minutes respectivement) puis a atteint un plateau pour les trois dernières (187 minutes en moyenne). Le temps d'ischémie froide a été supérieur pour les brebis n°6 à 9. A l'inverse, le temps d'ischémie chaude, correspondant à la réalisation des anastomoses vasculaires, a été diminué pour les brebis n°6 à 9. Le succès de la greffe n'a été avéré qu'après cinq essais : seuls les greffons des brebis n°6 à 9 ont pu être reperfusés (Figure 26).

La perméabilité vasculaire des anastomoses a été améliorée à partir de la sixième brebis. Les anastomoses des deux artères ont été un succès à partir de la septième brebis, et à partir de la neuvième pour les veines. L'existence d'une trifurcation d'une artère utérine chez la brebis n°9, réduisant considérablement son diamètre, a rendu impossible la réalisation de l'anastomose (Figure 27).

Les principales complications peropératoires ont été des hémorragies, une désaturation par inhalation du contenu ruminal et des lésions de l'appareil urinaire (lésion vésicale, atteinte de la vascularisation vésicale et urétérale) (Figure 28). Quatre points critiques ont été mis en avant : la durée de l'anesthésie, l'accessibilité de la filière pelvienne (à cause de la place occupée par le rumen), la dissection des pédicules vasculaires et la revascularisation du greffon. La réussite des anastomoses vasculaires a été identifiée comme le principal enjeu de la procédure.

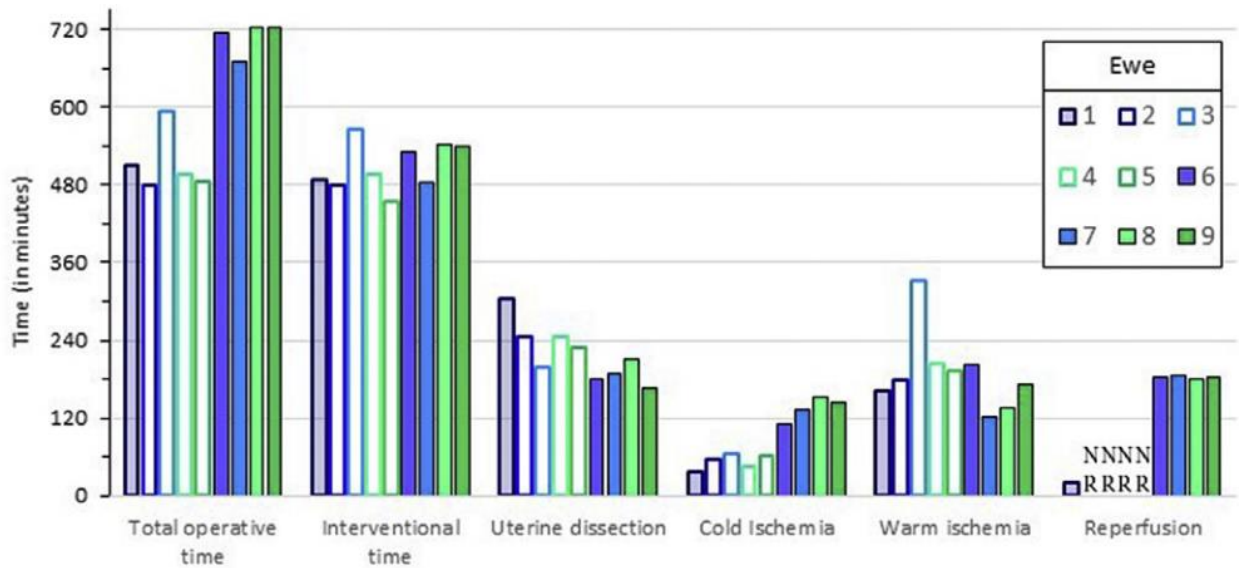


Figure 26 : Temps opératoires en minutes (durée totale de la procédure, durée de l'intervention chirurgicale, durée de prélèvement du greffon, temps d'ischémie froide, durée de la réalisation des anastomoses vasculaires et durée de la reperfusion du greffon) lors d'autotransplantation utérine chez neuf brebis (Favre-Inhofer et al, 2018)

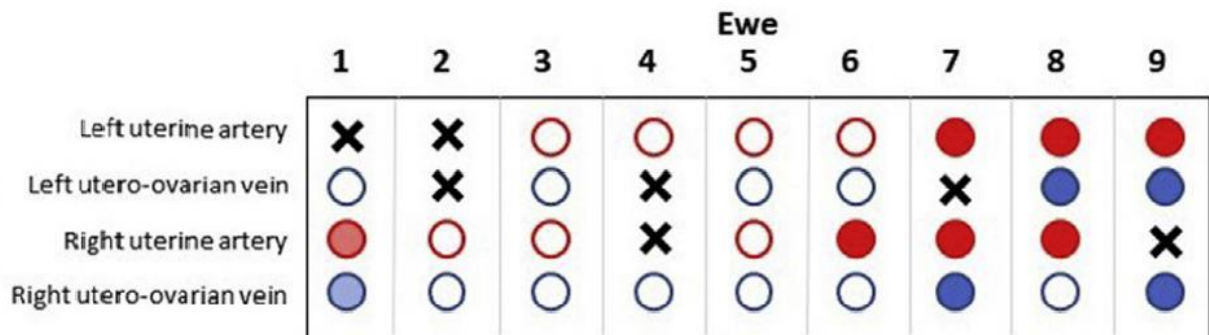


Figure 27 : Perméabilité vasculaire des anastomoses termino-latérales des pédicules vasculaires du greffon aux vaisseaux iliaques externes lors d'autotransplantation utérine chez neuf brebis ; les croix indiquent l'absence de réalisation d'anastomose vasculaire, les cercles vides et les cercles pleins indiquent respectivement les échecs et les succès d'anastomoses vasculaires (Favre-Inhofer et al, 2018)

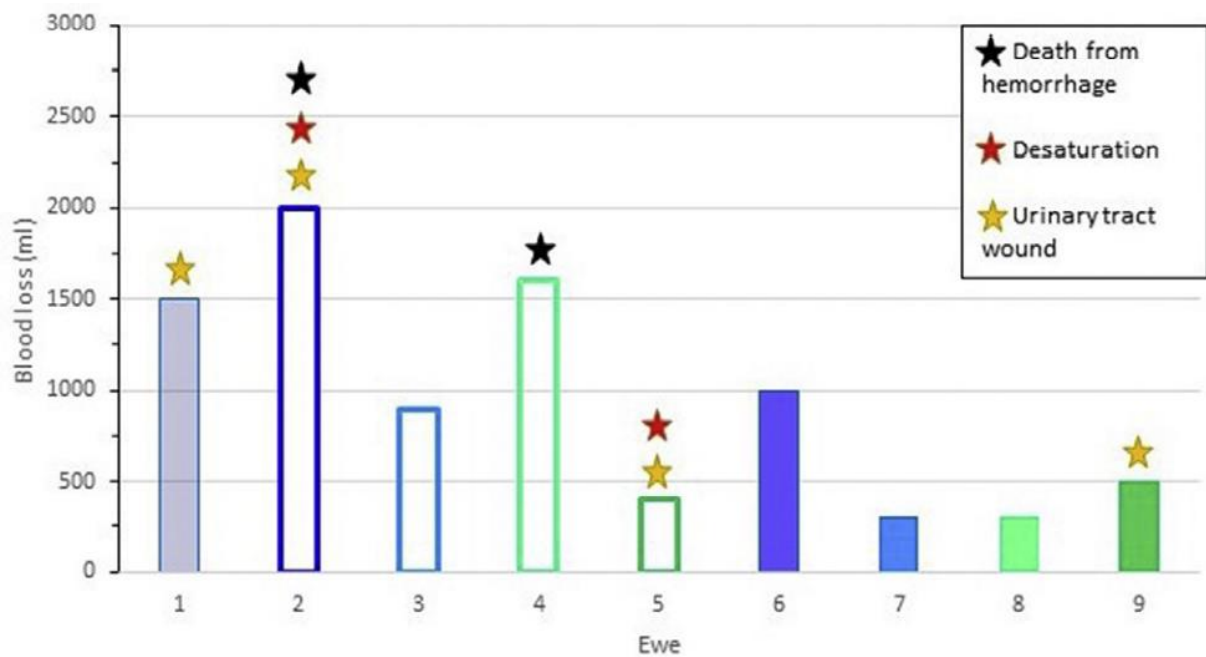


Figure 28 : Pertes sanguines et autres complications peropératoires lors d'autotransplantation utérine chez neuf brebis (Favre-Inhofer et al., 2018)

L'expérience acquise grâce aux cinq premiers essais a permis une meilleure gestion de l'anesthésie. Une sonde d'intubation endotrachéale plus large et plus longue a été utilisée à partir de la brebis n°6. La réanimation liquidienne a également été optimisée en cas de perte sanguine pour limiter l'hypovolémie et l'administration de butorphanol a permis de diminuer le stress chirurgical. L'accessibilité de la filière pelvienne a été facilitée par l'utilisation d'un écarteur de Bookwalter et le drainage du contenu ruminal par sondage gastrique. Des modifications ont permis d'améliorer la technique de dissection des pédicules vasculaires et de réalisation des anastomoses pour les brebis n°6 à 9 (utilisation de lunettes loupe, intervention d'un chirurgien plasticien supplémentaire pour diminuer la fatigue, remplacement de certains instruments de microchirurgie par des instruments plus longs, utilisation d'un guide de suture pour les points séparés) (Figure 29). La technique de suture pour les anastomoses a été étudiée sur les trois premières brebis. Les points séparés réduisent le risque de sténose vasculaire mais les surjets sont plus rapides, réduisant le temps d'ischémie chaude. Le risque de sténose est supérieur pour les artères utérines car leur diamètre est inférieur à celui des veines utéro-ovariennes. L'équipe a donc choisi de réaliser des points séparés pour les pédicules artériels et des surjets pour les pédicules veineux. Grâce à toutes ces améliorations, aucun décès suite à une hémorragie et aucune désaturation par inhalation du contenu ruminal n'ont été observés

pour les trois dernières brebis. Cependant, l'existence de lésion de l'appareil urinaire chez la dernière brebis montre que la courbe d'apprentissage n'est pas terminée et confirme la difficulté du geste opératoire (Figure 28) (Favre-Inhofer et al., 2018).

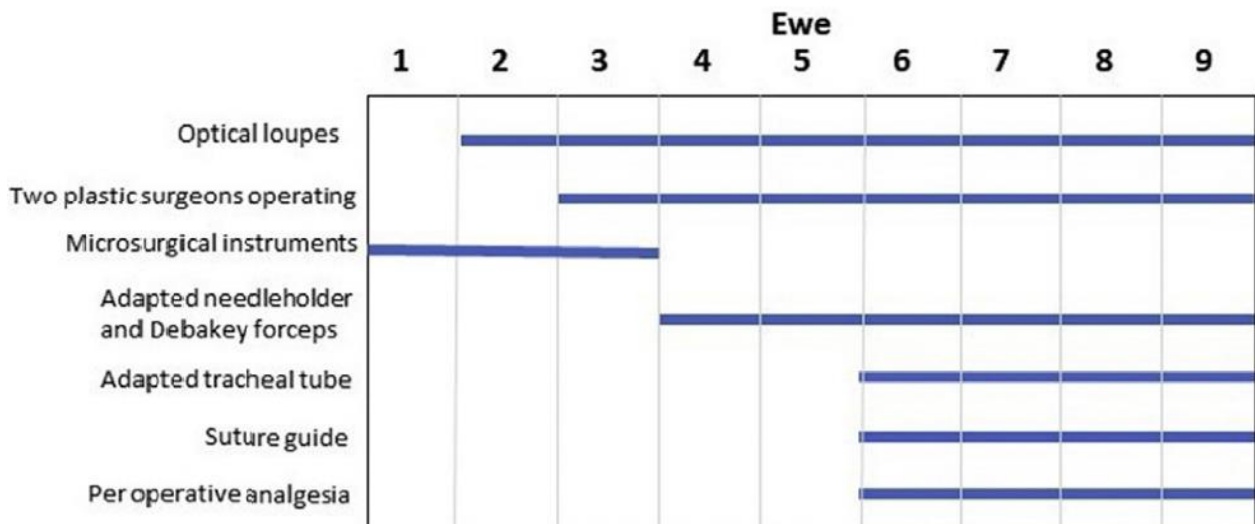


Figure 29 : Principales modifications ayant permis des améliorations de la procédure chirurgicale lors d'autotransplantation utérine chez neuf brebis (Favre-Inhofer et al., 2018)

Le training chirurgical sur le modèle animal est donc essentiel afin d'apporter des solutions pour simplifier la chirurgie et diminuer la morbidité notamment chez la donneuse vivante. Ce training doit non seulement être réalisé sur un modèle adapté (avant de réaliser des essais sur l'espèce humaine), mais aussi être répété sur ce même modèle pour permettre aux chirurgiens d'acquérir les compétences nécessaires (Kisu et al., 2012).

2. Modèle animal et opportunités de recherche

A. Apport de différentes techniques d'imagerie

a) L'angiographie au vert d'indocyanine

L'angiographie ICG (Indocyanine Green) est un examen d'imagerie non invasif permettant de photographier l'état de vaisseaux de très petite taille à un instant donné. Le vert d'indocyanine émet un rayonnement fluorescent en présence de rayons infrarouges. Il est injecté par voie intra-veineuse puis un dispositif photographique spécialisé capte la fluorescence émise. Son utilisation est largement répandue en ophtalmologie pour la réalisation de diagnostics de maladies oculaires. Contrairement à l'angiographie par rayons X, l'angiographie ICG peut être réalisée en peropératoire.

L'intérêt de l'angiographie ICG dans le cadre de la TU a été prouvé chez le singe et chez la brebis (Mihara et al., 2011, 2012 ; Kengelbach-Weigand et al., 2019). Elle permet dans un premier temps d'étudier la vascularisation utérine de la donneuse. En effet, la grande variabilité inter-espèce et inter-individuelle de la vascularisation utérine est un obstacle supplémentaire à l'élaboration d'une procédure chirurgicale standardisée. Chez certains sujets, les artères utérines se révèlent être de très petit calibre compromettant les chances de réussite des anastomoses vasculaires (Solomonov et al., 2017 ; Favre-Inhofer et al., 2018). La réalisation d'angiographie ICG avant le prélèvement du greffon permet d'écarter directement ces sujets de l'étude et évite la réalisation d'une greffe vouée à l'échec. L'angiographie ICG a montré chez le macaque qu'une artère utérine unilatérale assure la vascularisation du côté ipsilatéral et controlatéral du corps utérin, du col et des oviductes (Figure 30), tandis qu'une artère ovarienne unilatérale n'assure pas la vascularisation du col et de l'oviducte du côté controlatéral (Figure 31) (Mihara et al., 2012). Cette technique a également prouvé qu'une revascularisation du greffon est possible après ligature bilatérale des artères et veines utérines chez le babouin (Shockley et al., 2017).

L'ICG a permis dans un second temps d'évaluer l'efficacité des anastomoses vasculaires immédiatement après leur réalisation et lors de laparotomie exploratrice post-opératoire chez la brebis (Figure 32). Il est ainsi possible d'intervenir immédiatement en cas de sténose des vaisseaux et donc d'éviter les complications post-opératoires (Kengelbach-Weigand et al., 2019).

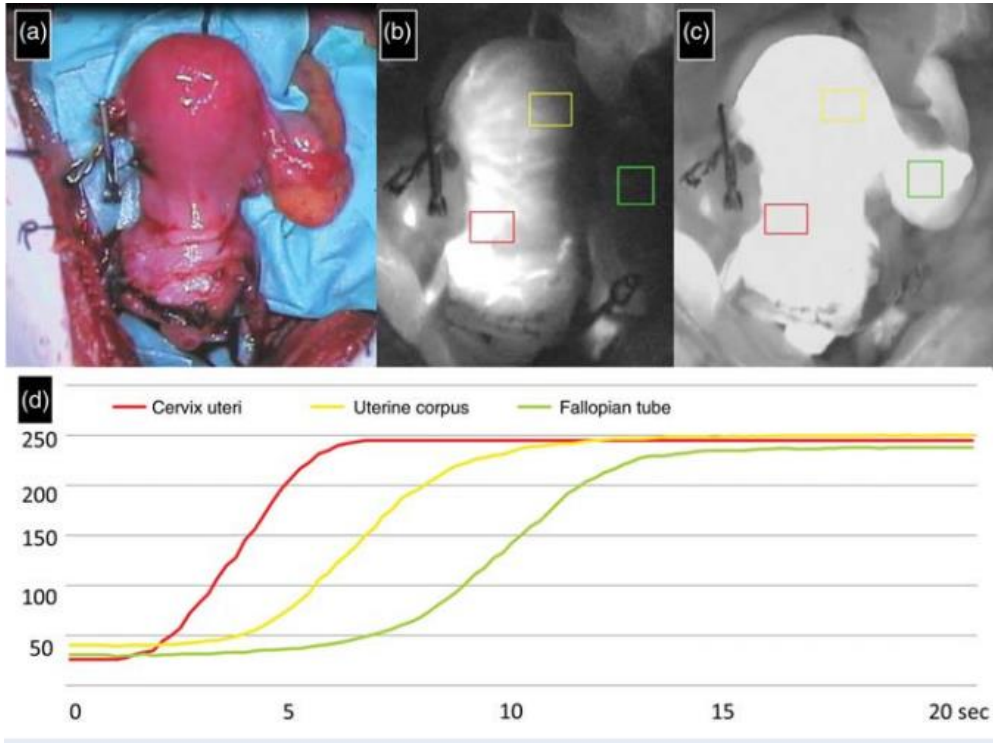


Figure 30 : Angiographie ICG de l'artère et de la veine utérine droite avant prélèvement chez le macaque (tous les autres vaisseaux sont clampés) (a) Utérus immédiatement avant angiographie (b) 5s après injection d'ICG par l'artère utérine droite (c) 20s après injection d'ICG par l'artère utérine droite (d) intensité de la fluorescence des vaisseaux en fonction du temps (Mihara et al., 2012)

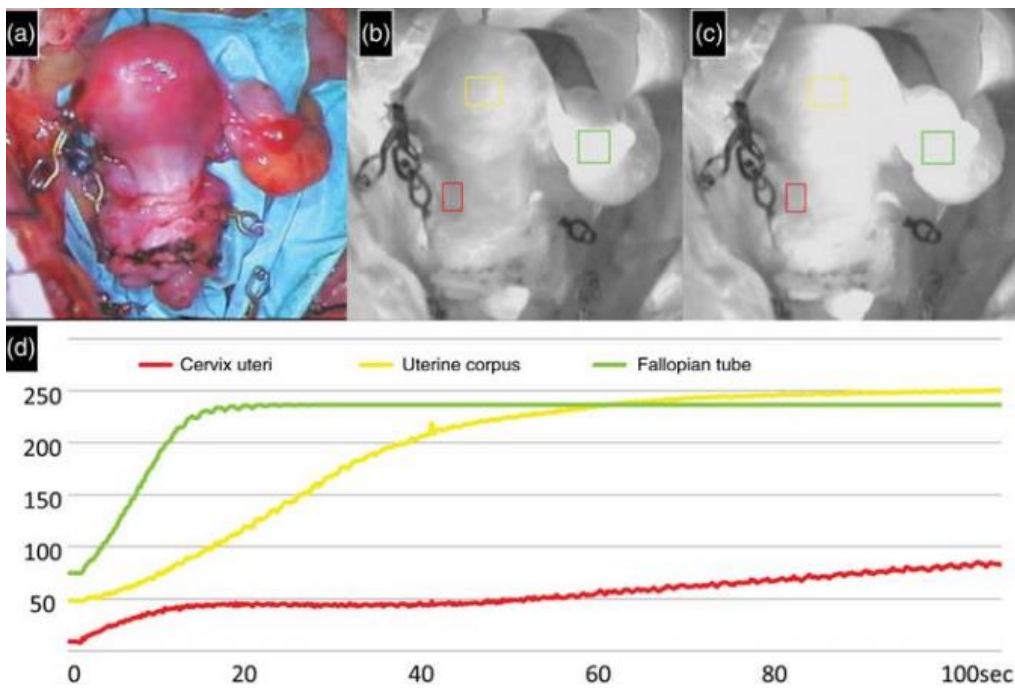


Figure 31 : Angiographie ICG de l'artère et de la veine ovarienne gauche avant prélèvement chez le macaque (tous les autres vaisseaux sont clampés) (a) Utérus immédiatement avant angiographie (b) 25s après injection d'ICG par l'artère ovarienne gauche (c) 100s après injection d'ICG par l'artère ovarienne gauche (d) intensité de la fluorescence des vaisseaux en fonction du temps (Mihara et al., 2012)

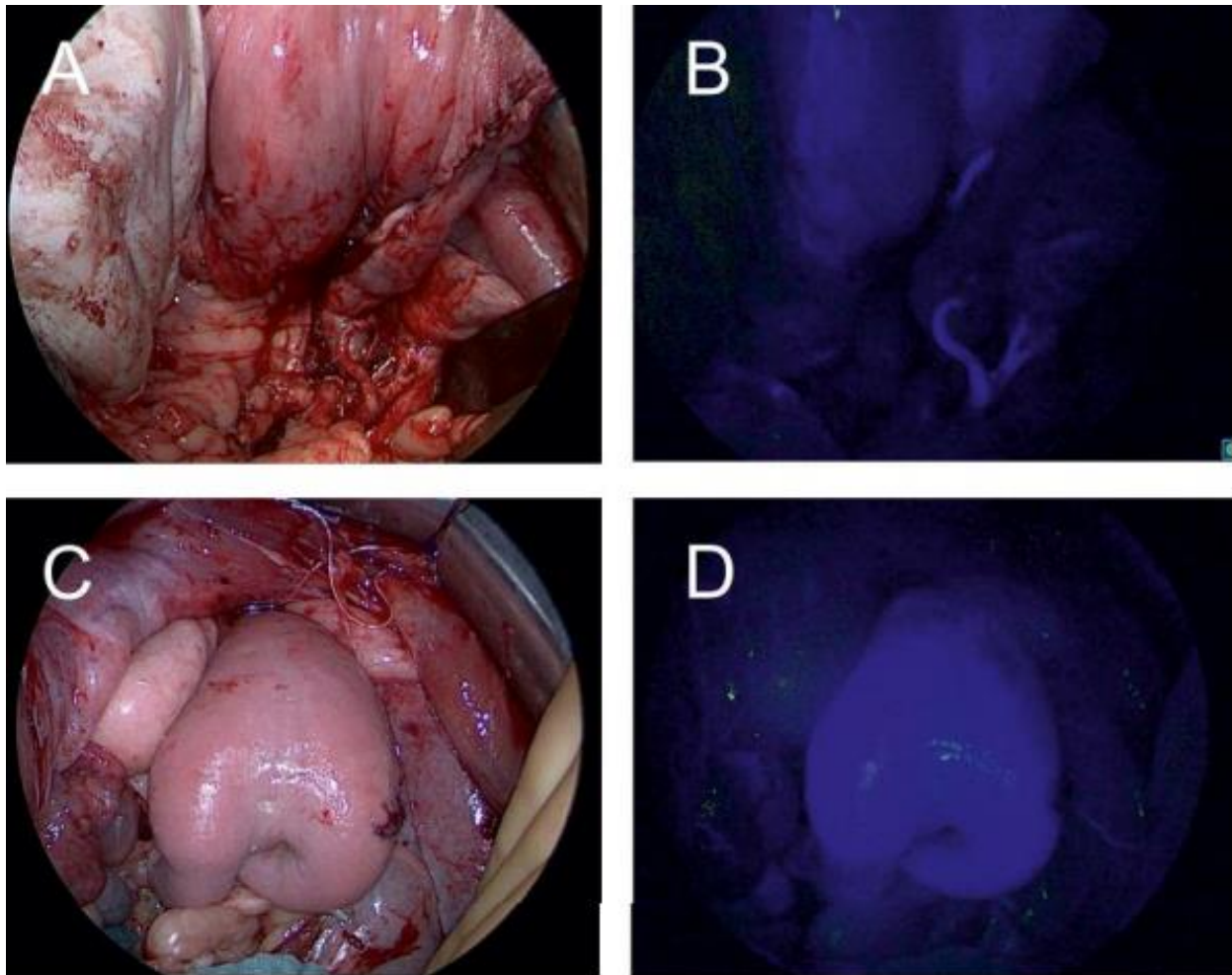


Figure 32 : Observation directe (A, C) et aux rayons infra-rouges après injection d'ICG (B, D) de l'utérus de brebis immédiatement (A,B) et un jour (C, D) après réalisation des anastomoses vasculaires et injection d'ICG par voie intraveineuse (Kengelbach-Weigand et al., 2019)

b) Echographie pelvienne et Doppler implantable Cook-Swartz

L'échographie Doppler post-opératoire immédiat montre le flux sanguin à travers les vaisseaux attestant de la revascularisation du greffon. Les images échographiques dans les jours qui suivent la transplantation permettent de détecter une éventuelle atrophie du greffon (Figure 33) (Mihara et al., 2012).

Le Doppler implantable Cook-Swartz a été utilisé lors de TU chez la brebis (Kengelbach-Weigand et al., 2019). Il s'agit d'une technique invasive qui permet une surveillance directe et continue de la vascularisation du tissu utérin. Une sonde à ultrasons montée sur un brassard est fixée aux vaisseaux au niveau des anastomoses. Elle

est reliée à un mince fil sortant de la plaie et branché sur le moniteur. Le signal sonore des vaisseaux est ainsi audible en post-opératoire (Lemieux et al., 2011).

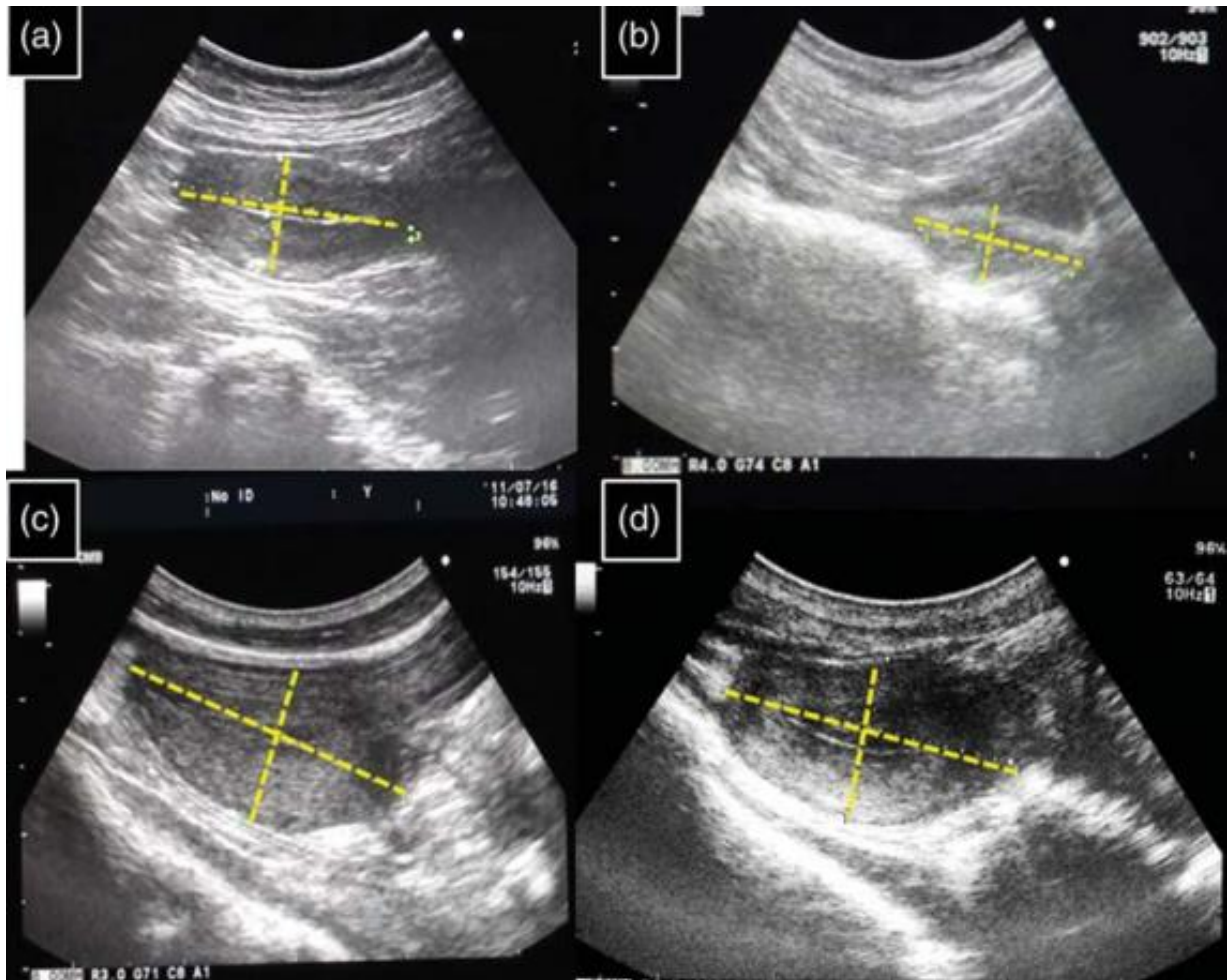
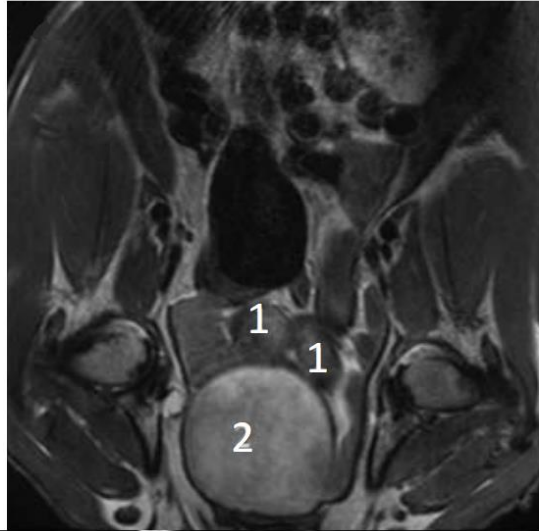


Figure 33 : Images échographiques de l'utérus de macaque ; (a) Cas 1 : postopératoire immédiat ; (b) Cas 1 : 3 mois postopératoire (atrophie) ; (c) Cas 2 : postopératoire immédiat ; (d) Cas 2 : 3 mois postopératoire (pas d'atrophie) (Mihara et al., 2012)

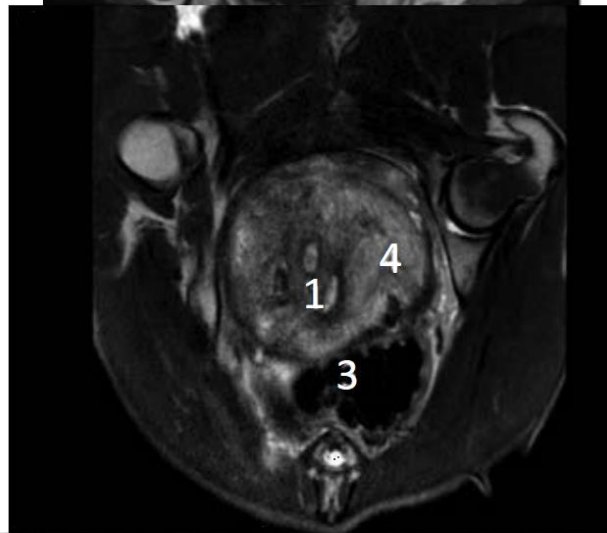
c) Imagerie par résonance magnétique (IRM)

L'intérêt de l'IRM pour évaluer la viabilité du greffon à court terme a été montré chez la brebis. Cet examen permet de mesurer la taille de l'utérus, de mettre en évidence un œdème du greffon ou la formation de thrombose au niveau des pédicules vasculaires (Figure 34) (Gauthier et al., 2011).

A



B



C

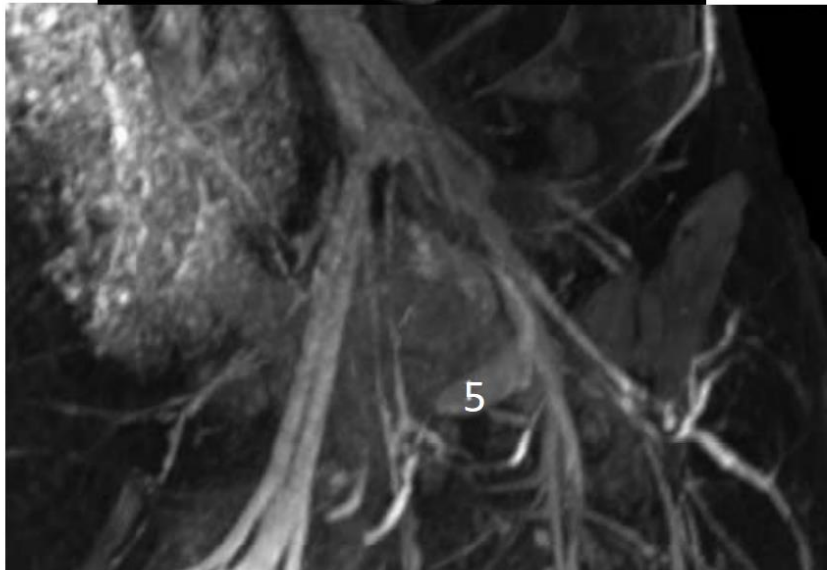


Figure 34 : IRM de brebis pondération T2 avant transplantation (A) et 8 semaines post-transplantation avec œdème du greffon (B) ; IRM de brebis pondération T1 8 semaines post-transplantation avec thrombose du pédicule aortique (C) ; 1 : corne utérine 2 : vessie 3 : rectum 4 : œdème 5 : thrombose du pédicule aortique (Gauthier et al., 2011)

B. Etude de la résistance du greffon au phénomène d'ischémie/reperfusion

Les étapes allant du prélèvement chez la donneuse jusqu'à sa revascularisation chez la receveuse, s'accompagnent d'une ischémie des tissus. L'hypoxie tissulaire induite est responsable d'altérations de l'utérus au niveau moléculaire, cellulaire et tissulaire. Il s'agit du syndrome d'ischémie/reperfusion (I/R), qui favorise le rejet aigu du greffon. La période d'ischémie froide correspond à la conservation et à la préparation du greffon sur la back-table. Ces étapes sont réalisées à basse température (4°C) pour réduire l'activité métabolique des cellules et ainsi prévenir les effets délétères de l'hypoxie tissulaire. La première phase d'ischémie chaude correspond à la période entre l'arrêt de la vascularisation du greffon chez la donneuse et sa conservation à basse température. Elle est réduite en cas de donneuse vivante car le greffon est immédiatement « rincé » par une solution à 4°C après clampage des vaisseaux de la donneuse. Cependant, elle est plus longue en cas de donneuse en état de mort cérébrale. En effet, le prélèvement de l'utérus n'est pas prioritaire et n'est réalisé qu'après celui des organes vitaux (cœur, poumons, foie, reins... etc). La seconde phase d'ischémie chaude correspond au réchauffement et à la réoxygénation progressifs du greffon lors de la reperfusion chez la receveuse (Bernard et al., 2009). Des marqueurs d'I/R ont été recherchés sur le modèle ovin (histologie, gaz sanguins et marqueurs d'inflammation en immuno-histochimie et biologie moléculaire) (Dahm-Kähler et al., 2008 ; Kengelbach-Weigand et al., 2019). Ils résultent principalement du stress oxydatif et de l'inflammation induits par l'hypoxie cellulaire.

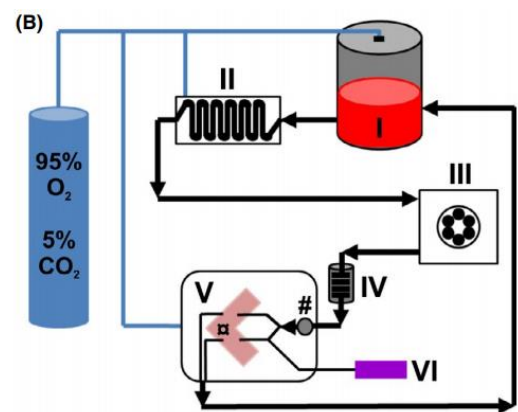
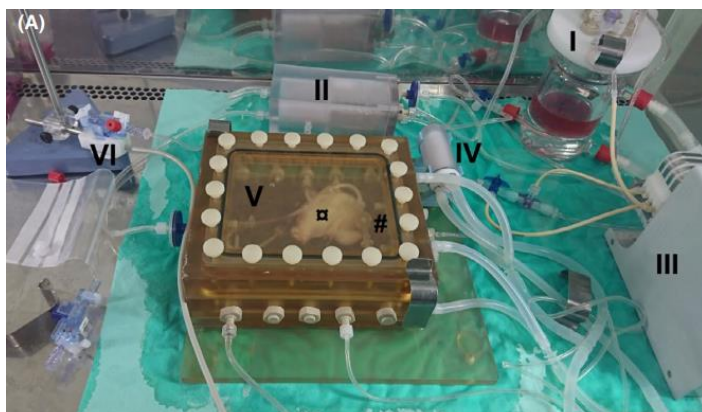
Les durées d'ischémie froide et chaude tolérées sont différentes selon les organes (Bernard et al., 2009). Des expériences sur le modèle de la souris et de la brebis ont montré une résistance de l'utérus à 24h d'ischémie froide (El-Akouri et al., 2003 ; Tricard et al., 2017). Les greffons ont été « rincés » par une solution isotonique salée héparinée à 4°C, puis conservés 24 heures à 4°C et transplantés avec succès. Pour le rinçage, différents solutés de perfusion ont été testés chez la brebis. L'utilisation du Perfadex® est préférable à celle d'une solution d'acétate Ringer (Wranning et al., 2008b). Le Perfadex® contient un colloïde, le Dextran 40, qui protège la microvascularisation des lésions inflammatoires en empêchant l'interaction des neutrophiles activés avec l'endothélium vasculaire et prévient la formation d'œdème durant la conservation du greffon (Tableau 5) (Okada et Kondo, 2009). Les études chez le rat et les primates non humains suggèrent une tolérance de l'utérus à 4 heures d'ischémie chaude maximum (Díaz-García et al.,

2013 ; Kisu et al., 2018). L'utérus est donc plus sensible à l'ischémie chaude qu'à l'ischémie froide.

Tableau 5 : Compositions qualitatives et quantitatives de l'acétate Ringer et du Perfadex® (Na^+ , K^+ , Cl^- , Ca^{2+} , Mg^{2+} , H_2PO_4^- , HPO_4^{2-} , acétate en mmol/L ; Dextran 40 et glucose en g/L ; osmolarité en mOsm/L) (Wranning et al., 2008b)

	Na^+	K^+	Cl^-	Ca^{2+}	Mg^{2+}	$\text{H}_2\text{PO}_4^- + \text{HPO}_4^{2-}$	Dextran40	Acétate	Glucose	Osmolarité	pH
Acétate Ringer	130	4	110	2	1	(-)	(-)	30	(-)	270	5.5
Perfadex®	138	6	142	(-)	0,8	0,8	50	(-)	0.91	320	7.4

Une machine de perfusion *ex vivo* de l'utérus a été développée sur le modèle de la brebis afin d'étudier les conséquences du phénomène d'I/R sur le greffon (Figure 35). Elle permet la perfusion de l'utérus par une solution stérile de composition voisine de celle du sang total, après une période d'ischémie froide. La température et le taux d'oxygène de cette solution peuvent être modifiés pour mimer les conditions de reperfusion du greffon. Des marqueurs d'I/R sont ensuite recherchés par analyse histologique de l'utérus et analyse biochimique de la solution de perfusion (Padma et al., 2019).



I : Réservoir contenant la solution de perfusion ; II : Oxygénateur ; III : Pompe péristaltique ; IV : Système de chauffage ; V : Chambre contenant l'utérus de brebis ; VI : Mesure de la pression

Figure 35 : Photo (A) et schéma (B) du dispositif utilisé pour mimer les conditions de reperfusion de l'utérus chez la brebis (Padma et al., 2019)

C. Étude des modalités de rejet du greffon

a) Établissement d'un score de rejet chez le babouin

Tout organe transplanté présente un risque de rejet par l'organisme receveur. L'incidence du rejet aigu dépend de l'organe qui est transplanté ; elle varie par exemple entre 35 et 40 % pour le cœur et entre 12 et 14 % pour les reins. Une surveillance de la fonctionnalité de l'organe transplanté en post-opératoire est indispensable pour détecter toute forme de rejet aigu et vérifier la viabilité du greffon sur le long terme. Pour la plupart des organes transplantés, le diagnostic de rejet aigu repose sur une évaluation clinique du patient et l'analyse de marqueurs sanguins. Cependant, le rejet de greffe d'utérus n'induit que très rarement de signes cliniques et il n'existe pas de marqueurs sanguins spécifiques de la viabilité utérine (Johannesson et Järholm, 2016). Le Tableau 6 présente une classification des grades de rejet aigu de l'utérus greffé. Elle se base sur des critères histologiques de biopsies endocervicales réalisées chez le babouin après TU (Figure 36) (Johannesson et al., 2013).

Tableau 6 : Score de rejet aigu lors de greffe utérine chez le babouin, basé sur des critères histologiques de biopsie endocervicale (Johannesson et al., 2013)

Grade	Rejet	Histologie
0	Absent	Morphologie tissulaire normale
1	Léger	Infiltration lymphocytaire diffuse légère Rares corps apoptotiques épithéliaux, distribution focale Surface épithéliale intacte Absence de nécrose
2	Modéré	Infiltration lymphocytaire diffuse modérée Augmentation du taux de corps apoptotiques épithéliaux Amincissement de la paroi épithéliale, érosion focale possible Absence de nécrose
3	Sévère	Infiltration lymphocytaire diffuse sévère et agrégats de cellules inflammatoires (lymphocytes majoritaires, quelques neutrophiles et éosinophiles) Nombreux corps apoptotiques Erosions focale à diffuse de l'épithélium Nécrose focale
4	Nécrose tissulaire totale	Tissu nécrotique

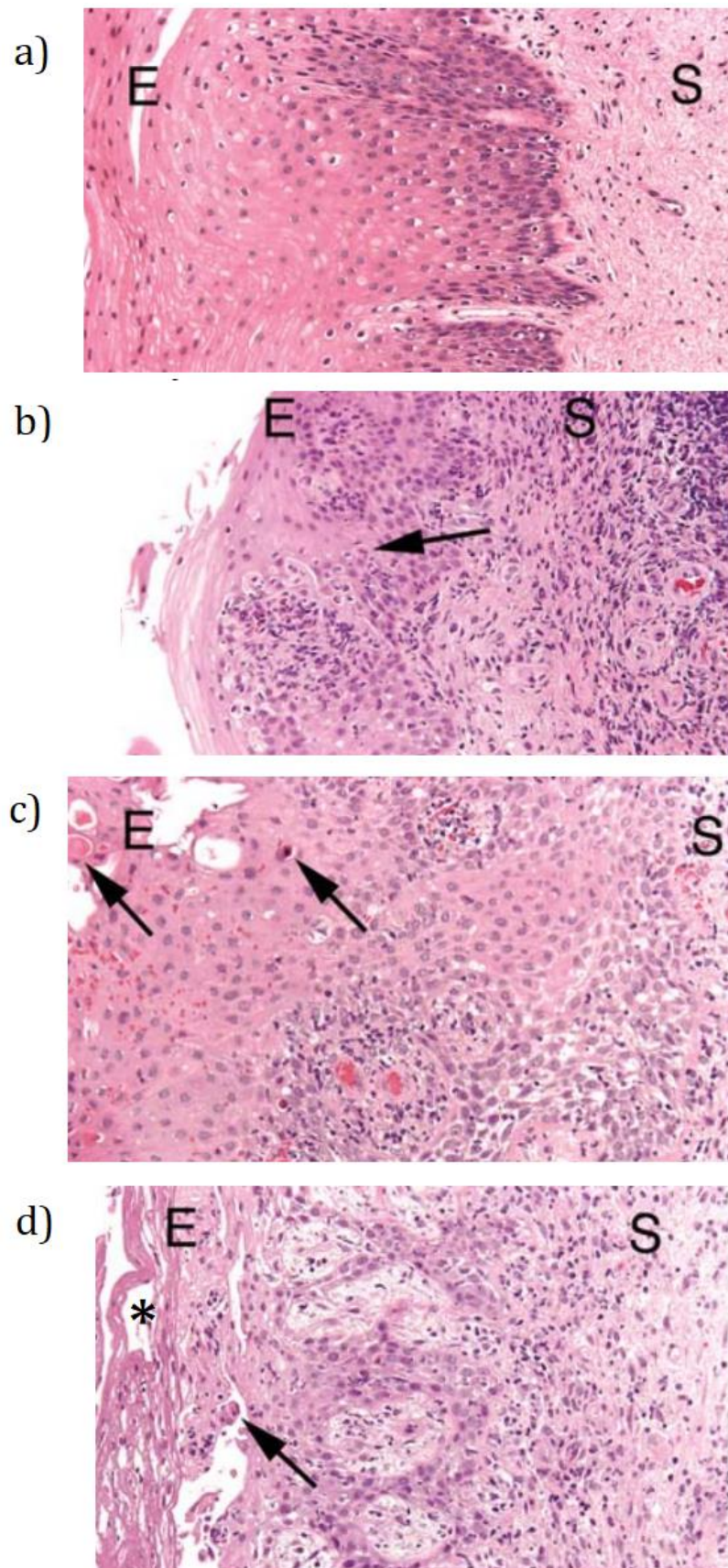


Figure 36 : Histologie de biopsies endocervicales de babouin après transplantation utérine montrant les différents grades de rejet de la greffe : a) grade 0, b) grade 1, c) grade 2, d) grade 3 ; E : épithélium ; S : stroma ; flèche : corps apoptotiques ; * : nécrose et érosion de l'épithélium (Johannesson et al, 2013)

b) Etablissement d'un protocole de traitement immunosuppresseur

Les premières tentatives d'allotransplantation ont été réalisées sur le modèle de la souris. Elles ont prouvé la nécessité d'un traitement immunosuppresseur pour la TU. En l'absence de traitement, les premiers signes d'inflammation étaient visibles deux jours après la greffe, l'inflammation était maximale dix à quinze jours post-opératoire et le greffon entièrement nécrosé vingt-huit jours après (El-Akouri et al., 2006).

Le modèle de la souris a dans un second temps été utilisé pour l'étude d'une monothérapie à base de cyclosporine A. Il a été prouvé que la cyclosporine retarde mais n'empêche pas le rejet du greffon à moyen et long terme (Wranning et al., 2007). De plus, de fortes doses de cyclosporine diminuent le taux d'implantation embryonnaire et augmentent le taux de mortalité fœtale chez la souris (Wranning et al., 2011). Chez la brebis, l'utilisation de cyclosporine A a permis une naissance d'agneau en bonne santé (Ramirez et al., 2011).

La fujimycine a ensuite été testée chez le rat. Bien que plusieurs gestations aient été menées à terme, le taux d'échec non négligeable (2 naissances sur 19 femelles transplantées) imposait la poursuite des recherches (Díaz-García et al., 2010). Un protocole de trithérapie (fujimycine, cyclosporine, méthylprednisolone) a permis une survie de 50 % des greffons sur le long terme chez des cochons miniatures (Avison et al., 2009). Cependant l'éloignement phylogénétique de ces modèles avec l'espèce humaine ne permet pas d'extrapoler les résultats obtenus.

Le premier essai de traitement immunosuppresseur lors d'allogreffe utérine sur des primates non humains (babouins) a été publié en 2013. Il a permis de définir un protocole combinant trois immunosuppresseurs (fujimycine, mycopéanolate, corticostéroïdes) en montrant l'insuffisance de la fujimycine seule (Johannesson et al., 2013). Néanmoins la réponse immunitaire chez l'Homme diffère également de celle chez les primates non humains. En effet, des études sur la transplantation d'organes autres que l'utérus ont montré l'efficacité de certains protocoles chez l'Homme alors qu'ils n'étaient que partiellement efficaces chez le singe (Brännström et al., 2010).

D. Gestations sur utérus greffé

La mise en place d'une technique chirurgicale assurant la viabilité du greffon utérin n'est qu'une première étape dans le cadre de la recherche sur la TU. L'utérus greffé doit non seulement être viable, mais aussi être fonctionnel et capable de recevoir un embryon puis de l'héberger jusqu'au terme de la gestation. Cela implique une reprise de la cyclicité, avec un développement de l'endomètre pour accueillir l'embryon, ainsi qu'une vascularisation suffisante pour permettre la placentation et les échanges avec le fœtus.

a) Gestation après autotransplantation ou transplantation entre animaux syngéniques

L'utérus greffé est non seulement exposé au phénomène d'ischémie/reperfusion, mais doit également s'adapter à une nouvelle vascularisation non physiologique, une interruption du drainage lymphatique et une dénervation. Les essais de gestation après autotransplantation utérine ou transplantation entre animaux syngéniques ont permis de déterminer l'impact de la procédure chirurgicale sur la fertilité de l'utérus greffé, tout en s'affranchissant des facteurs liés à la réaction immunitaire de la receveuse et au traitement immunosuppresseur.

i. Cyclicité et fertilité des animaux greffés

En 1966, Eraslan et al. ont mis en évidence la reprise d'une cyclicité normale après autotransplantation utéro-ovarienne chez la chienne, suivie d'une gestation et de la naissance de chiots en bonne santé. Cependant dans cette étude, le greffon n'a pas été extériorisé de la cavité abdominale : il a été rincé *in situ* avec une solution saline héparinée après ligature et section des vaisseaux, puis revascularisé par anastomoses vasculaires. Le ligament large n'a pas été rompu et le vagin a été clampé mais pas sectionné (Eraslan et al., 1966).

La première gestation sur utérus extériorisé puis transplanté a été rapportée suite à un essai sur 12 souris syngéniques ayant été transplantées avec succès (El-Akouri et al., 2003). Une corne utérine seule a été greffée en position hétérotopique chez la receveuse

(utérus natif en place et vagin extériorisé par stomie cutanée). Des anastomoses termino-latérales de l'aorte et la veine cave caudale de la donneuse à l'aorte et la veine cave caudale de la receveuse ont été réalisées. Les critères utilisés pour confirmer la reprise de la cyclicité n'ont pas été rapportés (El-Akouri et al., 2003).

Des gestations ont aussi été rapportées suite à un essai sur 19 rats femelles syngéniques ayant subi une TU avec succès (Wranning et al., 2011). Une corne utérine a été greffée en position orthotopique. La corne native de la receveuse a préalablement été sectionnée dans sa partie supérieure puis retirée. La partie restante a ensuite été anastomosée avec la corne utérine de la donneuse, préservant ainsi la continuité ovaire-utérus. Cela autorise une fécondation *in vivo* après saillie et permet d'éviter toute la procédure de FIV. Des anastomoses termino-latérales des vaisseaux iliaques communs prélevés chez la donneuse aux vaisseaux iliaques communs de la receveuse ont été réalisées (Figure 37). Les femelles transplantées ont ensuite été mise en contact avec des mâles pubères un à deux mois après la greffe. Un groupe témoin, constitué de 19 rats femelles non transplantées du même âge et ayant subi une hystérectomie d'une corne utérine, a été placé dans les mêmes conditions. L'acceptation de l'accouplement par les femelles transplantées a témoigné de la reprise de l'activité sexuelle. Aucune différence significative de l'activité sexuelle n'a été observée entre les femelles transplantées ou non (respectivement 17/19 et 16/19 saillies dont 8 au cours du premier cycle de reproduction pour les deux groupes) (Wranning et al., 2011).

Le premier essai de gestation après autotransplantation utérine sur un modèle animal de grande taille a été rapporté en 2010 sur 5 brebis transplantées (Wranning et al., 2010). Outre la taille de l'animal, l'avantage de la brebis par rapport aux rongeurs est que la gestation est monofoetale comme chez la femme. Une seule corne utérine ainsi que l'oviducte et l'ovaire ipsilatéraux ont été transplantés. L'intérêt d'inclure l'ovaire dans le prélèvement est de permettre une fécondation *in vivo* sans altérer le tissu utérin comme chez le rat. Les artères utérines et veines utéro-ovariennes ont été prélevées puis anastomosées par anastomoses termino-latérales aux artères et veines iliaques externes. La progestéronémie a été mesurée après la chirurgie. Une augmentation spontanée du taux de progestérone sanguin ou en réponse à l'injection d'eCG (equine Chorionic Gonadotropin) indique la formation de corps jaune et donc la reprise de l'activité ovarienne (Figure 38). Deux à huit semaines après la greffe, les brebis transplantées ayant

montré une reprise de cyclicité ont été mise en contact avec des béliers entiers. Un groupe témoin de 5 brebis non transplantées a été placé dans les mêmes conditions. Comme chez le rat, aucune différence significative concernant l'activité sexuelle n'a été observée entre les femelles transplantées ou non (respectivement 4/5 et 5/5 saillies). A l'autopsie, l'utérus de la brebis transplantée ne s'étant pas accouplée a présenté une morphologie normale, mais de nombreuses adhérences ont été constatées au niveau des ovaires (Wranning et al., 2010).

Une seule tentative de gestation après autotransplantation de l'utérus a été rapportée sur le modèle de primates non humains, suite à un essai sur deux macaques (Mihara et al., 2012). Deux techniques différentes pour le retour veineux lors de la revascularisation du greffon ont été utilisées pour le cas n°1 et le cas n°2. Seul le cas n°2 a présenté une reprise des menstruations après la greffe. La revascularisation du greffon a été réalisée par anastomoses termino-latérales des artères utérines aux artères iliaques internes et d'une veine utérine et une veine ovarienne aux veines iliaques internes. La reprise des menstruations un mois après la chirurgie a été confirmée par l'observation de frottis vaginaux révélant une imprégnation œstrogénique. Trois mois après la greffe, la femelle a été mise en contact avec un mâle entier (Mihara et al., 2012).

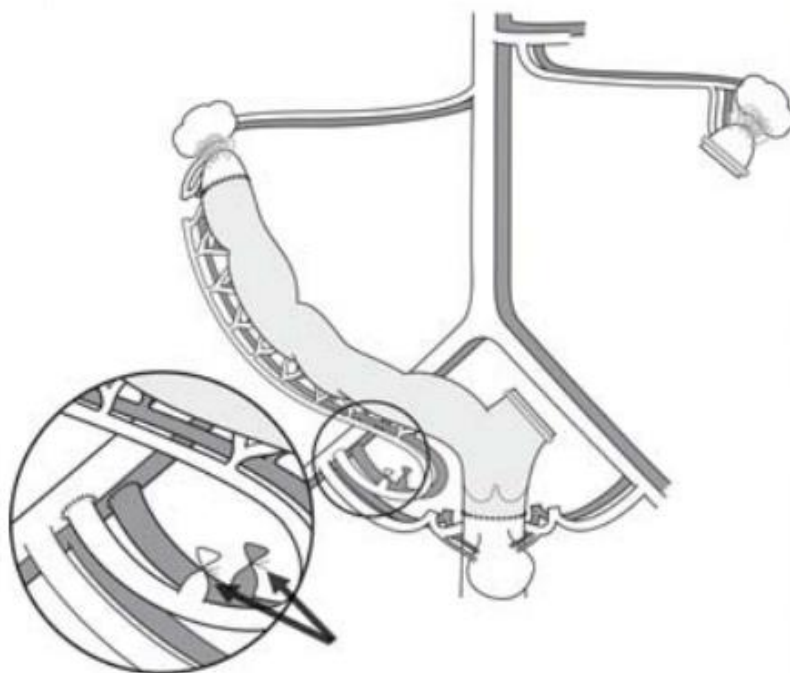


Figure 37 : Schéma de la procédure de TU chez des rats syngéniques ; l'utérus greffé est représenté en gris ; le site d'anastomose des vaisseaux iliaques communs du greffon à ceux de la receveuse est agrandi ; les flèches indiquent les ligatures des branches caudales aux vaisseaux utérins (Wranning et al., 2011)

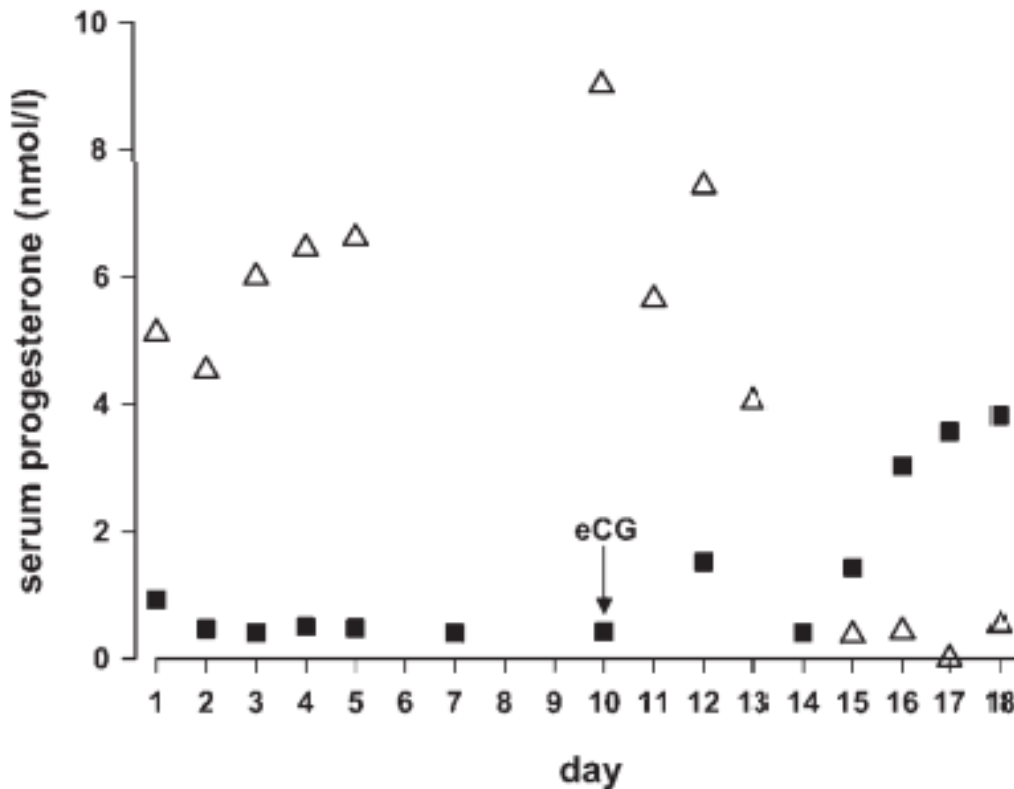


Figure 38 : Progestéronémie chez deux brebis mesurée 8 semaines après autotransplantation utérine ; la première a présenté une sécrétion spontanée (triangles), la deuxième une sécrétion stimulée par l'injection d'eCG (carrés) (Wranning et al., 2010)

ii. Implantation embryonnaire et déroulement de la gestation sur utérus greffé

Chez la souris, les embryons ont été prélevés chez des souris syngéniques non transplantées, puis transférés dans l'utérus natif et l'utérus greffé d'une même souris par voie transmyométriale lors de laparotomie, une à trois semaines après la greffe. Un transfert d'embryons a également été réalisé chez des souris non transplantées (groupe témoin). Concernant le taux de gestation, aucune différence significative n'a été observée entre utérus natif (9/12), utérus greffé (8/12) et groupe témoin (8/13). Le taux d'avortement a été supérieur sur utérus greffé par rapport à l'utérus natif en place (respectivement 2/8 et 1/9) mais inférieur à celui du groupe témoin (4/8) (El-Akouri et al., 2003).

Chez le rat, aucune différence significative n'a été observée concernant le taux de gestation (11/17 sur utérus greffé et 12/16 pour le groupe témoin). Seules les gestations suite à une saillie au cours du premier cycle de reproduction ont été menées à terme (8

pour les sujets transplantés et 8 pour le groupe témoin). Les femelles ayant été saillies après le premier cycle de reproduction ont été euthanasiées à la fin de l'étude. Leur utérus et le nombre de fœtus en cours de développement ont été étudiés. Aucun signe de rejet n'a été constaté à l'histologie, 3 fœtus en cours de développement ont été rapportés pour le groupe transplanté et 4 pour le groupe témoin. Six avortements ont été rapportés chez les femelles transplantées et 4 pour le groupe témoin (Figure 39) (Wranning et al., 2011).

Chez la brebis, aucune différence significative concernant le taux de gestation n'a été observée entre les femelles transplantées ou non (respectivement 3/4 et 5/5) (Figure 40). L'analyse macroscopique et histologique de l'utérus et des ovaires de la brebis transplantée saillie mais non gestante n'a présentée aucune anomalie. Cependant, l'injection de bleu de méthylène dans la cavité utérine a mis en évidence une occlusion des oviductes (Wranning et al., 2010).

Chez le macaque, un diagnostic de gestation positif par échographie a été réalisé 5 semaines après la saillie (Mihara et al., 2012).

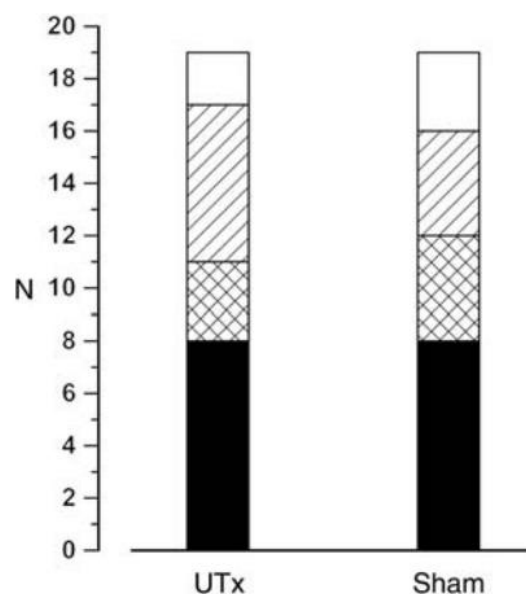


Figure 39 : Performances de reproduction de rats femelles syngéniques ayant subi une transplantation orthotopique d'une corne utérine (UTx) ou non transplantées et ayant subi une hystérectomie d'une corne utérine (Sham) ; barres pleines : femelles gestantes saillies au cours du premier cycle de reproduction après la greffe, barres quadrillées : femelles gestantes saillies à partir du deuxième cycle de reproduction, barres hachurées : femelles saillies non gestantes, barres vides : femelles non saillies

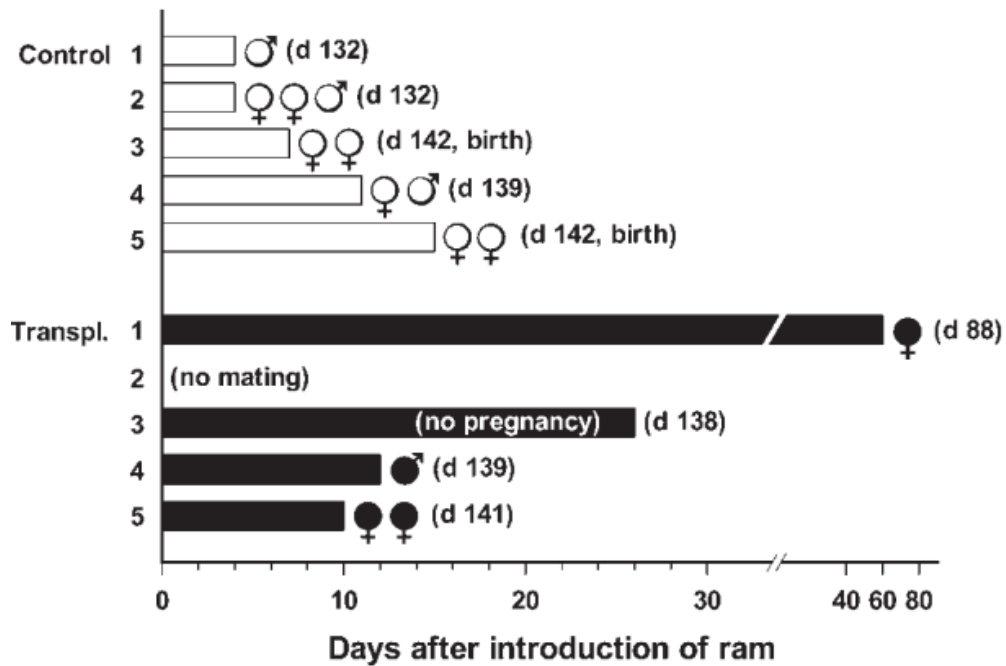


Figure 40 : Diagramme résumant le nombre de jours entre la mise en contact avec un bélier entier et la saillie chez 5 brebis non transplantées (barres vides) et 5 brebis ayant subi une autotransplantation d'une corne utérine (barres pleines), la durée de la gestation en jours est indiquée entre parenthèses, la mise bas a été réalisée par césarienne ou par voie vaginale (birth), les symboles de genre représentent les agneaux nés de chaque brebis (Wranning et al., 2010)

iii. Déroulement de la mise bas

Chez les souris transgéniques, la mise bas a été réalisée par césarienne programmée pour les utérus natifs et incision du greffon après hystérectomie de ce dernier en raison de sa position hétérotopique. Une mise bas spontanée, par voie vaginale pour l'utérus natif et par la stomie cutanée pour l'utérus greffé, a été rapportée chez une souris transplantée avant la réalisation de la césarienne (El-Akouri et al., 2003).

Une seule mise bas par voie vaginale s'est déroulée sans incident sur les 8 gestations de rats femelles syngéniques transplantées, tandis que toutes celles du groupe témoin se sont déroulées normalement. Deux femelles transplantées ont commis des infanticides avant le décompte des petits, les autres ont présenté une dystocie et ont dû être euthanasiées. Cela suggère la nécessité d'une césarienne en cas de TU, qui permettrait également de protéger l'anastomose vaginale (Wranning et al., 2011).

Chez la brebis, la mise bas a été réalisée par césarienne programmée entre le 88^{ème} et le 139^{ème} jour de gestation. Deux brebis non transplantées ont mis bas spontanément à 142 jours de gestation. Une brebis transplantée a présenté une torsion utérine suite à l'initiation spontanée du travail à 140 jours de gestation conduisant à la mort des 2 fœtus femelles (Figure 40). L'analyse de ces derniers n'a montré aucun signe de macération. Cela montre l'importance de la fixation de l'utérus au sein de la filière pelvienne (Wranning et al., 2010).

Pour la seule gestation rapportée chez le macaque, une césarienne a dû être réalisée en urgence à cause d'un décollement placentaire en fin de gestation, probablement lié à une vascularisation insuffisante du greffon pour maintenir le placenta (Mihara et al., 2012).

iv. Caractéristiques des individus nés d'utérus greffé

Chez les souris syngéniques, 32 individus normaux sont nés des 8 gestations sur utérus greffé menées à terme, avec une médiane de 4 souriceaux par portée. Aucune différence significative n'a été constatée avec le groupe témoin non transplanté (34 naissances pour 8 portées, médiane de 3 petits par portée) et les portées issues de gestation sur utérus natif de souris transplantées (26 naissances pour 9 portées, médiane de 4 petits par portée) (Figure 41). Deux des souriceaux issus d'utérus greffé sont nés par la stomie cutanée suite à une initiation spontanée du travail, avant la réalisation de la césarienne programmée. Les poids des placentas, ainsi que la taille et le poids des souriceaux obtenus (génération F1), ont été similaires pour les utérus natifs, les utérus greffés et les utérus de souris non transplantées (Figure 42A, B, C). Le développement de la génération F1 a été étudié jusqu'à l'âge adulte : les différents groupes ont présenté des courbes de croissance comparables (Figure 42D). A huit semaines d'âge, la fertilité de la génération F1 a été testée par mise en contact avec des adultes de sexes opposés : plusieurs naissances d'individus en bonne santé ont été rapportées (génération F2). Le poids des individus F2 a été comparé avec celui d'individus de parents non transplantés et aucune différence significative n'a été observée (Figure 42E). La fertilité des individus nés de souris ayant un utérus greffé n'est donc pas altérée (El-Akouri et al., 2003).

Chez le rat, 2 individus mâles normaux sont nés de la seule gestation correctement menée à terme sur utérus greffé. Le nombre de petits morts d'infanticide par les mères à la naissance a été estimé à 4. Les nombres de fœtus présentant un développement normal chez les femelles ayant souffert de dystocie et celles saillies à partir du second cycle de reproduction n'ont pas été publiés. Au total 32 fœtus au développement normal, dont deux naissances d'individus en bonne santé, ont été rapportés chez les 11 femelles transplantées gestantes. La médiane du nombre de petits par gestation a été estimée à 3. Si l'on fait abstraction des complications lors de la mise bas et que l'on s'intéresse au nombre de gestations ayant permis un développement normal des fœtus, aucune différence significative n'a été constatée avec le groupe témoin non transplanté (45 fœtus au développement normal pour 12 gestations, médiane de 3.5 individus par portée). La croissance des 2 mâles nés d'utérus greffé a été similaire à celle des individus nés du groupe témoin (Figure 43) (Wranning et al., 2011).

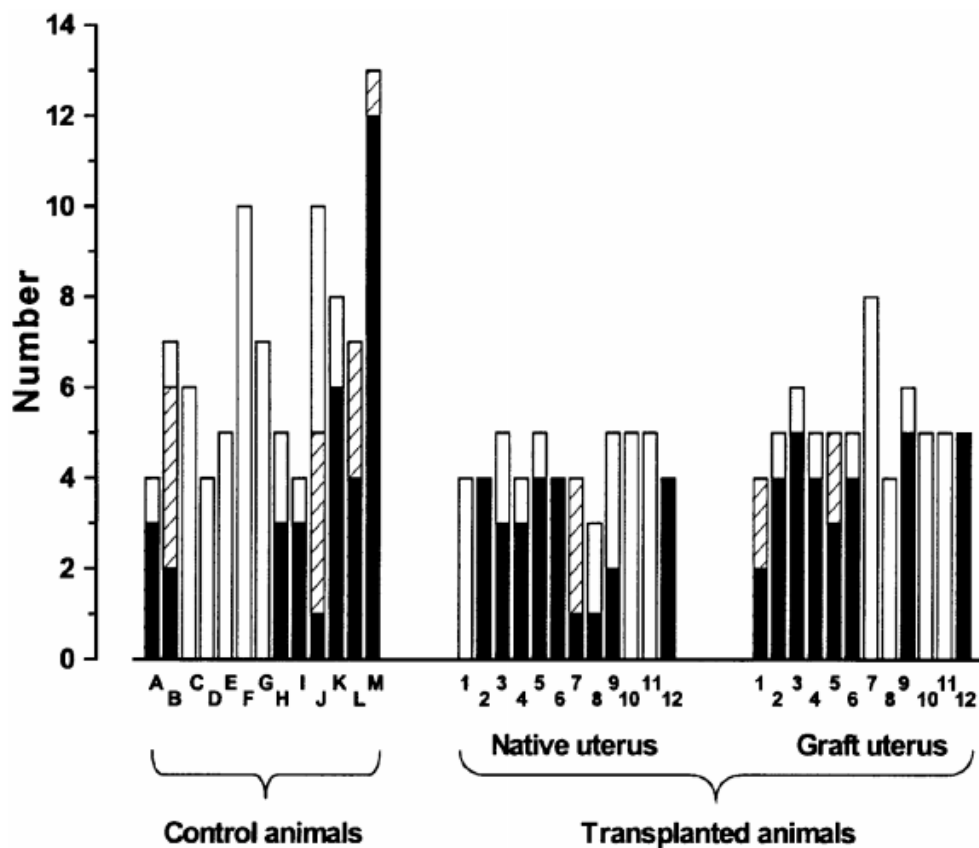


Figure 41 : Nombre d'embryons transférés et de gestations sur utérus de souris syngéniques non transplantées (A-M), sur utérus natif et greffé de souris syngéniques transplantées (1-12) ; hauteur de la barre : nombre d'embryons transférés, barres hachurées : morts fœtales, barres pleines : individus nés normaux (El-Akouri et al., 2003)

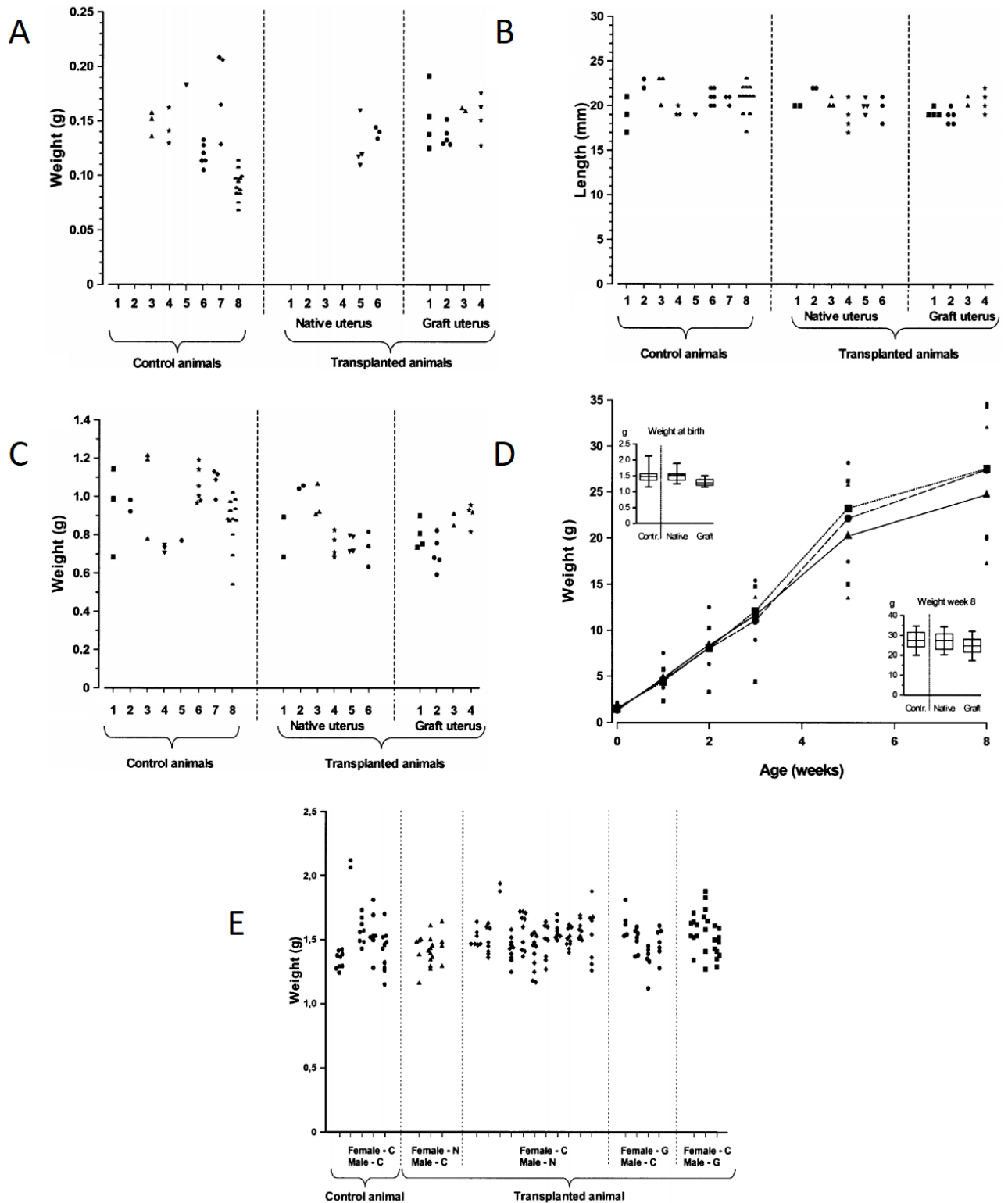


Figure 42 : (A) Poids des placentas ; (B) taille et (C) poids des souriceaux de génération F1, de 18 souris syngéniques (8 non transplantées et 10 transplantées avec utérus natif en place), les placentas des souris témoins 1 et 2 et ceux des souris transplantées 1 à 4 n'ont pas été collectés ; (D) courbe de croissance des souriceaux de génération F1 nés d'utérus greffé (triangles), d'utérus natif de souris transplantée (carrés) ou de sujets non transplantés (cercles) ; (E) poids des souriceaux de génération F2 (G : parent F1 né d'utérus greffé, N : parent F1 né d'utérus natif de souris transplantée, C : parent témoin né de souris non transplantée) (El-Akouri et al., 2003)

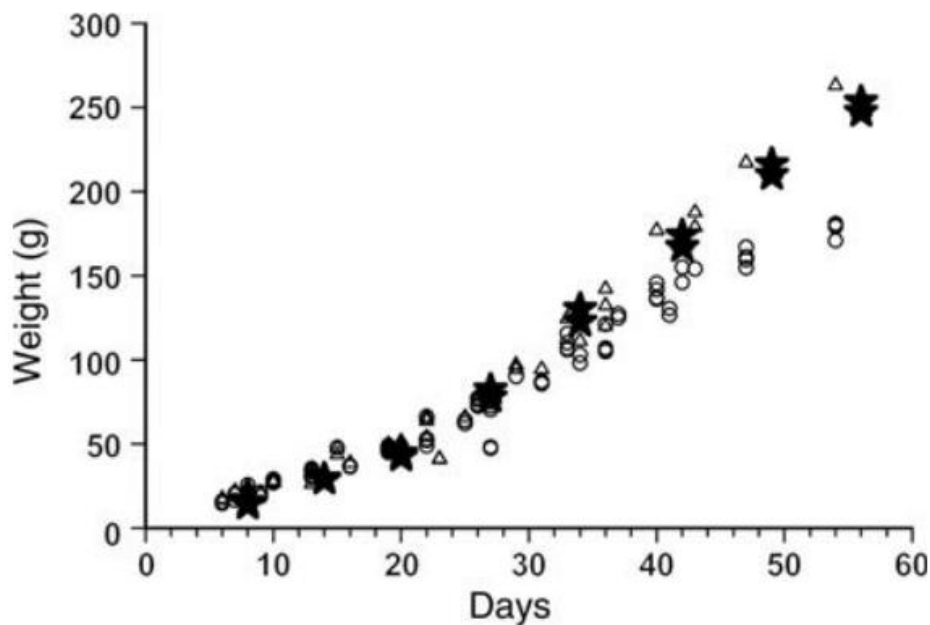


Figure 43 : Courbe de croissance de rats males (triangles) et femelles (cercles) nés de parents non transplantés et des deux males nés d'utérus transplanté (étoiles) (Wranning et al., 2011)

Chez la brebis, les 3 gestations sur utérus greffé ont conduit à la naissance de 2 agneaux en bonne santé (décès de jumelles à la naissance suite à une torsion utérine lors de la mise bas). Les 5 gestations du groupe témoin ont donné 10 agneaux en bonne santé dont 3 paires de jumeaux et un triplet (Figure 40). La taille du corps, le poids du cœur et le poids du placenta en fonction du poids du corps des agneaux au terme de la gestation ont été similaires pour le groupe transplanté et le groupe témoin (Figure 44).

L'individu né après gestation sur utérus greffé chez le macaque a présenté des signes de détresse fœtale et n'a pas été réanimé pour des raisons éthiques. Une autopsie été réalisée montrant un développement normal du fœtus (Mihara et al., 2012).

Le Tableau 7 compare les performances de reproduction entre sujets transplantés ou non, chez la souris, le rat, la brebis et le macaque (El-Akouri et al., 2003 ; Wranning et al., 2010, 2011 ; Mihara et al., 2012).

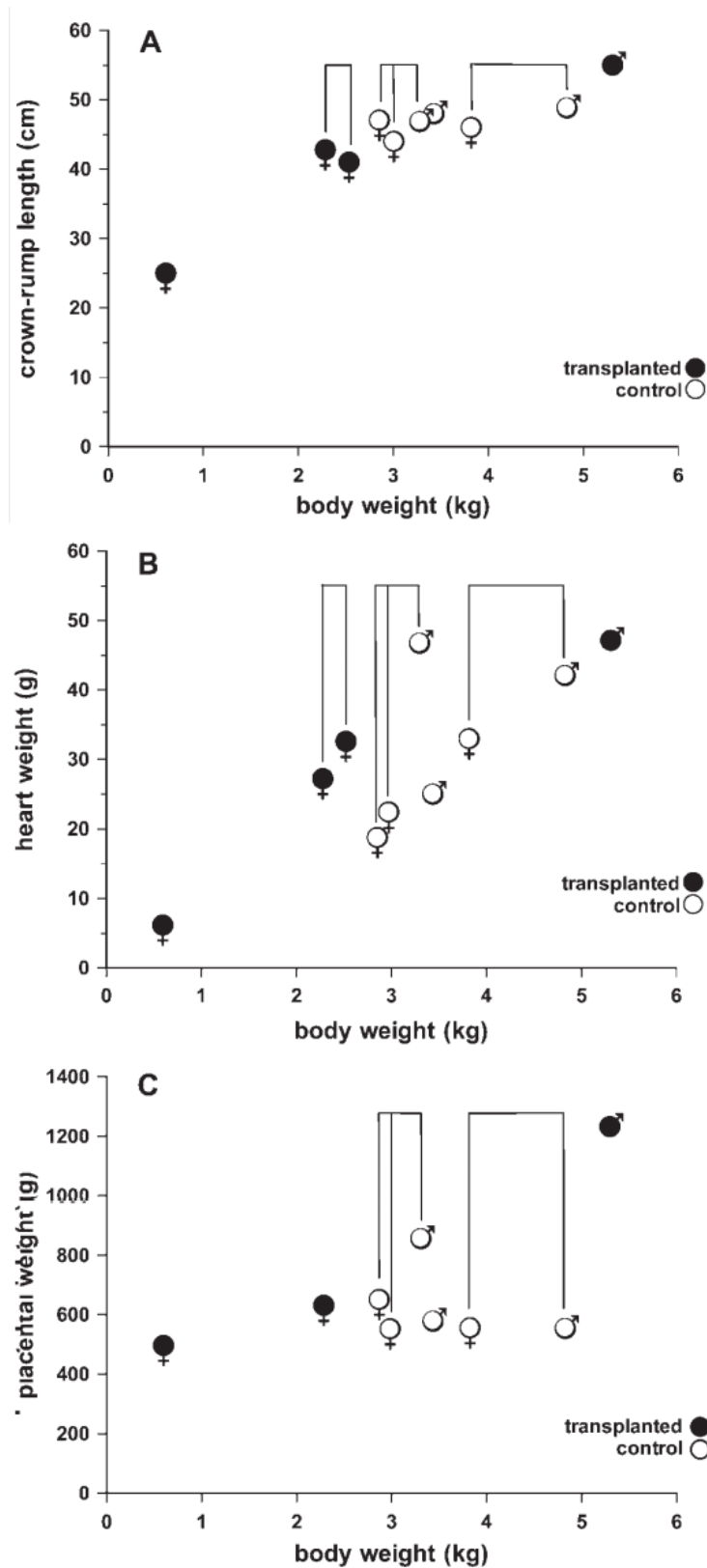


Figure 44 : (A) Taille du corps, (B) poids du cœur et (C) poids du placenta en fonction du poids du corps de 4 agneaux au terme de la gestation de brebis ayant subi une autotransplantation d'une corne utérine (symboles de genre pleins) et 6 agneaux au terme de la gestation de brebis non transplantées (symboles de genre vides), les agneaux d'une même fratrie sont reliés par des traits (Wranning et al., 2010)

Tableau 7 : Comparaison des performances de reproduction entre sujets non transplantés et sujets transplantés chez la souris, le rat, la brebis et le macaque ; (-) indique un évènement n'ayant pas eu lieu, Gest. : gestations, Avort. : avortements, Naissances : individus nés en bonne santé, Dév. : développement des individus nés, voie vag. : voie vaginale, stomie cut. : stomie cutanée, (dont fœtus) indiquent que les fœtus des gestations n'étant pas encore à terme à la fin de l'étude et présentant un développement normal ont été comptabilisés, N : normal (El-Akouri et al., 2003 ; Wranning et al., 2010, 2011 ; Mihara et al., 2012)

		Nb de sujets	Saillies	Gest.	Avort.	Mise bas	Naissances	Dév.
Souris syngéniques	Non transplantées	13	(-)	8	4	8 césariennes	34	N
	Transplantées (utérus natif)	12	(-)	9	1	8 césariennes 1 voie vag.	26	N
	Transplantées (utérus greffé)	12	(-)	8	2	7 césariennes 1 stomie cut.	32	N
Rats femelles syngéniques	Non transplantées	19	16	12 (8 à terme)	4	8 voies vag.	45 (dont fœtus)	N
	Transplantées	19	17	11 (8 à terme)	6	3 voies vag. (2 infanticides) 5 dystocies	2	N
Brebis	Non transplantées	5	5	5	0	3 césariennes 2 voies vag.	10	N
	Autotransplantées	5	4	3	1	3 césariennes	2	N
Macaque	Autotransplantée	1	1	1	1	césarienne	0	(-)

b) Gestations après allotransplantation

i. *Traitement immunosuppresseur et gestation*

L'objectif final de la TU étant la naissance d'un individu en bonne santé, le traitement immunosuppresseur doit être compatible avec la réalisation d'une gestation. Les différents traitements immunosuppresseurs sont classés en trois catégories selon le risque associé à la gestation (fausses couches précoce et tardive, tératogénicité, pré-éclampsie, accouchement prématuré) (Tableau 8) (Brännström et al., 2010). Néanmoins, ces catégories ne peuvent pas être appliquées directement à l'espèce humaine car elles sont basées sur des données animales. Ainsi, l'azathioprine augmenterait le taux de malformations fœtales chez la souris (Githens et al., 1965) mais pas chez la femme (Armenti et al., 2004). De plus, le mycophénolate est classé dans la catégorie B (risque non prouvé) alors qu'il présente un risque teratogène important chez l'Homme (Dufour et al., 2020).

Tableau 8 : Catégories de traitements immunosuppresseurs en fonction du risque pour la gestation chez l'animal, établies par la Food and Drug Administration (FDA) (Brännström et al., 2010)

Catégorie	Risque pour la grossesse	Molécule
B	Risque non prouvé	Corticostéroïdes
C	Risque potentiel	Cyclosporine A Mycophénolate Mofétil Fujimycine Rapamycine
D	Risque démontré chez l'animal	Azathioprine

ii. Cyclicité et fertilité après allotransplantation

La première gestation après transplantation utérine a été rapportée chez le rat en 2010 (Díaz-García et al., 2010). Trois groupes de femelles ont été mis à la reproduction. Le groupe 1 (8 sujets) a subi une allotransplantation d'une corne utérine avec un traitement immunosuppresseur à base de fujimycine, le groupe 2 (5 sujets) une hystérectomie partielle d'une corne utérine et le même traitement immunosuppresseur et le groupe 3 (6 sujets) a subi une hystérectomie partielle d'une corne utérine sans traitement immunosuppresseur. Cinq à six semaines après la chirurgie, les femelles ont été présentées à des mâles entiers. L'acceptation de l'accouplement, par les femelles ayant été transplantées avec succès, a témoigné de la reprise de la cyclicité. Le nombre d'accouplements dans chaque groupe n'a pas été publié (Díaz-García et al., 2010). La même équipe a renouvelé son expérience en 2014, avec 10 sujets dans chaque groupe (Díaz-García et al., 2014). Deux groupes supplémentaires, n'ayant subi aucune intervention chirurgicale préalable, ont été introduits (groupes 4 et 5). Les femelles du groupe 5 ont reçu le même traitement à base de fujimycine que les groupes 1 et 2. Aucune différence significative concernant l'activité sexuelle n'a été observée entre les femelles des trois premiers groupes (respectivement 9/10, 10/10 et 8/10 saillies). Le taux de saillie des femelles des groupes 4 et 5 a été de 100%, ce qui montre que la procédure chirurgicale perturbe l'activité sexuelle des sujets (stress lié à l'intervention, douleur post opératoire) (Díaz-García et al., 2014).

Une seule gestation après allotransplantation utérine a été rapportée sur un modèle animal de grande taille : la brebis (Ramirez et al., 2011). Une allotransplantation utérine a été réalisée chez 12 sujets. Chaque brebis a été utilisée comme donneuse et

receveuse autorisant la réalisation d'anastomoses termino-terminales des vaisseaux utérins. L'utérus, le tiers supérieur du vagin et les pédicules vasculaires ont été prélevés sans les ovaires. La cyclosporine a été utilisée comme traitement immunosuppresseur. Quatre décès et un prolapsus utérin ont été rapportés. Quatre mois après la chirurgie, lors de laparotomie exploratrice, une brebis a présenté un rejet du greffon et une pyomètre. Seulement 5 brebis ont donc été candidates pour réaliser des essais de gestation. La reprise de la cyclicité a été prouvée par l'observation de signes cliniques d'œstrus et le développement de corps jaunes mis en évidence par échographie des ovaires et dosage de la progestéronémie (Ramirez et al., 2011).

iii. Implantation embryonnaire et déroulement de la gestation après allotransplantation

Chez le rat la gestation a été confirmée par palpation abdominale. Lors de la première étude, les femelles ayant reçu un traitement immunosuppresseur ont montré un taux de gestation inférieur (62.5% pour celles ayant été transplantées et 60% pour les non transplantées) à celui des femelles sans traitement (83%). Cependant, ces pourcentages sont difficilement interprétables en raison du faible effectif et du nombre différent de sujets pour chaque groupe. Le nombre d'avortements a été supérieur pour les sujets transplantés (4 contre 1 pour les sujets non transplantés, avec ou sans traitement immunosuppresseur). Pour les trois groupes, aucun signe macroscopique de thrombose vasculaire ou de rejet n'a été observé à l'autopsie. De même, l'analyse histologique des utérus n'a montré aucun signe d'inflammation ou de nécrose tissulaire (Díaz-García et al., 2010). Lors de la deuxième étude, le taux de gestation des femelles transplantées (groupe 1) a été inférieur à celui des autres groupes (50% contre 70 à 80%). Aucune différence significative entre les cinq groupes n'a été observée concernant la mortalité fœtale. L'analyse histologique des utérus des femelles non gestantes ayant été saillies a mis en évidence différentes phases du cycle oestral confirmant une reprise de la cyclicité malgré un échec de gestation. Aucune différence n'a été montrée entre les différents groupes, à l'exception d'un sujet du groupe 2 dont l'utérus était fibrosé. L'analyse histologique des utérus des femelles gestantes en post-partum a révélé une vascularisation nettement moins développée pour le groupe n°1, à la fois au niveau des sites d'implantation

embryonnaire (placentomes) et en dehors (Figure 45). L'expression des récepteurs A et B de l'endothéline par les cellules du tissu utérin a été étudiée par immunohistochimie pour les groupes 1 à 3 et aucune différence n'a été constatée. Ce neuropeptide, sécrété par l'endothélium vasculaire, a un effet vasoconstricteur sur les cellules musculaires lisses. Plusieurs études ont démontré le lien entre une altération de l'expression de l'endothéline et de ses récepteurs et l'existence de complications obstétricales (pré-éclampsie, retard de croissance *in utero*) (Nisell et al., 1991 ; Neerhof et al., 2012). La transplantation utérine et le traitement immunosuppresseur à base de fujimycine n'affectent donc pas la sécrétion d'endothéline dans la circulation utéro-placentaire (Díaz-García et al., 2014).

Les chaleurs des 5 brebis transplantées avec succès ont été synchronisées avec celles de brebis non transplantées durant 21 jours. Au 13^{ème} jour, une injection sous cutanée d'eCG a permis l'ovulation des brebis non transplantées et une insémination artificielle de ces dernières a été réalisée. Six jours plus tard, des embryons ont été prélevés et un embryon a été transféré dans chaque utérus greffé. Deux brebis ont reçu un embryon congelé. L'implantation embryonnaire a échoué pour l'une d'elle et une gestation extra-utérine a été rapportée pour la seconde. Les 3 autres brebis ont reçu un embryon frais. Deux gestations ont été diagnostiquées par échographie abdominale 40 jours après le transfert d'embryon et une seule a été menée à terme (un avortement). La croissance du fœtus et le développement des placentomes ont été comparés avec ceux d'un groupe témoin de brebis gestantes non transplantées par échographies abdominales. De même, l'histologie de l'utérus greffé après gestation a été comparée avec celle des utérus des brebis témoins. Aucune différence n'a été observée par rapport au groupe témoin (Ramirez et al., 2011).

iv. Déroulement de la mise bas

Chez le rat, une césarienne a été réalisée 17 jours après saillie et confirmation de la gestation (Díaz-García et al., 2010 ; Díaz-García et al., 2014).

Chez la brebis, une césarienne a été réalisée au 138^{ème} jour de gestation, soit une dizaine de jours avant le terme, afin de limiter le risque de rupture utérine (Ramirez et al., 2011).

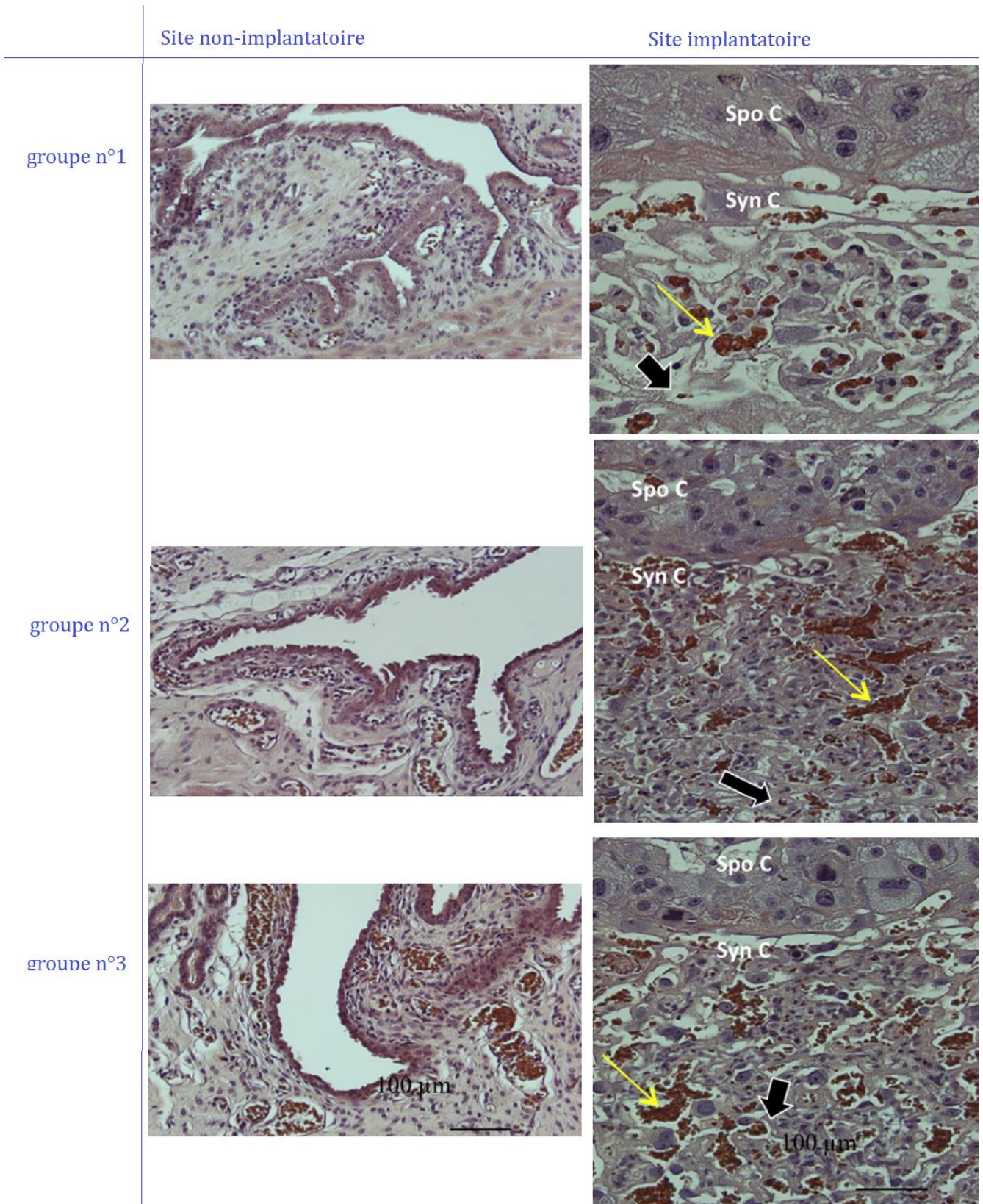


Figure 45 : Coupes histologiques d'utérus post-partum de rats femelles ayant subi une allotransplantation d'une corne utérine avec un traitement immunosuppresseur à base de fujimycine (groupe n°1), une hystérectomie partielle d'une corne utérine et le même traitement immunosuppresseur (groupe n°2) et ayant subi une hystérectomie partielle d'une corne utérine sans traitement immunosuppresseur (groupe n°3) (coloration hématoxyline éosine), les flèches jaunes indiquent les capillaires maternels et les flèches noires ceux du fœtus (Díaz-García et al., 2014)

v. Caractéristiques des individus nés après allotransplantation utérine

Lors du premier essai chez le rat, la médiane du nombre de ratons par portée chez les femelles ayant reçu un traitement immunosuppresseur, groupe 1 et 2, a été inférieure à celui des femelles du groupe 3 (respectivement 1 raton et 3 ratons) (Díaz-García et al., 2010). Cependant, le résultat contraire a été obtenu dans la deuxième étude (5 pour le groupe 1 ; 2,5 pour le groupe 2 ; 1 pour le groupe 3) (Díaz-García et al., 2014). La taille des portées a été globalement plus importante pour les groupes n'ayant pas subi d'intervention chirurgicale (groupes 4 et 5), avec tout de même de grandes variations en fonction des sujets (de 0 à 14 ratons). Aucune différence significative entre les cinq groupes n'a été observée concernant la mortalité néonatale. Le développement des ratons nés après allotransplantation utérine n'a été étudié que lors de la deuxième étude en 2014. Le poids des ratons a été mesuré à la naissance puis toutes les semaines jusqu'à l'âge de 16 semaines. Les mâles du groupe 1 ont présenté un poids supérieur notamment après 10 semaines d'âge, tandis qu'aucune différence n'a été observée pour les femelles (Figure 46) (Díaz-García et al., 2014).

Chez la brebis, un agneau a donc été mis au monde prématurément par césarienne. Sa prise en charge a nécessité une ventilation assistée, une supplémentation en oxygène et un réchauffement comme tout nouveau-né prématurément. L'analyse de ses paramètres vitaux (pression artérielle, fréquence cardiaque, gaz sanguins, compliance pulmonaire) n'a montré aucune différence avec ceux publiés lors d'autres études sur des agneaux prématurés (Ramirez et al., 2011).

Le Tableau 9 résume les performances de reproduction après allotransplantation utérine chez le rat et la brebis (Díaz-García et al., 2010 ; Ramirez et al., 2011 ; Díaz-García et al., 2014).

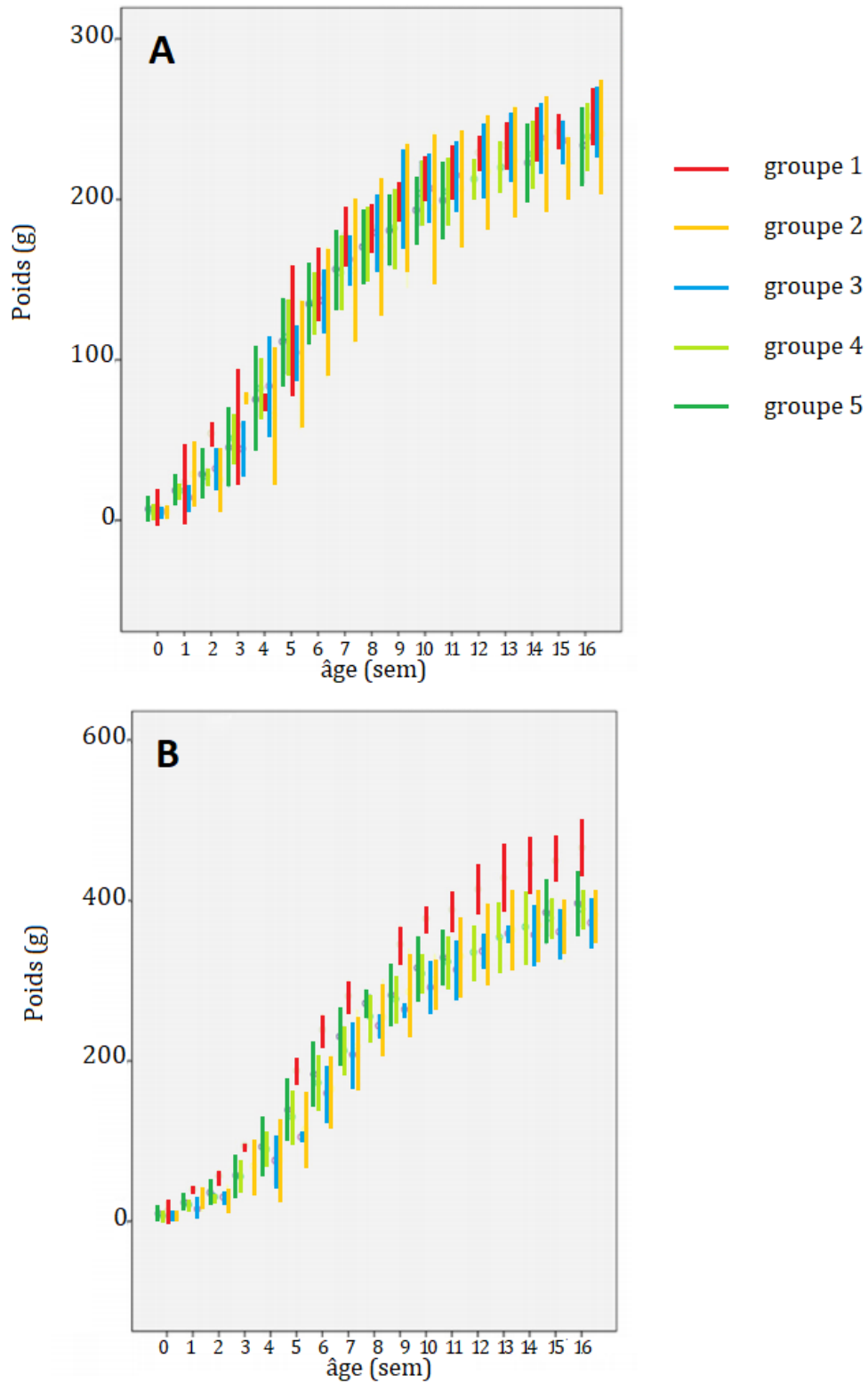


Figure 46: Courbes de croissance des ratons femelles (A) et mâles (B) nés de mères ayant subi une allotransplantation d'une corne utérine avec traitement immunosuppresseur à base de fujimycine (groupe 1), une hystérectomie partielle d'une corne utérine et le même traitement immunosuppresseur (groupe 2), une hystérectomie partielle d'une corne utérine sans traitement immunosuppresseur (groupe 3), n'ayant subi aucune intervention chirurgicale et reçu aucun traitement immunosuppresseur (groupe 4), n'ayant subi aucune intervention chirurgicale et reçu le même traitement que les groupes 1 et 2 (groupe 5) (Díaz-García et al., 2014)

Tableau 9 : Performances de reproduction après allotransplantation utérine chez le rat et la brebis ; Gest. : gestations, Avort. : avortements, Naissances : individus nés en bonne santé, Dév. : développement des individus nés, NP : non publié, (-) indique un évènement n'ayant pas eu lieu, N : normal (Díaz-García et al., 2010 ; Ramirez et al., 2011 ; Díaz-García et al., 2014)

	Traitement immunosuppresseur	Nb de sujets	Saillies	Gest.	Avort.	Mise bas	Naissances	Dév.
Rats femelles (2010)	Fujimycine	8	NP	5	4	césariennes	NP	(-)
Rats femelles (2014)	Fujimycine	10	9	5	0	césariennes	NP	N
Brebis	Cyclosporine	5	(-)	2	1	césarienne	1	N

Ces recherches prouvent qu'une gestation sur utérus greffé est possible. Le faible nombre d'études et les effectifs restreints ne permettent pas encore de généraliser les résultats observés lors d'essai de gestation sur utérus greffé chez les modèles animaux. L'amélioration de la procédure chirurgicale est un des facteurs permettant d'optimiser les chances de réussite d'une gestation. Néanmoins, tous les individus nés d'utérus greffé étaient en bonne santé et ont présenté un développement normal.

Le modèle animal a donc permis de prouver la possibilité de transplanter l'utérus à partir de donneuse vivante ou en état de mort cérébrale. Il a été utilisé pour développer une technique chirurgicale applicable chez la femme grâce aux essais chez la brebis et les primates non humains. La répétition des études a permis d'apporter des améliorations chirurgicales afin de réduire la morbidité chez la donneuse vivante et d'augmenter le taux de succès de la greffe. Outre le training chirurgical, le modèle animal a également permis d'étudier la résistance de l'utérus au phénomène d'ischémie-reperfusion, les mécanismes de rejet et l'immunosuppression dans le cadre de la TU. Enfin, il a permis de montrer la possibilité de gestation sur utérus greffé et d'étudier l'impact du traitement immunosuppresseur sur les performances de reproduction des femelles transplantées. Il est certain que des études sur les modèles animaux sont encore nécessaires pour améliorer la technique de TU et étudier l'impact du traitement immunosuppresseur sur la mère et le fœtus.

PARTIE 3 : ÉTAT DES LIEUX CHEZ L'HOMME, PROBLÉMATIQUES ACTUELLES ET PERSPECTIVES D'AVENIR

Les données recueillies suite aux essais sur les modèles animaux ont permis de réaliser la TU chez l'espèce humaine. Les premières expériences animales ont débuté dans les années 1960. L'intérêt pour la TU a ensuite diminué à la fin du XX^{ème}, suite à l'avènement de la FIV, qui a permis de traiter les causes d'infertilité les plus fréquentes. Néanmoins, l'espoir d'un traitement de l'infertilité utérine renaît au début du XXI^{ème} siècle avec de nouvelles publications sur le modèle animal et la preuve qu'une gestation sur utérus greffé est envisageable (Figure 47). Bien qu'un training chirurgical et des recherches sur le modèle animal soient encore nécessaires, la procédure ne peut être entièrement identique à celle chez la femme. Le nombre d'articles publiés concernant la TU chez la femme croît de façon exponentielle depuis le début du XXI^{ème} siècle (Figure 48). Plusieurs greffes d'utérus ont été réalisées chez la femme à ce jour et ont permis de mettre au monde des enfants en bonne santé. Cependant, de nombreuses problématiques subsistent.

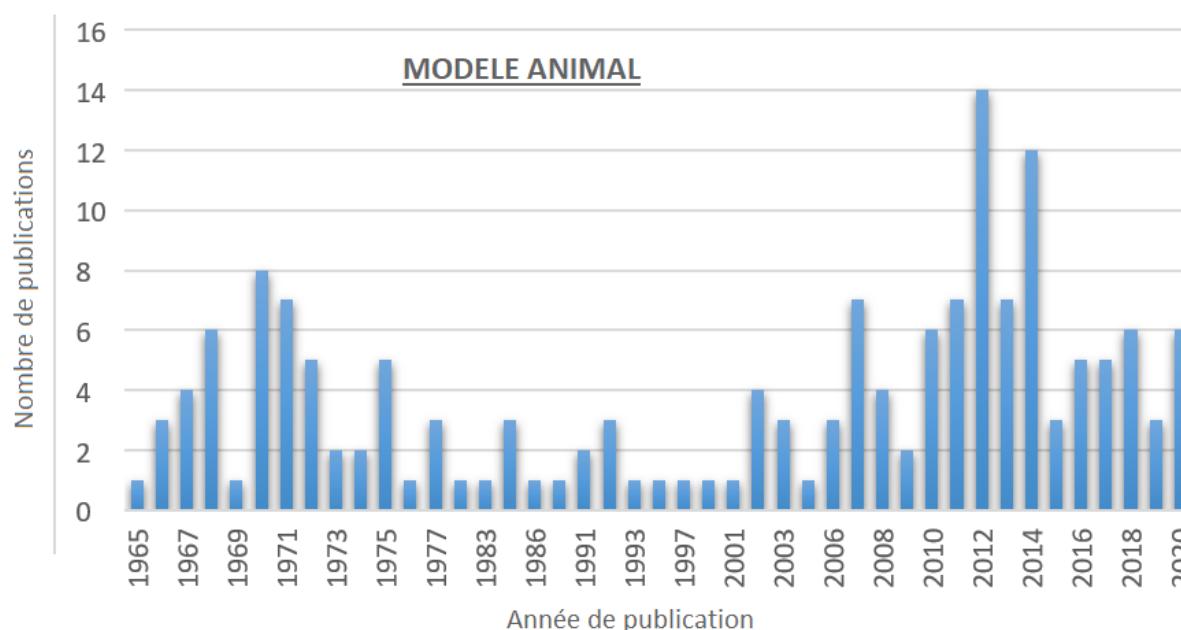


Figure 47 : Nombre de publications par année sur la transplantation utérine sur les modèles animaux d'après la recherche sur Pubmed : ("uterine transplantation" OR "uterus transplantation") AND (animal) NOT (human)

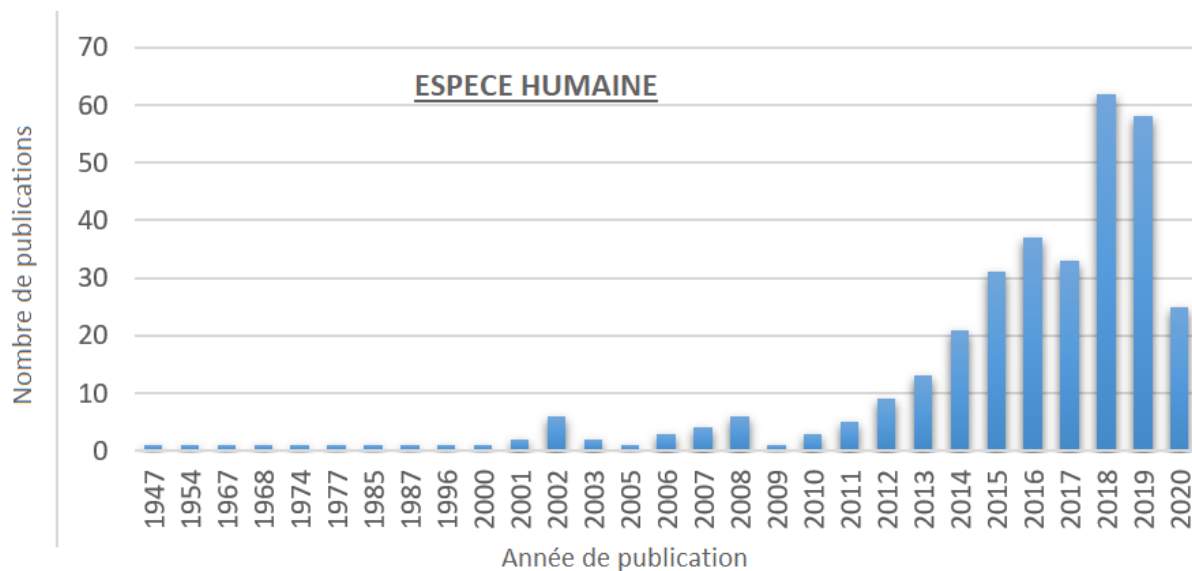


Figure 48 : Nombre de publications par année sur la transplantation utérine chez la femme d'après la recherche sur Pubmed : ("uterine transplantation" OR "uterus transplantation") AND (human) NOT (animal)

1. Etat des lieux des transplantations utérines réalisées à ce jour chez la femme

Cette partie résume la chronologie des TU réalisées chez la femme, ainsi que le profil des donneuses et receveuses et le nombre de naissances obtenues. Les procédures actuelles à partir de donneuse vivante ou en état de mort cérébrale sont également présentées.

A. Bilan des transplantations utérines réalisées chez la femme

La première transplantation utérine chez la femme a été réalisée en 2000 en Arabie Saoudite. La donneuse était une femme péri-ménopausée devant subir une chirurgie pour retrait de kyste ovarien et la receveuse une jeune femme de 26 ans ayant subi une hystérectomie d'urgence suite à un accouchement. L'uretère de la donneuse a été touché lors du prélèvement et le greffon a dû être retiré chez la receveuse 99 jours après la chirurgie pour cause de nécrose tissulaire suite à une torsion. Cette tentative n'a été précédée par aucune étude préalable ni aucun training chirurgical sur le modèle animal.

L'équipe saoudienne n'a pas obtenu l'autorisation de poursuivre ses recherches (Brännström et al., 2019).

La première naissance d'un enfant bien portant suite à une TU a été rapportée en 2014 par l'équipe suédoise du Professeur Brännström (Brännström et al., 2015). Elle confirme ainsi la possibilité de restaurer la fertilité utérine chez la femme grâce à la greffe d'utérus. Plusieurs équipes internationales travaillent actuellement sur le projet de TU, environ 70 greffes utérines ont été décrites et une vingtaine d'enfants sont nés (Figure 49) (Flyckt et al., 2020b). Pour la plupart des naissances rapportées, les mères ont été transplantées à partir de donneuses vivantes. Néanmoins, trois naissances ont été obtenues suite à une greffe à partir de donneuses décédées. La moyenne d'âge des donneuses est de 44 ans et la plupart sont multipares (93,2%). Les receveuses sont principalement des patientes présentant une agénésie utérine congénitale (syndrome de MRKH). Une patiente était atteinte du syndrome d'Asherman et une autre avait subi une hystérectomie pour cancer du col (Tableau 10) (Brännström et al., 2019 ; Jones et al., 2019).

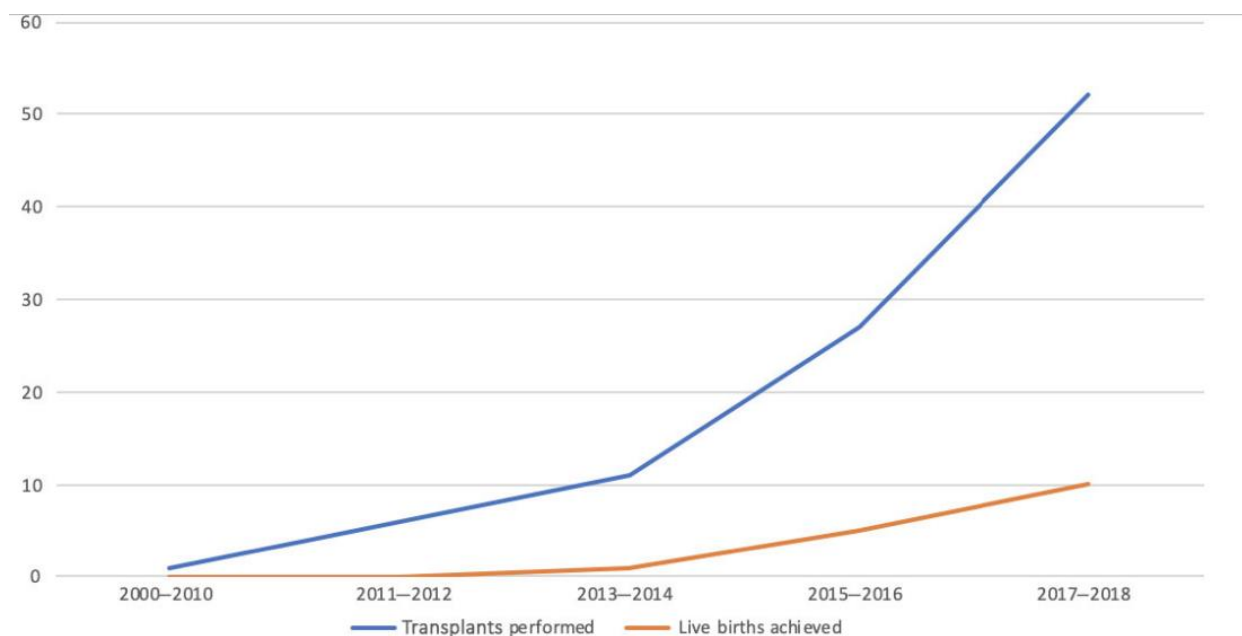


Figure 49 : Nombre de transplantations utérines réalisées chez la femme et de naissances d'enfants bien portants depuis 2000 (Jones et al., 2019)

Tableau 10 : Transplantations utérines chez la femme ; IU : infertilité utérine, DCD : décédée, HRT PP : hystérectomie post-partum, FCS : fausse couche spontanée, HRT K col : hystérectomie pour cancer du col de l'utérus, EBP : enfant bien portant, M : médiane, Inc. : inconnu, NR : non rapporté, * : données non publiées (actualisé depuis Carbonnel, 2019 ; Testa et al., 2018 ; Puntambekar et al., 2019 ; Chmel et al., 2019 ; Kisu et al., 2019 ; Flyckt et al., 2020a, 2020b ; Liu et al., 2020)

Publi.	Nb de sujets	Lieu	Receveuse		Donneuses			Issue greffe	Grossesses
			Age	Etiologie d'IU	Age	Vivante/DCD	Relation		
2000	1	Arabie saoudite	26	HRT PP	46	Vivante	Aucune	Echec	0
2011	1	Turquie	21	MRKH	22	DCD	Aucune	Succès	2 FCS
2013	9	Suède	M= 28	8 MRKH 1 HRT K col	M= 52	Vivantes	5 mères 1 sœur 1 b-mère 1 amie	7 succès 2 échecs	8 EBP 1 FCS
2015	1	Chine	22	MRKH	42	Vivante	Mère	Succès	1 EBP
2016	5	USA	30	MRKH	Inc.	DCD	Aucune	Echec	1 EBP
2016	2	Brésil	32	MRKH	45	DCD	Aucune	1 succès 1 échec	1 EBP
2016	13	USA	M=32	MRKH	M =42	Vivantes	Aucune	4 échecs 4 succès	2 EBP
2017	1	USA	35	MRKH	24	DCD	Aucune	1 succès	1 EBP
2017	3	Allemagne	M= 23	MRKH	M= 46	Vivantes	Mères	2 succès 1 échec	NR
2018	4	Inde	M= 28	3 MRKH 1 Asherman	M= 46	Vivantes	Mères	2 succès	1 EBP
2018	9	Rep. Tchèque	Inc.	MRKH	Inc.	5vivantes 4 DCD	Inc.	6 succès 3 échecs	2 EBP 1 FCS
2019	8	Suède	Inc.	MRKH	Inc.	Vivantes	6 mères 1 sœur 1 amie	6 succès 2 échecs	NR
2019	2	Canada	M=27	MRKH	Inc.	Vivantes	Mères	2 succès	NR
2020	1	Suède	33	MRKH	62	Vivante	Mère	1 succès	1 EBP
*	1	Chine	Inc.	Inc.	Inc.	Vivante	Mère	Succès	NR
*	1	Serbie	Inc.	Inc.	38	Vivante	Sœur	1 succès	1 EBP
*	Inc.	Liban	Inc.	Inc.	Inc.	Vivante	Inc.	Inc.	NR
*	Inc.	Belgique	Inc.	Inc.	Inc.	Inc.	Inc.	Inc.	NR
*	Inc.	USA	Inc.	Inc.	Inc.	Vivantes DCD	Inc.	Inc.	NR
*	Inc.	USA	Inc.	Inc.	Inc.	DCD	Inc.	Inc.	NR
*	Inc.	USA	Inc.	Inc.	Inc.	DCD	Inc.	Inc.	NR
*	1	France	34	MRKH	57	Vivante	Mère	1 succès	NR
Total	>53		M= 27,8		M= 44			13échecs (24%)	15

B. Transplantation utérine à partir de donneuse vivante

Dans la majorité des cas, la donneuse du greffon est la mère de la receveuse. Les donneuses peuvent être des parents au premier degré de la receveuse (mère, sœur) ou au second degré (tante), des membres plus éloignés de la famille, des amies proches ou bien des femmes sans lien génétique ni émotionnel avec la receveuse (Jones et al., 2019).

Le premier modèle établi pour la revascularisation du greffon a consisté à prélever les artères et veines utérines sur une longueur variable allant jusqu'à l'inclusion de

segments des artères et veines iliaques internes. Le temps de prélèvement moyen a été d'une dizaine d'heures. Les pédicules vasculaires prélevés étaient ensuite anastomosés aux vaisseaux iliaques externes de la receveuse par anastomose termino-latérale (Figure 50). Le but était d'obtenir des pédicules vasculaires suffisamment longs pour limiter le risque de thrombose vasculaire. Cependant cette technique nécessite une dissection complexe des uretères.

Les études sur le modèle des primates non humains ont permis de développer une alternative pour le drainage veineux (Enskog et al., 2010 ; Mihara et al., 2012 ; Kisu et al., 2015). L'utilisation des veines ovariennes ou utéro-ovariennes (selon la longueur prélevée) permettrait de réduire considérablement le temps de prélèvement (3 à 5 heures) tout en limitant le risque de lésions uretérales chez la donneuse. L'utilisation des veines ovariennes sur toute leur longueur nécessite une ovariectomie de la donneuse qui ne peut être envisagée que pour celles étant déjà ménopausées. Cependant, le prélèvement des ovaires peut être évité par la dissection des veines utéro-ovariennes juste avant le plexus ovarien (Figure 51). D'autre part, l'utilisation d'un seul retour veineux au lieu de deux permettrait non seulement de réduire le temps de prélèvement, mais aussi le temps d'ischémie/reperfusion (Jones et al., 2019).

La chirurgie mini-invasive et la robotique ont récemment été développées (Puntambekar et al., 2018, 2019 ; Brännström et al., 2018, 2020). La robotique a permis d'effectuer le prélèvement chez la donneuse en seulement 360 minutes (Brännström et al., 2020b).

L'utilisation de donneuses parents au premier degré est avantageuse d'un point de vue immunologique pour l'histocompatibilité des tissus et permet de programmer la chirurgie qui nécessite l'intervention d'une équipe pluridisciplinaire (ce qui n'est pas le cas avec les donneuses en état de mort cérébrale). De plus, la vascularisation utérine et pelvienne de la donneuse peut être étudiée avant la chirurgie (angiographie par IRM ou tomodensitométrie) fournissant des données concernant la morphologie, le calibre et la perméabilité des vaisseaux aux chirurgiens afin de préparer au mieux leur intervention. La chirurgie de prélèvement et la greffe chez la donneuse peuvent être réalisées simultanément ce qui limite le temps d'ischémie froide (TIF) (durée de conservation du greffon). Cependant, la résistance de l'utérus à l'ischémie froide sur une durée de 24h a été prouvée sur le modèle animal et chez la femme. L'allongement du TIF ne représente

donc pas une contre-indication pour la réalisation de TU à partir de donneuse en état de mort cérébrale (Jones et al., 2019).

Le principal inconvénient d'une procédure à partir de donneuse vivante est lié au risque opératoire encouru par cette dernière (atteinte urétérale principalement) qui sera développé par la suite.

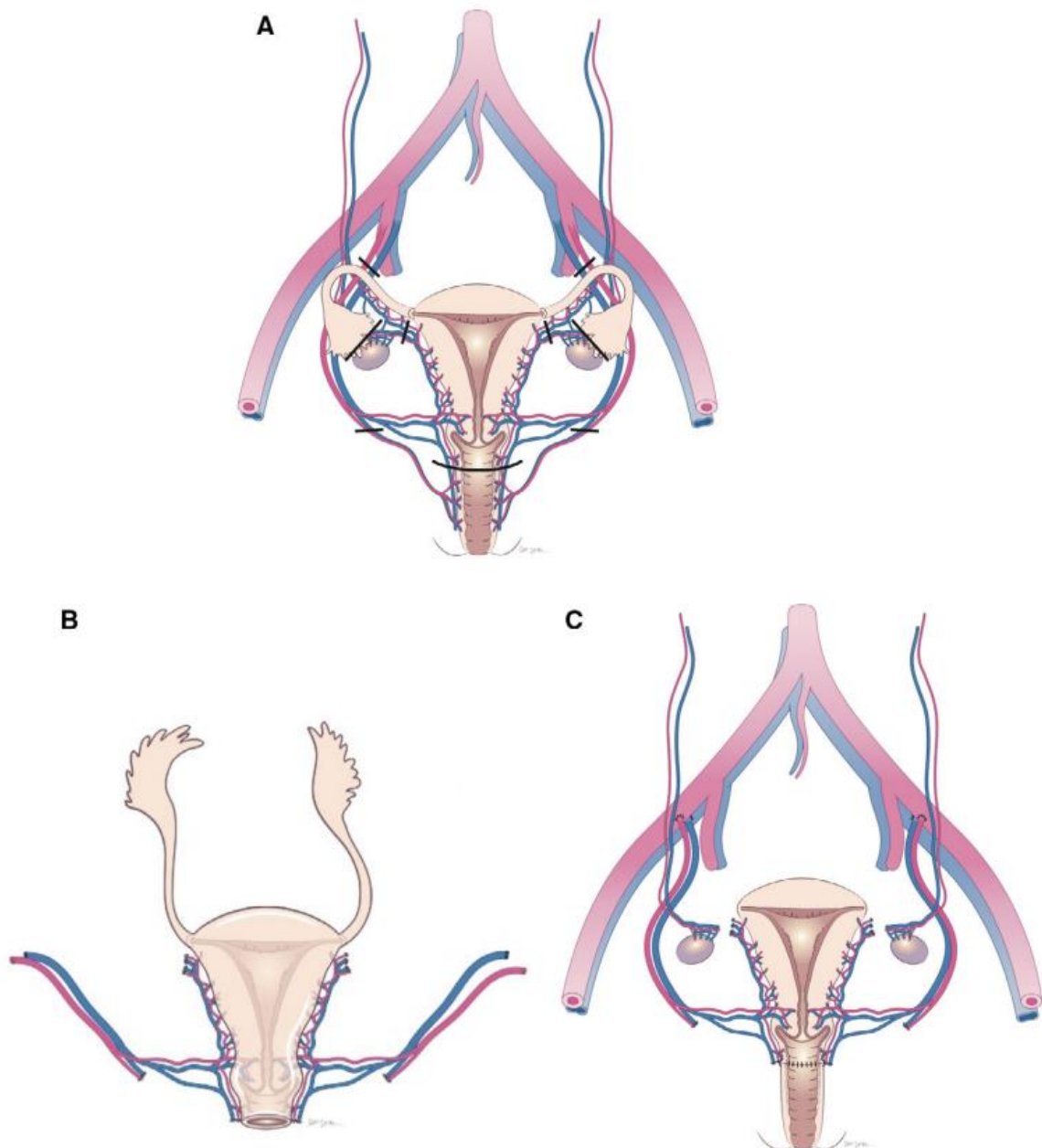


Figure 50 : Représentation schématique (A) de la procédure de prélèvement de l'utérus chez la donneuse vivante incluant de longs segments bilatéraux de vaisseaux iliaques internes, (B) du greffon et (C) de l'anatomie de la receveuse après anastomose termino-latérale des pédicules vasculaires du greffon aux vaisseaux iliaques externes de la receveuse (Jones et al., 2019)

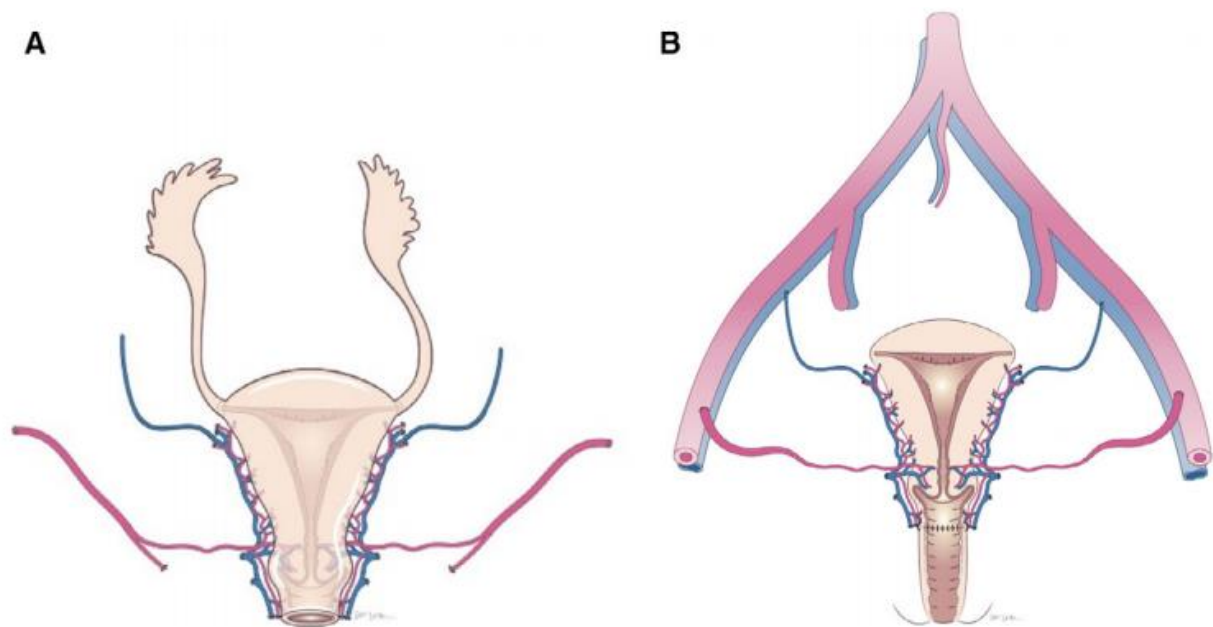


Figure 51 : Représentation schématique (A) du greffon prélevé chez la donneuse vivante incluant de longs segments bilatéraux d'artères iliaques internes et les veines utéro-ovariennes bilatérales (C) de l'anatomie de la receveuse après anastomose termino-latérale des pédicules vasculaires du greffon aux vaisseaux iliaques externes de la receveuse (Jones et al., 2019)

C. Transplantation utérine à partir de donneuse en état de mort cérébrale

L'utérus peut être prélevé chez les patientes en état de mort cérébrale ne s'étant pas opposées au don d'organes de leur vivant et répondant à plusieurs critères (antécédent de grossesse, absence de complications obstétricales, absence d'antécédents médicaux majeurs, utérus fonctionnel, intégrité de la vascularisation utérine). L'intérêt principal est de s'affranchir du risque chirurgical pour la donneuse vivante. Cela permet également de faciliter la procédure de greffe chez la receveuse (utilisation de pédicules vasculaires longs et de plus gros calibre) grâce au prélèvement d'un patch aorto-cave et la réalisation d'anastomoses termino-latérales à l'aorte et à la veine cave caudale de la receveuse (Figure 52) (Brännström et al., 2012).

Cependant, l'utilisation de donneuse décédée pourrait impacter la qualité du greffon en raison de la réaction inflammatoire systémique secondaire à l'état de mort cérébrale (première phase d'ischémie chaude). De plus, le nombre de patientes correspondant aux critères est largement inférieur à celui des receveuses potentielles. En

Grande-Bretagne par exemple, 30 000 femmes en âge de procréer souffriraient d'infertilité utérine absolue mais il n'y aurait seulement qu'une cinquantaine de donneuse potentielles en état de mort cérébrale répondant aux critères chaque année (Jones et al., 2019). Enfin, dans ce type de prélèvement, l'analyse complète de l'immunocompatibilité, de la qualité des vaisseaux et de l'organe est limitée par le temps.

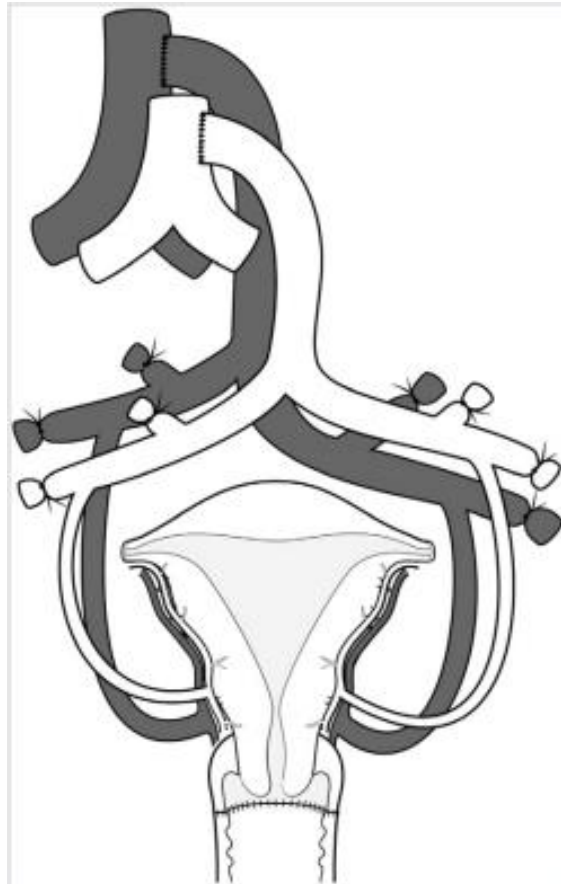


Figure 52 : Représentation schématique des sites d'anastomose de la greffe utérine après prélèvement chez une donneuse en état de mort cérébrale (Brännström et al., 2012)

2. Problématiques soulevées par la TU et perspectives d'avenir

A. Sélection des candidates

a) Choix de la receveuse

Les critères de choix des receveuses potentielles varient selon les institutions. Un bon état général ainsi que l'absence d'infection et de cancer au cours des cinq dernières années sont indispensables. Néanmoins certains critères restent indéterminés. Dans le cas de patientes atteintes du syndrome MRKH, la nécessité d'une reconstruction vaginale préalable fait par exemple l'objet de débat. En effet, une longueur vaginale minimale est nécessaire pour réaliser l'anastomose, mais les reconstructions vaginales, notamment avec de l'intestin, sont responsables d'une inflammation chronique peu compatible avec une grossesse (Kisu et al., 2018). L'information des patientes est primordiale : la TU implique non seulement la réalisation d'une FIV chez la receveuse mais également celle de deux chirurgies invasives. Le taux de succès de la greffe est incertain, et une hystérectomie devra être réalisée au mieux après l'obtention d'une ou deux grossesses au bout de 5 ans. Toutes ces procédures ont des conséquences médicales et psychologiques pour la receveuse qui ne doivent pas être minimisées et doivent être prises en charge (Johannesson et Järholm, 2016).

Une nouvelle catégorie de patientes pourrait également être incluse dans le programme de TU : les individus XY transgenres. La greffe d'utérus leur permettrait de retrouver une fertilité compatible avec leur identité de genre mais soulève d'autres problématiques éthiques. En Grande-Bretagne, la loi protège les personnes transgenres contre toute forme de discrimination. Légalement, les individus XY transgenres ont donc les mêmes droits que les femmes nées de sexe féminin (XX) et rentrent ainsi dans la catégorie des femmes souffrant d'infertilité utérine absolue. Cependant, les implications légales du transfert d'embryon chez les femmes transgenres doivent encore être éclaircies. De plus, plusieurs paramètres semblent encore incompatibles avec la réalisation d'une TU chez ces patientes comme l'absence d'ovaires fonctionnels, de muqueuse vaginale fonctionnelle, la taille et la morphologie de la filière pelvienne, ou les variations hormonales (Jones et al., 2019).

b) Choix de la donneuse

L'âge limite des donneuses est souvent défini entre 55 et 65 ans. Les effets de l'âge sur la viabilité du greffon et sa capacité à retrouver sa fertilité sont mal définis. Des études ont prouvé que le taux d'implantation embryonnaire n'était pas impacté par l'âge de l'utérus (Soares et al., 2005). Néanmoins, un utérus âgé présente un risque d'atrophie et artériosclérose plus élevé. Pour la plupart des équipes, le caractère multipare de la donneuse est un critère de choix. Les essais turcs de TU à partir de donneuses décédées nullipares ont échoués mais l'absence d'antécédent de grossesse chez la donneuse n'était pas le seul facteur à prendre en compte (Kisu et al., 2018).

Le Tableau 11 compare les procédures de TU à partir de donneuse vivante ou en état de mort cérébrale (Lavoué et al., 2017). Le recours aux donneuses vivantes et en état de mort cérébrale pourrait à terme permettre de faire face à la demande de transplantations utérines sur le modèle du rein, à condition que la technique chirurgicale soit simplifiée.

Tableau 11 : Comparaison de procédures de transplantations utérines à partir de donneuse vivante ou en état de mort cérébrale (Lavoué et al., 2017)

		Donneuse vivante	Donneuse décédée
Donneuse	Risque chirurgical	Lésion urétérale, hémorragie, mort	Aucun
	Durée du prélèvement Conséquences psychologiques	360 min à 11h Eventuelles	90 min Aucune
Greffon	Age	Agée	Possibilité de prélever chez donneuse plus jeune
	Morphologie Fonctionnalité	Evaluation détaillée Evaluation détaillée	Evaluation peu détaillée Evaluation peu détaillée
	Longueur des pédicules vasculaires Altération des pédicules vasculaires	Similaire Risque plus élevé	Similaire Risque plus faible
	Receveuse	Rejet Histocompatibilité Conséquences psychologiques	Risque plus faible Meilleure Plus importantes Moindre Moindre
Amélioration chirurgicale	Organisation des études Directives IDEAL	Plus facile Stade 2a: Développement	Plus difficile Stade 1 : Idée
Enfant	Prématurité Conséquences psychologiques	Risque similaire Peu de recul	Risque similaire Peu de recul
Société – Ethique	Coût	Plus faible	Plus élevé
	Procédures administratives et juridiques	Plus longues	Plus courtes
	Compatibilité avec les lois éthiques	Similaire	Similaire
	Questions éthiques	Plus nombreuses	Moins nombreuses

B. Une chirurgie complexe pour un organe non vital

Comme toute procédure chirurgicale, la TU expose la donneuse vivante et la receveuse à des risques opératoires non négligeables liés à la durée de l'anesthésie et aux complications chirurgicales éventuelles. Les complications chirurgicales sont classées en cinq grades selon leur gravité (Dindo et al., 2004).

Chez la donneuse vivante, la chirurgie correspond à un acte encore plus invasif qu'une hystérectomie radicale. Le prélèvement veineux chez la femme est plus complexe que sur le modèle animal de la brebis. Les veines utérines sont de petit calibre et forment un lacis dont la dissection très délicate nécessite une urétérolyse complète ainsi que le prélèvement d'un patch de vaisseaux iliaques (Carbonnel, 2019). Deux complications de niveau IIIb selon Dindo et al., (2004) (ayant nécessité une prise en charge chirurgicale) ont été décrites : une fistule urétéro-vaginale (Kvarnström et al., 2017) et une désunion vaginale (Testa et al., 2017), ainsi que deux plaies urétérales (Chmel et al., 2019) (Tableau 12). Le développement de la chirurgie mini-invasive et de la robotique vise à diminuer l'incidence de ces complications (Wei et al., 2017). L'utilisation des veines ovariennes au lieu des veines utérines et d'un seul retour veineux représente également des pistes qui pourraient permettre de diminuer la morbidité chez les donneuses vivantes. Néanmoins, des expérimentations sur les modèles animaux sont encore nécessaires pour apporter des améliorations chirurgicales (Carbonnel, 2019 ; Jones et al., 2019).

Chez la receveuse, les complications liées à la greffe sont principalement liées au risque de thrombose et d'infection ; elles peuvent conduire au retrait du greffon. Cinq complications de niveau IIIb ont été rapportées : quatre sténoses vaginales et une fistule vésico-vaginale (Chmel et al., 2019) (Tableau 12).

Tableau 12 : Complications publiées chez la donneuse vivante et la receveuse ; n/N : nombre de patientes sur la totalité des patientes (Carbonnel, 2019)

	Donneuse n/N	Receveuse n/N	Explantation n/N
Arabie Saoudite	Plaie urétérale 1/1	Torsion utérine 1/1 Thrombose vasculaire 1/1	1/1
Turquie	Décès	0/1	0/1
Suède	3b : fistule urétéro-vaginale 1/9	Hématome rétropéritonéal 1/9 Thrombose vasculaire 1/9 Infection du greffon 1/9	2/9
USA	0/1	Hémopéritoine 1/1 Infection mycotique 1/1	1/1
USA	Douleur jambe et fesse 1/6 Dépression 1/6 3b : déhiscence vaginale 1/6 Fécalome 1/6	Thrombose vasculaire 4/8	4/8
Rép. Tchèque	Plaie urétérale 1/5 Hypotonie vésicale 1/5 Syndromes climatériques 2/5	3b : Sténose vaginale 4/9 3b : Fistule vésico-vaginale 1/9 Infection virale HSV2 1/9 Thrombose vasculaire 2/3	3/9
Inde	0/4	0/4	0/4
Allemagne	0/3	Thrombose vasculaire 1/3	1/3
Chine	0/1	0/1	0/1
Serbie	0/1	0/1	0/1
Total	2 3b /31 (6,4%)	5 3b / 37 (13%)	12/38 (31%)

C. Impact du traitement immunosuppresseur sur la mère et le fœtus

Une grossesse est généralement planifiée après un an de suivi médical post TU. La fujimycine, en monothérapie ou en association avec l'azathioprine et/ou la prednisolone, est l'immunosuppresseur le plus utilisé au cours des grossesses rapportées après TU chez la femme.

D'après une étude réalisée à partir de 9 naissances suite à TU, aucun effet tératogène pour le fœtus n'a été constaté. Cependant, l'incidence des complications antenatales et le risque de naissance prématurée sont plus élevés. Certaines patientes ont ainsi présenté une pré-éclampsie (3/9 soit 33,3%), une cholestase obstétricale (2/9 soit 22,2%), un travail prématuré avec rupture des membranes (1/9), une pyélonéphrite (1/9) et un hématome subchorionique (1/9). La durée de gestation moyenne a été de 35 semaines d'aménorrhée (SA) avec un poids de naissance moyen de 2,5 kg. Toutes les naissances ont été réalisées par césarienne (Tableau 13) (Jones et al., 2019). Plusieurs études sur des patientes transplantées montrent des résultats similaires avec une

augmentation du taux de naissances prématurées et du risque de pré-éclampsie (McKay et Josephson, 2006). Néanmoins, les auteurs suggèrent que ces morbidités seraient plutôt liées à l'état de santé des patientes avant la grossesse qu'à l'emploi des immunosuppresseurs. Les trois patientes ayant développé une pré-éclampsie, dont une souffrant également de cholestase obstétricale, présentaient une agénésie rénale unilatérale (Brännström et al., 2012 ; Jones et al., 2019).

Si l'implication de la cyclosporine dans le développement de cholestase obstétricale a été prouvée suite à des transplantations rénales (Day et al., 2006), aucune étude n'a montré celle de la fujimycine. De plus, la procédure de FIV joue également un rôle dans l'augmentation du risque de complications ante-natales et de naissance prématurée (Ra et al., 2004). Néanmoins tous les scores Apgar des enfants nés de femmes transplantées étaient normaux à 10 minutes de vie et aucune anomalie congénitale ou infection des nouveau-nés n'a été rapportée (Jones et al., 2019).

Tableau 13 : Paramètres obstétricaux et néonataux de neuf naissances après transplantation utérine (Jones et al., 2019)

Equipe	Complication ante-natale	Accouchement	Durée grossesse	Score Apgar	Poids naissance	Malformation congénitale
Suède	Pré-éclampsie	Césarienne	31/40	9-10-10	1,775 kg	Aucune
Suède	Cholestase obstétricale	Césarienne	34/40	9-10-10	2,335 kg	Aucune
Suède	Aucune	Césarienne	37/40	9-10-10	2,6 kg	Aucune
Suède	Aucune	Césarienne	35/40	8-8-8	2,7 kg	Aucune
Suède	Pré-éclampsie, Cholestase obstétricale, travail prématuré avec rupture des membranes	Césarienne	34/40	3-7-10	3,074 kg	Aucune
Suède	Pré-éclampsie	Césarienne	35/40	9-10-10	2,552 kg	Aucune
USA	Hématome subchorionique	Césarienne	33/40	8-9	1,995 kg	Aucune
USA	Aucune	Césarienne	36/40	9-9	2,92 kg	Aucune
Brésil	Pyélonéphrite	Césarienne	35/40	9-10-10	2,55 kg	Aucune

D. Un utérus artificiel comme alternative future

Le développement récent de l'ingénierie tissulaire offre des perspectives d'avenir dans le domaine de la TU. Le principe est de synthétiser une matrice biologique, ou artificielle, mimant les caractéristiques morphologiques et biologiques d'un tissu puis d'ensemencer cette matrice avec des cellules du receveur et/ou des facteurs de

croissance. Le produit d'ingénierie tissulaire ainsi obtenu peut ensuite être implanté ou subir une maturation dans un bioréacteur avant son implantation (Fricain et al., 2017). La synthèse des matrices fait intervenir une technique de décellularisation développée récemment sur le modèle des rongeurs, du porc, des primates et de l'Homme. Elle a notamment permis de produire des matrices de rein, de poumon, de foie et de pancréas (Scarritt et al., 2015). L'organe initial est flushé par un soluté détergent via son réseau vasculaire : toutes les cellules de l'organe sont ainsi éliminées mais sa matrice extracellulaire, l'architecture de l'organe et de sa vascularisation sont conservées. L'injection de cellules souches de la receveuse permet alors de régénérer un organe compatible avec cette dernière (Peloso et al., 2015).

Il pourrait donc être possible de produire des utérus artificiels à partir de cellules souches de la receveuse, ce qui permettrait de s'affranchir du traitement immunosuppresseur et des enjeux liés au choix de la donneuse (Figure 53). De plus, cela fournirait un support pour le training chirurgical et la recherche permettant de limiter les expérimentations animales.

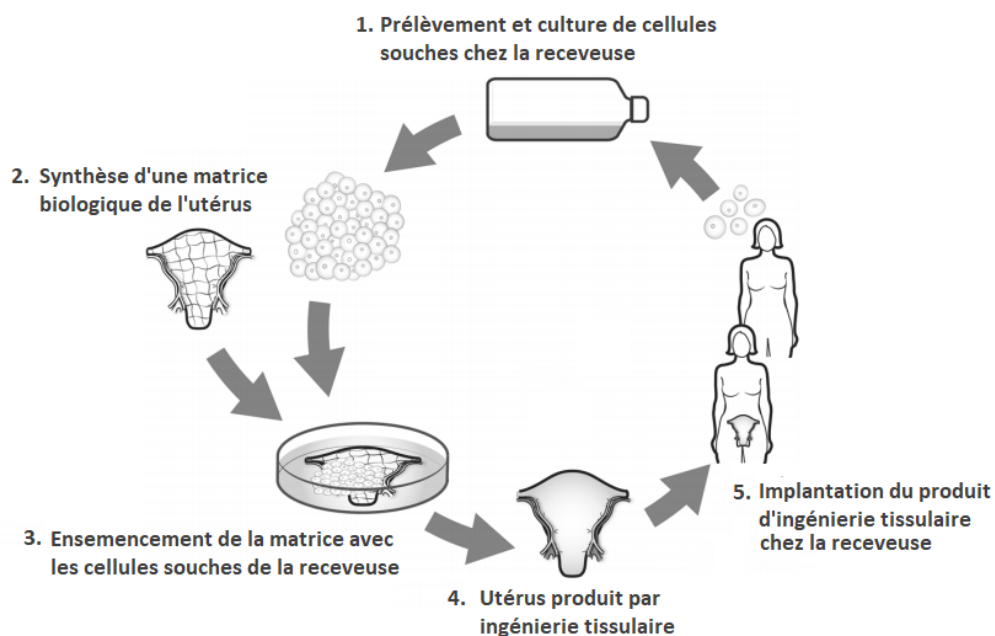


Figure 53 : Etapes de la synthèse d'utérus par ingénierie tissulaire (Brännström, 2017)

Les premières expériences de décellularisation de l'utérus et recellularisation ont été menées chez le rat. Des patches de matrice de l'utérus ont été implantés dans un utérus

natif et ensemencés. Un mois plus tard, une régénération tissulaire et la vascularisation de la matrice ont été constatés (Ding et al., 2014). Des expériences de recellularisation *in vitro* de l'utérus entier ou uniquement de plages tissulaires ont également été menées. La recellularisation de l'organe entier n'a pas abouti : une prolifération de cellules endométriales après trois jours d'incubation dans le bioréacteur a été constatée mais elle a été suivie d'une atrophie progressive des tissus (Miyazaki et Maruyama, 2014). Une matrice partiellement décellularisée a été transplantée et a permis de mener à bien une grossesse. Néanmoins aucune placentation ne s'est développée au niveau des patches de tissus recellularisés (Hellström et al., 2016).

Plus récemment, la réalisation d'une gestation sur une matrice utérine ensemencée avec des cellules autologues, suivie de la naissance d'un individu en bonne santé, a été rapportée chez le lapin (Magalhaes et al., 2020).

La TU chez la femme a pour l'instant surtout été développée à partir de donneuse vivante. La multiplication des études et les progrès dans le domaine de la chirurgie ont permis de réduire considérablement le temps de prélèvements et les risques opératoires pour la donneuse. Bien que la disponibilité de donneuses en état de mort cérébrale répondant aux critères soit limitée, leur utilisation dans le cadre de la TU augmente les opportunités de traitement pour les femmes souffrant d'infertilité utérine et souhaitant mener à bien une grossesse. Néanmoins, la TU soulève de nombreuses questions éthiques (choix des candidates potentielles, risque pour la donneuse) et la balance bénéfices-risques de cette procédure complexe pour un organe non vital anime de nombreux débats. De plus, les équipes n'ont encore que peu de recul sur l'impact de la TU pour la mère (conséquences physiques et psychologiques) et le fœtus (développement à long terme). La synthèse d'utérus humain artificiel à partir des cellules souches de la receveuse permettrait de s'affranchir des problématiques liées à la donneuse et au traitement immunosuppresseur.

CONCLUSION

L'efficacité de la transplantation utérine comme traitement de l'infertilité utérine a été prouvée sur de nombreux modèles animaux et chez la femme. Le nombre non négligeable de patientes représentant des candidates potentielles justifie la poursuite et l'intensification des recherches dans le domaine. La procédure chirurgicale doit encore être améliorée. Si la brebis semble être le modèle de choix pour le training chirurgical, des essais sur les primates non humains sont préalablement nécessaires avant toute innovation chez l'Homme. La procédure à partir de donneuse en état de mort cérébrale doit encore être développée et représente une alternative à l'utilisation de donneuse vivante qui expose cette dernière à des risques opératoires non négligeables. L'espoir d'une synthèse d'utérus à partir des cellules souches de la mère représente probablement l'avenir de la transplantation utérine chez l'Homme. Il est certain que le modèle animal a encore beaucoup d'innovations à apporter dans le domaine de la greffe utérine grâce aux opportunités de recherche qu'il représente. Dans ce contexte, une collaboration étroite entre chercheurs, vétérinaires et médecins, ainsi qu'entre les différentes équipes à travers le monde est primordiale.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Akhtar, M.A., Saravelos, S.H., Li, T.C., Jayaprakasan, K., Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 2020. Reproductive Implications and Management of Congenital Uterine Anomalies, *BJOG Int. J. Obstet. Gynaecol.* 127, e1–e13. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.15968>
- Al-Fatlawy, H., 2014. Comparative Anatomy of Female Reproductive System in Domestic Animals [WWW Document]. SlideServe. URL <https://www.slideserve.com/raisie/comparative-anatomy-of-female-reproductive-system-in-domestic-animals> (accessed 9.22.20).
- Anbreen, F., Qadir, S., Naeem, H., Farhat, N., Ghafoor, M., Hassan, S., 2018. Type, time-trend and indications of hysterectomy. *Gomal J. Med. Sci.* 16, 92–96. <https://doi.org/10.46903/gjms/16.04.1958>
- Andraus, W., Ejzenberg, D., Santos, R., Mendes, L., Arantes, R., Baracat, E., D'Albuquerque, L., 2017. Sheep Model for Uterine Transplantation: The Best Option Before Starting a Human Program. *Clinics* 72, 178–182. [https://doi.org/10.6061/clinics/2017\(03\)08](https://doi.org/10.6061/clinics/2017(03)08)
- Arantes, R.M., Nacif, L.S., Pinheiro, R.S., Rocha-Santos, V., de Martino, R.B., Waisberg, D.R., Pantanali, C.A.R., Fortunato, A., Lima, M.R., Ducatti, L., Haddad, L.B. de P., Ejzenberg, D., Galvão, F.H., Andraus, W., Carneiro-D'Albuquerque, L., 2020. Novel Technique in a Sheep Model of Uterine Transplantation. *Transplant. Proc.* 52, 1399–1401. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2020.02.040>
- Armenti, V.T., Radomski, J.S., Moritz, M.J., Gaughan, W.J., Hecker, W.P., Lavelanet, A., McGrory, C.H., Coscia, L.A., 2004. Report from the National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR): outcomes of pregnancy after transplantation. *Clin. Transpl. Vol* 103–114.
- Arvin, J., Ashrafi, M., Lotfi, S., Dadvand Meshgin Shahr, A., Schomann, E., Scheerer, K., Schulmeyer, E., 2018. Experimental Uterus Transplant in Various Models: Review of Surgical Techniques. *Exp. Clin. Transplant. Off. J. Middle East Soc. Organ Transplant.* 16, 119–126.
- Avison, D.L., Defaria, W., Tryphonopoulos, P., Tekin, A., Attia, G.R., Takahashi, H., Jin, Y., Palaios, E., Pararas, N., Carreno, M.R., Santiago, S., Bazer, F., Ruiz, P., Tzakis, A., 2009. Heterotopic uterus transplantation in a swine model. *Transplantation* 88, 465–469. <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e3181b07666>
- Baird, D.T., Land, R.B., Scaramuzzi, R.J., Wheeler, A.G., 1976. Functional Assessment of the Autotransplanted Uterus and Ovary in the Ewe. *Proc. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* 192, 463–474.
- Barzilai, A., Paldi, E., Gal, D., Hampel, N., 1973. Autotransplantation of the uterus and ovaries in dogs. *Isr. J. Med. Sci.* 9, 49–52.

- Bernard, M., Chatenoud, L., Compagnon, P., Cuturi, M.C., Durand, F., Durrbach, A., Grimbert, P., Hauet, T., Lang, P., Legendre, C., Morelon, E., Samuel, D., Sebbag, L., Thabut, G., 2009. Transplantation d'organes : quelles voies de recherche ? Rapport. Paris : Les éditions Inserm, 2009, XXI- 471 p. - (Expertise collective) - <http://hdl.handle.net/10608/92>
- Brännström, M., Wranning, C.A., Altchek, A., 2010. Experimental uterus transplantation. *Hum. Reprod. Update* 16, 329–345. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmp049>
- Brännström, M., Diaz-Garcia, C., Hanafy, A., Olausson, M., Tzakis, A., 2012. Uterus transplantation: animal research and human possibilities. *Fertil. Steril.* 97, 1269–1276. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.04.001>
- Brännström, M., Johannesson, L., Bokström, H., Kvarnström, N., Mölne, J., Dahm-Kähler, P., Enskog, A., Milenkovic, M., Ekberg, J., Diaz-Garcia, C., Gäbel, M., Hanafy, A., Hagberg, H., Olausson, M., Nilsson, L., 2015. Livebirth after uterus transplantation. *The Lancet* 385, 607–616. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61728-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61728-1)
- Brännström, M., 2017. Uterus transplantation and beyond. *J. Mater. Sci. Mater. Med.* 28. <https://doi.org/10.1007/s10856-017-5872-0>
- Brännström, M., Dahm-Kähler, P., Kvarnström, N., 2018. Robotic-assisted surgery in live-donor uterus transplantation. *Fertil. Steril.* 109, 256–257. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.12.007>
- Brännström, M., Enskog, A., Kvarnström, N., Ayoubi, J.M., Dahm-Kähler, P., 2019. Global results of human uterus transplantation and strategies for pre-transplantation screening of donors. *Fertil. Steril.* 112, 3–10. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.05.030>
- Brännström, M., Dahm-Kähler, P., Ekberg, J., Akouri, R., Groth, K., Enskog, A., Broecker, V., Mölne, J., Ayoubi, J.-M., Kvarnström, N., 2020a. Outcome of Recipient Surgery and 6-Month Follow-Up of the Swedish Live Donor Robotic Uterus Transplantation Trial. *J. Clin. Med.* 9. <https://doi.org/10.3390/jcm9082338>
- Brännström, M., Dahm-Kähler, P., Kvarnström, N., Akouri, R., Rova, K., Olausson, M., Groth, K., Ekberg, J., Enskog, A., Sheikhi, M., Mölne, J., Bokström, H., 2020b. Live birth after robotic-assisted live donor uterus transplantation. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 99, 1222–1229. <https://doi.org/10.1111/aogs.13853>
- Carbonnel, M., 2019. Auto-transplantation utérine dans un modèle ovin: courbe d'apprentissage et comparaison paraclinique et histologique d'un ou de deux retours veineux, Mémoire de Master 2 Sciences chirurgicales. Université Paris Sud – Paris Saclay.
- Chmel, R., Novackova, M., Janousek, L., Matecha, J., Pastor, Z., Maluskova, J., Cekal, M., Kristek, J., Olausson, M., Fronek, J., 2019. Revaluation and lessons learned from the first 9 cases of a Czech uterus transplantation trial: Four deceased donor and 5 living donor uterus transplantations. *Am. J. Transplant.* 19, 855–864. <https://doi.org/10.1111/ajt.15096>

- Confino, E., Vermesh, M., Thomas, W., Gleicher, N., 1986. Non-vascular transplantation of the rabbit uterus. *Int. J. Gynaecol. Obstet. Off. Organ Int. Fed. Gynaecol. Obstet.* 24, 321–325. [https://doi.org/10.1016/0020-7292\(86\)90091-3](https://doi.org/10.1016/0020-7292(86)90091-3)
- Conseil Européen, 1986. Convention européenne sur la protection des animaux vertébrés utilisés à des fins expérimentales ou à d'autres fins scientifiques.
- Dahm-Kähler, P., Wranning, C., Lundmark, C., Enskog, A., Mölne, J., Marcickiewicz, J., El-Akouri, R.R., McCracken, J., Brännström, M., 2008. Transplantation of the uterus in sheep: Methodology and early reperfusion events. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 34, 784–793. <https://doi.org/10.1111/j.1447-0756.2008.00854.x>
- Day, C., Hewins, P., Sheikh, L., Kilby, M., McPake, D., Lipkin, G., 2006. Cholestasis in pregnancy associated with ciclosporin therapy in renal transplant recipients. *Transpl. Int.* 19, 1026–1029. <https://doi.org/10.1111/j.1432-2277.2006.00393.x>
- De La Rochebrochard, É., 2018. 1 enfant sur 30 conçu par assistance médicale à la procréation en France. *Popul. Sociétés* N° 556, 4. <https://doi.org/10.3917/popsoc.556.0001>
- Díaz-García, C., Akhi, S.N., Wallin, A., Pellicer, A., Brännström, M., 2010. First report on fertility after allogeneic uterus transplantation. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 89, 1491–1494. <https://doi.org/10.3109/00016349.2010.520688>
- Díaz-García, C., Akhi, S.N., Martínez-Varea, A., Brännström, M., 2013. The effect of warm ischemia at uterus transplantation in a rat model. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 92, 152–159. <https://doi.org/10.1111/aogs.12027>
- Díaz-García, C., Johannesson, L., Shao, R., Bilig, H., Brännström, M., 2014. Pregnancy after allogeneic uterus transplantation in the rat: perinatal outcome and growth trajectory. *Fertil. Steril.* 102, 1545-1552.e1. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.09.010>
- Dindo, D., Demartines, N., Clavien, P.-A., 2004. Classification of Surgical Complications. *Ann. Surg.* 240, 205–213. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae>
- Ding, L., Li, X., Sun, H., Su, J., Lin, N., Péault, B., Song, T., Yang, J., Dai, J., Hu, Y., 2014. Transplantation of bone marrow mesenchymal stem cells on collagen scaffolds for the functional regeneration of injured rat uterus. *Biomaterials* 35, 4888–4900. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2014.02.046>
- Dion, L., Le Lous, M., Nyangoh-Timoh, K., Levêque, J., Arnaud, A., Boudjema, K., Bendavid, C., Henri-Malbert, C., Foucher, F., Vigneau, C., Legembre, P., Val-Laillet, D., Lavoué, V., 2020. Single bilateral ovarian venous return in uterine transplant: Validation in an orthotopic auto-transplant model in the Yucatan minipig. *Arch. Gynecol. Obstet.* I, 107. <https://doi.org/gsl.aog.2020.000107>
- Dufour, E., Duret, S., Le Tri, T., Dray-Spira, R., 2020. Exposition au mycophénolate pendant la grossesse en France entre 2010 et 2017. *Revue d'Épidémiologie Santé Publique*, 68, S4–S5. <https://doi.org/10.1016/j.respe.2020.01.006>

- Duguet, A.-M., Prudil, L., Hrevtsova, R., 2014. Gestation pour autrui pratiquée à l'étranger : conséquences pour les couples français et évolution du cadre légal dans certains pays. *Médecine Droit* 2014, 46–51. <https://doi.org/10.1016/j.meddro.2014.02.001>
- El-Akouri, R.R., Kurlberg, G., Dindelegan, G., Molne, J., Wallin, A., Brannstrom, M., 2002. Heterotopic uterine transplantation by vascular anastomosis in the mouse. *J. Endocrinol.* 174, 157–166. <https://doi.org/10.1677/joe.0.1740157>
- El-Akouri, R., Wranning, C.A., Mólne, J., Kurlberg, G., Brännström, M., 2003. Pregnancy in transplanted mouse uterus after long-term cold ischaemic preservation. *Hum. Reprod. Oxf. Engl.* 18, 2024–2030. <https://doi.org/10.1093/humrep/deg395>
- El-Akouri, R.R., Kurlberg, G., Brännström, M., 2003. Successful uterine transplantation in the mouse: pregnancy and post-natal development of offspring. *Hum. Reprod.* 18, 2018–2023. <https://doi.org/10.1093/humrep/deg396>
- El-Akouri, R.R., Mólne, J., Groth, K., Kurlberg, G., Brännström, M., 2006. Rejection patterns in allogeneic uterus transplantation in the mouse. *Hum. Reprod.* 21, 436–442. <https://doi.org/10.1093/humrep/dei349>
- Enskog, A., Johannesson, L., Chai, D.C., Dahm-Kahler, P., Marcickiewicz, J., Nyachieo, A., Mwenda, J.M., Brannstrom, M., 2010. Uterus transplantation in the baboon: methodology and long-term function after auto-transplantation. *Hum. Reprod.* 25, 1980–1987. <https://doi.org/10.1093/humrep/deq109>
- Eraslan, S., Hamernik, R.J., Hardy, J.D., 1966. Replantation of uterus and ovaries in dogs, with successful pregnancy. *Arch. Surg. Chic. Ill* 1960 92, 9–12. <https://doi.org/10.1001/archsurg.1966.01320190011002>
- Favre-Inhofer, A., Carbonnel, M., Revaux, A., Sandra, O., Mougnot, V., Bosc, R., Gélín, V., Rafii, A., Hersant, B., Vialard, F., Chavatte-Palmer, P., Richard, C., Ayoubi, J.-M., 2018. Critical steps for initiating an animal uterine transplantation model in sheep: Experience from a case series. *Int. J. Surg.* 60, 245–251. <https://doi.org/10.1016/j.ijisu.2018.11.017>
- Fiches-ide.fr, n.d. Vascularisation de l'utérus. Fiches IDE. URL <http://www.fiches-ide.fr/anatomie-physiologie/vascularisation-de-luterus/> (accessed 9.22.20).
- Flyckt, R., Falcone, T., Quintini, C., Perni, U., Egtesad, B., Richards, E.G., Farrell, R.M., Hashimoto, K., Miller, C., Ricci, S., Ferrando, C.A., D'Amico, G., Maikhor, S., Priebe, D., Chiesa-Vottero, A., Heerema-McKenney, A., Mawhorter, S., Feldman, M.K., Tzakis, A., 2020a. First birth from a deceased donor uterus in the United States: from severe graft rejection to successful cesarean delivery. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 223, 143–151. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.03.001>
- Flyckt, R., Farrell, R., Falcone, T., Tullius, S.G., Brännström, M., Dahm-Kähler, P., Tzakis, A., 2020b. Meeting Report: Second World Congress of the International Society of Uterus Transplantation, Cleveland. *Transplantation* 104, 1312–1315. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000003142>

- Fricain, J.-C., Olivera, H.D., Devillard, R., Kalisky, J., Remy, M., Kériquel, V., Nihounen, D.L., Grémare, A., Guduric, V., Plaud, A., L'Heureux, N., Amédée, J., Catros, S., 2017. Impression 3D en médecine régénératrice et ingénierie tissulaire. *Médecine/Sciences* 33, 52–59. <https://doi.org/10.1051/medsci/20173301009>
- Gauthier, T., Bertin, F., Fourcade, L., Maubon, A., Saint Marcoux, F., Piver, P., Marquet, P., Pommepuy, I., Plainard, X., Couquet, C., Cornuejols, M.J., Essig, M., Aubard, Y., 2011. Uterine allotransplantation in ewes using an aortocava patch. *Hum. Reprod.* 26, 3028–3036. <https://doi.org/10.1093/humrep/der288>
- Gauthier, T., Piver, P., Mesnard, C., Marquet, P., Pichon, N., Guillaudeau, A., Drouet, M., Gardet, E., Laskar, M., Essig, M., Aubard, Y., 2012. Transplantation utérine. État des lieux. *Gynécologie Obstétrique Fertil.*, 40, 691–694. <https://doi.org/10.1016/j.gyobfe.2012.09.011>
- Githens, J.H., Rosenkrantz, J.G., Tunnock, S.M., 1965. Teratogenic effects of azathioprine (Imuran). *J. Pediatr.* 66, 959–961. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(65\)80071-3](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(65)80071-3)
- Grankvist, R., Jensen-Urstad, M., Clarke, J., Lehtinen, M., Little, P., Lundberg, J., Arnberg, F., Jonsson, S., Chien, K.R., Holmin, S., 2019. Superselective endovascular tissue access using trans-vessel wall technique: feasibility study for treatment applications in heart, pancreas and kidney in swine. *J. Intern. Med.* 285, 398–406. <https://doi.org/10.1111/joim.12841>
- Grimbizis, G.F., Gordts, S., Sardo, A.D.S., Brucker, S., De Angelis, C., Gergolet, M., Li, T.-C., Tanos, V., Brölmann, H., Gianaroli, L., Campo, R., 2013. The ESHRE/ESGE consensus on the classification of female genital tract congenital anomalies. *Hum. Reprod.* 28. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3712660/>
- Hellström, M., Moreno-Moya, J.M., Bandstein, S., Bom, E., Akouri, R.R., Miyazaki, K., Maruyama, T., Brännström, M., 2016. Bioengineered uterine tissue supports pregnancy in a rat model. *Fertil. Steril.* 106, 487-496.e1. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.03.048>
- Jiga, L.P., Lupu, C.M., Zoica, B.S., Ionac, M., 2003. Experimental model of heterotopic uterus transplantation in the laboratory rat. *Microsurgery* 23, 246–250. <https://doi.org/10.1002/micr.10134>
- Jihad, M.J., 2014. Curage pelvien et lombo-aortique : anatomie chirurgicale et applications en oncogynécologie. Thèse pour l'obtention de Doctorat en Médecine. Université Sidi Mohammed Ben Abdellah. 228.
- Johannesson, L., Enskog, A., Dahm-Kahler, P., Hanafy, A., Chai, D.C., Mwenda, J.M., Diaz-Garcia, C., Olausson, M., Brannstrom, M., 2012. Uterus transplantation in a non-human primate: long-term follow-up after autologous transplantation. *Hum. Reprod.* 27, 1640–1648. <https://doi.org/10.1093/humrep/des093>

- Johannesson, L., Enskog, A., Mölne, J., Diaz-Garcia, C., Hanafy, A., Dahm-Kähler, P., Tekin, A., Tryphonopoulos, P., Morales, P., Rivas, K., Ruiz, P., Tzakis, A., Olausson, M., Brännström, M., 2013. Preclinical report on allogeneic uterus transplantation in non-human primates. *Hum. Reprod.* 28, 189–198. <https://doi.org/10.1093/humrep/des381>
- Johannesson, L., Järholm, S., 2016. Uterus transplantation: current progress and future prospects. *Int. J. Womens Health* 8, 43–51. <https://doi.org/10.2147/IJWH.S75635>
- Jones, B.P., Saso, S., Bracewell-Milnes, T., Thum, M.-Y., Nicopoullos, J., Diaz-Garcia, C., Friend, P., Ghaem-Maghami, S., Testa, G., Johannesson, L., Quiroga, I., Yazbek, J., Smith, J.R., 2019. Human uterine transplantation: a review of outcomes from the first 45 cases. *BJOG* 126, 1310–1319. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.15863>
- Kengelbach-Weigand, A., Lotz, L., Schmid, R., Lang, W., Beckmann, M.W., Hoffmann, I., Horch, R.E., Renner, S.P., Dittrich, R., Boos, A.M., Hildebrandt, T., 2019. Intra- and Postoperative Blood Flow Monitoring in a Sheep Model of Uterus Transplantation. *In Vivo* 33, 325–336. <https://doi.org/10.21873/invivo.11478>
- Kisu, I., Mihara, M., Banno, K., Hara, H., Yamamoto, T., Araki, J., Iida, T., Hayashi, Y., Moriguchi, H., Aoki, D., 2012. A new surgical technique of uterine auto-transplantation in cynomolgus monkey: preliminary report about two cases. *Arch. Gynecol. Obstet.* 285, 129–137. <https://doi.org/10.1007/s00404-011-1901-2>
- Kisu, I., Banno, K., Mihara, M., Hara, H., Umene, K., Adachi, M., Nogami, Y., Aoki, D., 2015. A surgical technique using the ovarian vein in non-human primate models of potential living-donor surgery of uterus transplantation. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 94, 942–948. <https://doi.org/10.1111/aogs.12701>
- Kisu, I., Kato, Y., Obara, H., Matsubara, K., Matoba, Y., Banno, K., Aoki, D., 2018. Emerging problems in uterus transplantation. *BJOG.* 125, 1352–1356. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.15230>
- Kisu, I., Banno, K., Matoba, Y., Adachi, M., Aoki, D., 2018. Basic research on uterus transplantation in nonhuman primates in Japan. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 44, 1871–1881. <https://doi.org/10.1111/jog.13724>
- Kisu, I., Liu, Y., Chen, G., Song, M.J., Chang, C.Y.-Y., Koon, T.H., Banno, K., Aoki, D., 2019. Current Progress in Uterus Transplantation Research in Asia. *J. Clin. Med.* 8. <https://doi.org/10.3390/jcm8020245>
- Kvarnström, N., Järholm, S., Johannesson, L., Dahm-Kähler, P., Olausson, M., Brännström, M., 2017. Live Donors of the Initial Observational Study of Uterus Transplantation- Psychological and Medical Follow-Up Until 1 Year After Surgery in the 9 Cases. *Transplantation* 101, 664–670. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000001567>
- Lavoué, V., Vigneau, C., Duros, S., Boudjema, K., Levêque, J., Piver, P., Aubard, Y., Gauthier, T., 2017. Which Donor for Uterus Transplants: Brain-Dead Donor or Living Donor? A Systematic Review. *Transplantation* 101, 267–273. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000001481>

- Ledig, S., Wieacker, P., 2018. Clinical and genetic aspects of Mayer–Rokitansky–Küster–Hauser syndrome. *Med. Genet.* 30, 3–11. <https://doi.org/10.1007/s11825-018-0173-7>
- Lee, S., Mao, L., Wang, Y., D'silva, M., Yoo, C.H., Wolf, P., Chung, W.S., Takahashi, E., Chung, D.Y., Gittes, R.F., 1995. Transplantation of reproductive organs. *Microsurgery* 16, 191–198. <https://doi.org/10.1002/micr.1920160406>
- Lefebvre, G., Allaire, C., Jeffrey, J., Vilos, G., 2018. No 109 - Hystérectomie. *J. Obstet. Gynaecol. Can.* 40, e581–e595. <https://doi.org/10.1016/j.jogc.2018.04.032>
- Lemieux, R., Bellemare, C., Poder, T., Bédard, S., 2011. Évaluation sur l'opportunité d'utiliser le Doppler implantable Cook-Swartz au CHUS. Unité ÉTMIS. CHUS Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke. <http://www.chus.qc.ca>
- Liu, Y., Zhang, Y., Ding, Y., Chen, G., Zhang, X., Wang, Y., Hua, K., 2020. Clinical applications of uterus transplantation in China: Issues to take into consideration. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 46, 357–368. <https://doi.org/10.1111/jog.14199>
- Magalhaes, R.S., Williams, J.K., Yoo, K.W., Yoo, J.J., Atala, A., 2020. A tissue-engineered uterus supports live births in rabbits. *Nat. Biotechnol.* 38, 1280–1287. <https://doi.org/10.1038/s41587-020-0547-7>
- Mattingly, R.F., Clark, D.O., Lutsky, I.I., Huang, W.Y., Stafl, A., Maddison, F.E., 1970. Ovarian function in uteroovarian homotransplantation. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 108, 773–789. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(70\)90545-4](https://doi.org/10.1016/0002-9378(70)90545-4)
- McCulloch, P., Altman, D.G., Campbell, W.B., Flum, D.R., Glasziou, P., Marshall, J.C., Nicholl, J., 2009. No surgical innovation without evaluation: the IDEAL recommendations. *The Lancet* 374, 1105–1112. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61116-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61116-8)
- McKay, D.B., Josephson, M.A., 2006. Pregnancy in Recipients of Solid Organs — Effects on Mother and Child. *N. Engl. J. Med.* 354, 1281–1293. <https://doi.org/10.1056/NEJMra050431>
- Mihara, M., Kisu, I., Hara, H., Iida, T., Yamamoto, T., Araki, J., Hayashi, Y., Moriguchi, H., Narushima, M., Banno, K., Suganuma, N., Aoki, D., Koshima, I., 2011. Uterus autotransplantation in cynomolgus macaques: intraoperative evaluation of uterine blood flow using indocyanine green. *Hum. Reprod.* 26, 3019–3027. <https://doi.org/10.1093/humrep/der276>
- Mihara, M., Kisu, I., Hara, H., Iida, T., Araki, J., Shim, T., Narushima, M., Yamamoto, T., Moriguchi, H., Kato, Y., Tonsho, M., Banno, K., Aoki, D., Suganuma, N., Kagawa, N., Takehara, Y., Kato, O., Koshima, I., 2012. Uterine autotransplantation in cynomolgus macaques: the first case of pregnancy and delivery. *Hum. Reprod.* 27, 2332–2340. <https://doi.org/10.1093/humrep/des169>
- Milliez, J., 2009. Uterine transplantation FIGO Committee for the Ethical Aspects of Human Reproduction and Women's Health. *Int. J. Gynecol. Obstet.* 106, 270–270. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2009.03.045>

- Miyazaki, K., Maruyama, T., 2014. Partial regeneration and reconstruction of the rat uterus through recellularization of a decellularized uterine matrix. *Biomaterials* 35, 8791–8800. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2014.06.052>
- Neerhof, M.G., Khan, S., Synowiec, S., Qu, X.-W., Thaete, L.G., 2012. The Significance of Endothelin in Platelet-Activating Factor–Induced Fetal Growth Restriction. *Reprod. Sci.* 19, 1175–1180. <https://doi.org/10.1177/1933719112443875>
- Nisell, H., Wolff, K., Hemsén, A., Lindblom, B., Lunell, N.O., Lundberg, J.M., 1991. Endothelin, a vasoconstrictor important to the uteroplacental circulation in pre-eclampsia. *J. Hypertens. Suppl. Off. J. Int. Soc. Hypertens.* 9, S168-169.
- Okada, Y., Kondo, T., 2009. Preservation solution for lung transplantation. *Gen. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 57, 635–639. <https://doi.org/10.1007/s11748-009-0492-3>
- O’Leary, J.A., Feldman, M., Gaensslen, D.M., 1969. Uterine and Tubal Transplantation. *Fertil. Steril.* 20, 757–760. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)37148-5](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(16)37148-5)
- OPECST, 2009. Expérimentation animale en Europe : Quelles alternatives ? Quelle éthique ? Quelle gouvernance ? [WWW Document]. URL <http://www.senat.fr/notice-rapport/2009/r09-155-notice.html> (accessed 9.21.20).
- Oriol, R., Barthod, F., Bergemer, A.-M., Ye, Y., Koren, E., Cooper, D.K.C., 1994. Monomorphic and polymorphic carbohydrate antigens on pig tissues: implications for organ xenotransplantation in the pig-to-human model. *Transpl. Int.* 7, 405–413. <https://doi.org/10.1111/j.1432-2277.1994.tb01259.x>
- Padma, A.M., Truong, M., Jar-Allah, T., Song, M.J., Oltean, M., Brännström, M., Hellström, M., 2019. The development of an extended normothermic ex vivo reperfusion model of the sheep uterus to evaluate organ quality after cold ischemia in relation to uterus transplantation. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 98, 1127–1138. <https://doi.org/10.1111/aogs.13617>
- Panepinto, L.M., Phillips, R.W., Wheeler, L.R., Will, D.H., 1978. The Yucatan miniature pig as a laboratory animal. *Lab. Anim. Sci.* 28, 308–313.
- Peloso, A., Dhal, A., Zambon, J.P., Li, P., Orlando, G., Atala, A., Soker, S., 2015. Current achievements and future perspectives in whole-organ bioengineering. *Stem Cell Res. Ther.* 6. <https://doi.org/10.1186/s13287-015-0089-y>
- Priore, G.D., Schlatt, S., Malanowska-Stega, J., 2008. Uterus Transplant Techniques in Primates: 10 Years’ Experience. *Exp. Clin. Transplant.* 8.
- Puntambekar, Shailesh, Telang, M., Kulkarni, P., Puntambekar, Seema, Jadhav, S., Panse, M., Sathe, R., Agarkhedkar, N., Warty, N., Kade, S., Manchekar, M., Parekh, H., Parikh, K., Desai, R., Mehta, M., Chitale, M., Kinholkar, B., Jana, J.S., Pare, A., Sadre, A., Karnik, S., Mane, A., Gandhi, G., Kanade, S., Phadke, U., 2018. Laparoscopic-Assisted Uterus Retrieval From Live Organ Donors for Uterine Transplant: Our Experience of Two Patients. *J. Minim. Invasive Gynecol.* 25, 622–631. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2018.01.009>

- Puntambekar, Shailesh, Puntambekar, Seema, Telang, M., Kulkarni, P., Date, S., Panse, M., Sathe, R., Agarkhedkar, N., Warty, N., Kade, S., Manchekar, M., Chitale, M., Parekh, H., Parikh, K., Mehta, M., Kinholkar, B., Jana, J.S., Pare, A., Kanade, S., Sadre, A., Hardikar, S., Jathar, A., Bakre, T., Chate, M., Tiruke, R., 2019. Novel Anastomotic Technique for Uterine Transplant Using Utero-ovarian Veins for Venous Drainage and Internal Iliac Arteries for Perfusion in Two Laparoscopically Harvested Uteri. *J. Minim. Invasive Gynecol.* 26, 628–635. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2018.11.021>
- Ra, J., Ka, G., Yw, W., Ms, C., 2004. Perinatal outcomes in singletons following in vitro fertilization: a meta-analysis [WWW Document]. *Obstet. Gynecol.* <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000114989.84822.51>
- Ramirez, E.R., Ramirez Nasseti, D.K., Nasseti, M.B.R., Khatamee, M., Wolfson, M.R., Shaffer, T.H., Ramirez, V.Z., Ramirez, H.A., 2011. Pregnancy and Outcome of Uterine Allotransplantation and Assisted Reproduction in Sheep. *J. Minim. Invasive Gynecol.* 18, 238–245. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2010.11.006>
- Romagnuolo, R., Masoudpour, H., Porta-Sánchez, A., Qiang, B., Barry, J., Laskary, A., Qi, X., Massé, S., Magtibay, K., Kawajiri, H., Wu, J., Valdman Sadikov, T., Rothberg, J., Panchalingam, K.M., Titus, E., Li, R.-K., Zandstra, P.W., Wright, G.A., Nanthakumar, K., Ghugre, N.R., Keller, G., Laflamme, M.A., 2019. Human Embryonic Stem Cell-Derived Cardiomyocytes Regenerate the Infarcted Pig Heart but Induce Ventricular Tachyarrhythmias. *Stem Cell Rep.* 12, 967–981. <https://doi.org/10.1016/j.stemcr.2019.04.005>
- Sanada, Y., Hishikawa, S., Katano, T., Hirata, Y., Yamada, N., Okada, N., Mizuta, K., 2019. Surgical Training and Simulation of Split-Liver Transplantation in an Ex Vivo Porcine Model. *Liver Transpl.* 25, 510–514. <https://doi.org/10.1002/lt.25391>
- Saso, S., Petts, G., Chatterjee, J., Thum, M.-Y., David, A.L., Corless, D., Boyd, M., Noakes, D., Lindsay, I., Del Priore, G., Ghaem-Maghani, S., Smith, J.R., 2014. Uterine allotransplantation in a rabbit model using aorto-caval anastomosis: a long-term viability study. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 182, 185–193. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2014.09.029>
- Saso, S., Petts, G., Thum, M.-Y., Corless, D., Boyd, M., Noakes, D., Priore, G.D., Ghaem-Maghani, S., Smith, J.R., 2015. Achieving uterine auto-transplantation in a sheep model using iliac vessel anastomosis: a short-term viability study. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 94, 245–252. <https://doi.org/10.1111/aogs.12550>
- Scarritt, M.E., Pashos, N.C., Bunnell, B.A., 2015. A Review of Cellularization Strategies for Tissue Engineering of Whole Organs. *Front. Bioeng. Biotechnol.* 3. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2015.00043>
- Scharl, A., Beckmann, M.W., Artwohl, J.E., Holt, J.A., 1995. Comparisons of radioiodoestradiol blood-tissue exchange after intravenous or intraarterial injection. *Int. J. Radiat. Oncol.* 32, 137–146. [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(95\)00510-6](https://doi.org/10.1016/0360-3016(95)00510-6)
- Schenkman, N.S., Manger, J.P., 2013. Ureter Anatomy: Overview, Gross Anatomy, Microscopic Anatomy.

- Scott, J.R., Pitkin, R.M., Yannoni, M.E., 1971. Transplantation of the primate uterus. *Surg. Gynecol. Obstet.* 133, 414–418.
- Shockley, M., Arnolds, K., Beran, B., Rivas, K., Escobar, P., Tzakis, A., Falcone, T., Sprague, M.L., Zimberg, S., 2017. Uterine viability in the baboon after ligation of uterine vasculature: a pilot study to assess alternative perfusion and venous return for uterine transplantation. *Fertil. Steril.* 107, 1078–1082. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.01.014>
- Soares, S.R., Troncoso, C., Bosch, E., Serra, V., Simón, C., Remohí, J., Pellicer, A., 2005. Age and Uterine Receptiveness: Predicting the Outcome of Oocyte Donation Cycles. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 90, 4399–4404. <https://doi.org/10.1210/jc.2004-2252>
- Solomonov, E., Marcus Braun, N., Siman-Tov, Y., Ben-Shachar, I., 2017. Team preparation for human uterus transplantation: Autologous transplantation in sheep model. *Clin. Transplant.* 31. <https://doi.org/10.1111/ctr.13137>
- Sykes, M., Sachs, D.H., 2019. Transplanting organs from pigs to humans. *Sci. Immunol.* 4. <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.aau6298>
- Taylor, E., Gomel, V., 2008. The uterus and fertility. *Fertil. Steril.* 89, 1–16. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.09.069>
- Testa, G., Koon, E.C., Johannesson, L., McKenna, G.J., Anthony, T., Klintmalm, G.B., Gunby, R.T., Warren, A.M., Putman, J.M., dePrisco, G., Mitchell, J.M., Wallis, K., Olausson, M., 2017. Living Donor Uterus Transplantation: A Single Center’s Observations and Lessons Learned From Early Setbacks to Technical Success. *Am. J. Transplant.* 17, 2901–2910. <https://doi.org/10.1111/ajt.14326>
- Testa, G., McKenna, G.J., Gunby, R.T., Anthony, T., Koon, E.C., Warren, A.M., Putman, J.M., Zhang, L., dePrisco, G., Mitchell, J.M., Wallis, K., Klintmalm, G.B., Olausson, M., Johannesson, L., 2018. First live birth after uterus transplantation in the United States. *Am. J. Transplant.* 18, 1270–1274. <https://doi.org/10.1111/ajt.14737>
- Tricard, J., Ponsonnard, S., Tholance, Y., Mesturoux, L., Lachatre, D., Couquet, C., Terro, F., Yardin, C., Marquet, P., Piccardo, A., Gauthier, T., 2017. Uterus tolerance to extended cold ischemic storage after auto-transplantation in ewes. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 214, 162–167. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2017.05.013>
- Wei, L., Xue, T., Yang, H., Zhao, G.-Y., Zhang, G., Lu, Z.-H., Huang, Y.-H., Ma, X.-D., Liu, H.-X., Liang, S.-R., Yang, F., Chen, B.-L., 2013. Modified Uterine Allotransplantation and Immunosuppression Procedure in the Sheep Model. *PLoS ONE* 8. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0081300>
- Wei, L., Xue, T., Tao, K.-S., Zhang, G., Zhao, G.-Y., Yu, S.-Q., Cheng, L., Yang, Z.-X., Zheng, M.-J., Li, F., wang, Q., han, Y., Shi, Y.-Q., Dong, H.-L., Lu, Z.-H., Wang, Y., Yang, H., Ma, X.-D., Liu, S.-J., Liu, H.-X., Xiong, L.-Z., Chen, B.-L., 2017. Modified human uterus transplantation using ovarian veins for venous drainage: the first report of surgically successful robotic-assisted uterus procurement and follow-up for 12 months. *Fertil. Steril.* 108, 346–356.e1. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.05.039>

- Wiest, D.B., Swindle, M.M., Garner, S.S., Smith, A.C., Gillette, P.C., 1996. Pregnant Yucatan Miniature Swine as a Model for Investigating Fetal Drug Therapy, in: Tumbleson, M.E., Schook, L.B. (Eds.), *Advances in Swine in Biomedical Research: Volume 2*. Springer US, Boston, MA, pp. 629–635. https://doi.org/10.1007/978-1-4615-5885-9_18
- Wingate, M.B., Karasewich, E., Wingate, L., Lauchian, S., Ray, M., 1970. Experimental uterotubovarian homotransplantation in the dog. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 106, 1171–1176. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(70\)90512-0](https://doi.org/10.1016/0002-9378(70)90512-0)
- Wranning, C.A., El-Akouri, R.R., Lundmark, C., Dahm-Kähler, P., Mölne, J., Enskog, A., Brännström, M., 2006. Auto-transplantation of the uterus in the domestic pig (*Sus scrofa*): Surgical technique and early reperfusion events. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 32, 358–367. <https://doi.org/10.1111/j.1447-0756.2006.00426.x>
- Wranning, C.A., El-Akouri, R.R., Groth, K., Mölne, J., Parra, A.K., Brännström, M., 2007. Rejection of the transplanted uterus is suppressed by cyclosporine A in a semi-allogeneic mouse model. *Hum. Reprod.* 22, 372–379. <https://doi.org/10.1093/humrep/del410>
- Wranning, C.A., Akhi, S.N., Kurlberg, G., Brännström, M., 2008a. Uterus transplantation in the rat: Model development, surgical learning and morphological evaluation of healing. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 87, 1239–1247. <https://doi.org/10.1080/00016340802484966>
- Wranning, C.A., Dahm-Kähler, P., Mölne, J., Nilsson, U.A., Enskog, A., Brännström, M., 2008b. Transplantation of the uterus in the sheep: oxidative stress and reperfusion injury after short-time cold storage. *Fertil. Steril.* 90, 817–826. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.07.1340>
- Wranning, C.A., Marcickiewicz, J., Enskog, A., Dahm-Kähler, P., Hanafy, A., Brannstrom, M., 2010. Fertility after autologous ovine uterine-tubal-ovarian transplantation by vascular anastomosis to the external iliac vessels. *Hum. Reprod.* 25, 1973–1979. <https://doi.org/10.1093/humrep/deq130>
- Wranning, C.A., Akhi, S.N., Diaz-Garcia, C., Brännström, M., 2011. Pregnancy after syngeneic uterus transplantation and spontaneous mating in the rat. *Hum. Reprod.* 26, 553–558. <https://doi.org/10.1093/humrep/deq358>
- www.eku.edu, n.d. Uteri [WWW Document]. East. Ky. Univ. - Dep. Biol. Sci. URL <http://people.eku.edu/ritchisong/uteri.html> (accessed 11.4.20).
- Yonemoto, R.H., du Sold, W.D., Deliman, R.M., 1969. Homotransplantation of uterus and ovaries in dogs: A preliminary report. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 104, 1143–1151. [https://doi.org/10.1016/S0002-9378\(16\)34288-0](https://doi.org/10.1016/S0002-9378(16)34288-0)

AUTEUR : DOMERT Johana

La transplantation utérine : modèles animaux, état des lieux et perspectives d'avenir.

La transplantation de l'utérus est un moyen de rétablir la fertilité chez des patientes souffrant d'infertilité utérine congénitale ou acquise. Cette procédure nouvelle et complexe nécessite des expériences préalables sur les modèles animaux. La taille du modèle, l'anatomie de l'utérus et sa vascularisation doivent être voisines de celles de la femme. La brebis s'est révélé être le modèle de choix pour le training chirurgical avant toute procédure chez les primates non humains dont l'utilisation est très restreinte. Les modèles animaux ont également permis l'avancée des recherches concernant la résistance de l'utérus au phénomène d'ischémie-reperfusion, l'immunosuppression et les grossesses sur utérus greffé. Plusieurs agneaux bien portants sont nés après autotransplantation utérine chez la brebis et un seul après allotransplantation. Une seule naissance après autotransplantation utérine a été rapportée sur le modèle des primates non humains chez le macaque. Aujourd'hui, plus d'une quinzaine d'enfants en bonne santé sont nés suite à une transplantation utérine. Du choix de la donneuse et de la receveuse, aux améliorations chirurgicales et à la synthèse d'un utérus artificiel, les perspectives d'avenir sont encore nombreuses dans le domaine.

TRANSPLANTATION – UTÉRUS – INFERTILITÉ - MODÈLES ANIMAUX

Uterine transplantation: animal models, state of play and future prospects.

Uterine transplantation aims to restore fertility in patients with congenital or acquired uterine infertility. This new and complex procedure requires prior experiments in animal models. The size of the model, uterine anatomy and vascularization have to be similar to woman. The ewe has proven to be the model of choice for surgical training, prior to any procedure in non-human primates, which are very restricted. Animal models have also helped improving research on uterine resistance to ischemia-reperfusion, immunosuppression, and uterine transplant pregnancies. Several healthy lambs were born after uterine autotransplantation in the ewe and only one after allotransplantation. A single birth after uterine autotransplantation has been reported in non-human primate model on macaque. Today, more than fifteen healthy children have been born following uterine transplants. From the choice of donor and recipient, to surgical improvements and the synthesis of an artificial uterus, there are still many future prospects in the field.

TRANSPLANTATION - UTERUS - INFERTILITY – ANIMAL MODELS