Optimisation du greffon en transplantation utérine : anatomie, modèles animaux et conservation d'organe

Ludivine Dion

▶ **To cite this version:**

Ludivine Dion. Optimisation du greffon en transplantation utérine : anatomie, modèles animaux et conservation d'organe. Médecine humaine et pathologie. Université de Rennes, 2023. Français. ⟨NNT : 2023URENB065⟩. ⟨tel-04874763⟩

HAL Id: tel-04874763

https://theses.hal.science/tel-04874763v1

Submitted on 8 Jan 2025

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

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

HAL Authorization

COLLEGE SCIENCES
DOCTORAL DE LA VIE
BRETAGNE ET DE LA SANTE

Université de Rennes

Thèse de doctorat de

L'UNIVERSITE DE RENNES

ECOLE DOCTORALE N° 637
Sciences de la Vie et de la Santé
Spécialité : Biologie Cellulaire, Biologie du développement

Par

Ludivine DION

Optimisation du Greffon en Transplantation Utérine :

Anatomie, modèles animaux et conservation d'organe.

Thèse présentée et soutenue à Rennes, le 14 Décembre 2023
Unité de recherche : IRSET/INSERM 1085, équipe 8 : Physiologie et physiopathologie du tractus uro-génital.

Composition du Jury :

Président du jury :	Erwan FLÉCHER	PU-PH, Service de Chirurgie Cardio-thoracique, CHU Rennes
	Jean LEVÊQUE	PU-PH, Service de Gynécologie, CHU Rennes
	Tristan GAUTHIER	PU-PH, Service de Gynécologie, CHU Limoges
	Blandine COURBIÈRE	PU-PH, Service de Gynécologie, AP-HM
Rapporteurs avant soutenance :		
	Céline CHAULEUR	PU-PH, Service de Gynécologie, St Étienne
	Benoît BARROU	PU-PH, Service d'urologie, AP-HP
Dir. de thèse :	Vincent LAVOUÉ	PU-PH, Service de Gynécologie, CHU Rennes
Co-dir. de thèse :	Krystel NYANGOH TIMOH	MCU-PH, Service de Gynécologie, CHU Rennes
Invité(s)		
	Karim BOUDJEMA	PU-PH, Service de Chirurgie Hépato-Biliaire, CHU Rennes
	David VAL-LAILLET	Dr(Sci), INRAE St Gilles, Directeur de Recherche NuMeCan
	Nathalie RIOUX-LECLERCQ	PU-PH, Service d'Anatomopathologie, CHU Rennes

Remerciements :

Je souhaite tout d'abord remercier mon directeur de thèse, Monsieur le Professeur Vincent Lavoué de m'avoir proposé cette thématique de recherche en 2016. Nous avons pu monter ce projet de Transplantation Utérine petit à petit, ce travail est le fruit de cette collaboration. Je te remercie de m'avoir guidé dans cette carrière hospitalo-universitaire et d'avoir pu me laisser m'épanouir dans ce projet. Je te remercie également pour ta bienveillance au quotidien, ta disponibilité sans faille et ton compagnonnage au bloc opératoire. Réaliser ce travail avec toi a été un plaisir malgré les moments de doutes et les difficultés rencontrées. Sois assuré de mon profond respect.
Et, on va greffer !

Je souhaite remercier Madame le Dr Nyangoh-Timoh pour m'avoir apporté ses précieux conseils et m'avoir fait partager son expertise en anatomie. Tes compétences dans ce domaine sont un atout majeur dans ce travail.

À Madame le Professeure Céline Chauleur, vous m'avez fait l'honneur d'accepter d'examiner en amont ce travail et je vous en remercie. Votre expertise chirurgicale est un atout majeur pour juger de ce travail.

À Monsieur le Professeur Benoît Barrou, je vous remercie de m'avoir fait partager votre expertise dans le domaine de la préservation d'organe et de m'avoir donné de précieux conseils durant ce travail. Je tiens à vous remercier de m'avoir permis d'être la 1ère gynéco à participer à l'EFPMO. Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail.

À Monsieur le Professeur Jean Levêque, je vous remercie pour votre soutien depuis le début de mon internat. Je vous remercie pour votre compagnonnage au bloc opératoire, pour votre exemplarité et les qualités humaines que vous m'avez transmises. Je vous remercie pour votre disponibilité et écoute, vous avez toujours été là quand il fallait, même à 6 semaines du rendu de la thèse quand mon ordinateur était HS.
Soyez assurer de mon profond respect.

À Monsieur le Professeur Erwan Flécher, je te remercie pour ton implication dans ce travail et ton aide si précieuse. Tu as pu nous donner des conseils avisés dans ce projet et tu nous as mis en lien avec le Pr Barrou ; ta participation dans ce projet de recherche a été capitale. Je te remercie d'avoir pris le temps de venir à l'INRA et d'avoir eu la patience de nous transmettre ton expertise.
Sois assuré de mon profond respect.

À Monsieur le Professeur Tristan Gauthier, je te remercie de nous avoir aidé dans ce projet depuis le début. Tu nous a fait part de ton expertise scientifique dans le domaine. Je te remercie pour ta disponibilité et également de me faire l'honneur de juger ce travail.

À Madame le Professeure Blandine Courbière, je te remercie d'avoir accepté de juger ce travail. Ton regard d'expertise dans le domaine de l'AMP est un atout majeur pour examiner ce travail. Sois assuré de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Karim Boudjema, votre présence dans ce jury de thèse est symbolique pour moi. Vous nous avez ouvert les portes de l'INRA en 2016 et vous nous avez guidé dès le

début de ce projet. Vous avez su nous donner confiance dans ce projet et vous avez toujours été disponible pour nous donner votre avis d'expert lorsque nous avions besoin.
Soyez assuré de mon profond respect.

Je tiens également à remercier Madame le Professeur Nathalie Rioux-Leclercq pour son aide dans ce projet. Je vous remercie pour votre réactivité et votre disponibilité pour ce travail auprès de moi mais également d'Alexis et Carla.

Je souhaite remercier David Val-Laillet de nous avoir fait partager son expertise sur la mise en place des modèles animaux, d'avoir pris le temps d'effectuer les démarches réglementaires. Je te remercie pour ta réactivité quand nous avions besoin.

Je tiens à remercier Aline Wautier de m'avoir guidé pour l'utilisation de la machine de perfusion et d'avoir rédigé la machine de perfusion pour les nuls. Merci pour ta disponibilité.

Je remercie Monsieur le Professeur Claude Bendavid pour sa disponibilité et son aide dans le projet.

Je tiens à remercier François Vialard pour sa collaboration dans ce projet. Ton expertise dans le domaine est un atout précieux pour la suite de ce travail. Je te remercie pour ta disponibilité, la qualité des échanges scientifiques et ta sympathie.

Je remercie Charles Pineau, ton expertise dans l'analyse protéomique est un atout majeur pour ce projet. Je te remercie pour ton implication dans le projet.

Je remercie le Docteur Erwan Dumontet pour son aide et expertise pour l'analyse immunologique.

Je remercie l'ensemble de l'équipe 8 de l'IRSET pour leur aide dans ce travail en particulier à Natahlie Dejucq-Rainsford, Séverine Mazaud-Guittot, Frédéric Chalmel, Maryne et Bertrand pour nous guider dans l'analyse transcriptomique.

Je remercie l'Agence de la BioMédecine pour l'intérêt porter à ce projet et leur aide financière renouvelée.

Je remercie la cellule de coordination de Rennes, en particulier Yves-Marie Guillou et les infirmières pour leur implication et aide dans ce projet.

Je remercie l'ensemble de l'équipe de gynécologie-obstétrique du CHU de Rennes (Linda, Hélène, Gwen, Christelle, Cécile, Maëla, Anne-Sophie, Estelle, Fabrice, Jerry, Hugo, Céline, Florence, Solène, Mathilde, Camille) pour m'avoir transmis leur savoir depuis mes premiers pas il y a 10 ans.

Je remercie mes co-chefs et durant 4 ans il y en a eu ! Céline en AMP, Isabelle en obstétrique puis Susie et Marine en gynécologie puis mes compagnons de la dernière ligne droite Marion et Guillaume. Et en parallèle Louise, Flore-Anne et Tiffany. Merci de votre bonne humeur, entraide et merci de m'avoir permis d'effectuer ce travail en parallèle.

Merci à Carla d'avoir partagé cette dernière année de thèse avec moi. Merci pour ton dévouement, pour les nuits à l'INRA à veiller sur poulpy, pour ta bonne humeur et pour ton implication dans le projet.

Merci à l'ensemble des internes de gynécologie-obstétrique pour leur aide durant les manip animales et pour leur bonne humeur au bloc-opératoire et en garde quel que soit l'heure et les circonstances.

Je remercie Christophe, parrain de ces études médicales, sans toi j'aurais pris la voie des études vétérinaires (mais bon à l'INRA j'ai l'impression que les chemins se croisent parfois…).

À mes parents, vous m'avez toujours soutenu dans mes choix et avez été à mes côtés quand il le fallait et je vous en remercie.

À Cédric, soutien sans faille depuis 18 ans, tu m'as suivi dans ce parcours et je t'en remercie. Tu as toujours été à mes côtés que ce soit lors de la rédaction de mes différents mémoires et thèses avec la réalisation des statistiques, des illustrations et la résolution des différents problèmes sur Word, Excell et PowerPoint…. Mais surtout pour s'occuper des garçons au quotidien.

À Gaspard et Marceau pour leur gaité et dynamisme au quotidien, vous êtes une source d'énergie et m'aider à passer les caps difficiles de ce parcours. Merci pour votre soutien à votre manière et à l'enthousiasme que vous montrez à l'arrivée de votre petit(e) frère/sœur.

« La motivation vient en travaillant sur des tâches qui nous tiennent à cœur et avec des gens que nous apprécions. »

Sheryl Sandberg

Table des matières

Remerciements : ***2***

Table des matières ***5***

Liste des Figures : ***8***

Liste des tableaux : ***9***

Liste des abréviations : ***10***

Introduction ***12***

CHAPITRE I : État de l'art ***13***

Histoire de la Transplantation Utérine **13**

Indications de la Transplantation Utérine : **14**

Infertilité Utérine Absolue congénitale : 14

Infertilité Utérine Absolue Acquise : 19

Infertilité Utérine Relative : 19

Le Parcours de TU : **19**

Screening des patientes : 19

Cycle de FIV : 20

Chirurgie de greffe utérine : 20

La surveillance de la viabilité du greffon : 21

L'obtention de la grossesse : 21

La grossesse : 21

L'explantation de l'utérus : 22

CHAPITRE II : Anatomie appliquée à la Transplantation Utérine ***24***

Description anatomique : **25**

La vascularisation artérielle 25

La vascularisation veineuse 25

Lien avec l'innervation 26

Étude de la vascularisation utérine et de la relation entre la veine utérine et l'uretère. **26**

Article 1 : Relation anatomique entre la veine utérine, l'uretère et le nerf hypogastrique appliqué à la Transplantation Utérine. **28**

Implications dans le domaine de la TU : **35**

Terminologie : 35

Les anastomoses vasculaires en TU : 37

Rôle majeur du retour veineux 39

Outils d'évaluation de la vascularisation utérine : 40

CHAPITRE III. Évaluation du nombre potentiel de greffons utérins : une pénurie ? ***43***

Possibilité de greffe à partir d'une donneuse vivante : **43**

Évaluation du nombre de greffon potentiel à partir de donneuses décédées : **43**

Article 2 : Évaluation du nombre de greffons issus des Prélèvements Multi-Organe éligibles à la TU en France. **45**

CHAPITRE IV : Études des phénomènes d'ischémie-reperfusion en Transplantation Utérine et Optimisation du greffon utérin : Mise en place de modèles animaux. ***55***

A. Les phénomènes d'Ischémie-Reperfusion 55
Les différents temps d'ischémie : 55
Les lésions d'ischémie-reperfusion[68, 69] : 57
Moyens mis en œuvre pour lutter contre les lésions d'I/R 59

B. La conservation du greffon utérin en vue d'une Transplantation Utérine 69
Les solutions de conservations utilisées chez la femme 69
Les études des différentes solutions de conservation pour l'utérus en médecine humaine 69
La machine de perfusion en Transplantation Utérine : 71

C. Les Modèles Animaux chirurgicaux en Transplantation Utérine 73
Étude de faisabilité de la TU, des différents schémas d'anastomoses vasculaires, des modalités de prélèvement d'organe et de la fertilité post-greffe. 74
Les études de faisabilité de la TU. 74
Études s'intéressant à la fertilité après TU : 79
Modèle pour l'étude de faisabilité de prélèvement utérin selon une approche de donneuse en état de mort encéphalique 82
Étude de l'ischémie reperfusion. 85
Étude de l'immunosuppression 90

D. Les modèles animaux non chirurgicaux d'étude de l'Ischémie/Reperfusion 95
Comparaison des solutions de conservation ex-vivo 95
Optimisation de la conservation d'organe : 97

CHAPITRE V : Travaux rennais de recherche sur le gros animal 104

A. Modèle d'auto-transplantation utérine, orthotopique 104
Choix du modèle : 104
Choix du design de l'étude : 104
Principaux résultats : 105

Article 3 : Mise en place d'un modèle animal d'auto-transplantation Utérine avec utilisation du retour veineux ovarien bilatéral. 106

B. Modèle d'Allo-transplantation utérine, hétérotopique 115

Article 4 : Hypothermic Machine Perfuison Preservation : a Proof of Concept for Uterus Transplantation 117

Draft : article en cours de rédaction 121

Conclusion Chapitre V : 138

CHAPITRE VI : Perspectives : 140

Projet futur: 140
Poursuite du projet actuel : 140
Augmentation du nombre de groupes de l'étude. 141

Évolution du projet de TU chez la femme : 143
Les prélèvements utérins humains à Rennes : 143
Évolutions des indications de TU : 145
La TU face à l'évolution de la bio-ingénierie : 146

Références Bibliographiques : 147

Annexes 161

Annexe 1 : La transplantation utérine : essor de la technique chirurgicale, nouvelles indications. État de l'art avec revue de la littérature. 161

Annexe 2 : Editorial : Uterus Transplantation : Which indications ? 172

Annexe 3 : The Key Role of Warm and Cold Ischemia in Uterus Transplantation: A Review 174

Annexe 4 : Uterine Factor Infertility, a Systematic Review..... 192

Annexe 5 : "Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome patients' interest, expectations and demands concerning uterus transplantation"..... 209

Valorisation du travail :..... 225

Liste des Figures :

Figure 1: Organogénèse de l'utérus 15
Figure 2 : Illustration technique de Vecchietti[28] 16
Figure 3 : Illustration de la technique de Davidov[29] 17
Figure 4 : Illustration de la technique de Mc Indoe [30] 18
Figure 5 : Illustration technique de création d'un néovagin par sigmoïdoplastie[31]. 18
Figure 6 : Schéma du parcours de TU. 23
Figure 7 : Illustration de la vascularisation veineuse selon la nomenclature de Johannesson et al [48] 35
Figure 8 : Vascularisation de l'utérus selon Kamina 36
Figure 9 : Schéma de la vascularisation utérine de la donneuse avant prélèvement (A) et après greffe (B) 37
Figure 10 : schéma de la vascularisation utérine chez la donneuse (A) ; chez la receveuse avec conservation des trompes (B) et chez la receveuse sans conservation des trompes (C) 38
Figure 11 : Chronologie des différents temps d'ischémie dans un modèle d'allo-transplantation utérine sur modèle porcin. 55
Figure 12 : Variation de température en fonction des temps opératoires lors d'une greffe d'organe 56
Figure 13 : schéma du métabolisme aérobie et anaérobie 57
Figure 14 : Schéma de perfusion statique (SCS) 59
Figure 15 : Exemple de machine de perfusion hypothermique (VitaSmart®) 63
Figure 16 : Schéma d'une perfusion cardiaque en normothermie. 65
Figure 17 : schéma montrer la technique de canulation en cas de prélèvement utérin lors d'un PMO 82
Figure 18 : Schéma de canulation et clampage vasculaire en vue d'un prélèvement utérin sur modèle porcin . 116
Figure 19 : A. Canulation du scarpa gauche chez la femme lors d'un PMO 143
Figure 20 : Exemples de prélèvements utérins sur la back table 144

Liste des tableaux :

Tableau 1 : Critères des potentielles donneuses en EME _____ *44*
Tableau 2 : Compositions des différentes solutions de conservation _____ *61*
Tableau 3 : Évolution du nombre de greffe d'organe de 2013 à 2022 _____ *62*
Tableau 4 : Évolution du nombre de nouveaux inscrits de 2013 à 2022 _____ *62*
Tableau 5 : Tableaux récapitulatifs des caractéristiques de chaque moyen de perfusion. _____ *67*
Tableau 6 : Études animales ayant pour objectif le training chirurgical _____ *76*
Tableau 7 : Études ayant pour objectif la survenue d'une grossesse _____ *80*
Tableau 8 : Études de faisabilité de prélèvement utérin selon une approche de donneuse en état de mort encéphalique _____ *83*
Tableau 9 : Tableau résumé des modèles animaux chirurgicaux ayant pour objectif l'étude des phénomènes d'ischémie-reperfusion. _____ *88*
Tableau 10 : Récapitulatif des études dont le but est d'évaluer l'intérêt du traitement immunosuppresseur. __ *91*
Tableau 11 : Avantages et Inconvénients des différents modèles animaux _____ *93*
Tableau 12 : Études cherchant à optimiser le greffon utérin dans des modèles animaux _____ *100*
Tableau 13 : récapitulatif des temps opératoires _____ *105*

Liste des abréviations :

ABM : Agence de la BioMédecine

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicaments et des produits de santé

CPP : Comité de Protection des Personnes

CD : Clavien Dindo

EC : EuroCollins

EME : État de Mort Encéphalique

βFGF : Fibroblast Growth Factor

FIV : Fécondation In-Vitro

GM-CSF : Granulocyte Macrophage Colony-Stimulating Factor

HIF : Hypoxia Inductible Factor

HPM : Machine de Perfusion Hypothermique

HTK : Histidine-Tryptophan-Ketoglutarate

IGF-1 : Insuline Growth Factor 1

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

MDA : MalonDiAldehyde

MMF : Mycophénolate Mofétil

MPO : MyeloPerOxidase

MRKH : Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser

NMP : Machine de Perfusion Normothermique

PEG : PolyEthylene Glycol

PHI : Plexus Hypogastrique Inférieur

PHRC : Protocole Hospitalier de Recherche Clinique

SA : Semaines d'Aménorrhée

SCS : Static Cold Storage

TGF : Transforming Growth Factor

TU : Transplantation Utérine

UW : Université du Wisconsin

VEGF : Vascular Endothelium Growth Factor

Introduction

La Transplantation Utérine (TU) est en plein développement dans le monde, depuis les dix dernières années. Cette avancée thérapeutique menée par les gynécologues chirurgiens les fait entrer dans le monde de la transplantation d'organe, ceci impose une formation spécifique au prélèvement d'organe et aux spécificités de la greffe. Cette nouvelle technique chirurgicale soulève de nombreuses questions scientifiques sur l'évaluation de la qualité du greffon et les moyens de conservation de celui-ci. Nous souhaitons au CHU de Rennes développer un programme de transplantation utérine. Le Pr Lavoué, chef de service de gynécologie du CHU de Rennes, a obtenu en juin 2021 un PHRC (Protocole Hospitalier de Recherche Clinique) à hauteur de 1 450 000 € pour la réalisation de 16 TU (8 à partir de donneuses vivantes et 8 à partir de donneuses décédées), cet essai a ensuite obtenu les accords du CPP (Comité de Protection des Personnes) en mars 2023 et de l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicaments et des produits de santé) en mai 2023.

La mise en place d'un tel projet nécessite d'avoir en amont effectué des recherches scientifiques sur le sujet mais également la réalisation d'un training sur modèle animal. Ce travail de thèse représente une partie de cette phase expérimentale ; la mise en place de modèles animaux représentait un pré-requis indispensable demandé par l'Agence de la BioMédecine qui a d'ailleurs soutenu financièrement ces travaux de cherche (3 appels d'offre greffe obtenues).

L'objectif de ce travail de thèse était de trouver des moyens d'optimiser la qualité du greffon utérin tout en formant l'équipe chirurgicale à la greffe : tout d'abord nous avons cherché à évaluer la qualité « anatomique » du greffon utérin en étudiant la qualité de son retour veineux puis nous avons mis en place des modèles animaux afin d'évaluer nos capacités de greffe tout en cherchant à répondre à la question de la tolérance à l'ischémie du greffon utérin et l'intérêt de la machine de perfusion.

Dans un premier temps nous allons effectuer un État de l'art sur la Transplantation Utérine, puis nous étudierons la vascularisation de l'utérus puis nous exposerons les travaux sur les modèles animaux mis en place pour répondre aux questions de la tolérance à l'ischémie froide et les possibilités d'optimisation de la conservation du greffon.

CHAPITRE I : État de l'art

Histoire de la Transplantation Utérine

La TU connaît un essor mondial depuis la 1ère naissance vivante obtenue après TU par l'équipe suédoise du Pr Matts Brännström[1]. Historiquement, la première greffe utérine a été réalisée en France en 1930 dans un contexte de réassignation de sexe. L'artiste peintre, Einar Mogens Wegener, a subi 5 interventions chirurgicales : orchidectomie, penisectomie et implantation d'ovaires, les ovaires ont été ensuite retirés, vaginoplastie, greffe utérine pour devenir une femme, Lili Elbe. Malheureusement, la patiente va décéder quelques mois plus tard d'un arrêt cardiaque dans un contexte de rejet du greffon lié à l'absence de prise d'immunosupresseur[2]. La deuxième greffe utérine publiée a eu lieu en Arabie Saoudite en 2001 à partir d'une donneuse vivante. Après un succès initial de la greffe avec retour des règles, une nécrose de l'utérus a été constaté à J99 du post-opératoire par probable compression des pédicules utérins par prolapsus du greffon dans le vagin lié à un défaut de fixation suffisante du greffon dans le pelvis[3]. En 2010, une équipe Turque a réussi la première greffe utérine à partir d'une donneuse en état de mort encéphalique[4]. Au moins 11 transferts d'embryon ont été réalisés menant à 5 fausses couches précoces et 6 échecs d'implantation[4, 5].

En 2014, en Suède, l'équipe du Pr M. Brännström réalise une série de 9 TU à partir de donneuses vivantes, 7 de ces chirurgies sont un succès avec un retour des règles constaté en moyenne à 6 mois[6]. Deux utérus ont été explantés, un à 105 jours post-opératoire pour un sepsis sur endométrite et un à J3 du post-partum pour une thrombose des pédicules utérins avec nécrose de l'utérus. A partir de cette première série de TU 8 enfants sont nés en bonne santé (possibilité de 2 grossesses successives pour une même patiente).

Après cet exploit réalisé par l'équipe suédoise et accomplissement du but ultime de la TU, l'obtention d'un enfant vivant en bonne santé, des centres de Transplantation Utérine se sont organisés dans le monde, en Chine une première TU a été réalisée à partir d'une donneuse vivante avec prélèvement utérin effectué par voie coelioscopique robot-assistée[7]. Puis l'équipe de Cleveland aux États-Unis ont publié leur première réussite de TU à partir de donneuse en état de mort encéphalique (EME) avec malheureusement une explantation du greffon deux semaines après la chirurgie pour un sepsis[8]. La preuve de concept de TU à partir de donneuse en EME a été réalisé au Brésil en 2016 avec une naissance en 2017[9]. D'autres équipes ont

réalisé avec succès des TU comme l'Inde[10, 11], la France avec l'obtention de 2 naissances[12, 13], et l'Espagne[14]*(Utx congress 2023).*

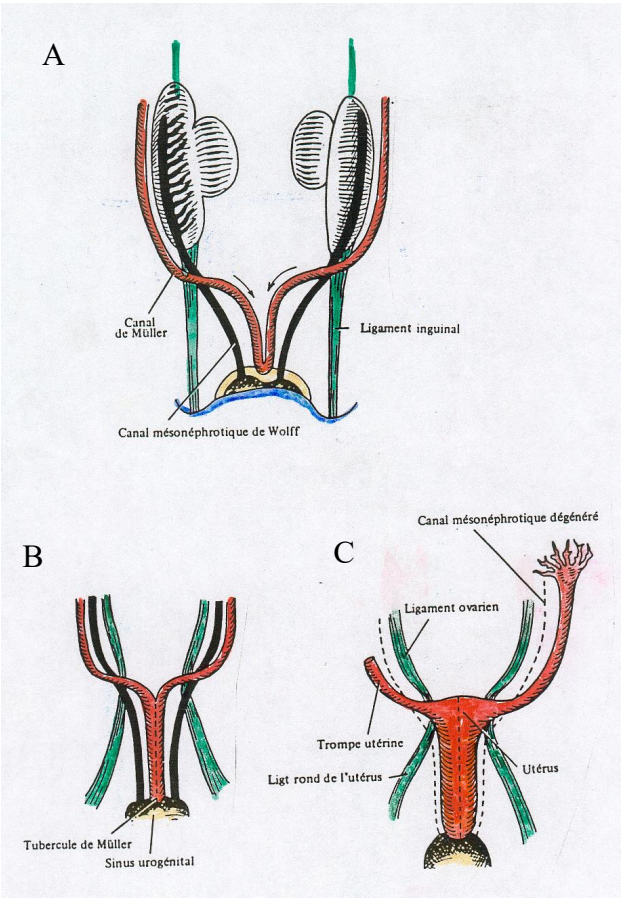
Certaines équipes organisent des programmes de TU mixtes à partir de donneuses vivantes et des donneuses en EME, comme la République Tchèque avec 3 naissances[15], Dallas avec 12 naissances[16] et maintenant la Suède *(Clinical Trials).* A ce jour le nombre de TU réalisées dans le monde est estimé à 90 ayant permis la naissance d'au moins 50 enfants en bonne santé *(Utx congress,* dont les ¾ sont issues de donneuses vivantes.

Indications de la Transplantation Utérine :

La TU s'adresse aux patientes souffrant d'Infertilité Utérine, cette infertilité peut être soit relative, l'utérus est présent mais non fonctionnel (syndrome d'Asherman, adénomyose massive) soit absolue par absence d'utérus de manière congénitale dans la cadre du syndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH) ou acquise après réalisation d'une hystérectomie pour pathologie bénigne (hémorragie du post-partum, adénomyose) ou pour pathologie maligne (cancer du col). Elle touche environ 20 000 femmes pour 100 millions en âge de procréer[17] soit 3 à 5% des femmes[18]. La TU représente pour ces femmes la seule possibilité d'être à la fois mère porteuse, mère biologique et mère légale de leur enfant.

Infertilité Utérine Absolue congénitale :

Le syndrome MRKH représente la principale indication de TU, actuellement au moins 90% des TU sont réalisées chez des patientes atteintes de ce syndrome [3, 4, 6, 7, 9, 11, 12, 15, 19-21]. Celui-ci touche 1 femme sur 4500 [22] et correspond à une agénésie complète de l'utérus et des 2/3 supérieurs du vagin par défaut de développement des canaux de Müller. Une origine génétique est suspectée mais aucun gène n'a été mis en évidence à ce jour. Les ovaires et les caractères sexuels secondaires sont normaux, le caryotype est 46XX. Il existe 2 sous types de ce syndrome, le type 1 où l'agénésie utéro-vaginale est isolée et le sous type 2 s'inscrivant dans un syndrome polymalformatif avec atteinte rénale dans environ 30% des cas et plus rarement des atteintes squelettiques, auditives et cardiaques[23, 24]. D'un point de vue embryologique, les canaux de Müller sont des dérivés du mésoblaste intermédiaire donnant les crêtes uro-génitales. Sous l'influence des facteurs hormonaux et notamment l'absence d'hormone anti-mullérienne chez l'embryon féminin, les canaux de Muller vont migrer vers le pôle caudal puis fusionner pour donner l'utérus, les trompes et les 2/3 supérieurs du vagin.



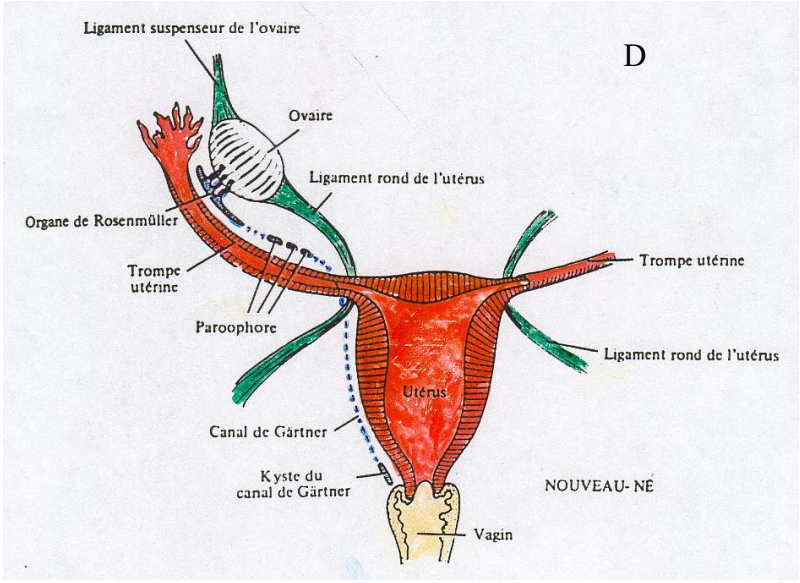
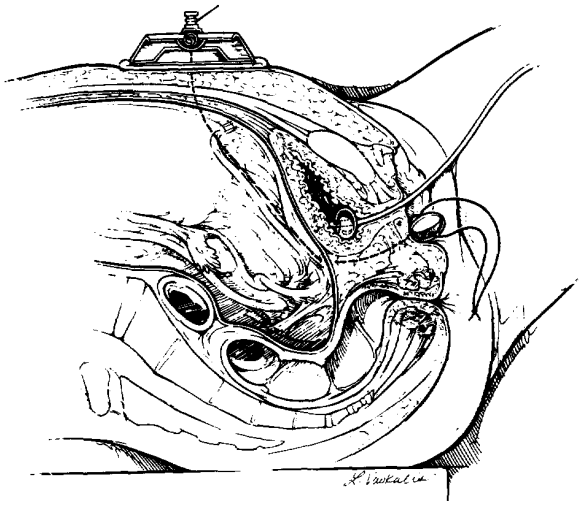


Figure 1: Organogénèse de l'utérus

Description des transformations des canaux de Müller (en rouge) au cours de l'embryogénèse.
A : Migration des canaux de Müller vers le sinus uro-génital
B : Fusion des Canaux de Müller
C : Résorption de la cloison entre les deux hémi-utérus
D : Utérus normal

Pour ces patientes, une restauration de la fonction sexuelle est parfois nécessaire avec la création d'un néovagin, les sociétés savantes américaines et françaises recommandent dans un premier temps de réaliser celui-ci via des rapports sexuels ou des dilatateurs vaginaux[25, 26]. En cas d'échec de ces techniques le recours à la chirurgie peut être proposé. Les techniques chirurgicales sont multiples : Vecchietti (traction de la cupule vaginale), Davidov (clivage du péritoine), McIndoe (greffe de peau), sigmoïdoplastie. Dans une étude française de 2018, sur une cohorte multicentrique de 131 patientes atteintes du syndrome de MRKH ayant recours à une reconstruction vaginale, 64% d'entre elles ont eu recours à la chirurgie, soit d'emblée (54%) soit après échec des dilatateurs vaginaux (10%) ; dans plus de la moitié des cas une technique par sigmoïdoplastie était utilisée. Pour certaines équipes, la réalisation d'une sigmoïdoplastie représente une contre-indication à la TU du fait des inconvénients qu'elle représente : sécrétions coliques au niveau du néo-vagin comportant un microbiote différent de celui du vagin[27] et donc pourvoyeur d'infection du greffon dans un contexte d'immunosuppression ; l'antécédent de chirurgie pelvienne avec suture digestive pouvant rendre plus difficile la chirurgie de greffe utérine dans un pelvis adhérentiel[25]. Cependant la preuve de concept de réussite de greffe puis de naissance vivante après greffe utérine chez une patiente ayant bénéficié de la création d'un néovagin par sigmoïdoplastie a été réalisée en Turquie[5].

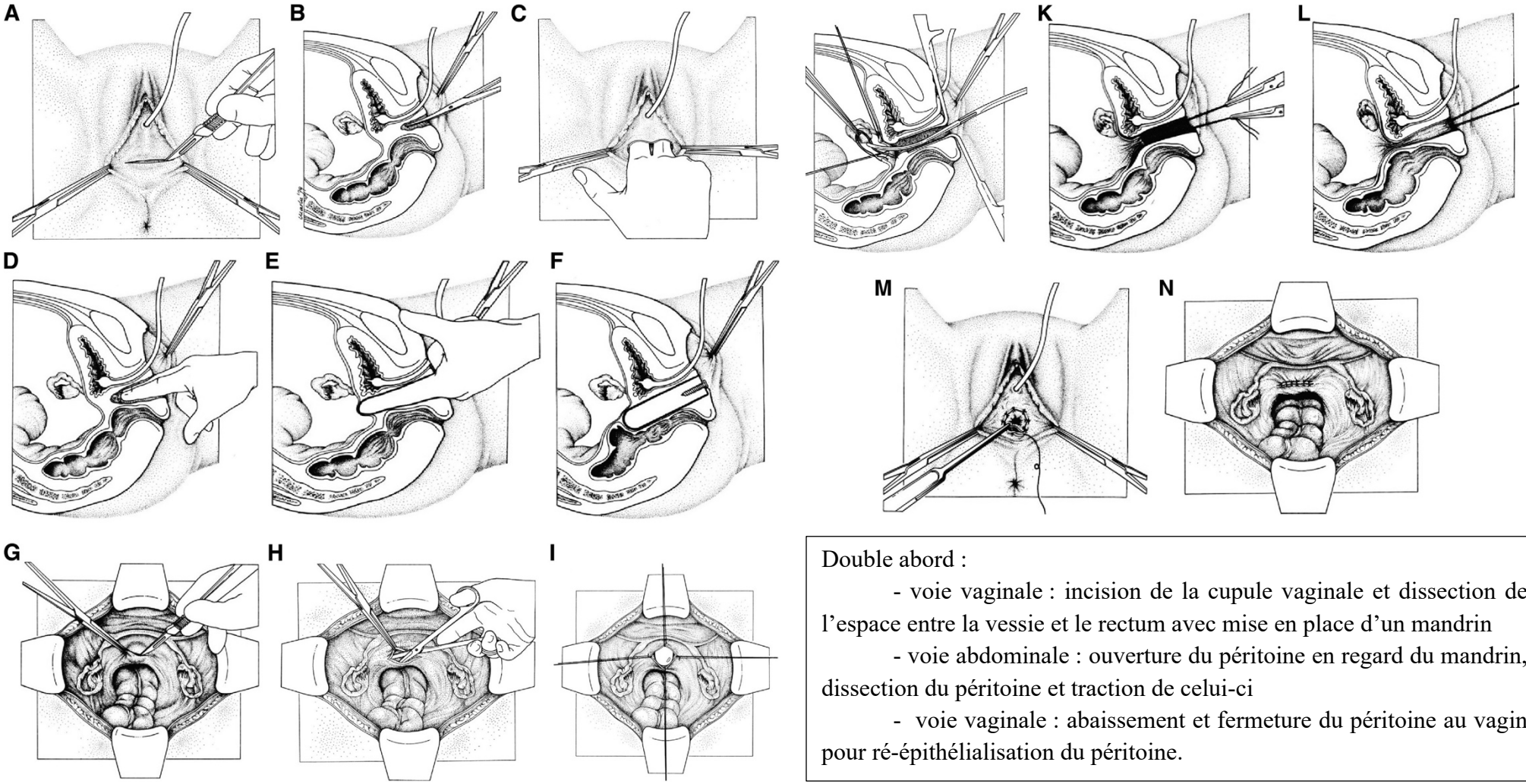
Illustration des différentes techniques de reconstruction vaginales :



Visualisation de l'olive placée au niveau de la cupule vaginale et relié au tracteur placé au niveau de la peau en regard du pelvis.

Figure 2 *: Illustration technique de Vecchietti*[28]

Figure 3 : Illustration de la technique de Davidov[29]



Double abord :

- voie vaginale : incision de la cupule vaginale et dissection de l'espace entre la vessie et le rectum avec mise en place d'un mandrin
- voie abdominale : ouverture du péritoine en regard du mandrin, dissection du péritoine et traction de celui-ci
- voie vaginale : abaissement et fermeture du péritoine au vagin pour ré-épithélialisation du péritoine.

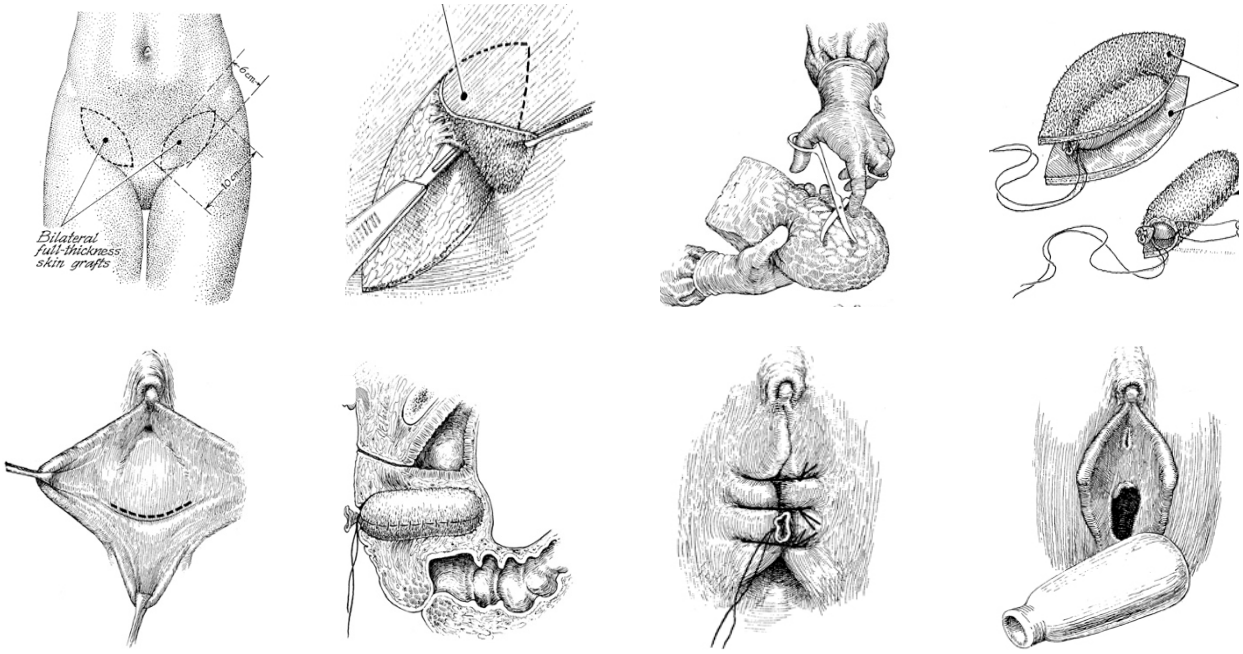


Figure 4 : Illustration de la technique de Mc Indoe [30]

Préparation de lambeau de peau pleine desépidermisé. Ce lambeau est ensuite placé sur un mandrin en mousse recouvert d'un préservatif.
Incision par voie basse en regard de la cupule vaginale, dissection de l'espace entre la vessie et le rectum. Mise en place et suture du mandrin recouvert du lambeau de peau.
Ce mandrin est retiré 12j plus tard, la poursuite des dilatations vaginales est ensuite nécessaire.

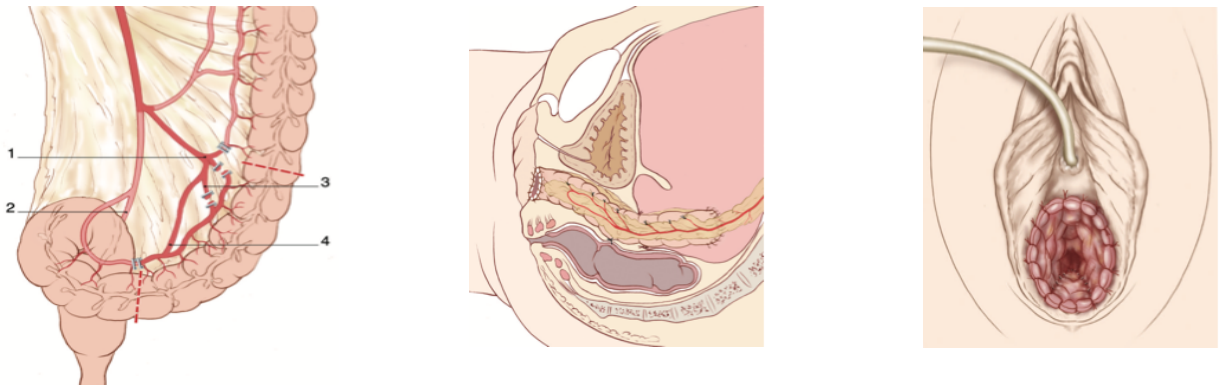


Figure 5 : Illustration technique de création d'un néovagin par sigmoïdoplastie[31].

Un abord par voie haute permet de repérer et préparer le segment de sigmoïde nécessaire à la création du néo-vagin. Le lambeau est ensuite rattaché à la collerette vaginale existante. Le colon est ensuite rétabli par une suture digestive termino-terminale.

Infertilité Utérine Absolue Acquise :

Concernant l'antécédent d'hystérectomie pour pathologie maligne, une seule TU publiée a eu lieu[6], il s'agissait d'une patiente ayant bénéficié d'une hystérectomie pour une néoplasie du col utérin de 3 cm. Aucun signe de récidive n'a été décrit malgré une exposition prolongée aux immunosuppresseurs du fait des deux grossesses obtenues.
A ce jour, 3 cas de TU ont été décrits après hystérectomie pour pathologie bénigne : une hystérectomie réalisée dans un contexte d'hémorragie du post-partum et deux cas après hystérectomie pour fibrome utérin[21].

Infertilité Utérine Relative :

Dans ce cas, un utérus est présent mais est non fonctionnel, l'infertilité utérine relative peut représenter un prochain type d'indication de la TU. Un seul cas de TU dans ce contexte a été rapporté, il s'agissait d'une patiente de 26 ans atteinte d'un syndrome d'Asherman[10] i.e. présentant des synéchies (accolement complet) des parois de l'utérus le rendant impropre à la nidation embryonnaire.

Le Parcours de TU :

Lorsqu'une patiente souhaite bénéficier d'une greffe d'utérus pour accomplir son projet de parentalité, une information essentielle à lui transmettre est la longueur et la rigueur du parcours. À tout moment le parcours de TU peut s'interrompre et donc ne pas aboutir au but ultime : la naissance d'un enfant vivant.

Screening des patientes :

La première étape est celle de la recherche de contre-indication à la greffe chez la potentielle receveuse (antécédent de chirurgie pelvienne lourde, IMC > 30kg/m^2 ; tabagisme actif, insuffisance rénale, réserve ovarienne faible…) ainsi que chez la potentielle donneuse (antécédent de fausse couche à répétition, antécédent de césarienne, IMC > 30Kg/m^2 , antécédent de cancer…). Lors de ce screening initial chez la receveuse, une contre-indication à la chirurgie peut être mise en évidence, il en est de même chez la potentielle donneuse en cas de donneuse vivante. En France le don d'organe vivant est régi par l'Agence de la BioMédecine

et le Tribunal de Grande Instance, il doit s'effectuer dans un cercle familial ou amical proche contrairement aux États-Unis où le don est non dirigé, altruiste. Ainsi, le nombre potentiel de donneuse vivante peut être restreint dans les pays dont la législation est proche de la législation française.

Cycle de FIV :

L'étape suivante repose sur les techniques de FIV et la constitution d'une cohorte d'embryons de bonne qualité. Il n'y a pas de consensus sur le nombre d'embryons ni le stade embryonnaire des embryons à cryo-préserver mais un pool embryonnaire de 6 à 10 blastocystes semble judicieux pour permettre des chances raisonnables de grossesse[32]. Ceci dans le but de ne pas devoir recourir à un nouveau cycle de FIV après la chirurgie de greffe utérine bien que ceci a déjà été réalisé dans l'équipe allemande sans complication rapportée[13]. Lors de la réalisation de la cohorte embryonnaire, une mauvaise réponse à la stimulation et la non obtention du pool embryonnaire entraine une sortie de la patiente du protocole. Des études ont montré que les patientes atteintes du syndrome de MRKH et notamment du sous type 2 avaient une réserve ovarienne significativement plus basse que les patientes MRKH de type 1 et que les patientes de la population générale[33]. De même lors de la réalisation d'un cycle de FIV, les patientes MRKH de type 2 auraient besoin de doses de gonadotrophine significativement plus élevées par rapport au MRKH de type 1 avec un nombre d'ovocytes recueillis lors de la ponction et d'obtention d'embryons clivés significativement moins important[32, 34].

Chirurgie de greffe utérine :

L'étape suivante est celle de la chirurgie de transplantation utérine, un seul cas d'échec de greffe utérine per-opératoire a été décrit, le greffon a été jugé non acceptable pour la greffe devant la présence d'athérosclérose majeure des artères utérines lors du prélèvement utérin, la chirurgie n'a donc pas été réalisée. Le succès de la chirurgie est défini par le retour des règles qui surviennent en moyenne 6 semaines après la chirurgie[6], le taux de succès est de 71%[35]. Les échecs de greffe aboutissant à une explantation du greffon sont dues dans 75% des cas à une nécrose du greffon avec dans deux tiers des cas une insuffisance/thrombose artérielle et dans un tiers des cas une insuffisance/thrombose veineuse, dans 25% des cas elles sont liées à une infection post-opératoire[36].

La surveillance de la viabilité du greffon :

La viabilité du greffon et le suivi du rejet est monitoré par des biopsies de col répétées.
Le protocole d'immunosuppresseur mis en place est calqué sur celui après transplantation rénale. Cependant certains traitements sont tératogènes et doivent être arrêté avant le transfert d'embryon. Dans la majorité des cas, l'immunosuppression est induite par de la thymoglobuline et des corticostéroïdes. La thymoglobuline est considérée comme tératogène et ceux encore 3 mois après la dernière prise, un switch de ce traitement doit donc être effectué. Le traitement d'entretien utilisé par l'équipe suédoise était du mycophénolate mofétil (MMF) pendant 6 à 9 mois après la transplantation, lui aussi tératogène, après quoi le MMF a été soit arrêté, pour favoriser une monothérapie par tacrolimus, soit remplacé par de l'azathioprine. Il y a eu ensuite une période d'attente de 3 à 6 mois pour minimiser le risque de fœtotoxicité avant le Transfert d'Embryon Congelé (TEC) [37].

L'obtention de la grossesse :

Le taux de succès de grossesse après Transfert d'Embryon (TE) est variable d'une équipe à l'autre et d'un cas à l'autre. La première grossesse et naissance dans l'équipe suédoise a été obtenue après le 1er transfert d'embryon[1] et le nombre médian de TE pour obtenir une grossesse était de 6 par patiente, le taux de grossesse par transfert était de 36,2% ; une patiente n'a pas eu d'enfant malgré le succès de la greffe défini par le retour de règles [38]. Dans l'équipe Tchèque, on constate un plus grand nombre d'échec d'implantation embryonnaire, le nombre de grossesse par transfert d'embryon était de 8,8%[32]. Sur le nombre total de greffe utérine publiée, le taux de naissance vivante par transfert d'embryon est de 35,8%[39].
En ce qui concerne l'aspect technique du geste de transfert d'embryon, des difficultés peuvent être rencontrées notamment liées à des sténoses de la suture vaginale. Cette complication post-opératoire a été décrite par l'équipe de République Tchèque qui a constaté 4 sténoses vaginales post-opératoire rendant difficile le transfert d'embryon dont une pour laquelle le col utérin n'était pas visible à l'œil nu et le transfert d'embryon était réalisé à l'aide d'un hystéroscope pour visualiser le col.

La grossesse :

La grossesse doit ensuite être monitorée de manière régulière. Sur les 19 premières grossesses avec naissance rapportées dans la littérature, 9 complications de la grossesse ont été rapportées avec deux cas de pré-éclampsie, un cas de rupture prématurée des membranes, un cas d'hypertension artérielle gravidique, un cas de chloestase gravidique, un hématome sous-chorial et une infection intra-utérine. La naissance s'est effectuée par césarienne en moyenne à 35 Semaines d'Aménorrhée (+/-1,7 SA), le poids médian des enfants était de 2620g (min 1775g – max 3390g). Aucune malformation néonatale n'a été mise en évidence[39].

L'explantation de l'utérus :

Après accomplissement du projet de grossesse (un ou deux enfants), l'utérus est ensuite retiré permettant un arrêt du traitement immunosuppresseur. Selon les équipes, l'utérus est retiré à distance de la césarienne permettant à la patiente d'avoir un temps de réflexion plus adéquat au choix du nombre d'enfant mais aussi de s'assurer du bon développement fœtal[38] ou dans le même temps que la césarienne en cas de seconde grossesse et pour limiter le nombre de gestes chirurgicaux[40]. Dans l'équipe de Dallas l'hystérectomie est réalisée dans le même temps que la césarienne pour limiter le temps de prise des immunosuppresseurs[16].

La Transplantation Utérine en est à ses débuts, de multiples questions restent encore sans réponse notamment concernant la tolérance du greffon utérin à l'ischémie froide et comment optimiser la conservation de l'utérus. Les objectifs de ce travail de thèse étaient de :

- définir la vascularisation de l'utérus pour permettre et sécuriser la revascularisation du greffon chez la receveuse, notamment veineuse, connaissance anatomique indispensable pour la réalisation d'un prélèvement utérin acceptable pour la greffe
- mettre en place un modèle animal, pour valider les possibilités de revascularisation du greffon utérin après une explantation utérine
- mettre en place un modèle animal pour permettre l'étude de l'ischémie froide.

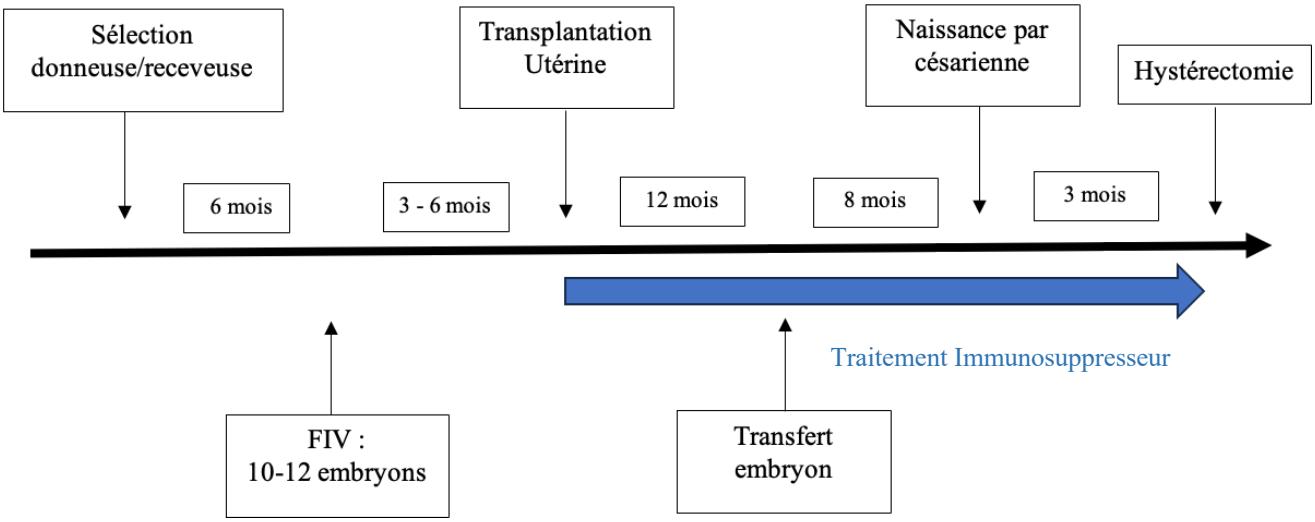


Figure 6 : Schéma du parcours de TU[41].

Le timing de l'hystérectomie est variable soit en même temps que la césarienne soit à 3 mois de celle-ci.

Ceci a fait l'objet de deux revues de la littérature publiées :

Annexe 1 : Dion, L.; Jacquot Thierry, L.; Tardieu, A.; Carbonnel, M.; Ayoubi, J. M.; Gauthier, T.; Lavoué, V. [Uterus transplantation, current prospect and future indications. State of art with review of literature]. *Gynecol Obstet Fertil Senol* **2021**, *49*, 193-203. DOI: 10.1016/j.gofs.2020.09.001 From National Library of Medecine Pubmed.[42]

Annexe 2 : Tardieu, A.; Dion, L.; Collinet, P.; Ayoubi, J. M.; Garbin, O.; Agostini, A.; Aubard, Y.; Piver, P.; Lavoué, V.; Gauthier, T. Uterus transplantation: Which indications? *J Gynecol Obstet Hum Reprod* **2019**, *48*, 7-8. DOI: 10.1016/j.jogoh.2018.10.003 From National Library of Medecine Pubmed.[43]

CHAPITRE II : Anatomie appliquée à la Transplantation Utérine

La connaissance de l'anatomie pelvienne féminine et plus particulièrement des rapports anatomiques entre la vascularisation de l'utérus avec l'uretère et l'innervation pelvienne représente un enjeu majeur lors du geste de prélèvement utérin. A ce jour, lors de la réalisation d'une hystérectomie, dans la majorité des cas, l'objectif est d'enlever l'utérus et de coaguler le pédicule utérin, nourricier de l'utérus au plus près de l'organe. Dans le contexte du prélèvement utérin à visée de greffe, l'objectif est de conserver un pédicule utérin le plus long possible pour permettre l'anastomose aux vaisseaux iliaques externes de manière bilatérale. Cette dissection latérale à l'utérus représente la zone de danger et de complications éventuelles.

En cas de prélèvement utérin chez une donneuse vivante, la dissection de l'uretère pelvien est un véritable défi[39]. Ainsi, le taux de complication selon Clavien-Dindo (CD)[44] est de 20% chez la donneuse vivante[39] tous stades confondus. Le stade 1 représente un évènement post-opératoire indésirable sans nécessité de traitement médical, chirurgical ou endoscopique que ceux prévus habituellement, le stade 2 représente les complications nécessitant un traitement médical spécifique, le stade 3 les complications nécessitant une reprise chirurgicale ou un traitement endoscopique ou radiologique, le stade 4 représente un engagement du pronostic vital et la nécessité de soins intensifs et le stade 5 le décès. En TU, chez la donneuse vivante, les complications de grade 1 selon CD sont observés dans 2,9% des cas, dans 8,6 des cas pour les grades 2 et 8,6% pour les grades 3, soit 20,1% de complications au total[39]. Les plaies urétérales représentent la moitié de ces complications[21] ; aucune complication CD 4 ou 5 n'a été rapportée. La dissection et la préservation de la veine utérine profonde est indispensable pour assurer le retour veineux satisfaisant du greffon. Cette dissection méticuleuse est responsable d'un allongement du temps opératoire chez la donneuse, ainsi dans la première série de TU réalisées par M. Brännström, ce temps de dissection était estimé de 4 à 6h, soit la moitié du temps de chirurgie (11h37 en moyenne)[6].

De même, la compréhension de l'innervation pelvienne parait essentielle pour effectuer un prélèvement utérin en cas de donneuse vivante et permettre la préservation nerveuse notamment du plexus hypogastrique inférieur. Ainsi Chmel et al. ont rapporté un cas d'hypotonie vésicale chez une donneuse vivante avec la mise en place d'un drainage vésical par un cathéter sus-pubien durant 3 mois après l'hystérectomie avant la reprise d'une miction spontanée normale sans résidu[15].

Ainsi la connaissance parfaite de l'anatomie du pelvis et des rapports étroits de l'uretère et de l'innervation pelvienne avec la veine utérine profonde semble indispensable à tout chirurgien souhaitant mettre en place un centre de TU dans le but de préserver le retour veineux utérin du futur greffon tout en assurant la sécurité de la donneuse vivante.

Description anatomique :

En ce qui concerne la terminologie anatomique, la seconde édition de 2019 de Terminologia Anatomica est la référence pour la description anatomique[45]. Cependant certains termes sont manquants et la description anatomique sera faite selon des termes non officiels mais fréquemment utilisés.

La vascularisation artérielle

La vascularisation artérielle de l'utérus et surtout de l'artère utérine est bien décrite[45, 46]. La vascularisation artérielle de l'utérus est assurée par l'artère utérine, branche de la division antérieure de l'artère iliaque interne, elle mesure 13 à 15 cm. L'artère utérine se termine en une branche ovarique médiale (cheminant dans le ligament propre de l'ovaire) et tubaire médiale (cheminant dans le mésosalpinx)[46].

On peut noter que parfois la branche de l'artère utérine cheminant dans le ligament propre de l'ovaire est dénommée branche ovarienne, ceci peut représenter une source de confusion avec l'artère ovarique.

La vascularisation veineuse

La description de la vascularisation veineuse reste peu détaillée et il existe des variations en termes de terminologie, ceci entraine donc une description anatomique non uniforme selon les articles. Ainsi selon la terminologie officielle, le drainage veineux utérin est assuré par le plexus veineux utérin se jetant dans la veine utérine qui se jette elle-même dans la veine iliaque interne[45]. Selon Kamina, ce drainage veineux utérin est assuré par le plexus veineux utérin se jetant dans les veines utérines (antérieure et postérieure), se jetant dans la veine iliaque interne dans la grande majorité des cas[46]. Dans une description anatomique réalisée sur 30 sujets anatomiques féminins, Ercoli et al. ont décrit également deux branches de cette veine utérine, une superficielle et une profonde[47].

Lien avec l'innervation

L'innervation utérine est assurée par le Plexus Hypogastrique Inférieur (PHI) réunion du nerf hypogastrique inférieur et des nerfs splanchniques pelviens[46]. Les rapports entre l'innervation utérine et la vascularisation utérine sont peu décrits. D'après Kamina[46], les nerfs utérins cheminent derrière l'artère utérine et se distribuent à l'utérus et à la partie médiane de la trompe. Le PHI est situé dans le ligament utéro-sacral, son bord antérieur atteint le fornix vaginal latéral, sa face interne est en rapport avec le cul de sac recto-utérin chez la femme et sa face externe est recouverte des plexus veineux viscéraux[46]. Le PHI donnent également les nerfs vésicaux[46], ainsi des lésions du PHI peuvent entrainer un défaut de reprise des mictions spontanées. Ainsi lors de la réalisation d'une hystérectomie en vue d'une TU, il est important de conserver l'ensemble de la vascularisation utérine artérielle et veineuse, l'enjeu va donc être de préserver cette innervation pelvienne parfois difficile à identifier.

Étude de la vascularisation utérine et de la relation entre la veine utérine et l'uretère.

Dans le cadre de la mise en place d'un centre de TU au CHU de Rennes, nous avons cherché à étudier la vascularisation utérine et notamment veineuse ainsi que ses rapports avec l'uretère et le PHI ; ceci dans le but de prélever un greffon de bonne qualité sans léser l'uretère ni le système nerveux pelvien.

Dans ce premier travail de recherche anatomique, notre objectif était de fournir une description standardisée des veines utérines par une approche multimodale afin d'établir des repères anatomiques pour le chirurgien en vue d'une transplantation utérine. Les données proviennent : (1) d'une étude anatomique de huit cadavres féminins frais (16 hémisphères) étudiés séparément par une dissection extra fasciale de la bifurcation iliaque au pédicule utérin, avec analyse des voies urinaires et des structures nerveuses et (2) d'une étude anatomique virtuelle à partir de la table Anatomage® comprenant une reconstruction virtuelle haute-fidélité de deux sujets féminins décédés. Cette reconstruction a été effectuée par un méthode combinée d'imagerie et d'anatomie. Une dualité inconstante des veines utérines a été identifiée : une veine utérine profonde de plus gros calibre et une veine utérine superficielle observée dans 25% des cas. Une relation étroite entre l'uretère passant en arrière de la veine utérine superficielle et en avant de la veine utérine profonde a été mise en évidence dans le paramètre. Le plexus hypogastrique inférieur a été identifié dans tous les cas immédiatement derrière la veine utérine

profonde. Les données obtenues à partir des cadavres féminins frais ont été validées par la table Anatomage®. Nous décrivons ici la relation étroite des veines utérines avec l'uretère et le plexus hypogastrique inférieur. Ces connaissances représentent un enjeu chirurgical majeur qui favorise la réussite de la transplantation d'utérus en respectant à la fois le greffon et la sécurité de la donneuse vivante en limitant le risque de plaie notamment de l'uretère lors du prélèvement utérin.

Check for updates

Received: 21 December 2021 | Revised: 8 February 2022 | Accepted: 27 February 2022

DOI: 10.1002/ca.23850

COMMUNICATION

CLINICAL ANATOMY WILEY

Relationship between uterine veins, ureter, and hypogastric nerve for uterine transplantation: An anatomic study

Fabien Robin[1,2,3] | **Ludivine Dion**[4] | **Vincent Lavoue**[4] | **Anna Goujon**[5] | **Karim Boudjema**[1] | **Laurent Sulpice**[1,3] | **Xavier Morandi**[2,6] | **Krystel Nyangoh Timoh**[2,4,7]

[1]Department of Hepatobiliary and Digestive Surgery, University Hospital, Rennes 1 University, Rennes, France

[2]Anatomy of Laboratory, Faculty of Medicine, University of Rennes 1, Rennes, France

[3]INSERM U1242, Chemistry Oncogenesis Stress Signaling, Rennes 1 University, Rennes, France

[4]Department of Gynecology, Rennes University Hospital, Rennes, France

[5]Department of Urology, Rennes University Hospital, Rennes, France

[6]Department of Neurosurgery, Rennes University Hospital, Rennes, France

[7]INSERM, Rennes 1 University, LTSI - UMR 1099, Rennes, France

Correspondence
Krystel Nyangoh Timoh, Department of Gynecology, Rennes University Hospital, France, 16 Boulevard de Bulgarie 35000 Rennes, France.
Email: krystel.nyangoh.timoh@chu-rennes.fr

Abstract

Uterine transplantation is on the rise worldwide. In contrast to its arterial anatomy, venous drainage of the uterus is poorly defined in the literature. Our aim was to provide a standardized description of uterine veins through a multimodal approach to establish anatomical landmarks for the uterine transplantation surgeon. Data were obtained from: (1) an anatomical study of eight fresh female cadavers (16 hemipelves) studied separately by an extra fascial dissection from the iliac bifurcation to the uterine pedicle, with analysis of the urinary tract and nerve structures and (2) a virtual anatomical study from the Anatomage® Table comprising a high-fidelity virtual reconstruction of two deceased female subjects by imaging and anatomical methods. An inconstant duality of uterine veins was identified: a deep uterine vein of larger caliber and a superficial uterine vein observed in 25% of cases. A close relationship of the ureter passing posterior to the superficial uterine vein and anterior to the deep uterine vein was evident in the parametrium. The inferior hypogastric plexus was identified in all cases immediately behind the deep uterine vein. The data obtained from the fresh female cadavers were validated by the Anatomage® Table. We describe the close relationship of the uterine veins with the ureter and the inferior hypogastric plexus. This knowledge represents a surgical landmark to support the success of uterine transplantation by respecting both the graft and the safety of the living donor by limiting the risk of injuries during uterus procurement.

KEYWORDS
anatomy, hypogastric plexus, ureter, uterine transplantation, uterine veins

1 | INTRODUCTION

Uterus transplantation (UT) is the only available treatment for women with absolute uterine factor infertility (AUFI) caused by congenital or acquired absence of the uterus. In this setting, Brännström's team demonstrated the feasibility of the procedure for women who desired to become pregnant, and announced the first birth in October 2014 (Brännström et al., 2014, 2015). To date, more than 76 transplants have been performed worldwide, resulting in the births of 19 live children. UT is therefore a growing and promising technique for women with AUFI to achieve motherhood (Dion et al., 2021). As most grafts are obtained from living donors (>90% of UT performed), the main issue in the procedure is to prevent complications for the living donor while respecting the integrity of the graft. Two veins can be selected

Fabien Robin and Ludivine Dion contributed equally.

© 2022 American Association for Clinical Anatomists and the British Association for Clinical Anatomists.

for removal: the utero-ovarian vein, which requires oophorectomy in the donor, and the uterine vein. According to Brännström, the most challenging step is the removal of the uterine veins, which is associated with an elevated risk of: ureteral injury (estimated at over 20%) (Chmel et al., 2021); venous lesions and subsequent thrombosis; and a greater operating time (Brännström et al., 2014). Furthermore, cases of postoperative bladder dysfunction in the donor could be related to this operating step (Chmel et al., 2019). However, in contrast to knowledge of the anatomy of the hepatic pedicle in the field of liver transplant (Hiatt et al., 1994), little is known about the anatomy of the uterine pedicle and the uterine veins. In classic textbooks, two uterine veins are described within the uterine pedicle (Gray, 2013), but the intimacy of their relationships to the ureter and the uterine artery within the parametrium is unclear. In addition, there is a lack of knowledge of their caliber and of where they terminate in the internal iliac vein. These facts are as crucial for deceased-donor uterine procurement as for live-donor retrieval. Finally, available descriptions of uterine vein removal during uterine procurement are succinct.

We therefore aimed to provide a comprehensive standardized description of the venous drainage of the uterus in relation to the ureter and pelvis nervous tract through investigation of deceased subjects and digital reconstruction of female pelves, with a view to establishing surgical anatomical landmarks for both living donor procurement and transplantation.

2 | METHODS

2.1 | Study design

The anatomical data were obtained from two types of source: (i) 16 hemipelves from eight female anatomical subjects dissected at the Rennes School of Surgery (anatomy laboratory of Rennes University); (ii) digital reconstruction with the Anatomage® Table of 4 hemipelves from two additional female subjects.

The scientific committee of Rennes University ensured that written consent for body donation had been obtained and filed prior to death for all the anatomical subjects.

Our work complied with French regulations. The study was exempt from French law pertaining to biomedical research (the Huriet–Serusclat Law, 20 December 1998) as no additional interventions were required.

2.2 | Anatomical study

2.2.1 | Terminology

The second edition of the *Terminologia Anatomica* was used to avoid confusion in describing anatomical terms for the pelvic connective tissues (FIPAT, 2019). When a term was missing in the *Terminologia Anatomica*, we used unofficial but frequently cited terms (Ercoli et al., 2005).

2.2.2 | Procedure

The dissection protocol consisted of making a median longitudinal abdominal incision from the xiphoid to the median of the pubic symphysis. For better exposure of the pelvis, the sigmoid colon and the upper rectum were sectioned and the entire digestive tract was reclined upwards. In 4 of the 16 subjects, the dissection was done after arterial casting with red colored latex.

The following steps were repeated during the dissection of the 16 female hemipelves:

1. Identification of the retro-ligamentous part of the ureter
   We made a peritoneal incision to open the pararectal fossa at the lateral wall of the pelvis at the level of the iliac artery bifurcation.
2. Identification of the internal iliac vein
   We opened the medial pararectal space, also called the Okabayashi space, backward and laterally to the uterosacral ligament. *The hypogastric nerve was identified within this space.*
   We then identified a vein that passed below the ureter, which we called *the deep uterine vein (DUV), within the paracervix*.
   We also identified *the inferior hypogastric plexus (IHP) and the endings of the pelvic splanchnic nerves (PSN) within the paracervix.*
3. Identification of the ligamentous part of the ureter
   We dissected the ureter carefully downwards until it tunneled through the parametrium and crossed the ureterine artery, determining the *ligamentous part of the ureter. We respected the mesoureter*, the anatomical structure that corresponds to a thin, sagittally-oriented connective mesentery enveloping the ureter within the presacral fascia (Ercoli et al., 2005).
   We then identified the ligamentous part of the uterine artery.
4. Identification of a vein that passes above the ureter, which we called the superficial uterine vein (SUV), within the parametrium
5. When possible, the vaginal artery was identified.
6. The uterine veins were followed until their termination in the internal iliac vein.
7. Identification of the venous plexus.
   We sectioned the round ligament and then opened the anterior leaf of the broad ligament to access the mesometrium. Here, we identified the venous plexus and the ascending branch of the uterine artery.

2.3 | Digital reconstruction with the Anatomage® Table

The Anatomage® Table (Anatomage, Inc., San Jose, CA) is a virtual dissection table created through imaging of real human anatomical subjects. Reconstructions combine data from the Visible Korean Project and the Visible Human Project. In both projects, cadavers were subjected to MRI and CT scanning and were then cut into sections ranging from 0.2 to 1 mm using a cryomicrotome; the slices were photographed with a digital camera. By combining computerized data, the table produces a real cadaver bed and demonstrates real patient data on a life-

FIGURE 1 Anatomical view of the left pelvis of a fresh female cadaver. Opening of the two peritoneal layers of the broad ligament. We see the pelvic ureter (white arrows) within the parametrium and vein (black arrow) within the mesometrium

size scale (Ackerman, 1999; Martín, 2018; Park et al., 2006). These data are used for research with the agreement of the company Anatomage Inc. We provide a digital reconstruction of the pelvic area from a deceased subject to illustrate our data highlighting the uterine veins, uterine artery, ureter, and the inferior hypogastric plexus.

3 | RESULTS

3.1 | Results from dissection of anatomical subjects

3.1.1 | Uterine veins

In all 16 hemipelves we identified the uterine venous plexus in the broad ligament within the mesometrium. In all cases, the venous plexus was accompanied by the ascending branch of the uterine artery (Figure 1). From this uterine venous plexus, one or two uterine veins emerged.

The superficial uterine vein

In four of the 16 hemipelves we identified the SUV coming from the uterine plexus and passing above the ureter. The SUV was very thin and always accompanied by the uterine artery at its caudal aspect. Thus, the SUV is within the parametrium (Figures 2 and 3).

The deep uterine vein

In all 16 hemipelves, a DUV was identified coming from the uterine plexus and passing below the ureter. The DUV has a caliber double or triple that of the SUV and is located within the paracervix. It is not a satellite to the uterine artery and runs posteriorly, cranially and laterally until it joins a short segment in common with the SUV. The two veins finally anastomose into a common uterine vein (Figure 3), which then terminates in the internal iliac vein at various levels.

3.1.2 | Relationship with the pelvic ureter

The pelvic ureter closely related to the uterine veins.

Within the parametrium, the ligamentary ureter is crossed by the SUV (when present) and the uterine artery, and the DUV passes underneath. Thus, the ligamentary ureter is surrounded by uterine veins—the SUV in a cranial position, and the DUV in a caudal position – forming a triangle into which the ureter descends. The base of the triangle corresponds to the lateral border of the uterus, the upper side of the SUV, and the lower side of the DUV. The whole structure is directed laterally (Figures 2 and 4).

3.1.3 | Relationship of the uterine veins to the pelvic autonomic nervous system

In all 16 hemipelves, the inferior hypogastric plexus (IHP) and pelvic splanchnic nerves (PSN) were identified in the paracervix. They were always situated below the ureter and the DUV. Thus, in the lateral aspect of the uterus, cranial-to-caudal, lie the uterine artery, the SUV (when present), the ureter, and the DUV. Consequently, the DUV is the most cranial [caudal?] element of the paracervix forming the roof of the IHP and PSN. Finally, the DUV is positioned between the ureter cranially and the IPH caudally.

3.2 | Results from virtual dissection

The digital reconstruction of the pelvic area illustrates the results (Figure 5). The SUV was not seen in either of the two subjects. The DUV was located below the ureter and the IHP and PSN below the DUV. We made an animated movie of these results (Annex 1).

4 | DISCUSSION

The present study provides a comprehensive description of the anatomy of the uterine veins, and highlights crucial relationships. We report that: (1) there are two uterine veins—the small and inconstant SUV, which runs cranially to the ureter, and the larger DUV, which runs caudally to the ureter; (2) these two veins describe an anatomical triangle with the medial uterine border where the ureter passes; and (3) the DUV is "sandwiched" between the ureter cranially and the hypogastric nerve plexus caudally. These findings have major surgical and clinical relevance to the field of UT.

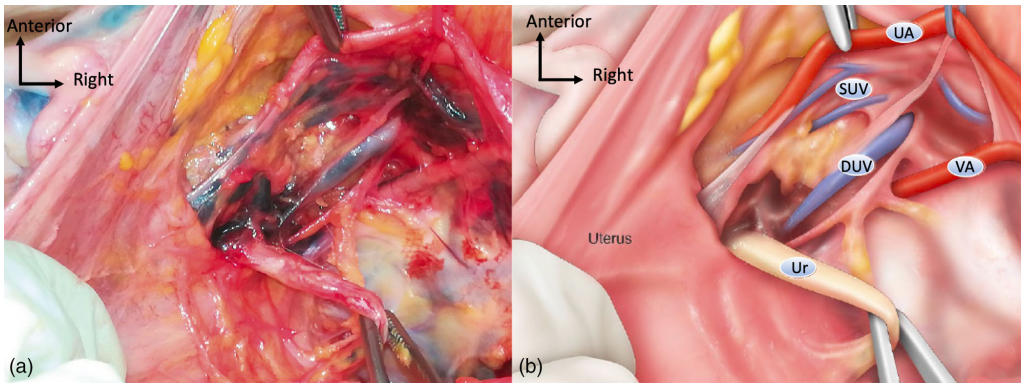


FIGURE 2 Anatomical view of the right hemipelvis of a fresh female cadaver. Dissection of the parametrium and paracervix exhibits the duality of the uterine veins and the passage of the ureter. The superficial uterine vein is in front and the deep uterine vein behind. Source: (B) was reproduced from Rubod and Collinet (2022). UA, uterine artery; SUV, superficial uterine vein; DUV, deep uterine vein; Ur, ureter; VA, vaginal artery

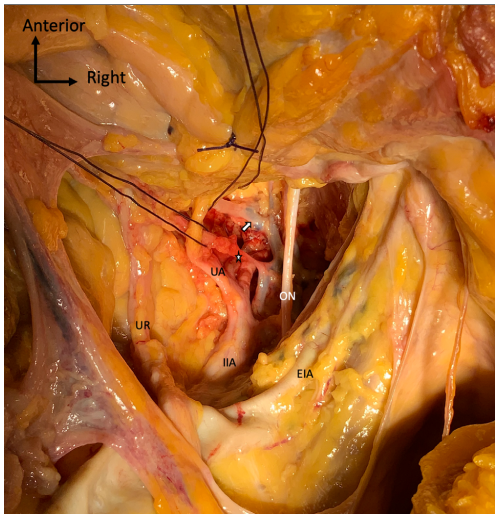


FIGURE 3 Anatomical view of the right hemipelvis of a fresh female cadaver. Duality of uterine veins surrounding the ureter. We see the deep uterine vein (white arrows) with the superficial uterine vein (white star) within the parametrium. UA, Uterine artery; Ur, Ureter; ON, Obturator nerve; IIA, Internal iliac artery; EIA, External iliac artery

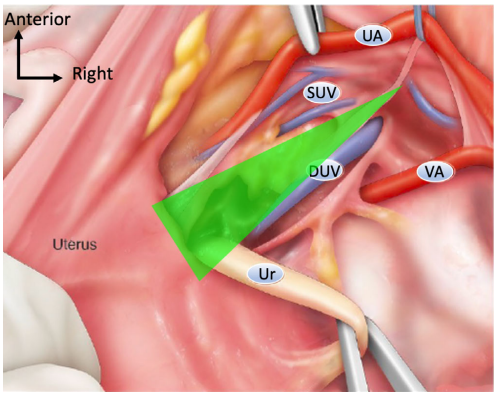


FIGURE 4 "Triangle of the ureter" corresponds to the lateral border of the uterus, the upper side the SUV, and the lower side the DUV. The shape is directed laterally. *Source*: Reproduced from Rubod and Collinet (2022)

In gynecology, while the uterine artery is precisely described, the anatomy of the uterine veins remains unclear. Moreover, definitions and descriptions of the uterine veins are missing in the *Terminologia Anatomica* (FIPAT, 2019). The most detailed description of the pelvic veins seems to have been provided in 2004 by Kamina, who highlighted their avalvular character and their topography in the parametrium and paracervix (Kamina, 2004). However, unlike the arteries, which have been extensively studied and are assessed before transplantation (Johannesson et al., 2012; Leonhardt et al., 2022; Orhan et al., 2020), the uterine vein dissection step is not well described. This is in contrast to liver transplantation, where the different types and frequencies of vascular anatomical variations are now well known, allowing the surgeon to anticipate difficulties and determine a reimplantation strategy (Hiatt et al., 1994). Additionally, to the best of our knowledge, there is a lack of original anatomical work on the anatomy of the uterine veins for UT. However, the step of uterine vein dissection is associated with pre- and post-operative complications

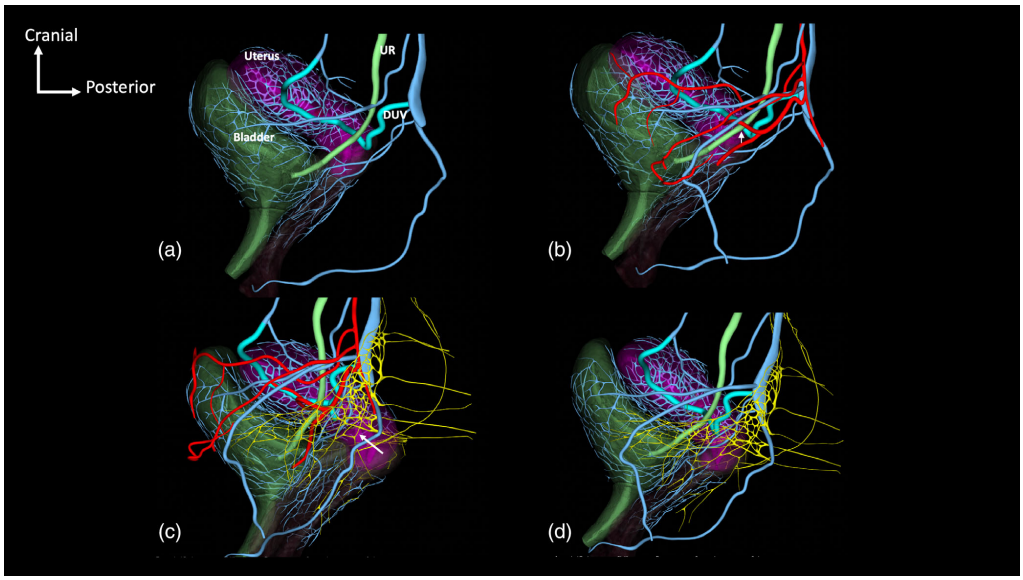


FIGURE 5 Virtual dissection from the Anatomage® Table of a female left hemipelvis. In green: the urinary system: the bladder, urethra and the ureter. In purple: the uterus and the vagina. In yellow, the inferior hypogastric plexus. (a) Deep uterine vein and its anterior relationship to the left ureter. The deep uterine vein is located below the ureter. (b) Addition of the branches of the internal iliac artery. The superficial uterine vein is not identified. We have highlighted the parametrium with the crossing of the ureter and the uterine artery (white arrow). We also demonstrate the close relationship with the vaginal artery. (c) Addition of the pelvic autonomic nerve plexuses. The inferior hypogastric plexus (white arrow) is posterior to and closely related to the deep uterine vein. (d) Relationship between veins and nerve tract without arterial branches

for both the living donor and the graft (Jones et al., 2019). The dual digital and cadaveric approach developed in this work is innovative. Anatomage® data are derived from a combination of high-definition imaging data (CT, MRI) and cadaveric sections and thus constitute real high-fidelity anatomical models rather than a theoretical vision. This allowed us: (1) to evaluate the objective anatomical relationships of the veins in situ without the structural displacement secondary to surgical dissection artifacts; (2) to confirm the results observed in dissection, thus reinforcing the main message of the study; and (3) to illustrate the results for a better understanding of the uterine veins.

In the most recent series of uterine living donors, the rate of postoperative Grade IIIB complications was over 11% (Dindo et al., 2004; Jones et al., 2019). This complication rate is similar to those reported for liver (10%) and kidney (8%) living donors. Among the major complications, ureteral injuries are predominant (20%) and far more frequent than in classic intra- or extra-fascial hysterectomies (Nyangoh Timoh et al., 2019; Testa et al., 2020). Ureteral injuries negatively affect quality of life, potentially requiring a secondary ureter reimplantation in the living donor (Brännström et al., 2014; Fageeh et al., 2002). In the present study, we emphasize that the ureter is located in the center of a utero-venous triangle formed by the SUV cranially, the DUV caudally, and the lateral aspect of the uterus medially. Knowledge of this anatomical landmark is critical for protecting the ureter.

The success of other solid organ transplantations, such as the liver, has been achieved through precise knowledge of the relevant vascular anatomy and its variations. While the problem of inflow through the uterine artery is not an issue, that of venous outflow is a subject of debate, and routine practice varies across the world. Double ovarian and uterine drainage theoretically allows two options for venous anastomosis. Exclusive ovarian venous drainage would seem interesting because it avoids the need to dissect the uterine veins within the parametrium. However, it requires oophorectomy in 78% of cases (Dion et al., 2021) with the risk of induced menopause, and also has the highest failure rate of UT procedures (38%) (Jones et al., 2019). In addition, the ovarian vessels are of good caliber only in young donors. In the coming years, with an increase in older donors, these veins could be too small. Thrombosis is a threat in the event of poor drainage but can be avoided by good caliber regular veins and integrity of the vessels. We describe a duality of uterine veins—the DUV and the SUV—which until now has been poorly identified. Of the two, the DUV represented the larger and more constant drainage vessel in our dissections and we would therefore recommend this vein for graft drainage. The SUV, which was observed in 25% of our dissections, has probably been underestimated because of its fragility and small size in anatomical subjects. If both uterine veins are present, one solution could be to cut the SUV, procure the graft without

injuring the ureter, and re-anastomose the transected SUV at the back table (Brännström et al., 2015).

In their review of the first 45 procedures, Jones et al. reported 28% of Grades I–II complications, including consequences of nerve injury (Jones et al., 2019). These included postoperative functional sequelae such as fecal incontinence and urinary post-voiding dysfunction. The Czech team accurately described how to resolve bladder hypotonia by prolonged suprapubic catheterization (Chmel et al., 2019). Our work provides an explanation for these complications by describing the close caudal relationship of the DUV to the inferior hypogastric plexus. A nerve-sparing technique was standardized for endometriosis surgery by the team of Ceccaroni, who described the DUV as an anatomical landmark for nerve-sparing (Ceccaroni et al., 2010). This technique decreases the risk of postoperative voiding dysfunction. However, even if the autonomic system can be identified, reproducible, nerve-sparing techniques have not been developed for all gynecological pelvic surgeries. We describe here the "sandwich" situation of the DUV with the ureter above and the IHP below as a major landmark for uterus harvesting.

On the basis of these results, with a view to protecting both the ureter and the autonomic system during uterine vein dissection, we propose the following: (1) to open the pararectal space to identify the IHP and PSN for nerve-sparing, (2) to identify the DUV, which is clearly visible within the paracervix owing to its greater caliber, (3) to dissect the retro-ligamentary ureter until it crosses the uterine artery, and (4) to identify the SUV. Here, the choice of sacrificing the SUV is possible. Once the DUV is free from the ureter cranially and the nerves caudally it can be removed safely.

The development of robotic pelvic surgery in recent years has led to increased accuracy in dissection. In both male and female surgery, nerve-sparing has become easier with improved vision (Magrina et al., 2011). This approach is being developed to minimize complications and trauma in the living donor and a trial evaluating the procedure is ongoing (NCT02987023) (Brännström et al., 2020; Johannesson et al., 2021). In addition, endometriosis surgery has emphasized the need to improve knowledge of the extraperitoneal region, particularly that of the nerves (Fermaut et al., 2016; Kanno et al., 2021). Augmented reality techniques and the use of indocyanine green should increase the surgeon's ability to discriminate structures.

Despite our results, this study has some limitations. First, we included only a small number of anatomical subjects and, consequently, we probably did not capture the full range of variations. For example, termination of the DUV in the pudendal or gluteal veins can be observed in gynecological surgery, although it has not been described in the literature. Future studies on living donors are required to focus more on the modal and non-modal uterine vein anatomy to establish the full vascular pattern. Second, we worked mainly on elderly and menopausal cadaveric donors. Advanced age is accompanied by involution of the internal genital organs leading to a moderately different anatomy from that of the female candidate for uterine procurement. Finally, the small size and vacuity of the SUV could have led to their section during dissection, thus underestimating their frequency.

5 | CONCLUSION

This study establishes a standardized anatomy of the uterine veins. It describes the very close relationship of the ureter passing between the uterus and SUV in the parametrium but also the posteroinferior relationship with the IHP. These data provide additional knowledge to the surgeon performing UT both to limit donor injury and to choose the best graft drainage.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors sincerely thank those who donated their bodies to science so that anatomical research could be performed. Results from such research can potentially increase mankind's overall knowledge that can then improve patient care. Therefore, these donors and their families deserve our highest gratitude (Iwanaga et al., 2021). The authors would also like to acknowledge Jean-Eric Berton, Julien Landreau and Anatomage® for their technical support.

ORCID

Fabien Robin https://orcid.org/0000-0002-1234-5351
Krystel Nyangoh Timoh https://orcid.org/0000-0003-4751-9080

REFERENCES

Ackerman, M. J. (1999). The visible human project: A resource for education. *Academic Medicine. Journal of the Association of American Medical Colleges*, *74*, 667–670.

Brännström, M., Johannesson, L., Bokström, H., Kvarnström, N., Mölne, J., Dahm-Kähler, P., Enskog, A., Milenkovic, M., Ekberg, J., & Diaz-Garcia, C. (2015). Livebirth after uterus transplantation. *The Lancet*, *385*, 607–616.

Brännström, M., Johannesson, L., Dahm-Kähler, P., Enskog, A., Mölne, J., Kvarnström, N., Diaz-Garcia, C., Hanafy, A., Lundmark, C., Marcickiewicz, J., Gäbel, M., Groth, K., Akouri, R., Eklind, S., Holgersson, J., Tzakis, A., & Olausson, M. (2014). First clinical uterus transplantation trial: A six-month report. *Fertility and Sterility*, *101*, 1228–1236.

Brännström, M., Kvarnström, N., Groth, K., Akouri, R., Wiman, L., Enskog, A., & Dahm-Kähler, P. (2020). Evolution of surgical steps in robotics-assisted donor surgery for uterus transplantation: Results of the eight cases in the Swedish trial. *Fertility and Sterility*, *114*, 1097–1107.

Ceccaroni, M., Clarizia, R., Alboni, C., Ruffo, G., Bruni, F., Roviglione, G., Scioscia, M., Peters, I., De Placido, G., & Minelli, L. (2010). Laparoscopic nerve-sparing transperitoneal approach for endometriosis infiltrating the pelvic wall and somatic nerves: Anatomical considerations and surgical technique. *Surgical and Radiologic Anatomy*, *32*, 601–604.

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. *American Journal of Transplantation*, *19*, 855–864.

Chmel, R., Pastor, Z., Novackova, M., & Chmel, R. (2021). Robot-assisted donor hysterectomy in uterus transplantation - a modality to increase reproducibility. *Ginekologia Polska*, *92*, 528–531.

Dindo, D., Demartines, N., & Clavien, P.-A. (2004). Classification of surgical complications. *Annals of Surgery*, *240*, 205–213.

Dion, L., Jacquot Thierry, L., Tardieu, A., Carbonnel, M., Ayoubi, J.-M., Gauthier, T., & Lavoué, V. (2021). La transplantation utérine: Essor de

la technique chirurgicale, nouvelles indications. État de l'art avec revue de la littérature. *Gynécologie Obstétrique Fertil Sénologie*, *49*, 193–203.
Ercoli, A., Delmas, V., Fanfani, F., Gadonneix, P., Ceccaroni, M., Fagotti, A., Mancuso, S., & Scambia, G. (2005). Terminologia Anatomica versus unofficial descriptions and nomenclature of the fasciae and ligaments of the female pelvis: A dissection-based comparative study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, *193*, 1565–1573.
Fageeh, W., Raffa, H., Jabbad, H., & Marzouki, A. (2002). Transplantation of the human uterus. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, *76*, 245–251.
Fermaut, M., Nyangoh Timoh, K., Lebacle, C., Moszkowicz, D., Benoit, G., & Bessede, T. (2016). Deep infiltrating endometriosis surgical management and pelvic nerves injury. *Gynécologie, Obstétrique & Fertilité*, *44*, 302–308.
FIPAT. (2019). *Terminologia Anatomica* (2nd ed.). Federative International Programme for Anatomical Terminology Ed.
Gray, H. (2013). *Grays anatomy*. Arcturus Publishing Ed.
Hiatt, J. R., Gabbay, J., & Busuttil, R. W. (1994). Surgical anatomy of the hepatic arteries in 1000 cases. *Annals of Surgery*, *220*, 50–52.
Iwanaga, J., Singh, V., Ohtsuka, A., Hwang, Y., Kim, H., Moryś, J., Ravi, K. S., Ribatti, D., Trainor, P. A., Sañudo, J. R., Apaydin, N., Şengül, G., Albertine, K. H., Walocha, J. A., Loukas, M., Duparc, F., Paulsen, F., del Sol, M., Adds, P., … Tubbs, R. S. (2021). Acknowledging the use of human cadaveric tissues in research papers: Recommendations from anatomical journal editors. *Clinical Anatomy*, *34*, 2–4.
Johannesson, L., Diaz-Garcia, C., Leonhardt, H., Dahm-Kähler, P., Marcickiewicz, J., Olausson, M., & Brännström, M. (2012). Vascular pedicle lengths after hysterectomy: Toward future human uterus transplantation. *Obstetrics and Gynecology*, *119*, 1219–1225.
Johannesson, L., Koon, E. C., Bayer, J., McKenna, G. J., Wall, A., Fernandez, H., Martinez, E. J., Gupta, A., Ruiz, R., Onaca, N., & Testa, G. (2021). Dallas UtErus transplant study: Early outcomes and complications of robot-assisted hysterectomy for living uterus donors. *Transplantation*, *105*, 225–230.
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: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, *126*, 1310–1319.
Kamina, P. (2004). *Anatomie Clinique*. Maloine Ed.
Kanno, K., Andou, M., Aiko, K., Yoshino, Y., Sawada, M., Sakate, S., & Yanai, S. (2021). Robot-assisted nerve plane-sparing eradication of deep endometriosis with double-bipolar method. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*, *28*, 757–758.
Leonhardt, H., Thilander-Klang, A., Bâth, J., Johannesson, M., Kvarnström, N., Dahm-Kähler, P., & Brännström, M. (2022). Imaging evaluation of uterine arteries in potential living donors for uterus transplantation: A comparative study of MRA, CTA, and DSA. *European Radiology*, *32*, 2360–2371.
Magrina, J. F., Pawlina, W., Kho, R. M., & Magtibay, P. M. (2011). Robotic nerve-sparing radical hysterectomy: Feasibility and technique. *Gynecologic Oncology*, *121*, 605–609.
Martín, J. G. (2018). Possibilities for the use of Anatomage (the anatomical real body-size table) for teaching and learning anatomy with the students. *Biomedical Journal of Scientific & Technical Research*, *4*, 4081–4083.
Nyangoh Timoh, K., Paquet, C., Lavoué, V., Touboul, C., & Fauconnier, A. (2019). Standardization of laparoscopic extrafascial hysterectomy: Anatomic considerations to protect the ureter. *Surgical and Radiologic Anatomy*, *41*, 859–867.
Orhan, A., Ozerkan, K., Kasapoglu, I., Taskiran, C., Vatansever, D., Sendemir, E., & Uncu, G. (2020). From where does the uterine artery originate? A prospective, observational laparoscopic anatomic study. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*, *27*, 1081–1086.
Park, J. S., Chung, M. S., Hwang, S. B., Shin, B.-S., & Park, H. S. (2006). Visible Korean human: Its techniques and applications. *Clinical Anatomy*, *19*, 216–224.
Rubod, C., & Collinet, P. (2022). *Chirurgie de l'endométriose – Approche multidisciplinaire médico-chirurgicale*. Elsevier Masson SAS Tous droits réservés.
Testa, G., McKenna, G. J., Bayer, J., Wall, A., Fernandez, H., Martinez, E., Gupta, A., Ruiz, R., Onaca, N., Gunby, R. T., Gregg, A. R., Olausson, M., Koon, E. C., & Johannesson, L. (2020). The evolution of transplantation from saving lives to fertility treatment: DUETS (Dallas UtErus transplant study). *Annals of Surgery*, *272*, 411–417.

SUPPORTING INFORMATION

Additional supporting information may be found in the online version of the article at the publisher's website.

How to cite this article: Robin, F., Dion, L., Lavoue, V., Goujon, A., Boudjema, K., Sulpice, L., Morandi, X., & Nyangoh Timoh, K. (2022). Relationship between uterine veins, ureter, and hypogastric nerve for uterine transplantation: An anatomic study. *Clinical Anatomy*, 1–7. https://doi.org/10.1002/ca.23850

Implications dans le domaine de la TU :

Terminologie :

Dans le domaine de la TU, devant cette absence de nomenclature uniforme et dans le but de standardiser les procédures chirurgicales et de pouvoir comparer les résultats de la littérature au mieux, un consortium pour établir la terminologie standardisée de la vascularisation utérine a été mis en place aux États-Unis[48].

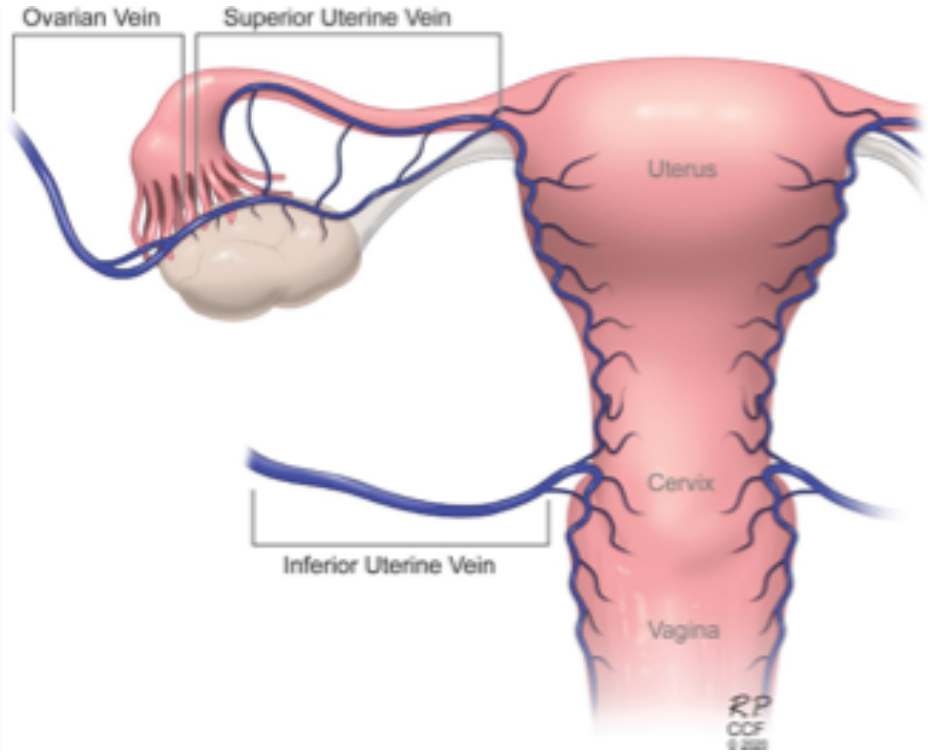


Figure 7 : Illustration de la vascularisation veineuse selon la nomenclature de Johannesson et al [48]

Ils proposent de catégoriser le retour veineux en 3 parties :

- la veine utérine inférieure cheminant dans le ligament large jusqu'à la veine iliaque interne, celle-ci est plus communément appelée veine utérine dans les livres d'anatomie.
- la veine utérine supérieure cheminant dans le ligament utéro-ovarien, celui-ci est dénommé plutôt comme le plexus pampiniforme selon Kamina[46]. Concernant la TU, dans certaines publications, les auteurs utilisent le terme de veine ovarienne mais il s'agit en fait de cette portion de veine utérine supérieure car aucune annexectomie n'était effectuée[21].
- la veine ovarienne correspondant à la portion retro-péritonéale de la vascularisation ovarienne, dans le pédicule lombo-ovarien. L'utilisation de cette veine rend donc indispensable la réalisation d'une annexectomie.

Cette description anatomique ne permet donc pas de clarifier la dualité de la « veine utérine inférieure » (veine utérine antérieure, postérieure, profonde, superficielle ?) ni de clarifier le terme de veine utéro-ovarienne employé par certains auteurs. Cette veine utéro-ovarienne correspond probablement à la veine utérine supérieure.

Ainsi la veine utérine inférieure ne serait pas unique comme indiqué sur le schéma mais plutôt double. Dans ce schéma de Kamina[46], aucune description anatomique n'est faite de la veine utérine, celle-ci apparait plutôt comme un plexus veineux encerclant l'uretère.

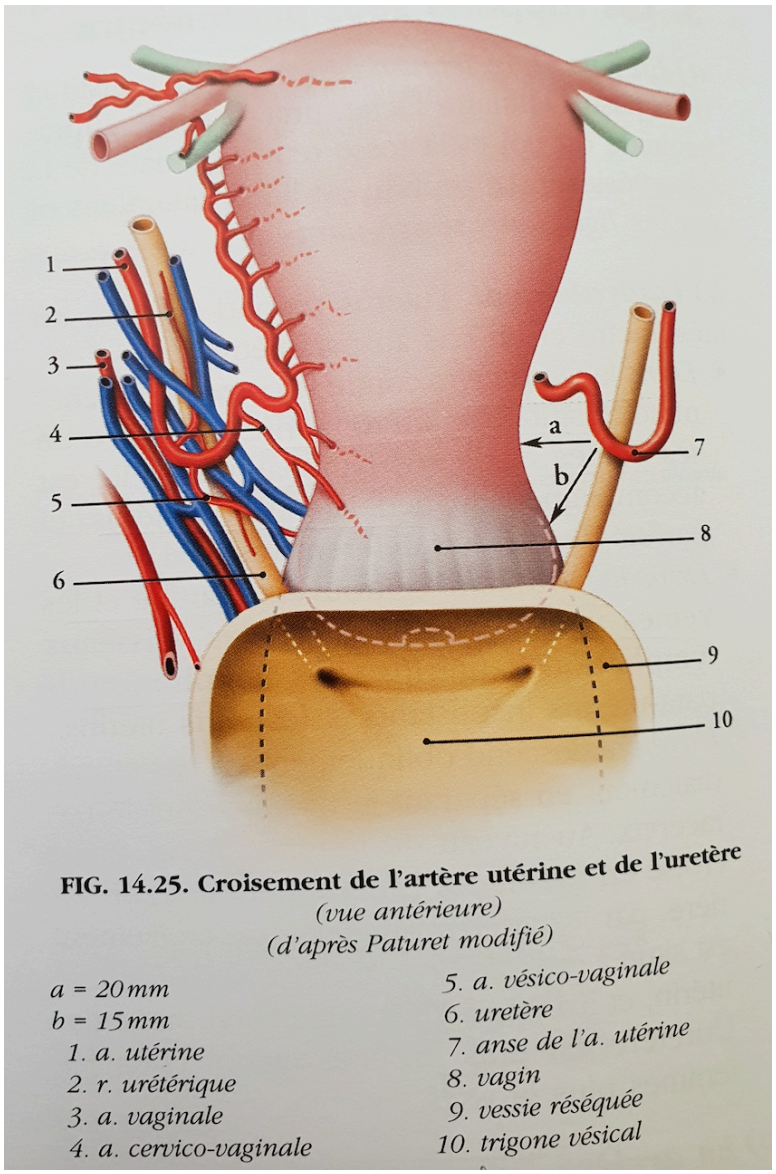


Figure 8 : Vascularisation de l'utérus selon Kamina

Les anastomoses vasculaires en TU :

M. Brännström a décrit la technique chirurgicale princeps de TU en détaillant les sutures vasculaires utilisées de manière bilatérale[6] :

- concernant les sutures artérielles : le prélèvement du greffon comporte l'utilisation de l'artère utérine remontant jusqu'à l'artère iliaque interne. Lors de la greffe, les sutures termino-latérales étaient réalisées entre le patch iliaque interne du greffon avec l'artère iliaque externe du receveur.

- concernant les sutures veineuses : le greffon est prélevé avec l'ensemble de sa vascularisation veineuse comprenant les veines utérines remontant jusqu'à la veine iliaque interne ainsi que les veines utéro-ovariennes ou veines utérines supérieures. Une fois le futur greffon retiré, dans le but d'augmenter le retour veineux, une veine utero-ovarienne ou veine utérine supérieure était suturée à la veine utérine ipsilatérale. Lors de la greffe, les sutures termino-latérales étaient réalisées entre la veine iliaque interne du greffon avec la veine iliaque externe de la receveuse. Cependant sur le schéma (Figure 9) nous pouvons constater qu'il n'y a pas une seule veine utérine de chaque côté mais 2 veines utérines se rejoignant dans la veine iliaque interne. Aucune description n'est faite de cette distribution anatomique veineuse dans cet article princeps. Cependant l'auteur indique que la suture de la veine utéro-ovarienne ou veine utérine supérieure sur la veine utérine pour augmenter le retour veineux est réalisée seulement chez certaines patientes, cela indique une variabilité anatomique non prévisible et donc une adaptation au cas par cas. L'équipe de Dallas, décrit cette étape de dissection des veines utérines comme suit : difficile et laborieuse[49].

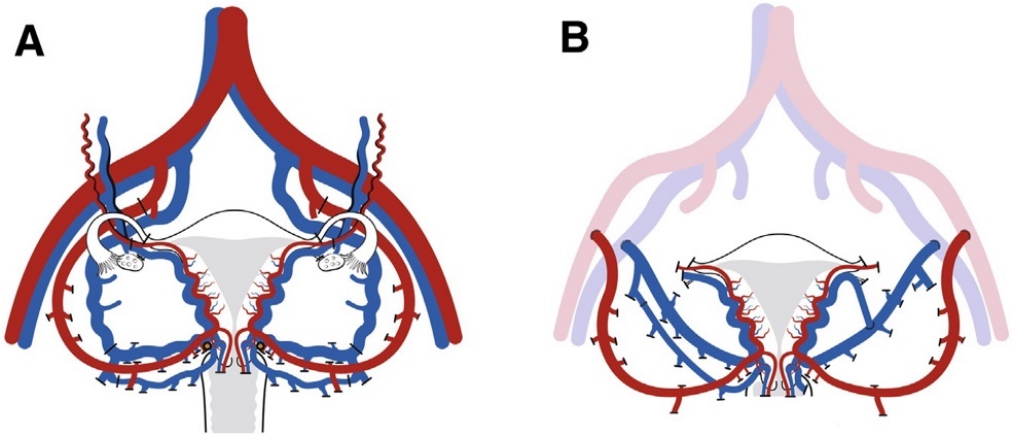


Figure 9 : Schéma de la vascularisation utérine de la donneuse avant prélèvement (A) et après greffe (B)

En 2017, Wei et al. ont publié le premier cas de prélèvement utérin par voie mini-invasive coelioscopique robot-assistée[7]. Concernant la vasculaire utilisée, pour la vascularisation artérielle, les auteurs ont utilisé comme décrit dans l'étude princeps les 2 artères utérines (2 cm après le départ de l'artère iliaque interne). Par contre, concernant le retour veineux, les auteurs souhaitaient initialement utiliser les veines utérines et utéro-ovarienne (les veines utérines supérieures, inférieures et veines ovariennes selon la nomenclature que nous venons de décrire), ils n'ont pas réussi à identifier les veines utérines supérieures et inférieures et ont fait le choix d'utiliser seulement les veines ovariennes (Figure 10). Cependant dans cet article, les veines utérines supérieures et inférieures ne sont pas bien décrites. D'après le schéma, en comparant à la description faite dans l'article de d'Ercoli[47] et al. et Robin et al.[50] la veine appelée « veine utérine » correspond en fait à la veine utérine profonde car plus proximale et de plus gros calibre et la veine utérine profonde correspond à la veine utérine superficielle car plus distale et de plus petit calibre. Ceci montre bien l'absence de connaissance précise de l'anatomie utérine et notamment de sa vascularisation.

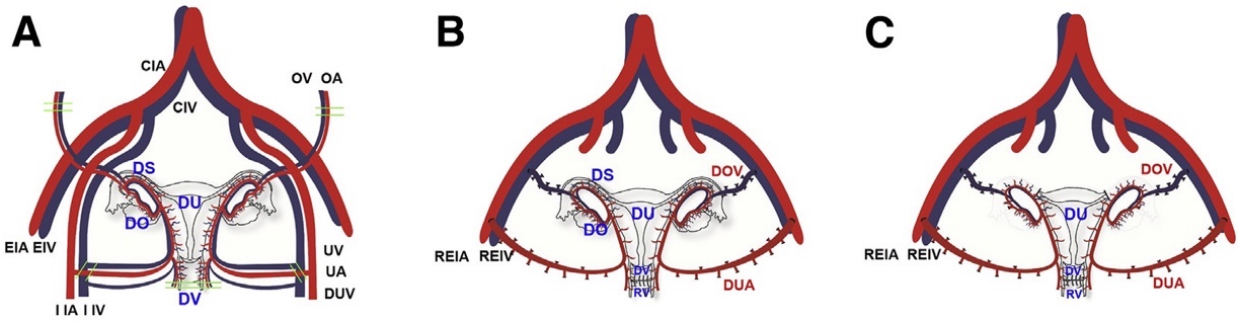


Figure 10 : schéma de la vascularisation utérine chez la donneuse (A) ; chez la receveuse avec conservation des trompes (B) et chez la receveuse sans conservation des trompes (C)

Cette technique a permis de réduire de manière importante le temps opératoire passant de 11h37 en moyenne chez la donneuse dans l'équipe suédoise avec 4 à 6h de temps de dissection de la veine utérine[6] à 6h dans l'équipe chinoise[7], diminuant de ce fait le risque thromboembolique de la receveuse[21]. La naissance d'un enfant vivant en bonne santé en 2019 établit la preuve de concept de cette technique sans complication post-opératoire décrite chez la donneuse[51]. En République Tchèque la technique chirurgicale avec un double retour veineux ovarien est également utilisée[15]. Dans l'expérience de l'équipe de Dallas, les 3 premières greffes ont été réalisées en utilisant la veine utérine plus ou moins associée à la veine utéro-ovarienne (ou veine utérine supérieure) en over-shoot pour augmenter le retour veineux. Une explantation de ces 3

greffons a dû être réalisée pour un problème vasculaire du greffon et notamment d'insuffisance de retour veineux pour 2 cas[49]. Pour les 2 cas suivants, des modifications techniques ont été effectuées : prélèvement veineux remontant jusqu'à la veine iliaque interne et réalisation d'une veinotomie plus médiale et non en supérieure sur la veine iliaque externe de la receveuse[49].
Cette technique a cependant un inconvénient majeur : la nécessité de réaliser une annexectomie bilatérale. Or l'âge médian des donneuses vivantes est de 50 ans (min-max : 32-62 ans)[39], il s'agit donc dans la grande majorité des cas des femmes non ménopausées ou à moins de 5 ans de la ménopause. L'âge médian de la ménopause est de 51 ans. Lors de la ménopause naturelle, il persiste une production d'œstrogène et d'androgène qui va diminuer de manière progressive[52], ceci n'est donc pas le cas lors d'une ovariectomie bilatérale où la privation hormonale est immédiate. Lors d'une ménopause précoce, c'est-à-dire avant 45 ans, on observe une augmentation : de la mortalité (notamment due aux maladies cardiovasculaires) ; du risque de démence, du risque de dysfonction sexuel et de depression[53].
Cette « simplification » technique ne présente pas de difficulté chirurgicale majeure et peut être une option intéressante en cas de donneuse en EME ou en cas de donneuse vivante ménopausée depuis plus de 5 ans.

Rôle majeur du retour veineux

L'ensemble des échecs de TU ont été colligées et la recherche de la cause de ces échecs a été menée. Ainsi dans les 3/4 des cas ces échecs sont liés à un problème vasculaire représenté par 2/3 d'insuffisance d'apport du greffon et 1/3 par insuffisance du retour veineux[36].
La question du retour veineux suffisant parait donc majeure pour la réussite de la greffe. Ainsi, comme nous venons de le voir, après 3 échecs de TU, l'équipe de Dallas a modifié sa technique chirurgicale avec utilisation d'un segment veineux plus large car remontant jusqu'à la veine iliaque interne et non plus jusqu'à la naissance de la veine utérine[49].

De plus, la qualité/quantité de ce retour veineux parait être un élément fondamental pour l'implantation embryonnaire. Ainsi, dans le cas de TU décrit par Ozkan *et al.* en 2011[4] ; 1er cas décrit de réussite de TU à partir d'une donneuse en EME ; le retour veineux était assuré via la veine iliaque interne chez la receveuse (anastomose termino latérale sur la veine iliaque interne et non externe). La greffe fut un succès avec un retour des règles à J20 post-opératoire. Cependant de multiples transferts d'embryon ont été réalisés menant à 5 fausses couches précoces et à plusieurs échecs d'implantation. L'équipe a décidé d'effectuer une exploration chirurgicale des sutures vasculaires, après constat d'un mauvais retour veineux focalisé à

gauche de l'utérus, ils ont effectué un pontage veineux à partir d'une veine saphène entre la veine utérine supérieure gauche et la veine ovarienne gauche[5]. En per-opératoire un bon retour veineux a été constaté, la patiente a ensuite bénéficié d'un transfert d'embryon qui a permis l'obtention d'une grossesse. Cette grossesse s'est compliquée d'un retard de croissance intra-utérin, celui-ci a conduit à la naissance à 28SA par césarienne d'un enfant pesant 760g. Du fait du temps long d'exposition aux immunosuppresseurs (plus de 10 ans), l'hystérectomie a été réalisée dans le même temps.

Ces multiples échecs d'implantation embryonnaire ont été également constaté dans l'équipe de République Tchèque, ainsi sur les 10 TU réalisées (5 à partir de donneuses décédées et 5 à partir de donneuses vivantes), 7 greffons utérins sont fonctionnels, avec retour des règles. Parmi ces 7 patientes, 3 seulement ont pu mener une grossesse permettant la naissance d'un enfant en bonne santé. Pour les 4 autres, de multiples échecs d'implantation ont constatés : pour 2 patientes, 11 transferts d'embryon ont été réalisés, pour une autre, 6 transferts d'embryon et pour une dernière 5 transferts d'embryon sans grossesse. Actuellement les patientes n'ont plus d'embryon conservés[54]. Une des patientes ayant eu 11 échecs d'implantation embryonnaire a reçu un utérus de patiente nullipare et n'ayant donc pas fait la preuve de sa capacité d'implantation auparavant[54]. Cependant dans cette même série, une femme a eu un enfant à partir d'un greffon d'une femme nullipare, ceci fait donc la preuve de concept de la possibilité de grossesse après TU d'un utérus sans grossesse à terme préalable [55].

Outils d'évaluation de la vascularisation utérine :

En post-opératoire immédiat, l'évaluation de la vascularisation du greffon s'effectue par la réalisation d'un doppler des artères utérines in situ. Dans le premier essai Suédois une sonde doppler était laissée en place au niveau de l'artère utérine pour le monitoring continu de celle-ci les 72 premières heures[6]. Ce monitoring continu n'est pas indispensable, seul le doppler effectué en post-opératoire immédiat doit être réalisé[56].

La réalisation de l'échographie doppler en post-opératoire permet :

- d'objectiver le flux dans l'artère utérine est de calculer l'index de résistance de celle-ci
- d'objectiver le flux veineux
- de s'assurer de l'absence de thrombose artérielle ou veineuse.

L'équipe suédoise a détaillé l'ensemble des résultats d'échographies-doppler réalisées en post-opératoire immédiat. Dans 2 cas d'échec de greffe, défini par l'absence de retour des règles, une vascularisation seulement périphérique de l'utérus était observée sans vascularisation

centrale objectivée[40]. Cette distribution périphérique de la vascularisation est prédictive d'un échec de greffe.

En ce qui concerne le retour veineux, l'équipe Turque a montré qu'une explication possible d'échec d'implantation pouvait être un mauvais retour veineux utérin, c'est-à-dire un utérus congestif. Ainsi en 2013, l'équipe a publié le 1er cas de réussite de greffe utérine à partir d'une donneuse décédée[4] mais avec de multiples échecs d'implantation[57]. Le retour veineux était assuré par les veines iliaques internes. Il y a eu une naissance (donc un succès de la TU) avec un doppler utérin artériel objectivant le flux sanguin et un retour de règles. Cependant, les 8 transferts d'embryons n'ont pas permis de mener une grossesse. L'équipe a alors réalisé un bilan d'échec d'implantation. L'IRM a objectivé une vascularisation normale, le scanner avec injection a montré une obstruction veineuse dans la partie antérolatérale gauche de l'utérus[5]. Une révision chirurgicale des sutures vasculaires a été effectuée avec réalisation d'un pontage saphène pour shunter l'ancienne suture veineuse, ce pontage a été réalisé entre la veine ovarienne gauche et la veine utérine superficielle gauche[5]. Le scanner de contrôle a montré une bonne perméabilité veineuse après la reprise chirurgicale ainsi qu'une diminution de la taille de l'utérus passant de 280 cm^3 à 154 cm^3 en post-opératorie[58], le premier transfert d'embryon après cette reprise chirurgicale a permis l'obtention d'une grossesse évolutive et la naissance d'un enfant vivant.

En conclusion, la qualité du retour veineux semble être un élément majeur pour l'implantation d'une grossesse. Le meilleur outil pour la détection d'un utérus congestif semble être le scanner avec injection permettant d'objectiver le flux sanguin et aussi de mesurer le volume utérin.

Cette étude nous a permis de déterminer plus précisément les veines utérines à conserver lors d'un prélèvement utérin pour assurer un greffon de bonne qualité, i.e. de permettre une implantation embryonnaire puis le développement d'une grossesse et ainsi de guider notre geste chirurgical.

Les études anatomiques de description de la vascularisation utérine sont indispensables pour anticiper le geste opératoire de prélèvement utérin chez la donneuse vivante mais aussi chez la donneuse en état de mort encéphalique afin de permettre la revascularisation du greffon lors de l'implantation chez la receveuse. Cependant, les études chez le sujet anatomique ne permettent pas d'évaluer nos capacités chirurgicales à reperfuser un greffon utérin ni d'étudier

l'impact de l'ischémie froide sur le greffon. Il nous a paru alors indispensable de développer un modèle animal pour poursuivre la phase pré-clinique d'un programme de transplantation utérine. Nos axes de travail ultérieurs ont donc été :

- De développer un modèle animal d'auto-transplantation utérine orthotopique pour étudier l'impact de l'explantation de l'utérus, l'ischémie froide courte et la revascularisation du greffon utérin, mimant ainsi le modèle de transplantation utérine issue d'une donneuse vivante.
- puis de développer un modèle animal d'allo-transplantation utérine hétérotopique permettant des durées d'ischémie froide plus longues pour permettre d'étudier cette ischémie froide sur le greffon utérin. Ce modèle animal mime la transplantation utérine issue de donneuse en état de mort encéphalique et permet d'évaluer différentes méthodes de conservation du greffon utérin.

Pour préparer nos travaux de recherche de chirurgie expérimentale sur gros animal, nous avons effectué une revue de la littérature sur les phénomènes d'ischémie-reperfusion (I /R) connus en transplantation d'organe de manière générale et connus sur l'utérus, et une revue sur les modèles animaux mis en place pour répondre à ces questions. Ces 2 revues de la littérature sont présentées dans le chapitre IV.

Avant de développer nos modèles expérimentaux sur gros animal, nous avons voulu savoir sur quel axe nous devions travailler prioritairement : l'axe de la TU issue de donneuse vivante (qui parait l'axe de travail le plus logique à la suite de la greffe utérine développée par l'équipe suédoise qui a travaillé quasi exclusivement en donneuse vivante) ou l'axe de la TU issue de donneuse en EME. Nous avons donc étudié dans le chapitre III le potentiel accès ou disponibilité aux différents types de greffons (donneuse vivante ou donneuse en EME).

CHAPITRE III. Évaluation du nombre potentiel de greffons utérins : une pénurie ?

Ainsi pour déterminer notre axe de recherche en chirurgicale expérimentale, nous avons évalué le potentiel de greffon en fonction du type de donneuse.

Possibilité de greffe à partir d'une donneuse vivante :

En France, la greffe à partir d'une donneuse vivante est régie par la loi, (LOI n° 2004-800 du 6 août 2004 relative à la bioéthique)[59], ainsi le donneur doit appartenir au cercle familial ou prouver un lien affectif « étroit et stable » depuis au moins deux ans avec le donneur. Ceci est différent dans d'autres systèmes de santé comme aux États-Unis ou en République-Tchèque où le don d'organe de son vivant n'est pas limité à la sphère familiale[60].

Ainsi notre système de santé se rapproche de celui de la Suède. Dix ans après la 1ère naissance à partir d'une donneuse vivante en Suède, dans cette équipe pionnière mais également experte en TU, on compte à ce jour une première série de 9 TU à partir de donneuse vivante (prélèvement en laparotomie) puis une seconde série de 8 TU à partir de donneuse vivante (prélèvement en coelioscopie-robot-assistée)[61, 62]. Devant des critères d'inclusion et d'exclusion très strictes de ces donneuses et receveuses, l'équipe va mettre en place un essai clinique pour réaliser des TU à partir de donneuses décédées[63].

Le même constat a été effectué par l'équipe de Foch, ainsi Carbonnel et al.[64] ont analysé les données de 239 patientes, 165 receveuses potentielles et 74 donneuses potentielles. En analysant les antécédents des patientes, 141 receveuses potentielles et 45 donneuses potentielles ont été exclues ; 12 paires (donneuses-receveuses) ont été retenues et 10 ont été inclus. Après réalisation du bilan pré-greffe complet, seulement 1 paire a été retenue (0,6%). Ceci prouve le faible nombre de TU possible à partir d'une donneuse vivante dans les contextes législatifs européens. En effet, dans d'autres pays notamment les États-Unis, il existe la possibilité dans certains états de dons altruistes issus de donneuses en dehors du cercle familial[39].

Évaluation du nombre de greffon potentiel à partir de donneuses décédées :

Une étude réalisée sur les bases de données des États-Unis, de l'Angleterre, de la Suède et de la République Tchèque, le nombre de donneuses potentielles de greffons utérins est estimé à 2,33 par million d'habitants pour 250 receveuses potentielles par million d'habitants

démontrant clairement un manque de greffons disponibles[65]. Il existe donc également une inadéquation entre le nombre potentiel de greffons acceptables pour la greffe et la demande.
En France, nous avons réalisé une étude sur la base de données CRISTAL comportant l'ensemble des données rassemblées par l'Agence de la BioMédecine[66].
Nous avons défini 3 catégories de donneuses potentielles à partir des critères d'éligibilité déjà utilisés dans les pays ayant effectués des greffes utérines à partir de donneuses décédées. Ces 3 catégories étaient déterminées selon la rigueur avec laquelle les critères suivants étaient sélectionnés : l'âge, le BMI, le tabac, le statut vis-à-vis des sérologies virales, l'antécédent de chirurgie abdominopelvienne et l'existence d'un traitement en cours pour une maladie cardio-vasculaire ; les catégories sont représentées dans le tableau ci-dessous.

Inclusion Criteria for Very Ideal, Ideal, and Expanded Criteria Deceased Donors			
	Very Ideal Donor	**Ideal Donor**	**Expanded-Criteria Donor**
Age (y)	18–35	18–45	18–60
BMI (kg/m^2)	<25	<30	<35
Surgery	No major abdominal or pelvic surgery, No cesarean section	No major abdominal or pelvic surgery including more than one cesarean section	
Infection	No active infection, no seropositive for HIV, HBV, HCV, or syphilis		
Smoking	No		<20 PY
Cardiovascular diseases	No	No, or no treatment	
Exclusion Criteria for Uterus Transplantation			
Age (y)	≤18 or ≥60		
BMI (kg/m^2)	≥35		
Surgery	Major abdominal or pelvic surgery		
Infection	Active infection or active HSV, seropositive for HIV, HBV, HCV, syphilis		
Smoking	>20 PY		
Cardiovascular diseases	severe arterial hypertension, Diabetes mellitus type I and II by medical history.		

Tableau 1 : Critères des potentielles donneuses en EME

Ainsi nous avons estimés que sur la période 2014-2019, selon la sélection des donneuses, très idéales, idéales ou à critères étendus, le nombre de greffons utérins disponible était respectivement de 124, 264 et 936. Ceci représente donc 21 patientes par an soit 2,8 par million d'habitants pour des donneuses très idéales et 156 par an soit 8,6 par million d'habitants pour des donneuses à critères élargis. Ces chiffres sont donc concordants avec ceux des autres pays ayant développés des centres de TU à partir de donneuses décédées[65].

Journal of
Clinical Medicine

MDPI

Article

Procurement of Uterus in a Deceased Donor Multi-Organ Donation National Program in France: A Scarce Resource for Uterus Transplantation?

Ludivine Dion [1,2,*,†], Gaëlle Santin [3,†], Krystel Nyangoh Timoh [1], Karim Boudjema [4], Louise Jacquot Thierry [1], Tristan Gauthier [5], Marie Carbonnel [6], Jean Marc Ayoubi [6], François Kerbaul [3,†] and Vincent Lavoue [1,2,†]

1 Department of Gynecology, Hôpital Sud, Rennes University Hospital, CEDEX 9, 35200 Rennes, France; krystel.nyangoh.timoh@chu-rennes.fr (K.N.T.); louise.jacquot.thierry@chu-rennes.fr (L.J.T.); vincent.lavoue@chu-rennes.fr (V.L.)
2 UMR_S 1085, IRSET-INSERM, 35000 Rennes, France
3 Organ and Tissue Transplant Management, Biomedicine Agency, CEDEX, 93212 La Plaine-Saint-Denis, France; gaelle.santin@biomedecine.fr (G.S.); francois.kerbaul@biomedecine.fr (F.K.)
4 Department of Hepatobiliary Surgery and Liver Transplantation, Pontchaillou, Rennes University Hospital, CEDEX 9, 35000 Rennes, France; karim.boudjema@chu-rennes.fr
5 Department of Gynecology, Limoges University Hospital, 87042 Limoges, France; tristan.gauthier@chu-limoges.fr
6 Department of Obstetrics Gynecology and Reproductive Medicine, Foch Hospital, 92150 Suresnes, France; m.carbonnel@hopital-foch.com (M.C.); jm.ayoubi@hopital-foch.org (J.M.A.)
* Correspondence: ludivine.dion@chu-rennes.fr
† These authors contributed equally to this work.

check for updates

Citation: Dion, L.; Santin, G.; Nyangoh Timoh, K.; Boudjema, K.; Jacquot Thierry, L.; Gauthier, T.; Carbonnel, M.; Ayoubi, J.M.; Kerbaul, F.; Lavoue, V. Procurement of Uterus in a Deceased Donor Multi-Organ Donation National Program in France: A Scarce Resource for Uterus Transplantation? *J. Clin. Med.* **2022**, *11*, 730. https://doi.org/10.3390/jcm11030730

Academic Editors: Iori Kisu and Seido Takae

Received: 5 December 2021
Accepted: 27 January 2022
Published: 29 January 2022

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Copyright: © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Abstract: Uterus transplantation is a new possibility for women suffering from absolute uterine infertility to become pregnant and have children. In the case of a deceased donor, a list of exclusion criteria is defined to ensure the high quality of the uterus graft. This study evaluates the number of potentially available uterus grafts based on the pre-defined exclusion criteria in a national deceased donor multi-organ donation program in France. We analyzed the data reported in the CRISTAL database regarding all women aged 18 to 60 on whom organ procurement was performed between 2014 and 2019. Potential deceased women donors were classified into three categories: very ideal donor, ideal donor, and expanded criteria donor. Between 2014 and 2019, 4544 women underwent organ procurement. Using the very ideal donor, ideal donor, and expanded criteria donor classification, we found that, respectively, only 124, 264, and 936 donors were potentially eligible for UTx. This represents 2.8 per million people (PMP) very ideal donors, 3.8 PMP ideal donors, 8.6 PMP expanded criteria donors (ECDs). The restricted number of grafts requires a complementary strategy of living and deceased donors to meet the demand of all women with AUI.

Keywords: uterus transplantation; absolute uterine infertility; ideal donor; expanded criteria donor

1. Background

Uterus transplantation (UTx) is a new possibility for women suffering from absolute uterine infertility (AUI) to have children. For these women, it is an alternative to surrogacy or adoption. Therefore, UTx is the only possibility for them to be gestational, genetic, and legal mothers. Since the first livebirth after UTx was obtained by the Brännström team in 2014 [1], more than 70 UTx have been performed, and 27 children were born [2]. Two potential origins of the graft have been developed by several teams: living donors [3–7], deceased donors (DD) [8–10], or both [11,12]. Using a living donor is the option for which we have the most experience [3], but in 2019, the first birth after UTx from a deceased donor occurred in Brazil [10], followed by others in the USA [13,14] and Czech Republic [15]. Mayer–Rokitansky–Küster–Hauser (MRKH) syndrome represents the most frequent indication for UTx, estimated at more than 85% of all UTx [12]. In the general population,

the prevalence of MRKH syndrome is around 1 in 4500 women or 220 per million people (PMP). In France, the MRKH women aged between 18 and 38 years could represent around 1860 women. In a recent survey conducted among French patients who suffer from AUI, 58% of the respondents were interested in UTx, despite the complexity of the pathway, compared with surrogacy or adoption [16]. Other indications for UTx are less represented, such as hysterectomy for post-partum hemorrhage, estimated at 1 per 1000 births [17], hysterectomy for cervical cancer, or a non-functional uterus, as in Asherman's syndrome. Thus, we can estimate that more than 1000 women could be candidates for UTx in a country such as France, whose population is more than 65 million people.

Del Priore et al. first described the process of uterus retrieval from a multi-organ donor in 2007 in the state of New York [18], concluding that "transplantation medicine and surgery have advanced to allow nonvital organ allografts". A second team has shown the feasibility of the surgery, especially the modification of the flushing system by using bilateral femoral artery catheters [19]. Operating time is short: 10 to 30 min [18,19]. Using a deceased donor has the main advantage of not causing injury to the donor. Furthermore, many women with AUI might not have a living donor, for a variety of reasons (strict immunologic or medical exclusion criteria of the donor, donor afraid of the surgery, etc.). The advantages and disadvantages of both types of donors are summarized in Table 1. Deceased donors are a source of potential uterine grafts, but few data are available regarding the potential number of uterine grafts available in multi-organ donation programs and thus the number of uterus grafts available for UTx. In the case of a deceased donor, a list of exclusion criteria is defined to ensure the high quality of the graft, but these criteria decrease the number of potentially available uterus grafts. In other words, a higher number of criteria ensures higher quality grafts but reduces their availability.

Table 1. Advantages and disadvantages of living and deceased donors in UT.

	Living Donor	Deceased Donor
Donor		
Surgical risk	Ureteral injury [12]	No
Surgery duration	380 min [3]	80 min [10]
Uterus		
Age	Older (mother of recipient)	Potentially younger
Morphology	Best assessment	Less comprehensive assessment
Infection	Complete assessment	No complete assessment
Vascular pedicle length	Smaller	Longer: internal iliac patch
Vascular pedicle injury	Higher	Lower but still exists
Recipient		
Risk of rejection	Lower	Higher
Histocompatibility	Best (related donor)	Less good

The aim of this study is to evaluate the number of potentially available uterus grafts based on the pre-defined exclusion criteria, in the context of a national deceased donor multi-organ donation program in France.

2. Material and Methods

2.1. Survey Development

In France, the data of all people that undergo a multi-organ donation process are collected by the Biomedicine Agency. A regional agency collects local data, which are then listed nationally in a register named CRISTAL. After agreement from the French National Agency of Biomedicine, we queried the CRISTAL listing and collected the data of women who underwent multi-organ procurement. We analyzed the data reported in CRISTAL regarding all women aged 18 to 60 years on whom organ procurement was performed between 1 January 2014 and 31 December 2019. This study is exempt from

approval by an ethics board and was approved on 9 March 2020 by the French National Agency of Biomedicine.

2.2. Inclusion Criteria

Potential deceased female donors were classified into three categories: very ideal donor, ideal donor, and expanded criteria donor, as described in the literature [20], and adapted to the data available in the French database. These criteria are detailed in Table 2. Compared with the study of Kristek et al. [20], we arbitrarily added a patient category: the very ideal donor. This addition was made for the sole purpose of knowing the number of grafts available by having very strict donor inclusion criteria, with a BMI < 25 and the absence of antecedent cesarean section. Regarding tobacco use, the cutoff was set at the threshold for which there is a significantly greater risk of stroke, i.e., 20 pack years [21]. In the CRISTAL database, tobacco consumption is given in pack years and not in cigarettes/day. To adapt, the authors sought a cutoff of tobacco consumption that could lead to higher risks of cardiovascular events.

Table 2. Inclusion criteria for very ideal, ideal, and expanded criteria deceased donors, as well as exclusion criteria for uterus transplantation.

Inclusion Criteria for Very Ideal, Ideal, and Expanded Criteria Deceased Donors			
	Very Ideal Donor	**Ideal Donor**	**Expanded-Criteria Donor**
Age (y)	18–35	18–45	18–60
BMI (kg/m^2)	<25	<30	<35
Surgery	No major abdominal or pelvic surgery, No cesarean section	No major abdominal or pelvic surgery including more than one cesarean section	
Infection	No active infection, no seropositive for HIV, HBV, HCV, or syphilis		
Smoking	No		<20 PY
Cardiovascular diseases	No	No, or no treatment	
Exclusion Criteria for Uterus Transplantation			
Age (y)	≤18 or ≥60		
BMI (kg/m^2)	≥35		
Surgery	Major abdominal or pelvic surgery		
Infection	Active infection or active HSV, seropositive for HIV, HBV, HCV, syphilis		
Smoking	>20 PY		
Cardiovascular diseases	severe arterial hypertension, Diabetes mellitus type I and II by medical history.		

Lubin et al. [21] described a greater increase in cardiovascular pathology starting from 20 PY, which is why this cutoff was defined (RR 1.62 95%CI 1.4–1.8).

2.3. Exclusion Criteria

Exclusion criteria were defined based on those found in the literature [20] and are summarized in Table 2.

2.4. Design of the Study

We calculated the number of available uterus grafts for each kind of donor (ideal or expanded criteria) three ways: over the whole period, per year, and per million people per year. According to INSEE, the French population is more than 67 million people, of which 34 million are women, with more than 17 million women aged 18 to 60 years.

We calculated the number of potential deceased donors per million people of the total population. This result was compared with the number of women who suffer from AUI per million people

3. Results

Between 2014 and 2019, 4544 women underwent organ procurement. The maximal number of potential grafts after exclusion of women with a body mass index (BMI) over

35 kg/m^2, women with positive serologies (HIV, HCV, and HBV), and women with cardiovascular diseases by age category are represented in Figure 1.

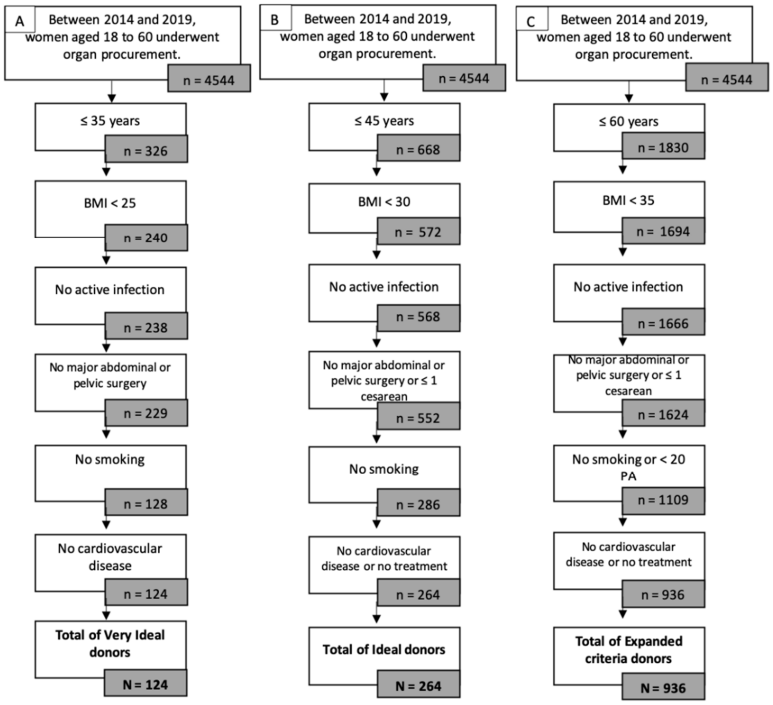


Figure 1. Potential donors by eligibility criteria: age, BMI, viral status, cardio-vascular disease and smoking status. (**A**) Very Ideal donor; (**B**) Ideal donor; (**C**) Expanded Criteria Donor.

Very ideal donors were determined as follows: 326 women aged 18 to 35 years, among which 240 had a BMI lower than 25 kg/m^2, of which 238 had no active infection from HIV, HCV, HBV, HSV, or syphilis. Only 128 of them had no history of smoking, further reduced to 124 women with no cardiovascular disease. Over the study period, only 124 very ideal donors were identified.

Ideal donors were determined as follows: 668 women aged 18 to 45 years, among which 572 had a BMI lower than 30 kg/m^2, of which 568 had no active infection from HIV, HCV, HBV, HSV, or syphilis. Only 286 of them had no history of smoking, further reduced to 264 women with no cardiovascular disease or only medical treatment. Over the study period, only 264 ideal donors were identified.

Expanded criteria donors were determined as follows: 1830 women aged 18 to 60 years, among which 1694 women had a BMI lower than 35 kg/m^2, 1666 of which had no active infection from HIV, HCV, HBV, HSV, or syphilis. Only 1109 of them had a smoking history of less than 20 pack years, further reduced to 936 women with no cardiovascular disease or only medical treatment. Over the study period, only 936 expanded criteria donors were identified.

Using the very ideal donor criteria, on average, per year, only 124 donors were potentially eligible for UTx, i.e., 21 women by year or 2.8 women PMP. By expanding criteria inclusion especially regarding age, BMI, and active smoking status, 936 donors were potentially eligible for UTx, i.e., 156 by year or 8.6 PMP. The numbers of potential very

ideal, ideal, and expanded criteria donors by year between 2014 and 2019 are summarized in Table 3.

Table 3. Number of potential very ideal donors, ideal donors, and expanded criteria donors.

	Very Ideal Donor	Ideal Donor	Expanded Criteria Donor
2014 number	21	53	151
PMP	2.9	4.6	8.2
2015 number	20	45	153
PMP	2.8	3.9	8.3
2016 number	21	43	181
PMP	2.9	3.7	9.9
2017 number	20	38	143
PMP	2.8	3.3	7.9
2018 number	27	48	168
PMP	3.8	4.2	9.3
2019 number	15	37	140
PMP	2.1	3.3	7.7
Per year during 2014–2019	21	44	156
PMP	2.8	3.8	8.6

4. Discussion

We showed that 4544 deceased donors could be eligible for uterus donation, at most, in terms of very expanded criteria donor, it represents 8.6 PMP. This is very insufficient, compared with potential demand, estimated at 220 PMP.

In France, compared with other organs, the number of uterine grafts eligible for transplantation from deceased donors is low. In 2019, the number of uterine transplants from an ideal donor was estimated at 3.8 PMP; for the same year, it was 55.3 PMP for kidney, 21 PMP for liver, 6.6 PMP for heart, 5.8 PMP for lung, and 1.17 PMP for pancreas [22]. Compared with other organs, the number of PMPs for planned uterus donors is higher than for pancreas donors. In pancreas transplantation, vascular thrombosis is the most common nonimmunologic cause of early pancreas transplant failure, with an estimated loss rate of approximately 5–29%, and usually occurs in the splenic vein [23]. Similar results are observed in the UTx [12]. However, in the near future, the graft loss rate can be expected to become much better than that of the pancreas, for example, by improving organ preservation or expanding the criteria for deceased donors.

In the United States, the number of people on the transplant waiting list by organ type is available on the online database Organ Procurement and Transplantation Network. According to this database, the number of patients waiting for uterus transplants in the United States is seven to date; this number is low, compared with the number of patients waiting for heart–lung transplants, which is 39. The number of patients waiting for kidney transplants is much higher, with 97,000 [24]. The number of people waiting for kidney transplants over the last 10 years is increasing, while the number of people waiting for liver transplants is rather stable [25].

Due to the recent development of the UTx program, no inclusion criteria were clearly defined in the literature. For example, regarding the age of the donor, a Dallas team of researchers collected data from women under 35, while the maximum age for the Czech Republic team was 60. Three proposals for deceased donor inclusion criteria are summarized in Table 4.

Table 4. Inclusion criteria of deceased donor according to research teams.

	Age (Years)	Viral Wtatus (HIV/HCV/HBV)	BMI kg/m^2	Smoking Wtatus	Cardio-Vascular Disease	Cancer	Gynecological History	Morphology of Uterus
Cleveland [26]	Pre-menopausal	negative	<30	No	NO	UK	No history of infertility, multiparous donor preferred	Normal (US/CT/MRI)
Dallas [27]	<35	negative	<30	No		0	One full-term live birth	Normal US CT
Czech Republic [11]	18–60	NC	NC	NC	0	0	Maximum of four deliveries, including one cesarean section	US, HSC

US: ultrasonography, CT: computed tomography, MRI: magnetic resonance imaging, HSC: Hysteroscopy, UK: unknown.

Using the strict criteria given by the Dallas team, only 124 women could have donated their uterus during a period of 5 years, i.e., only up to 2.8 PMP. A recent study conducted in the Czech Republic, Sweden, the United Kingdom, and the United States (between 2012 to 2016) estimated the number of potential deceased donors at 2.33 PMP, for a recipient prevalence of 250 PMP [20]. This result is comparable to our findings; similar to our study, the authors of this previous study highlighted the apparent lack of potential deceased donor (DD) grafts for all recipients. To increase the number of available uteri from deceased donors, the inclusion criteria for donors should be expanded.

Regarding UTx, we observed that the number of donors is lower than the potential applications. In our study, broadening the criteria for donor inclusion increases the number of potential transplants by a factor of seven (936 for expanded criteria donors vs. 124 for very ideal donors). The main advantage of using a very ideal donor graft is to obtain a better quality graft. Broadening the inclusion criteria could lead to lower quality grafts and, therefore, lower chances of successful grafting and, thus, pregnancy rate or childbirth.

For example, while in the Cleveland team's study, the authors specified an upper limit of 30 kg/m^2 BMI as one of their exclusion criteria for DD [26], in the first published case of live birth from a deceased donor's uterus in the United States, the BMI of the donor was 31 kg/m^2 [13]. Similarly, the Dallas team published their criteria for deceased donor uterus donation and specified exclusion criteria, such as an upper age limit of 35 years [27]; however, the two UTx procedures performed by this team used, in fact, donors older than 35 (39 and 48 years old) [12]. This shows that the lack of grafts makes the extension of donor criteria necessary. However, should the donor criteria be expanded, lower quality grafts are to be expected. For instance, a German team failed to perform a transplant due to the extreme resistance of a uterine artery [6]. In this particular case, the team used a living donor, who was 61 years old, postmenopausal, an active smoker (20 pack years), and suffered from metabolic syndrome (overweight with a BMI of 30.9 kg/m^2, a pharmacologically controlled arterial hypertension with ACE inhibitor, diuretic and imidazoline derivative, and type 2 diabetes under dietary control). Even if the donor had a thorough uterine check-up with a magnetic resonance angiography (MRA) and a contrast-enhanced computed tomography (CT), the graft was not compatible with the transplant because of the extremely high risk of graft vessel thrombosis. In the case of a deceased donor, the check-up is less thorough, and therefore, the risk of poor-quality grafts or loss of the graft is higher. The lesson to be learned from this case is that a combination of

cardiovascular diseases is a contraindication for transplantation even if the uterus check-up is normal.

In 2017, the Czech Republic team published nine cases of uterus transplantation—five from living donors and four from deceased donors [11]. Among the six viable uteri, only one child was born [15]. Despite several embryo transfers [28], several early stage miscarriages were observed. This could be explained by the donor criteria, as, in this study, donors were eligible up to the age of 60 [11], whereas previous teams used younger donors: premenopausal for the Cleveland team [26] and younger than 35 years for deceased donors in the Dallas team [27]. No inclusion or exclusion criteria are standardized for UTx with DD; thus, the international UTx registry will help to standardize practices and determine the best criteria for achieving chances of successful transplantation (return of menstruation) and pregnancy. Used criteria to define very ideal, ideal, and expanded deceased donors in the present study were based on a review of the literature and primary experiences in UTx all over the world. These criteria could be changed in the future with rising experience in the UTx field and the international UTx registry in process.

In our study, the gynecological history of each patient (i.e., parity, modalities of delivery) was not detailed in the CRISTAL database. Nevertheless, these data seem to be important to judge the ability of the uterus to develop a pregnancy, even if the Czech Republic team published the first live birth after a nulliparous DD [15]. In France, these data can be recovered from the donor's family. Organ procurement is possible if the donor has expressed the wish to donate their organs during their lifetime or did not express refusal during their lifetime, and after agreement from the family.

The restricted number of potential deceased donors is a limitation of this type of donor. To overcome this limitation, some teams use both living and deceased donors, such as the Dallas [12], Czech Republic [11], or Sweden teams [29]. The two approaches are complementary because each type of donor has advantages and disadvantages. For example, when a uterus is donated from a living donor, an exhaustive check-up is performed, and the detailed gynecological history is known, but, in this case, the potential risk of complications for the donor is a major limitation [30]. The use of a uterus from a deceased donor has the main advantage of not causing complications for the donor, but the surgery is not scheduled and has to be performed in emergency settings, not optimal conditions. Furthermore, not all recipients have a potential compatible living donor, and, in France, a living donor must come from a close family circle. In contrast, in the USA, living organ donation is a voluntary process and not restricted to the immediate family of the recipient, resulting in more potential living donors being available. In terms of the success of the transplant (i.e., return of menstruation), based on the published data, using a graft from a living donor or from a deceased donor yields the same result, respectively, 82% (38/46) and 80% (8/10) [31].

Using deceased donors is a more recent method, and more perspective is needed. Therefore, in order to offer uterine transplantation to as many potential recipients as possible, both strategies should be developed.

Our study is not comparable to the US practices, because regulations in France are different. In the USA, the donor's consent is explicit, contrary to France, where consent is presumed. This difference can increase the potential number of donors. In France, the uterus is not considered to be an organ but a biological tissue. In practice, this difference requires specific authorization to take the uterus in a multi-organ procurement. This requirement for additional authorization could further reduce the number of grafts available. Despite these differences, the potential number of donors is very limited and cannot meet the demand of all patients requesting a uterine transplant.

In conclusion, the feasibility of uterus transplant using a deceased donor has been proven, but the potential number of grafts is very limited. In France, only 21 are available per year, i.e., 2.8 PMP. To increase the potential number of grafts, expanding the donor criteria is necessary but should be implemented carefully, as it increases the risk of poor-quality grafts or perioperative complications (graft thrombosis for example). A meticulous

pretransplant check-up must be performed on the donor, and gynecological history should be sought where possible. The restricted number of grafts requires a complementary strategy using living and deceased donors, but the constraints of each approach are not the same and must be considered before setting up a uterine transplant program. A deceased donor program can be developed in order to meet the demand of all women with absolute uterine infertility.

Author Contributions: Conceptualization, L.D. and V.L.; formal analysis, G.S.; project administration, F.K.; supervision, K.N.T., K.B., T.G., F.K. and V.L.; visualization, L.J.T., M.C. and J.M.A.; writing—original draft preparation, L.D. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: This study is exempt from approval by an ethics board and was approved on 9 March 2020 by the French National Agency of Biomedicine.

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

Acknowledgments: Biomedicine Agency.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

Abbreviations

AUI	Absolute uterine infertility
BMI	Body mass index
DD	Deceased donor
ECD	Extended criteria donor
HBV	Hepatitis B virus
HCV	Hepatitis C virus
HIV	Human immunodeficiency virus
HSV	Herpes simplex virus
MRKH	Mayer–Rokitansky–Küster–Hauser
MRA	Magnetic resonance angiography
PMP	Per million people
UTx	Uterus transplantation

References

1. Brannstrom, M.; Johannesson, L.; Bokstrom, H.; Kvarnstrom, N.; Molne, J.; Dahm-Kahler, P.; Enskog, A.; Milenkovic, M.; Ekberg, J.; Diaz-Garcia, C.; et al. Livebirth after uterus transplantation. *Lancet* **2015**, *385*, 607–616. [CrossRef]
2. Flyckt, R.; Farrell, R.; Falcone, T.; Tullius, S.G.; Brännström, M.; Dahm-Kähler, P.; Tzakis, A. Meeting Report: Second World Congress of the International Society of Uterus Transplantation, Cleveland. *Transplantation* **2020**, *104*, 1312–1315. [CrossRef] [PubMed]
3. Brannstrom, M.; Johannesson, L.; Dahm-Kahler, P.; Enskog, A.; Molne, J.; Kvarnstrom, N.; Diaz-Garcia, C.; Hanafy, A.; Lundmark, C.; Marcickiewicz, J.; et al. First clinical uterus transplantation trial: A six-month report. *Fertil. Steril.* **2014**, *101*, 1228–1236. [CrossRef] [PubMed]
4. Fageeh, W.; Raffa, H.; Jabbad, H.; Marzouki, A. Transplantation of the human uterus. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* **2002**, *76*, 245–251. [CrossRef]
5. 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.; et al. 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.* **2017**, *108*, 346–356.e1. [CrossRef] [PubMed]
6. Brucker, S.Y.; Brannstrom, M.; Taran, F.A.; Nadalin, S.; Konigsrainer, A.; Rall, K.; Scholler, D.; Henes, M.; Bosmuller, H.; Fend, F.; et al. Selecting living donors for uterus transplantation: Lessons learned from two transplantations resulting in menstrual functionality and another attempt, aborted after organ retrieval. *Arch. Gynecol. Obstet.* **2018**, *297*, 675–684. [CrossRef] [PubMed]
7. Puntambekar, S.; Telang, M.; Kulkarni, P.; Puntambekar, S.; Jadhav, S.; Panse, M.; Sathe, R.; Agarkhedkar, N.; Warty, N.; Kade, S.; et al. Laparoscopic-assisted uterus retrieval from live organ donors for uterine transplant: Our experience of two patients. *J. Minim. Invasive Gynecol.* **2018**, *25*, 622–631. [CrossRef] [PubMed]
8. Ozkan, O.; Akar, M.E.; Ozkan, O.; Erdogan, O.; Hadimioglu, N.; Yilmaz, M.; Gunseren, F.; Cincik, M.; Pestereli, E.; Kocak, H.; et al. Preliminary results of the first human uterus transplantation from a multiorgan donor. *Fertil. Steril.* **2013**, *99*, 470–476. [CrossRef]

9. Flyckt, R.; Kotlyar, A.; Arian, S.; Eghtesad, B.; Falcone, T.; Tzakis, A. Deceased donor uterine transplantation. *Fertil. Steril.* **2017**, *107*, e13. [CrossRef]
10. Ejzenberg, D.; Andraus, W.; Mendes, L.R.B.C.; Ducatti, L.; Song, A.; Tanigawa, R.; Rocha-Santos, V.; Arantes, R.M.; Soares, J.M., Jr.; Serafini, P.C.; et al. Livebirth after uterus transplantation from a deceased donor in a recipient with uterine infertility. *Lancet* **2019**, *392*, 2697–2704. [CrossRef]
11. Chmel, R.; Novackova, M.; Janousek, L.; Matecha, J.; Pastor, Z.; Maluskova, J.; Cekal, M.; Kristek, J.; Olausson, M.; Fronek, J. 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.* **2019**, *19*, 855–864. [CrossRef] [PubMed]
12. 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.; et al. Human uterine transplantation: A review of outcomes from the first 45 cases. *BJOG* **2019**, *126*, 1310–1319. [CrossRef] [PubMed]
13. Flyckt, R.; Falcone, T.; Quintini, C.; Perni, U.; Eghtesad, B.; Richards, E.G.; Farrell, R.M.; Hashimoto, K.; Miller, C.; Ricci, S.; et al. First birth from a deceased donor uterus in the United States: From severe graft rejection to successful cesarean delivery. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **2020**, *223*, 143–151. [CrossRef] [PubMed]
14. Testa, G.; McKenna, G.J.; Bayer, J.; Wall, A.; Fernandez, H.; Martinez, E.; Gupta, A.; Ruiz, R.; Onaca, N.; Gunby, R.T.; et al. The Evolution of Transplantation from Saving Lives to Fertility Treatment: DUETS (Dallas UtErus Transplant Study). *Ann. Surg* **2020**, *272*, 411–417. [CrossRef] [PubMed]
15. Fronek, J.; Janousek, L.; Kristek, J.; Chlupac, J.; Pluta, M.; Novotny, R.; Maluskova, J.; Olausson, M. Live Birth Following Uterine Transplantation from a Nulliparous Deceased Donor. *Transplantation* **2021**, *105*, 1077–1081. [CrossRef] [PubMed]
16. Gauthier, T.; Garnault, D.; Therme, J.F.; Piver, P.; Essig, M.; Pichon, N.; Marquet, P.; Aubard, Y. Uterine transplantation: Is there a real demand? *Gynecol. Obstet. Fertil.* **2015**, *43*, 133–138. [CrossRef]
17. Shellhaas, C.S.; Gilbert, S.; Landon, M.B.; Varner, M.W.; Leveno, K.J.; Hauth, J.C.; Spong, C.Y.; Caritis, S.N.; Wapner, R.J.; Sorokin, Y.; et al. The frequency and complication rates of hysterectomy accompanying cesarean delivery. *Obstet. Gynecol.* **2009**, *114*, 224–229. [CrossRef]
18. Del Priore, G.; Stega, J.; Sieunarine, K.; Ungar, L.; Smith, J.R. Human uterus retrieval from a multi-organ donor. *Obstet. Gynecol.* **2007**, *109*, 101–104. [CrossRef]
19. Gauthier, T.; Piver, P.; Pichon, N.; Bibes, R.; Guillaudeau, A.; Piccardo, A.; Pesteil, F.; Tricard, J.; Gardet, E.; Laskar, M.; et al. Uterus retrieval process from brain dead donors. *Fertil. Steril.* **2014**, *102*, 476–482. [CrossRef]
20. Kristek, J.; Johannesson, L.; Testa, G.; Chmel, R.; Olausson, M.; Kvarnstrom, N.; Karydis, N.; Fronek, J. Limited Availability of Deceased Uterus Donors: A Transatlantic Perspective. *Transplantation* **2019**, *103*, 2449–2452. [CrossRef]
21. Lubin, J.H.; Couper, D.; Lutsey, P.L.; Woodward, M.; Yatsuya, H.; Huxley, R.R. Risk of Cardiovascular Disease from Cumulative Cigarette Use and the Impact of Smoking Intensity. *Epidemiology* **2016**, *27*, 395–404. [CrossRef] [PubMed]
22. IRODaT. 2022. Available online: https://www.irodat.org/?p=database&c=FR&year=2019#data (accessed on 16 January 2022).
23. Morgan, T.A.; Smith-Bindman, R.; Harbell, J.; Kornak, J.; Stock, P.G.; Feldstein, V.A. US Findings in Patients at Risk for Pancreas Transplant Failure. *Radiology* **2016**, *280*, 281–289. [CrossRef] [PubMed]
24. OPTN Data (U.S. Data). Available online: https://optn.transplant.hrsa.gov/data/view-data-reports/national-data/# (accessed on 16 January 2022).
25. OPTN/SRTR 2017 Annual Data Report: Introduction. *Am. J. Transplant.* **2019**, *19* (Suppl. 2), 11–18. [CrossRef] [PubMed]
26. Flyckt, R.L.; Farrell, R.M.; Perni, U.C.; Tzakis, A.G.; Falcone, T. Deceased Donor Uterine Transplantation: Innovation and Adaptation. *Obstet. Gynecol.* **2016**, *128*, 837–842. [CrossRef]
27. Testa, G.; Anthony, T.; McKenna, G.J.; Koon, E.C.; Wallis, K.; Klintmalm, G.B.; Reese, J.C.; Johannesson, L. Deceased donor uterus retrieval: A novel technique and workflow. *Am. J. Transplant.* **2018**, *18*, 679–683. [CrossRef]
28. Chmel, R.; Pastor, Z.; Novackova, M.; Matecha, J.; Cekal, M.; Fronek, J. Clinical pregnancy after deceased donor uterus transplantation: Lessons learned and future perspectives. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* **2019**, *45*, 1458–1465. [CrossRef]
29. Clinicaltrial.gov. Available online: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03581019?term=uterus+transplantation&draw=5&rank=2 (accessed on 17 June 2020).
30. Kvarnstrom, N.; Enskog, A.; Dahm-Kahler, P.; Brannstrom, M. Live versus deceased donor in uterus transplantation. *Fertil. Steril.* **2019**, *112*, 24–27. [CrossRef]
31. Ricci, S.; Bennett, C.; Falcone, T. Uterine Transplantation: Evolving Data, Success, and Clinical Importance. *J. Minim. Invasive Gynecol.* **2021**, *28*, 502–512. [CrossRef]

En conclusion, aucun des deux modèles de TU, que ce soit à partir d'une donneuse vivante ou à partir d'une donneuse décédée ne répond à la demande. Ces 2 modèles paraissant donc complémentaires dans leurs approches. Ainsi nous avons orienté notre programme de recherche dans les 2 axes en commençant par la mise en place d'un modèle d'auto-transplantation utérine. Nous avons réalisé dans un second temps le modèle animal d'allotransplantation utérine hétérotopique permettant l'étude des phénomènes d'ischémie reperfusion.

CHAPITRE IV : Études des phénomènes d'ischémie-reperfusion en Transplantation Utérine et Optimisation du greffon utérin : Mise en place de modèles animaux.

A. Les phénomènes d'Ischémie-Reperfusion

Les différents temps d'ischémie :

L'ischémie correspond à la privation d'un organe de son apport sanguin, ceci entraine un arrêt de l'apport des nutriments et une chute de la pression partielle en oxygène conduisant à une altération du métabolisme cellulaire énergétique. Au cours de la transplantation d'organe, il existe différents types d'ischémies qui se succèdent : l'ischémie chaude, très délétère pour l'organe, puis l'ischémie froide (le refroidissement sert à la protection de l'organe en diminuant le métabolisme anaérobie de l'organe) puis à nouveau une ischémie chaude à l'implantation. Ces différents temps sont résumés dans la figure ci-dessous.

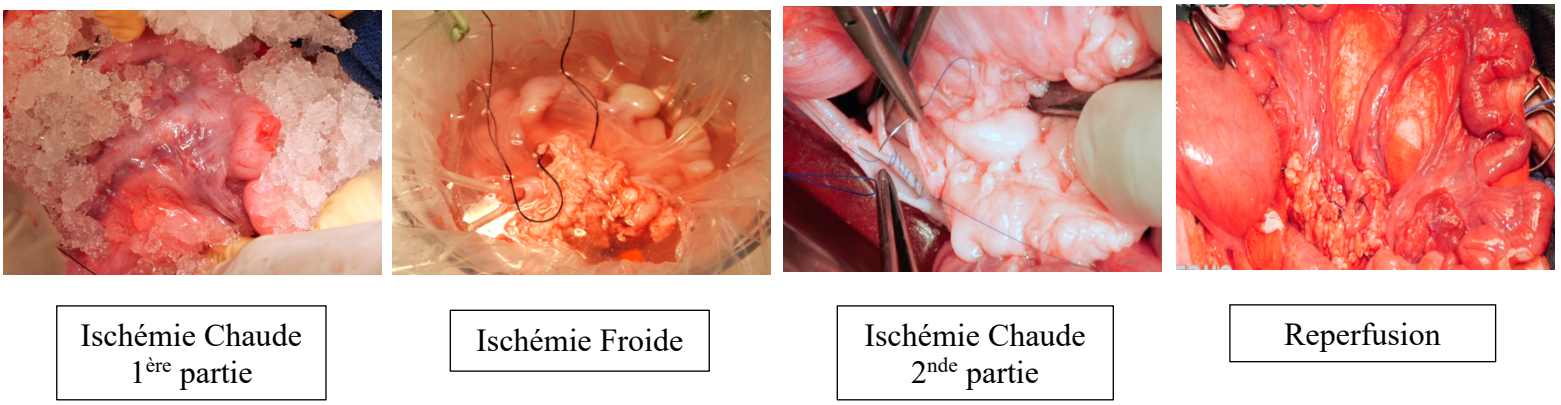


Figure 11 : Chronologie des différents temps d'ischémie dans un modèle d'allo-transplantation utérine sur modèle porcin.

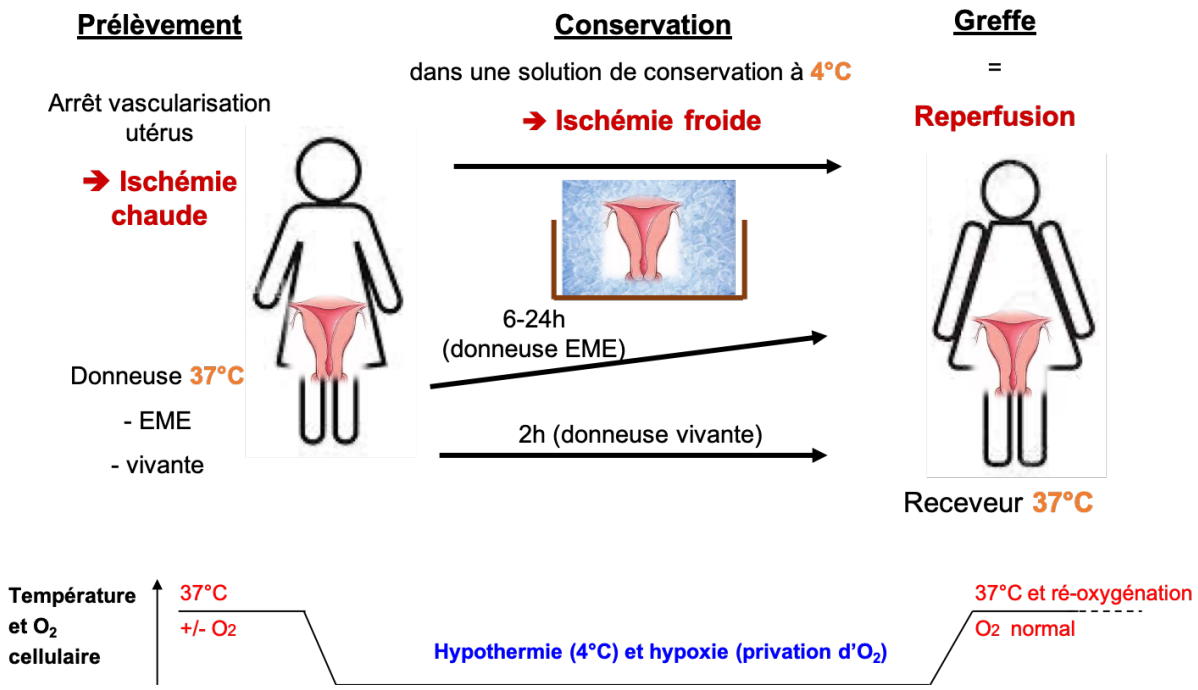


Figure 12 : Variation de température en fonction des temps opératoires lors d'une greffe d'organe

L'ischémie froide est définie comme le moment où l'organe, ex-vivo est placé à 4°C, dans une solution de conservation ou sur back table réfrigérée à 4°C. Durant cette période d'hypothermie des lésions d'hypoxie surviennent.

L'ischémie chaude est divisée en 2 parties[67]: une première qui correspond au moment entre l'arrêt de la perfusion normale de l'organe (arrêt cardiaque/clampage vasculaire) au début de la perfusion hypothermique de celui-ci par une solution de conservation à 4°C, cette phase est brève, de quelques secondes à quelques minutes. La seconde phase correspond au moment où l'organe est retiré de la solution de conservation mais n'est pas encore reperfusé, cela correspond donc au temps de réalisation des anastomoses vasculaires, celle-ci est plus longue et dépend donc du nombre de sutures à réaliser et de la rapidité du chirurgien.

Une période moins bien définie appelée « ischémie tiède » correspond, dans un modèle de perfusion hypothermique in situ de l'organe, au moment où l'organe est lavé par la solution de conservation mais est encore dans le corps et donc au contact d'autres organes non refroidis et apportant donc de la chaleur (période de « cooling » lors du prélèvement multi-organes).

La reperfusion correspondant au moment où les anastomoses vasculaires sont déclampées et le temps où le greffon revient à la température corporelle chez la receveuse.

Lors de la transplantation d'organe, des phénomènes d'ischémie-reperfusion potentiellement délétères pour le greffon sont donc inévitables.

Les lésions d'ischémie-reperfusion[68, 69] :

Période d'ischémie froide.

Pendant la période d'ischémie, le métabolisme cellulaire n'est pas nul et est régi par 2 lois qui définissent le métabolisme cellulaire en fonction de la température et ainsi le métabolisme résiduel à la température donnée[70, 71]:

- √ la relation d'Arrhenius qui indique que l'activité métabolique baisse de 50% par palier de 10°C
- √ l'équation de Van't Hoff qui définit que 10 à 12% du métabolisme persiste à 4°C.

Ainsi en période d'ischémie froide, l'organe se retrouve privé d'oxygène et donc en hypoxie. Les conséquences de cet état d'hypoxie sont[69] :

- √ le découplage de la chaîne respiratoire mitochondriale : à l'état normal, l'ATP est produite à partir de la tétraréduction de l'oxygène. Dans un contexte de privation d'oxygène, celui-ci est réduit par étapes monovalentes produisant 3 types d'intermédiaires réactifs (le radical superoxyde, le peroxyde d'hydrogène et le radical hydroxyle).

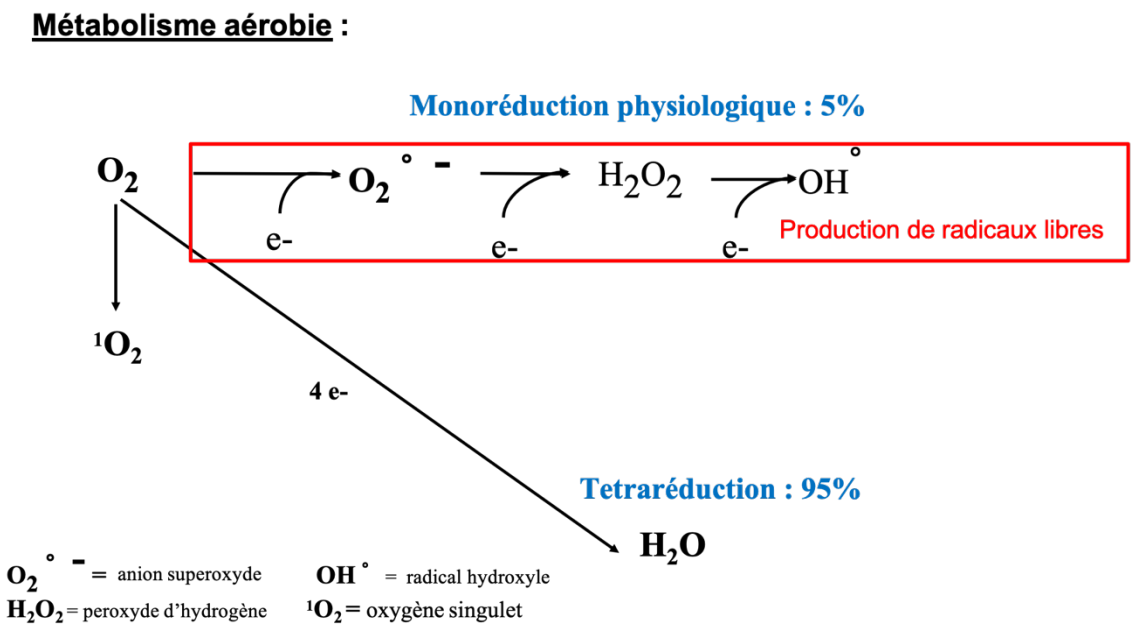


Figure 13 : schéma du métabolisme aérobie et anaérobie

- √ l'arrêt de la phosphorylation oxydative du glucose (transformé en pyruvate et en Acetyl-CoA) alimentant le cycle de Krebs, dans les conditions normales, 1 mole de glucose permet de produire 38 moles d'ATP. En anaérobie, 1 mole de glucose permet d'obtenir 2 moles d'ATP et 2 moles d'acide lactique.
- √ l'acidose, conséquence de la glycolyse anaérobie entrainant une baisse du pH cellulaire.

Cette diminution de réserve en ATP va entrainer une inhibition des pompes membranaires Na-K qui sont ATP dépendantes[69]. Ceci va induire une entrée de Na^+ dans les cellules puis d'eau responsable d'un œdème cellulaire.

L'augmentation du Na^+ en intracellulaire va entrainer une accumulation de Ca^{2+} en intracellulaire et entrainer l'activation des enzymes calcium-dépendantes comme les phospholipases.

Certains phénomènes adaptatifs vont être mis en place comme la voie du HIF1a (Hypoxia Inductible Factor) qui va entrainer l'expression de gènes codant pour des protéines angiogéniques ou activatrices de la glycolyse.

La reperfusion

Le stress oxydant qui prend son origine au cours de l'ischémie, explose lors de la reperfusion c'est à dire lors de la réintroduction de l'oxygène lors de la reperfusion de l'organe. Il conduit alors à la production d'espèces oxygénées réactives qui, comme leur nom l'indique, sont très réactives avec toutes les grandes classes de molécules biologiques de façon délétère, stimulant également un processus inflammatoire par activation des cellules endothéliales et affectant les myocytes, notamment par des lésions membranaires ou mitochondriales. La mitochondrie qui est l'organite à la source d'une grande partie des espèces oxygénées réactives est alors la principale victime, par perturbation des échanges membranaires aboutissant à une réduction de la production énergétique d'ATP. Ces processus sont connus pour induire la mort de la cellule par nécrose ou apoptose. Le stress oxydant est le résultat d'un déséquilibre entre les facteurs prooxydants et antioxydants en faveur des agents prooxydants.

Certains oxydoréducteurs cellulaires ont fait l'objet d'étude comme le glutathion considéré comme le tampon et donc un antioxydant majeur. Naturellement présent dans notre organisme, il protège donc l'intégrité cellulaire, en neutralisant les espèces réactives de l'oxygène produites

lors des différents métabolismes cellulaires et également lors de la séquence d'ischémie-reperfusion.

Lors de la reperfusion, les phénomènes de production de radicaux libres s'accentuent par une augmentation de la voie de la monoréduction de l'O_2 du fait de lésions de la chaine respiratoire et la réduction des moyens de défense contre les radicaux libres[72].

Moyens mis en œuvre pour lutter contre les lésions d'I/R

Les solutions de conservation :

La conservation statique en hypothermie ou SCS (Static Cold Storage) a été mise en place dans le but de préserver l'organe, privé d'oxygène, le temps de l'ischémie froide. La conservation hypothermique permet de réduire le métabolisme cellulaire et donc de réduire les lésions liées à l'ischémie froide.

Schéma de perfusion statique :

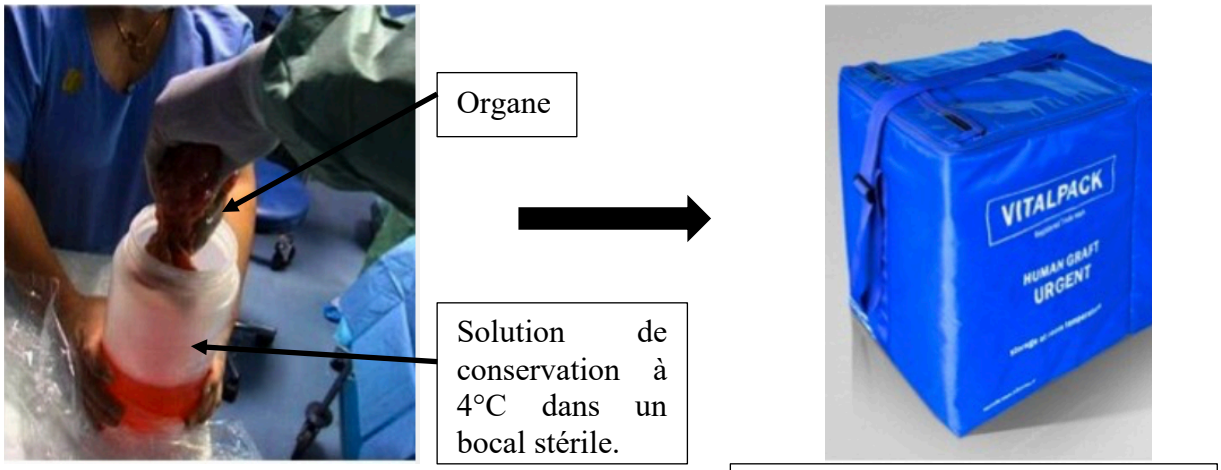


Figure 14 : Schéma de perfusion statique (SCS)

La composition des solutions a évolué au fur et à mesure de la compréhension de la physiopathologie des phénomènes d'ischémie-reperfusion.
La conservation en SCS correspond à un simple lavage de l'organe avec une solution de conservation puis une conservation de l'organe dans cette solution.
Les solutions de conservation sont définies par leur concentration en potassium :

- les solutions riches en potassium (type intracellulaire), dite de 1ère génération : K^+ > 5,5mmol/L.
- les solutions pauvres en potassium (type extracellulaire) : K^+ < 5,5 mmol/L.
- les solutions intermédiares contenant entre 6 et 30 mmol/L de K^+ .

Les premières solutions de conservation ont été élaborées de manière à s'adapter au phénomène passif d'entrée de Na+ en intracellulaire dû aux lésions des pompes Na-K ATP dépendantes. Ainsi les premières solutions mises sur le marché étaient des solutions de type intracellulaire (riche en potassium). L'hypothèse initiale était que ces solutions permettaient de maintenir un équilibre ionique et donc un arrêt de l'entrée massive de Na^+ en intracellulaire et un arrêt de la fuite de K^+ en extracellullaire. Il s'agit des solutions d'EuroCollins (EC) et de l'Université du Winsconsin (UW). Cependant ce type de solution induit une dépolarisation cellulaire provoquant une vasoconstriction et donc une augmentation des pressions de perfusion associée à une diminution du débit de reperfusion.

À ces solutions de conservation ont ensuite été ajoutés des agents pour limiter l'œdème cellulaire, il peut s'agir des imperméants (saccharridiques ou non saccharidiques comme le mannitol) ou des colloïdes (amidon, dextran, PEG).

La composition des différentes solutions de conservation est répertoriée dans le tableau suivant[69].

Tableau 2 : Compositions des différentes solutions de conservation

Solutions	Plasma	Solution intracellulaire	Solutions de type intermédiaire					Solutions de type extracellulaire		
		UW	IGL-1	Polysol	Celsior	Lifor	HTK (custodiol)	CMRL1066 +1 %BSA	HBSS +0,5 %BSA	SCOT 15
Ions (mM)										
Na^+	140	30	125	120	100	98	15	144	119	118
K^+	5	125	30	15	15	15,8	10	5,3	2,1	5
Mg^{++}	0,8	5	5		13		4	0,8	1,08	1,2
Ca^{++}	2,5				0,25	0,17	0,015	1,8	0,9	1,75
Cl^-	104						50	126	3	
Tampons (mM)										
SO_4^{2-}	1,4	5	5		1,2				1,08	
KH_2PO_4	3,2	25	25			+		1	2,16	
HCO_3^-	25							26	25	25
HEPES				24		+				
Histidine				6,3	30		198	0,12		
Na_3PO_4				21,7						
Molécules (mM)										
Adénosiine		5	5	5		0,01				
Allopurinol		1	1							
Alpha-tocophérol				0,0005						
Ac ascorbique				0,11				0,28		
Cholestérol								0,0005		
Coenzyme A								0,003		
Glucose	7							6	10,8	11
Glutamate					20			0,51		
Glutathion		4	3	5,6	3			0,032		
Alpha-kétoglutarate							1			
Lactobionate		100	100		80					
Mannitol					60		30			
K gluconate				20						
Raffnose		30	30	3,2						
Gluconate Na				75						
Tryptophane							2	0,048		
Colloïdes (g/L)										
HES		50								
PEG 20 kDa										15
PEG 35kDA			1	20						
Albumine	42									
Physico-chimie										
pH	7,4	7,3	7,3	7,4	7,3	7,07	7,2	7,2	7,4	7,3
Viscosité à 4 °C		5,34	1,92		2,03		1,71	1,64	1,69	3,12
Viscosité à 20 °C	1,84	3,22	1,19		1,21		1,12	1,06	1,06	1,41
Viscosité à 37 °C		1,98	0,84		0,82		0,8	0,73	0,72	1,2
Osmolarité (mOsm)	308	327	298		320		310	301	32	337

Inadéquation du nombre de donneur / receveur : nécessité d'augmenter le nombre de greffons transplantables.

La conservation statique des greffons a longtemps été la référence du fait de son accessibilité, de sa facilité de mise en place et de son faible coût. Cependant devant une pénurie de greffons « idéaux » éligibles à la greffe, prélevés chez des donneurs idéaux, les machines de perfusion se sont développées pour augmenter le pool de greffons éligibles à la greffe prélevés à partir de donneurs à critères étendus[73]. Devant le nombre croissant de nouveaux patients sur liste de greffe par rapport au nombre de greffes réalisées, les moyens de conservation d'organe ont évolué pour permettre d'utiliser des greffons qui auraient été jugés non acceptables pour la greffe et donc d'augmenter le pool de greffons disponibles[73].

Ainsi, selon le rapport annuel de l'Agence de la BioMédecine de 2022, un total de 5495 greffes ont été réalisées et 7921 nouveaux patients ont été inscrits sur celle-ci[74]. En 2020, 1015 patients sur liste d'attente de greffe sont décédés[74].

Tableau 3 : Évolution du nombre de greffe d'organe de 2013 à 2022

	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Coeur	410	423	471	477	467	450	425	370	409	411
Coeur-poumons	11	13	8	13	6	9	9	8	6	8
Foie	1241 (13)	1280 (12)	1355 (15)	1322 (5)	1374 (18)	1325 (14)	1356 (19)	1128 (15)	1225 (20)	1294 (22)
Intestin	3	3	3	3	2	4		3	1	1
Pancréas	85	79	78	90	96	78	84	34	67	70
Poumon	299	327	345	371	378	373	384	283	316	334
Rein	3074 (401)	3232 (514)	3486 (547)	3615 (576)	3782 (611)	3567 (541)	3643 (510)	2595 (390)	3252 (502)	3377 (514)
Total	**5123 (414)**	**5357 (526)**	**5746 (562)**	**5891 (581)**	**6105 (629)**	**5806 (555)**	**5901 (529)**	**4421 (405)**	**5276 (522)**	**5495 (536)**

() : dont donneurs vivants hors dominos.
Données extraites de CRISTAL le 07/03/2023

Tableau 4 : Évolution du nombre de nouveaux inscrits de 2013 à 2022

	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Coeur	545	570	622	574	546	628	574	544	539	453
Coeur-poumons	20	17	13	14	9	18	15	12	4	9
Foie	1823	1789	1757	1826	1900	1885	1875	1840	1662	1741
Intestin	5	2	3	2	3	3	1	5	2	2
Pancréas	127	129	131	116	130	103	108	71	95	117
Poumon	377	362	382	360	424	420	463	321	352	339
Rein	4557	4803	4856	5290	5386	5404	5643	4854	5516	5260
Total	**7454**	**7672**	**7764**	**8182**	**8398**	**8461**	**8679**	**7647**	**8170**	**7921**

Données extraites de CRISTAL le 07/03/2023

Les machines de perfusion

Les machines de perfusion assurent une circulation vasculaire pulsatile continue du greffon. On peut distinguer classiquement 2 types de perfusion d'organe : la perfusion hypothermique et la perfusion normothermique. Ainsi, une fois l'organe prélevé, celui-ci est connecté à une machine de perfusion qui assure une irrigation permanente de l'organe soit à 4°C par une solution de conservation dans le cadre de l'hypothermie, soit à 37°C par du sang ou une solution de conservation dans le cadre de la normothermie.

La Perfusion Hypothermique par Machine (HPM) :

La machine de perfusion permet d'apporter en continu les substrats permettant la conservation de l'organe.

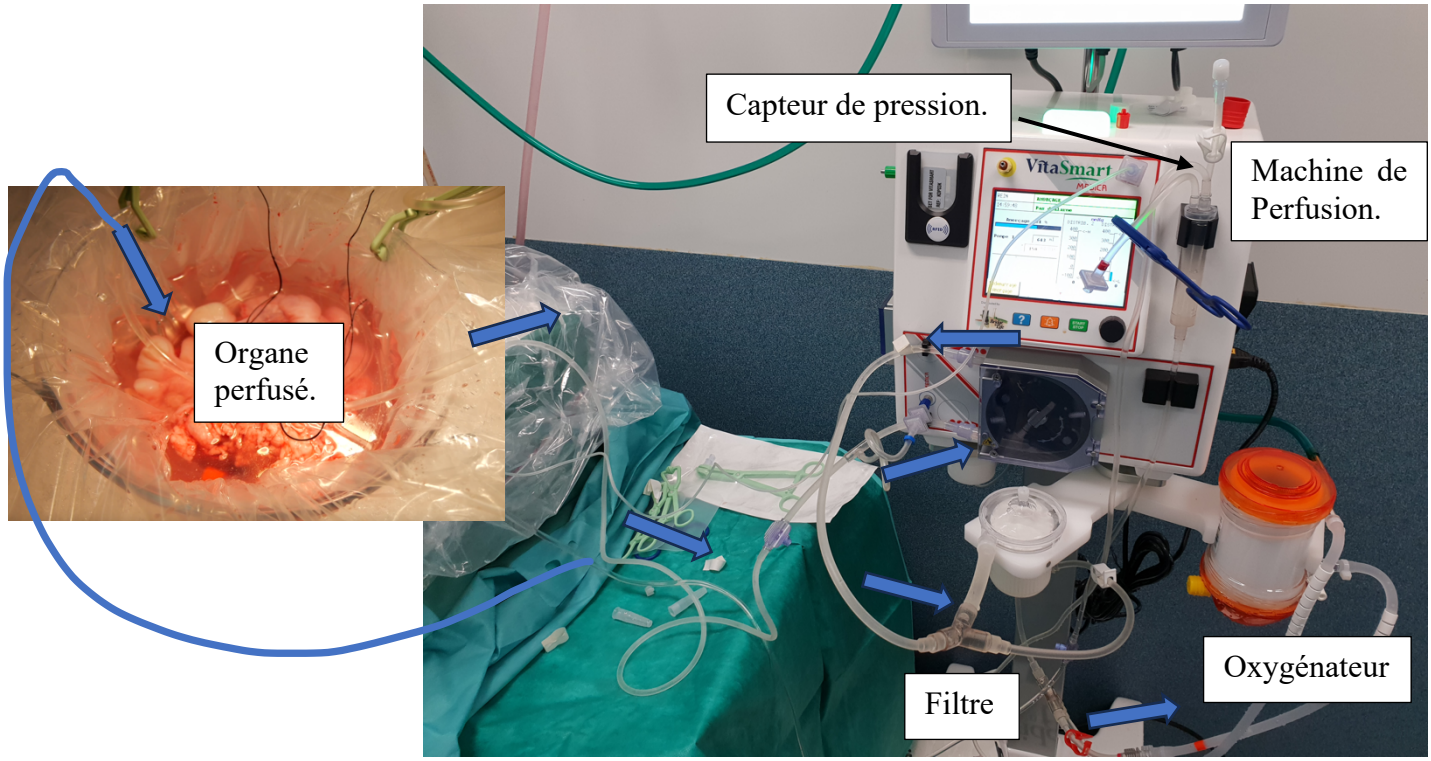


Figure 15 : Exemple de machine de perfusion hypothermique (VitaSmart®)

Le but initial de la perfusion hypothermique sur machine était d'augmenter le temps de d'ischémie froide en transplantation rénale[75], puis la machine s'est développée dans d'autre organes comme le foie. Cette technique a montré une meilleure survie des patients greffés, de faibles effets indésirables et une meilleure survie du greffon à court et moyen terme[76, 77]. En transplantation rénale l'utilisation de la HMP par rapport à la SCS a montré une diminution significative du risque de dysfonction primaire du greffon[78], chez tous les types de donneurs[79].

Ainsi la Cochrane a recommandé d'utiliser la machine de perfusion hypothermique en transplantation hépatique en première intention[80] (amélioration de la survie du greffon,

réduction des évènements indésirables graves, réduction des cholangioptahies ischémiques). En transplantation rénale, la revue de la Cochrane a montré avec des niveaux de preuve élevés un impact positif de l'utilisation de la machine de perfusion hypothermique (par rapport à la conservation hypothermique statique) en termes de diminution de la reprise retardée de la fonction du greffon mais également en termes de survie à court et long terme, de la survie du greffon chez les donneurs après arrêt circulatoire et les donneurs en EME[81].

En transplantation cardiaque, la HPM reste la méthode de conservation la plus couramment utilisée, une revue de la littérature récente a montré que la HMP n'était pas inférieure à la SCS, les bénéfices de l'HPM semblent faible par rapport à la SCS ; par contre la conservation en normothermie semble être intéressante surtout en cas d'utilisation de greffons à partir de donneurs à critères élargis[82].

L'apport d'oxygène.

L'ajout d'un système d'oxygénation aux machines de perfusion (HOPE) permettant un apport d'oxygène nécessaire au métabolisme résiduel de l'organe. Cet apport d'oxygène doit être maitrisé puisqu'un taux trop élevé peut être néfaste et entrainer la production d'espèces radicalaires oxygénées[83].
En transplantation hépatique, il existe un essai randomisé sur l'intérêt, en termes de reprise de fonction du greffon, de la machine de perfusion hypothermique oxygénée en cas d'utilisation de greffon hépatique chez des donneurs à critères étendus[84]. Un essai randomisé a déjà montré la supériorité de la HOPE par rapport à la HMP en termes de diminution d'échec de greffe (p=0,004)[85]. En transplantation rénale un essai randomisé entre HOPE et HMP (essai COMPARE) a montré une diminution des complications sévères (CD ≥IIIb) avec un taux de complication de 11% vs 16% (p=0,032) et une diminution de taux d'échec de greffe, respectivement 3% vs 11% (0,028)[86].

La Perfusion Normothermique par Machine (NMP) :

Figure 16 : Schéma d'une perfusion cardiaque en normothermie

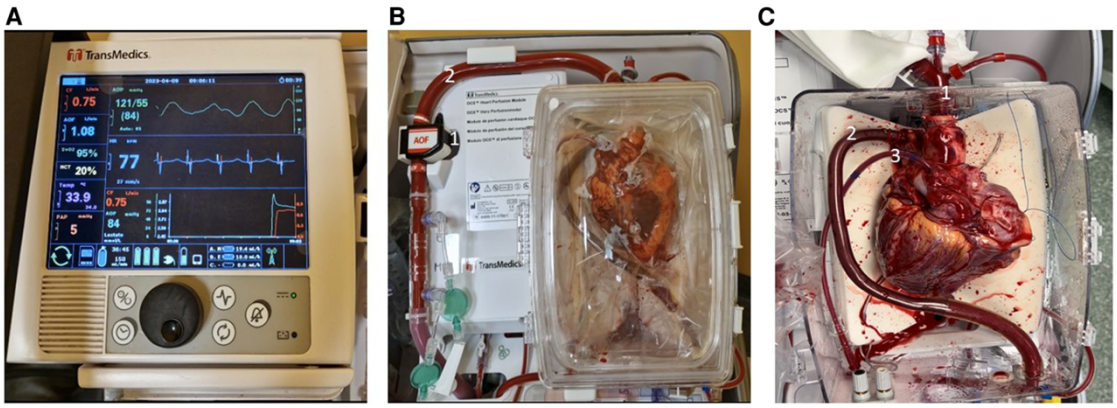


FIGURE 1
The transmedics organ care system. (A) Wireless monitor/controller. (B) Heart perfusion module: (1) aortic flow probe; (2) aortic perfusion line. (C) Instrumented heart: (1) aortic connector; (2) pulmonary artery cannula; (3) left ventricular venting tube.

D'après A. Lechiancole et al. ; Graft preservation in heart transplantation: current approaches, 08/2023, Frontiers in cardiovascular medicine[87].

La perfusion en normothermie consiste à la mise sur machine ou circuit de perfusion d'un organe via une solution de perfusion maintenue autour de 37°C.

Celle-ci a déjà été mise en place pour le cœur[87], le foie[88], le rein[89] et le poumon[89].

Par exemple, pour la perfusion cardiaque, le perfusat est composé du sang du donneur mélangé à une solution d'amorçage spécifique qui contient principalement du mannitol, des électrolytes, des vitamines et des antibiotiques ; pendant la perfusion ex vivo, deux autres solutions sont perfusées dans le circuit : la solution de catécholamine, contenant de l'épinéphrine pour reconstituer le niveau de catécholamine épuisé et la solution de maintenance enrichie d'adénosine, visant à moduler la résistance de l'artère coronaire. Le circuit est oxygéné et est maintenu à 34°C. L'entrée du circuit est effectuée par l'aorte et la sortie par l'artère pulmonaire. Les résistances/débit de perfusions des coronaires sont monitorées et la perfusion de l'organe peut être ajustée à tout moment en modifiant les paramètres de perfusion, les taux de lactates artériel et veineux sont dosés et un taux de lactates artériel > 5mmol/L correspond à des lésions myocardiques sévères et est considéré comme une contre-indication à la greffe. Ainsi cette technique requiert un haut niveau de technicité pour assurer une perfusion optimale de l'organe et, en cas de mauvais contrôle de celui-ci, une perte du greffon[87].

Cette technique plus récente de perfusion d'organe offre de nombreuses possibilités thérapeutiques et permet ainsi en transplantation hépatique :

- de récupérer des lésions aiguës (hypoxie) subies avant ou pendant le prélèvement[90];
- une évaluation objective de la fonction de l'organe avant la transplantation[91-93],
- la conservation prolongée de l'organe (jusqu'à 24 h) [91],
- une intervention thérapeutique sur un organe fonctionnel avant qu'il ne soit transplanté[88].

Dans le cadre de la transplantation rénale, la perfusion en normothermie a permis de mettre en évidence des facteurs prédictifs de reprisse de fonctionnalité du greffon, ainsi le débit de perfusion rénale (faible résistance) et l'excrétion d'urines sont des facteurs favorables à la reprise de fonction du greffon[94-96].

En greffe pulmonaire, il faut savoir que seulement 17% des poumons des donneurs en EME sont utilisés pour la greffe[97]. La première cause de non greffe de l'organe après prélèvement est la qualité de l'organe insuffisante[97]. La perfusion normothermique a montré sa supériorité par rapport la perfusion standard (SCS) notamment pour les greffons dits marginaux, ceci permettrait donc de pouvoir augmenter le pool de donneurs en vue d'une transplantation[98-100].

Il faut aussi noter que les machines de perfusion que ce soit en hypothermie ou en normothermie restent globalement très spécifiques de l'organe perfusé et sont donc peu interchangeables entre les spécialités. Les facteurs limitant cette interdisciplinarité sont :

- la taille du bac adaptée à la taille de l'organe pour optimiser la fixation de l'organe et la quantité de solution de conservation utilisé.
- les caractéristiques de perfusion de l'organe, les débits, pressions et résistance de perfusion sont différents entre les organe et les machines sont spécifiques de l'organe a perfusé.
- les systèmes de connections de la machine à l'organe ainsi le calibre de l'aorte sont bien supérieurs à celui d'une artère rénale.

  Par exemple, pour la société XVIVO, il existe un système pour le foie (Liver Assist), le rein (Kidney Assist) et le poumon (Lung Assist), de même pour la société Organ Care System adapté pour le poumon (OCS Lung), le cœur (OCS Heart) et le foie (OCS Liver)[68]. La disponibilité des machines de perfusion représente donc un potentiel frein à l'utilisation de celle-ci.

Tableau 5 : Tableaux récapitulatifs des caractéristiques de chaque moyen de perfusion.

	SCS	HMP	NMP
Coût	Faible	Modéré	Élevé
Ressources	Faible	Modérée	Élevée
Facilité	Oui	Modérée	Non
Température	0-4°C	4-10°C	37°C
Perfusion en continu	Aucune	Solution Conservation	Sang déleucocyté
Nécessité personnel	Non	Oui	Équipe
Risque de dysfonction	Non	Faible	Élevé
Évaluation fonction de l'organe	Non	Limitée	Oui
Réduction du temps d'ischémie	Non	Non	Oui

Les transporteurs d'oxygène :

Dans le but d'améliorer la conservation d'organe, des transporteurs d'oxygène ont été ajoutés aux solutions de conservation, ceux-ci permettant d'augmenter l'oxygénation du greffon durant la période d'ischémie froide, de limiter le fonctionnement anaérobie de l'organe et donc les lésions d'ischémie (stress oxydant, inflammation…). Un transporteur a été testé en greffe rénale : l'hémoglobine de ver marin, Arenicola marina, commercialisé sous le nom d'HEMO$_2$life®, son biopolymère est identifié par M101. L'hémoglobine de ver marin a la capacité de transporter 156 molécules d'oxygène versus seulement 4 pour l'hémoglobine humaine, son relargage d'oxygène se réalise par simple différentiel de pression, elle possède par ailleurs une activité de type super-oxyde dismutase empêchant l'apparition d'espèces oxygénées radicalaires[101], D'un point de vu physique, l'hémoglobine a la propriété d'être extra-cellulaire, sa taille est 250 fois plus petit que celle de l'hémoglobine humaine (de l'ordre du nanomètre) pouvant donc circuler facilement.

Aucune étude n'a été réalisée sur l'utérus humain mais des résultats positifs ont été rapportés en transplantation rénale.

En France, en transplantation rénale, une étude de sécurité (OXYOP) a été réalisée chez l'homme et n'a pas montré de sur-risque de complication vis-à-vis de l'utilisation de la molécule par rapport à ceux attendus d'après la base de données CRISTAL[101]. Cette étude a également montré un effet potentiel du M101 sur la diminution des lésions d'ischémie-reperfusion se traduisant par une diminution du risque de dysfonction primaire du greffon et une augmentation de la fonction rénale. Dans cette étude de « safety » la durée d'ischémie froide était plus courte chez les patients traités par M101 (car utilisé sur le rein restant en local) par rapport au groupe témoin. Une comparaison par rapport aux données de la base ASTRE (Renal Transplantation Association for Research and Education) permettant ainsi de comparer les issues des greffons de l'étude OXYOP par rapport à la base ASTRE avec la même durée d'ischémie froide a été réalisée[102]. Elle a montré une meilleure restauration de la fonction rénale du greffon et aussi une réduction de la reprise retardée de fonction du greffon dans le groupe M101, indépendamment de la durée d'ischémie froide. Un essai randomisé multicentrique (OXYOP2) est en cours pour maintenant valider l'efficacité du M101[103].

Concernant la transplantation hépatique[104, 105], pulmonaire[106, 107] et pancréatique[108] des essais prometteurs ont été réalisés chez l'animal montrant pour la plupart une diminution des lésions d'ischémie reperfusion.

B. La conservation du greffon utérin en vue d'une Transplantation Utérine

Les solutions de conservations utilisées chez la femme

La transplantation utérine étant en cours de développement chez la femme, il n'y a aucune recommandation spécifique concernant le type de solution de conservation à utiliser[109]. De manière empirique, en 2000, la solution d'EC a été utilisée pour la première TU réalisée en Arabie Saoudite[3], puis en 2010 une solution d'UW pour la 1ère TU en Turquie[4]. Ensuite l'équipe pionnière de Mats Brännström a utilisé une solution d'Histidine-Tryptophan-Ketoglutarate (HTK) (Custodiol®)[6]. Au Brésil, la preuve de concept de la réalisation d'une TU avec naissance d'un enfant à partir d'un greffon issu d'une donneuse décédée, la conservation de l'organe a été effectuée avec une solution d'HTK[9]. Le temps d'ischémie froide était de 6h20 contre 1h18 dans la série suédoise[6].

Cette évolution de l'utilisation des solutions de conservation semble s'être effectuée en fonction de celle utilisée dans les autres organes au cours du temps. Dans l'équipe de Dallas, en cas de donneuse vivante, une solution de KPS a été utilisée 4 fois et une fois de l'HTK[49]. En cas de donneuse décédée une solution d'UW était utilisée[110]. Dans la série de République Tchèque l'HTK était utilisée comme solution de conservation[54] ainsi que dans l'équipe Londonienne[111].

Les études des différentes solutions de conservation pour l'utérus en médecine humaine

Sur l'utérus humain une seule étude a cherché à optimiser la conservation de l'organe durant l'ischémie froide, pour cela Szymanska et al. ont évalué l'apport du peptide Gap27 sur la mort cellulaire[112]. L'utérus exprime des hémicanaux de connexine (connexion entre l'intra et l'extra-cellulaire) qui sont fermé à l'état normal. En cas d'ischémie, l'arrêt de la phosphorylation oxydative entraine l'ouverture des hémicanaux et donc la mort cellulaire. Sur 9 personnes en cours de transformation de genre (F to M), l'utérus prélevé a bénéficié de biopsies utérines à différents temps d'ischémie chaude et froide avec ou sans adjonction de Gap27 dans la solution de conservation, la mort cellulaire était évaluée par la méthode TUNEL.

Ainsi, lors de 4 premières procédures d'hystérectomie, une biopsie utérine a été réalisée avant le début de la dissection de l'utérus, 10 min après le clampage des artères, puis à 1h et 3h après clampage des artères utérines puis 10 minutes après ablation des clips vasculaires (le temps de la réalisation de la mastectomie). L'hystérectomie était ensuite réalisée et le greffon était placé pendant 5h dans une solution d'HTK à 4°C ou à 37°C avec ou sans adjonction de Gap27, une biopsie était effectuée à la fin des 5h. Les auteurs ont montré une augmentation significative de

la mort cellulaire jusqu'à 1h d'ischémie chaude puis une régression de celle-ci, ils expliquent cela par la possibilité de réparation de l'ADN. Ils ont également montré que le taux de mort cellulaire était significativement plus élevé en cas d'ischémie chaude par rapport à l'ischémie froide ; ils ont montré que Gap27 permettait de réduire significativement le taux d'apoptose par rapport au contrôle en cas de conservation en ischémie froide et plutôt une aggravation du taux d'apoptose en cas de conservation en condition d'ischémie chaude.
Lors des 5 procédures suivantes d'hystérectomies avec clampage pendant 20 minutes des artères utérines, des biopsies étaient effectuées avant la dissection de l'utérus, 20 min après le clampage puis à 1h, 5h, 12h et 24h d'ischémie froide à 4°C, l'utérus étant placé dans une solution d'HTK contenant ou non du Gap27.
Les auteurs ont montré une augmentation progressive de l'apoptose au fur et à mesure de la conservation prolongée de l'organe, cette augmentation était significative à partir de 12h. Gap27 a montré une réduction significative du taux d'apoptose seulement à partir de 24h d'ischémie froide (réduction de 35%, p=0,028). Les auteurs concluent que l'ajout de Gap27 pourrait être intéressant en cas d'utilisation d'un greffon provenant d'une donneuse en EME car l'utérus subit un temps d'ischémie plus long car il s'agit du dernier organe prélevé.

Une autre étude s'est intéressée à comparer les effets des différentes solutions de conservations : Ringer acétate, UW, Perfadex à 6h et 24h d'ischémie froide. Les échantillons provenaient de 7 pièces d'hystérectomie réalisées pour causes bénignes. L'utérus était perfusé via les artères utérines, de larges biopsies comportant du myomètre et de l'endomètre étaient effectuées[113].
La capacité de contractilité spontanée et en réponse à la prostaglandine F2 (PGF2) a été mieux préservée après 6 heures d'ischémie froide dans les groupes UW et Perfadex par rapport au groupe Ringer acétate. Il n'y avait pas de modifications histologiques majeures après 6 et 24 heures dans les groupes UW et Perfadex, alors que des signes dégénératifs étaient observés dans le groupe Ringer acétate à 24 heures. Les solutions UW et Perfadex ont préservé les concentrations d'ATP beaucoup mieux que la solution de Ringer acétate. Le myomètre conservé dans la solution UW contenait plus de glutathion total (agent anti-oxydant) mais aussi une plus grande proportion de glutathion oxydé que les spécimens conservés dans les solutions Ringer Acétate et Perfadex. Les auteurs ont également montré une plus grande sensibilité de l'endomètre par rapport au myomètre vis-à-vis des lésions provoquées par l'ischémie froide.

Chez la femme, il est donc difficile de prouver la supériorité d'une solution de conservation par rapport à une autre puisque le bénéfice d'une solution de conservation sera surtout important en cas d'ischémie froide prolongée c'est-à-dire en cas d'utilisation d'une donneuse en état de mort encéphalique. Cependant ce modèle de donneuse représente à ce jour moins d'un quart des TU et les modalités de prélèvement dépendent des équipes. Ainsi dans l'équipe de Dallas en cas de donneuse décédée, afin de mieux identifier la vascularisation utérine, l'utérus est disséqué et prélevé en 1er avant les autres organes[110], ceci entraine donc une variable importante avec notamment une diminution importante du temps d'ischémie froide avec potentiellement moins de lésions liées à l'ischémie.

La machine de perfusion en Transplantation Utérine :

A ce jour, chez la femme, il n'existe aucune étude dans la littérature cherchant à évaluer l'intérêt de la machine de perfusion en TU. Cependant, un faisceau d'arguments incite à développer l'utilisation ce nouvel outil :

- l'utérus étant le dernier organe prélevé lors d'un PMO il subit des durées d'ischémie froide et potentiellement tiède les plus longues de tous les organes prélevés.
- le temps d'ischémie froide peut-être long (plus de 8h), surtout en cas de donneuse décédée et la tolérance à l'ischémie froide est actuellement inconnue.
- les centres de TU sont rares (en France et dans le monde), et bien que nous souhaitions développer les centres de prélèvement utérin pour couvrir l'ensemble du territoire français, le temps d'acheminement du greffon au centre greffeur peut être long.
- enfin, l'utérus est un organe particulier car il est composé d'une couche cellulaire glandulaire desquamant de manière cyclique, i.e. l'endomètre. La vascularisation de cet endomètre s'effectue grâce à des microcapillaires, ainsi la machine de perfusion grâce à des pressions constantes de perfusion pourrait permettre l'ouverture de ces capillaires et le lavage en distalité de ces vaisseaux et limiter ainsi les risques de micro-thrombi. Comme nous l'avons vu, l'utérus semble bien tolérer une ischémie froide prolongée (24h) mais cependant cette tolérance semble bonne pour le myomètre mais inférieure pour l'endomètre, or l'endomètre est la zone d'implantation embryonnaire et la préservation de cette zone précise est donc un enjeu majeur de la préservation de l'organe.

Concernant l'évaluation de la normothermie, dans la littérature on retrouve une seule étude s'intéressant à la perfusion en normothermie de l'utérus. En 1986, une équipe italienne a

cherché à démontrer la faisabilité de la perfusion d'un utérus humain ex-vivo[114, 115] ; pour cela, Bulleti et al. ont réalisé 4 hystérectomies (pour utérus polymyomateux, cancer du col ou prolapsus) à J5 après l'ovulation. Ils ont placé ces utérus dans une solution de Krebs-Ringer-bicarbonate à 37° oxygénée à 95%O_2/5%CO_2. Les utérus étaient perfusés par cette solution via les artères utérines avec un débit de 10 à 30mL par minute pour une pression à 80-120mmHg pendant 12h. Les paramètres biologiques étaient évalués dans le liquide de perfusion en sortie d'organe : lactates, LDH, pH, O_2 et CO_2. Les auteurs ont montré une diminution de l'O_2 dans le perfusat avec une augmentation du taux de lactates sur les 30 premières minutes de perfusion avec ensuite un retour à la normale. Dans une seconde étude les auteurs ont montré qu'une perfusion de l'organe était possible jusqu'à 48h dans ces conditions sans lésions tissulaires majeures constatées[115].

C. Les Modèles Animaux chirurgicaux en Transplantation Utérine

La mise en place d'un modèle animal de transplantation utérine est une étape indispensable pour mener à bien un programme de TU chez la femme, cette étape obligatoire sert de preuve de concept de cette nouvelle technique mais aussi de training chirurgical. Ainsi Kisu et al. ont montré qu'un training chirurgical sur modèle animal avant la réalisation d'une TU chez la femme permettait d'augmenter les chances de réussite de la greffe passant de 55,6% en l'absence d'entrainement sur modèle animal à 82% si l'équipe a au préalable mis en place un modèle animal[116]. De même Le Gal et al. ont montré qu'il existe une courbe d'apprentissage de 10 animaux au-delà de laquelle le taux de succès des anastomoses vasculaires est significativement plus important[117].

En plus de la réalisation d'un véritable training chirurgical, il existe de multiples enjeux scientifiques à la mise en place d'un modèle. La TU en est à ses prémisses et de nombreuses questions se posent sur la tolérance du greffon utérin à l'ischémie froide, la contractilité de celui-ci après greffe, les moyens de conservation optimum de l'organe, les différents schémas d'anastomoses vasculaires possibles et la place du traitement immunosuppresseur en TU. Le choix du modèle animal va dépendre du but de l'étude et des possibilités de répondre à la question à partir du modèle choisi. Le but ultime recherché devrait être la naissance vivante après TU.

Nous allons ici présenter les différents modèles animaux chirurgicaux de transplantation utérine publiés dans la littérature depuis le début des années 2000 (année de la 1ère TU réussie et publiée chez la femme). Cette revue de la littérature classe les différents modèles animaux publiés selon l'objectif recherché par les auteurs :

- Modèle pour l'étude de faisabilité de la TU
- Modèle pour l'étude de faisabilité de prélèvement utérin selon une approche de donneuse en état de mort encéphalique
- Modèle pour l'étude de la fertilité
- Modèle pour l'étude de l'ischémie reperfusion
- Modèle pour l'étude de l'immunosuppression

Étude de faisabilité de la TU, des différents schémas d'anastomoses vasculaires, des modalités de prélèvement d'organe et de la fertilité post-greffe.

Les premiers modèles animaux ont été mis en place surtout pour évaluer la faisabilité de la TU et effectuer un training, ainsi sur les 26 études portant sur des modèles animaux d'auto ou allotransplantation utérine chez l'animal répertoriées depuis 2000, 19 (73%) d'entre elles avaient pour objectif la faisabilité de la technique chirurgicale sur le modèle donné. Les premiers modèles animaux utilisés étaient des petits modèles (rat, souris) puis ensuite de plus gros modèles ont été développé dans le but notamment de transposer la technique chez la femme. Parfois une étude peut avoir deux objectifs notamment le training chirurgical et la fertilité, ce pourquoi les données peuvent se croiser.

Les études de faisabilité de la TU.

Comme nous l'avons vu précédemment, en cas de donneuse vivante, la dissection de la veine utérine représente une difficulté technique importante, cette étape est chronophage et source de plaie de l'uretère. L'utilisation de la veine utérine supérieure et non de la veine utérine inférieure comme retour veineux a été étudiée sur des modèles animaux. Cette étude a été effectuée chez la brebis par l'équipe de Wranning et al.[118], cette technique réalisée sur 5 animaux sur un modèle d'autotransplantation a montré un taux de succès de 80% de la greffe, sur les 4 greffons viables, 3 ont permis d'obtenir des grossesses. Cette technique a également montré la faisabilité de grossesse spontanée car la conservation de la vascularisation ovarienne a permis de conserver les trompes sur le greffon utérin. En cas d'échec de grossesse spontanée, des obstructions tubaires liées aux adhérences post-opératoires étaient constatées.

Afin de réduire la durée de l'ischémie chaude, i.e. le temps de réalisation des sutures vasculaires, certaines équipes ont cherché à évaluer la viabilité des greffons utérins en diminuant le nombre de sutures vasculaires. En 2010, Enskog et al. ont réalisé 10 auto-transplantations utérines chez le babouin, en réalisant une seule suture vasculaire et une seule suture veineuse, le temps d'ischémie froide était de 67 min[119]. Ainsi sur la « back table » les 2 artères utérines étaient anastomosées entre-elles en latéro-latéral, de même, les 2 veines ovariennes étaient anastomosées entre-elles en latéro-latéral. Les anastomoses vasculaires étaient ensuite réalisées en iliaque externe. Un animal est décédé en per-opératoire d'une pathologie cardiaque, pour 5 des 9 greffons viables une reprise de l'activité des cycles a été

détectée et pour 2 d'entre-deux un retour des règles a été observé. Chez les 2 babouins avec reprises des menstruations aucune grossesse spontanée n'a été observée, des adhérences péri-ovariennes étaient présentent.

En 2012, dans un modèle d'auto-transplantation chez le macaque, Mihara et al. ont étudié l'impact du nombre de sutures vasculaires sur la viabilité du greffon[120]. Ainsi ils ont réalisé un cas d'autotransplantation avec suture seulement d'une artère utérine et une veine ovarienne et un cas d'autotransplantation utérine avec suture des 2 artères utérines et d'une veine utérine et d'une veine ovarienne. Dans les 2 cas un succès de la greffe a été observé, mais à 2 mois de la chirurgie une atrophie de l'utérus ayant eu seulement une anastomose artérielle et une veineuse sans retour des cycles est survenue. Dans l'autre cas une reprise des cycles a été observés et une grossesse spontanée est survenue. Un décollement placentaire est survenu à 143j de grossesse (terme à 160j). Une césarienne a été pratiquée permettant la naissance d'un macaque vivant pesant 326g (poids médian de 320g chez les mâles et 250g chez les femelles[121]) en état de détresse respiratoire qui n'a pas été réanimé.

L'expérimentation animale a permis de faire la preuve de concept de succès de la greffe après reperfusion en utilisant des anastomoses artérielles aorto-aortiques et des anastomoses veineuses cavo-caves. Ainsi dans les modèles animaux murins décrits par Racho El-Akouri et al.[122, 123] il s'agissait d'un modèle allotransplantation utérine (syngénique) hétérotopique avec anastomoses artérielle aorto-aortique et cavo-cave, ce choix était obligatoire du fait du calibre trop petit des artères utérine dans ce modèle. Ce modèle a fait la preuve de concept avec l'obtention de souriceaux vivants sur 2 générations[122]. Ensuite, dans un modèle de lapin, la même technique d'anastomose vasculaire a été utilisée, une grossesse a été obtenue mais sans développement de l'embryon[124].

Tableau 6 : Études animales ayant pour objectif le training chirurgical

Études	Année	Espèce animale	Type de transplantation (nombre de transplantation)	Design	Critère de jugement principal (Secondaires)	Durée maximale d'ischémie froide	Durée ischémie chaude	Solution conservation	Naissances (nombre)	Autres résultats
Diaz-Garcia et al. [125]	2014	Rat	Allotransplantation (30, n=10 par groupe)	Transplantation sous Immuno-Suppresseur (IS) vs hémi-hystérectomie(HT) sous IS vs hémi-hystérectomie sans immuno-suppresseur IS = Tacrolimus	Succès greffe, fertilité poids de naissance	120 min	NR	Perfadex	Oui (5)	Taux de grossesse plus élevé dans le groupe hémi-(HT) sous IS (80%) vs groupe hémi-(HT) seule (70%) vs transplantation utérine (50%) ; non significatif. Pas de différence sur le taux de naissance vivante.
Sieunarine et al. [126]	2008	Lapin	Allotransplantation (6)	Faisabilité Anastomoses vasculaires Ao-Ao ; Cave-cave	Succès greffe	60 min	NR	NR	NA	6 succès de greffe
Sieunarine et al. [127]	2005	Truie	Auto-transplantation (8)	Faisabilité Anastomoses vasculaires	Succès greffe	60 min	NR	Celsior	NA	8 succès immédiat de la greffe 3 décès péri-opératoire et 3 décès post-opératoire (infections). Règles à 3 mois chez une truie.
Wrannin g et al. [128]	2006	Truie	Autotransplantation (19)	Prélèvement utérin Lavage ex-situ Reperfusion orthotopique et suivi à 3h	Recoloration utérus à la reperfusion	120 min	NR	Ringer Acétate	NA	7 utérus flushés correctement 4 ayant une bonne reperfusion (importance de l'héparine)
Dahm-Kähler et al.[129]	2008	Brebis	Autotransplantation (7)	7 hémi-transplantations (iliaque int-iliaque ext)	Faisabilité	60 min	90 min	Ringer Lacates	NA	5 réussites → Augmentation héparine

Wrannin g et al. [118]	2010	Brebis	Autotransplantation (5)	5 Hémi-transplantation utérine avec trompe vs groupe contrôle (n= 5)	Validation technique gros modèle animal (anastomoses v utéro-ovarienne ; a utérine). Contraction utérine, fertilité spontanée	60 min	NR	Perfadex	Oui (4)	4/5 : réussite de la greffe 3 brebis avec grossesse 4 naissances par césarienne (Si pas de grossesse : obstruction tubaire constatée)
Gauthier et al. [130]	2011	Brebis	Allotransplantation (10)	Anastomose : Aortique et cave en iliaque externe.	Preuve de concept prélèvement utérus après clampage aorte (pas de lavage in situ)	95 min	92 min	Celsior	NA	A S10, nécrose des utérus transplantés sur les 6 brebis en vie.
Wei et al.[131]	2013	Brebis	Allotransplantation (10)	NR	Faisabilité	60 min	NR	HTK	NA	7 succès TU (3 décès en post-opératoire)
Solomono v et al.[132]	2017	Brebis	Allotransplantation (2)	Anastomose pédicule utérin et iliaque externe	Training	60 min	NR	NaCl	NA	Réussite de la greffe
Le Gal et al. [117]	2022	Brebis	Autotransplantation (40)		Étude des facteurs prédictifs de réussite des anastomoses vasculaires	56 min	121 min	Ringer Lactate	NA	Facteurs prédictifs réussite : - Après courbe d'apprentissage de 10 animaux - Anastomoses par chirurgien vasculaire - Temps d'ischémie chaud de moins de 120 min - Surjet plutôt que points séparés - Age plus jeune des animaux 42% de survie à J4 (hémorragie, pathologie digestive, plaie uretère)
Enskog et al. [119]	2010	Babouin	Autotransplantation (10)	5 animaux contrôles	Mise en place centre de TU, essai modèle proche de l'humain Suture des 2 a utérines	104	67 min	Ringer Acetate	non	9 réussites de greffes (1 décès per-opératoire = cardiopathie)

					→ 1 seule anastomose artérielle Sutures des 2 veines ovariennes → 1 seule anastomose veineuse En iliaque externe					5 avec reprises activité cyclique dont 2 avec menstruations Si pas de reprises d'une activité cyclique ou de menstruations : pas d'utérus visible en laparotomie de 2nd look, utérus visible chez les 2 femelles avec menstruations sans grossesse (adhérences périovariennes)
Mihara M et al.[120]	2012	Macaque Cynomolg -us	Auto-transplantation (2)	Anastomose vasculaire unilatérale (1a et 1v) ou bilatérale (2a et 2v)	Preuve de concept TU chez le primate	NR	NR	NaCl	Oui (1)	
Johannes son et al.[133]	2012	Babouin	Auto-transplantation (16)	Groupe 1 (6 animaux) : TU réalisée par gynécologue Groupe 2 (10 animaux) TU réalisée par gynécologue : chirurgiens transplanteurs (rinçage, modification technique)	Faisabilité, fertilité spontané	Groupe 1 : 130 min vs Groupe 2 : 122 min	Groupe 1 :58 min Groupe 2 : 42 min	HTK	non	Groupe 1 : 4 succès de la greffe, pas de reprise des cycles (adhérence péri-ovarienne) Groupe 2 : 10 succès de la TU à 6 mois, 4 sans reprise de menstruations, 6 avec reprise de menstruation
Kisu et al.[134]	2015	Macaque	Dissection des vaisseaux seule (22)	Groupe 1 : utilisation veine utérine profonde (n=4) Groupe 2 : utilisation veine ovarienne (n=18)	Comparaison temps opératoire dissection greffon avec veine utérine ou veine ovarienne	NA	NA	NA	NA	393 min dans groupe veine utérine vs 194 min dans groupe veine ovarienne

Études s'intéressant à la fertilité après TU :

Certains auteurs se sont intéressés à la fertilité après TU. Il s'agit bien sûr du critère le plus pertinent pour juger du succès de la greffe. En 2003, Racho El-Akouri et al. ont validé leur modèle murin d'allotransplantation avec obtention de 12 grossesses sur 12 utérus viables[122]. Puis des modèles d'allotransplantation utérines ont été validés sur des modèles de rates avec obtention de grossesses et fœtus viables[125, 135]. Dans certaines modèles (lapin, truie) aucune grossesse évolutive n'a été obtenue malgré des succès chirurgicaux de TU avec reperfusion normale de l'utérus[124, 136]. Ainsi dans le modèle d'allotransplantation utérine chez le lapin, sur une série de 9 TU, seulement un animal était vivant à 3 mois après la chirurgie, il est donc difficile de conclure quant à l'échec de grossesse évolutive observée dans cette série[124]. De même dans une série de 5 allotransplantations utérines sur modèles porcin, malgré la réussite immédiate des 5 greffes, un animal est décédé (d'une thrombose) en post-opératoire et le retour des règles n'a été observé chez seulement 1 animal, un début de grossesse a été observé mais sans poursuite de celle-ci[136]. Sur le gros animal, une grossesse avec naissance a été observé dans un modèle d'allo-transplantation chez la brebis[137]. Chez le primate, dans un modèle d'autotransplantation chez le babouin, parmi 14 succès de greffe sur 16 TU réalisées, seulement 6 ont eu un retour des règles, aucune grossesse spontanée n'a été observée, de multiples adhérences péri-ovariennes ont été observées, limitant les possibilités de grossesse[133]. En 2020, Kisu et al.[138, 139] ont effectué une série de 6 allotransplantations utérines dans un modèle de prélèvement multi-organes avec lavage in-situ de l'organe, une seule grossesse avec naissance d'un animal à terme est survenue. La mise en place d'une étude ayant pour critère de jugement principal le taux de grossesse représente bien évidement une qualité de preuve importante, mais il faut également prendre en compte la survenue d'év'nements post-opératoires sans lien direct avec la réussite ou non de la greffe qui peuvent faire diminuer le taux de succès de la grossesse, en effet en post-opératoire, le monitoring des animaux est difficile à effectuer (une simple prise de sang nécessite la réalisation d'une anesthésie). De même, la surveillance en post-opératoire est plus espacée que chez la femme (pas de surveillance des animaux de 17h à 8h dans notre cas). Il faut aussi noter que les conditions opératoires ne sont pas optimales par rapport à celles en médecine humaine, avec par exemple l'impossibilité d'avoir accès à la transfusion en per-opératoire, l'équilibre des anticoagulants est très approximatif (valeur des normes non connues chez l'animal). L'absence de survenue de grossesse dans ces conditions est donc à mettre en lien avec les conditions expérimentales péri-opératoires.

Tableau 7 : Études ayant pour objectif la survenue d'une grossesse

Études	Année	Espèce animale	Type de transplantation (nombre de transplantation)	Design	Critère de jugement principal (Secondaires)	Durée maximale d'ischémie froide	Durée ischémie chaude	Solution conservation	Naissances (nombre)	Autres résultats
Racho El-Akouri et al. [122]	2003	Souris	Allo-transplantation (Syngénique) (19)	Grossesse utérus natif vs greffé vs témoin	Grossesse	20 min	NR	NaCl	Oui (12)	Pas de différence entre 3 groupes.
Wranning et al. [135]	2011	Rat	Allo-transplantation (Syngénique) (38)	Transplantation utérine d'une corne utérine vs témoin (1/2 hystérectomie)	Taux de grossesse/naissance et poids fœtus	120 min	NR	Perfadex	Oui (2)	Pas de différence entre groupes (6)
Diaz-Garcia et al.[125]	2014	Rat	Allo-transplantation (30, n=10 par groupe)	Transplantation sous Immuno-Suppresseur (IS) vs hémi-hystérectomie (HT) sous IS vs hémi-hystérectomie sans immuno-suppresseur IS = Tacrolimus	Succès greffe, fertilité, poids de naissance	120 min	NR	Perfadex	Oui (5)	Taux de grossesse plus élevé dans le groupe hémi-(HT) sous IS (80%) vs groupe hémi-(HT) seule (70%) vs transplantation utérine (50%) ; non significatif. Pas de différence sur le taux de naissance vivante.
Saso et al.[124]	2015	Lapin	Allo-transplantation (9)	Anastomoses vasculaires Ao-Ao ; Cave-cave	Grossesse	1h	NR	NR	non	1 seul animal vivant à 3 mois Sac gestationnel sans développement de grossesse

Zhang et al.[136]	2018	Truie	Allo-transplantation (5)	Suivi long terme post allotransplantation	Grossesse	60 min	144 min	Shenbao	Non	5 réussites de TU (immédiat) 1 décès animal à J3 (Thrombose greffon) 1 animal avec retour règles → transfert embryon à 3 mois : grossesse estimée à 4 semaines
Ramirez et al.[137]	2011	Brebis	Allo-transplantation (12)	Transplantation utérine vs grossesse chez brebis contrôle	Grossesse (Histologie utérus, poids fœtus, gazométrie fœtale)	60 min	45 min	HTK	Oui (1)	Pas de différence concernant l'histologie placentaire, poids fœtus et gazométrie fœtale)
Johannesson et al.[133]	2012	Babouin	Auto-transplantation (16)	Groupe 1 (6 animaux) : TU réalisée par gynécologue gynécologue Groupe 2 (10 animaux) : TU réalisée par gynécologue chirurgiens transplanteurs (rinçage, modif technique)	Faisabilité, fertilité spontané	Groupe 1: 130 min vs groupe 2 : 122 min	Groupe 1 :58 min Groupe 2 : 42 min	HTK	non	Groupe 1 : 4 succès de la greffe, pas de reprise des cycles (adhérence péri-ovarienne) Groupe 2 : 10 succès de la TU à 6 mois, 4 sans reprise de menstruations, 6 avec reprise de menstruation
Kisu et al. [138, 139]	2020	Macaque	Allo-transplantation (6)	Modèle PMO, lavage in situ de l'organe via artère iliaque externe	Preuve de concept naissance	NR		HTK	Oui (1)	

Modèle pour l'étude de faisabilité de prélèvement utérin selon une approche de donneuse en état de mort encéphalique

Les modèles animaux ont également fait la preuve de concept de possibilité de prélèvement utérin lors des prélèvements multi-organes. Ainsi certaines équipes ont mis en place des modèles animaux avec perfusion de l'utérus in situ avec une solution de conservation comme représenté dans le schéma. Ce modèle a été effectué majoritairement dans des modèles porcins[140-142], les solutions de conservation utilisées étaient de l'UW, du Belzer et de l'E Collins. En 2009, Avison et al. ont été les premiers à démontrer la faisabilité de cette technique sur le gros animal[140], les 10 greffes ont été réalisées avec succès immédiat et 5 animaux étaient encore vivants à la fin de l'étude avec des greffons viables (follow-up entre 15j et 11 mois ½). En 2013, Gonzalez-Pinto et al., dans une série de 6 allotransplantations, une thrombose des greffons à court terme a été observée[141]. Le même constat a été effectué par Oliveira et al. dans une série de 6 allotransplantations, 1 thrombose immédiate du greffons a été observée, à J7 tous les greffons étaient thrombosés[142]. Ceci interroge sur l'anticoagulation nécessaire lors de cette procédure. Avison et al. avaient effectué des flush d'anticoagulation seulement au moment de la réalisation des sutures et n'avaient pas objectivé de greffon thrombosé dans leur série, Gonzales-Pinto et al. avaient effectué une anticoagulation seulement avant la clampage aortique[141] et dans la série d'Oliveira et al. aucune anticoagulation n'a été effectuée[142].
En 2020, Kisu et al.[139] ont fait la preuve de concept de faisabilité de la technique dans un modèle de macaque et obtenu une naissance vivante à terme à partir de cette approche[138].

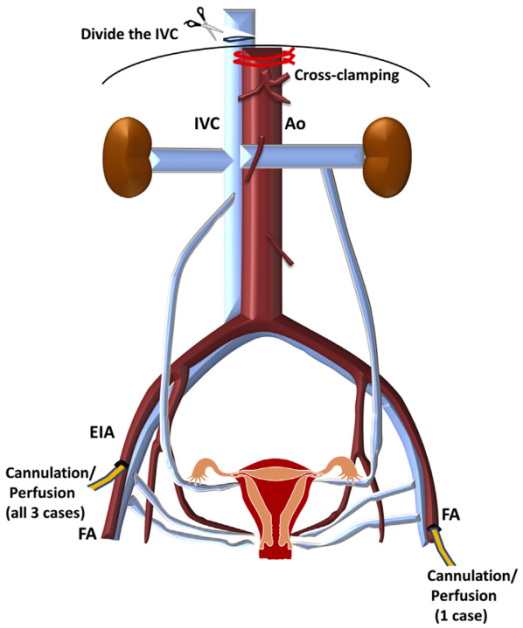


Figure 17 : schéma montrer la technique de canulation en cas de prélèvement utérin lors d'un PMO

Tableau 8 : Études de faisabilité de prélèvement utérin selon une approche de donneuse en état de mort encéphalique

Études	Année	Espèce animale	Type de transplantation (nombre de transplantation)	Design	Critère de jugement principal (Secondaires)	Durée maximale d'ischémie froide	Durée ischémie chaude	Solution conservation	Naissances (nombre)	Autres résultats
Avison et al. [140]	2009	Truie	Allotransplantation (10)	Prélèvement type PMO (lavage in situ) Anastomoses : Ao-Ao ; Cave-Cave	Faisabilité	NR	NR	UW	NA	5 truies vivantes à la fin de l'étude (follow-up de 1 an pour la première et de 15j pour la dernière) 5 décès (infection, arrêt cardiaque, prolapsus greffon → infection)
Gonzalez-Pinto et al.[141]	2013	Truie	Allotransplantation (6)	Prélèvement type PMO (lavage in situ) Anastomoses : Ao-Ao ; Cave-Cave	Faisabilité TU avec lavage in situ	NR (probablement court)	NR	Belzer	NA	Thromboses des 6 greffons
Oliveira et al.[142]	2017	Truie	Allotransplantation (6)	Prélèvement type PMO (lavage in situ) Anastomoses : Ao-Ao ; Cave-Cave	Faisabilité-Training Immunosuppression Suivi à J7	NR (Probablement court)	NR	E Collins	NA	5 réussites de greffe (1 thrombose immédiate) A J7 tous les utérus sont nécrosés
Tryphonopoulos et al.[143]	2014	Babouin	Allotransplantation (6)	Anastomoses : Aortique et cave	Faisabilité prélèvement utérin en EME.	155 min	53 min	UW	NA	Succès immédiat 6/6. A 2 mois, 4/6 greffons viables.

Kisu et al. [138, 139]	2020	Macaque	Allo-transplantation (6)	Modèle PMO, lavage in situ de l'organe via artère iliaque externe	Preuve de concept naissance	NR	NR	HTK	Oui (1)	

Étude de l'ischémie reperfusion.

Impact de l'ischémie chaude

Au Japon, une équipe s'est intéressée à la tolérance de l'ischémie chaude prolongée, c'est-à-dire au temps de réalisation des anastomoses vasculaires. Dans un modèle de macaque, ils ont réalisé des clampages des artères et veines utérines et ovariennes durant différents temps (30 min, 1h, 2h, 4h et 8h) et ont analysé les différences histologiques de l'utérus 3h après la reperfusion ainsi que l'évolution des paramètres biochimiques lors de la reperfusion (lactates, bases excès, potassium). Ils n'ont pas mis en évidence de différence significative tant histologique que biochimique (paramètres biochimiques de stress oxydatif) après 4 ou 8 heures d'ischémie chaude suivie de reperfusion. En revanche, ils ont noté l'absence de retour des menstruations après 8 heures d'ischémie chaude à la différence du groupe 4h[144 145].

Diaz-Garcia et al.[146] se sont intéressés à la tolérance de l'utérus de rate à l'ischémie en réalisant des transplantations syngéniques et en faisant varier la durée d'ischémie chaude. La durée d'ischémie froide était identique dans les deux groupes (120 minutes environ). En revanche, la durée d'ischémie chaude variait de 73 minutes (53 – 114) dans un groupe (n=10) à 314 minutes (298 - 359) dans le deuxième groupe (n=10). Des biopsies utérines étaient réalisées à J3 et J6 de la transplantation. On retrouvait des signes macroscopiques évidents de nécrose (coloration noir, consistance ferme et œdème) chez la moitié des individus du groupe avec une durée d'ischémie chaude plus longue contre seulement 1 individu du premier groupe. Les résultats histologiques des biopsies ont confirmé ces résultats qui soulignaient l'effet délétère de l'ischémie chaude prolongée sur l'utérus.

Ainsi en cas d'ischémie chaude prolongée, c'est-à-dire en cas de réalisation d'anastomoses vasculaires longues, (plus de 5h dans l'étude présentée), la fonctionnalité du greffon pourrait être compromise et une absence de retour de règles serait attendue.

On peut aussi se poser la question s'il n'y aurait pas un temps d'ischémie chaude intermédiaire pour lequel un retour des règles est observé mais avec échec d'implantation embryonnaire par la suite.

Impact de l'ischémie froide

La tolérance maximale de l'utérus à l'ischémie froide est inconnue, les études animales permettent de mettre en place des design expérimentaux pour répondre à cette question.

Dans un modèle d'allotransplantation utérine chez le rat, en 2011, Wranning et al. [135] ont obtenu de multiples grossesses (n=11) et naissances (n=6) après une durée d'ischémie froide de 120 minutes.

En 2003, El-Akouri et al. ont réalisé des transplantations syngéniques hétérotopiques chez la souris avec différentes durées d'ischémie froide[147]. Dans le premier groupe, la durée d'ischémie froide était de 24 heures alors qu'elle était de 48 heures dans le deuxième groupe. Les utérus étaient conservés dans une solution de préservation de type *University of Winsconsin* (UW) ou dans du NaCl. Il n'était pas mis en évidence de différences significatives sur l'aspect morphologique et microscopique quel que soit le liquide de conservation après 24 heures d'ischémie froide. En revanche, à la différence du groupe 24 heures, dans le groupe 48 heures d'ischémie froide dans l'UW, on notait l'apparition de signes dégénératifs et de nécrose (altération de la coloration avec diminution de la pulsatilité artérielle) du greffon deux semaines après la transplantation. Cependant, les contractilités spontanées et provoquées par Prostaglandine $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$) étaient conservées après 24 ou 48 heures d'ischémie dans les deux groupes mais moindres en cas de conservation dans du NaCl. Six souris ayant eu une transplantation après 24 heures d'ischémie froide et conservation utérine dans l'UW reçurent des embryons. Cinq ont développé des grossesses et vingt-cinq naissances eurent lieu sans anomalie. Il n'était pas réalisé de tentative de grossesse dans le groupe 48 heures d'ischémie.

L'équipe de Limoges s'est intéressé à cette question et a mis en place 3 modèles d'auto-transplantation chez la brebis[148-150], dans ces modèles, le succès de la greffe en post-opératoire immédiat et à distance était étudié (J7-J10). Ils ont comparé la viabilité du greffon en macroscopie et en histologie entre les groupes avec ischémie froide courte (1h ou 3h selon la série) vs 24h. L'ischémie froide prolongée de 24h ne semble pas impacter sur les taux de réussite de greffe ni sur la survie à court terme des greffons. Les limites de ces études sont les faibles effectifs dans chaque groupe et l'absence de suivi à long terme des greffons, c'est-à-dire la reprise des menstruations et au mieux la grossesse.

A noter que dans la dernière étude, après 3 heures d'ischémie froide, deux tiers des utérus étaient viables et trois quarts après 24 heures d'ischémie froide[148].

Wranning et al.[151] ont étudié les modifications histologiques et biologiques 3h après la reperfusion dans un modèle d'autotransplantation utérine chez la brebis. Les greffons utérins étaient placés dans une solution de Perfadex (n=5) ou de Ringer Lactates (n=5) durant 1h d'ischémie froide. La solution de Perfadex prévenait, lors des premières heures de reperfusion,

l'augmentation des marqueurs du stress oxydant comme la concentration plasmatique de radicaux ascorbyl ou des substances réagissant avec l'acide thiobarbiturique.

L'utérus parait avoir une bonne résilience vis-à-vis de l'ischémie froide jusqu'à 24h en cas de conservation dans des solutions adaptées.

Tableau 9 : Tableau résumé des modèles animaux chirurgicaux ayant pour objectif l'étude des phénomènes d'ischémie-reperfusion.

Études	Année	Espèce animale	Type de transplantation (nombre de transplantation)	Design	Critère de jugement principal (Secondaires)	Durée maximale d'ischémie froide	Durée ischémie chaude	Solution conservation	Naissances (nombre)	Autres résultats
Racho El-Akouri et al.[147]	2003	Souris	Allotransplantation (Syngénique) (18)	24h vs 48h d'IF	Grossesse (Contractilité, HES)	48h	NR	UW	Oui (25)	Naissance seulement dans le groupe 24h d'IF
Diaz-Garcia et al. [146]	2013	Rat	Allotransplantation (syngénique) (20, n=10 par groupe)	Groupe ischémie chaude prolongée (314 min) vs groupe témoin (73 min)	Histologie biopsie utérine J3 et J6	120 min	NR	Perfadex	NA	Signe de nécrose de la moitié des utérus après ischémie chaude prolongée vs un seul dans le groupe témoin (J6).
Wranning et al. [151]	2008	Brebis	Autotransplantation (10)	Perfadex (n=5) ou de Ringer Lactates (n=5)	Lésions d'I/R à 3h de la reperfusion	60 min	80 min	Perfadex vs Ringer Lactates	NA	Groupe Ringer Lactates : augmentation significative des marqueurs du stress oxydant comme la concentration plasmatique de radicaux ascorbyl ou des substances réagissant avec l'acide thiobarbiturique par rapport au groupe Perfadex. Pas de différene histologique entre les 2 groupes.

Tholance et al.[148]	2017	Brebis	Autotransplantation (14)	IF 3h vs IF 24h	Étude tolérance à l'ischémie froide	3h vs 24h	NR	Celsior	NA	12 succès de TU, 7 survivantes à D8 : 2/3 utérus viable dans groupe 3h et ¾ groupe 24h. IF prolongée retarde la restauration de la glycolyse aérobie après la reperfusion et induit une augmentation des besoins en acides aminés après la reperfusion.
Tricard et al. [149]	2017	Brebis	Auto-tranplantation (1/2 utérus) (14)	IF 3h vs 24h V utéro-ovarienne A utérine	Tolérance de l'ischémie froide (Prélèvement avec lavage in situ)	3h vs 24h	groupe IF 3h : 70min : Groupe IF 24 : 56 min	Celsior	NA	12 succès TU (7/7 groupe 3h ; 5/7 dans groupe 24h) Survie à J8 : 3/7 ; 4/5 Nécrose utérus : 1/3 ; 1/4
Tardieu et al. [150]	2019	Brebis	Autotransplantation (18)	IF 1h vs IF 24h	Étude tolérance à l'ischémie froide	1h vs 24h		Celsior	NA	4 succès de TU groupe 1h vs 3 dans le groupe 24h. A J10, 2 utérus viables dans le groupe 1h vs 1 dans le groupe 24h.

Étude de l'immunosuppression

Les premiers modèles animaux se sont affranchis des phénomènes de rejet et de gestion de l'immuno-suppression en utilisant des modèles d'allotransplantations syngéniques chez la souris et le rat[122, 135, 146, 147]. Au fur et à mesure de l'évolution de la TU, l'exploration du rejet et de la prise en charge de l'immuno-suppression a été évaluée. Ainsi Diaz-Garcia et al[125] ont étudié le succès de la greffe et la survenue d'une grossesse dans 3 groupes (N=10 par groupe) : après TU (hémi-utérus droit) sous Tacrolimus, après réalisation d'une hémi-hystérectomie puis prise de Tacrolimus et après réalisation d'une hémi-hystérectomie sans prise de Tacrolimus. Le taux de grossesse était respectivement de 50%, 80% et 70%, il n'y avait pas de différence sur le taux de grossesse vivante.

Dans un modèle d'allo-transplantation chez le rat, Diaz-Garcia et al. ont utilisé de la cyclosporine, tous les greffons étaient viables à 12j de la greffe mais la dose utilisée de 2mg/kg était certainement trop faible car des rejets aigus étaient observés sur les analyses histologiques[125], aucun monitoring du taux de cyclosporine sanguin n'a été effectué.

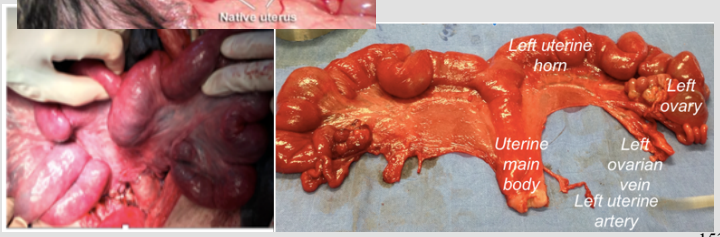
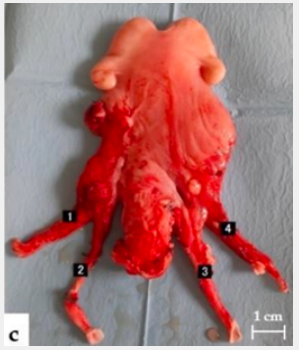
Enfin chez le babouin une analyse plus complexe du traitement immunosuppresseur a été effectuée[133], ainsi une série de 18 allotransplantation utérine a été réalisée, pour 4 aucun traitement immunosuppresseur n'a été instauré, pour 4 autre un traitement par tacrolimus a été instauré et pour 10 une triple immunosuppression a été mise en place (Tacrolimus, Mycophénolate Mofétil et Corticoïdes). On observe une réussite de toutes les greffes en post-opératoire immédiat, à 1 mois, l'ensemble des utérus du groupe témoin et du groupe Tacrolimus seul sont nécrosés, 8 utérus du groupe triple immunosuppression sont viables (2 animaux sont décédés dans ce groupe sur probable embolie pulmonaire). Ceci montre la nécessité d'un traitement immunosuppresseur bien conduit en post-opératoire en cas de suivi à long terme des greffons.

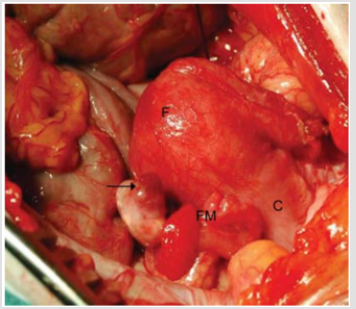
Tableau 10 : Récapitulatif des études dont le but est d'évaluer l'intérêt du traitement immunosuppresseur.

Études	Année	Espèce animale	Type de transplantation	Design	Critère de jugement principal (Secondaires)	Durée maximale d'ischémie froide	Durée ischémie chaude	Solution conservation	Naissances (nombre)	Autres résultats
Diaz-Garcia et al. [125]	2014	Rat	Allo-transplantation (30, n=10 par groupe)	Transplantation sous Immuno-Suppresseur (IS) vs hémi-(HT) sous IS vs hémi-hystérectomie sans immuno-suppresseur IS = Tacrolimus	Succès greffe, fertilité, poids de naissance	120 min	NR	Perfadex	Oui (5)	Taux de grossesse plus élevé dans le groupe hémi-(HT) sous IS (80%) vs groupe hémi-(HT) seule (70%) vs transplantation utérine (50%) ; non significatif. Pas de différence sur le taux de naissance vivante.
Oliveira et al.[142]	2017	Brebis	Allo-transplantation (6)	Prélèvement type PMO (lavage in situ) Anastomoses : Ao-Ao ; Cave-Cave	Faisabilité-Training Immunosuppression Suivi à J7	NR (Probablement court)	NR	E Collins	NA	5 réussites de greffe avec bonne recoloration immédiate (1 thrombose immédiate) A J7 tous les utérus sont nécrosés

Johannesson et al. [152]	2013	Babouin	Allo-transplantation (18)	Groupe contrôle : sans immunosuppresseur (4) Groupe Tacrolimus (4) Groupe triple immuno-suppresseur (10)	Intérêt de l'immunosuppression en post-opératoire	Groupe contrôle : 121 min Groupe Tacrolimus : 128 min Groupe triple IS : 131min	NR	HTK	NA	18 succès de TU. A 1 mois post-transplantation : Groupe contrôle : 0 utérus viable (nécrose) Groupe Tacrolimus : 0 utérus viable (Nécrose) Groupe triple immuno-suppresseur : 8 utérus viables, 2 animaux décédés (œdème pulmonaire)

Tableau 11 : Avantages et Inconvénients des différents modèles animaux

	Avantages	Inconvénients	Naissance Obtenue après TU	Illustration utérus
Souris Rat	Accessibilité Reproduction rapide et facile pour atteindre la grossesse.	Petit modèle non transposable chez la femme.	Oui	
	Accessibilité Reproduction rapide et facile	Petit modèle Peu développé	Non	Racho El-Akhouri et al.[122]
Truie	Gros gabarit Accessible	Pelvis profond Modèle d'allotransplantation surtout avec anastomoses de l'aorte et de la veine cave du donneur. Petit calibre des artères utérines.	Non	 Dion et al.[153]
Brebis	Gros Gabarit Accessible Autotransplantation et allotransplantation possibles.	Post-opératoire compliqué : pathologie digestive, infectieuse, hémorragique. Accès à la biopsie de col difficile. Pelvis profond et tube digestif volumineux.	Oui	 1 et 4 : veine utérine droite et gauche 2 et 3 : artère utérine droite et gauche Le Gal et al[117].

Singe	Gabarit relativement important. Anatomie la plus proche du modèle de la femme. Canal cervical droit permet biopsie endomètre, transfert embryon et hystéroscopie. Tout design expérimental possible.	Accessibilité Coût	Oui	 F : fond utérin C : Col utérin FM : trompe de Fallope Flèche : ovaire Johannesson et al.[129]
Auto-transplantation	Réduction nombre animaux. Réduction des coûts. Pas besoin d'immunosuppresseur.	Impose un temps d'ischémie froide court. Temps d'anesthésie plus long pour l'animal. Modèle plus éloigné du modèle de TU chez la femme. Pas de possibilité d'utiliser le modèle de donneur décédé.	Oui	
Allo-transplantation	Proche du modèle de TU. Permet l'étude de l'ischémie froide longue. Temps d'anesthésie plus court chez le receveur Permet de réaliser le modèle de donneur décédé.	Plus grand nombre d'animaux nécessaire. Besoin traitement immunosuppresseur	Oui	

Ainsi les différents modèles animaux présentent des avantages et des inconvénients qu'il faut prendre en compte avant la mise en place du design expérimental pour notamment évaluer le critère de jugement principal choisi.
Ainsi les petits modèles animaux permettent d'obtenir plus rapidement l'objectif de la grossesse et à moindre coût contrairement aux « gros modèles animaux » (brebis, truie, macaque). Ces derniers ont l'avantage d'avoir un gabarit comparable à celui de l'Homme. Enfin le choix d'un modèle animal peut être contraint à son accessibilité dans un territoire donné, l'accès aux primates est très restreint en France par exemple.
Il faut aussi évoquer les limites de l'expérimentation animale en per-opératoire, le monitoring des signes vitaux reste plus approximatif qu'en médecine humaine et les thérapeutiques plus restreintes, par exemple pas de possibilité de transfusion en cas de saignements importants. De plus en post-opératoire la surveillance des animaux est moins rigoureuse qu'en médecine humaine, il n'y a par exemple aucune surveillance des animaux la nuit, pas de prise des constantes (pouls, fréquence cardiaque en post-opératoire) ni la possibilité de réaliser rapidement des examens complémentaires (échographie pelvienne) sans devoir endormir l'animal. Ceux-ci représentent des limites importantes pour extrapoler les résultats en médecine humaine.

D. Les modèles animaux non chirurgicaux d'étude de l'Ischémie/Reperfusion

Comparaison des solutions de conservation ex-vivo

Des essais ont été effectués chez l'animal afin de déterminer si une solution de conservation permettait ou non de réduire les lésions cellulaires, conséquences de l'ischémie.
Liu et al.[154] ont évalué les modifications cellulaires d'utérus de rat au cours de l'ischémie froide dans différentes conditions de conservation. Après avoir effectué un lavage de l'utérus de rat in-situ l'hystérectomie était réalisée et l'utérus était placé dans une solution de conservation à 4°C durant 48h. Les 20 rates étaient divisées en 4 groupes selon la solution de conservation utilisée (NaCl, Hypertonique Citrate Adénine (HCA), HTK ou UW), des biopsies étaient réalisées avant prélèvement utérin, à 12h, 24h et 48h. L'évaluation des modifications cellulaires au cours du temps était effectuée grâce à l'étude immunohistochimie standard, la recherche de caspase 3, l'évaluation de l'apoptose via la technique TUNEL et l'aspect des mitochondries en microscopie électronique.

En histologie classique un œdème cellulaire est apparu dès 12h de conservation dans le groupe NaCl avec une aggravation jusqu'à 48h. Ces modifications sont apparues à partir de 24h dans le groupe HCA. Aucune modification n'a été observée dans le groupe HTK et UW
En microscopie électronique, dans le groupe NaCl une structure floue des organites à 12 h était observée et les mitochondries sont devenues gonflées à 24 h, à 48 h les mitochondries ont montré une perte de l'intégrité de la membrane. Dans les groupes HCA, HTK et UW aucun changement morphologique majeur n'a été observé.
Concernant l'apoptose : après 24 heures, les cellules apoptotiques ont augmenté dans les quatre groupes, le groupe UW avait le taux d'apoptose le plus faible ($p < 0,05$). À 48h, des résultats similaires mais non significatifs étaient retrouvés.

Zitkute et al.[155] ont évalué les effets du Custodiol-N par rapport au Custodiol® en cas d'ischémie froide prolongée sur des utérus de rat. Le Custodiol-N correspondait à du Custodiol® avec ajout d'alanine, de glycine, de L-arginine ; le mannitol était remplacé par du saccharose.
Des biopsies utérines étaient réalisées sur des rats adultes et étaient placées dans une solution de Custodiol® ou Custidiol-N durant 8h ou 24h, n=10 par groupe.
Après 8 heures d'ischémie froide, un pourcentage plus élevé d'œdème tissulaire, de signes de nécrose et d'expression de la myéloperoxydase, ainsi qu'une activité plus faible de la superoxyde dismutase ont été observés avec Custodiol® par rapport à Custodiol-N ($p < 0,05$). Ces différences étaient plus prononcées après 24 heures d'ischémie froide ($p < 0,05$). Les auteurs concluent que le Custodiol-N protège mieux les greffons utérins des lésions d'ischémie froide.

L'utérus parait avoir une bonne résilience vis-à-vis de l'ischémie froide jusqu'à 24h en cas de conservation dans des solutions adaptées.

Les principales limites de ces études sont : la mise en culture d'un seul fragment utérin et non de l'organe entier, l'absence de reperfusion de l'organe or comme nous l'avons vu la période de reperfusion s'accompagne d'une explosion du stress oxydant et donc des lésions de reperfusion.

Optimisation de la conservation d'organe :

En post-mortem immédiat, Urgurlu et al.[156] ont prélevés 24 utérus chez des rats et les ont repartis en 4 groupes (n=6), les utérus étaient soit mis dans une solution de conservation contenant de l'HTK à 4°C pendant 4h ou 24h ou dans une solution de conservation contenant de l'HTK et de l'acétyl L-carnitine à 4°C pendant 4h ou 24h. Ils ont retrouvé des lésions histologiques avec perte d'intégrité de la membrane basale dans le groupe HTK seul à 24h. Il n'y avait pas de modification histologique dans les autres groupes. Concernant l'expression du VEGF (Vascular Endothelial Gowth Factor), celle-ci était moindre dans les groupes avec adjonction d'acétyl L-carnitine par rapport au groupe HTK seul. Le VEGF augmente la libération d'oxyde nitrique et augmente la dégradation de la membrane basale et donc augmente la perméabilité vasculaire, les auteurs concluent à une diminution de la production de radicaux libres en cas d'adjonction d'acétyl L-carnitine dans les solutions de conservation.

Une seule étude s'est intéressée aux phénomènes d'ischémie-reperfusion dans son ensemble[157]. Ainsi, Padma et al., sur une série de 9 utérus de brebis prélevés en post-mortem immédiat répartie en 2 groupes ont réalisé un temps d'ischémie froide de 4h (n=6) ou 48h (n=7) dans une solution IGL-1® suivi d'une perfusion en normothermie (37°C) de 48h. Cette perfusion en normothermie était effectuée via les artères ovariennes par une solution de DMEM/F-12 (milieu de culture contenant des acides aminés, 1g de glucose et de pyruvate sodium sans protéines ni lipides ni facteurs de croissance) à laquelle était ajouté 10% de sérum de veau fœtal et des facteurs de croissance TGF-β1, TGF-α, βFGF, IGF-1, CSF, αtocophérol. Le circuit de perfusion recevait un apport en oxygène à 95% à une pression de 0,003 bar. Après 48h d'ischémie froide, il n'y avait pas d'altération morphologique de l'utérus. Après 48h de reperfusion il n'y avait pas d'œdème cellulaire significativement plus important dans le groupe perfusion hypothermique 4h par rapport au début de la perfusion par contre il y avait un œdème significativement plus important dans le groupe perfusion hypothermique 48h avec une augmentation de l'apoptose (caspase 3).

Concernant l'endomètre, les mêmes résultats sont observés mais dès 12h de reperfusion dans le groupe ischémie froide 48h. Lors de la reperfusion, il n'y avait pas de différence significative entre les 2 groupes concernant le taux de lactates, le pH, le taux de glucose ni de potassium dans le liquide de perfusat. Dans les 2 groupes, on note une diminution du pH au cours du temps significative à 36h de reperfusion dans le groupe hypothermie 48h vs à partir de 48h dans le groupe hypothermie 4h ; en parallèle on retrouve une élévation du taux de lactates significativement plus important dès 24h dans le groupe hypothermie 4°C vs à partir de 36h dans le groupe hypothermie 48h.

D'autres études se sont quant à elles intéressées aux possibilités de prolonger la tolérance de l'utérus à l'ischémie chaude à l'aide d'adjuvants pharmacologiques. Le modèle animal utilisé pour l'ensemble de ces études était le rat et l'ischémie était induite par clampage artériel. Sahin et al.[158] en 2014 ont rapporté dans une étude prospective qu'une prémédication par tacrolimus de 28 rates avait un effet protecteur sur l'apparition du stress oxydant au niveau utérin : phénomène majeur induit par la séquence d'ischémie/reperfusion en inhibant la peroxydation lipidique et en stimulant les défenses antioxydantes. Sahin Ersoy et al,[159] se sont intéressés à un autre immunosuppresseur, le Mycophenolate Mofetil (MMF). Le MMF aurait un effet protecteur sur les lésions induites par l'ischémie reperfusion par un effet cytostatique sur les lymphocytes et également sur l'expression de molécules d'adhésion. Sous l'effet d'un prétraitement par le MMF dans un modèle animal similaire, ils ont retrouvé, 4h après reperfusion, une diminution significative des lésions histologiques, de l'apoptose par marquage TUNEL et des marqueurs de stress oxydant : 8-hydroxy-2′-deoxyguanosine (8-OHdG), malondialdehyde (MDA), myeloperoxidase (MPO). Ces résultats sont en faveur d'un effet protecteur du MMF pour atténuer les lésions tissulaires induites par l'ischémie reperfusion utérine. Aslan et al.[160] en 2017 se sont intéressés aux propriétés anti-inflammatoires et anti-oxydantes de l'ocytocine et de la kisspeptine, protéines impliquées dans le contrôle des fonctions reproductrices et de la puberté. Leur étude a mis en évidence une diminution significative des altérations histologiques et des taux des marqueurs du stress oxydant en cas de prémédication par ocytocine associée à la kisspeptine avant le clampage artériel sur 24 rates. Atalay et al.[161] en 2015 ont conclu à un effet protecteur du remifentanil administré en continue pendant la période d'ischémie reperfusion, sur l'extension des lésions histologiques utérines par diminution de la concentration de leucocytes infiltrés et de la dégénérescence cellulaire. Ils ont également montré une limitation de la génération du stress oxydant par diminution

significative des concentrations de MDA et augmentation de l'activité des enzymes antoxydantes comme la catalase et la superoxyde dismutase, dans un modèle de rate soumise à 2h d'ischémie chaude utérine suivie par 1h de reperfusion.

Compréhension des phénomènes d'ischémie-reperfusion :

Afin de mieux comprendre les mécanismes d'adaptation à l'ischémie de l'utérus, dans un modèle porcin, Kwiatkowska [162] et al. ont cherché à évaluer l'expression d'HIF1a (Hypoxia Inductible Factor) après ligature des artères utérines pendant 60 minutes. HIF1a est un facteur de régulation et d'adaptation cellulaire dans un contexte d'hypoxie. Après 60 minutes d'ischémie chaude, les auteurs ont montré une augmentation de radical libre SOD2 dans le myomètre des cornes utérines et une diminution de l'ARNm de HIF1a dans toutes les régions de l'utérus. Ceci suggère que la voie du HIF1a est impliquée dans les phénomènes d'adaptation à l'hypoxie dans l'utérus et que l'endomètre semble plus sensible à l'hypoxie que le myomètre.

Dans cet objectif, Okazaki et al.[163] ont souligné le rôle essentiel du TNF alpha, marqueur pro inflammatoire, dans l'induction de l'apoptose induite par la séquence d'ischémie reperfusion retrouvée dans un modèle de clampage de la corne et de l'artère utérine chez la souris.

Dans un modèle d'ischémie reperfusion combinée des ovaires et de l'utérus chez le rat, Aslan et al. ont retrouvé, à 90 minutes post reperfusion, une diminution significative du taux de glutathion et de superoxyde dismutase, enzyme antioxydante responsable de l'élimination d'une espèce oxygénée très réactive : l'anion superoxyde, associée à une augmentation significative de la peroxydation lipidique par mesure de la concentration intratissulaire de malondialdehyde[160].

Un travail de synthèse sur les lésions d'ischémie froide a été publié par l'équipe[164], disponible en Annexe 3 : Tardieu, A.; Dion, L.; Lavoué, V.; Chazelas, P.; Marquet, P.; Piver, P.; Sallée, C.; Aubard, Y.; Barin-Le Guellec, C.; Favreau, F.; et al. The Key Role of Warm and Cold Ischemia in Uterus Transplantation: A Review. *J Clin Med* **2019**, *8*. DOI: 10.3390/jcm8060760 From National Library of Medecine Pubmed.[165]

Tableau 12 : Études cherchant à optimiser le greffon utérin dans des modèles animaux

Études	Année	Espèce Animale (nombre)	Design	Durée Ischémie froide	Intervention effectuée	Critère de Jugement principal	Résultats
Okazaki et al. [163]	2005	Souris (19)	Ischémie chaude de l'utérus par clampage artériel 5, 15 ou 30 min reperfusion pendant 6, 12, 24 ou 48h) Souris déficient TNF-R (n=4) Souris non déficient (n=15)	NA	Mesure Apoptose (TUNEL)	Rôle du TNFalpha dans les lésions d'I/R	- Lésions histologiques endométriales après 30min d'ischémie chaude - Augmentation apopotse au cours augmentation durée ischémie chaude - Maximum des lésions 24h après reperfusion puis normalisation à 48h. - Après 30 minutes d'ischémie et 24 heures de reperfusion, augmentation significative de cellules positives au TUNEL dans l'endomètre comparé à celui du groupe déficient au TNF-R. - Rôle du TNFalpha dans induction de l'apoptose
Sahin et al.[158]	2014	Rat (28)	Groupe 1 : contrôle Groupe 2 : I/R (30min clampage aortique et 1h de reperfusion) Groupe 3 : Tacrolimus puis clampage 30 min et reperfusion Groupe 4 : clampage 30 min Tracolimus avant reperfusion	NA	HES SOD	Intérêt du tacrolimus sur les lésions histologiques	Diminution du stress oxydant dans les groupes Tacrolimus
Atalay et al.[161]	2015	Rat (21)	Groupe 1 : chirurgie blanche Groupe 2 : Ischémie chaude 2h (clampage artériel) et reperfusion 1h Groupe 3 : Ischémie chaude 2h (clampage artériel) et reperfusion 1h + remifentanil	NA	Hystérectomie à la fin de la reperfusion	Effet protecteur remifentanil sur lésions d'I/R	Effet protecteur du remifentanil sur lésions I/R Diminution du stress oxydant

Sahin Ersoy et al.[159]	2016	Rat (28)	Groupe 1 : MMF et chirurgie blanche Groupe 2 : Chirurgie blanche Groupe 3 : ischémie chaude 4h et reperfusion Groupe 4 : MMF et chirurgie ischémie chaude 4h et reperfusion	NA	Apoptose (TUNEL) Stress oxydant (MDA, MPO)	Intérêt du MMF sur les lésions d'I/R	effet protecteur du MMF pour atténuer les lésions tissulaires induites par l'ischémie reperfusion utérine
Aslan et al.[160]	2017	Rat	Groupe 1 : témoin Groupe 2 : Ischémie chaude par clampage artériel 30min puis reperfusion Groupe 3 : oxytocine, 30 min avant l'I/R Groupe 4 : Kisspeptin 30 minutes avant l'I/R Goupe 5 : oxytocine et Kisspeptin 30 min avant l'I/R.	NA	Stress oxydant : MDA, SOD HES	Effet protecteur Kisspetine et Oxytocine sur lésions I/R	- diminution significative des altérations histologiques et des taux des marqueurs du stress oxydant en cas de prémédication par ocytocine et kisspeptine avant le clampage artériel - 90 min post-reperfusion : diminution du taux de glutathion et SOD
Liu et al. [154]	2021	Rat (20)	Lavage in-situ de l'utérus puis hystérectomie. Comparaison de 4 solutions de conservation. NaCl, Hypertonique Citrate Adénine, HTK, UW	48h	Biopsies utérines avant l'hystérectomie, à 12h, 24h et 48h.	- Modifications immunohistochimiques - Apoptose (TUNEL) - Aspect des mitochondries en microscopie électronique (ME)	NaCl : modifications histologiques dès 12h d'IF et aggravation jusqu'à 48h ME : organites floues à 12h, mitochondries œdémateuses dès 24h avec perte de l'intégrité cellulaire HCA : modifications histologiques à partir de 24h HTK : pas de modification histologique UW : pas de modification histologique Augmentation du taux d'apoptose au cours de l'IF dans les 4 groupes (score plus faible dans le groupe UW, $p<0,05$)
Zitkute et al.[155]	2020	Rat (40, n=10 par groupe)	Hystérectomie → Custodiol-N vs Custodiol®	8h vs 24h	Évaluation : HES, expression MPO et activité	Modifications histologiques 8h vs 24h	Après 8 heures d'ischémie froide, un pourcentage plus élevé d'œdème tissulaire, de signes de nécrose et d'expression de la myéloperoxydase, ainsi qu'une activité plus faible de la superoxyde dismutase ont

					super-oxyde dismutase		été observés avec Custodiol® par rapport à Custodiol-N ($p < 0,05$). Différences étaient plus prononcées après 24 heures d'ischémie froide ($p < 0,05$).
Ugurlu et al. [156]	2018	Rats (24)	Hystérectomie en post-mortem HTK à 4°C pendant 4h ou 24h HTK et de l'acétyl L-carnitine à 4°C pendant 4h ou 24h	4h vs 24h	Biopsies à la fin de l'IF	Lésions histologiques à 4h vs 24h selon la solution de conservation	Pertes d'intégrité de la membrane basale dans le groupe HTK seul à 24h Groupe HTK et acétyl L-carnitine (4h ou 24h) : augmentation VEGF
Padma et al. [157]	2019	Brebis (9)	Hystérectomie en post-mortem IF 4h (n=6) ou 48h (n=7), dans IGL1 Puis normothermie de 48h	4h vs 48h	Lésions histologiques : HES	Modifications HES 12h, 24h et 48h de la reperfusion	Après 48h de reperfusion : - pas d'œdème cellulaire significativement plus important dans le groupe perfusion hypothermique 4h - œdème significativement plus important dans le groupe perfusion hypothermique 48h avec une augmentation de l'apoptose (caspase 3). Concernant l'endomètre les mêmes résultats sont observés mais dès 12h de reperfusion dans le groupe ischémie froide 48h. Lors de la reperfusion, pas de différence significative entre les 2 groupes : lactates, pH, glucose, potassium
Kwiatkowska et al. [162]		Truie	Ligature artères utérines 60 min	NA	Mesure SOD HIF1a	Évaluation expression du HIF1a après 1hd'ischémie chaude	- augmentation de radical libre SOD2 dans le myomètre des cornes utérines et une diminution de l'ARNm de HIF1a dans toutes les régions de l'utérus. - voie du HIF1a impliquée dans les phénomènes d'adaptation à l'hypoxie dans l'utérus

							- endomètre semble plus sensible à l'hypoxie que le myomètre.

CHAPITRE V : Travaux rennais de recherche sur le gros animal

A. Modèle d'auto-transplantation utérine, orthotopique

Choix du modèle :

Le modèle animal choisi est celui du porc et dans un premier temps la race sus-scrofa (Yucatan) pour :

- son gabarit : celui-ci est proche de celui de la femme , il fait partie de la classe des mini-porcs et pèse environ 60-70Kg à l'âge adulte, ceci permettant de pourvoir travailler à partir de truie ayant déjà mis bas
- les truies ayant déjà mis bas avaient pour avantages : de la preuve d'un utérus fonctionnel et aussi d'avoir des vaisseaux utérins de bon calibre en vue de la greffe
- le fait d'avoir des pédicules utérins de bon calibre, cela a permis de réaliser un modèle d'auto-transplantation utérine en utilisant les vaisseaux utérins pour la réalisation des anastomoses.

Choix du design de l'étude :

Le design initial est la réalisation d'auto-transplantation utérine avec utilisation du retour veineux ovarien et non utérin. Il s'agissait donc d'une étude dont le but était la preuve de concept de viabilité du greffon utérin porc après la réalisation d'une TU en utilisant les seules veines ovariennes. Le choix du retour veineux venait du constat que la dissection des veines utérines entrainait des plaies de l'uretère dans environ 20% des cas, nous souhaitions donc trouver une alternative à ce retour veineux utérin. De plus, lors de l'étude de l'anatomie du porc nous avions constaté que les veines utérines du porc étaient très grêles et la réalisation d'anastomoses vasculaires à partir de celles-ci ne nous paraissait pas faisable.

Le but de ce premier travail était la faisabilité de réaliser une transplantation utérine, le choix du modèle d'auto-transplantation orthotopique a été fait pour des raisons initiales simplement économiques et ainsi réduire le nombre d'animaux. Ceci faisant partie du cadre réglementaire des 3R (Remplacer, Réduire, Raffiner) en expérimentation animale selon la directive européenne n°2010/63/UE, révisant la directive n°86/609/CEE du Conseil du 24 novembre 1986 est applicable en France depuis le 1er janvier 2013[166].

Le critère de jugement principal était un critère composite macroscopique de reperfusion de l'organe à 30 minutes de la greffe (blanchiment satisfaisant lors du lavage de l'organe, recoloration correcte de l'organe, pulsatilité des artères utérines et saignement à l'incision). Nous avons ensuite suivi les animaux pendant 7j en post-opératoire avant réalisation d'une laparotomie exploratrice et euthanasie de l'animal.

Principaux résultats :

Nous avons réalisé 6 auto-transplantations utérines avec un temps moyen d'ischémie froide de 69 min et un temps d'ischémie chaude de 153 min. Nous n'avons pas réussi à reperfuser le premier utérus de la série puis nous avons constaté une progression chirurgicale avec une learning curve montrant une nette diminution du temps opératoire et du temps d'ischémie chaude entre le premier et le 6ème et dernier animal passant respectivement de 510 min à 360 min pour la durée de chirurgie totale et de 160 min à 90 min pour le temps d'ischémie chaude. Les différents temps exprimés en minutes sont répertoriés dans le tableau.

Truie	**Temps chirurgie**	**Temps anesthésie**	**Temps hystérectomie**	**Temps ischémie froide**	**Temps ischémie chaude**
1	510	570	230	74	160
2	435	495	155	55	175
3	450	510	150	75	225
4	480	540	183	82	165
5	400	455	170	60	105
6	360	405	135	65	90
Médiane± écart-type	439 ± 54	496 ± 59	170 ± 34	69 ± 11	153 ± 49
Coefficient de determination	0.67	0.68	0.40	0.02	0.45
p	0.05	0.04	0.18	0.82	0.14

Tableau 13 : récapitulatif des temps opératoires

Deux truies sont décédées en post-opératoire : la truie 2 d'un hémopéritoine sans lâchage de suture vasculaire et la truie 5 d'une détresse respiratoire sur probable relargage de morphinique.
A J7, les utérus des truies 4 et 6 étaient viables, l'utérus de la truie 3 était totalement nécrosé.
Le retour veineux ovarien peut probablement être une alternative au retour veineux utérin mais impose la réalisation d'une annexectomie.
Ce travail a fait l'objet d'une première publication (article 3).

J Gynecol Obstet Hum Reprod 50 (2021) 102059

Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction

journal homepage: www.elsevier.com

Original Article

Single bilateral ovarian venous return in uterine transplant: Validation in an orthotopic auto-transplant model in the Yucatan minipig

Ludivine Dion[a,b,*], Maela Le Lous[a], Krystel Nyangoh Timoh[a], Jean Levêque[a,b], Alexis Arnaud[c,d], Charles Henri-Malbert[e], Fabrice Foucher[a], Karim Boudjema[f], Claude Bendavid[g], Cécile Vigneau[h], Patrick Legembre[b], David Val-Laillet[d], Vincent Lavoué[a,b]

[a] Rennes University Hospital, Department of Gynecology, Hôpital Sud, France
[b] INSERM, U1242, COS, Rennes, France
[c] Rennes University Hospital, Department of Paediatrics, Hôpital Sud, France
[d] INRA, INSERM, Univ Rennes, Nutrition Metabolisms and Cancer (NuMeCan), Rennes, St Gilles, France
[e] INRA, US 1395 Ani-Scans, Saint-Gilles, France
[f] Rennes University Hospital, Departement of Hepatobile Surgery and Liver Transplantation, Pontchaillou, France
[g] Rennes University Hospital, Departement of Biochemistry, Pontchaillou, France
[h] Rennes University Hospital, Departement of Nephrology, Pontchaillou, France

ARTICLE INFO

Article history:
Received 3 September 2020
Received in revised form 12 December 2020
Accepted 30 December 2020
Available online 6 January 2021

Keywords:
Uterine transplant
Yucatan minipig
Auto-transplant
Absolute uterine infertility

ABSTRACT

Background: Uterine transplant (UT) represents an opportunity to treat absolute uterine infertility. However, the use of uterine veins for venous return, in addition to ovarian veins, significantly increases the risk of ureteral wounds in the living donor and UT time for the recipient. Our aim was to demonstrate that dual ovarian venous return is sufficient for graft viability and survival.
Methods: Uterine orthotopic auto-transplant was performed under general anaesthesia in six Yucatan minipig sows. The uterus graft was implanted with termino-lateral anastomoses between the ovarian and external iliac veins, and between the uterine and external iliac arteries, respectively.
Results: The macroscopic physical aspect of the graft was adequate in 83 % of the sows (5/6) 30 min after reperfusion with a surgical time of 439±54 min (mean anastomosis time: 153±49 min). Two sows died the day after surgery. In the four remaining sows, two uteri were necrotic and two were adequately vascularized on Day 7.
Conclusions: the learning curve was relatively fast, the sole use of bilateral ovarian venous return is possible and might reduce post-surgery morbidity in human living donors as well as UT time for the recipient.

© 2021 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

Uterine transplant (UT) offers women with absolute uterine infertility (AUI) the opportunity to bear and give birth to a child. It received worldwide attention after a successful procedure by a Swedish team headed by Pr. Brännström resulted in the birth of a healthy child in 2014[(1)]. To date, more than 76 UTs have been performed worldwide allowing the birth of 19 children and several pregnancies that are currently ongoing [2], UTx Cleveland congress 2019.

The uterine graft can be harvested either from a living or brain-dead donor without impact on UT feasibility or the child's health [1,3,4]. In the Swedish princeps study [5], venous return of the uterine graft was primarily achieved by the utero-ovarian veins, sometimes supplemented by the ovarian veins. In a Brazilian case involving a brain-dead donor [6], venous return was quadruple with the use of two uterine and two ovarian veins. However, the variable anatomical pathway of uterine veins and their thin walls makes dissection tricky and puts the living donor at risk of ureteral wounds. This risk is real: some authors [7–9] have reported the

Abbreviations: ATP, Adenosine Tri-Phosphates; AUI, Absolute Uterin Infertility; CPK, Creatine PhosphoKinase; EIA/V, External Iliac Artery / Vein; HES, Hematoxylin Eosin Saffron; IIA/V, Internal Iliac Artery / Vein; IM, Intramuscular; INRA, Institut National de la Recherche Agronomique; IV, Intravenous; MRKH, Mayer Rokistansky Küster Hauser; OV, Ovarian Vein; SC, Subcutaneous; UT, Uterus Transplantation; UA/V, Uterine Artery / Vein; UOV, Utero-Ovarian Vein; UR, Ureter.

* Corresponding author at: Department of Gynecology, Rennes University Hospital, 16 Bd de Bulgarie, 35000, Rennes, France.
E-mail address: ludivine.dion@chu-rennes.fr (L. Dion).

http://dx.doi.org/10.1016/j.jogoh.2021.102059
2468-7847/© 2021 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

need to implant a double J catheter, while Brännströmm et al. [5] described a uretero-vaginal fistula requiring reimplantation by pyelostomy. In 2018, Chmel et al. [8] also described a ureteral wound during uterine removal surgery.

In addition to the risk of ureteral wound for the donor, performing four anastomoses (two uterine veins and two ovarian and/or utero-ovarian veins) significantly increases the duration of the implantation procedure for the recipient (11 h for the Swedish series [5], 10 h 30 min for the Brazilian team [6]). The average duration of a termino-lateral vascular suturing was 36 min in the Swedish series. Thus, if venous return could be obtained without the uterine veins, not only would the risk for ureteral wound and the duration of uterine removal be minimized for the donor, but the surgical time of the UT would also be reduced for the recipient. However, before advocating the use of single venous return *via* the ovarian veins, it is necessary first to ascertain that the uterine graft is viable in an animal model, and that women undergoing such a procedure can bear a child.

The aim of this preclinical study was thus to validate the viability of a uterine graft after transplantation using bilateral ovarian venous return only in a minipig model of uterine orthotopic auto-transplantation. Graft viability was evaluated on the basis of visual macroscopic criteria, as well as biological and histological analyses performed 30 min and 7 days after UT (Day 7).

Materials & methods

This study was carried out in strict accordance with the recommendations of the European Community (Directive 2010/63/EU; Agreement No A35-622). The protocol was approved by the Regional Committee on the Ethics of Animal Experiments of Brittany (Protocol Number : 01894), and validated by the Ministry of National Education, Higher Education and Research (approval number : 2017083120283994-V2-APAFiS #11100). All surgery was performed under general anesthesia, and all efforts were made to minimize suffering.

Animals

The experimental animals were nine multiparous Yucatan minipig sows. They came from breeding of INRA (Saint Gilles). The sows were sheltered in cages (2.3 m by 2 m), with some ropes and a rubber duck-board for environmental enrichment. Water was in open access and food was distributed once a day (ration adapted to the weight of the animal). Food was withdrawn 24 h before surgery and reintroduced the day after transplantation.

The sow's anatomy was first studied in four subjects that were not included in the study (Fig. 1A). Three sows were used in a sham group for which manipulation of the uterus was performed only

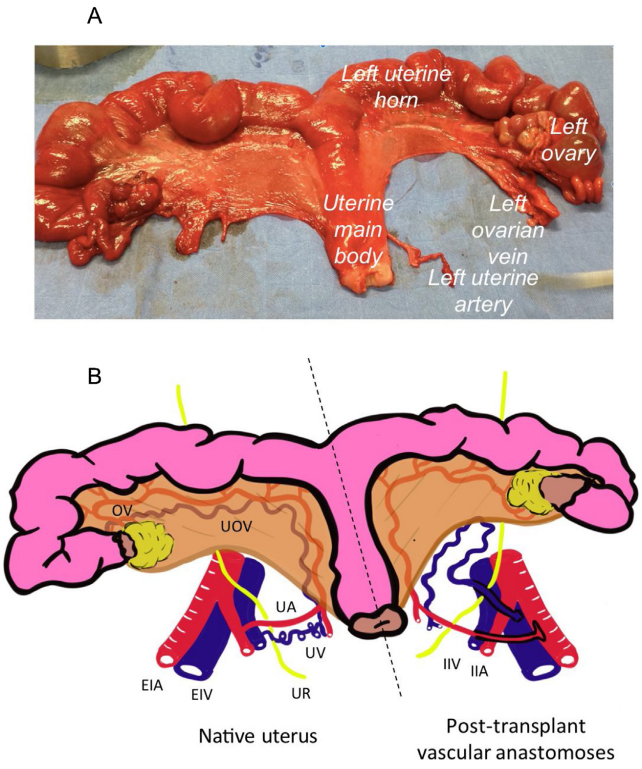


Fig. 1. Anatomical specimen of a control Yucatan minipig sow's uterus.
After hysterectomy (A) and schematic representation of the native uterus (B, left) and post-transplant vascular anastomoses (B, right). EIA: external iliac artery; EIV: external iliac vein; IIA: internal iliac artery; IIV: internal iliac vein; OV: ovarian vein; UOV: utero-ovarian vein; UA: uterine artery; UR: ureter; UV: uterine vein.

without any dissection. Six other sows were used for the UT procedure *per se* between April 2017 and October 2018 (mean age: 6.0 ± 2.6 years; mean body weight: 65 ± 11 kg; number of gestations: 9 ± 5). The venous return of the uterus is ensured by two uterine and two ovarian veins (Fig. 1B). The uterine arteries originate from the internal iliac artery and cross the ureter at the cervico-vaginal junction. The uterus is drained by a venous arch composed of the uterine vein which runs along the uterus and flows into the internal iliac vein. The ovarian veins flow into both the lumbar-ovarian pedicles and the uterine veins by the utero-ovarian veins. The ovaries are vascularized by the ovarian arteries and drained by the ovarian veins.

Anaesthesia and analgesia

In the course of the experimental protocol, two anaesthesia and analgesia strategies were used consecutively and in different animals. This was a consequence of the extended duration of the surgical procedure and the inability to maintain central perfusion within adequate boundaries in the pig with the exclusive use of isoflurane as a primary anaesthetic agent [10].

Initial anaesthesia strategy. Five sows underwent this anaesthesia protocol. All were fasted 12 h before surgery. Pre-anaesthesia was induced by the intramuscular injection of Zoletil 100 mg (15–20 mg/kg, Rhone VIRBAC). The suppression of the pharyngotracheal reflex was obtained by inhalation of isoflurane through a facial mask (3–5 % v/v, Baxter, France).Analgesia was achieved during surgery with fentanyl (18 μg/kg/min IV) and continued upon awakening with morphine hydrochloride (10 mg in toto, SC, Aguettant). Additional doses of morphine were given according to the PLATTER (Plan, Treat, Evaluate, Return) approach with the help of a pain assessment questionnaire designed in our facility for pain management after porcine abdominal surgery [11]. This questionnaire is derived from the 4Avet composite pain measurement tool [12]. Preventive antibacterial therapy (Amoxicillin 150 mg IM) was applied at the end of surgery and maintained for 3 days or more according to changes in body temperature.

Secondary anaesthesia strategy. In the first five animals, we observed a poor overall recovery rate together with depression of cardiovascular parameters including a mean arterial pressure lower than 7 mmHg associated with intractable tachycardia after several hours of anaesthesia (>4 h). Such a clinical picture has been already described in pigs during long surgical procedures performed with isoflurane as the primary anaesthetic agent irrespective of its delivery scheme [13]. Therefore, we decided to switch to target control anaesthesia (TCA) using propofol as the primary anaesthetic agent as this solution preserves spO_2 and improves the ventilation-perfusion ratio. Furthermore, it protects haemodynamic stability while maintaining a stable depth of anaesthesia [14]. TCA was achieved using home-made software based on the Gepts weight adjusted model [15] modified for the pig. The desired concentration of propofol in the target tissue was set to 5.5 μg/mL of brain.

Surgery

Median laparotomy was performed with the sows lying in a dorsal decubitus reverse Trendelenburg position. The bladder was drained and the whole digestive tract was pushed towards the thorax to make the uterus accessible. The ureters were isolated and preserved and an extended hysterectomy was performed. The round ligaments were sectioned to allow access to the uterine arteries that were dissected from their point of origin to the cervical portion. The uterine veins were sectioned at their origin. The ovarian veins were dissected along the uterus for about 6 cm and the lumbar-ovarian pedicles were sectioned. The external iliac vessels were exposed in preparation for the vascular anastomoses during uterus re-implantation. A colpotomy with electrocautery was performed. The last step was to clamp and cut the uterine arteries and then the ovarian veins. All the surgical steps were timed, and intra-operative complications recorded.

Back-table graft preparation

Once explanted, the uterus was immediately perfused with a Ringer's lactate solution containing Choay heparin® 25 000 IU/L (Sanofi, Gentilly, France) and xylocaine 20 mg/L (Aguettant, Lyon, France) for 60 min (17 mL/min) at 4 °C. The uterus was then put on an ice-chilled tray. The uterine arteries and ovarian veins were prepared for transplantation under a binocular microscope (×3.5).

Uterine transplantation: orthotopic re-implantation of the uterus

The sow was injected with 12,500 IU intravenous heparin. Warm ischemia time began as soon as the back-table graft perfusion was stopped. Termino-lateral vascular anastomoses were performed between the external iliac vein and the ovarian vein bilaterally. The external iliac vein was clamped before venotomy and the suture was performed using three continuous stitches of prolene 7-0 (polypropylene, Ethicon, Ph. Eur.) after triangulation of the ovarian vein to perform a termino-lateral anastomosis. The ovarian vein was clamped upstream to the suture to prevent warming of the graft when unclamping the external iliac vein. The ipsilateral uterine artery was then anastomosed on the external iliac artery. The external iliac artery was clamped before arteriotomy with ablation of an arterial patch. The uterine artery was spatulated and sutured by two simple continuous sutures of 7-0 prolene (polypropylene, Ethicon, Ph., Eur.) to achieve a termino-lateral anastomosis. The arterial clamps were then removed, and additional sutures were made if there was leakage. During vascular anastomosis, heparin flushes were performed *in situ* (*i.e.,* by an intravascular Cathlon® catheter through the anastomosis). The contralateral vascular anastomoses were performed in the same manner. The ovarian veins and then the uterine arteries of the graft were unclamped simultaneously on both sides after suturing the vein and contralateral artery. The UT procedure was finalized by the re-anastomosis of the uterus using two simple continuous sutures of vicryl 1-0 (polyglactin 910; Ethicon; Ph. Eur.) on the vagina. The abdominal wall was closed in two places by vicryl 1-0 sutures (polyglactin 910, Ethicon, Ph. Eur.) (Fig. 1B). The macroscopic physical aspect of the graft was evaluated 30 min after reperfusion applying three criteria: graft recoloration when declamping the uterine arteries (compared with initial blanching on the back-table); bleeding from the cut on the uterine horn; and visualisation of the pulsatility of the uterine arteries (a 3-grade score was used to indicate the absence/presence of the sign, *i.e.* −, +, ++). All three criteria were necessary to qualify the UT as a success.

Postoperative monitoring and animal care

A jugular venous catheter was inserted at least 15 days before surgery (1.02 mm x 2.16 mm) under general anaesthesia to assure post-operative care. After surgery, the sows were housed in individual cages. A postoperative pain management protocol was followed as indicated in the anaesthesia and analgesia section for 3 days. Depending on the health status of the animal, IV infusion of Ringer's lactate (1000 mL daily), glucose 30 % (100 mL daily) and intralipid (100 mL daily) were performed together with phloroglucinol (40–120 mg daily depending on the animal's overall condition) for additional pain management in the absence of morphine. Rectal temperature, and water and feed consumption

were recorded every day for further analyses. A postoperative anticoagulation protocol (enoxaparine sodium: Lovenox 0.4 IU/day subcutaneous) was applied the day after surgery and then daily for 8 days.

Terminal surgery

In both groups, the uterus was explanted between Days 7 and 10 under general anaesthesia and according to the previously described protocol. The macroscopic aspect of the graft was evaluated applying the same three criteria that were used 30 min after reperfusion the day of surgery. At the end of the procedure, the animals were euthanized by IV injection of T61 (MSD, Intervet Beaucouzé, France).

Biological analyses

In the experimental group, blood samples were collected from the left external iliac vein before removal of the uterus and 30 min after transplantation. In the control group, blood samples were collected before manipulation and 30 min after, as well as 7 days later. For both groups, a tube containing 4 mL of blood was centrifuged (3500 rpm for 10 min) and the plasma was frozen before creatine phosphokinase (CPK) analysis. A second tube containing 1 mL of blood and 1 mL of perchloric acid was frozen for lactate and glucose analyses.

Histological analyses

A biopsy of the left horn was performed before the hysterectomy, 30 min after reperfusion, and between Days 7 and 10. In the control group, biopsies were performed before, 30 min after manipulation and on Day 7. The samples were fixed in 4% buffered formalin at pH7. After 24 h of fixation, the samples were cut in 4-μm paraffin sections. Haematoxylin-eosin staining was then performed. Leukocytes in the stromal tissue, the aspect of the epithelial stroma, detachment of the glandular cells, and retraction of the nucleus were categorized in three classes: normal, inflammatory or necrotic.

Study endpoints and statistical analyses

The primary study endpoint was the macroscopic visual inspection of the uterus 30 min after reperfusion. Secondary study endpoints were the macroscopic visual inspection of the uterus on Day 7, as well as the histological and biological data. The durations of the different surgical steps (anaesthesia, surgery, cold and warm ischemia) were expressed as mean ± standard deviation. Biological data are represented as box-plots. Statistical analyses were performed with R software (R Core Team 2018; R: A language and environment for statistical computing, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria; URL https://www.R-project.org). To compare the operating times, the coefficient of determination was calculated and a Pearson test performed. Non-continuous data were compared using the non-parametric Mann-Whitney test for the independent data and Wilcoxon test for dependent data. A p-value below 0.05 was considered significant, and a p-value comprised between 0.1 and 0.05 was considered as a trend.

Results

Surgery

The durations of the different surgical steps are reported in Table 1. We observed shorter operating times for all stages of the UT surgery with each repeated procedure, which indicates a surgical learning curve. No intra-operative surgical complications were reported. The anaesthesia and analgesia protocols were modified as from the fifth procedure as described above. In Sow 5, the opioid dose was increased which led to a massive drug release after awakening and provoked a respiratory arrest. As a consequence, anaesthesia maintenance was modified for Sow 6 and performed with propofol instead of isoflurane, which stabilized anaesthesia and awakening.

Primary study endpoint

The surgical success rate was 83 %: the three criteria used for the macroscopic visual assessment of uterus, *i.e.* recoloration after initial blanching, bleeding from the cut, and uterine artery pulsatility (Fig. 2) was reported in five of the six UT procedures.

Secondary study endpoints

No significant differences were observed between the lactate, CPK, and glycemia concentrations in the external iliac vein 30 min after reperfusion between the control group and the UT group or between before and 30 min after the UT procedure. (Fig. 3). Day 7 blood sampling from the left external iliac vein was not technically feasible (pelvic inflammation) in the experimental group.

No differences were found in terms of morphological change or inflammation when data were compared before and 30 min after UT (Fig. 4). Day 7 data analysis was not performed because of the death of two sows on Day 1. For Sow 1, no blood cells were detected in the vessels on the histological sections performed 30 min after UT, which confirmed the macroscopic criteria of absence of revascularisation of the uterus after re-implantation and vascular anastomoses.

Post-operative outcomes

Sow 1 only resumed normal eating behaviour on Day 6. The animal was not painful and there was no sign of abscess at the scar

Table 1
Duration of the different surgical steps during the uterine auto-transplant procedure in the Yucatan minipig model.

Sow	Surgery time	Anaesthesia time	Hysterectomy time	Cold ischemia time	Warm ischemia time
1	510	570	230	74	160
2	435	495	155	55	175
3	450	510	150	75	225
4	480	540	183	82	165
5	400	455	170	60	105
6	360	405	135	65	90
Mean ± SD	439 ± 54	496 ± 59	170 ± 34	69 ± 11	153 ± 49
Coefficient of determination	0.67	0.68	0.40	0.02	0.45
p	0.05	0.04	0.18	0.82	0.14

All durations are expressed in minutes as mean ± standard deviation.

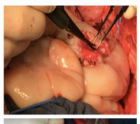
Sow	Initial blanching	Recolouring	Bleeding from the cut	Arterial pulsatility	Transplant outcome	
1	+	-	-	-	Failure	
2	+	+	+	++	Success	
3	+	+	+	+	Success	
4	+	+	+	+	Success	
5	+	+	+	++	Success	
6	+	+	+	+	Success	

Fig. 2. Primary study endpoints recorded 30 min after uterine auto-transplant in the Yucatan minipig model.
The + symbol indicates a positive outcome, ++ a very positive outcome, and - the absence of the judgment criterion.

level. Sow 2 died the day after surgery. Haemoperitoneum was found on autopsy but the vascular anastomoses were still intact. Sows 3 and 4 showed a satisfactory postoperative follow-up, resuming eating and normal transit on Days 2 and 4, respectively. Sow 3 stopped eating on Day 5. Sow 5 died during the night that followed the UT due to a respiratory arrest that was probably caused by morphine intoxication. On autopsy, the abdomen showed no evidence of haemoperitoneum and the vascular anastomoses were still intact. Complete necrosis of the uterus was observed in Sow 3 during uterine explantation on Day 7. It was not possible to access the vascular anastomoses because of pelvic inflammation. Sows 4 and 6 had a viable uterus on Day 7, with normal colouration, some bleeding observed from the cut, and pulsatile uterine arteries.

Discussion

This preclinical study performed in a Yucatan minipig model of orthotopic UT with simple ovarian venous return, without uterine venous return, showed a surgical success rate of 83 % in immediate reperfusion of uterus. This demonstrates that simple ovarian venous return ensures sufficient venous drainage of the uterine graft and the viability of the graft in a new animal model. Nevertheless, the long term of viability of uterus with simple ovarian venous return have to be validated in this animal model.

While the choice of uterine arteries for perfusion of a uterine graft is consensual, the strategy used to ensure venous return differs from one human UT study to another, with the use of utero-ovarian veins [5], uterine veins [8], ovarian veins [16], or a combination of the above [6,8]. Some procedures require up to four endo-lateral venous anastomoses for the recipient. Increasing the number of vascular sutures for UT increases warm ischemia time, hence increasing the oxidative stress in the graft. During the period of warm ischemia, oxygen deprivation leads to a decrease in ATP production and to an increase in the production of free radicals [17], which can induce cytoskeletal disorders. The transmembrane ion exchange is made possible by ATP-driven proton pumps. Any disruption of ATP production will thus cause an accumulation of both sodium and calcium ions in the intracellular compartment. The accumulation of calcium ions is responsible for apoptotic cell death [18]. To preserve the uterine veins, the parameters of the uterus have to be dissected which can cause devascularization of

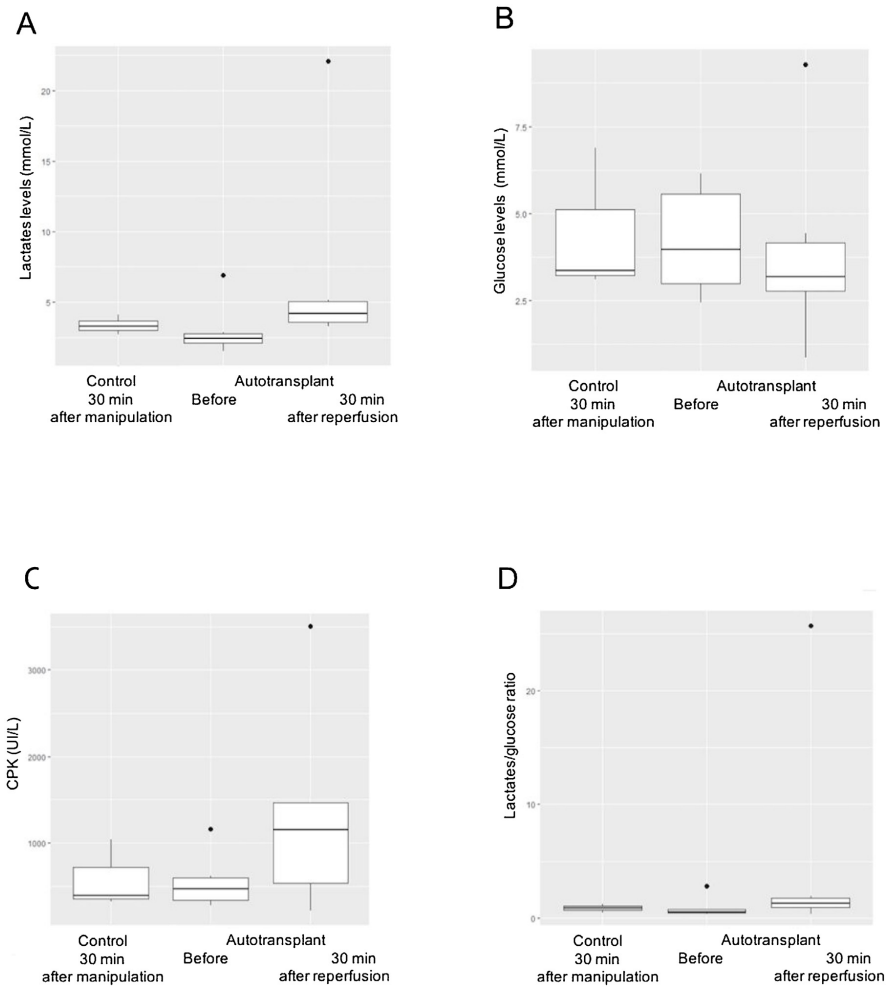


Fig. 3. Biochemical parameters.
From the external iliac vein 30 min after manipulation in the control group, before and 30 min after uterine auto-transplant in the Yucatan minipig model, including the lactates levels (A), glucose levels (B), the CPK (Creatine Phospho-Kinase) levels (C), and the lactate/glucose ratio (D).

the ureter and create fistula. This complication has been observed in four living donors after uterine explantation [5,7–9]. Thus the reduction of operative morbidity during uterus explantation in a living donor represents a major challenge for the development of UT and requires modification of the original operative technique described by the Swedish team [5]. One such modification could be to discard uterine venous return in favour of single bilateral ovarian venous return. Such a strategy presents the double benefit of decreasing the risk for ureteral wound and reducing the surgical time: the mean uterine explantation time in the donor was 697 ± 65 min in the Swedish princeps trial [5], compared with 180 min in the Indian trial published in 2019 for which the dissection of the uterine veins were abandoned in favour of the ovarian veins only [9]. This highly significant reduction in surgical duration represents a major breakthrough and simplifies the uterine explantation technique in a living donor. The aim of our study was to validate the proof of concept of this single bilateral ovarian venous return in a UT animal model before advocating this technical simplification in human medicine. Our idea has been validated by the successful completion of the UT performed by the Indian team and the birth of a healthy child in October 2018 (unpublished results). To our knowledge, our team is the first to publish a preclinical animal model to validate the proof of concept of this operative strategy.

Before starting a UT programme in women, a pertinent animal model has to be developed to better understand the difficulties of the surgical technique and all the factors surrounding the transplant procedure. Surgical training in a large animal model is highly recommended and is ethical: it increases the success rate (*i.e.,* viable graft) at the start of a UT program in women from 56 % before animal training to 82 % after animal training [19]. This could

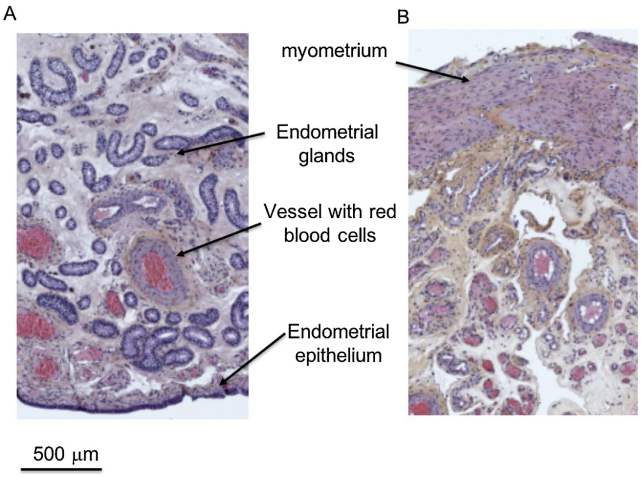


Fig. 4. Hematoxylin-eosin staining of histological slices.
From the left uterine horn biopsy performed before (A) and 30 min after (B) uterine auto-transplant in the Yucatan minipig model. Sow 2 was taken as a representative example of the situation.

help prevent negative surgical outcomes such as those reported by the US team of Baylor et al. [20] who had to explant the uterus in the first three UTs they performed, or the Cleveland team who also had to explant the uterus early after surgery [21]. In the light of these examples, prior animal experience could be highly profitable for any team who wish to start a human UT programme. In addition, our study shows that there is a learning curve for UT, with a decrease in vascular suture times (warm ischemia) as the trial progresses, from 160 min for the first sow to 90 min for the sixth. Surgical experience gained with an animal model would thus also benefit patients by shortening the whole procedure, reducing the time of warm ischemia and thus the oxidative stress of the graft. In the literature available on the pig model, the average time to perform anastomoses was similar to that in our study: 119 min for Wranning et al. [22] and 144 min for Zhang et al. [23]. In human medicine, warm ischemia time is slightly shorter, with an average of 83 min for Brännström et al. [5], 89 min for the Chinese team of Wei et al. [16], 62 min for the American team of Dallas [20], and 90 min for the Brazilian team [6].

There are several advantages and limitations of our Yucatan minipig model, and of the UT pig model in general. The first limitation is anatomical: contrary to the woman's uterus, the pig has a bicornuate uterus with two well-developed uterine horns. However, the pig has the advantage of presenting a vascular system that is very close to that of women, with a vascular tree presenting the same distribution, which makes the pig model relevant for surgical training. In addition, the Yucatan sow is much closer to humans in terms of size and body weight (65 kg in our study), compared to the rabbit [24] or rodent [25] models, for example. The ideal preclinical model for surgery remains the macaque [26–28] but there are severe ethical restrictions in the use of non-human primates for experimentation, and they are much more expensive to breed and house compared to minipigs. Another limitation of the macaque model is its limited fertility, with monthly ovulation as well as a single and long pregnancy, contrary to the pig model benefitting from a short gestation time (3 months, 3 weeks and 3 days) and large litter size (from 4 to 6 in the Yucatan minipig to 12–15 in the conventional pig). The pig model could also be used to assess the embryo implantation in the uterus as well as its development during gestation. Finally, another limitation of the pig auto-transplant model is the long surgical time, which makes it sometimes difficult to stabilize the anaesthesia. Such difficulties increase the risk of animal suffering as well as the need for higher doses of analgesics. In our study this might explain the death of Sow 2 immediately after surgery due to haemoperitoneum: low blood flow probably masked vascular anastomosis leakage, which was detected after anaesthesia. After adapting our anaesthesia protocol with Sow 5, we observed fatal post-surgical respiratory distress which was probably related to opioid overdosing. The propofol anaesthesia protocol used for Sow 6 proved to be suitable for the long surgical procedure in the Yucatan minipig model. In the literature, UT anaesthesia protocols in sows are similar to that used initially in our study but other methodological discrepancies make comparisons difficult. For example, contrary to our study, two previous studies did not assess graft survival and the animals were euthanized right after surgery [22,29]. In another study of UT in sows [23], the anaesthesia was maintained with isoflurane and the graft survival was evaluated several days after surgery, but an allo-transplant procedure was preferred with shorter surgery time for the recipient animal (359 min in average), which makes comparison with our own data difficult. Despite a longer surgical time in our auto-transplant model, which might have been associated with poorer peripheral vascularisation and a weakening of the uterine graft, we obtained a success rate of 83 % on UT re-implantation, which further pleads in favour of a simple bilateral ovarian venous return.

Weaknesses of the study is the post-operative follow-up. But few study showed experimental design with long term uterus viability but rather no post-operative follow-up [22,29]. Furthermore, auto transplantation is a long surgical procedure for the same animal that negatively impact post-operative follow-up. Indeed, there is no intensive care unit for animal that check bleedings, blood pressure or temperature. Lastly, pig display coagulative state that lead to add preventive anticoagulation treatment to decrease thrombose rate, specially graft thrombose.

Conclusion

We found that the learning curve was relatively fast, this information is important for the development of a transplant program. Bilateral ovarian venous return alone would appear feasible for uterine graft viability in 2 sows, but long term of uterus perfusion have still to be validated by others pre-clinical studies. This variability in success may be due to anatomical variability in vessel size, that's why this venous return can be used, but after a careful pre-operative and per-operative evaluation. This opens the way to a technical simplification of the uterine explantation from a living donor, decreases the risk of ureteral wound, and reduces the duration of the surgery for both the donor and recipient. Furthermore, as the number of vascular anastomoses is reduced, warm ischemia time is also reduced, thus maximzing the chances of graft viability. Poor results can be explained by the anaesthesia difficulties, the early experience of the team and the low number of animals. In the light of what is known, animal experiments and the surgeons' experience with a large animal model is a mandatory prerequisite–from an ethical, medical and economic point of view– for any surgical team with the ambition to start a UT program in women. Similarly, the clinical development of UT would benefit from translational research programs in the same animal model used for surgical training.

Funding

Biomedicine Agency, France (call for tender 2017) and the University-Hospital of Rennes (CHU Rennes, Research Department, France).

Declarations

This study was carried out in strict accordance with the recommendations of the European Community (Directive 2010/63/EU; Agreement No A35-622). The protocol was approved by the Regional Committee on the Ethics of Animal Experiments of Brittany (Protocol Number: 01894), and validated by the Ministry of National Education, Higher Education and Research (approval number : 2017083120283994-V2-APAFiS #11100). All surgery was performed under general anesthesia, and all efforts were made to minimize suffering.

Declaration of Competing Interest

The authors declare no conflicts of interest.

Acknowledgements

The authors would like to thank the UEPR (Unité Expérimentale Porcs de Rennes), INRA St Gilles, France, and especially Mr. Serge Dubois and his team for participating in this study. The authors would like to thank the CSCGA (Centre de Simulation en Chirurgie sur le Gros Animal) for the administrative and legal management of the project. The authors would like to thank the Biomedicine Agency (call for tender 2017) and the University-Hospital of Rennes (CHU Rennes, Research Department) for financial support.

References

[1] Brännström M, Johannesson L, Bokström H, Kvarnström N, Mölne J, Dahm-Kähler P, et al. Livebirth after uterus transplantation. Lancet 2015;385(févr (9968)):607–16.
[2] Brännström M, Dahm Kähler P, Greite R, Mölne J, Díaz-García C, Tullius SG. Uterus transplantation: a rapidly expanding field. Transplantation 2018;102 (avr (4)):569–77.
[3] Testa G, McKenna GJ, Gunby RT, Anthony T, Koon EC, Warren AM, et al. First live birth after uterus transplantation in the United States. Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg. 2018;25(mars).
[4] Wise J. Baby is born after uterus transplantation from dead donor. BMJ 2018;4 (déc (363)):k5135.
[5] Brännström M, Johannesson L, Dahm-Kähler P, Enskog A, Mölne J, Kvarnström N, et al. First clinical uterus transplantation trial: a six-month report. Fertil Steril. mai 2014;101(5):1228–36.
[6] Ejzenberg D, Andraus W, Baratelli Carelli Mendes LR, Ducatti L, Song A, Tanigawa R, et al. Livebirth after uterus transplantation from a deceased donor in a recipient with uterine infertility. Lancet 2018;392(déc (10165)):2697–704.
[7] Fageeh W, Raffa H, Jabbad H, Marzouki A. Transplantation of the human uterus. Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet 2002;76(mars (3)):245–51.
[8] Chmel R, Novackova M, Janousek L, Matecha J, Pastor Z, Maluskova J, et al. Revaluation and lessons learned from the first nine cases of a Czech uterus transplantation trial: four deceased donor and five living donor uterus transplantations. Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg 2018;27(août).
[9] Puntambekar S, Puntambekar S, Telang M, Kulkarni P, Date S, Panse M, et al. A 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 2018;29(déc).
[10] Bollen P, Hansen A, Alstrup A. The laboratory swine. Broken Sound Parkway. 2nd ed. CRC press.
[11] Epstein M, Rodan I, Griffenhagen G, Kadrlik J, Petty M, Robertson S, et al. AAHA/AAFP pain management guidelines for dogs and cats. J Am Anim Hosp Assoc 2015;51(avr (2))67–84 2015.
[12] Mahler SP, Reece JLM. Electrical nerve stimulation to facilitate placement of an indwelling catheter for repeated brachial plexus block in a traumatized dog. Vet Anaesth Analg. sept 2007;34(5):365–70.
[13] Calzetta L, Rossi P, Bove P, Alfonsi P, Bonizzi L, Roncada P, et al. A novel and effective balanced intravenous-inhalant anaesthetic protocol in swine by using unrestricted drugs. Exp Anim 2014;63(4):423–33.
[14] Lerman J, Jöhr M. Inhalational anesthesia vs total intravenous anesthesia (TIVA) for pediatric anesthesia. Pediatr Anesth. 2009;19(mai (5)):521–34.
[15] Bressan N, Moreira AP, Amorim P, Nunes CS. Target controlled infusion algorithms for anesthesia: theory vs practical implementation. 2009 Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society 2009;6234–7.
[16] Wei L, Xue T, Tao K-S, Zhang G, Zhao G-Y, Yu S-Q, et al. 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. août 2017;108(2):346–356.e1.
[17] Barrou B, Chatauret N, Hauet T, Thuret R, Kleinclauss F, Timsit M-O, et al. Ischémie–reperfusion. Liquides de conservation et machines de perfusion en transplantation rénale. Prog En Urol. 2016;26(nov (15)):964–76.
[18] Peng T-I, Jou M-J. Oxidative stress caused by mitochondrial calcium overload. Ann N Y Acad Sci 2010;1201(1):183–8.
[19] Kisu I, Kato Y, Obara H, Matsubara K, Matoba Y, Banno K, et al. Emerging problems in uterus transplantation. BJOG Int J Obstet Gynaecol. 2018;4(juin).
[20] Testa G, Koon EC, Johannesson L, McKenna GJ, Anthony T, Klintmalm GB, et al. Living donor uterus transplantation: a single center's observations and lessons learned from early setbacks to technical success. Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg 2017;17(nov (11)):2901–10.
[21] Flyckt R, Davis A, Farrell R, Zimberg S, Tzakis A, Falcone T. Uterine transplantation: surgical innovation in the treatment of uterine factor infertility. J Obstet Gynaecol Can JOGC J Obstet Gynecol Can JOGC 2017;15 (août).
[22] Wranning CA, El-Akouri RR, Lundmark C, Dahm-Kähler P, Mölne J, Enskog A, et al. Auto-transplantation of the uterus in the domestic pig (Sus scrofa): surgical technique and early reperfusion events. J Obstet Gynaecol Res 2006;32(août (4)):358–67.
[23] Zhang X, Liu J, Wu Q, Liu Z, Yan Z. Uterus allo-transplantation in a swine model: long-term graft survival and reproductive function. Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res. 2018;22(nov (24)):8422–9.
[24] Saso S, Petts G, David AL, Thum M-Y, Chatterjee J, Vicente JS, et al. Achieving an early pregnancy following allogeneic uterine transplantation in a rabbit model. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. févr 2015;185:164–9.
[25] Wranning CA, Akhi SN, Diaz-Garcia C, Brännström M. Pregnancy after syngeneic uterus transplantation and spontaneous mating in the rat. Hum Reprod Oxf Engl 2011;26(mars (3)):553–8.
[26] Kisu I, Banno K, Mihara M, Suganuma N, Aoki D. Current status of uterus transplantation in primates and issues for clinical application. Fertil Steril 2013;100(juill (1)):280–94.
[27] Kisu I, Banno K, Mihara M, Hara H, Umene K, Adachi M, et al. A surgical technique using the ovarian vein in non-human primate models of potential living-donor surgery of uterus transplantation. Acta Obstet Gynecol Scand 2015;94(sept (9)):942–8.
[28] Kisu I, Umene K, Adachi M, Emoto K, Nogami Y, Banno K, et al. Allowable warm ischemic time and morphological and biochemical changes in uterine ischemia/reperfusion injury in cynomolgus macaque: a basic study for uterus transplantation. Hum Reprod Oxf Engl. 2017;32(10)2026–35 01.
[29] Avison DL, DeFaria W, Tryphonopoulos P, Tekin A, Attia GR, Takahashi H, et al. Heterotopic uterus transplantation in a swine model. Transplantation 2009;88 (août (4)):465–9.

Cette première étude nous a permis de valider la possibilité de reperfuser un greffon utérin après explantation et ischémie froide.

Nous avons pu observer aussi les limites de notre modèle animal :

- le design expérimental oblige à une anesthésie générale très longue qui est mal supportée par l'animal et des décès par sur dosage en morphinique de l'animal (relargage de morphine et apnée entrainant le décès de l'animal devant l'absence de monitoring et surveillance de celui-ci la nuit).
- ce design expérimental empêche également l'étude de longue durée d'ischémie froide potentiellement préjudiciable pour l'utérus.

Nous avons donc développé un second modèle animal permettant d'augmenter les durées d'ischémie froide et donc permettant d'étudier l'impact d'une longue durée d'ischémie froide sur le greffon utérin sans augmenter les durées d'anesthésie pour un animal. Ce deuxième modèle devait aussi mimer le modèle de TU issue de donneuse en EME avec les étapes de cooling in vivo. Ce nouveau modèle est décrit dans la partie suivante.

B. Modèle d'Allo-transplantation utérine, hétérotopique

Afin de montrer la faisabilité de la perfusion hypothermique de l'utérus dans un modèle de donneuse décédée, nous avons mis en place un modèle d'allotransplantation utérine hétérotopique avec une durée d'ischémie froide déterminée à 18h. L'originalité de ce travail reposait sur l'utilisation de la machine de perfusion hypothermique oxygénée. Ce travail a fait l'objet d'une première publication permettant de démontrer la preuve de concept[167], les données permettant d'évaluer la « safety » de la machine de perfusion feront l'objet d'une seconde publication. L'objectif de cette étude était de montrer la faisabilité de la machine de perfusion hypothermique oxygénée sur l'utréus sans créer de lésions cellulaires liées au barotraumatisme et notamment vasculaire.

Nous avons fait le choix de ce modèle animal sur les arguments suivants :

- notre expérience antérieure acquise sur le modèle porcin
- le gabarit proche de l'Homme du modèle porcin
- la connaissance de la vascularisation proche de l'Homme du modèle porcin
- l'accessibilité du porc dans l'environnement rennais
- l'âge prépubère des truies a été choisi afin de garder des animaux de gabarit acceptable (environ 100kg à 6 mois), la prise de poids étant importante après la puberté et la 1ère grossesse (prise de 100kg en 6 semaines). Il s'agit d'un compromis entre l'âge des animaux et le calibre des vaisseaux utérins (qui augmente avec l'âge).

Schéma expérimental mis en œuvre pour effectuer la preuve de concept :

Protocole opératoire :

Sous anesthésie générale, après réalisation d'une laparotomie médiane, les gros vaisseaux étaient exposés et contrôlés (Aorte, veine cave, vaisseaux iliaques externes comme indiqué sur le schéma).

Des canules étaient insérées dans les vaisseaux iliaques externes droit ou gauche selon l'accessibilité constatée en per-opératoire. Après une injection de 25 000UI d'Héparine® en intra-veineux, les gros vaisseaux étaient clampés et le cooling du pelvis était amorcé. Le lavage de l'utérus était effectué in-situ par la solution de conservation à 4°C. De la glace était placé dans le pelvis, le blanchiment de l'utérus était colligé (en général en moins de 1 minute après

le début du cooling). Après obtention d'un retour veineux clair, l'utérus était prélevé en monobloc avec l'ensemble de sa vascularisation (ensemble de l'arbre vasculaire en partant de l'aorte). L'utérus était alors connecté à la machine de perfusion via l'aorte. Pour des raisons d'accessibilité de la machine au sein du site INRAE de St Gilles, la machine utilisée était la machine Vita-Smart de la société Bridge To Life® (Ldt UK). La durée d'ischémie froide était déterminée à 18h.

Des biopsies utérines étaient réalisées avant le cooling utérin puis immédiatement après le prélèvement utérin puis à 3h, 6h, 9h, 12 et 18h d'ischémie froide, à la reperfusion, 1h après la reperfusion et à 3h de celle-ci. Le critère de de jugement principal reposait sur l'analyse histologique, de l'inflammation, l'apoptose et la nécrose du myomètre, des glandes endométriales et des vaisseaux (recherche de lésions endothéilales) sur ces biopsies sériées.

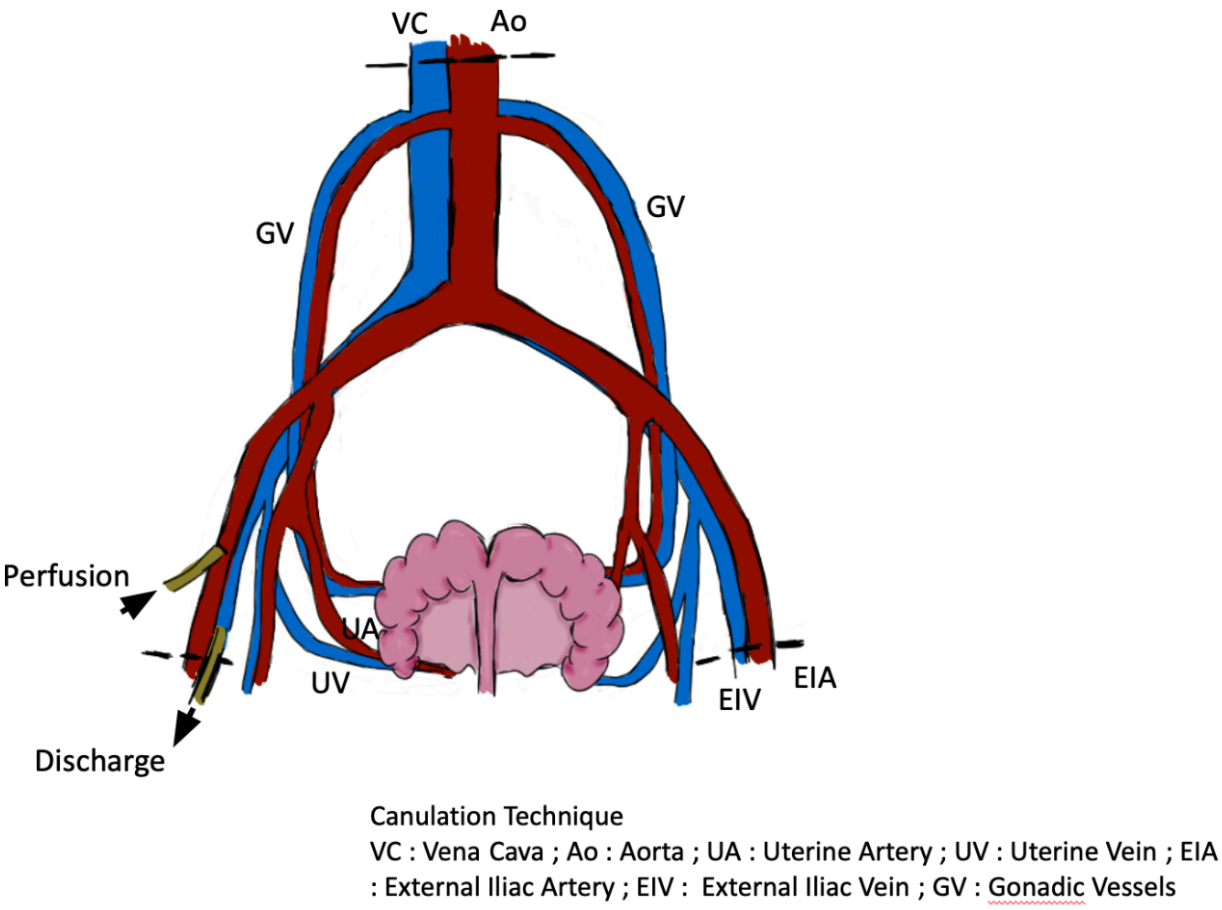


Figure 18 : Schéma de canulation et clampage vasculaire en vue d'un prélèvement utérin sur modèle porcin

Article 4 : Hypothermic Machine Perfuison Preservation : a Proof of Concept for Uterus Transplantation

Journal Pre-proof

Hypothermic Machine Perfusion Preservation: a Proof of Concept for Uterus Transplantation.

Ludivine Dion, MD, Carla Sousa, Karim boudjema, MD, PhD, David val-laillet, Sylvie jaillard, MD, PhD, Nathalie Rioux-leclercq, MD, PhD, Erwan Flecher, MD, PhD, Vincent Lavoue, MD, PhD

PII: S0015-0282(23)00781-1

DOI: https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2023.08.020

Reference: FNS 34371

To appear in: *Fertility and Sterility*

Received Date: 10 March 2023

Revised Date: 14 August 2023

Accepted Date: 15 August 2023

Please cite this article as: Dion L, Sousa C, boudjema K, val-laillet D, jaillard S, Rioux-leclercq N, Flecher E, Lavoue V, Hypothermic Machine Perfusion Preservation: a Proof of Concept for Uterus Transplantation., *Fertility and Sterility* (2023), doi: https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2023.08.020.

This is a PDF file of an article that has undergone enhancements after acceptance, such as the addition of a cover page and metadata, and formatting for readability, but it is not yet the definitive version of record. This version will undergo additional copyediting, typesetting and review before it is published in its final form, but we are providing this version to give early visibility of the article. Please note that, during the production process, errors may be discovered which could affect the content, and all legal disclaimers that apply to the journal pertain.

Copyright ©2023 Published by Elsevier Inc. on behalf of the American Society for Reproductive Medicine

Journal Pre-proof

Hypothermic Machine Perfusion Preservation: a Proof of Concept for Uterus Transplantation.

Hypothermic Machine Perfusion for Uterus Transplantation

Ludivine DION MD[1,2*] ; Carla SOUSA[1] ; Karim BOUDJEMA MD, PhD[3] ; David VAL-LAILLET[4] ; Sylvie JAILLARD MD, PhD[2,5]; Nathalie RIOUX-LECLERCQ MD, PhD[2,6] ; Erwan FLECHER MD, PhD[7]; Vincent LAVOUE* MD, PhD[1,2]

[1] Rennes University Hospital, Department of Gynecology, Hôpital Sud, France.
[2] Irset - Inserm UMR_S 1085, Rennes
[3] Rennes University Hospital, Department of Hepatobiliary Surgery and Liver Transplantation, Pontchaillou, France.
[4] Nutrition Metabolisms and Cancer (NuMeCan), INRAE, INSERM, Univ Rennes, St Gilles, France. david.val-laillet@inrae.fr.
[5] Rennes University Hospital, Department of Cytogenetics and Cell Biology, Pontchaillou, France.
[6] Rennes University Hospital, Department of Pathology, Pontchaillou, France.
[7] Rennes University Hospital, Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Pontchaillou, France, signal and Image Treatment Laboratory (LTSI), Inserm U1099, Rennes, France.

* Correspondence: Corresponding author : Ludivine DION, M.D., Service de Gynécologie, CHU de Rennes, Hôpital Sud, 16 Bd de Bulgarie, 35,203 Rennes Cedex 2, France ; ludivine.dion@chu-rennes.fr; ORCID : 0000-0001-8914-5756

Acknowledgments :
BioMedicin Agency for financial support

Journal Pre-proof

Journal Pre-proof

Abstract

Objective : To describe the feasibility of Hypothermic Machine Perfusion (HPM) in Uterus Transplantation (UT) to potentially improve the preservation of the uterus to enhance graft preservation in the DBD context.
UT is a new surgical approach to treat absolute uterus infertility, it can be performed after living donation (LD) or after Donation after Brainstem Death (DBD). In DBD context, uterus is typically the last organ removed after other vital organs with the exception of the Baylor team, which removes the uterus first. This key aspect imposes an unavoidable mild temperature ischemia for more than one hour for the uterus during the removal of the vital abdominal and chest organs. In renal transplantation, the perfusion machine reduces the risk of Delayed Graft Function, thus we hypothesize that machine perfusion could result in a reduction of uterus graft dysfunction. The uterus graft dysfunction could be expressed by a low embryo implantation rate, pregnancy loss or vascular pregnancy diseases such as preeclampsia or fetal growth restriction". To date, static cold storage (SCS) of the uterus is the only standard method for preservation prior to transplantation. HMP is an emerging method that could potentially improve the preservation of the uterus to enhance graft preservation in the DBD context.

Design : This video article shows all the technical details of using the HPM for uterine transplantation.

Subjects : porcine model

Intervention : Porcine uterus was retrieved from a DBD domestic animal model and flushed with KPS MP (Bridge To Life©) at 4°C. After vascular preparation on the back table, the uterus was perfused by KPS MP through a cannula in the aorta using the Vitasmart device (Bridge To Life©) for 18 hours. Then, the uterus was transplanted to the porcine recipient.

Main Outcome Measures : The macroscopic appearance of the uterus at the end of HMP and the assessment of the uterus vascularization after transplantation in the recipient compared to native uterus.

Results : This video shows the cannulation of the iliac vessels, cooling and removal of uterus on a porcine model, uterus preservation using HMP during 18 hours and then uterus transplantation in a new recipient pig with the reperfusion of the transplanted uterus next to the native, intact uterus of the recipient. The macroscopic appearance of the uterus at the end of HMP appeared viable and was perfectly flushed. The assessment of the uterus vascularization after transplantation in the recipient was similar to native uterus.

Conclusion
To our knowledge, we describe here for the first time the UT procedure in DBD context on an animal model, and the use of HMP for uterus preservation in UT programs. HMP could allow the duration of cold ischemia to be prolonged without altering the uterine graft, thus increasing the number of uterus grafts available for a greater number of women recipients. Nevertheless, this assertion has to be validated in human context.

Suggested Reading :

1. Brännström M, Belfort MA, Ayoubi JM. Uterus transplantation worldwide: clinical activities and outcomes. Curr Opin Organ Transplant. 2021.
2. Brannstrom M, Johannesson L, Dahm-Kahler P, Enskog A, Molne J, Kvarnstrom N, et al. First clinical uterus transplantation trial: a six-month report. Fertil Steril. 2014;101(5):1228-36.
3. Fageeh W, Raffa H, Jabbad H, Marzouki A. Transplantation of the human uterus. Int J Gynaecol Obstet. 2002;76(3):245-51.
4. Wei L, Xue T, Tao KS, Zhang G, Zhao GY, Yu SQ, et al. 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. 2017;108(2):346-56.e1.
5. Brucker SY, Brannstrom M, Taran FA, Nadalin S, Konigsrainer A, Rall K, et al. Selecting living donors for uterus transplantation: lessons learned from two transplantations resulting in menstrual functionality and another attempt, aborted after organ retrieval. Arch Gynecol Obstet. 2018;297(3):675-84.
6. Puntambekar S, Telang M, Kulkarni P, Puntambekar S, Jadhav S, Panse M, et al. Laparoscopic-Assisted Uterus Retrieval From Live Organ Donors for Uterine Transplant: Our Experience of Two Patients. J Minim Invasive Gynecol. 2018;25(4):622-31.
7. Ozkan O, Akar ME, Ozkan O, Erdogan O, Hadimioglu N, Yilmaz M, et al. Preliminary results of the first human uterus transplantation from a multiorgan donor. Fertil Steril. 2013;99(2):470-6.
8. Flyckt R, Kotlyar A, Arian S, Eghtesad B, Falcone T, Tzakis A. Deceased donor uterine transplantation. Fertil Steril. 2017;107(3):e13.
9. Ejzenberg D, Andraus W, Baratelli Carelli Mendes LR, Ducatti L, Song A, Tanigawa R, et al. Livebirth after uterus transplantation from a deceased donor in a recipient with uterine infertility. Lancet. 2019;392(10165):2697-704.
10. Chmel R, Novackova M, Janousek L, Matecha J, Pastor Z, Maluskova J, et al. 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. 2019;19(3):855-64.
11. Jones BP, Saso S, Bracewell-Milnes T, Thum MY, Nicopoullos J, Diaz-Garcia C, et al. Human uterine transplantation: a review of outcomes from the first 45 cases. Bjog. 2019;126(11):1310-9.
12. Testa G, Anthony T, McKenna GJ, Koon EC, Wallis K, Klintmalm GB, et al. Deceased donor uterus retrieval: A novel technique and workflow. Am J Transplant. 2018;18(3):679-83.
13. Tardieu A, Dion L, Lavoue V, Chazelas P, Marquet P, Piver P, et al. The Key Role of Warm and Cold Ischemia in Uterus Transplantation: A Review. J Clin Med. 2019;8(6).
14. Tingle SJ, Figueiredo RS, Moir JA, Goodfellow M, Talbot D, Wilson CH. Machine perfusion preservation versus static cold storage for deceased donor kidney transplantation. Cochrane Database Syst Rev. 2019;3(3):Cd011671.
15. Kisu I, Kato Y, Obara H, Matsubara K, Matoba Y, Banno K, et al. Emerging problems in uterus transplantation. Bjog. 2018;125(11):1352-6.
16. Putman JM, Zhang L, Gregg AR, Testa G, Johannesson L. Clinical pregnancy rates and experience with in vitro fertilization after uterus transplantation: Dallas Uterus Transplant Study. Am J Obstet Gynecol. 2021.

INTRODUCTION

Uterine transplantation (UT) is a new surgical approach to treat absolute uterus infertility, with rapid worldwide expansion. It received worldwide attention after a successful procedure by a Swedish team headed by Pr. Brännström resulted in the birth of a healthy child in 2014[1, 2]. To date, more than 90 UTs have been performed worldwide allowing the birth of 50 children and several pregnancies that are currently ongoing[3].

It can be performed after living donation (LD)[1] or after Donation after Brainstem Death(DBD). In DBD context, uterus was the last organ removed after other vital organs (kidney, liver, heart...)[4-6]. Del Priore and al. first described the process of uterus retrieval from a multi-organ donor in 2007 in the state of New York, concluding that "transplantation medicine and surgery have advanced to allow nonvital organ allografts"[7]. A second team has shown the feasibility of the surgery, especially the modification of the flushing system by using bilateral femoral artery catheters. Operating time is short: 10 to 30 minutes[8]. Using a deceased donor has the main advantage of not causing injury to the donor. Furthermore, many women with AUI might not have a living donor, for a variety of reasons (strict immunologic or medical exclusion criteria of the donor, donor afraid of the surgery…)[9].

This key aspect imposes an unavoidable mild temperature ischemia for more than one hour (often two hours) for the uterus during the removal of the vital abdominal and chest organs. It is suspected that this added cold ischemia time could be responsible for organ injuries and a decrease of its quality for embryo implantation, thus explaining the higher rate of failure in embryo implantation in UT protocols[4]. To date, static cold storage (SCS) of the uterus is the only standard method for preservation prior to transplantation. Hypothermic machine perfusion (HMP) is an emerging method that could potentially improve the preservation of the uterus to enhance graft preservation in the DBD context. We have already published the proof of concept for the use of the perfusion machine in uterus transplantation[10].

The aim of this study is to demonstrate the safety of using the perfusion machine in UT using a DBD animal model.

MATERIALS & METHODS

This study was carried out in strict accordance with the recommendations of the European Community (Directive 2010/63/EU ; Agreement No A35-622). The protocol was approved by the Regional Committee on the Ethics of Animal Experiments of Brittany(Protocol Number : 01894), and validated by the Ministry of National Education, Higher Education and Research (approval number : APAFIS #32127-2021092915368626 v2). All surgery was performed under general anesthesia, and all efforts were made to minimize suffering.

Animals

The experimental animals were 30 nulliparous Large With sows. They came from breeding of INRA (Saint Gilles). The sows were sheltered in cages (2.3m by 2m), with some ropes and a rubber duck-board for environmental enrichment. Water was in open access and food was distributed once a day (ration adapted to the weight of the animal). Food was withdrawn 24 h before surgery.

The sow's anatomy was already studied in a previous study[11]. The uterine arteries originate from the internal iliac artery and cross the ureter at the cervico-vaginal junction. The uterus is drained by a venous arch composed of the uterine vein which runs along the uterus and flows into the internal iliac vein. The ovarian veins flow into both the lumbar-ovarian pedicles and the uterine veins by the utero-ovarian veins. The ovaries are vascularized by the ovarian arteries and drained by the ovarian veins.

Anaesthesia and analgesia

All were fasted 12h before surgery. Pre-anaesthesia was induced by the intramuscular injection of Zoletil 100 mg (15 to 20 mg/kg, Rhone VIRBAC). The suppression of the pharyngotracheal reflex was obtained by inhalation of isoflurane through a facial mask (3-5% v/v, Baxter, France). Analgesia was achieved during surgery with fentanyl (18 µg/kg/min IV) and continued upon awakening with morphine hydrochloride (10 mg in toto, SC, Aguettant). Additional doses of morphine were given according to the PLATTER (Plan, Treat, Evaluate, Return) approach with the help of a pain assessment questionnaire designed in our facility for pain management after porcine abdominal surgery. This questionnaire is derived from the 4Avet composite pain measurement tool. Preventive antibacterial therapy (Amoxicillin 150 mg IM) was applied at the end of surgery and maintained for 3 days or more according to changes in body temperature.

Design

The 15 grafts were divided into 3 groups : SCS-HTK (PERISOC®, Laboratoires SERB, France) group, SCS-UW (Belzer UW® Cold Storage Solution, Bridge To Life Ltd).) group, HPM-UW MPS (Belzer MPS® UW Solution, Bridge To Life Ltd) group. The composition of the preservative solutions is given in the table 1.
Cold ischemia time was set at 18h. The SCS groups corresponded to static organ preservation at 4°C, while the HMP group corresponded to hypothermic oxygenated machine perfusion.

The perfusion machine was the Vita-Smart Bridge To Life® (Ldt UK), Figure 1. The time was defined by the findings of other animal studies, the uterus appearing to be resilient for up to 24h of cold ischemia, but histological lesions appearing as early as 12h ; this time was also defined by the accessibility hours of the INRAE platform. In the HMP group, uterus was connected to the machine via the aorta.

Perfusion parameters: temperature was maintained at around 4°C in the box containing the uterus; perfusion flow rate was set at 250 mL/min with a maximum resistance not to be exceeded of 20 mmHg.

Surgery

The surgical procedure is already detailed in a previous publication[10].
Briefly, median laparotomy was performed with the sows lying in a dorsal decubitus reverse Trendelenburg position. The bladder was drained and the whole digestive tract was pushed towards the thorax to make the uterus accessible.

The large vessels (aorta, vena cava, external iliac vessels) were exposed and controlled with silk suture.
Cannulas were inserted into the right or left external iliac vessels, depending on intraoperative accessibility. Following an intravenous injection of 25,000 IU of Heparin sodium, the large vessels were clamped and pelvic cooling initiated. The uterus was washed in-situ with preservative solution at 4°C. Ice was placed in the pelvis, and the uterus was then harvested as a monobloc with all its vascularization.
The animals were euthanized at the end of the procedure.

After 18h of cold ischemia, the graft was prepared for transplantation.
In the recipient animal, under general anaesthesia, after median laparotomy the right or left external iliac vessels were dissected and prepared for grafting. Papaverine hydrochloride (Renaudin, France) was used to vasodilate the external iliac artery and thus facilitate suturing. The graft is placed heterotopically, termino-lateral sutures

between the donor vessels (Aorta and vena cava) and the external iliac vessels were made using Corolene 6/0 sutures with the aid of a binocular magnifying glass. Venous and then arterial sutures were performed.
Once the 2 sutures have been completed, the vessels are unclamped and the graft reperfused.
The appearance of the graft during cooling (blanching) and on reperfusion was recorded (recoloration, pulsatility of the gonadal arteries and bleeding at the incision).
The animal was kept alive for 3 h after reperfusion and then euthanized.

Data collection :

- uterine biopsies taken for histological analysis (HES and caspase 3) and for proteomic and transcriptomic analysis (inflammation/apoptosis):
    - on the graft (horn): before uterine sampling, just after uterine sampling H0 then H1, H3, H6, H9, H12 and H18 of cold ischemia, then at reperfusion, then at 1h and 3h of reperfusion.
    - on native uterus: before grafting, at reperfusion, then at 1h and 3h after reperfusion.

- Biological (central venous blood), for biochemical determination of lactates, CPK, myoglobin, ionogram, glucose, creatinine and immunological (CD31/PECAM-1; GM-CSF; IFN-gamma ;IL-1 alpha/IL-1F1 ; IL-1 beta/IL-1F2 ; IL-1ra/IL-1F3 ; IL-2 ; IL-4 ; IL-6 ; IL-8/CXCL8 ; IL-10 ; IL-12 ; IL-18/IL-1F4 ; MMP-1 ; PDGF- BB ; Serpin E1/PAI-1 ; TNF-alpha, TGFB1 ; TGFB2 ; TGFB3): pre-transplant, post-transplant and at 1h and 3h from reperfusion.

Endpoints :

The primary endpoint the aspect of the graft is a composite score, all criteria must be met to judge the success of the surgery : blanching during the cooling, graft aspect immediately after reperfusion with recoloration, pulsatility of the gonadal arteries and bleeding at the incision.

Secondary endpoints were

- the Zitkute[12] histological score at H0, H18 and 3h after reperfusion (score is detailed in table 2),
  It's a cell damage score (score ranging from 0 to 9), based on 5 criteria (edema, necrosis, muscle contraction, alteration of basement membrane integrity and endometrial cell loss) determined on HES sections ; 2 items ranging from 0 to 3 (edema and necrosis) and 3 items ranging from 0 to 1 (smooth muscle contraction, impaired basement membrane integrity and endometrial cell loss).
- Apoptosis rate by Caspase 3 marking
- the evolution of biological criteria during reperfusion between each groups.

Statistics:

Statistical analysis was carried out using GraphPad Prism 10.0.0 (GraphPad Software, Boston, Massachusetts, USA). A non-parametric Kruskal-Wallis test, followed by Dunn's test for multiple comparisons were performed; data are expressed as mean (+/- standard deviation) and a $p<0.05$ was considered significant.

RESULTS :

Animal characteristics :

The average age of the animals was 168.3 days (SD: 20.1 days) and the average weight was 105.7 kg (SD: 10.3 kg). Sow age was significantly different between sows in the SCS-HTK group and those in the SCS-UW group; p=0.012. Similarly, the weight of sows in the SCS-HTK group was significantly higher than those in the HPM-UW MPS and SCS-UW groups, with p=0.011 and p=0.042 respectively (Table 3).
Table 2 : Animal characteristics by group

The mean duration of hysterectomy was 16.4 min (+/- 5.6 min) for the SCS-HTK group, 24.2 min (+/-8.8 min) for the HPM-UW-MPS group and 18.8 min (+/-2.8 min) in the SCS-UW group, p=0.31.

The duration of warm ischemia was 58.2 min (+/- 14.6 min) for the SCS-HTK group, 88 min (+/-14.9 min) for the HPM-UW-MPS group and 78 min (+/-8.6min) in the SCS-UW group, p=0.029.

Primary endpoint :

The success rate is 100% in the SCS-HTK group, 100% in HMP-UW-MPS group and 80% (4/5) in SCS-UW group. Only the washing of one uterus in SCS-UW group was unsatisfactory, with non-uniform blanching of the graft. On reperfusion, all grafts recolored, with bleeding at the incision and good arterial pulsatility.
A representative example of the uterus during cooling and at reperfusion by group is given in the table.

Visually we had the impression of better uterine bleaching at H18 in the perfusion HMP-UW-MPS group compared to the SCS groups with more uniform recoloration of the grafts.

Histological results:

HES analysis :
- There was no significant difference in the histological score of cellular alteration between the 3 groups at the different times studied. An example of a histological section by group is shown in figure 2.
In all 3 groups, there was a slight progressive increase in score over time, with a maximum at H18, followed by a decrease (Figures 3 and 4).
However, immediatlty after reperfusion, the Zitkute score was significantly higher in uterine grafts than in native uteri in SCS groups (Figure 5A), this difference no longer exists at 1h (Figure 5B) and 3h (Figure 5C) after reperfusion.

Caspase 3 analysis :

Quantification of apoptosis by immunohistochemistry similarly revealed very low levels of apoptosis, estimated at a maximum of 1% of epithelial cells, there was no difference in apoptosis score between the 3 groups at any time. Examples of histological sections per group are shown in figure 6 , apoptosis rates are shown in figure 7.

Biological results : in process

FIGURES

Figure 1 : sow uterus on left connected to perfusion machine (VitaSmart)

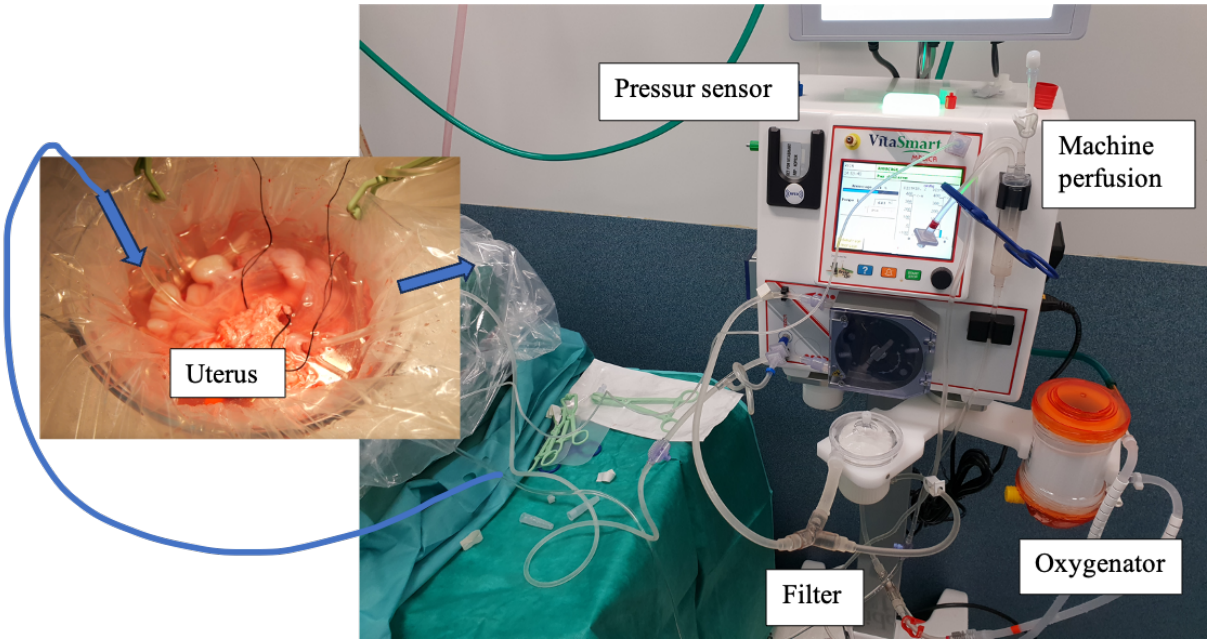


Figure 2 : Uterine horn biopsies under light microscopy after HES staining. Lesions of interest are indicated with red arrows: apoptotic bodies, vascular ectasia in group n°2 at 9 hours of cold ischemia, loss of membrane integrity, loss of endometrial cells, edema within the chorion.

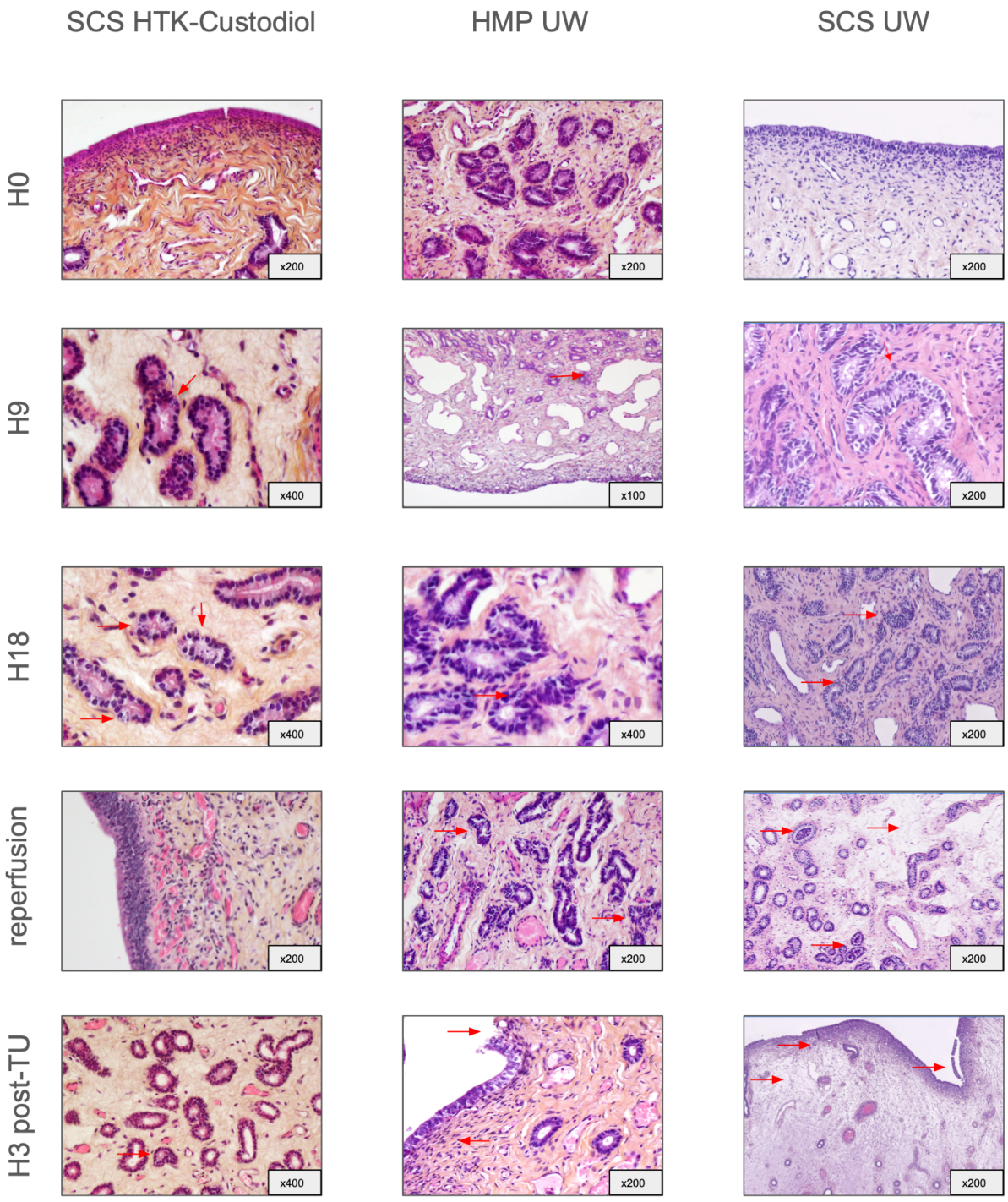


Figure 3: evolution of Zitkute score over time in SCS-HTK, SCS-UW and HMP-UW-MPS groups.

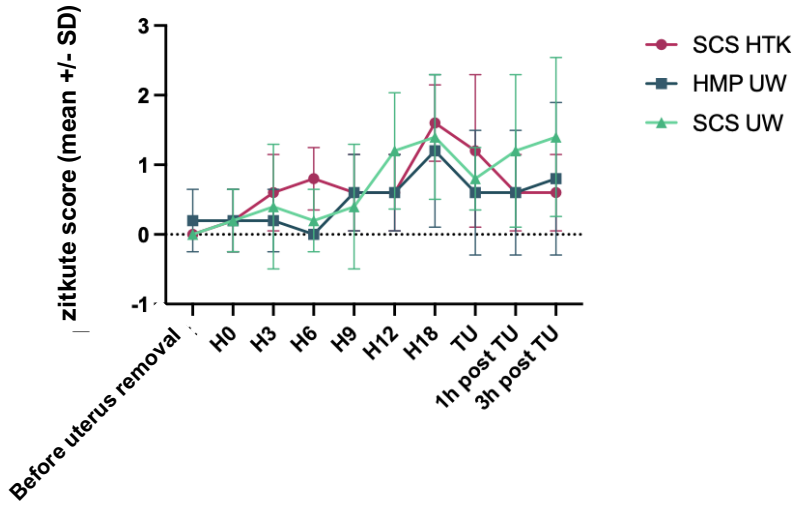


Figure 4 : comparison of Zitkute histological score between the 3 groups at H0, H18 and 3 hours after reperfusion

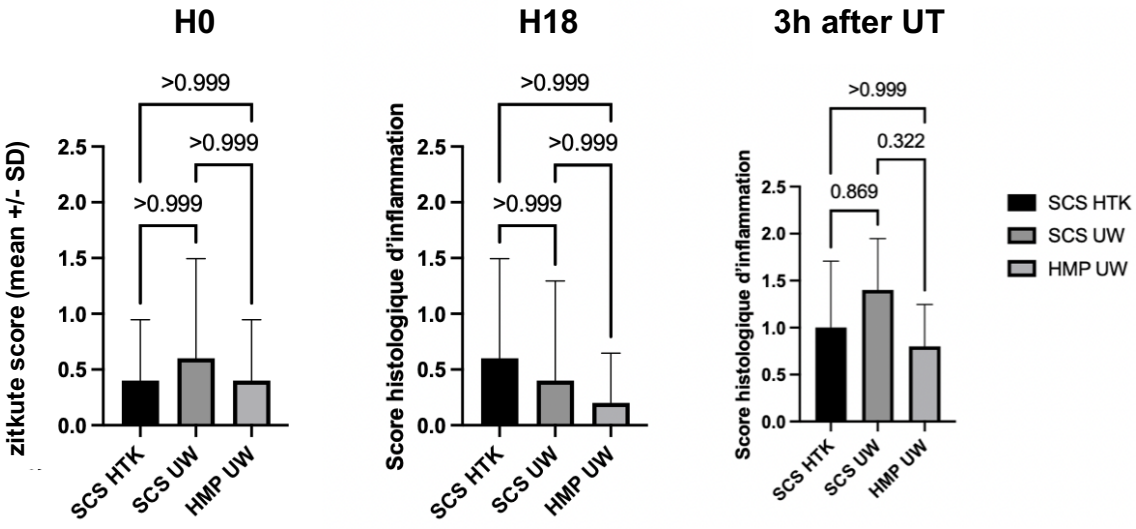


Figure 5 : comparison of zitkute score between graft to native uterus at reperfusion (A), 1h post-graft (B) and 3h post-graft (C).

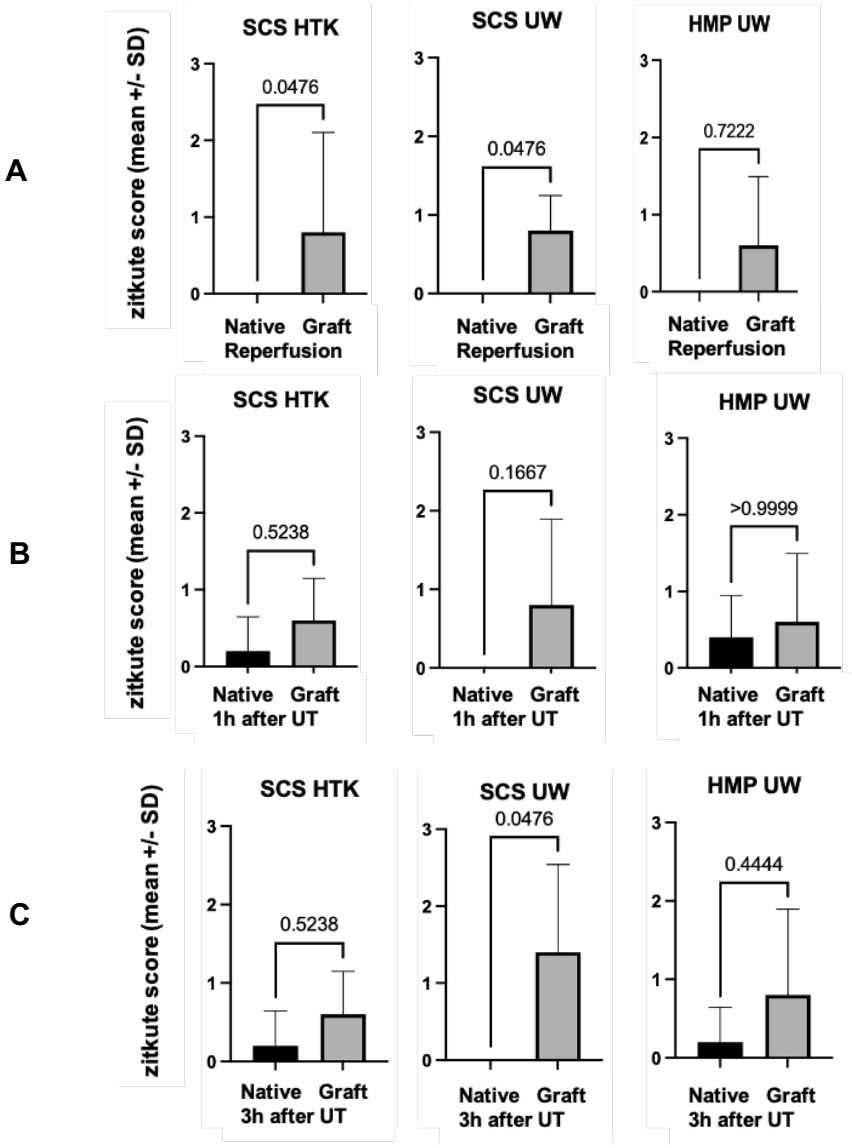


Figure 6 : Light microscopy of uterine horn biopsies after immunohistochemical marking of cleaved caspase 3. Apoptotic bodies are indicated by red arrows.

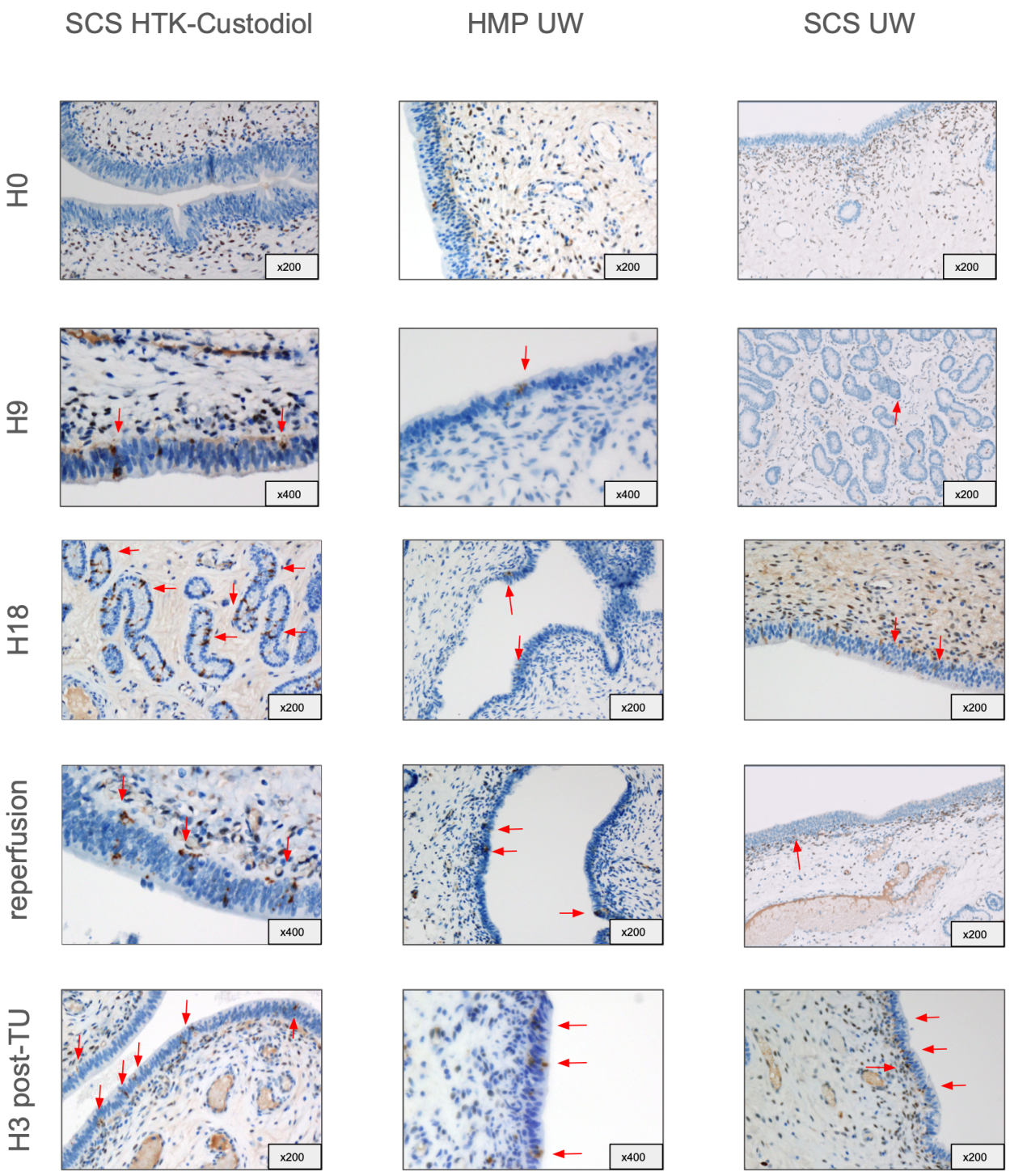
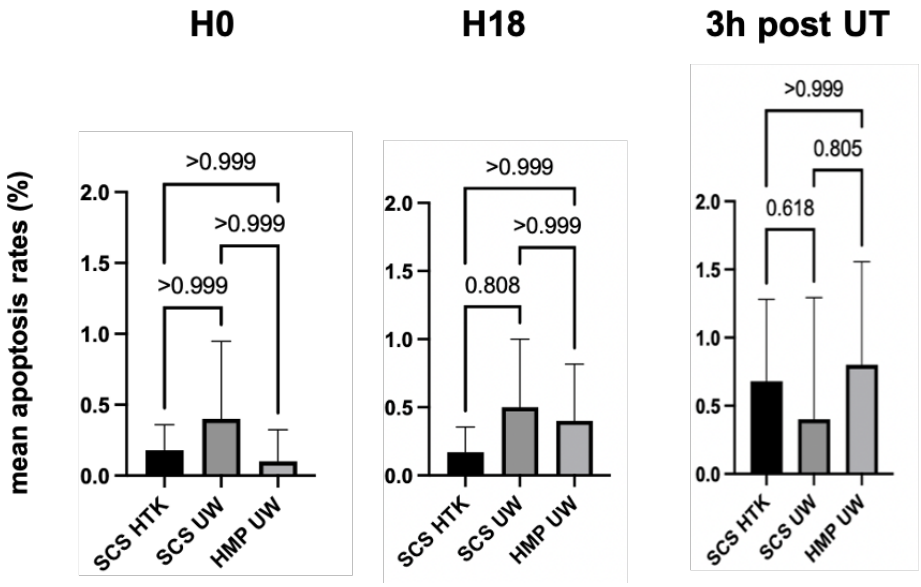


Figure 7 : Comparison of mean apoptosis rates among epithelial cells in each study group at the start of cold ischemia (HO); at 18 hours of cold ischemia ; and at 3 hours after UT.



.

TABLES

Table 1 : compositions of preservation solutions

	HTK	UW	UW-MPS
Osmolarité (mOsm/L)	300	320	300
Potassium (mmol/L)	9	125	25
Sodium (mmol/L)	15	29	100
Calcium (mmol/L)	0,0015	0,5	0,5
Magnesium (mmol/L)	4	5	5
pH à 20°C	7,02-7,20	7,4	7,4
Scavangers	Tryptophan, mannitol	Glutathione, allopurinol	Glutathione, allopurinol
Buffers	Histidine		Phosphate
Impermeants	Mannitol	HES, raffinose	HES, gluconate, raffinose

Table 2 : Zitkute score (cell damage)

Table 2. The scoring system for uterus static cold storage (SCS) damage evaluation.

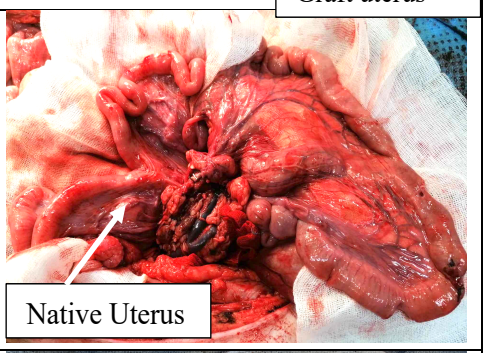
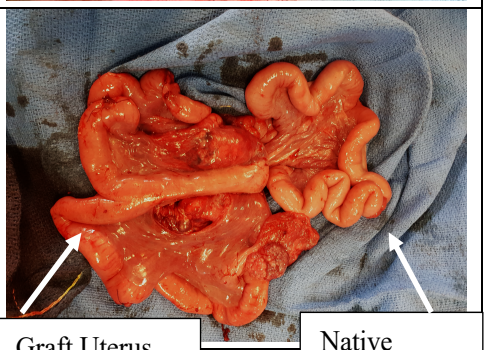
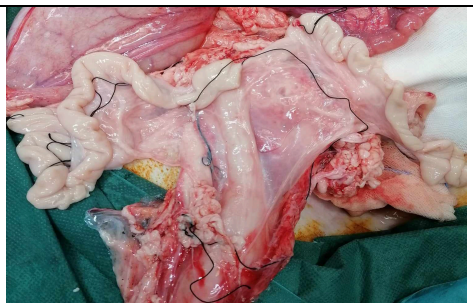
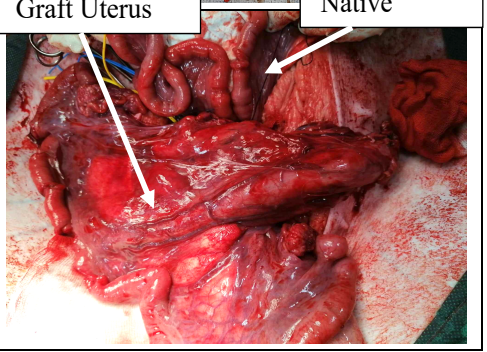
Histological Findings	Score			
	0	1	2	3
Edema	<5%	<5–15%	15–30%	>30%
Necrosis	Absent	<15%	15–30%	>30%
Smooth muscle contraction	Absent	Present		
Impaired basement membrane integrity	Absent	Present		
Endometrial cells loss	Absent	Present		

The maximum score for uterus SCS injury is 9. Percentages are calculated as (surface of the affected area/surface of the whole section) × 100.

Table 3 : Animals characteristics

Group	Incision > canulation (min)	Hysterectomy (min)	Veinous anastomosis (min)	Arterial anastomosis (min)
SCS HTK				
n°1 (1.1)	112	23	45	36
n°2 (1.2)	170	11	25	20
n°3 (1.3)	90	13	30	20
n°4 (1.4)	128	13	34	30
n°5 (1.5)	97	22	28	23
HMP UWMP				
n°6 (2.1)	125	39	32	39
n°7 (2.2)	104	25	53	32
n°8 (2.3)	122	21	48	44
n°9 (2.4)	107	18	67	44
n°10 (2.5)	150	18	35	46
SCS UW				
n°11 (3.1)	98	22	44	46
n°12 (3.2)	81	18	38	45
n°13 (3.3)	83	18	32	41
n°14 (3.4)	77	15	35	41
n°15 (3.5)	89	21	29	39

Table 4 : Primary endpoint :, macroscopic aspect of graft

	H0 (immediately after uterus removal)	Reperfusion
SCS-HTK		
SCS-UW		
HMP-UW-MP		

References :

(1) Brannstrom, M.; Johannesson, L.; Dahm-Kahler, P.; Enskog, A.; Molne, J.; Kvarnstrom, N.; Diaz-Garcia, C.; Hanafy, A.; Lundmark, C.; Marcickiewicz, J.; et al. First clinical uterus transplantation trial: a six-month report. *Fertil Steril* **2014**, *101* (5), 1228-1236. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2014.02.024 From NLM.
(2) Brannstrom, M.; Diaz-Garcia, C.; Johannesson, L.; Dahm-Kahler, P.; Bokstrom, H. Livebirth after uterus transplantation - Authors' reply. *Lancet* **2015**, *385* (9985), 2352-2353. DOI: 10.1016/s0140-6736(15)61098-4 From NLM.
(3) Brännström, M.; Tullius, S. G.; Brucker, S.; Dahm-Kähler, P.; Flyckt, R.; Kisu, I.; Andraus, W.; Wei, L.; Carmona, F.; Ayoubi, J. M.; et al. Registry of the International Society of Uterus Transplantation: First Report. *Transplantation* **2023**, *107* (1), 10-17. DOI: 10.1097/tp.0000000000004286 From NLM.
(4) Chmel, R.; Novackova, M.; Janousek, L.; Matecha, J.; Pastor, Z.; Maluskova, J.; Cekal, M.; Kristek, J.; Olausson, M.; Fronek, J. 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* **2019**, *19* (3), 855-864. DOI: 10.1111/ajt.15096 From NLM.
(5) Testa, G.; Anthony, T.; McKenna, G. J.; Koon, E. C.; Wallis, K.; Klintmalm, G. B.; Reese, J. C.; Johannesson, L. Deceased donor uterus retrieval: A novel technique and workflow. *Am J Transplant* **2018**, *18* (3), 679-683. DOI: 10.1111/ajt.14476 From NLM.
(6) Ejzenberg, D.; Andraus, W.; Baratelli Carelli Mendes, L. R.; Ducatti, L.; Song, A.; Tanigawa, R.; Rocha-Santos, V.; Macedo Arantes, R.; Soares, J. M., Jr.; Serafini, P. C.; et al. Livebirth after uterus transplantation from a deceased donor in a recipient with uterine infertility. *Lancet* **2019**, *392* (10165), 2697-2704. DOI: 10.1016/s0140-6736(18)31766-5 From NLM.
(7) Del Priore, G.; Stega, J.; Sieunarine, K.; Ungar, L.; Smith, J. R. Human uterus retrieval from a multi-organ donor. *Obstet Gynecol* **2007**, *109* (1), 101-104. DOI: 10.1097/01.AOG.0000248535.58004.2f From NLM.
(8) Gauthier, T.; Piver, P.; Pichon, N.; Bibes, R.; Guillaudeau, A.; Piccardo, A.; Pesteil, F.; Tricard, J.; Gardet, E.; Laskar, M.; et al. Uterus retrieval process from brain dead donors. *Fertil Steril* **2014**, *102* (2), 476-482. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2014.04.016.
(9) Brännström, M.; Racowsky, C.; Carbonnel, M.; Wu, J.; Gargiulo, A.; Adashi, E. Y.; Ayoubi, J. M. Uterus transplantation: from research, through human trials and into the future. *Hum Reprod Update* **2023**, *29* (5), 521-544. DOI: 10.1093/humupd/dmad012 From NLM.
(10) Dion, L.; Sousa, C.; Boudjema, K.; Val-Laillet, D.; Jaillard, S.; Rioux-Leclercq, N.; Flecher, E.; Lavoue, V. Hypothermic Machine Perfusion Preservation: a Proof of Concept for Uterus Transplantation. *Fertil Steril* **2023**. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2023.08.020 From NLM.
(11) Dion, L.; Le Lous, M.; Nyangoh Timoh, K.; Levêque, J.; Arnaud, A.; Henri-Malbert, C.; Foucher, F.; Boudjema, K.; Bendavid, C.; Vigneau, C.; et al. Single bilateral ovarian venous return in uterine transplant: Validation in an orthotopic auto-transplant model in the Yucatan minipig. *J Gynecol Obstet Hum Reprod* **2021**, *50* (7), 102059. DOI: 10.1016/j.jogoh.2021.102059 From NLM.
(12) Zitkute, V.; Kvietkauskas, M.; Maskoliunaite, V.; Leber, B.; Ramasauskaite, D.; Strupas, K.; Stiegler, P.; Schemmer, P. Custodiol-N Is Superior to Custodiol(®) Solution in Experimental Rat Uterus Preservation. *Int J Mol Sci* **2020**, *21* (21). DOI: 10.3390/ijms21218015 From NLM.

Conclusion Chapitre V :

En conclusion nous avons pu voir que l'utérus paraissait relativement résilient vis à vis des lésions d'ischémie froide jusqu'à environ 24h. Cependant une différence de tolérance semble exister entre le myomètre et l'endomètre avec une plus grande sensibilité de l'endomètre à l'IF[113]. Il n'existe cependant pas de modèle d'étude de la tolérance aux lésions d'ischémie reperfusion dans sa globalité, ainsi de nombreux modèles s'intéressent seulement aux lésions d'ischémie froide sans reperfusion dans le modèle, or comme nous l'avons vu, le moment de la reperfusion est un moment clé dans ces phénomènes. Il s'agit du moment de stress oxydant majeur, délétère pour l'organe. Afin d'étudier au mieux la fonctionnalité de l'endomètre après greffe, le critère de jugement des études devrait être le retour des règles et au mieux l'évaluation selon le critère de la grossesse.

A ce jour, devant le faible nombre de TU réalisées chez la femme en EME, la multiplicité des solutions de conservation et les modalités de prélèvement utérin différentes selon les pays, il n'existe pas de consensus sur la solution de conservation à utiliser. Aucune solution ne semble cependant inadaptée à l'utérus.

L'utilisation de la machine de perfusion hypothermique oxygénée semble intéressante dans le modèle de TU à partir de donneuse décédée. En effet, dans notre modèle animal, l'utilisation de la machine a permis d'assurer un lavage de l'organe paraissant exhaustif sans créer de lésions vasculaires. Malgré un temps d'ischémie chaude plus élevé dans le groupe machine de perfusion, à la reperfusion, les scores de lésions tissulaires étaient d'ailleurs comparables à ceux de l'utérus natif alors qu'il y avait significativement plus de lésions tissulaires retrouvés dans les groupes sans utilisation de la machine de perfusion à la reperfusion. En TU, l'utilisation de la machine de perfusion permettrait d'inclure des donneuses à critères élargis (comme constaté en transplantation rénale) et ainsi d'augmenter le pool de donneuses potentielles. Cela permettrait aussi d'augmenter le temps de transport acceptable de l'organe et de ce fait d'augmenter les chances de trouver un greffon compatible pour une patiente. Actuellement en France, seule l'équipe de Rennes possède à ce jour l'autorisation de greffe utérine à partir de donneuse décédée. L'enjeu va donc être de mettre au point cette machine de perfusion, spécifique de l'organe. En effet, l'utérus étant un organe médian, sa vascularisation provient donc de 2 artères utérines, les machines sont actuellement conçues pour une seule entrée pour la solution de conservation et non deux.

Enfin l'ajout de transporteur d'oxygène tel qu'Hémarina pourrait également être une piste pour augmenter le temps de conservation de l'organe. L'endomètre semble être plus sensible à l'ischémie froide, or sa vascularisation est assurée par la micro vascularisation utérine. L'hémoglobine de ver marin de par sa petite taille pourrait donc avoir un intérêt majeur pour l'endomètre.

CHAPITRE VI : Perspectives

Projet futur:

Poursuite du projet actuel :

Nous souhaitons poursuivre cette dynamique de recherche en effectuant tout t'abord l'analyse des données de biochimie (lactates, CPK, myoglobine) et d'immunologie ((CD31/PECAM-1; GM-CSF ; IFN-gamma ;IL-1 alpha/IL-1F1 ; IL-1 beta/IL-1F2 ; IL-1ra/IL-1F3 ; IL-2 ; IL-4 ; IL-6 ; IL-8/CXCL8 ; IL-10 ; IL-12 ; IL-18/IL-1F4 ; MMP-1 ; PDGF- BB ; Serpin E1/PAI-1 ; TNF-alpha, TGFB1 ; TGFB2 ; TGFB3) du modèle d'allotransplantation utérine que nous venons de détailler. En effet nous avons eu une impression clinique de meilleur lavage du greffon et d'un aspect moins congestif des greffons issus du groupe HPM-UW-MPS. Les analyses histologiques ne retrouvaient pas d'altération morphologique des différents greffons utérins après 18h d'ischémie froide ; avec seulement un potentiel bénéfice de la machine de perfusion à 1h de la reperfusion. Les résultats issus des prélèvements biologiques nous donnerons peut-être des informations sur l'intensité des phénomènes d'I/R. Notre suivi après la reperfusion étant court, les résultats concernant les processus inflammatoire liés à la reperfusion pourraient être précisés avec l'analyse immunologique.

Nous allons également réaliser l'analyse en transcriptomique corrélée à la protéomique des prélèvements réalisés sur les utérus. Ainsi l'analyse histologique n'est peut-être pas assez fine pour identifier les lésions d'I/R débutante, l'analyse des lésions d'inflammation, d'apoptose et des réponses immunes en réponse aux lésions d'I/R. Cette analyse consistera par un séquençage de l'ensemble des protéines de l'inflammation et de l'apoptose. L'analyse des données sera effectuée l'an prochain avec une étudiante de Master 2 en collaboration avec des bio-informaticiens.

Les résultats de ces données sont cruciaux pour identifier plus précisément les lésions d'I/R, la tolérance de l'utérus à ces lésions mais aussi dans le but d'identifier un marqueur permettant le suivi du greffon. En effet l'utérus n'étant pas un organe vital, il n'existe à ce jour aucun marqueur biologique simple permettant de suivre l'évolution du greffon après la greffe : le rejet est évalué avec l'analyses de biopsies de col, la perfusion du greffon à l'aide de l'échographie doppler, le succès de la greffe étant défini par le retour des règles.

Ainsi la recherche d'une protéine spécifique de la souffrance utérine est capitale pour assurer le suivi du greffon de manière non invasive. En effet si l'analyse en protéomique de l'endomètre utérin retrouve l'expression d'une protéine de manière élevée en cas de souffrance du greffon il s'agira à ce moment d'effectuer la recherche de cette protéine « spécifique » de l'utérus dans le sang.

Augmentation du nombre de groupes de l'étude.

Selon le même design expérimental que celui réalisé dans le modèle d'allo-transplantation, nous souhaitons faire varier nos conditions expérimentales. Nous n'avons pas montré de différences majeures après 18h d'ischémie froide entre les conditions SCS et HPM. L'idée va donc être de créer du stress chez les donneurs avant la réalisation du prélèvement utérin, le stress sera créé par exemple par la ligature de l'aorte abdominale 30 minutes avant le prélèvement utérin ou même par la réalisation de l'hystérectomie en post-mortem immédiat. Ainsi le bénéfice attendu de la machine de perfusion hypothermique oxygénée sera peut-être plus grand dans ces conditions extrêmes.
Un autre bras d'étude pourrait être l'ajout de transporteur d'oxygène dans la solution de conservation afin d'évaluer le bénéfice de celui-ci dans l'utérus.

Tout au long de ce projet nous avons acquis des compétences techniques, avec le modèle d'autotransplantation, nous nous sommes familiarisés avec le modèle animal porcin et avons découvert les spécifiés de la greffe d'organe (connaissance des différents temps d'ischémie, lavage du greffon, nécessité d'une anti-coagulation post-opératoire). Avec le modèle d'allo-transplantation nous avons découvert les spécificités de la greffe à partir de donneur décédé (canulation des vaisseaux, anti-coagulation, sutures vasculaires..). Les connaissances globales acquises, nous souhaitons maintenant mettre en place un système de conservation d'organe plus complexe, une condition expérimentale intéressante serait la mise en place de l'utérus de truie sur un circuit de perfusion en normothermie. Cette technique offre la possibilité de conserver l'organe de manière plus physiologique, autour de 37°C et donc de limiter les lésions liées à l'ischémie. Cette technique nécessite la collaboration étroite déjà mise en place avec des perfusionnistes pour assurer des paramètres de perfusion utérine adéquats. Les équipes de chirurgie cardiothoraciques et d'anesthésie réanimation du CHU de Rennes sont déjà rodés sur le modèle porcin. En effet, lors de la réalisation des prélèvements utérins, ils effectuaient les prélèvements cardiaques avec ensuite la mise sur machine de perfusion normothermique.

Cette nouvelle technologie nous permettrait de mieux comprendre les phénomènes d'I/R du greffon en nous permettant par exemple la réalisation d'analyses biologiques sur le sang en sortie de greffon et ainsi pouvoir appréhender les lésions tissulaires.
La principale limite du modèle porcin sera d'aller jusqu'à l'obtention d'une grossesse dans l'utérus greffé. En effet, aucune étude n'a réussi à aller jusqu'à l'obtention de la grossesse évolutive après TU chez la truie, soit par échec de la greffe soit par la survenue de complications post-opératoire mortelles non liées à la greffe[140]. De plus la survenue ou non d'une grossesse naturelle peut avoir des facteurs confondants, autre que la capacité de nidation de l'utérus. Ainsi dans l'étude d'Enskog et al. réalisée chez le babouin, malgré la réussite de la greffe et le retour des règles, aucune grossesse n'est survenue ,probablement en lien avec des adhérences péri-ovariennes importantes[119].

L'ensemble de ces études nous permettraient peut-être de trouver un moyen d'optimiser la conservation du greffon utérin et donc d'allonger le temps d'ischémie froide actuellement admis de 6h pour l'utérus humain. Ce délai est basé sur la 1ère réussite de greffe utérine réalisée à partir d'une donneuse décédée avec naissance d'un enfant en bonne santé. Le temps d'ischémie froide était de 6h20[9]. Ainsi le fait de pouvoir allonger ce temps d'ischémie froide nous permettrait de diminuer le nombre de centres de TU en France à partir de donneuse décédée, le greffon pouvant parcourir une distance plus longue.

Évolution du projet de TU chez la femme :

Les prélèvements utérins humains à Rennes :

Actuellement, dans le cadre du PHRC pour la réalisation de 16 TU, outre la réalisation du modèle animal, nous nous sommes entrainés à la réalisation de prélèvements utérins dans le cadre des prélèvements multi-organes. Ainsi au CHU de Rennes, lorsqu'une femme est en EME, la cellule de coordination des prélèvements d'organe demande à la famille de la potentielle donneuse un accord pour la réalisation du prélèvement utérin à visée scientifique. Cette étude dénommée « PUPOTU » a débuté en janvier 2022 et a permis la réalisation de 6 prélèvements utérins. Comme décrit par Gauthier et al.[168], la réalisation du prélèvement utérin, nécessite le lavage in-situ de l'organe et donc une canulation supplémentaire via les vaisseaux fémoraux. Une canulation par voie antérograde via l'aorte serait possible mais représente une source de conflit de place avec l'équipe prélevant les organes abdominaux. Ainsi lors des PMO, après dissection des 2 scarpas, nous réalisons la canulation des 2 artères fémorales avec mise en place d'une décharge via une veine fémorale.

Le temps de prépartaion des 2 scarpas et de canulations bilatérales des vaisseaux fémoraux est en moyenne de 27 min i.e. inférieur au temps nécessaire pour la canulation via l'aorte dans notre centre. Nous n'entrainons donc pas de ralentissement dans le déroulé de la procédure actuelle. Après prélèvement de l'ensemble des organes des cavités thoracique et abdominal nous clôturons le PMO avec le prélèvement utérin, ce temps de prélèvement est de 25 min.

L'utérus ainsi prélevé est ensuite conservé en SCS à 4°C avec la solution de conservation utilisé lors du PMO pour une durée de 18h. Calqué sur le design expérimental effectué sur le modèle animal, des biopsies utérines sont réalisées toutes les 3h à la recherche de lésions d'ischémie, les mêmes analyses en protéomiques et transcriptomiques seront réalisées.

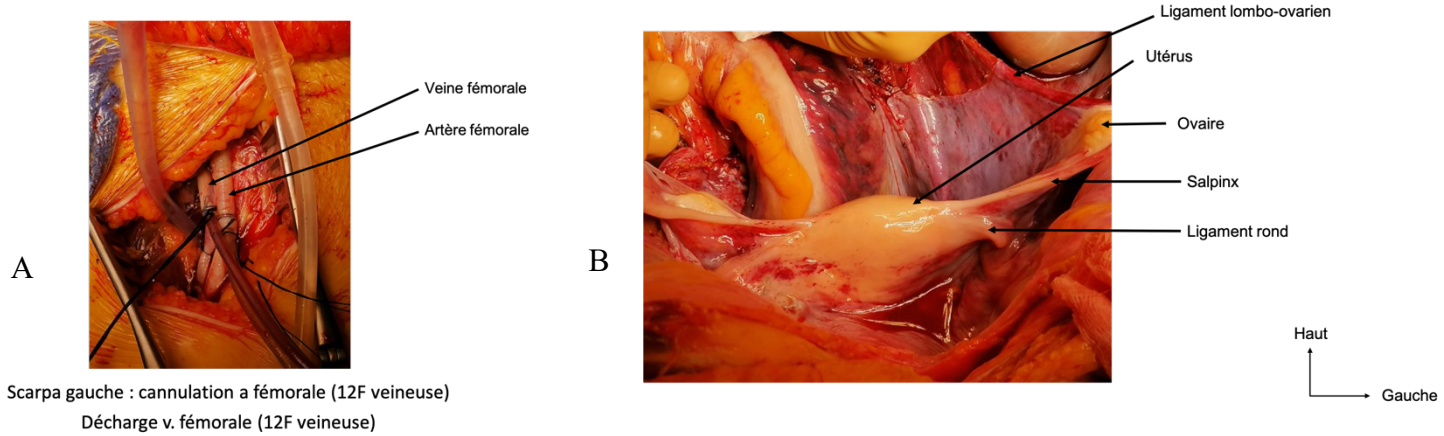


Figure 19 : A. Canulation du scarpa gauche chez la femme lors d'un PMO
B. Utérus en cours de lavage in-vivo

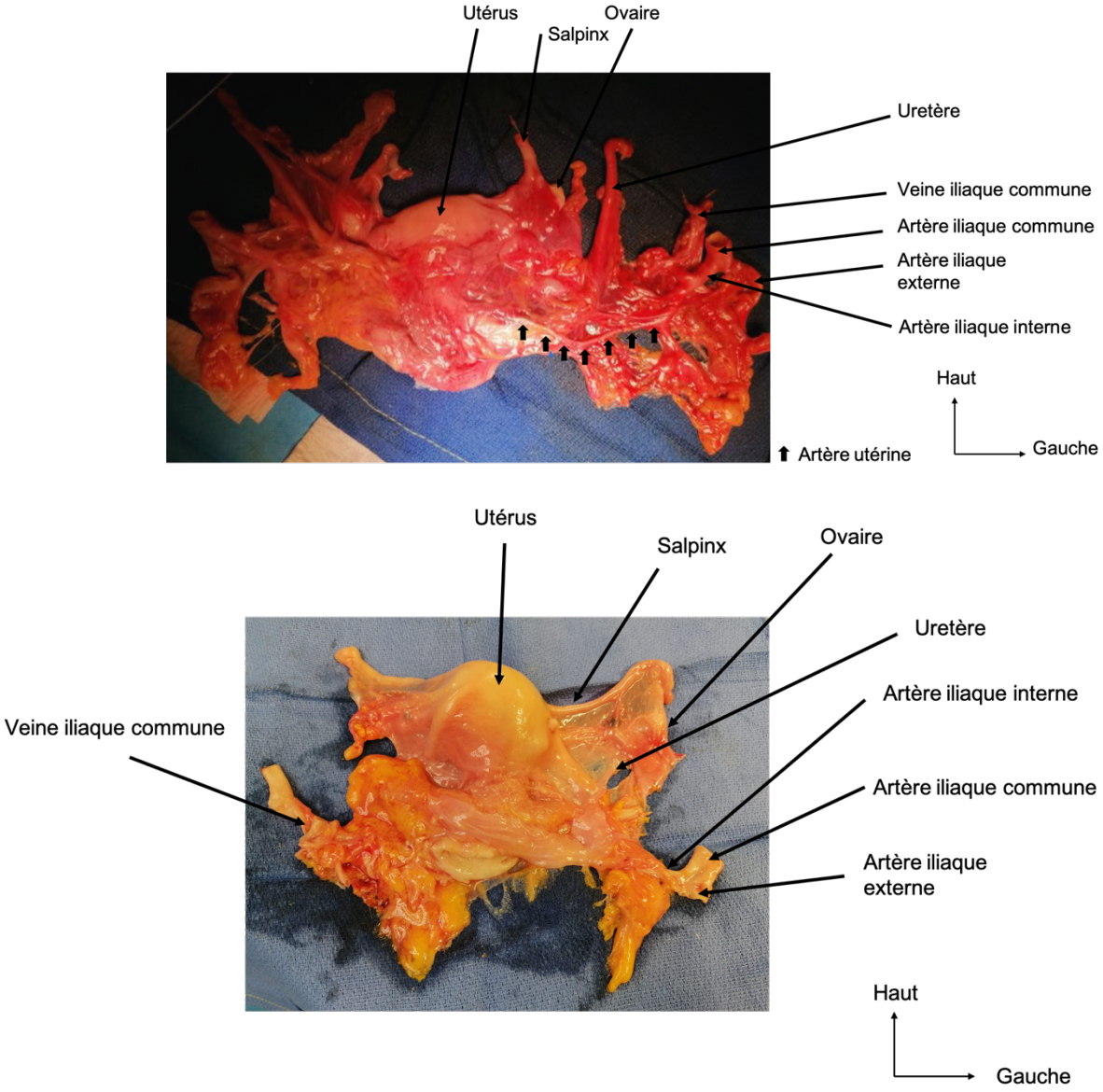


Figure 20 : Exemples de prélèvements utérins sur la back table

La suite du projet va être de tester la machine de perfusion hypothermique sur les prélèvements utérins humains. Ainsi comme nous l'avons vu, peu d'études se sont intéressées à l'utilisation de la machine de perfusion en TU et il n'existe pas de machine de perfusion spécifique à l'utérus. L'utérus étant un organe médian, il faut mettre au point un système de perfusion à 2 entrées. L'idéal serait de pouvoir effectuer une perfusion en hypothermie pour refléter la phase d'ischémie froide puis réaliser une perfusion en normothermie pour mimer la greffe et ainsi pouvoir appréhender les phénomènes d'I/R.

La possibilité de pouvoir mettre en place une machine de perfusion hypothermique permettrait de pourvoir optimiser la préservation du greffon et ainsi augmenter le temps d'ischémie froide tolérable par le greffon et donc de diminuer le nombre de centres de greffe utérine pour couvrir le territoire français.

Évolutions des indications de TU :

Nous nous intéressons également aux indications de TU. Actuellement l'infertilité utérine absolue (IUA) définie par l'absence d'utérus représente la quasi-totalité des indications de TU. Nous pouvons imaginer un élargissement des indications de TU aux patientes ayant un utérus en place mais incapable de mener à bien une grossesse.

Il s'agit donc ici d'une infertilité utérine dite relative, cette définition est floue et la certitude de l'absence de possibilité de grossesse est difficile à déterminer. Il s'agit ici de femme souffrant du syndrome d'Asherman (accolement complet des parois antérieure et postérieure de l'utérus), de l'adénomyose interne diffuse sévère, l'antécédent d'irradiation utérine et des utérus polymyomateux. Dans ces situations la définition d'infertilité va être variable selon les équipes. Ainsi dans le cadre du syndrome d'Asherman certains vont réaliser de nombreuses hystéroscopies pour tenter de lever des synéchies et restaurer une cavité utérine capable de permettre une grossesse et d'autres vont accepter l'impossibilité de réparation possible plus rapidement. L'ensemble de ces patientes représentent donc de potentielles receveuses et cela va donc augmenter nos potentielles demandes de TU.

Un travail sur la prévalence de l'infertilité utérine a été effectué en collaboration avec l'équipe de Limoges[18], disponible en annexe 4.

Sallée, C.; Margueritte, F.; Marquet, P.; Piver, P.; Aubard, Y.; Lavoué, V.; Dion, L.; Gauthier, T. Uterine Factor Infertility, a Systematic Review. *J Clin Med* **2022**, *11* (16). DOI: 10.3390/jcm11164907 From NLM.

La TU face à l'évolution de la bio-ingénierie :

Le but ici est de « fabriquer » un utérus à partir des cellules souches de la patiente capable de créer un utérus et ainsi de s'affranchir du problème lié à la pénurie d'organe et de la nécessité de prendre un traitement immuno-suppresseur.

Quelques études animales chez le chien, le rat, le porc et le singe ont été réalisée dans le but de recréer du tissu utérin[169].La création d'un organe ex-vivo est basée sur le concept de superposition des cellules qui vont s'organiser selon les mêmes propriétés mécaniques, biologiques et géométrique que l'organe cible[170]. Ceci est permis grâce à une étape de décellularisation permettant d'éliminer les cellules activant le système immunitaire et de laisser un cadre de matrice extracellulaire (MEC) tridimensionnelle, cette matrice peut contenir des structures vasculaires. Ensuite la recellularisation est effectuée à l'aide de cellules souches, cette étape demande plusieurs semaines.

Seulement des portions d'utérus ont pu être reconstruit et permettre la grossesse dans un modèle animal de rat[171] et de lapin[172].

Ainsi cette régénération partielle de l'utérus est une piste prometteuse afin de créer in fine un utérus totalement artificiel et éviter la prise d'un traitement immunosuppresseur. D'après une enquête effectuée par l'équipe, la prise d'un traitement immunosuppresseur n'est pas un frein à la TU. Nous avons interrogé 143 patientes atteintes du syndrome de MRKH sur leur projet de parentalité. Après information éclairée sur les 3 possibilités d'accès à la parentalité pour ces patientes : la Gestation Par Autrui (interdite en France), l'adoption et la TU : 71% des patientes choisiraient la TU en premier, malgré les risques encourus (chirurgicaux, liés aux immunosupresseurs…), ceci n'est donc pas un frein à la TU vis à vis des patientes. Pour ces patientes, la première cause de refus de la TU est le risque de complications pour la donneuse. Cette publication est présentée en annexe 5[173].

Références Bibliographiques :

(1) Brannstrom, M.; Johannesson, L.; Bokstrom, H.; Kvarnstrom, N.; Molne, J.; Dahm-Kahler, P.; Enskog, A.; Milenkovic, M.; Ekberg, J.; Diaz-Garcia, C.; et al. Livebirth after uterus transplantation. *Lancet* **2015**, *385* (9968), 607-616. DOI: 10.1016/s0140-6736(14)61728-1 From NLM.
(2) Meyer, P. L. C. a. S. *Man Into Woman*; 2020.
(3) Fageeh, W.; Raffa, H.; Jabbad, H.; Marzouki, A. Transplantation of the human uterus. *Int J Gynaecol Obstet* **2002**, *76* (3), 245-251. DOI: 10.1016/s0020-7292(01)00597-5 From NLM.
(4) Ozkan, O.; Akar, M. E.; Ozkan, O.; Erdogan, O.; Hadimioglu, N.; Yilmaz, M.; Gunseren, F.; Cincik, M.; Pestereli, E.; Kocak, H.; et al. Preliminary results of the first human uterus transplantation from a multiorgan donor. *Fertil Steril* **2013**, *99* (2), 470-476. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2012.09.035.
(5) Ozkan, O.; Ozkan, O.; Dogan, N. U. The Ozkan Technique in Current Use in Uterus Transplantation: From the First Ever Successful Attempt to Clinical Reality. *J Clin Med* **2023**, *12* (8). DOI: 10.3390/jcm12082812 From NLM.
(6) Brannstrom, M.; Johannesson, L.; Dahm-Kahler, P.; Enskog, A.; Molne, J.; Kvarnstrom, N.; Diaz-Garcia, C.; Hanafy, A.; Lundmark, C.; Marcickiewicz, J.; et al. First clinical uterus transplantation trial: a six-month report. *Fertil Steril* **2014**, *101* (5), 1228-1236. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2014.02.024 From NLM.
(7) 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.; et al. 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* **2017**, *108* (2), 346-356.e341. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.05.039 From NLM.
(8) Flyckt, R. L.; Farrell, R. M.; Perni, U. C.; Tzakis, A. G.; Falcone, T. Deceased Donor Uterine Transplantation: Innovation and Adaptation. *Obstet Gynecol* **2016**, *128* (4), 837-842. DOI: 10.1097/aog.0000000000001617 From NLM.
(9) Ejzenberg, D.; Andraus, W.; Baratelli Carelli Mendes, L. R.; Ducatti, L.; Song, A.; Tanigawa, R.; Rocha-Santos, V.; Macedo Arantes, R.; Soares, J. M., Jr.; Serafini, P. C.; et al. Livebirth after uterus transplantation from a deceased donor in a recipient with uterine infertility. *Lancet* **2019**, *392* (10165), 2697-2704. DOI: 10.1016/s0140-6736(18)31766-5 From NLM.
(10) Puntambekar, S.; Telang, M.; Kulkarni, P.; Puntambekar, S.; Jadhav, S.; Panse, M.; Sathe, R.; Agarkhedkar, N.; Warty, N.; Kade, S.; et al. Laparoscopic-Assisted Uterus Retrieval From Live Organ Donors for Uterine Transplant: Our Experience of Two Patients. *J Minim Invasive Gynecol* **2018**, *25* (4), 622-631. DOI: 10.1016/j.jmig.2018.01.009 From NLM.
(11) Puntambekar, S.; Puntambekar, S.; Telang, M.; Kulkarni, P.; Date, S.; Panse, M.; Sathe, R.; Agarkhedkar, N.; Warty, N.; Kade, S.; et al. 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* **2019**, *26* (4), 628-635. DOI: 10.1016/j.jmig.2018.11.021 From NLM.
(12) Brucker, S. Y.; Brannstrom, M.; Taran, F. A.; Nadalin, S.; Konigsrainer, A.; Rall, K.; Scholler, D.; Henes, M.; Bosmuller, H.; Fend, F.; et al. Selecting living donors for uterus transplantation: lessons learned from two transplantations resulting in menstrual functionality

and another attempt, aborted after organ retrieval. *Arch Gynecol Obstet* **2018**, *297* (3), 675-684. DOI: 10.1007/s00404-017-4626-z.
(13) Brucker, S. Y.; Strowitzki, T.; Taran, F. A.; Rall, K.; Schöller, D.; Hoopmann, M.; Henes, M.; Guthoff, M.; Heyne, N.; Zipfel, S.; et al. Living-Donor Uterus Transplantation: Pre-, Intra-, and Postoperative Parameters Relevant to Surgical Success, Pregnancy, and Obstetrics with Live Births. *J Clin Med* **2020**, *9* (8). DOI: 10.3390/jcm9082485 From NLM.
(14) Carmona, F.; Rius, M.; Díaz-Feijoo, B.; Musquera, M.; Tort, J.; Alcaraz, A. Uterine transplantation. First viable case in Southern Europe. *Med Clin (Barc)* **2021**, *156* (6), 297-300. DOI: 10.1016/j.medcli.2020.12.001 From NLM.
(15) Chmel, R.; Novackova, M.; Janousek, L.; Matecha, J.; Pastor, Z.; Maluskova, J.; Cekal, M.; Kristek, J.; Olausson, M.; Fronek, J. 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* **2019**, *19* (3), 855-864. DOI: 10.1111/ajt.15096 From NLM.
(16) Testa, G.; McKenna, G. J.; Gunby, R. T., Jr.; Anthony, T.; Koon, E. C.; Warren, A. M.; Putman, J. M.; Zhang, L.; dePrisco, G.; Mitchell, J. M.; et al. First live birth after uterus transplantation in the United States. *Am J Transplant* **2018**, *18* (5), 1270-1274. DOI: 10.1111/ajt.14737.
(17) Milliez, J. Uterine transplantation FIGO Committee for the Ethical Aspects of Human Reproduction and Women's Health. *Int J Gynaecol Obstet* **2009**, *106* (3), 270. DOI: 10.1016/j.ijgo.2009.03.045.
(18) Sallée, C.; Margueritte, F.; Marquet, P.; Piver, P.; Aubard, Y.; Lavoué, V.; Dion, L.; Gauthier, T. Uterine Factor Infertility, a Systematic Review. *J Clin Med* **2022**, *11* (16). DOI: 10.3390/jcm11164907 From NLM.
(19) Flyckt, R.; Falcone, T.; Quintini, C.; Perni, U.; Eghtesad, B.; Richards, E. G.; Farrell, R. M.; Hashimoto, K.; Miller, C.; Ricci, S.; et al. First birth from a deceased donor uterus in the United States: from severe graft rejection to successful cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol* **2020**. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.03.001.
(20) Flyckt, R.; Kotlyar, A.; Arian, S.; Eghtesad, B.; Falcone, T.; Tzakis, A. Deceased donor uterine transplantation. *Fertil Steril* **2017**, *107* (3), e13. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.12.009 From NLM.
(21) 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.; et al. Human uterine transplantation: a review of outcomes from the first 45 cases. *Bjog* **2019**, *126* (11), 1310-1319. DOI: 10.1111/1471-0528.15863 From NLM.
(22) Ledig, S.; Wieacker, P. Clinical and genetic aspects of Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome. *Med Genet* **2018**, *30* (1), 3-11. DOI: 10.1007/s11825-018-0173-7 From NLM.
(23) Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS), C. d. R. f. r. d. P. G. c. R. APLASIES UTERO-VAGINALES Syndrome de Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser. **2021**. (acccessed 27/06/2023).
(24) Herlin, M. K.; Petersen, M. B.; Brännström, M. Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH) syndrome: a comprehensive update. *Orphanet J Rare Dis* **2020**, *15* (1), 214. DOI: 10.1186/s13023-020-01491-9 From NLM.
(25) Gauthier, T.; Lavoue, V.; Piver, P.; Aubard, Y.; Ayoubi, J. M.; Garbin, O.; Agostini, A.; Collinet, P.; Morcel, K. Which neovagina reconstruction procedure for women with Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome in the uterus transplantation era? Editorial from the French Uterus Transplantation Committee (CETUF) of CNGOF. *J Gynecol Obstet Hum Reprod* **2018**, *47* (4), 175-176. DOI: 10.1016/j.jogoh.2018.01.003 From NLM.

(26) ACOG Committee Opinion. Number 274, July 2002. Nonsurgical diagnosis and management of vaginal agenesis. *Obstet Gynecol* **2002**, *100* (1), 213-216. DOI: 10.1016/s0029-7844(02)02158-0 From NLM.
(27) Jones, B. P.; Saso, S.; L'Heveder, A.; Bracewell-Milnes, T.; Thum, M. Y.; Diaz-Garcia, C.; MacIntyre, D. A.; Quiroga, I.; Ghaem-Maghami, S.; Testa, G.; et al. The vaginal microbiome in uterine transplantation. *Bjog* **2020**, *127* (2), 230-238. DOI: 10.1111/1471-0528.15881 From NLM.
(28) Veronikis, D. K.; McClure, G. B.; Nichols, D. H. The Vecchietti operation for constructing a neovagina: indications, instrumentation, and techniques. *Obstet Gynecol* **1997**, *90* (2), 301-304. DOI: 10.1016/s0029-7844(97)00231-7 From NLM.
(29) Willemsen, W. N.; Kluivers, K. B. Long-term results of vaginal construction with the use of Frank dilation and a peritoneal graft (Davydov procedure) in patients with Mayer-Rokitansky-Küster syndrome. *Fertil Steril* **2015**, *103* (1), 220-227.e221. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2014.10.014 From NLM.
(30) Clifford R. Wheeless, J., M.D.; Marcella L. Roenneburg, M. D. McIndoe Vaginoplasty for Neovagina. https://atlasofpelvicsurgery.org/2VaginalandUrethra/13McIndoeVaginoplastyforNeovagina/chap2sec13.html.
(31) Lèguevaque, P.; Garrido, I.; Pienkowski, C.; Motton, S.; Paute, A.; Soulé Tholy, M.; Hoff, J. [Construction of a neo-vagina by sigmoidocolpoplasty]. *J Chir (Paris)* **2008**, *145* (6), 542-548. DOI: 10.1016/s0021-7697(08)74684-2 From NLM.
(32) Chmel, R.; Cekal, M.; Pastor, Z.; Chmel, R., Jr.; Paulasova, P.; Havlovicova, M.; Macek, M., Jr.; Novackova, M. Assisted Reproductive Techniques and Pregnancy Results in Women with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser Syndrome Undergoing Uterus Transplantation: the Czech Experience. *J Pediatr Adolesc Gynecol* **2020**, *33* (4), 410-414. DOI: 10.1016/j.jpag.2020.03.006 From NLM.
(33) Ozekinci, M.; Erman Akar, M.; Senol, Y.; Ozdem, S.; Uzun, G.; Daloglu, A.; Ongut, G. Comparison of markers of ovarian reserve between patients with complete mullerian agenesis and age-matched fertile and infertile controls. *Fertil Steril* **2015**, *104* (1), 176-179. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.04.022 From NLM.
(34) Raziel, A.; Friedler, S.; Gidoni, Y.; Ben Ami, I.; Strassburger, D.; Ron-El, R. Surrogate in vitro fertilization outcome in typical and atypical forms of Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome. *Hum Reprod* **2012**, *27* (1), 126-130. DOI: 10.1093/humrep/der356 From NLM.
(35) Ayoubi, J. M. Transplantation utérine. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine* **2021**, *205* (9), 1137-1145. DOI: https://doi.org/10.1016/j.banm.2021.09.005.
(36) Kisu, I.; Matsuda, R.; Shiraishi, T.; Hayashi, R.; Matoba, Y.; Tamate, M.; Banno, K. Graft Failure after Uterus Transplantation in 16 Recipients: A Review. *J Clin Med* **2023**, *12* (5). DOI: 10.3390/jcm12052032 From NLM.
(37) Johannesson, L.; Wall, A.; Putman, J. M.; Zhang, L.; Testa, G.; Diaz-Garcia, C. Rethinking the time interval to embryo transfer after uterus transplantation - DUETS (Dallas UtErus Transplant Study). *Bjog* **2019**, *126* (11), 1305-1309. DOI: 10.1111/1471-0528.15860 From NLM.
(38) Brännström, M.; Dahm-Kähler, P.; Kvarnström, N.; Enskog, A.; Olofsson, J. I.; Olausson, M.; Mölne, J.; Akouri, R.; Järvholm, S.; Nilsson, L.; et al. Reproductive, obstetric, and long-term health outcome after uterus transplantation: results of the first clinical trial. *Fertil Steril* **2022**, *118* (3), 576-585. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2022.05.017 From NLM.
(39) Brännström, M.; Tullius, S. G.; Brucker, S.; Dahm-Kähler, P.; Flyckt, R.; Kisu, I.; Andraus, W.; Wei, L.; Carmona, F.; Ayoubi, J. M.; et al. Registry of the International Society

of Uterus Transplantation: First Report. *Transplantation* **2023**, *107* (1), 10-17. DOI: 10.1097/tp.0000000000004286 From NLM.
(40) Karlsson, C. C.; Dahm-Kähler, P.; Kvarnström, N.; Mölne, J.; Broecker, V.; Brännström, M. Hysterectomy after uterus transplantation and detailed analyses of graft failures. *Acta Obstet Gynecol Scand* **2022**, *101* (3), 355-363. DOI: 10.1111/aogs.14304 From NLM.
(41) Dion, L.; Jacquot Thierry, L.; Tardieu, A.; Carbonnel, M.; Ayoubi, J. M.; Gauthier, T.; Lavoué, V. [Uterus transplantation, current prospect and future indications. State of art with review of literature]. *Gynecol Obstet Fertil Senol* **2021**, *49* (3), 193-203. DOI: 10.1016/j.gofs.2020.09.001 From NLM.
(42) Dion, L.; Jacquot Thierry, L.; Tardieu, A.; Carbonnel, M.; Ayoubi, J. M.; Gauthier, T.; Lavoué, V. [Uterus transplantation, current prospect and future indications. State of art with review of literature]. *Gynecol Obstet Fertil Senol* **2021**, *49*, 193-203. DOI: 10.1016/j.gofs.2020.09.001 From National Library of Medecine Pubmed.
(43) Tardieu, A.; Dion, L.; Collinet, P.; Ayoubi, J. M.; Garbin, O.; Agostini, A.; Aubard, Y.; Piver, P.; Lavoué, V.; Gauthier, T. Uterus transplantation: Which indications? *J Gynecol Obstet Hum Reprod* **2019**, *48*, 7-8. DOI: 10.1016/j.jogoh.2018.10.003 From National Library of Medecine Pubmed.
(44) Clavien, P. A.; Barkun, J.; de Oliveira, M. L.; Vauthey, J. N.; Dindo, D.; Schulick, R. D.; de Santibañes, E.; Pekolj, J.; Slankamenac, K.; Bassi, C.; et al. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg* **2009**, *250* (2), 187-196. DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181b13ca2 From NLM.
(45) anatomists, I. I. f. o. a. o. *Anatomical Terminology (FIPAT)*. 2019. https://ifaa.net/committees/anatomical-terminology-fipat/ (accessed.
(46) P., K. *Précis d'Anatomie Clinique*; 2005.
(47) Ercoli, A.; Delmas, V.; Fanfani, F.; Gadonneix, P.; Ceccaroni, M.; Fagotti, A.; Mancuso, S.; Scambia, G. Terminologia Anatomica versus unofficial descriptions and nomenclature of the fasciae and ligaments of the female pelvis: a dissection-based comparative study. *Am J Obstet Gynecol* **2005**, *193* (4), 1565-1573. DOI: 10.1016/j.ajog.2005.05.007 From NLM.
(48) Johannesson, L.; Testa, G.; Flyckt, R.; Farrell, R.; Quintini, C.; Wall, A.; O'Neill, K.; Tzakis, A.; Richards, E. G.; Gordon, S. M.; et al. Guidelines for standardized nomenclature and reporting in uterus transplantation: An opinion from the United States Uterus Transplant Consortium. *Am J Transplant* **2020**, *20* (12), 3319-3325. DOI: 10.1111/ajt.15973 From NLM.
(49) 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.; et al. Living Donor Uterus Transplantation: A Single Center's Observations and Lessons Learned From Early Setbacks to Technical Success. *Am J Transplant* **2017**, *17* (11), 2901-2910. DOI: 10.1111/ajt.14326.
(50) Robin, F.; Dion, L.; Lavoue, V.; Goujon, A.; Boudjema, K.; Sulpice, L.; Morandi, X.; Nyangoh Timoh, K. Relationship between uterine veins, ureter, and hypogastric nerve for uterine transplantation: An anatomic study. *Clin Anat* **2022**. DOI: 10.1002/ca.23850 From NLM.
(51) Huang, Y.; Ding, X.; Chen, B.; Zhang, G.; Li, A.; Hua, W.; Zhou, D.; Wang, X.; Liu, D.; Yan, G.; et al. Report of the first live birth after uterus transplantation in People's Republic of China. *Fertil Steril* **2020**, *114* (5), 1108-1115. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2020.06.007 From NLM.
(52) Ouldamer, L.; Marret, H.; Jacquet, A.; Denakpo, J.; Body, G. [Profits of post-menopausal ovarian conservation at the time of hysterectomy for benign disease: mirage or reality?]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* **2013**, *42* (2), 123-129. DOI: 10.1016/j.jgyn.2012.10.014 From NLM.

(53) Kingsberg, S. A.; Larkin, L. C.; Liu, J. H. Clinical Effects of Early or Surgical Menopause. *Obstet Gynecol* **2020**, *135* (4), 853-868. DOI: 10.1097/aog.0000000000003729 From NLM.
(54) Fronek, J.; Kristek, J.; Chlupac, J.; Janousek, L.; Olausson, M. Human Uterus Transplantation from Living and Deceased Donors: The Interim Results of the First 10 Cases of the Czech Trial. *J Clin Med* **2021**, *10* (4). DOI: 10.3390/jcm10040586 From NLM.
(55) Fronek, J.; Janousek, L.; Kristek, J.; Chlupac, J.; Pluta, M.; Novotny, R.; Maluskova, J.; Olausson, M. Live Birth Following Uterine Transplantation From a Nulliparous Deceased Donor. *Transplantation* **2021**, *105* (5), 1077-1081. DOI: 10.1097/tp.0000000000003346 From NLM.
(56) Tummers, P.; Goker, M.; Dahm-Kahler, P.; Brannstrom, M.; Tullius, S. G.; Rogiers, X.; Van Laecke, S.; Weyers, S. Meeting Report: First State-of-the-Art Meeting on Uterus Transplantation. *Transplantation* **2019**, *103* (3), 455-458. DOI: 10.1097/tp.0000000000002561 From NLM.
(57) Erman Akar, M.; Ozkan, O.; Aydinuraz, B.; Dirican, K.; Cincik, M.; Mendilcioglu, I.; Simsek, M.; Gunseren, F.; Kocak, H.; Ciftcioglu, A.; et al. Clinical pregnancy after uterus transplantation. *Fertil Steril* **2013**, *100* (5), 1358-1363. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2013.06.027 From NLM.
(58) Ozkan, O.; Ozkan, O.; Dogan, N. U.; Bahceci, M.; Mendilcioglu, I.; Boynukalin, K.; Ongun, H.; Kantarci, A. M.; Yaprak, M.; Cengiz, M.; et al. Birth of a Healthy Baby 9 Years After a Surgically Successful Deceased Donor Uterus Transplant. *Ann Surg* **2022**, *275* (5), 825-832. DOI: 10.1097/sla.0000000000005346 From NLM.
(59) Légifrance. LOI n° 2004-800 du 6 août 2004 relative à la bioéthique. *JORF n°182 du 7 août 2004* **2004**.
(60) Brännström, M.; Racowsky, C.; Carbonnel, M.; Wu, J.; Gargiulo, A.; Adashi, E. Y.; Ayoubi, J. M. Uterus transplantation: from research, through human trials and into the future. *Hum Reprod Update* **2023**, *29* (5), 521-544. DOI: 10.1093/humupd/dmad012 From NLM.
(61) Brännström, M.; Dahm-Kähler, P.; Ekberg, J.; Akouri, R.; Groth, K.; Enskog, A.; Broecker, V.; Mölne, J.; Ayoubi, J. M.; Kvarnström, N. Outcome of Recipient Surgery and 6-Month Follow-Up of the Swedish Live Donor Robotic Uterus Transplantation Trial. *J Clin Med* **2020**, *9* (8). DOI: 10.3390/jcm9082338 From NLM.
(62) Brännström, M.; Kvarnström, N.; Groth, K.; Akouri, R.; Wiman, L.; Enskog, A.; Dahm-Kähler, P. Evolution of surgical steps in robotics-assisted donor surgery for uterus transplantation: results of the eight cases in the Swedish trial. *Fertil Steril* **2020**. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2020.05.027 From NLM.
(63) *clinicaltrial.gov*
.
https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03581019?term=uterus+transplantation&draw=5&rank=2 (accessed 17/06/2020).
(64) Carbonnel, M.; Revaux, A.; Menzhulina, E.; Karpel, L.; Snanoudj, R.; Le Guen, M.; De Ziegler, D.; Ayoubi, J. M. Uterus Transplantation with Live Donors: Screening Candidates in One French Center. *J Clin Med* **2020**, *9* (6). DOI: 10.3390/jcm9062001 From NLM.
(65) Kristek, J.; Johannesson, L.; Testa, G.; Chmel, R.; Olausson, M.; Kvarnstrom, N.; Karydis, N.; Fronek, J. Limited Availability of Deceased Uterus Donors: A Transatlantic Perspective. *Transplantation* **2019**, *103* (12), 2449-2452. DOI: 10.1097/tp.0000000000002830 From NLM.
(66) Dion, L.; Santin, G.; Nyangoh Timoh, K.; Boudjema, K.; Jacquot Thierry, L.; Gauthier, T.; Carbonnel, M.; Ayoubi, J. M.; Kerbaul, F.; Lavoue, V. Procurement of Uterus in a Deceased Donor Multi-Organ Donation National Program in France: A Scarce Resource for Uterus Transplantation? *J Clin Med* **2022**, *11* (3). DOI: 10.3390/jcm11030730 From NLM.

(67) Halazun, K. J.; Al-Mukhtar, A.; Aldouri, A.; Willis, S.; Ahmad, N. Warm ischemia in transplantation: search for a consensus definition. *Transplant Proc* **2007**, *39* (5), 1329-1331. DOI: 10.1016/j.transproceed.2007.02.061 From NLM.
(68) Giraud, S.; Thuillier, R.; Kerforne, T.; Barrou, B.; Badet, L.; Bucur, P.; Salamé, E.; Goumard, C.; Savier, E.; Branchereau, J.; et al. Préservation des organes à transplanter : Une étape essentielle dans le parcours de la transplantation. Revue sur les grandes avancées. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine* **2022**, *206* (4), 518-533. DOI: https://doi.org/10.1016/j.banm.2022.02.006.
(69) Barrou, B.; Chatauret, N.; Hauet, T.; Thuret, R.; Kleinclauss, F.; Timsit, M. O.; Codas, R.; Matillon, X.; Badet, L. [Ischemia-reperfusion. Preservation solution and hypothermic machine perfusion]. *Prog Urol* **2016**, *26* (15), 964-976. DOI: 10.1016/j.purol.2016.08.007 From NLM.
(70) Taylor, M. Biology of cell survival in the cold: The Basis for Biopreservation of Tissues and Organs. 2006.
(71) Maathuis, M. H.; Leuvenink, H. G.; Ploeg, R. J. Perspectives in organ preservation. *Transplantation* **2007**, *83* (10), 1289-1298. DOI: 10.1097/01.tp.0000265586.66475.cc From NLM.
(72) Perico, N.; Cattaneo, D.; Sayegh, M. H.; Remuzzi, G. Delayed graft function in kidney transplantation. *Lancet* **2004**, *364* (9447), 1814-1827. DOI: 10.1016/s0140-6736(04)17406-0 From NLM.
(73) Tatum, R.; O'Malley, T. J.; Bodzin, A. S.; Tchantchaleishvili, V. Machine perfusion of donor organs for transplantation. *Artif Organs* **2021**, *45* (7), 682-695. DOI: 10.1111/aor.13894 From NLM.
(74) Biomédecine, A. d. l. *La rapport médical et scientifique 2022*. 2022. https://rams.agence-biomedecine.fr (accessed 2023 27/09/2023).
(75) Yong, C.; Hosgood, S. A.; Nicholson, M. L. Ex-vivo normothermic perfusion in renal transplantation: past, present and future. *Curr Opin Organ Transplant* **2016**, *21* (3), 301-307. DOI: 10.1097/mot.0000000000000316 From NLM.
(76) Guarrera, J. V.; Henry, S. D.; Samstein, B.; Odeh-Ramadan, R.; Kinkhabwala, M.; Goldstein, M. J.; Ratner, L. E.; Renz, J. F.; Lee, H. T.; Brown, R. S., Jr.; et al. Hypothermic machine preservation in human liver transplantation: the first clinical series. *Am J Transplant* **2010**, *10* (2), 372-381. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2009.02932.x From NLM.
(77) Ramírez-Del Val, A.; Guarrera, J.; Porte, R. J.; Selzner, M.; Spiro, M.; Raptis, D. A.; Friend, P. J.; Nasralla, D. Does machine perfusion improve immediate and short-term outcomes by enhancing graft function and recipient recovery after liver transplantation? A systematic review of the literature, meta-analysis and expert panel recommendations. *Clin Transplant* **2022**, *36* (10), e14638. DOI: 10.1111/ctr.14638 From NLM.
(78) Malinoski, D.; Saunders, C.; Swain, S.; Groat, T.; Wood, P. R.; Reese, J.; Nelson, R.; Prinz, J.; Kishish, K.; Van De Walker, C.; et al. Hypothermia or Machine Perfusion in Kidney Donors. *N Engl J Med* **2023**, *388* (5), 418-426. DOI: 10.1056/NEJMoa2118265 From NLM.
(79) Brat, A.; de Vries, K. M.; van Heurn, E. W. E.; Huurman, V. A. L.; de Jongh, W.; Leuvenink, H. G. D.; van Zuilen, A. D.; Haase-Kromwijk, B.; de Jonge, J.; Berger, S. P.; et al. Hypothermic Machine Perfusion as a National Standard Preservation Method for Deceased Donor Kidneys. *Transplantation* **2021**. DOI: 10.1097/tp.0000000000003845 From NLM.
(80) Tingle, S. J.; Dobbins, J. J.; Thompson, E. R.; Figueiredo, R. S.; Mahendran, B.; Pandanaboyana, S.; Wilson, C. Machine perfusion in liver transplantation. *Cochrane Database Syst Rev* **2023**, *9* (9), Cd014685. DOI: 10.1002/14651858.CD014685.pub2 From NLM.
(81) Tingle, S. J.; Figueiredo, R. S.; Moir, J. A.; Goodfellow, M.; Talbot, D.; Wilson, C. H. Machine perfusion preservation versus static cold storage for deceased donor kidney

transplantation. *Cochrane Database Syst Rev* **2019**, *3* (3), Cd011671. DOI: 10.1002/14651858.CD011671.pub2 From NLM.
(82) Qin, G.; Jernryd, V.; Sjöberg, T.; Steen, S.; Nilsson, J. Machine Perfusion for Human Heart Preservation: A Systematic Review. *Transpl Int* **2022**, *35*, 10258. DOI: 10.3389/ti.2022.10258 From NLM.
(83) Peters, S. M.; Rauen, U.; Tijsen, M. J.; Bindels, R. J.; van Os, C. H.; de Groot, H.; Wetzels, J. F. Cold preservation of isolated rabbit proximal tubules induces radical-mediated cell injury. *Transplantation* **1998**, *65* (5), 625-632. DOI: 10.1097/00007890-199803150-00005 From NLM.
(84) Pradat, P.; Pantel, S.; Maynard, M.; Lalande, L.; Thevenon, S.; Adam, R.; Allard, M. A.; Robin, F.; Rayar, M.; Boleslawski, E.; et al. End-ischemic hypothermic oxygenated perfusion for extended criteria donors in liver transplantation: a multicenter, randomized controlled trial-HOPExt. *Trials* **2023**, *24* (1), 379. DOI: 10.1186/s13063-023-07402-0 From NLM.
(85) Schlegel, A.; Mueller, M.; Muller, X.; Eden, J.; Panconesi, R.; von Felten, S.; Steigmiller, K.; Sousa Da Silva, R. X.; de Rougemont, O.; Mabrut, J. Y.; et al. A multicenter randomized-controlled trial of hypothermic oxygenated perfusion (HOPE) for human liver grafts before transplantation. *J Hepatol* **2023**, *78* (4), 783-793. DOI: 10.1016/j.jhep.2022.12.030 From NLM.
(86) Jochmans, I.; Brat, A.; Davies, L.; Hofker, H. S.; van de Leemkolk, F. E. M.; Leuvenink, H. G. D.; Knight, S. R.; Pirenne, J.; Ploeg, R. J. Oxygenated versus standard cold perfusion preservation in kidney transplantation (COMPARE): a randomised, double-blind, paired, phase 3 trial. *Lancet* **2020**, *396* (10263), 1653-1662. DOI: 10.1016/s0140-6736(20)32411-9 From NLM.
(87) Lechiancole, A.; Sponga, S.; Benedetti, G.; Semeraro, A.; Guzzi, G.; Daffarra, C.; Meneguzzi, M.; Nalli, C.; Piani, D.; Bressan, M.; et al. Graft preservation in heart transplantation: current approaches. *Front Cardiovasc Med* **2023**, *10*, 1253579. DOI: 10.3389/fcvm.2023.1253579 From NLM.
(88) Dengu, F.; Abbas, S. H.; Ebeling, G.; Nasralla, D. Normothermic Machine Perfusion (NMP) of the Liver as a Platform for Therapeutic Interventions during Ex-Vivo Liver Preservation: A Review. *J Clin Med* **2020**, *9* (4). DOI: 10.3390/jcm9041046 From NLM.
(89) Xu, J.; Buchwald, J. E.; Martins, P. N. Review of Current Machine Perfusion Therapeutics for Organ Preservation. *Transplantation* **2020**, *104* (9), 1792-1803. DOI: 10.1097/tp.0000000000003295 From NLM.
(90) Brockmann, J.; Reddy, S.; Coussios, C.; Pigott, D.; Guirriero, D.; Hughes, D.; Morovat, A.; Roy, D.; Winter, L.; Friend, P. J. Normothermic perfusion: a new paradigm for organ preservation. *Ann Surg* **2009**, *250* (1), 1-6. DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181a63c10 From NLM.
(91) Nasralla, D.; Coussios, C. C.; Mergental, H.; Akhtar, M. Z.; Butler, A. J.; Ceresa, C. D. L.; Chiocchia, V.; Dutton, S. J.; García-Valdecasas, J. C.; Heaton, N.; et al. A randomized trial of normothermic preservation in liver transplantation. *Nature* **2018**, *557* (7703), 50-56. DOI: 10.1038/s41586-018-0047-9 From NLM.
(92) Watson, C. J. E.; Jochmans, I. From "Gut Feeling" to Objectivity: Machine Preservation of the Liver as a Tool to Assess Organ Viability. *Curr Transplant Rep* **2018**, *5* (1), 72-81. DOI: 10.1007/s40472-018-0178-9 From NLM.
(93) Watson, C. J. E.; Kosmoliaptsis, V.; Pley, C.; Randle, L.; Fear, C.; Crick, K.; Gimson, A. E.; Allison, M.; Upponi, S.; Brais, R.; et al. Observations on the ex situ perfusion of livers for transplantation. *Am J Transplant* **2018**, *18* (8), 2005-2020. DOI: 10.1111/ajt.14687 From NLM.

(94) Hosgood, S. A.; Barlow, A. D.; Hunter, J. P.; Nicholson, M. L. Ex vivo normothermic perfusion for quality assessment of marginal donor kidney transplants. *Br J Surg* **2015**, *102* (11), 1433-1440. DOI: 10.1002/bjs.9894 From NLM.
(95) Hosgood, S. A.; Thompson, E.; Moore, T.; Wilson, C. H.; Nicholson, M. L. Normothermic machine perfusion for the assessment and transplantation of declined human kidneys from donation after circulatory death donors. *Br J Surg* **2018**, *105* (4), 388-394. DOI: 10.1002/bjs.10733 From NLM.
(96) Kaths, J. M.; Hamar, M.; Echeverri, J.; Linares, I.; Urbanellis, P.; Cen, J. Y.; Ganesh, S.; Dingwell, L. S.; Yip, P.; John, R.; et al. Normothermic ex vivo kidney perfusion for graft quality assessment prior to transplantation. *Am J Transplant* **2018**, *18* (3), 580-589. DOI: 10.1111/ajt.14491 From NLM.
(97) Israni, A. K.; Zaun, D. A.; Gauntt, K.; Schaffhausen, C. R.; McKinney, W. T.; Miller, J. M.; Snyder, J. J. OPTN/SRTR 2021 Annual Data Report: Deceased Organ Donation. *Am J Transplant* **2023**, *23* (2 Suppl 1), S443-s474. DOI: 10.1016/j.ajt.2023.02.010 From NLM.
(98) Cypel, M.; Yeung, J. C.; Liu, M.; Anraku, M.; Chen, F.; Karolak, W.; Sato, M.; Laratta, J.; Azad, S.; Madonik, M.; et al. Normothermic ex vivo lung perfusion in clinical lung transplantation. *N Engl J Med* **2011**, *364* (15), 1431-1440. DOI: 10.1056/NEJMoa1014597 From NLM.
(99) Cypel, M.; Yeung, J. C.; Machuca, T.; Chen, M.; Singer, L. G.; Yasufuku, K.; de Perrot, M.; Pierre, A.; Waddell, T. K.; Keshavjee, S. Experience with the first 50 ex vivo lung perfusions in clinical transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* **2012**, *144* (5), 1200-1206. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2012.08.009 From NLM.
(100) Fildes, J. E.; Archer, L. D.; Blaikley, J.; Ball, A. L.; Stone, J. P.; Sjöberg, T.; Steen, S.; Yonan, N. Clinical Outcome of Patients Transplanted with Marginal Donor Lungs via Ex Vivo Lung Perfusion Compared to Standard Lung Transplantation. *Transplantation* **2015**, *99* (5), 1078-1083. DOI: 10.1097/tp.0000000000000462 From NLM.
(101) Le Meur, Y.; Badet, L.; Essig, M.; Thierry, A.; Büchler, M.; Drouin, S.; Deruelle, C.; Morelon, E.; Pesteil, F.; Delpech, P. O.; et al. First-in-human use of a marine oxygen carrier (M101) for organ preservation: A safety and proof-of-principle study. *Am J Transplant* **2020**, *20* (6), 1729-1738. DOI: 10.1111/ajt.15798 From NLM.
(102) Le Meur, Y.; Delpy, E.; Renard, F.; Hauet, T.; Badet, L.; Rerolle, J. P.; Thierry, A.; Büchler, M.; Zal, F.; Barrou, B. HEMO(2) life® improves renal function independent of cold ischemia time in kidney recipients: A comparison with a large multicenter prospective cohort study. *Artif Organs* **2022**, *46* (4), 597-605. DOI: 10.1111/aor.14141 From NLM.
(103) Le Meur, Y.; Nowak, E.; Barrou, B.; Thierry, A.; Badet, L.; Buchler, M.; Rerolle, J. P.; Golbin, L.; Duveau, A.; Dantal, J.; et al. Evaluation of the efficacy of HEMO(2)life®, a marine OXYgen carrier for Organ Preservation (OxyOp2) in renal transplantation: study protocol for a multicenter randomized trial. *Trials* **2023**, *24* (1), 302. DOI: 10.1186/s13063-023-07302-3 From NLM.
(104) Alix, P.; Val-Laillet, D.; Turlin, B.; Ben Mosbah, I.; Burel, A.; Bobillier, E.; Bendavid, C.; Delpy, E.; Zal, F.; Corlu, A.; et al. Adding the oxygen carrier M101 to a cold-storage solution could be an alternative to HOPE for liver graft preservation. *JHEP Rep* **2020**, *2* (4), 100119. DOI: 10.1016/j.jhepr.2020.100119 From NLM.
(105) Asong-Fontem, N.; Panisello-Rosello, A.; Lopez, A.; Imai, K.; Zal, F.; Delpy, E.; Rosello-Catafau, J.; Adam, R. A Novel Oxygen Carrier (M101) Attenuates Ischemia-Reperfusion Injuries during Static Cold Storage in Steatotic Livers. *Int J Mol Sci* **2021**, *22* (16). DOI: 10.3390/ijms22168542 From NLM.
(106) Glorion, M.; Polard, V.; Favereau, F.; Hauet, T.; Zal, F.; Fadel, E.; Sage, E. Prevention of ischemia-reperfusion lung injury during static cold preservation by supplementation of standard preservation solution with HEMO(2)life(®) in pig lung transplantation model. *Artif*

Cells Nanomed Biotechnol **2018**, *46* (8), 1773-1780. DOI: 10.1080/21691401.2017.1392315 From NLM.
(107) Ali, A.; Watanabe, Y.; Galasso, M.; Watanabe, T.; Chen, M.; Fan, E.; Brochard, L.; Ramadan, K.; Ribeiro, R. V. P.; Stansfield, W.; et al. An extracellular oxygen carrier during prolonged pulmonary preservation improves post-transplant lung function. *J Heart Lung Transplant* **2020**, *39* (6), 595-603. DOI: 10.1016/j.healun.2020.03.027 From NLM.
(108) Lemaire, F.; Sigrist, S.; Delpy, E.; Cherfan, J.; Peronet, C.; Zal, F.; Bouzakri, K.; Pinget, M.; Maillard, E. Beneficial effects of the novel marine oxygen carrier M101 during cold preservation of rat and human pancreas. *J Cell Mol Med* **2019**, *23* (12), 8025-8034. DOI: 10.1111/jcmm.14666 From NLM.
(109) Kisu, I.; Banno, K.; Kato, Y. Which perfusate is optimal in uterus transplantation? Future challenges for favorable outcomes. *J Obstet Gynaecol Res* **2021**, *47* (4), 1594-1595. DOI: 10.1111/jog.14704 From NLM.
(110) Testa, G.; Anthony, T.; McKenna, G. J.; Koon, E. C.; Wallis, K.; Klintmalm, G. B.; Reese, J. C.; Johannesson, L. Deceased donor uterus retrieval: A novel technique and workflow. *Am J Transplant* **2018**, *18* (3), 679-683. DOI: 10.1111/ajt.14476 From NLM.
(111) Jones, B. P.; Vali, S.; Saso, S.; Devaney, A.; Bracewell-Milnes, T.; Nicopoullos, J.; Thum, M. Y.; Kaur, B.; Roufosse, C.; Stewart, V.; et al. Living donor uterus transplant in the UK: A case report. *Bjog* **2023**. DOI: 10.1111/1471-0528.17639 From NLM.
(112) Szymanska, K. J.; Göker, M.; Bol, M.; Van Dorpe, J.; Weyers, S.; Leybaert, L. Targeting connexins with Gap27 during cold storage of the human donor uterus protects against cell death. *PLoS One* **2020**, *15* (12), e0243663. DOI: 10.1371/journal.pone.0243663 From NLM.
(113) Wranning, C. A.; Mölne, J.; El-Akouri, R. R.; Kurlberg, G.; Brännström, M. Short-term ischaemic storage of human uterine myometrium--basic studies towards uterine transplantation. *Hum Reprod* **2005**, *20* (10), 2736-2744. DOI: 10.1093/humrep/dei125 From NLM.
(114) Bulletti, C.; Jasonni, V. M.; Lubicz, S.; Flamigni, C.; Gurpide, E. Extracorporeal perfusion of the human uterus. *Am J Obstet Gynecol* **1986**, *154* (3), 683-688. DOI: 10.1016/0002-9378(86)90630-7 From NLM.
(115) Bulletti, C.; Jasonni, V. M.; Martinelli, G.; Govoni, E.; Tabanelli, S.; Ciotti, P. M.; Flamigni, C. A 48-hour preservation of an isolated human uterus: endometrial responses to sex steroids. *Fertil Steril* **1987**, *47* (1), 122-129. DOI: 10.1016/s0015-0282(16)49947-4 From NLM.
(116) Kisu, I.; Kato, Y.; Obara, H.; Matsubara, K.; Matoba, Y.; Banno, K.; Aoki, D. Emerging problems in uterus transplantation. *Bjog* **2018**, *125* (11), 1352-1356. DOI: 10.1111/1471-0528.15230 From NLM.
(117) Le Gal, C.; Carbonnel, M.; Balaya, V.; Richard, C.; Gelin, V.; Galio, L.; Sandra, O.; Hersant, B.; Bosc, R.; Charton, J.; et al. Analysis of Predictive Factors for Successful Vascular Anastomoses in a Sheep Uterine Transplantation Model. *J Clin Med* **2022**, *11* (18). DOI: 10.3390/jcm11185262 From NLM.
(118) Wranning, C. A.; Marcickiewicz, J.; Enskog, A.; Dahm-Kahler, P.; Hanafy, A.; Brannstrom, M. Fertility after autologous ovine uterine-tubal-ovarian transplantation by vascular anastomosis to the external iliac vessels. *Hum Reprod* **2010**, *25* (8), 1973-1979. DOI: 10.1093/humrep/deq130.
(119) Enskog, A.; Johannesson, L.; Chai, D. C.; Dahm-Kahler, P.; Marcickiewicz, J.; Nyachieo, A.; Mwenda, J. M.; Brannstrom, M. Uterus transplantation in the baboon: methodology and long-term function after auto-transplantation. *Hum Reprod* **2010**, *25* (8), 1980-1987. DOI: 10.1093/humrep/deq109 From NLM.

(120) Mihara, M.; Kisu, I.; Hara, H.; Iida, T.; Araki, J.; Shim, T.; Narushima, M.; Yamamoto, T.; Moriguchi, H.; Kato, Y.; et al. Uterine autotransplantation in cynomolgus macaques: the first case of pregnancy and delivery. *Hum Reprod* **2012**, *27* (8), 2332-2340. DOI: 10.1093/humrep/des169 From NLM.
(121) Amato, R.; Gardin, J. F.; Tooze, J. A.; Cline, J. M. Organ Weights in Relation to Age and Sex in Cynomolgus Monkeys (Macaca fascicularis). *Toxicol Pathol* **2022**, *50* (5), 574-590. DOI: 10.1177/01926233221088283 From NLM.
(122) Racho El-Akouri, R.; Kurlberg, G.; Brannstrom, M. Successful uterine transplantation in the mouse: pregnancy and post-natal development of offspring. *Hum Reprod* **2003**, *18* (10), 2018-2023. DOI: 10.1093/humrep/deg396.
(123) Racho El-Akouri, R.; Kurlberg, G.; Dindelegan, G.; Molne, J.; Wallin, A.; Brannstrom, M. Heterotopic uterine transplantation by vascular anastomosis in the mouse. *J Endocrinol* **2002**, *174* (2), 157-166. DOI: 10.1677/joe.0.1740157 From NLM.
(124) Saso, S.; Petts, G.; David, A. L.; Thum, M. Y.; Chatterjee, J.; Vicente, J. S.; Marco-Jimenez, F.; Corless, D.; Boyd, M.; Noakes, D.; et al. Achieving an early pregnancy following allogeneic uterine transplantation in a rabbit model. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* **2015**, *185*, 164-169. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2014.12.017.
(125) Díaz-García, C.; Johannesson, L.; Shao, R.; Bilig, H.; Brännström, M. Pregnancy after allogeneic uterus transplantation in the rat: perinatal outcome and growth trajectory. *Fertil Steril* **2014**, *102* (6), 1545-1552.e1541. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2014.09.010 From NLM.
(126) Sieunarine, K.; Doumplis, D.; Kuzmin, E.; Corless, D. J.; Hakim, N. S.; Del Priore, G.; Smith, J. R. Uterine allotranspiantation in the rabbit model using a macrovascular patch technique. *Int Surg* **2008**, *93* (5), 288-294. From NLM.
(127) Sieunarine, K.; Hakim, N. S.; Corless, D. J.; Noakes, D. E.; Ungar, L.; Del Priore, G.; Smith, J. R. Is it feasible to use a large vessel patch with a uterine allograft en bloc for uterine transplantation? *Int Surg* **2005**, *90* (5), 257-261. From NLM.
(128) Wranning, C. A.; El-Akouri, R. R.; Lundmark, C.; Dahm-Kahler, P.; Molne, J.; Enskog, A.; Brannstrom, M. Auto-transplantation of the uterus in the domestic pig (Sus scrofa): Surgical technique and early reperfusion events. *J Obstet Gynaecol Res* **2006**, *32* (4), 358-367. DOI: 10.1111/j.1447-0756.2006.00426.x From NLM.
(129) Dahm-Kahler, P.; Wranning, C.; Lundmark, C.; Enskog, A.; Molne, J.; Marcickiewicz, J.; El-Akouri, R. R.; McCracken, J.; Brannstrom, M. Transplantation of the uterus in sheep: methodology and early reperfusion events. *J Obstet Gynaecol Res* **2008**, *34* (5), 784-793. DOI: 10.1111/j.1447-0756.2008.00854.x From NLM.
(130) Gauthier, T.; Bertin, F.; Fourcade, L.; Maubon, A.; Saint Marcoux, F.; Piver, P.; Marquet, P.; Pommepuy, I.; Plainard, X.; Couquet, C.; et al. Uterine allotransplantation in ewes using an aortocava patch. *Hum Reprod* **2011**, *26* (11), 3028-3036. DOI: 10.1093/humrep/der288 From NLM.
(131) 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.; et al. Modified uterine allotransplantation and immunosuppression procedure in the sheep model. *PLoS One* **2013**, *8* (11), e81300. DOI: 10.1371/journal.pone.0081300 From NLM.
(132) Solomonov, E.; Marcus Braun, N.; Siman-Tov, Y.; Ben-Shachar, I. Team preparation for human uterus transplantation: Autologous transplantation in sheep model. *Clin Transplant* **2017**, *31* (12). DOI: 10.1111/ctr.13137 From NLM.
(133) Johannesson, L.; Enskog, A.; Dahm-Kahler, P.; Hanafy, A.; Chai, D. C.; Mwenda, J. M.; Diaz-Garcia, C.; Olausson, M.; Brannstrom, M. Uterus transplantation in a non-human primate: long-term follow-up after autologous transplantation. *Hum Reprod* **2012**, *27* (6), 1640-1648. DOI: 10.1093/humrep/des093.

(134) Kisu, I.; Banno, K.; Mihara, M.; Hara, H.; Umene, K.; Adachi, M.; Nogami, Y.; Aoki, D. A surgical technique using the ovarian vein in non-human primate models of potential living-donor surgery of uterus transplantation. *Acta Obstet Gynecol Scand* **2015**, *94* (9), 942-948. DOI: 10.1111/aogs.12701 From NLM.
(135) Wranning, C. A.; Akhi, S. N.; Diaz-Garcia, C.; Brannstrom, M. Pregnancy after syngeneic uterus transplantation and spontaneous mating in the rat. *Hum Reprod* **2011**, *26* (3), 553-558. DOI: 10.1093/humrep/deq358.
(136) Zhang, X.; Liu, J.; Wu, Q.; Liu, Z.; Yan, Z. Uterus Allo-Transplantation in a Swine Model: Long-Term Graft Survival and Reproductive Function. *Med Sci Monit* **2018**, *24*, 8422-8429. DOI: 10.12659/MSM.913051.
(137) Ramirez, E. R.; Ramirez Nessetti, D. K.; Nessetti, M. B.; Khatamee, M.; Wolfson, M. R.; Shaffer, T. H.; Ramirez, V. Z.; Ramirez, H. A. Pregnancy and outcome of uterine allotransplantation and assisted reproduction in sheep. *J Minim Invasive Gynecol* **2011**, *18* (2), 238-245. DOI: 10.1016/j.jmig.2010.11.006 From NLM.
(138) Kisu, I.; Kato, Y.; Masugi, Y.; Ishigaki, H.; Yamada, Y.; Matsubara, K.; Obara, H.; Emoto, K.; Matoba, Y.; Adachi, M.; et al. First Successful Delivery after Uterus Transplantation in MHC-Defined Cynomolgus Macaques. *J Clin Med* **2020**, *9* (11). DOI: 10.3390/jcm9113694 From NLM.
(139) Kisu, I.; Banno, K.; Obara, H.; Kato, Y.; Yamada, Y.; Matsubara, K.; Matoba, Y.; Adachi, M.; Emoto, K.; Masugi, Y.; et al. Experimental techniques for the development of a uterus transplantation model in cynomolgus macaques. *J Obstet Gynaecol Res* **2020**, *46* (11), 2251-2260. DOI: 10.1111/jog.14477 From NLM.
(140) Avison, D. L.; DeFaria, W.; Tryphonopoulos, P.; Tekin, A.; Attia, G. R.; Takahashi, H.; Jin, Y.; Palaios, E.; Pararas, N.; Carreno, M. R.; et al. Heterotopic uterus transplantation in a swine model. *Transplantation* **2009**, *88* (4), 465-469. DOI: 10.1097/TP.0b013e3181b07666 From NLM.
(141) Gonzalez-Pinto, I. M.; Tryphonopoulos, P.; Avison, D. L.; Nishida, S.; Tekin, A.; Santiago, S.; Tzakis, A. G. Uterus transplantation model in sheep with heterotopic whole graft and aorta and cava anastomoses. *Transplant Proc* **2013**, *45* (5), 1802-1804. DOI: 10.1016/j.transproceed.2012.08.024 From NLM.
(142) Oliveira, E.; Tavares, K.; Gomes, M. T. V.; Salzedas-Netto, A. A.; Sartori, M. G. F.; Castro, R. A.; Fernandes, C. E.; Girão, M. Description and evaluation of experimental models for uterine transplantation in pigs. *Einstein (Sao Paulo)* **2017**, *15* (4), 481-485. DOI: 10.1590/s1679-45082017ao4066 From NLM.
(143) Tryphonopoulos, P.; Tzakis, A. G.; Tekin, A.; Johannesson, L.; Rivas, K.; Morales, P. R.; Wagner, J.; Mölne, J.; Enskog, A.; Diaz-Garcia, C.; et al. Allogeneic uterus transplantation in baboons: surgical technique and challenges to long-term graft survival. *Transplantation* **2014**, *98* (5), e51-56. DOI: 10.1097/tp.0000000000000322 From NLM.
(144) Adachi, M.; Kisu, I.; Nagai, T.; Emoto, K.; Banno, K.; Umene, K.; Nogami, Y.; Tsuchiya, H.; Itagaki, I.; Kawamoto, I.; et al. Evaluation of allowable time and histopathological changes in warm ischemia of the uterus in cynomolgus monkey as a model for uterus transplantation. *Acta Obstet Gynecol Scand* **2016**, *95* (9), 991-998. DOI: 10.1111/aogs.12943 From NLM.
(145) Kisu, I.; Umene, K.; Adachi, M.; Emoto, K.; Nogami, Y.; Banno, K.; Itagaki, I.; Kawamoto, I.; Nakagawa, T.; Narita, H.; et al. Allowable warm ischemic time and morphological and biochemical changes in uterine ischemia/reperfusion injury in cynomolgus macaque: a basic study for uterus transplantation. *Hum Reprod* **2017**, *32* (10), 2026-2035. DOI: 10.1093/humrep/dex250 From NLM.

(146) Díaz-García, C.; Akhi, S. N.; Martínez-Varea, A.; Brännström, M. The effect of warm ischemia at uterus transplantation in a rat model. *Acta Obstet Gynecol Scand* **2013**, *92* (2), 152-159. DOI: 10.1111/aogs.12027 From NLM.
(147) Racho El-Akouri, R.; Wranning, C. A.; Mölne, J.; Kurlberg, G.; Brännström, M. Pregnancy in transplanted mouse uterus after long-term cold ischaemic preservation. *Hum Reprod* **2003**, *18* (10), 2024-2030. DOI: 10.1093/humrep/deg395 From NLM.
(148) Tholance, Y.; Tricard, J.; Chianea, T.; Marquet, P.; Ponsonnard, S.; Sturtz, F.; Piccardo, A.; Gauthier, T. Metabolic alterations of uterine grafts after extended cold ischemic storage: experimental study in ewes. *Mol Hum Reprod* **2019**, *25* (10), 647-659. DOI: 10.1093/molehr/gaz041 From NLM.
(149) Tricard, J.; Ponsonnard, S.; Tholance, Y.; Mesturoux, L.; Lachatre, D.; Couquet, C.; Terro, F.; Yardin, C.; Marquet, P.; Piccardo, A.; et al. Uterus tolerance to extended cold ischemic storage after auto-transplantation in ewes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* **2017**, *214*, 162-167. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2017.05.013 From NLM.
(150) Tardieu, A.; Chazelas, P.; Faye, P. A.; Favreau, F.; Nadal-Desbarats, L.; Sallée, C.; Margueritte, F.; Couquet, C. Y.; Marquet, P.; Guellec, C. B.; et al. Changes in the metabolic composition of storage solution with prolonged cold ischemia of the uterus. *J Assist Reprod Genet* **2019**, *36* (6), 1169-1178. DOI: 10.1007/s10815-019-01477-y From NLM.
(151) Wranning, C. A.; Dahm-Kahler, P.; Molne, J.; Nilsson, U. A.; Enskog, A.; Brannstrom, M. Transplantation of the uterus in the sheep: oxidative stress and reperfusion injury after short-time cold storage. *Fertil Steril* **2008**, *90* (3), 817-826. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2007.07.1340.
(152) Johannesson, L.; Enskog, A.; Mölne, J.; Diaz-Garcia, C.; Hanafy, A.; Dahm-Kähler, P.; Tekin, A.; Tryphonopoulos, P.; Morales, P.; Rivas, K.; et al. Preclinical report on allogeneic uterus transplantation in non-human primates. *Hum Reprod* **2013**, *28* (1), 189-198. DOI: 10.1093/humrep/des381 From NLM.
(153) Dion, L.; Le Lous, M.; Nyangoh Timoh, K.; Levêque, J.; Arnaud, A.; Henri-Malbert, C.; Foucher, F.; Boudjema, K.; Bendavid, C.; Vigneau, C.; et al. Single bilateral ovarian venous return in uterine transplant: Validation in an orthotopic auto-transplant model in the Yucatan minipig. *J Gynecol Obstet Hum Reprod* **2021**, *50* (7), 102059. DOI: 10.1016/j.jogoh.2021.102059 From NLM.
(154) Liu, Y.; Ding, Y.; Zhang, X.; Zhang, Y.; Hua, K. Morphologic assessment of hypertonic citrate adenine, histidine-tryptophan-ketoglutarate, and university of Wisconsin solutions for hypothermic uterus preservation in rats. *J Obstet Gynaecol Res* **2021**, *47* (3), 1097-1109. DOI: 10.1111/jog.14645 From NLM.
(155) Zitkute, V.; Kvietkauskas, M.; Maskoliunaite, V.; Leber, B.; Ramasauskaite, D.; Strupas, K.; Stiegler, P.; Schemmer, P. Custodiol-N Is Superior to Custodiol(®) Solution in Experimental Rat Uterus Preservation. *Int J Mol Sci* **2020**, *21* (21). DOI: 10.3390/ijms21218015 From NLM.
(156) Ugurlu, T.; Ozogul, C.; Saribas, G. S.; Gurgen, S. G.; Akyol, S. N.; Kartal, B. The effect of antioxidants on angiogenesis in uterine transplantation. *J Obstet Gynaecol* **2018**, *38* (3), 382-387. DOI: 10.1080/01443615.2017.1316250 From NLM.
(157) Padma, A. M.; Truong, M.; Jar-Allah, T.; Song, M. J.; Oltean, M.; Brannstrom, M.; Hellstrom, M. 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* **2019**, *98* (9), 1127-1138. DOI: 10.1111/aogs.13617 From NLM.
(158) Sahin, S.; Ozakpinar, O. B.; Ak, K.; Eroglu, M.; Acikel, M.; Tetik, S.; Uras, F.; Cetinel, S. The protective effects of tacrolimus on rat uteri exposed to ischemia-reperfusion injury: a

biochemical and histopathologic evaluation. *Fertil Steril* **2014**, *101* (4), 1176-1182. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2013.12.044 From NLM.
(159) Sahin Ersoy, G.; Kurek Eken, M.; Cevik, O.; Cilingir, O. T.; Tal, R. Mycophenolate mofetil attenuates uterine ischaemia/reperfusion injury in a rat model. *Reprod Biomed Online* **2017**, *34* (2), 115-123. DOI: 10.1016/j.rbmo.2016.11.007 From NLM.
(160) Aslan, M.; Erkanli Senturk, G.; Akkaya, H.; Sahin, S.; Yılmaz, B. The effect of oxytocin and Kisspeptin-10 in ovary and uterus of ischemia-reperfusion injured rats. *Taiwan J Obstet Gynecol* **2017**, *56* (4), 456-462. DOI: 10.1016/j.tjog.2016.12.018 From NLM.
(161) Atalay, Y. O.; Aktas, S.; Sahin, S.; Kucukodaci, Z.; Ozakpinar, O. B. Remifentanil protects uterus against ischemia-reperfusion injury in rats. *Acta Cir Bras* **2015**, *30* (11), 756-761. DOI: 10.1590/s0102-865020150110000006 From NLM.
(162) Kwiatkowska, J.; Wąsowska, B.; Gilun, P. Expression of hypoxia inducible factor 1α and antioxidant enzymes: Superoxide dismutases-1 and -2 in ischemic porcine endometrium. *Reprod Biol* **2017**, *17* (3), 289-293. DOI: 10.1016/j.repbio.2017.05.013 From NLM.
(163) Okazaki, M.; Matsuyama, T.; Kohno, T.; Shindo, H.; Koji, T.; Morimoto, Y.; Ishimaru, T. Induction of epithelial cell apoptosis in the uterus by a mouse uterine ischemia-reperfusion model: possible involvement of tumor necrosis factor-alpha. *Biol Reprod* **2005**, *72* (5), 1282-1288. DOI: 10.1095/biolreprod.104.035840 From NLM.
(164) Tardieu, A.; Dion, L.; Lavoue, V.; Chazelas, P.; Marquet, P.; Piver, P.; Sallee, C.; Aubard, Y.; Barin-Le Guellec, C.; Favreau, F.; et al. The Key Role of Warm and Cold Ischemia in Uterus Transplantation: A Review. *J Clin Med* **2019**, *8* (6). DOI: 10.3390/jcm8060760 From NLM.
(165) Tardieu, A.; Dion, L.; Lavoué, V.; Chazelas, P.; Marquet, P.; Piver, P.; Sallée, C.; Aubard, Y.; Barin-Le Guellec, C.; Favreau, F.; et al. The Key Role of Warm and Cold Ischemia in Uterus Transplantation: A Review. *J Clin Med* **2019**, *8*. DOI: 10.3390/jcm8060760 From National Library of Medecine Pubmed.
(166) alimentaire, M. d. l. a. e. d. l. s. *Animaux utilisés à des fins scientifiques*. 2023. https://agriculture.gouv.fr/animaux-utilises-des-fins-scientifiques (accessed.
(167) Dion, L.; Sousa, C.; Boudjema, K.; Val-Laillet, D.; Jaillard, S.; Rioux-Leclercq, N.; Flecher, E.; Lavoue, V. Hypothermic Machine Perfusion Preservation: a Proof of Concept for Uterus Transplantation. *Fertil Steril* **2023**. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2023.08.020 From NLM.
(168) Gauthier, T.; Piver, P.; Pichon, N.; Bibes, R.; Guillaudeau, A.; Piccardo, A.; Pesteil, F.; Tricard, J.; Gardet, E.; Laskar, M.; et al. Uterus retrieval process from brain dead donors. *Fertil Steril* **2014**, *102* (2), 476-482. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2014.04.016.
(169) Francés-Herrero, E.; Lopez, R.; Hellström, M.; de Miguel-Gómez, L.; Herraiz, S.; Brännström, M.; Pellicer, A.; Cervelló, I. Bioengineering trends in female reproduction: a systematic review. *Hum Reprod Update* **2022**, *28* (6), 798-837. DOI: 10.1093/humupd/dmac025 From NLM.
(170) Crapo, P. M.; Gilbert, T. W.; Badylak, S. F. An overview of tissue and whole organ decellularization processes. *Biomaterials* **2011**, *32* (12), 3233-3243. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2011.01.057 From NLM.
(171) Hellström, M.; Moreno-Moya, J. M.; Bandstein, S.; Bom, E.; Akouri, R. R.; Miyazaki, K.; Maruyama, T.; Brännström, M. Bioengineered uterine tissue supports pregnancy in a rat model. *Fertil Steril* **2016**, *106* (2), 487-496.e481. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.03.048 From NLM.
(172) Magalhaes, R. S.; Williams, J. K.; Yoo, K. W.; Yoo, J. J.; Atala, A. A tissue-engineered uterus supports live births in rabbits. *Nat Biotechnol* **2020**, *38* (11), 1280-1287. DOI: 10.1038/s41587-020-0547-7 From NLM.
(173) Sousa, C.; Carton, I.; Jaillard, S.; Cospain, A.; Lavillaureix, A.; Timoh, K. N.; Juricic, M.; Lavoué, V.; Dion, L. Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome patients' interest,

expectations and demands concerning uterus transplantation. *J Gynecol Obstet Hum Reprod* **2023**, 102674. DOI: 10.1016/j.jogoh.2023.102674 From NLM.

Annexes

Annexe 1 : La transplantation utérine : essor de la technique chirurgicale, nouvelles indications. État de l'art avec revue de la littérature.

Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie 49 (2021) 193–203

Disponible en ligne sur ScienceDirect www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France EM|consulte www.em-consulte.com

Mise au point

La transplantation utérine : essor de la technique chirurgicale, nouvelles indications. État de l'art avec revue de la littérature

Uterus transplantation, current prospect and future indications. State of art with review of literature

L. Dion [a,*], L. Jacquot Thierry [a], A. Tardieu [b,c], M. Carbonnel [d], J.-M. Ayoubi [d], T. Gauthier [b,c], V. Lavoué [a]

[a] *Service de gynécologie, CHU de Rennes, hôpital Sud, 16, boulevard de Bulgarie, 35000 Rennes, France*
[b] *Département de gynécologie obstétrique, CHU Limoges, avenue Dominique Larrey, 87000 Limoges, France*
[c] *Inserm, UMR-1248, CHU Limoges, 87000 Limoges, France*
[d] *Service de gynécologie obstétrique et médecine de la reproduction, hôpital Foch, université de Versailles Saint-Quentin en Yvelines, 92150 Suresnes, France*

INFO ARTICLE

Historique de l'article :
Reçu le 7 avril 2020
Disponible sur Internet le 9 septembre 2020

Mots clés :
Transplantation utérine
Donneuses décédées
Donneuses vivantes
Infertilité utérine absolue

RÉSUMÉ

Objectif. – L'objet de cette revue de la littérature est de faire le point sur les évolutions de la transplantation utérine (TU) dans le monde et de développer les nouveaux questionnements posés par cette technique en 2020.
Méthodes. – Selon le modèle PRISMA, via PubMed nous avons recherché les publications contenant les mots-clés : uterus transplantation et UT and cryopreservation entre 2000 et 2020.
Résultats. – Au moins 76 TU ont été réalisées dans le monde ayant permis la naissance de 19 enfants en bonne santé. L'indication princeps reste l'agénésie utérine (syndrome MRKH > 85 % cas) puis l'antécédent d'hystérectomie (hémorragie de la délivrance ou cancer du col) et l'utérus non fonctionnel (syndrome d'Asherman, adénomyose diffuse). Les deux types de donneuses (vivantes et décédées) sont développés représentant respectivement 75 % et 25 % des TU ; le taux de succès en termes de retour des règles est supérieur dans le groupe donneuse vivante et est de 79 % vs 68 % dans le groupe donneuse décédée. Le choix du type de donneuse doit tenir compte des contraintes des deux procédures. Les complications chirurgicales (grade III) pour la donneuse sont estimées à 14 % représentées essentiellement par des plaies de l'uretère. Des simplifications techniques concernant le retour veineux du greffon mais aussi la réalisation d'une chirurgie robot-assistée permettraient de diminuer le temps opératoire pour la donneuse et de faciliter le geste de prélèvement.
Conclusion. – La TU est une alternative complémentaire à la gestation pour autrui (GPA) et à l'adoption permettant aux patientes d'être mère porteuse, légale et biologique de l'enfant. Les potentielles complications chez la donneuse doivent être prises en compte dans ce choix. Un élargissement des indications vers les patientes souffrant d'infertilité utérine non absolue est en cours de réflexion.
© 2020 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Keywords:
Uterus transplantation
Deceased donor
Living donor
Absolute uterus infertility

ABSTRACT

Objectives. – The aim of this review is to summarize the development of UT on worldwide and to develop the new questions posed by this technique in 2020.
Methods. – According to the PRISMA model, via Pubmed, we searched for publications containing the keywords: uterus transplantation; UT and cryopreservation from 2000 to 2020.
Results. – At least 76 UTx have been carried out around the world and 19 healthy babies were born. The main indication remains the uterine agenesis (MRKH Syndrome > 85% cases) then the history of

* Auteur correspondant.
Adresses e-mail : ludivine.dion@chu-rennes.fr, dion.ludivine@orange.fr (L. Dion).

https://doi.org/10.1016/j.gofs.2020.09.001
2468-7189/© 2020 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

hysterectomy (hemorrhage of the delivery or cervical cancer) and the non-functional uterus (Asherman's syndrome, diffuse adenomyosis). The 2 types of donors (living and deceased) are developed representing respectively 75% and 25% of the TU; the success rate in terms of return of rules is better in the living donor group and is 79% vs 68% in the deceased donor group. The choice of donor type must take into account the constraints of both procedures. Surgical complications (grade III) for the donor are estimated to be 14% mainly represented by ureter wounds. Technical simplifications concerning the venous return of the graft but also the carrying out of robot-assisted surgery would reduce the operating time for the donor and facilitate the collection process.

Conclusion. – TU is a complementary alternative to GPA and adoption allowing patients to be surrogates, legal and biological of the baby. An extension of the indications to patients with non absolute uterine infertility is in the process of democratization.

© 2020 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

1. Introduction

La transplantation utérine (TU) a prouvé sa faisabilité en 2014 avec la première naissance d'un enfant en bonne santé né après une TU avec un greffon utérin issu d'une donneuse vivante [1]. Avant ce succès le corps médical était septique sur la possibilité de réussite de cette technique devant les inconnues que représentait le comportement de l'utérus greffé au cours du développement de la grossesse. Les questions posées étaient les questions de la vascularisation utérine qui augmente de manière drastique lors d'un utérus gravide ou encore les questions immunologiques avec la placentation. Depuis 2014 et l'essai suédois de Mats Brännström [2], une activité intense de développement de programme de transplantation utérine est observée dans le monde par plusieurs équipes. Les concepts et questions évoluent rapidement concernant ce nouveau champ médical qui touche à la fois les chirurgiens gynécologues, les transplanteurs ou encore les médecins de la fertilité. La faisabilité de la TU avec un greffon utérin issu d'une donneuse en état de mort encéphalique (EME) est maintenant démontrée avec une première naissance en 2018 [3].

L'objet de cette revue de la littérature est de faire le point sur les évolutions de la TU dans le monde et de développer les nouveaux questionnements posés par cette technique en 2020.

2. Matériel et méthodes

Selon le modèle PRISMA, à l'aide de PubMed nous avons recherché les publications contenant les mots-clés : uterus transplantation (UT) ; UT and cryopreservation publiées de 2000 à 2020. Une sélection des articles contenant ces mots-clés dans le titre et/l'abstract ont été retenus. Les articles à type de lettre ou de revue de la littérature ont ensuite été exclus. L'ensemble des résumés des articles retenus ont été lus, à la lecture de ceux-ci ont été exclus ceux pour lesquels les informations apportées ne répondaient pas à l'objectif de la revue. Ont été gardés ceux qui répondaient aux questions suivantes : développement de nouveaux modèles animaux, essai clinique chez la femme, nouvelles techniques chirurgicales, nouvelles indications de TU, réflexion sur le choix de la donneuse.

Pour justifier les données épidémiologiques ou les classifications des pathologies, les référentiels nationaux ont été utilisés.

3. Résultats

Un total de 2685 articles ont été identifiés à l'aide de PubMed ; 1610 pour la période entre 2000 et 2020 ; dans 246 d'entre eux les mots-clés étaient présents dans le titre ou le résumé. Soixante-dix articles correspondaient à des review ou lettres et ont été exclus. Sur les 176 articles sélectionnés, après lecture de l'abstract 48 ont été retenus pour cette revue ; cent vingt-huit articles ont été exclus, ceux-ci ne répondaient pas aux objectifs de cette étude. Le diagramme de flux est représenté dans la Fig. 1.

Les données épidémiologiques concernant l'adoption ont été justifiées par l'Agence française de l'adoption. Concernant les classifications (Clavien Dindo et DES syndrome), un article de référence a été recherché sur PubMed pour justifier les données.

4. Quelles sont les indications de la TU

L'infertilité d'origine utérine (IU) concerne des patientes en âge de procréer dont l'utérus est soit absent soit non fonctionnel. Elle touche environ 20 000 femmes pour 100 millions en âge de procréer [4]. Dans l'IU, on distingue l'infertilité utérine absolu (IUA) qui est définie par l'absence d'utérus par opposition à l'IU relative dont la nosologie est plus floue : il existe un utérus mais dont la fonctionnalité pour l'obtention d'une grossesse est variable. Dans l'IU relative, on peut retrouver le syndrome d'Asherman, l'adénomyose massive ou encore les utérus polyfibromateux. L'IUA peut être secondaire à l'absence congénitale d'utérus (syndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser [MRKH]) ou secondaire à une hystérectomie pour pathologie bénigne (hémorragie du post-partum [HPP], adénomyose…) ou maligne (néoplasie du col utérin). Un cas particulier est le syndrome d'insensibilité complet aux androgènes (SICA) où la patiente n'a pas d'organe génitaux féminins internes (absence d'utérus et les gonades sont souvent retirées à l'âge adulte pour prévenir le risque de cancérisation secondaire) et un caryotype masculin XY, actuellement ce type de pathologie n'est pas pris en charge dans le cadre de la TU. La seule possibilité pour les femmes atteinte d'IUA d'être à la fois mère porteuse, mère biologique et mère légale de leur enfant est la transplantation utérine (TU). Les alternatives à la TU pour ses femmes sont la gestation pour autrui (GPA) ou encore l'adoption. Ces trois projets pour accéder à la parentalité sont probablement complémentaires.

Le syndrome MRKH représente la principale indication de TU, actuellement au moins 89 % des TU sont réalisées chez des patientes atteintes de ce syndrome [2,3,5–13]. Celui-ci touche 1 femme sur 4500 [14] et correspond à une agénésie complète de l'utérus et des 2/3 supérieur du vagin. Les ovaires et les caractères sexuels secondaires sont normaux, le caryotype est 46XX. Dans 50 % des cas, le syndrome MRKH est associé à des atteintes des voies urinaire et notamment à la présence d'un rein unique [14]. Cette agénésie rénale peut, durant la grossesse, favoriser une pré-éclampsie. L'équipe suédoise a observé 3 cas de pré-éclampsies sur les 4 patientes ayant un syndrome MRKH avec agénésie rénale [15]. Pour la moitié des patientes MRKH qui ont bénéficié d'une reconstruction vaginale chirurgicale, une technique utilisant

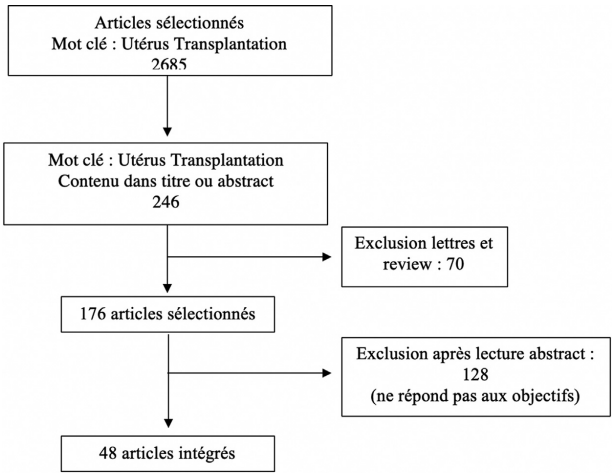


Fig. 1. Diagramme de flux.

une portion iléale ou colique a été utilisée [16]. Les équipes allemande, de République tchèque et turque ont inclus des patientes ayant eu une technique de Vecchietti [10,11] et une patiente avec iléocolpoplastie [17]. La colposigmoidoplastie avec les secrétions digestives représente un risque pour le greffon utérin et l'implantation embryonnaire. Dans l'équipe turque, la greffe chez une patiente avec reconstruction par iléoplastie a réussi mais 2 fausses couches précoces sont survenues sans conclusion possible à un impact négatif de la technique de reconstruction vaginale [17]. À ce jour, dans les 2 protocoles français et dans beaucoup d'autres dans le monde, la confection d'un néo-vagin par entéroplastie (qu'elle soit colique ou grêlique) représente une contre-indication à la TU du fait des modifications importantes du microbiote vaginal [18]. L'existence désormais de la possibilité de TU devrait influencer le choix du type de reconstruction vaginale chez ces patientes MRKH : l'absence de reconstruction vaginale par lambeau digestif est en effet une précaution à prendre pour ne pas grever les chances d'une future TU. Les techniques de Vecchietti ou de lambeaux non digestifs (Davydov…) devraient être privilégiées pour la reconstruction vaginale quand une technique chirurgicale est nécessaire, donc en cas d'échec de la méthode de Franck (dilatation progressive sans chirurgie) qui reste la méthode de choix [17].

Concernant l'antécédent d'hystérectomie pour pathologie maligne, une seule TU publiée eu lieu chez une patiente ayant bénéficié d'une hystérectomie pour une néoplasie du col utérin de 3 cm [2]. Aucun signe de récidive n'a été décrit malgré une exposition prolongée aux immunosuppresseurs du fait des deux grossesses obtenues. En revanche, il a été décrit un cas de dysplasie cervicale avec réalisation d'une conisation après TU chez une autre patiente [19]. Le principal risque en cas d'antécédent de pathologie maligne est la réactivation du cancer par l'immunosuppression nécessaire après une transplantation [20]. Cependant, dans les expériences de longue immunosuppression dans les autres transplantations d'organe solide (d'organes vitaux comme le cœur, le foie, le rein ou les poumons), le risque néoplasique n'apparaît qu'après au moins 5 ans d'immunosuppression [21]. La conservation ovarienne après une hystérectomie pour cancer est toujours discutée. En cas d'ovariectomie associée, un double don est nécessaire (utérus et gamète) pour la TU. Ceci n'a jamais été réalisé à ce jour. Les protocoles de TU n'incluent pas le double don à savoir un don d'utérus et un don de gamète ou d'embryon. Il faut donc que la patiente candidate à une TU aie ses propres gamètes donc des ovaires fonctionnels avec une réserve ovarienne satisfaisante pour une fécondation in vitro (FIV).

En cas d'antécédents d'hystérectomie pour pathologie bénigne, l'indication de l'hystérectomie peut empêcher la réalisation de la TU. Par exemple, l'hystérectomie d'hémostase pour une hémorragie du post-partum (HPP) survient 1 fois pour 1000 naissances [22]. Dans ce contexte, une polytransfusion est généralement nécessaire, pouvant être à l'origine du développement d'AC anti-HLA, risque également présenté par la grossesse elle-même. Dans le cadre d'une transplantation d'organe, l'immunisation HLA est associée à un risque élevé de rejet du greffon [16]. Cela impose une absence d'AC anti-HLA du receveur contre le donneur ce qui diminue fortement le nombre de donneuses potentielles pour ces patientes. Par ailleurs, une problématique éthique peut se rencontrer si la patiente a déjà des enfants avec une complication sévère de la grossesse par HPP. En effet, la question du risque chirurgical et médical important représenté par la TU et le risque de récidive de l'HPP à une patiente ayant déjà un ou plusieurs enfants est à discuter. D'un point de vue psychologique, il peut être difficile pour les patientes de subir à deux reprises une hystérectomie, l'utérus étant retiré « une seconde fois » après le projet de naissance obtenu dans le cadre de la TU.

En cas de présence d'un utérus non fonctionnel, c'est à dire en cas d'infertilité utérine non absolue ou infertilité relative, la TU peut représenter un prochain secteur d'application. De nombreuses pathologies peuvent rendre un utérus non fonctionnel. On peut citer l'adénomyose diffuse, les utérus post-radiques, le syndrome d'Asherman ou encore les utérus DES (uterus hypoplasique et/ou présentant une anomalie morphologique après exposition au Dystilbène©) [23]. Dans ces cas-là, la principale difficulté est de s'assurer que l'infertilité est bien entièrement due à un problème utérin et qu'il n'existe pas d'autres étiologies à cette infertilité. De plus, la présence d'un utérus non fonctionnel implique la réalisation d'une hystérectomie programmée avant la réalisation de la TU ce qui augmente le risque chirurgical. En Inde, une TU a été

réalisée chez une patiente souffrant d'un syndrome d'Asherman, celle-ci est actuellement enceinte [24]. Dans la série de TU réalisée par l'équipe de Dallas, 2 TU ont été réalisées dans un contexte d'échec de myomectomie [9], une explantation a dû être réalisée à cause d'une thrombose du greffon à J1, l'autre patiente n'a pas eu de retour des règles.

En cas d'infertilité utérine non absolue, la décision de TU ne devrait être envisagée qu'en cas d'affirmation du caractère utérin comme seule facteur d'infertilité féminin et probablement aussi en cas de plusieurs échecs d'implantation d'embryon après des cycles de FIV.

Le SICA est une pathologie touchant entre 1/20 000 et 1/99 000 femmes à la naissance [16]. Celle-ci est liée à une mutation sur le gène codant pour les récepteurs aux androgènes. Ces patientes ont un caryotype XY mais des caractères sexuels secondaires féminins avec absence d'utérus et d'ovaires. Dans la société, du fait de leur phénotype féminin, elles sont considérées comme des femmes. Dans ce cas-là, il existe deux problématiques pour la TU. Premièrement, un problème anatomique puisque ces patientes n'ont pas d'ovaire ce qui nécessiterait un don d'ovocyte. De ce fait les patientes ne seraient pas mère biologique de leur enfant. Par ailleurs, ces patientes ont un caryotype XY. Or, ceci est actuellement une contre-indication à l'accès à la PMA et donc à la TU. Ainsi, le SICA présente à ce jour 2 contre-indications à la TU : une absence d'ovaire et un caryotype 46XY.

5. Alternatives à la TU : l'adoption et la GPA

Pour les femmes souffrant d'infertilité utérine absolue (IUA), l'accès à la parentalité passe par 3 options : l'adoption, la gestation pour autrui (GPA) et la TU.

Concernant l'adoption il s'agit actuellement de la seule alternative accessible en France. Les règles internationales durcissent l'accès à l'adoption pour limiter le trafic d'enfant. En 2018 environ 7090 dossiers de demande d'adoption ont été recensés par l'Agence française de l'adoption [25]. En 2019, seulement 421 adoptions ont été effectuées avec un recul de 32 % par rapport à 2018 [26]. L'adoption ne répond donc pas en nombre à la demande des couples mais elle ne répond pas non plus à leur attente. La demande des couples est majoritairement l'adoption d'un enfant de moins de 3 mois, caucasien mais plus de 50 % des enfants adoptés en France ont plus de 3 ans et 12 % sont européens [26]. La charge administrative peut également être un frein avec un délai d'attente moyen d'environ 3 à 4 ans et au maximum de 7 ans [25].

Concernant la GPA, en France, la loi de bioéthique du 14 janvier 2011 interdit la GPA et cette interdiction a encore été renforcée par l'avis du Comité consultatif national d'éthique le 25 septembre 2018. Dans d'autres pays d'Europe, la GPA est possible avec une certaine disparité des législations en termes de formulation et de pratiques : en Irlande, Royaume-Uni, Grèce, Danemark, Roumanie et Portugal la GPA est encadrée par loi, pour d'autres pays, la GPA n'est ni interdite ni autorisée comme en Belgique, Pays-Bas, Pologne, Slovaquie. La TU représente la seule alternative permettant aux femmes d'être mère biologique, porteuse et légale de l'enfant à naître.

Pour connaître l'avis des françaises souffrant d'IUA, dans un travail mené par l'équipe de Limoges en 2015 sur 60 patientes atteintes du syndrome MRKH, 58 % d'entre elles se disaient intéressées par la TU pour avoir un enfant et ce après explication des modalités de la chirurgie et des risques opératoires [27].

6. Quelle place pour la TU en France ?

Au total, la TU est donc une alternative à la GPA et à l'adoption. À leur lecture, les lois et réglementations actuelles permettent la TU en France, au même titre que les autres organes solides (cœur, foie, rein). Il convient d'encadrer les développements de la TU de manière à permettre l'accès à TU pour toutes les patientes souffrant d'IUA sur l'ensemble du territoire français en définissant des centres de TU par zone géographique [28]. La définition d'un centre de TU devra certainement passer par la validation d'un modèle animal dans le centre débutant un programme de TU. En effet, le taux de succès des équipes est variable en fonction de l'expérience préalable ou non sur un modèle animal passant respectivement de 82 % (9/11) versus 56 % (15/27) [15]. En France, en 2015, l'équipe de Limoges a obtenu un PHRC permettant de réaliser des TU à partir de donneuses en EME. L'étude est actuellement suspendue pour des raisons administratives. La première transplantation utérine avec donneuse vivante a eu lieu le 31 mars 2019 et a été réalisée par l'équipe Foch du Pr Ayoubi. L'utérus est fonctionnel avec un retour des menstruations. Le transfert d'embryon congelé est prévu en 2020 chez la patiente.

7. Développement des programmes de transplantations utérines dans le monde

La transplantation utérine (TU) connaît un essor mondial important cette dernière décennie. En 2014, la première naissance d'un enfant en bonne santé après une grossesse chez une patiente ayant bénéficié d'une transplantation utérine par l'équipe suédoise de Mats Brännström a surpris le monde médical et le grand public [2]. Cette naissance a permis de faire la preuve de concept de la TU. La première transplantation utérine a été réalisée en Allemagne en 1931 sur Lili Elbe dans le cadre d'un changement d'identité sexuelle [29]. Elle décèdera 3 mois plus tard des suites de complications liées à l'absence de prise d'immunosuppresseurs. La première greffe utérine publiée a été réalisée en 2000 en Arabie Saoudite par l'équipe de Fageeh [5]. Cette première greffe a montré la faisabilité de la technique chirurgicale avec un retour des menstruations, mais 99 jours après la TU, l'utérus a nécrosé par probable torsion des pédicules utérins à cause d'un prolapsus utérin. En 2011, une équipe turque a publié la première grossesse obtenue après greffe utérine, malheureusement celle-ci s'est arrêtée à 7 SA [6,30]. En 2014, l'équipe suédoise menée par Pr Brännström a accompli le but ultime de la TU : permettre la naissance d'un enfant en bonne santé, après plus de 10 ans de recherche et le développement de plusieurs modèles animaux (souris [31,32], rat [33], truie [34], brebis [35] et primates [36,37]). Lors de son premier essai clinique, l'équipe suédoise a réalisé 9 TU (issue de donneuses vivantes) avec au décours 2 explantations mais 7 greffons viables avec retour des menstruations [2,19]. Chez ces 7 femmes avec un utérus transplanté fonctionnel, 8 enfants vivants en bonne santé sont nés par césarienne [1,38].

Depuis, les programmes de TU se multiplient dans le monde : en 2015, l'équipe chinoise de Wei a publié son 1er succès de TU avec un prélèvement utérin par voie cœlioscopique robot-assisté [13]. Ensuite, l'équipe américaine de Cleveland a réalisé une greffe utérine à partir d'une donneuse en état de mort encéphalique, une explantation précoce du greffon pour cause de septicémie a dû être réalisée [8]. En 2016, l'équipe brésilienne a obtenu après TU, la première naissance d'un enfant en bonne santé à partir d'une donneuse en état de mort encéphalique [3]. En 2017, une seconde TU a été réalisée dans l'équipe de Cleveland et a permis la naissance d'un enfant en bonne santé à partir d'un greffon utérin issu d'une donneuse décédée [7]. Entre 2016 et 2018, en République tchèque, une équipe a réalisé une série de 9 TU (5 à partir de donneuses vivantes et 4 à partir de donneuses en état de mort encéphalique) avec 6 succès en termes de reperfusion du greffon à long terme mais sans aboutir à une grossesse évolutive [10]. L'équipe de Dallas (USA) a réalisé une série de 16 TU dont 14 à partir de donneuses

vivantes, 10 greffons étaient viables et 2 naissances vivantes ont été répertoriées [9,39]. En Allemagne une équipe a réussi 2 TU, une première naissance a été obtenue, une grossesse est en cours [11]. Enfin, une équipe indienne a réussi 4 TU avec prélèvement par cœlioscopie, 1 première naissance a été publiée, une grossesse est en cours [12]. L'équipe du Pr Brännström a rapporté récemment sa première naissance après prélèvement utérin par cœlio-robot assistée [40]. D'autres pays ont mis en place des programmes de transplantation utérine sans publication actuelle. L'ensemble des transplantations utérines réalisées dans le monde et publiées sont répertoriées dans le Tableau 1.

À ce jour, plus de 76 TU (international congrès de TU, Cleveland 2019) ont été réalisées dans le monde, donnant naissance à au moins 19 enfants en bonne santé [9].

8. Le choix de la donneuse

Actuellement, la plupart des TU sont réalisées dans le cadre d'essais cliniques et l'origine de l'utérus à greffer est variable. Certaines équipes ont fait le choix de travailler à partir de donneuses vivantes, souvent intra-familiales, (Allemagne [11], Chine [13], Inde [24]), d'autres à partir de donneuses en état de mort encéphalique (Cleveland [8], Brésil [3]) et enfin d'autres allient les 2 types de donneuses (Dallas [9], République tchèque [10], Suède). Les deux modèles ont prouvé leur faisabilité en termes de succès de la TU et de naissance d'enfant en bonne santé [1,3,41]. Le taux de réussite de la greffe défini par le retour des règles est meilleur en cas de modèle de donneuse vivante soit 79 % (45/57) contre 68 % (13/19) pour le modèle de donneuse en état de mort encéphalique (EME). Cependant, concernant la TU issue de donneuses en EME le succès en termes de naissances vivantes est encore à valider : une première naissance a eu lieu au Brésil en 2018 et seulement une seconde aux USA en 2019 [7].

Les risques de complications de la TU sont variables en fonction du type de donneuse. En effet, la TU fait courir un certain nombre de risques pour une donneuse vivante avec des complications à type de plaies de l'uretère avec nécessité de pose de sonde double J [5] ou d'une pyélostomie avec réimplantation de l'uretère [2], des troubles transitoires de la défécation, une déhiscence de suture vaginale et des douleurs fessières [42]. Ainsi, le taux de complication de grade 3 selon la classification de Clavien Dindo [43] est de 14 % (5/36 cas de TU publiées scientifiquement) chez les donneuses vivantes [2,5,10,44]. Dans le modèle de donneuse vivante, les risques de complications urétérales s'expliquent par la dissection difficile de l'uretère nécessaire pour l'individualisation des veines utérines infra et supra-urétériques. Cette dissection profonde, minutieuse et chronophage rend le prélèvement utérin en cas de donneuse vivante complexe. L'utilisation des veines utéro-ovariennes réalisée par certaines équipes avec succès pourrait permettre de simplifier le prélèvement et d'en diminuer les complications urétérales. À l'inverse, le prélèvement utérin en cas de donneuse décédée lors d'un PMO semble plus reproductible s'affranchissant de la dissection paramétriale. L'utérus est en effet prélevé en bloc avec sa vascularisation intègre jusqu'aux vaisseaux hypogastriques. Néanmoins, l'hémostase des vaisseaux en particulier de petits calibres doit être minutieuse, des échecs de transplantations utérines ont été rapportées à la suite de greffes très hémorragiques après des prélèvements trop « rapides ». Le temps de prélèvement utérin en cas de donneuse vivante peut aller de 6 h avec une approche mini-invasive robot-assistée [13] à plus de 11H30 [2] par approche ouverte chez la donneuse. La voie mini-invasive robot-assistée permet a priori de diminuer la morbidité chez la donneuse. Par ailleurs, la donneuse vivante peut aussi avoir des séquelles psychologiques que la TU réussisse ou échoue. Il peut exister un sentiment de culpabilité dans tous les cas, surtout celui de devoir donner son utérus à sa propre fille. Cependant, l'étude pourtant sur les 9 patientes ayant subi une hystérectomie pour une TU dans la série suédoise princeps a montré que, 12 mois après la chirurgie, quelques soient les évènements (complications péri-opératoires, rejets, échec de la TU), il n'est pas mis en évidence de retentissements psychologiques chez les donneuses [45]. Avec une donneuse en EME, il n'existe plus de complications chez la donneuse et cette stratégie permet de réduire le temps de chirurgie de prélèvement du greffon entre 120–180 minutes dans le modèle de prélèvement de l'équipe de Cleveland [46], le temps d'hystérectomie seule était de 19 min (extrêmes : 10–25 min) dans le modèle de prélèvement de Limoges [47].

La logistique chirurgicale organisationnelle diffère grandement pour les deux stratégies de donneuse vivante ou en EME. Dans une transplantation, deux équipes chirurgicales sont nécessaires : une pour prélever le greffon chez la donneuse et une seconde pour transplanter celui-ci chez la receveuse. Ces chirurgies restent complexes avec par exemple pour la receveuse des temps opératoire de 4h10 [2] à 6 h [42]. Dans un modèle de donneuse en EME, ces chirurgies chez la donneuse et la receveuse sont réalisées en urgence en fonction de la survenue d'un prélèvement multi-organe (PMO). Cette situation de chirurgie d'urgence peut augmenter les risques de complications opératoires [48]. Comme toute nouvelle activité chirurgicale, celle-ci demande des capacités d'adaptation et de mémorisation qui peuvent être altérée par la fatigue et le stress. L'avantage du modèle de donneuse vivante est la possibilité de planifier la chirurgie des deux équipes tant sur le plan anesthésique que chirurgicale, en permettant d'agglomérer le même jour toutes les expertises chirurgicales (chirurgien gynécologue robotique, transplanteur, vasculaire…) afin de maximiser les performances humaines. Une certaine lourdeur organisationnelle incombe au modèle de donneuse en EME avec la nécessité d'une ligne d'astreintes supplémentaires et la difficulté à coordonner un nombre important de spécialités médico-chirurgicales impliquées pour une chirurgie non programmée.

8.1. Qualité de l'organe à transplanter en fonction du type de donneuse

L'avantage de la donneuse vivante est la possibilité de réaliser un bilan préopératoire de l'organe à greffer afin de s'assurer de la fonctionnalité de l'utérus. À partir d'une donneuse vivante il est facile de connaître les antécédents obstétricaux de la patiente, de pouvoir réaliser un frottis cervico-utérin avec typage HPV. Un bilan morphologique poussé de l'utérus est aussi réalisé avec une échographie pelvienne (taille de l'utérus et de l'endomètre, présence de fibrome), hystéroscopie (recherche d'anomalie de la cavité utérine). Un bilan vasculaire des vaisseaux pelviens afin de connaître le calibre des artères utérines et d'identifier la présence de pathologie vasculaire est effectuée par une angio-IRM et ou un angio-TDM ou artériographie [11], celle-ci n'est possible que chez la donneuse vivante. Enfin, la compatibilité de la donneuse envers la receveuse peut être plus grande dans le modèle de donneuse vivante puisque dans la majorité des cas les donneuses sont des apparentées de la receveuse (le plus souvent la mère de la receveuse) [2]. De plus, en cas de donneuse vivante, un contrôle de la compatibilité HLA entre la donneuse et la receveuse est anticipé en amont par une technique de crossmatch. Tout ceci maximise les chances de succès d'une TU. Dans le cadre d'un prélèvement multi-organe (PMO), l'utérus n'étant pas un organe vital, celui-ci ne peut être prélevé qu'en fin de procédure de PMO, après le cœur, le foie et le rein, augmentant les temps d'ischémie froide. Les études animales et humaines de résistance à l'ischémie chaude et froid montrent que l'utérus ne présente des altérations histologiques et fonctionnelles qu'après au moins 6 heures d'ischémie froide, voire 24 heures en fonction des modèles chirurgicaux [49]. Dans les

Tableau 1
Récapitulatif des greffes utérines en fonction du type de donneuse, des modalités de chirurgie et des issues des greffons.

	Pays	Pathologie receveuse	Donneuse mort encéphalique (ME)/vivante	Voie d'abord	Complications donneuse	Complications receveuse	Temps opératoire moyen Donneuse receveuse	Ischémie froide	Ischémie chaude	Solution de conservation utilisée	Greffon viable (règles)	Cause si explantation	Grossesse naissance (nombre)
2000	Arabie Saoudite [16] 1 TU	Hystérectomie HPP	Vivante	Laparotomie	Plaie urétérale (sonde double J)	Non	NC NC	NC	NC	Euro-Collins	Oui	Nécrose Explantation 99e j	Non Non
2011	Turquie [17,18] 1 TU	MRKH	ME	Laparotomie	NA	Non	NC NC	NC	NC	UW	Oui	NC	Oui Non, FCP X5 aspiration
2012	Suède [1,2,14,26]	MRKH (8)	Vivantes	Laparotomie	Fistule urétéro-vaginale (pyélostomie, réimplantation urètère)	Hémopéritoine (transfusion)	11h37 min (10h17–13h08) 4h46 min (4h10–5h56)	1h18 (0h54–2 h)	1h23 (1h13–1h38)	HTK Custodiol	Oui (7)	2 explantations : 1 thrombose artère utérine 1 abcès pelvien	Oui (8)
2013	Série de 9 TU	Hystérectomie Cancer col (1)											Oui (8)
2015	Chine [11] 1 TU	MRKH	Vivante	Robot (donneuse) Laparotomie (receveuse)	Non	Non	6 h 8h50 min	3h33	1h29	HTK	Oui	NA	NC
2015	États-Unis Dallas [10] Série de 5 TU	MRKH (5)	Vivantes	Laparotomie	Déhiscence suture Trouble continence fécale	0	8h12 min (8h–9 h) 5h18 min (4h30–6 h)	3h30 (3h–4h30)	1h02 (0h40–1h14)	HTK	Oui (2)	3 explantations : 2 thromboses des artères utérines	2 2
2016–2019	États-Unis Cleveland [28,29] 2 TU	MRKH (2)	ME	Laparotomie	NA	NC	NC 8h50	7h14 1h50	NC 55 min	NC	Oui (1)	1 hystérectomie Infection fongique	Oui (1) Oui (1)
2016–2018	République tchèque [8,55] Série de 9 TU	MRKH	Vivantes (5) ME (4)	Laparotomie	Plaie uretère (1) Hypotonie vésicale	Fistule vésico-vaginale	5h56 min (5h20–7h10) 4h5 min (3h30–5 h)	5h20 min 5h03 min	NC	NC	4 2	1 hystérectomie : Thrombose greffon 2 hystérectomies : Thrombose greffon Infection HSV-2	Non Oui (1) Non FCP
2016	Brésil [3] 1 TU	MRKH	ME	Laparotomie	NA	NC	NC	6h25	1h25 min	NC	Oui (1)	Oui (1)	Oui (1) Oui (1)
2017	États-Unis Dallas [13,56] Série de 11 TU	MRKH (9) Échec myomectomie (2)	Vivantes (9) ME (2)	Laparotomie (8) Robot (1) Laparotomie (9)	Anémie, infection urinaire	NC	6h42 min (5h13–9h25) 5h24 min (4h01–7h43)	3h40 min (1h17–6h56) 5h52 min (4h29–7h14)	58 min (16min–1h31)	NC		2 hystérectomies : Ischémie greffon Hémorragie postopératoire 1 hystérectomie : Thrombus iliaque externe	Oui (6) Non
2017	Allemagne [9] Série de 3 TU	MRKH	Vivantes	Laparotomie	0	0	10h35 (9h03–13h06) 5h14 (4h31–5h57)	NC	NC	HTK	Oui (2)	1 utérus non greffé (athérosclérose en per-opératoire) 2 viables	Oui (2) Oui (1)
2017	Serbie [1][a]		Vivante	Laparotomie	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	Oui (1)[a]	NC

Tableau 1 (*Suite*)

	Pays	Pathologie receveuse	Donneuse mort encéphalique (ME)/vivante	Voie d'abord	Complications donneuse	Complications receveuse	Temps opératoire moyen Donneuse receveuse	Ischémie froide	Ischémie chaude	Solution de conservation utilisée	Greffon viable (règles)	Cause si explantation	Grossesse naissance (nombre)
2017	Inde [42] Série de 4	MKRH (3) Asherman (1)	Vivante	Laparotomie	NC	NC	3h30 min (2h40–4 h) 4h08 min (4h–4h30)	37 min (33min–45 min)	42 min (35min–52 min)	NC	Oui (4)	0	Oui (2) Oui (1)
2017	Suède [2]	NC	Vivante	Robot (donneuse)	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	Oui (2)	NC

HPP : hémorragie du post-partum ; FCP : fausse couche précoce.
[a] Donnée non publiée.

expérimentations avec donneuses en EME, l'ischémie froide pouvait durer jusqu'à 7 heures [8,9]. L'exploration de l'utérus et des vaisseaux est forcément limitée. De plus, la compatibilité HLA est a priori moins bonne que celle intrafamiliale avec un risque supérieur de rejet. Ainsi pour toutes ces raisons dans les autres greffes d'organes solides, la qualité du greffon reste supérieure à partir de donneur vivant.

8.2. Disponibilité des greffons utérins

L'utilisation de greffons utérins issu de donneuse en EME offre l'immense avantage de s'affranchir des risques chirurgicaux et psychologiques pour la donneuse et des contraintes éthiques à tout prélèvement réalisé chez un donneur vivant. On estime à ce jour qu'une femme sur 500 souffre d'IUA, soit plus de 30 000 patientes en France [50]. Selon l'Agence de biomédecine, en France seulement 1770 PMO sont réalisés par an avec seulement 885 femmes, près de 40 % des donneurs ont plus de 65 ans avec potentiellement des vaisseaux pathologiques, réduisant de facto les possibilités de prélèvement aux patientes en EME de moins de 65 ans. Les donneuses en EME ne permettront pas de répondre à toutes les demandes de patientes souffrant d'IUA.

9. Protocoles de transplantation utérine

9.1. Sélection du couple receveuse/donneuse

9.1.1. Sélection de la receveuse

La TU est actuellement réalisée dans le cadre d'essai clinique, les indications sont donc celles définies dans le protocole (l'agénésie utérine reste l'indication principale) (Fig. 2). La receveuse doit avoir une cupule vaginale satisfaisante obtenue soit au fur et à mesure des rapports sexuels soit après une technique de reconstruction manuelle ou chirurgicale. Un entretien avec un psychologue est proposé à la potentielle receveuse mais aussi à son conjoint. Dans le cadre légal, en France, la TU n'est proposée qu'à des patientes en couple de manière stable. Les principaux critères d'exclusion sont : l'âge > 38 ans, un IMC > 30 kg/m^2, un antécédent de pathologie cancéreuse de moins de 5 ans. Sont également exclues les patientes ayant déjà eu 2 enfants ou présentant des anomalies sur l'analyse du caryotype, les patientes ayant une agénésie ovarienne ou une réserve ovarienne insuffisante (AMH $< 1,5$ ng/mL et CFA < 10) ainsi que les patientes pour lesquelles le conjoint présente une azoospermie. Les patientes présentant un rein unique pelvien ou des antécédents de chirurgie pelvienne responsable d'adhérences majeures sont également exclues [51].

9.1.2. Sélection des donneuses

En cas de donneuse vivante, la réglementation est différente selon les pays, en France, le don d'organe vivant est réservé au cercle familial (ou plus rarement à des proches prouvant un lien affectif étroit et stable). Aux États-Unis, le don d'organe vivant peut-être également réalisé en dehors du cercle familial, un don anonyme peut être réalisé, ce qui permet d'augmenter le nombre potentiel de donneuses compatibles. Les critères d'inclusion peuvent être légèrement différents en fonction des équipes cependant les auteurs s'accordent sur certains éléments [2,10,11,42,51], ceux-ci sont répertoriés dans le Tableau 2.

Après acceptation de la demande de TU par une équipe pluridisciplinaire, la première étape du parcours de TU est la réalisation d'une fécondation in vitro. Le protocole de stimulation est adapté à la réserve ovarienne, l'obtention d'un moins 8 à 10 embryons de bonne qualité est nécessaire avant de pouvoir envisager la greffe.

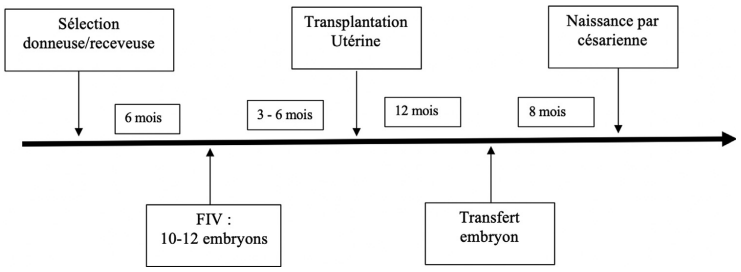


Fig. 2. Déroulement protocole de transplantation utérine. Les délais sont donnés à titre indicatif et sont variables d'une équipe à l'autre.

Tableau 2
Bilan clinique, infectieux et radiologique des donneuses vivantes.

	Critères donneuses vivantes	Commentaires
Age (année)	40–65	Une fois le projet parental accompli
BMI (kg/m^2)	<30	
Antécédent de chirurgie pelvienne	Absence, pas d'adhérences pelviennes	
Bilan sérologique	VIH, VHC, VHB négatifs.	
Tabac, alcool, autres drogues	Absence	Sevrage tabagique possible avant la chirurgie
Frottis cervico-utérin	HPV négatif	Antécédent de vaccination HPV
Bilan infectieux	Gonocoque, Chlamydia, syphilis : négatifs	
Antécédent de cancer	Absence dans les 5 dernières années	
Bilan utérin	Échographie 3D, hystéroscopie, angio-IRM pelvienne, angio-TDM pelvien	Variable selon les équipes

9.2. Immunosuppression

Avant la chirurgie, un traitement immunosuppresseur est instauré chez la receveuse, le protocole est similaire à celui réalisé en transplantation rénale [9,27] (induction par THYMOGLOBULINE « ® » et prednisolone puis maintien de l'immunosupression par du tacrolimus avec ajout de MYCOPHENOLATE MOFÉTIL « ® » [MMF] ou d'Azathioprine).

9.3. Chirurgie

Lors de la chirurgie de TU, une hystérectomie totale est réalisée chez la donneuse, si la patiente est ménopausée une annexectomie peut être également réalisée. Pour la vascularisation du greffon, l'artère utérine est disséquée à son origine. Le retour veineux utilisé est variable selon les équipes et est fonction des constats per-opératoires : il s'agit parfois d'un double retour veineux utérin [2], parfois d'un double retour veineux utéro-ovarien [12,13] ou parfois d'un mixte des 2 techniques [9,10]. Le greffon est ensuite placé dans une solution de conservation à 4 °C (HTK pour la majorité des équipes). Chez la donneuse, le greffon est placé en position orthotopique, les anastomoses veineuses termino-latérales entre la veine utérine ou utéro-ovarienne du greffon et la veine iliaque externe du greffon sont réalisées à l'aide d'un monofilament 7 ou 6/0 ; la Fig. 3 illustre les 2 possibilités. Les anastomoses termino-latérales artérielles entre l'artère utérine du greffon et l'artère iliaque externe de la receveuse sont réalisées à l'aide d'un monofilament 6/0. En raison de leur dévascularisation, une salpingectomie bilatérale est réalisée ceci rend donc toute grossesse naturelle impossible. Pour éviter une torsion/compression des pédicules vasculaires, le greffon est ensuite fixé à la cavité pelvienne. Après la chirurgie, le rejet du greffon est évalué à l'aide de biopsies de col régulières. Le transfert embryonnaire est réalisé quelques mois après la chirurgie après arrêt du MMF qui est tératogène en cas d'utilisation de celui-ci. Le suivi du greffon s'effectue à l'aide de biopsies de col répétées.

9.4. Suivi de la grossesse et modalités de naissance

Le suivi de la grossesse est réalisé comme une grossesse à risque (surveillance attentive de la croissance fœtale), les contractions utérines ne sont pas ressenties. La naissance est réalisée par césarienne, l'hystérectomie est réalisée soit d'emblée soit à distance (3–4 mois) de la naissance permettant alors un arrêt des immunosuppresseurs en cas de grossesse unique. Une durée maximale de greffon de moins de 5 ans permettrait de limiter les risques carcinologiques liés aux immunosuppresseurs et est indiquée par la Société internationale de transplantation utérine comme un délai raisonnable permettant la possibilité de mener 2 grossesses comme cela a déjà été rapporté [52].

9.5. Issues obstétricales

Les issues obstétricales publiées sont répertoriées dans le Tableau 3, les principales complications sont l'apparition d'une pré-éclampsie [1,38,53], d'une cholestase gravidique, d'une pyélonéphrite [3], d'une rupture prématurée de la poche des eaux [54] et pour un cas d'un placenta accreta [7] ; certaines grossesses se déroulent sans aucune complication [9,39,40]. L'adaptation à la vie extra-utérine est bonne et aucune malformation néo-natale n'a été colligée.

10. Les questions techniques actuelles de la transplantation utérine.

10.1. Simplifications techniques

La transplantation utérine est une technique chirurgicale récente, cependant certaines équipes chirurgicales effectuent déjà des simplifications techniques. En effet la technique princeps décrite par l'équipe du professeur Mats Brännström utilise un double retour veineux utérin (avec parfois utilisation d'une veine utéro-ovarienne supplémentaire), au moment de la dissection de la

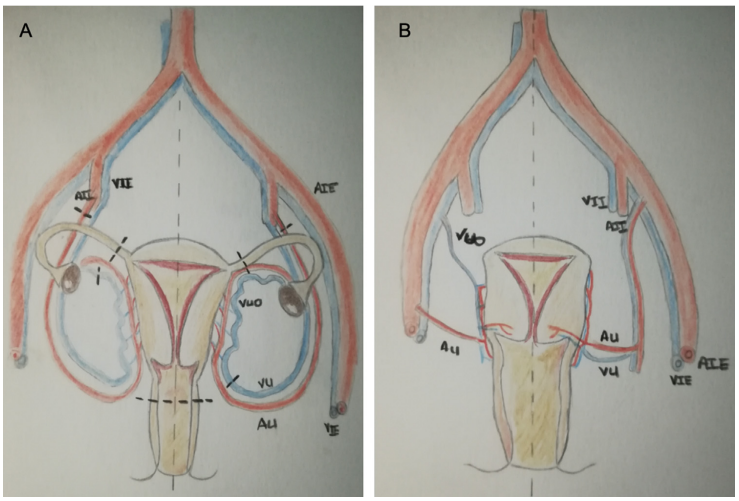


Fig. 3. Représentations des différentes anastomoses vasculaires en TU. A. Utérus natif : à gauche zone de section pour l'utilisation d'un retour veineux utéro-ovarien, à droite zone de section pour l'utilisation d'un retour veineux utérin seul. B. Utérus post-greffe : à gauche anastomose de la VUO avec la VIE, à droite anastomose de la VU à la VEI. VU : veine utérine ; AU : artère utérine ; VUO : veine utéro-ovarienne ; AII : artère iliaque interne ; VII : veine iliaque interne ; AIE : artère iliaque externe ; VIE : veine iliaque externe.

Tableau 3
Récapitulatif des issues obstétricales après transplantation utérine.

Équipe	Complications obstétricales	Âge gestationnel (naissance)	Apgar 1/5/10 min	Poids de naissance (g)
Suède [1,38,53]	PE	31SA+6j	9/10/10	1775
	Cholestase gravidique	34SA+6j	9/10/10	2335
	Non	35SA	8/8/8	2700
	PE, Cholestase Gravidique, RPM	34SA+5j	3/7/10	3074
	PE	35SA+3j	9/10/10	2552
Dallas [9,42]	Hématome sous-chorial	33SA+1j	9/9/NR	1995
	Non	36SA+4j	9/9/NR	2920
Cleveland [7]	Placenta accreta	34SA+2j	8/9/NR	1930
Allemagne [54]	RPM	35SA+1j	9/10/10	2180
	Non	36SA+2j	9/10/10	2500
Suède [40]	Non	36SA+1j	9/10/10	2894
Brésil [3]	Pyélonéphrite	35SA+3j	9/10/10	2950

veine utérine et notamment à son origine, les rapports anatomiques avec l'uretère expliquent les risques de plaie de celui-ci comme nous l'avons vu plus haut. C'est pourquoi, afin de diminuer le risque de complication chez les donneuses vivantes mais aussi de diminuer le temps opératoire, des modifications du retour veineux du greffon utérin ont été effectuées. Ainsi en 2016, une équipe a proposé l'utilisation d'un double retour veineux ovarien au lieu du double retour veineux utérin conventionnel [13]. Cette variante a permis une diminution considérable du temps opératoire passant alors à 6 h [13] contre 11h37 pour l'équipe suédoise [2]. L'inconvénient majeur de cette technique est la réalisation d'une ovariectomie obligatoire pour la donneuse or 78 % (28/36) des donneuses ont moins de 50 ans [2,5,9–11,13,24]. L'équipe de Dallas a quant à elle utilisée un double retour veineux utéro-ovarien [9], sans utilisation de la veine utérine, cette technique a permis une bonne reperfusion des greffons et l'obtention de grossesses et de naissances vivantes [9] ; cette équipe a cependant un taux d'échec de greffe parmi les plus élevés soit 38 % [9]. L'équipe allemande a fait le constat en per-opératoire d'une veine utérine peu développée et a optée pour une technique intermédiaire, ils ont utilisé un retour veineux utilisant une veine ovarienne d'un côté et une veine utéro-ovarienne de l'autre côté, une annexectomie unilatérale a été réalisée [11]. À partir de cette technique, une naissance vivante a été obtenue [9]. Chez la donneuse vivante, la voie mini-invasive robot assistée est en plein développement. Cette voie d'abord a été utilisée pour la première fois en TU par l'équipe chinoise de Wei en 2015 [13] et plus récemment, l'équipe de Dallas a également utilisée la voie mini-invasive avec succès [9]. Dans un nouvel essai clinique, la voie mini-invasive a été utilisée par l'équipe suédoise, celle-ci a permis la première naissance à partir de cette technique [40].

10.2. Préservation du greffon

En cas de donneuses décédées, la conservation du greffon devient un enjeu majeur. En cas de donneuses en état de mort encéphalique, la durée d'ischémie froide est longue avec un maximum de 9 h dans l'équipe de République tchèque [10]. Actuellement 2 types de solutions de conservation sont utilisées : la solution HTK (histidine-tryptophane-ketoglutarate) et la solution

UW (University of Wisconsin). Certaines équipes, notamment suédoise [2], allemande [11] et de Dallas en cas de donneuses vivantes [42] utilisent avec succès la solution HTK alors que les équipes travaillant à partir de donneuses décédées utilisent préférentiellement la solution UW comme en Turquie [6], à Cleveland [7], à Dallas [55] et au Brésil [3]. À ce jour, aucune étude comparant l'efficacité des 2 solutions n'a été réalisée. Seules quelques études chez l'animal ont utilisé une machine de perfusion pour monitorer la viabilité du greffon au cours du temps en fonction de la concentration en solution de conservation [56,57].

10.3. TU et femmes transgenres

Les évolutions sociétales récentes (demandes d'élargissement des indications d'AMP et progrès technologiques) font qu'il semble nécessaire d'aborder l'éventualité de l'ouverture de la TU aux patientes transgenres. La prévalence du transexualisme pour les « homme vers femme » se situe entre 1/10 000 et 1/45 000 en Europe. En France, les chiffres seraient similaires [58]. Selon la loi, les transgenres peuvent obtenir le statut légal de femme. Du fait de ce changement de statut légal, les transgenres deviennent des patientes infertiles en raison d'une absence d'utérus. La TU pourrait en théorie permettre de résoudre cette infertilité et devenir l'ultime étape de la réassignation de ces femmes.

La première étape de la réassignation hormono-chirurgicale d'une femme transgenre est le traitement endocrinologique [58]. La deuxième étape de la réassignation hormono-chirugicale est la reconstruction vaginale permettant une activité sexuelle. De nombreuses méthodes existent mais la vaginoplastie par technique de retournement cutanée de peau pénienne et scrotale est la plus pratiquée. La quantité de peau disponible est parfois trop faible pour obtenir une cavité vaginale satisfaisante [59], dans ce cas-là d'autres techniques peuvent être utilisées comme la sigmoïdoplastie [60]. La vaginoplastie (peau pénienne et scrotale), expose potentiellement à des risques infectieux importants, en effet le pH élevé dans la néo-cavité vaginale ainsi que l'absence de flore vaginale normale, expose au développement d'infections vaginales dans un contexte d'immunosuppression induite [61]. Dans le cadre d'antécédent de sigmoïdoplastie et de TU, les sécrétions digestives émises par le greffon digestif pourraient rendre la nidation embryonnaire difficile et être responsables de fausses couches spontanées comme ce fut le cas lors de la première grossesse après TU obtenue en Turquie [30]. Il ne semble pas exister de problématique concernant la vascularisation utérine. En revanche, un des obstacles pourrait être la fixité du greffon en raison de l'absence des ligaments ronds, utéro-sacrés ou paramétriaux utilisés chez la patiente non transgenre. La grossesse impliquerait nécessairement le recours à un don d'ovocyte et une fécondation in vitro (FIV). La substitution hormonale chez une patiente transgenre serait sensiblement la même que pour une femme avec une infertilité d'origine utérine et ovarienne. La TU permettrait à la patiente transgenre, de porter son propre enfant issu de sa filiation génétique avec utilisation de ses gamètes conservés avant chirurgie. Une problématique pourrait être l'étroitesse du bassin chez l'homme pouvant gêner l'expansion utérine au cours de la grossesse et potentiellement le bon développement fœtal [62].

11. Conclusion

La TU est en plein développement sur le plan mondial. L'indication princeps est l'agénésie utérine, cependant avec la maîtrise chirurgicale de la technique un élargissement des indications vers les patientes souffrant d'infertilité utérine non absolue est en cours de diffusion. Le choix du type de donneuse doit tenir compte des contraintes de chacune et notamment des risques encourus pour la donneuse (physiques et psychologiques), les 2 approchent sont complémentaires. La TU répond à une demande d'accès à la parentalité d'un enfant ayant le même patrimoine génétique que ses parents et ayant une affiliation certaine, bref que la mère « biologique », « porteuse » et « légale » soit la même personne. Il s'agit d'une alternative et non d'une réponse unique aux femmes souffrant d'IUA ; ainsi nous devons laisser aux femmes souffrant d'IUA le choix de la manière de devenir parent. La TU est probablement complémentaire de la GPA et non à mettre en opposition. Une nouvelle ère de réflexion sociétale et éthique est ouverte par la transplantation utérine touchant les mondes de l'assistance médicale à la procréation et de la transplantation d'organe.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

[1] Brannstrom M, Johannesson L, Bokstrom H, Kvarnstrom N, Molne J, Dahm-Kahler P, et al. Livebirth after uterus transplantation. Lancet 2015;385(9968):607–16.
[2] Brannstrom M, Johannesson L, Dahm-Kahler P, Enskog A, Molne J, Kvarnstrom N, et al. First clinical uterus transplantation trial: a six-month report. Fertil Steril 2014;101(5):1228–36.
[3] Ejzenberg D, Andraus W, Baratelli Carelli Mendes LR, Ducatti L, Song A, Tanigawa R, et al. Livebirth after uterus transplantation from a deceased donor in a recipient with uterine infertility. Lancet 2019;392(10165):2697–704.
[4] Milliez J. Uterine transplantation FIGO Committee for the ethical aspects of human reproduction and women's health. Int J Gynaecol Obstet 2009;106(3):270.
[5] Fageeh W, Raffa H, Jabbad H, Marzouki A. Transplantation of the human uterus. Int J Gynaecol Obstet 2002;76(3):245–51.
[6] Ozkan O, Akar ME, Ozkan O, Erdogan O, Hadimioglu N, Yilmaz M, et al. Preliminary results of the first human uterus transplantation from a multi-organ donor. Fertil Steril 2013;99(2):470–6.
[7] Flyckt R, Falcone T, Quintini C, Perni U, Eghtesad B, Richards EG, et al. First birth from a deceased donor uterus in the United States: from severe graft rejection to successful cesarean delivery. Am J Obstet Gynecol 2020. http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2020.03.001.
[8] Flyckt R, Kotlyar A, Arian S, Eghtesad B, Falcone T, Tzakis A. Deceased donor uterine transplantation. Fertil steril 2017;107(3):e13.
[9] Jones BP, Saso S, Bracewell-Milnes T, Thum MY, Nicopoullos J, Diaz-Garcia C, et al. Human uterine transplantation: a review of outcomes from the first 45 cases. BJOG 2019;126(11):1310–9.
[10] Chmel R, Novackova M, Janousek L, Matecha J, Pastor Z, Maluskova J, et al. 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 2019;19(3):855–64.
[11] Brucker SY, Brannstrom M, Taran FA, Nadalin S, Konigsrainer A, Rall K, et al. Selecting living donors for uterus transplantation: lessons learned from two transplantations resulting in menstrual functionality and another attempt, aborted after organ retrieval. Arch Gynecol Obstet 2018;297(3):675–84.
[12] Puntambekar S, Puntambekar S, Telang M, Kulkarni P, Date S, Panse M, et al. 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 2019;26(4):628–35.
[13] Wei L, Xue T, Tao KS, Zhang G, Zhao GY, Yu SQ, et al. 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 2017;108(2):346–356.e1.
[14] Ledig S, Wieacker P. Clinical and genetic aspects of Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome. Med Genet 2018;30(1):3–11.
[15] Kisu I, Kato Y, Obara H, Matsubara K, Matoba Y, Banno K, et al. Emerging problems in uterus transplantation. BJOG 2018;125(11):1352–6.
[16] Huet S, Tardieu A, Filloux M, Essig M, Pichon N, Therme JF, et al. Uterus transplantation in France: for which patients? Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2016;205:7–10.
[17] Gauthier T, Lavoue V, Piver P, Aubard Y, Ayoubi JM, Garbin O, et al. Which neovagina reconstruction procedure for women with Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome in the uterus transplantation era? Editorial from the French Uterus Transplantation Committee (CETUF) of CNGOF. J Gynecol Obstet Hum Reprod 2018;47(4):175–6.
[18] Jones BP, Saso S, L'Heveder A, Bracewell-Milnes T, Thum MY, Diaz-Garcia C, et al. The vaginal microbiome in uterine transplantation. BJOG 2020;127(2):230–8.

[19] Johannesson L, Kvarnstrom N, Molne J, Dahm-Kahler P, Enskog A, Diaz-Garcia C, et al. Uterus transplantation trial: 1-year outcome. Fertil Steril 2015; 103(1):199–204.
[20] Piselli P, Verdirosi D, Cimaglia C, Busnach G, Fratino L, Ettorre GM, et al. Epidemiology of de novo malignancies after solid-organ transplantation: immunosuppression, infection and other risk factors. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2014;28(8):1251–65.
[21] Piselli P, Serraino D, Segoloni GP, Sandrini S, Piredda GB, Scolari MP, et al. Risk of de novo cancers after transplantation: results from a cohort of 7217 kidney transplant recipients, Italy 1997-2009. Eur J Cancer 2013;49(2):336–44.
[22] Shellhaas CS, Gilbert S, Landon MB, Varner MW, Leveno KJ, Hauth JC, et al. The frequency and complication rates of hysterectomy accompanying cesarean delivery. Obstet Gynecol 2009;114(2 Pt 1):224–9.
[23] Aubriot FX, Chapron C. [Diethylstilbestrol exposure in utero. Polemics about metroplasty. The pros]. Gynecol Obstet Fertil 2007;35(9):826–31.
[24] Puntambekar S, Telang M, Kulkarni P, Puntambekar S, Jadhav S, Panse M, et al. Laparoscopic-assisted uterus retrieval from live organ donors for uterine transplant: our experience of two patients. J Minim Invasive Gynecol 2018;25(4):622–31.
[25] Agence française de l'adoption. Statistiques; 2018 [Disponible sur : https://www.agence-adoption.fr/lafa/les-statistiques-de-lafa/].
[26] Adoptions internationales : pays d'origine, zone géographique, tranche d'ages et procédures; 2019 [Disponible sur : https://www.data.gouv.fr/fr/datasets/adoptions-internationales-pays-dorigine-zone-geographique-tranche-dages-et-procedures/].
[27] Gauthier T, Garnault D, Therme JF, Piver P, Essig M, Pichon N, et al. [Uterine transplantation: Is there a real demand?.] Gynecol Obstet Fertil 2015;43(2): 133–8.
[28] Lavoue V, Dion L, Tardieu A, Garbin O, Ayoubi JM, Agostini A, et al. Organizing a uterus transplantation programme: the designation of Uterus Transplantation Centres in France. J Gynecol Obstet Hum Reprod 2019;48(1):15–8.
[29] Murphy TF. Assisted gestation and transgender women. Bioethics 2015; 29(6):389–97.
[30] Erman Akar M, Ozkan O, Aydinuraz B, Dirican K, Cincik M, Mendilcioglu I, et al. Clinical pregnancy after uterus transplantation. Fertil Steril 2013;100(5): 1358–63.
[31] Racho El-Akouri R, Kurlberg G, Brannstrom M. Successful uterine transplantation in the mouse: pregnancy and post-natal development of offspring. Hum Reprod 2003;18(10):2018–23.
[32] Racho El-Akouri R, Kurlberg G, Dindelegan G, Molne J, Wallin A, Brannstrom M. Heterotopic uterine transplantation by vascular anastomosis in the mouse. J Endocrinol 2002;174(2):157–66.
[33] Wranning CA, Akhi SN, Diaz-Garcia C, Brannstrom M. Pregnancy after syngeneic uterus transplantation and spontaneous mating in the rat. Hum Reprod 2011;26(3):553–8.
[34] Wranning CA, El-Akouri RR, Lundmark C, Dahm-Kahler P, Molne J, Enskog A, et al. Auto-transplantation of the uterus in the domestic pig (Sus scrofa): surgical technique and early reperfusion events. J Obstet Gynaecol Res 2006;32(4):358–67.
[35] Dahm-Kahler P, Wranning C, Lundmark C, Enskog A, Molne J, Marcickiewicz J, et al. Transplantation of the uterus in sheep: methodology and early reperfusion events. J Obstet Gynaecol Res 2008;34(5):784–93.
[36] Enskog A, Johannesson L, Chai DC, Dahm-Kahler P, Marcickiewicz J, Nyachieo A, et al. Uterus transplantation in the baboon: methodology and long-term function after auto-transplantation. Hum Reprod 2010;25(8):1980–7.
[37] Johannesson L, Enskog A, Dahm-Kahler P, Hanafy A, Chai DC, Mwenda JM, et al. Uterus transplantation in a non-human primate: long-term follow-up after autologous transplantation. Human Reproduction 2012;27(6):1640–8.
[38] Brannstrom M, Bokstrom H, Dahm-Kahler P, Diaz-Garcia C, Ekberg J, Enskog A, et al. One uterus bridging three generations: first live birth after mother-to-daughter uterus transplantation. Fertil Steril 2016;106(2):261–6.
[39] Testa G, McKenna GJ, Gunby Jr RT, Anthony T, Koon EC, Warren AM, et al. First live birth after uterus transplantation in the United States. Am J Transplant 2018;18(5):1270–4.
[40] Brannstrom M, Dahm-Kahler P, Kvarnstrom N, Akouri R, Rova K, Olausson M, et al. Livebirth after robotic-assisted live donor uterus transplantation. Acta Obstet Gynecol Scand 2020. http://dx.doi.org/10.1111/aogs.13853.
[41] Andraus W, Ejzenberg D, Santos RM, Mendes LR, Arantes RM, Baracat EC, et al. Sheep model for uterine transplantation: the best option before starting a human program. Clinics 2017;72(3):178–82.
[42] Testa G, Koon EC, Johannesson L, McKenna GJ, Anthony T, Klintmalm GB, et al. Living Donor uterus transplantation: a single center's observations and lessons learned from early setbacks to technical success. Am J Transplant 2017; 17(11):2901–3210.
[43] Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. Ann Surg 2004;240(2):205–13.
[44] Ramani A, Testa G, Ghouri Y, Koon EC, Di Salvo M, McKenna GJ, et al. DUETS (Dallas UtErus Transplant Study): Complete report of 6-month and initial 2-year outcomes following open donor hysterectomy. Clin Transplant 2020; 34(1):e13757.
[45] Jarvholm S, Johannesson L, Clarke A, Brannstrom M. Uterus transplantation trial: psychological evaluation of recipients and partners during the post-transplantation year. Fertil Steril 2015;104(4):1010–5.
[46] Richards EG, Flyckt R, Tzakis A, Falcone T. Uterus transplantation: organ procurement in a deceased donor model. Fertil Steril 2018;110(1):183.
[47] Gauthier T, Piver P, Pichon N, Bibes R, Guillaudeau A, Piccardo A, et al. Uterus retrieval process from brain dead donors. Fertil Steril 2014;102(2):476–82.
[48] Smith M, Hussain A, Xiao J, Scheidler W, Reddy H, Olugbade Jr K, et al. The importance of improving the quality of emergency surgery for a regional quality collaborative. Ann Surg 2013;257(4):596–602.
[49] Tricard J, Ponsonnard S, Tholance Y, Mesturoux L, Lachatre D, Couquet C, et al. Uterus tolerance to extended cold ischemic storage after auto-transplantation in ewes. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2017;214:162–7.
[50] Lavoue V, Vigneau C, Duros S, Boudjema K, Leveque J, Piver P, et al. Which donor for uterus transplants: Brain-dead donor or living donor?. A Systematic Review. Transplantation 2017;101(2):267–73.
[51] Taran FA, Scholler D, Rall K, Nadalin S, Konigsrainer A, Henes M, et al. Screening and evaluation of potential recipients and donors for living donor uterus transplantation: results from a single-center observational study. Fertil Steril 2019;111(1):186–93.
[52] Brannstrom M, Dahm Kahler P, Greite R, Molne J, Diaz-Garcia C, Tullius SG. Uterus transplantation: a rapidly expanding field. Transplantation 2018; 102(4):569–77.
[53] Castellón LAR, Amador MIG, González RED, Eduardo MSJ, Díaz-García C, Kvarnström N, et al. The history behind successful uterine transplantation in humans. JBRA Assist Reprod 2017;21(2):126–34.
[54] Brucker SY, Strowitzki T, Taran FA, Rall K, Schöller D, Hoopmann M, et al. Living-donor uterus transplantation: pre-, intra-, and postoperative parameters relevant to surgical success, pregnancy, and obstetrics with live births. J Clin Med 2020;9(8). http://dx.doi.org/10.3390/jcm9082485.
[55] Testa G, Anthony T, McKenna GJ, Koon EC, Wallis K, Klintmalm GB, et al. Deceased donor uterus retrieval: a novel technique and workflow. Am J Transplant 2018;18(3):679–83.
[56] Dittrich R, Beckmann MW, Mueller A, Binder H, Hoffmann I, Maltaris T. Uterus cryopreservation: maintenance of uterine contractility by the use of different cryoprotocols. Reprod Domest Anim 2010;45(1):86–91.
[57] Dittrich R, Maltaris T, Mueller A, Strahl O, Hoffmann I, Beckmann MW, et al. Uterus cryopreservation in the sheep: one step closer to uterus transplantation. In Vivo 2010;24(5):629–34.
[58] Morel Journel N, Terrier JE, Courtois F, Droupy S, Gorin-Lazard A. [Transsexualism]. Prog Urol 2013;23(9):718–26.
[59] Horbach SE, Bouman MB, Smit JM, Ozer M, Buncamper ME, Mullender MG. Outcome of vaginoplasty in male-to-female transgenders: a systematic review of surgical techniques. J Sex Med 2015;12(6):1499–512.
[60] Salgado CJ, Nugent A, Kuhn J, Janette M, Bahna H. Primary sigmoid vaginoplasty in transwomen: technique and outcomes. Biomed Res Int 2018; 2018:4907208.
[61] Jones BP, Williams NJ, Saso S, Thum MY, Quiroga I, Yazbek J, et al. Uterine transplantation in transgender women. BJOG 2019;126(2):152–6.
[62] Lerner T, Ejzenberg D, Pereyra EAG, Soares Junior JM, Baracat EC. What are the possibilities of uterine transplantation in transgender patients? Rev Bras Ginecol Obstet 2017;39(10):521–2.

J Gynecol Obstet Hum Reprod 48 (2019) 7–8

Available online at ScienceDirect www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France EM|consulte www.em-consulte.com

Editorial

Uterus transplantation: Which indications?

Uterine factor infertility (UFI) is defined as an absent or non-functional uterus in a woman of childbearing age. It affects about 20 000 per 100 million women of childbearing age [1]. UFI can result from congenital absence of the uterus (Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH) syndrome) or from hysterectomy, performed for a non-malignant condition (such as postpartum haemorrhage or adenomyosis) or malignant disease (cervical or uterine cancer). It can also be the result of a non-functional uterus, caused for example by in utero exposure to diethylstilbestrol (DES), pelvic radiotherapy, or severe adhesions such as occur in Asherman's syndrome. Complete androgen insensitivity syndrome (CAIS) is a special case. The only way these women can attain both biological and gestational motherhood is uterus transplantation (UTx). Twelve healthy children have been born worldwide from the 26 UTx procedures that have been published [2]. Most of these patients had MRKH syndrome. Only two had UFI of a different aetiology, namely hysterectomy for cervical cancer [3] and hysterectomy for postpartum haemorrhage [4]. This article discusses the indications for UTx for each UFI aetiology.

MRKH syndrome

MRKH syndrome, characterized by complete agenesis of the uterus and proximal two-thirds of the vagina, affects 1 in 4500 women [5]. Their ovaries and secondary sexual characteristics are normal, and they have a 46XX karyotype. In 50% of cases, MRKH syndrome is associated with urinary tract defects and in particular the presence of a single kidney [5]. During pregnancy, this renal agenesis may lead to preeclampsia. The Swedish team observed 3 cases of preeclampsia among the 4 patients with MRKH syndrome and renal agenesis [6]. Half of MRKH patients have undergone surgical vaginal reconstruction, most frequently using a segment of the ileum or colon [7]. None of the transplant recipients with MRKH syndrome to date had undergone surgical vaginal reconstruction. The German and Turkish teams included patients who had undergone the Vecchietti procedure [8] and ileal colpoplasty [9], respectively. Sigmoid colpoplasty, with the bowel secretions these grafts produce, poses a risk to the uterine graft and embryo implantation. The Turkish team's uterus transplant in a patient who had previously undergone reconstruction through ileoplasty was a technical success, but as she subsequently had two early miscarriages, the possibility that the vaginal reconstruction technique had a negative impact cannot be excluded [9].

As a precaution, UTx would be best avoided in women who have undergone vaginal reconstruction using bowel tissue. The option of UTx for women with UFI should influence the choice of reconstruction procedure used in MRKH patients. The Vecchietti procedure or those using non-bowel tissue (e.g. the Davydov procedure) would be preferable for vaginal reconstruction [9].

Prior hysterectomy for malignant disease

Only one uterus transplant has been performed on a patient who had undergone hysterectomy for cervical cancer, which measured 3 cm [3]. No signs of recurrence were reported despite prolonged exposure to immunosuppressants, as she had two pregnancies following UTx. However, a case of post-UTx cervical dysplasia has been described, which was treated by conization [10]. The main risk for patients with a history of malignancy is reactivation of the cancer by the immunosuppression required after transplantation [11]. The increased risk of cancer associated with immunosuppression is only seen after at least 5 years of treatment however [12].

Ovarian conservation after hysterectomy for cancer is still much debated. If concomitant oophorectomy was performed, UTx would also require the use of donor gametes. No such "double donations" have yet been attempted.

Finally, prior pelvic radiotherapy can cause ovarian and uterine infertility. No uterus transplants have yet been performed after pelvic radiotherapy. There is some uncertainty about the technical aspects of UTx in a woman who has undergone radiotherapy, particularly with regard to vascular suturing.

In summary, UTx after pelvic malignancy remains a very marginal indication, with only one case described to date.

Prior hysterectomy for a non-malignant condition

Hysterectomy is performed to manage major bleeding in 1 in 1000 births [13]. The bleed would usually have required blood transfusion. In such cases, there is a risk of HLA sensitization, a risk also posed by pregnancy itself. In patients undergoing organ transplantation, HLA sensitization is associated with a high risk of graft rejection [7]. Perfect HLA compatibility between the donor and recipient is therefore necessary, greatly reducing the number of potential donors for these patients.

An ethical problem may arise if a patient already has children and underwent hysterectomy for postpartum haemorrhage. The high surgical and medical risk associated with UTx and the risk of recurrence of postpartum haemorrhage for a woman who already has one or more children require further discussion. Finally, it may be difficult psychologically for a patient to undergo hysterectomy twice, as her uterus will be removed "a second time" once the planned child or children have been born.

https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2018.10.003
2468-7847/© 2018 Published by Elsevier Masson SAS.

Prior hysterectomy for non-malignant disease is a potential indication for UTx, but evaluation is required.

Presence of a non-functional uterus (non-absolute uterine factor infertility)

Many conditions can cause the uterus to become non-functional. Examples include extensive adenomyosis, post-irradiation uterine injury, Asherman's syndrome and diethylstilbestrol syndrome. In these cases, the main difficulty lies in determining whether infertility is entirely due to a uterine problem, with no contribution from other aetiologies. In addition, the presence of a non-functional uterus requires elective hysterectomy before UTx, increasing the surgical risk.

The drug diethylstilbestrol, widely used in France to treat vomiting in pregnancy, was withdrawn from the market in 1977. In utero exposure to diethylstilbestrol has caused uterine malformations that can result in infertility. Given the date of its market withdrawal, the last patients exposed in utero would now be ineligible on age grounds for assisted reproduction and therefore UTx. However, transgenerational effects through epigenetic mechanisms have been described in the literature, causing genital tract malformations in children of women who were exposed in utero to diethylstilbestrol [7].

For women with non-absolute UFI, UTx should only be considered when their uterine anomaly is confirmed as the sole factor underlying their infertility.

CAIS

CAIS affects between 1/20 000 and 1/99 000 women at birth [7]. It is due to a mutation in the gene encoding androgen receptors. These women have an XY karyotype and no uterus or ovaries but have female secondary sexual characteristics. Within society, they are considered women on account of their female phenotype. UTx for these patients poses two problems. First is the anatomical problem, because they lack ovaries and would require donor oocytes. They would not therefore be the child's biological mother. Second, these patients have an XY karyotype, which currently makes them ineligible for assisted reproduction and therefore UTx.

UTx is currently therefore contraindicated in CAIS for two reasons: absence of an ovary and a 46XY karyotype.

Age limit for access to UTx

The age limit for performing UTx remain contentious. The woman's age when her oocytes or embryos were frozen may differ from the age at which she undergoes UTx. As pregnancy rates decline after the age of 35 years, it would be better to freeze eggs or embryos before 38 or even 35 years of age in order to optimize the success of UTx. The uterus transplant could be performed later, although pregnancy after the age of 40 years is associated with greater risk [14].

Typically, the upper age limit for participation in UTx trials has been 36–38 years. The median age of recipients in the Swedish series was 31.9 years (± 3.9 years) [3]. The age range of recipients in the study conducted by Testa et al. was 28 to 34 years [15], while the German team's recipients were aged between 23 and 34 years [8].

It is time for a debate in France about whether women with UFI should undergo early oocyte cryopreservation, before any plans are made to perform a uterus transplant.

Conclusion

UFI has many causes that differ in prevalence but more importantly in their aetiology. Theoretically each of these aetiologies could be treated by UTx, thereby enabling these women to have a child. However, UTx is still at an early stage of development, and candidates must be selected with care. The current restricted indications will be expanded at a later date.

Currently the ideal candidate for UTx in France is a nullipara under the age of 36 years, with absolute UFI and no history of abdominal surgery or pelvic irradiation and no malformations of non-genital organs, who also has functional ovaries and satisfies the country's general eligibility criteria for access to assisted reproduction.

Disclosure of interest

The authors declare that they have no competing interest.

References

[1] Milliez J. Uterine transplantation FIGO Committee for the Ethical Aspects of Human Reproduction and Women's Health. Int J Gynaecol Obstet 2009;106(3):270.
[2] Favre-Inhofer A, Rafii A, Carbonnel M, Revaux A, Ayoubi JM. Uterine transplantation: review in human research. J Gynecol Obstet Hum Reprod 2018;47(6):213–21. http://dx.doi.org/10.1016/j.jogoh.2018.03.006.
[3] Brännström M, Johannesson L, Dahm-Kähler P, Enskog A, Mölne J, Kvarnström N, et al. First clinical uterus transplantation trial: a six-month report. Fertil Steril 2014;101(5):1228–36.
[4] Fageeh W, Raffa H, Jabbad H, Marzouki A. Transplantation of the human uterus. Int J Gynaecol Obstet 2002;76(3):245–51.
[5] Ledig S, Wieacker P. Clinical and genetic aspects of Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome. Med Genet 2018;30(1):3–11.
[6] Kisu I, Kato Y, Obara H, Matsubara K, Matoba Y, Banno K, et al. Emerging problems in uterus transplantation. BJOG 2018. http://dx.doi.org/10.1111/1471-0528.15230.
[7] Huet S, Tardieu A, Filloux M, Essig M, Pichon N, Therme JF, et al. Uterus transplantation in France: for which patients? Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2016;205:7–10.
[8] Brucker SY, Brännström M, Taran F-A, Nadalin S, Königsrainer A, Rall K, et al. Selecting living donors for uterus transplantation: lessons learned from two transplantations resulting in menstrual functionality and another attempt, aborted after organ retrieval. Arch Gynecol Obstet 2018;297(3):675–84.
[9] Gauthier T, Lavoue V, Piver P, Aubard Y, Ayoubi JM, Garbin O, et al. Which neovagina reconstruction procedure for women with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome in the uterus transplantation era? Editorial from the French Uterus Transplantation Committee (CETUF) of CNGOF. J Gynecol Obstet Hum Reprod 2018;47(4):175–6.
[10] Johannesson L, Kvarnström N, Mölne J, Dahm-Kähler P, Enskog A, Diaz-Garcia C, et al. Uterus transplantation trial: 1-year outcome. Fertil Steril 2015;103(1):199–204.
[11] Piselli P, Verdirosi D, Cimaglia C, Busnach G, Fratino L, Ettorre GM, et al. Epidemiology of de novo malignancies after solid-organ transplantation: immunosuppression, infection and other risk factors. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2014;28(8):1251–65.
[12] Piselli P, Serraino D, Segoloni GP, Sandrini S, Piredda GB, Scolari MP, et al. Risk of de novo cancers after transplantation: results from a cohort of 7217 kidney transplant recipients, Italy 1997–2009. Eur J Cancer 2013;49(2):336–44.
[13] Shellhaas CS, Gilbert S, Landon MB, Varner MW, Leveno KJ, Hauth JC, et al. The frequency and complication rates of hysterectomy accompanying cesarean delivery. Obstet Gynecol 2009;114(2 Pt 1):224–9.
[14] Belaisch-Allart J. Grossesse et accouchement après 40 ans. EMC – Obstétr 2017;12(3):1–10 [Article 5-016-B-10].
[15] Testa G, Koon EC, Johannesson L, McKenna GJ, Anthony T, Klintmalm GB, et al. Living donor uterus transplantation: a single center's observations and lessons learned from early setbacks to technical success. Am J Transplant 2017;17(11):2901–10.

Available online 11 October 2018

Journal of *Clinical Medicine*

MDPI

Review

The Key Role of Warm and Cold Ischemia in Uterus Transplantation: A Review

Antoine Tardieu [1,2], Ludivine Dion [3,4], Vincent Lavoué [3,4], Pauline Chazelas [5,6], Pierre Marquet [1], Pascal Piver [1,2], Camille Sallée [2], Yves Aubard [1,2], Chantal Barin-Le Guellec [1,7], Frederic Favreau [5,6] and Tristan Gauthier [1,2,*]

1 INSERM, INSERM Unit U1248, University of Medicine, 87000 Limoges, France; antoine.tardieu@hotmail.fr (A.T.); pierre.marquet@unilim.fr (P.M.); pascal.piver@unilim.fr (P.P.); yves.aubard@unilim.fr (Y.A.); chantal.barin-leguellec@univ-tours.fr (C.B.-L.G.)
2 Department of Obstetrics and Gynecology, Limoges University Hospital Center, 87000 Limoges, France; camille.sallee@gmail.com
3 Department of Obstetrics and Gynecology, Rennes University Hospital Center, 35000 Rennes, France; dion.ludivine@orange.fr (L.D.); vincent.lavoue@gmail.com (V.L.)
4 INSERM, INSERM Unit 1242, University of Medicine, 35000 Rennes, France
5 University of Limoges, Faculty of Medicine, EA 6309, Maintenance myélinique et neuropathies périphériques, 87000 Limoges, France; pauline.chazelas@gmail.com (P.C.); frederic.favreau@chu-limoges.fr (F.F.)
6 Limoges University Hospital Center, Laboratory of Biochemistry and Molecular Genetics, 87000 Limoges, France
7 University of Tours, Faculty of Medicine, 37000 Tours, France
* Correspondence: tristan.gauthier@chu-limoges.fr

Received: 1 May 2019; Accepted: 22 May 2019; Published: 29 May 2019

check for updates

Abstract: *Introduction*: Uterus transplantation (UTx) is a promising treatment for uterine infertility that has resulted in several births since 2014. Ischemia is a key step in organ transplantation because it may lead to changes jeopardizing graft viability. *Method*: We performed a systematic review of animal and human studies relating to uterine ischemia. *Results*: We retained 64 studies published since 2000. There were 35 studies in animals, 24 in humans, and five literature reviews. Modest preliminary results in large animals and humans are limited but encouraging. In small animals, pregnancies have been reported to occur after 24 h of cold ischemia (CI). In ewes, uterine contractions have been detected after 24 h of CI. Furthermore, it has been shown in animals that uterine tolerance to CI and to warm ischemia (WI) can be increased by pharmacological products. In women, mean CI time in studies of births from uteri obtained from live donors was between 2 h 47 min and 6 h 20 min from a deceased donor; with only one birth in this case. Muscle contractions have also been demonstrated in myometrial samples from women, after six or more hours of CI. *Conclusion*: The uterus seems to be able to tolerate a prolonged period of CI, of at least six hours. Studies of the ischemia tolerance of the uterus and ways to improve it are essential for the development of UTx, particularly for procedures using grafts from deceased donors.

Keywords: ischemia; uterus; transplantation; deceased donor

1. Introduction

Uterus transplantation (UTx) is an interesting alternative to surrogacy and adoption in the case of uterine factor infertility and motherhood wishing. It has the advantage over these other approaches of allowing the woman to be both the genetic mother and the legal bearer of the child. There is a

tremendous demand for treatments for uterine infertility, and UTx is a source of great hope for many of these women [1].

The first UTx was performed in 2000. The uterus had to be removed after only three months, due to graft necrosis [2]. An increasing number of studies in animals and humans are directly or indirectly focusing on UTx, with the aim of increasing success rates for this procedure. The results of these studies led to the first human birth after UTx in 2014; reported by the team of Brännström in Sweden [3,4]. According to the first state-of-the-art meeting on UTx organized by the International Society of Uterus Transplantation (ISTUx) in October 2018, 52 UTx procedures have been carried out around the world [5].

During organ transplantation, ischemia at body temperature ("warm ischemia") or during the ex vivo storage of grafts in hypothermic conditions ("cold ischemia"), may lead to metabolic and histologic lesions that are amplified during reperfusion of the organ, potentially resulting in an acute or chronic loss of function [6]. Cold ischemia (CI) is defined as the period of graft storage ex vivo in hypothermic conditions, beginning with the perfusion of the organ with hypothermic flushing solution and extending to vascular anastomosis in the recipient. Warm ischemic occurs when vascular flow in the donor is interrupted (by arterial clamping) before the perfusion of the graft with graft storage solution (first phase), but also during vascular anastomosis (second phase). This second phase of warm ischemia (WI) is followed by reperfusion. With living donors, the CI stage is reduced to a few hours at most. The capacity of organs to tolerate CI and to remain functional depends on the type of organ: generally, no more than 4 h for the heart, but up to 24 h for kidneys. This tolerance is known for the three most commonly transplanted organs (kidney, heart and liver), but the maximum time for which uterine grafts can be stored in cold conditions remains undetermined, and the optimal composition of graft storage medium also remains unknown for this organ. Studies of CI tolerance and of adaptation of the storage medium are therefore of the utmost importance, to optimize UTx from brain-dead donors [7].

The principal objective of this study was to review the date about tolerance of ischemia of uterus in the field of UTx.

2. Materials and Methods

We included studies relating to uterine ischemia, with or without reperfusion, in the context of UTx. Studies on humans, non-human primates and non-primates were included. We excluded studies dealing with uterine ischemia during pregnancy.

Original research studies, case reports, meta-analyses, and reviews published in English or French were eligible for inclusion.

We searched the PubMed bibliographic database for publications over a period of 19 years, extending from January 2000 to May 2019.

We used diverse keywords, together or in isolation, to obtain the maximum number of relevant results during the literature review. We used the following keywords: "uterine transplantation", "ischaemic", "ischemia", "tolerance", "warm ischemia", "cold ischemia", "ischaemic preservation", "allogeneic transplantation", "uterine autotransplantation", "ischemia reperfusion", "pig", "sheep", "ewe", "rabbit", "mouse", "rat", "non-human primate", and "human". We minimized the possibility of duplication by downloading all the key fields for each study, including the unique identification codes (e.g., PMID), the digital object identification number (DOI), the number of the clinical trial (www.clinicaltrials.gov), the abstract, and the keywords. The abstracts of the selected studies were then examined to determine whether they met the predefined inclusion and exclusion criteria, and all non-pertinent studies were eliminated. Studies meeting all the criteria for inclusion and none of those for exclusion were selected for an examination of the full text and data extraction. We also searched for unpublished journal articles and for conference proceedings. Clinical trial registers were searched for unpublished trials and trials underway. The references cited in the selected publications were also examined, to identify additional relevant studies.

3. Results

A literature search identified 288 articles relating to uterus transplantation: 61 of these articles dealt with uterine ischemia: 24 focused on uterine ischemia in humans, seven in non-human primates and 28 were performed in non-primates. The five remaining studies were literature reviews.

4. Experimental and Clinical Studies

Most of these studies evaluating uterine ischemia tolerance were performed in a context of UTx or simple arterial clamping. The organs were thus subject to CI and WI, respectively, followed by reperfusion. The studies of uterine ischemia identified included a few studies on humans, but a large number of studies in many species of animals. Multiple outcome measures can be used to assess uterine ischemia tolerance. Histological, biochemical (e.g., pH, PO_2, PCO_2), and macroscopic (uterine coloration, spontaneous or induced uterine contractions, menstruation after transplantation) criteria can be used, but the best criterion for uterine ischemia tolerance is the occurrence of a pregnancy leading to a birth. Autologous grafts and syngeneic grafts can be used to overcome the problem of immune reactions to the graft; these approaches are currently the best study models for ischemia-reperfusion. Allogeneic grafts can be used to take the immune alloreaction into account and to study immunosuppression.

4.1. Animal Studies

4.1.1. Impact of CI Time in the Context of UTx

In 2003, El-Akouri et al. performed syngeneic heterotopic transplantations in mice with various CI times (24 or 48 h) [8]. The CI time was 24 h in the first group and 48 h in the second group. The uteri were stored in a preservation fluid of the University of Wisconsin solution (UW) type or in 0.9% NaCl. No significant differences in morphological or microscopic appearance were observed between the two storage fluids after 24 h of CI. By contrast, after 48 h of CI in UW, signs of degeneration or necrosis (changes in color, with a decrease in arterial pulsation) were observed in the graft two weeks after transplantation. However, spontaneous contractions and contractions induced by prostaglandin $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$) were conserved after 24 or 48 h of ischemia, regardless of the conservation fluid used, but these contractions were weaker after storage in 0.9% NaCl than after storage in UW. Embryos were transplanted into six mice implanted with uteri that had been subjected to 24 h of CI in the UW uterine storage solution. Pregnancies were established in five of these mice; 25 births, with no abnormalities, were recorded. No embryos were transplanted into the group of mice receiving uteri subjected to 48 h of ischemia. In the same year, El-Akouri et al. obtained pregnancies and births after syngeneic heterotopic transplantation, but after only short periods of CI (about 20 min) [9]. In a study performed in rats in 2011, Wranning et al. [10] obtained multiple pregnancies (n = 11) and births (n = 6) after syngeneic transplantation with a CI time of 120 min.

The choice of animal model is crucial for rapid clinical development. Pigs and ewes have yielded pertinent results, given their close anatomical similarities to humans. In 2006, Wranning et al. [11] performed 19 autologous transplantations in a pig model of uterus transplantation. Only seven of these transplantations were considered successful. The mean (±SD) CI time was 90 min (±28). The graft was perfused with Ringer's lactate solution. The authors found no signs of severe biochemical ischemic lesions such as acidosis (pH, lactate), chronic hypoxia (lactate, pCO_2/pO_2), oxidative stress (substances reacting with thiobarbituric acid) on venous samples (jugular and uterine veins) collected 20, 60 or 100 min after reperfusion, or of severe histological lesions on uterine biopsy specimens collected after 60 min of reperfusion, and just before the end of the intervention. In 2008, Dahm-Kahler et al. and Wranning et al. [12,13] performed autologous transplantation in ewes with CI and WI times of about 60 min each (seven procedures in the study by Dahm-Kahler et al. and 10 in that by Wranning et al.). The authors observed no macroscopic, biochemical or histological signs of severe ischemia lesions. In addition, Wranning et al. compared Perfadex® with Ringer's lactate solution as the storage

fluid. They observed fewer secondary ischemia lesions following storage in Perfadex® [13]. In 2010, Wranning et al. [14] obtained spontaneous pregnancies and births (n = 2) following 14 autologous transplantations in ewes, with the preservation of the ovarian vascular system, after a CI time of one hour. In 2013, Wei et al. [15] performed 10 autologous transplantations in ewes with a median (range) CI time of 179 min (130–270) and a WI time of 10 min (8–15). They observed only subtle signs of inflammation in their histological analysis of a single uterus, three months after transplantation. They noted an increase in circulating lactate concentration and pCO_2/pO_2 ratio (a sign of hypoxia) at the end of the period of WI, during the period of CI and during reperfusion, followed by a gradual return to normality. Transrectal ultrasound monitoring of the uterus showed the ovaries, a myometrium of normal appearance, and an absence of necrosis or edema. Vascular flow also appeared normal on a Doppler scan [15].

In all these studies, the total duration of ischemia may be considered short. Our team evaluated the tolerance of the ovine uterus to longer ischemia times in the context of autologous transplantation [16]. We performed 14 autologous transplantations in ewes, with CI times of 3 h or of 24 h with storage in Celsior® at 4 °C. In the first group, the median (range) cold and warm ischemia times were 190 (180–205) and 70 (59–105) min, respectively. In the second group, these times were 1360 (1360–1456) and 56 min (52–71) min, respectively. For the 12 transplantations performed, we found no significant difference between the two groups in terms of apoptosis. Sixty seven percent of the uteri were contractile after 3 h of CI and 75% were contractile after 24 h of CI.

Recently, the Swedish team of Pr Brännström evaluated the impact of prolonged CI in a sheep model with reperfusion similarity. Thirteen sheep uteri were perfused during storage for 4 h (n = 6) or 48 h (n = 7) by a solution of IGL-1 followed by reperfusion for 48 h under normothermic conditions with an oxygenated recirculating perfusate containing growth factors and synthetic oxygen carriers. Biopsies performed in the 4 h group of CI indicated no significant edema in the myometrium or endometrium. Only the outer serous layer and luminal epithelial cells of the inner column were affected by reperfusion. However, a much faster and more severe reperfusion injury of all uterine layers was evident during the reperfusion experiment after 48 h of cold ischemia. Significant accumulation of lactate was measured in the perfusate with a subsequent decrease in pH [17].

Primates are the model of choice for animal experimentation of UTx, due to their close anatomical and physiological resemblance to humans. The first study of autologous UTx in baboons was performed in 2010 [18]. Ten autologous transplantations were performed, with a mean total ischemia time (WI + CI) of 2 h 51 min (±21 min), including one hour of WI. Nine of these transplantations were considered successful. The re-establishment of a biological ovarian cycle was observed in five females, the recommencement of menstruation was observed in only two of them and no spontaneous pregnancies had occurred after 10 months of follow-up. In the females in which the ovarian cycle was not re-established or was re-established late, a complete involution of the uterus was observed, with numerous adhesions. Johannesson et al. [19] also performed autologous transplantation in 16 female baboons. They used different anastomosis techniques. In the face of a high failure rate for the first interventions (group 1), a vascular surgeon was called in to modify the anastomosis technique (group 2). The median CI time was about 120 min in both groups, with about 53 min of WI. The biological ovarian cycle re-established itself in both groups, but menstruation recommenced only in group 2, with no pregnancies. Second-look laparotomy in these groups revealed the presence of numerous periovarian adhesions and a lack of tubular permeability, potentially accounting for the lack of pregnancies despite the return of menstruation. These studies demonstrate the importance of learning the surgical technique and its effects on the re-establishment of organ function.

In summary, pregnancies have been obtained in rodents after up to 24 h of CI. Few data are available concerning prolonged periods of CI in large animals. However, uterine contractions have been observed after 24 h of CI in ewes.

4.1.2. Impact of Prolonged WI of the Uterus

Several studies have investigated the effect of prolonged WI on uterus viability.

Diaz-Garcia et al. [20] evaluated the tolerance of the rat uterus to ischemia, by performing syngeneic transplantations and varying the WI time. The CI time was identical in the two groups (about 120 min). By contrast, WI time ranged from 73 min (53–114) in one group (n = 10) to 314 min (298–359) in the other group. Uterine biopsies were performed on days three and six after transplantation. Clear macroscopic signs of necrosis (black coloration, firm consistency, and edema) were observed in half the individuals of the group with a longer WI time, versus only one in the first group. The histological results of the biopsies confirmed these results and highlighted the deleterious effects of prolonged WI on the uterus.

In primates, the first pregnancy after autologous transplantation dates back to 2012 [21]. After two autologous transplantations in cynomolgus macaques, a re-establishment of the hormone cycle was observed in the two females, after 5 h and 25 min of total ischemia in one female and 7 h 7 min of total ischemia in the other. However, only the second female displayed a return of menstruation and a physiological pregnancy followed by a birth. During the study, the WI times were long, due to the complexity of the vascular anastomoses, as in the previous study by these authors on the same model [22]. Adachi et al. in 2016 [23] and Kisu et al. in 2017 [24] focused on tolerance to WI induced in the uterus by simple arterial clamping. Using the macaque model (n = 6 in the study by Adachi et al. and n = 18 in the study by Kisu et al.), they found no evidence of a significant histological or biochemical (biochemical parameters of oxidative stress) difference after 4 or 8 h of WI followed by reperfusion. By contrast, they noted an absence of subsequent menstruation after 8 h of WI, but not after 4 h.

Overall, prolonged WI of the uterus is deleterious both histologically and biochemically. However, it is not possible to define a threshold for the moment, because the data obtained in animal models are heterogeneous.

4.1.3. Uterine Ischemia and Allogeneic Transplantation

With a view to achieving conditions as close as possible to UTx in women, many allogeneic transplantations have been performed in animals, to integrate immunosuppression as a parameter. Diaz-Garcia et al. obtained pregnancies and births, with normal fetal development, in rats treated with tacrolimus after allogeneic transplantation (n = 10) [25]. In a study of allogeneic transplantation with tacrolimus treatment for immunosuppression, Saso et al. reported, in 2014 [26,27], that two of the five female rabbits undergoing transplantation were still alive one month after surgery. Despite repeated mating, no pregnancies occurred. In this study, the CI time was 116 min, the WI time was 155 min and the total ischemia time was 271 min [26]. Also in 2014, the same author obtained a pregnancy after the transfer of an embryo into the uterus of a female rabbit after autologous transplantation. However, this pregnancy ended in an early spontaneous abortion on day 18 [27]. In 2010, Ramirez et al. [28] obtained three pregnancies in ewes after the transfer of frozen blastocysts or fresh embryos, one of which ended in a birth. The immunosuppressant used was cyclosporine. One of the pregnancies was extrauterine and another ended in a spontaneous abortion. In this study, the mean CI and WI times were 60 and 40 min, respectively. Five allo-transplantations were performed with miniature swine in 2018 [29]. The success rate of transplantation was 100% and the 3-month survival was 80%. Mean CI duration was 54 min (±5.47) and 144 min (±15.1) for WI. Evaluation of transplant viability at 1 and 4 weeks after UTx by doppler ultrasound of uterine vessels was normal in 4 of 5 swine. An exploratory laparotomy was performed in 2 swine at 3 months and found a macroscopically viable uterus. On the other hand no pregnancy took place despite embryo transfer from UTx. In 2014, Kisu et al. [30] performed two allogeneic UTx between macaques. The total ischemia times were 4 h 16 min and 3 h 15 min, of which 1 h 13 min and 45 min, respectively, corresponded to CI. In the first case, menstruation recommenced after three months and then spontaneously stopped. Echographic evaluation showed the uterus to be unchanged in size but indicated that vascular flow in the left uterine artery had ceased. A histological analysis of the uterus found an absence of endometrial tissue in the intrauterine cavity

and of interstitium in almost all the layers of the uterus wall. This wall displayed hyaline degeneration of no identifiable histological, macroscopic or echographic cause. By contrast, no sign of rejection was observed. In the second case, post-UTx amenorrhea was observed, with uterine atrophy on an ultrasound scan three months after transplantation. Histological analyses of the uterus revealed uterine atrophy, an absence of endometrial endothelium, and fibrosis with hemosiderosis and calcification. Immunohistochemistry revealed a nonspecific inflammatory response, with a mild infiltration of CD8-positive and CD20-positive lymphocytes into the interstitium, and no signs of rejection. There were, however, signs of bacterial infection.

All the animal studies resulting in live births, regardless of the type of UTx, are summarized in Table 1.

Overall, very few pregnancies have been obtained after allogeneic UTx in animals. Few data are available for prolonged ischemia.

Table 1. Summary of the studies in which live births have been obtained after uterus transplantation (UTx) in animals.

Study	Year	Animal Species	Type of Transplantation	Maximum Duration of Cold Ischemia (min)	Maximum Duration of Warm Ischemia (min)	Maximum Total Ischemia Time (min)	Number of Live Births/Number of Successful UTx
El-Akouri et al. [8]	2003	Mouse	Syngeneic	1440	NC	NC	25/6
El-Akouri et al. [9]	2003	Mouse	Syngeneic	20	NC	NC	12/12
Wranning et al. [10]	2011	Rat	Syngeneic	120	NC	NC	6/19
Diaz-Garcia et al. [25]	2014	Rat	Allotransplantation	NC	NC	NC	NC/14
Wranning et al. [14]	2010	Ewe	Autologous transplantation	60	NC	NC	2/7
Ramirez et al. [28]	2010	Ewe	Allologous transplantation	60	45	NC	1/12
Mihara M et al. [21]	2012	Cynomolgus macaque	Autologous transplantation	NC	285	427	1/2

NC = not communicated.

4.1.4. Pathophysiological Understanding of the Phenomenon of Ischemia

Several studies have focused on elucidating the pathophysiological mechanisms induced by uterine ischemia and its impact on uterine graft fate in animals. The objectives of these studies were to identify lesion markers for the evaluation of ischemia tolerance in the uterus and to limit these lesions by targeted pharmacological modulations or to make it possible to prolong CI, an essential step in the transplantation process.

The oxidative stress generated during ischemia is greatly amplified during reperfusion, corresponding to the reintroduction of oxygen. Reperfusion leads to the production of reactive oxygen species (ROS), which, as their name indicates, are highly reactive with all the major classes of biological molecules, with deleterious effects. They also stimulate inflammation by activating endothelial cells and through effects on myocytes, involving membrane and mitochondrial lesions, in particular. Mitochondria generate a large proportion of the reactive oxygen species produced, but these organelles are also their principal victim, due to the disruption of membrane exchanges, leading to a decrease in energetic ATP production. These processes are known to induce the death of the cell by necrosis or apoptosis [31]. These events have already been described in experimental studies in various animal models of uterine ischemia. In a UTx model in ewes, Wranning et al. showed that modulation of the nature of the solution used for graft storage could reduce the oxidative stress generated during reperfusion. Indeed, the use of Perfadex,® rather than Ringer's acetate solution prevented the increase in oxidative stress markers, such as the plasma concentration of ascorbyl radicals or of thiobarbituric acid reactive substances, within the first few hours of reperfusion [13]. Oxidative stress results from an imbalance between the pro- and antioxidant factors in favor of the pro-oxidant factors. Glutathione is considered to be a cellular redox buffer and, thus, a major antioxidant. It is naturally present in the body and protects cell integrity by neutralizing the ROS produced during various cellular metabolic processes and during ischemia-reperfusion sequences. The nature of the storage solution may also modulate this antioxidant defense system in tissues. Wranning et al. compared various storage solutions for human uteri (Ringer's lactate solution, UW and Perfadex®) after a short period of CI. They showed, in particular, that uterine tissues stored in UW for 6 or 24 h had higher intratissue concentrations of total glutathione than the tissues of other groups [32]. In a model of combined ischemia-reperfusion of the ovaries and uterus in rats, Aslan et al. observed a significant decrease in the levels of glutathione and superoxide dismutase 90 min after reperfusion. Superoxide dismutase is an antioxidant enzyme responsible for eliminating a highly ROS, the superoxide anion, which is associated with a significant increase in lipid peroxidation, as demonstrated by measurements of the intratissue concentration of malondialdehyde [33]. These results suggest that oxidative stress is a process engendered by the uterine ischemia-reperfusion sequence, and that classical markers can be used to evaluate its intensity. Ischemia leads to a cessation of blood flow, stopping the oxygen supply, thereby inhibiting mitochondrial oxidative phosphorylation. This leads to a decrease in ATP production, with ATP subsequently produced mainly via anaerobic metabolism, which is characterized by the production of lactate. There may be a rapid reversion to aerobic metabolism during the reintroduction of the oxygen supply during reperfusion. In a model of autologous UTx in ewes, Dahm-Kähler et al. showed that plasma lactate concentration decreased progressively and rapidly, within less than 60 min of reperfusion [12]. It has also been suggested that lactate may act as a valuable energetic substrate for hepatic neoglucogenesis during situations of energetic crisis, such as ischemia-reperfusion. The decrease in oxygen supply is also linked to the induction of adaptation processes. The best known is that mediated by the transcription factor HIF1a, its intracellular stability is sensitive to the partial pressure of oxygen. In 2017, Kwiatkowska et al. [34] showed, in a porcine model of 60 min of uterine ischemia induced by arterial ligation, that HIF1a expression increased in the endometrium, confirming a tissue response to hypoxia within this organ. However, they also showed that uterine regions have different sensitivities to hypoxia.

All these pathophysiological processes are associated with an often-deleterious inflammatory process during uterine ischemia-reperfusion. The actors in this process remain unclear and their

further characterization is therefore required. To this end, Okazaki et al. [35] highlighted the essential role of TNF-α, a pro-inflammatory marker, in the induction of apoptosis by the ischemia-reperfusion sequence in a mouse model of uterus horn and uterine artery clamping. Saso et al. recently investigated changes in oxygen saturation in the uterus in the context of transplantation in rabbits and ewes, by pulse oximetry and multispectral imaging (MSI) [36]. They also showed that oxygen saturation levels decreased significantly after transplantation relative to the rates measured before graft procurement and transplantation.

Our team has recently performed 18 autologous UTx in ewes. We studied the metabolic changes induced by a 24 h CI. For this, we analyzed samples of Celsior® with a dual approach: targeted biochemical analyzes targeting several predefined metabolites, and non-targeted metabolic analyzes based on nuclear magnetic resonance (NMR). The metabolic results indicate a significant degradation of the uterus during 24 h of CI. This organ tolerates storage periods of this length poorly, as shown by the increase in the levels of markers of cell lysis, acidosis and oxidative stress. The metabolic analysis obtained from preservation solution samples during CI of the graft could become a predictive tool to assess uterine injury. These markers could be used as reproducible outcome measures for assessing the uterine response to CI and useful for future comparative studies [37].

4.1.5. Ways of Increasing Uterine Tolerance to CI or WI

One recent study focused on the possibility of improving uterine CI tolerance by adding an antioxidant, acetyl L-carnitine, to the storage fluid [38]. Rat uteri (n = 24) were stored for 4 or 24 h in histidine-tryptophan-ketoglutarate (HTK) solution, with or without acetyl L-carnitine (4 groups). Histological analysis revealed signs of uterine alteration after 24 h of storage without the addition of acetyl L-carnitine. For similar CI times, lower levels of VEGFR-2 were found in the groups with acetyl L-carnitine than in those without the antioxidant. VEGFR-2 is secreted in response to hypoxia, hypoglycemia, inflammation, and is involved in tissue repair. The authors therefore concluded that the addition of acetyl L-carnitine to the HTK storage fluid prevented the formation of free radicals during CI, thereby protecting the uterus. Barun et al. performed a similar study in 2011. Their experimental model was identical except that the adjuvant added to HTK was iloprost, a prostacyclin analog with antioxidant properties. They found no significant difference between groups in terms of malondialdehyde (MDA) and nitric oxide levels, these two molecules being used as markers of oxidative stress. Histological analyses revealed uterine alterations after 24 h of CI, and these alterations were attenuated by the addition of iloprost to the HTK [39].

Other studies have investigated the possibility of prolonging uterine tolerance to WI with the aid of pharmacological adjuvants. The animal model used for all these studies was the rat. Ischemia was induced by arterial clamping. In 2014, Sahin et al. [40] reported the results of a prospective study, in which premedication with tacrolimus in 28 rats protected against the appearance of oxidative stress in the uterine, this major phenomenon being induced by the ischemia-reperfusion sequence, through the inhibition of lipid peroxidation and the stimulation of antioxidant defenses. Sahin Ersoy et al. [41] investigated another immunosuppressant, mycophenolate mofetil (MMF). They found that MMF had a protective effect against the lesions induced by ischemia-reperfusion, mediated by a cytostatic effect on lymphocytes and on the expression of adhesion molecules. Following pretreatment with MMF in a similar animal model, they observed significantly lower levels of histological lesions and of apoptosis and markers of oxidative stress (8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG), MDA, myeloperoxidase (MPO)) 4 h after reperfusion. These results are consistent with a protective effect of MMF, attenuating the tissue lesions induced by uterine ischemia-reperfusion. In 2017, Aslan et al. [33] investigated the anti-inflammatory and antioxidant properties of oxytocin and kisspeptin, two proteins involved in the control of reproductive functions and puberty. They reported significantly lower levels of histological alteration and oxidative stress markers following premedication with oxytocin and kisspeptin before arterial clamping in 24 rats. In 2015, Atalay et al. [42] concluded that the continuous administration of remifentanil during ischemia-reperfusion had a protective effect against the extension of histological

lesions of the uterus, by decreasing the concentration of infiltrating leukocytes and cell degeneration. They also showed that the generation of oxidative stress was limited by a significant decrease in MDA concentrations and an increase in the activity of antioxidant enzymes, such as catalase and superoxide dismutase, in uterine samples, in a rat model involving 2 h of uterine WI followed by one hour of reperfusion.

In 2010, Dittrich et al. investigated the possibility of cryopreserving uteri from sows. Following hysterectomy and cannulation of the uterine arteries, the uteri were perfused with a cryoprotective agent based on dimethyl sulfoxide (DMSO) and progressively frozen down to −150 °C. Sixteen weeks later, they were rapidly warmed. The authors found that 100% of the uteri were contractile after the injection of oxytocin if the cryoprotective fluid contained 5% or 10% DMSO. By contrast, only 40% of uteri were contractile for 1% DMSO and none were contractile for 0.5% DMSO. No histological alterations to the uterus were detected when 5% or 10% DMSO was added to the cryoprotective solution [43].

Overall, the use of antioxidant or pharmacological adjuvants improved ischemia tolerance in the uterus. However, to date, these studies have not progressed beyond basic research and have to be validated at a clinical level.

4.2. Human Studies

4.2.1. Impact of CI in the Absence of Reperfusion

In physiological conditions, body temperature is kept constant in mammals, which are therefore classified as homeothermic. CI greatly decreases cellular metabolism and energy needs during graft storage. However, organs are not adapted to deal with low temperatures of the order of 4 °C. This ex vivo storage of organs in hypothermic conditions is not without consequences, due partly to the ischemia, resulting in a lack of oxygen and energetic substrate, but also due to the hypothermia itself, with prolonged exposure to a temperature of 4 °C for several hours.

Some studies have tried to determine the maximum duration of human uterine tolerance to CI. These studies include that of Del Priore et al. in 2007 [44] and our own study in 2014 [45]. These two prospective studies evaluated the histological and immunohistochemical modifications occurring after different CI times, after the procurement of human uteri in a context of multiorgan procurement (MOP) without reperfusion. Del Priore observed no histological modifications on electron microscopy after 12 h of CI and storage in a solution of the UW type [44]. We observed no histological changes or increases in apoptosis, as assessed in TUNEL assays, after 24 h of CI and storage in Celsior® solution [45]. In 2008, Sieunarine et al. [46] studied the histological modifications occurring in human uterus specimens after 24 and 48 h of storage in Celsior® storage solution. They observed no major histological change after 48 h of CI, and even reported the myoendometrium to be perfectly intact after 24 h of storage. In 2005, Wranning et al. [32] also studied changes of some biological parameters of energy metabolism (ATP) and oxidative stress (glutathione), together with the capacity of muscle cells to contract after various CI times, in samples of human uteri obtained during hysterectomies for benign conditions. They also compared different organ storage fluids (UW and Perfadex®). They observed a decrease in spontaneous contraction capacity, regardless of the duration of CI, in all groups. However, spontaneous uterine contraction and contraction after stimulation with la $PGF_{2\alpha}$ at 6 h of CI were better conserved in the UW and Perfadex® groups. No histological modification was observed on electron microscopy, but a degeneration of the vesicular cytoplasm and chromatin condensation were observed after 24 h of CI in Ringer's acetate solution. The concentration of ATP was significantly higher in tissues stored in Perfadex® or UW than in tissues stored in Ringer's acetate solution. Wranning et al. concluded that their results showed that the uterus could tolerate 6 h of CI if stored in UW or Perfadex®.

Overall, analyses of uterine fragments after prolonged CI showed promising results; the uterus could maintain its contractile function and histological characteristics after at least 6 h of CI.

4.2.2. UTx in Women

Worldwide, at least 52 uterus transplants have been performed in women, according to the first state-of-the-art meeting on UTx, which took place at Ghent in October 2018 [5]. Several UTx have also been published in the press, notably the first UTx with a live donor performed in France (March 2019, Paris). All procedures published through scientific publications are described in Table 2 [2,3,47–61]. Ten failures of transplantations have been reported in publications: one in the Saudi Arabia [2]; two by the Swedish team of Pr. Brännström [3]; three by the Dallas team (Testa et al.) [53,54]; one by the Cleveland team (Flyckt et al.) [52]; and three in Czech Republic [61]. The failure of UTx being defined by the need to explant the graft before the embryo transfer. To date, 13 of UTx have led to live births of children in good health, corresponding to 25% (13/52) of pregnancies obtained by UTx [5]. The first pregnancy was obtained in 2011, by a Turkish team. Unfortunately, the pregnancy self-terminated at seven weeks of gestation, requiring fetus removal by aspiration [48,49]. In 2014, the Swedish team of Pr. Brännström performed a series of nine UTx. Seven of the grafts were viable and allowed the birth of eight healthy children between 2014 and 2017 [3,56]. Then, in 2017, the American team from Dallas performed a series of five transplantations. The grafts were viable in two of these cases, resulting in two pregnancies and the births of two healthy children [53,54]. The first birth after UTx from a brain-dead donor occurred in Brazil [60]. The last birth—to be reported in the media after UTx—was obtained in Serbia after the first UTx, between two monozygotic twins and in India. In the latter, it was the first baby born in a case of non-absolute uterine infertility.

There are two types of donors for UTx: living donors and brain-dead donors. Six teams work only with living donors [2,3,50,56,58] (Saudi Arabia, Sweden, China, Germany, Serbia and India) and three works solely with brain-dead donors [48,52,55] (Turkey, Cleveland and Brazil). There are also two teams working with both types of donors [61,62] (Dallas and Czech Republic).

There is currently no consensus concerning the best storage fluid. Most teams use an HTK solution [3,50,53,58], in Sweden (Brännström et al.), China (Wei et al.), Dallas (Testa et al.), Germany (Brücker et al.) and Brazil. In Saudi Arabia, a Euro-Collins solution has been used [2] and the Turkish team uses UW solution [48].

UTx surgery is a difficult technique, necessitating the coordination of two teams. Major surgical and ischemia time data are summarized in Table 2. Overall, most of the births occurring after UTx from a living donor have therefore occurred after only moderate periods of ischemia. However, the data for the first birth following UTx from a brain-dead donor and a CI time of more than 6 h in Brazil are promising.

Table 2. Summary of UTx published, by type of donor, type of surgery and graft failure.

	Country (Number of Reported UTx)	Pathological Condition of the Recipient	Brain-Dead (BD) or Living Donor	Surgical Approach	Mean Duration of Surgery for Donor (±SD) (min)	Mean Duration of Surgery Recipient (±SD) (min)	Cold Ischemia Time (±SD) (min)	Warm Ischemia Time (±SD) (min)	Storage Solution Used	Graft Survival (Number)	Pregnancies (Number)	Births (Number)
2000	Saudi Arabia (1) [2]	Hysterectomy for PPH	Living	Laparotomy	NC	NC	NC	NC	Euro-Collins	Necrosis leading to explantation on day 99	No	No
2011	Turkey (1) [48,49]	MRKH	BD	Laparotomy	NC	NC	NC	NC	UW	Yes (1)	Yes (5)	No
2012 2013	Sweden (9) [3,4,51]	Hysterectomy Cervical cancer (1) MRKH (8)	Living	Laparotomy	697 (±65)	286 (±30)	78 (±23)	83 (±9)	HTK	2 explantations: 1 uterine artery thrombosis and 1 pelvic abscess, 7 viable	Yes (8)	Yes (8)
2015	China Xian (1) [58]	MRKH	Living	Robot-assisted surgery (donor) Laparotomy (recipient)	360	530	213	89	HTK	Yes (1)	NC	NC
2015	United States Dallas (5) [53,54]	MRKH	Living	Laparotomy	492 (±27)	318 (±46)	210 (±42)	62 (±13)	HTK	3 explantations: 2 uterine artery thromboses 2 viable	Yes (2)	Yes (2)
2016	United States Cleveland (1) [52]	MRKH	BD	Laparotomy	NC	NC	NC	NC	NC	No (1) Fungal infection	No	No
2016	Czech Republic (9) [61]	MRKH	Living (5) BD (4)	Laparotomy	356 (±41) NC	236 (±33) 258 (±25)	320 (±57) 302 (±145)	NC	NC	Yes (6) 3 explantations: 2 uterine artery thromboses And one HSV-2 infection	No	No
2016	Brazil (1) [60]	NC	BD	Laparotomy	NC	630	380	90	HTK	Yes (1)	Yes (1)	Yes (1)
2017	Germany (2) [50]	MRKH	Living	Laparotomy	635 (±127)	314 (±61)	NC	NC	HTK	1 uterus not transplanted (peroperative atherosclerosis) 2 viable	NC	No
2017	Sweden (2) [56,57]	NC	Living	Robot-assisted (donor)	NC	NC	NC	NC	NC	Yes (2)	NC	NC
Total	32										16	11

SD: standard deviation; PPH: Post partum hemorrhage; MRKH: Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome; NA: not applicable; NC: not communicated.

5. Discussion

Published data for UTx show that the human uterus can tolerate a period of CI up to 6 h at least, permitting a favorable pregnancy outcome [60]. Before the development of UTx, studies of uterine embolization, particularly in cases of post-partum hemorrhage, showed that the uterus could tolerate a transient period of ischemia, with the subsequent achievement of pregnancies, and no consequences for fertility [63,64]. In the framework of UTx, data from animals also seem to indicate a high tolerance to ischemia. Indeed, pregnancies have been obtained after 24 h of CI in mice [8]. By contrast, most of the studies in large animals were performed by teams planning to perform UTx from live donors, accounting for the very short periods of CI in these studies. Only one study demonstrated the occurrence of uterine contractions after 24 h of CI [16]. It is, therefore, currently difficult to define a threshold, particularly for CI time, beyond which the uterus is unlikely to be functional. Further studies are therefore required, in large animals, with extreme CI times, to define this threshold. In humans, studies on UTx from brain-dead donors, for which CI times may be long, are required to enable us to evaluate the tolerance of the human uterus to ischemia. To date, only one live birth has ever been achieved after UTx from a brain-dead donor, in Brazil [60]. It has also been demonstrated that the composition of the storage solution has an impact on the re-establishment of graft function and the best universal solution for all organs has yet to be determined. Some solutions, such as UW or SCOT®, are more suitable for kidney grafts, whereas others, such as Celsior® are more appropriate for hearts. The success rate for the transplantation of uteri stored in HTK solution, which was initially used for heart grafts, suggests that this solution is suitable for UTx [3,50,53,54,58,60]. HTK, an extracellular solution, is characterized by low concentrations of sodium and potassium, whereas UW and Euro-Collins solutions, which have also been used for UTx in humans, have higher potassium concentrations and potentially deleterious effects on the graft [65]. In addition, a study by Ugurlu et al. [38] shows that the protective effect of a storage fluid can be improved further by adding pharmacological agents, which may make it possible to increase the storage time of organs. However, other comparative studies are required to determine which storage fluid is the most appropriate for UTx. The knowledge of metabolic biomarkers as, judgement criterion, could be a tool to compare and to choose the best storage solution. These biomarkers could be identified using new research techniques, such as metabolomics, as already done for vital organs [37,66].

In kidney transplantation, hypothermic perfusion machines, providing a continuous supply of metabolic substrates and maintaining microvascularization during CI, have proved to be effective during the storage of organs in CI; reducing the damage caused to the organ [67,68]. An ex vivo uterus reperfusion platform could be an interesting way in UTx to decrease ischemia- and reperfusion injury [17]. Similarly, the use of hemoglobin from the marine worm *Arenicola marina*, which has an enhanced affinity for O_2, has also proved to be effective during CI for lung and kidney transplantation [69–71]. These approaches could be applied to UTx.

During the second phase of WI, it should be possible to improve uterine tolerance through the use of pharmacological agents, as shown by several studies [33,40–42]. By contrast, only training and practice in the procedures for vascular anastomosis can decrease the duration of WI. The results of the Dallas team indicate the existence of such a learning curve, because their WI times decreased and their success rates for UTx increased with the number of procedures performed [53]. The development of new anastomal techniques using the utero-ovarian veins for drainage and the internal iliac arteries for perfusion seem to facilitate the surgical procedure and reduce the operating time and therefore the ischemia time [59,72,73].

To date, worldwide, more than 50 UTx have been performed in humans. The increasing number of procedures performed will add to the data available and improve our knowledge of uterine ischemia tolerance, making it possible to modify protocols to maximize the chances of UTx success. To this end, a register compiling all cases of UTx performed worldwide has been set up by the International Society for Uterus Transplantation (ISTUx).

Author Contributions: A.T.: Bibliographic research and writing. L.D.: Bibliographic research and writing. V.L.: Critical review. P.C.: Bibliographic research and writing. P.M.: Critical review. P.P.: Critical review. C.S.: Critical review. Y.A.: Critical review. C.B.l.G.: Critical review. F.F.: Critical review. T.G.: Critical review. All authors have contributed to article writing and given their final approval of the article.

Funding: This research was funded by a grant from French Agency for Biomedicine and The APC was funded by this grant.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Huet, S.; Tardieu, A.; Filloux, M.; Essig, M.; Pichon, N.; Therme, J.F.; Piver, P.; Aubard, Y.; Ayoubi, J.M.; Garbin, O.; et al. Uterus transplantation in France: For which patients? *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* **2016**, *205*, 7–10. [CrossRef] [PubMed]
2. Fageeh, W.; Raffa, H.; Jabbad, H.; Marzouki, A. Transplantation of the human uterus. *Int. J. Gynaecol. Obstet. Off. Organ. Int. Fed. Gynaecol. Obstet.* **2002**, *76*, 245–251. [CrossRef]
3. Brännström, M.; Johannesson, L.; Dahm-Kähler, P.; Enskog, A.; Mölne, J.; Kvarnström, N.; Diaz-Garcia, C.; Hanafy, A.; Lundmark, C.; Marcickiewicz, J.; et al. First clinical uterus transplantation trial: A six-month report. *Fertil. Steril.* **2014**, *101*, 1228–1236. [CrossRef] [PubMed]
4. Brännström, M.; Johannesson, L.; Dahm-Kähler, P.; Enskog, A.; Mölne, J.; Kvarnström, N.; Diaz-Garcia, C.; Hanafy, A.; Lundmark, C.; Marcickiewicz, J.; et al. Livebirth after uterus transplantation. *Lancet* **2015**, *385*, 607–616. [CrossRef]
5. Tummers, P.; Göker, M.; Dahm-Kahler, P.; Brännström, M.; Tullius, S.G.; Rogiers, X.; Van Laecke, S.; Weyers, S. Meeting Report: First State-of-the-Art Meeting on Uterus Transplantation. *Transplantation* **2019**, *103*, 455–458. [CrossRef]
6. Floerchinger, B.; Oberhuber, R.; Tullius, S.G. Effects of brain death on organ quality and transplant outcome. *Transpl. Rev.* **2012**, *26*, 54–59. [CrossRef] [PubMed]
7. Lavoué, V.; Vigneau, C.; Duros, S.; Boudjema, K.; Levêque, J.; Piver, P.; Aubard, Y.; Gauthier, T. Which Donor for Uterus Transplants: Brain-Dead Donor or Living Donor? A Systematic Review. *Transplantation* **2017**, *101*, 267–273. [CrossRef]
8. Racho El-Akouri, R.; Wranning, C.A.; Mölne, J.; Kurlberg, G.; Brännström, M. Pregnancy in transplanted mouse uterus after long-term cold ischaemic preservation. *Hum. Reprod.* **2003**, *18*, 2024–2030. [CrossRef] [PubMed]
9. Racho El-Akouri, R.; Kurlberg, G.; Brännström, M. Successful uterine transplantation in the mouse: Pregnancy and post-natal development of offspring. *Hum. Reprod.* **2003**, *18*, 2018–2023. [CrossRef] [PubMed]
10. Wranning, C.A.; Akhi, S.N.; Diaz-Garcia, C.; Brännström, M. Pregnancy after syngeneic uterus transplantation and spontaneous mating in the rat. *Hum. Reprod.* **2011**, *26*, 553–558. [CrossRef]
11. Wranning, C.A.; El-Akouri, R.R.; Lundmark, C.; Dahm-Kähler, P.; Mölne, J.; Enskog, A.; Brännström, M. Auto-transplantation of the uterus in the domestic pig (*Sus scrofa*): Surgical technique and early reperfusion events. *J Obstet. Gynaecol. Res.* **2006**, *32*, 358–367. [CrossRef] [PubMed]
12. Dahm-Kähler, P.; Wranning, C.; Lundmark, C.; Enskog, A.; Mölne, J.; Marcickiewicz, J.; El-Akouri, R.R.; McCracken, J.; Brännström, M. Transplantation of the uterus in sheep: Methodology and early reperfusion events. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* **2008**, *34*, 784–793. [CrossRef]
13. Wranning, C.A.; Dahm-Kähler, P.; Mölne, J.; Nilsson, U.A.; Enskog, A.; Brännström, M. Transplantation of the uterus in the sheep: Oxidative stress and reperfusion injury after short-time cold storage. *Fertil. Steril.* **2008**, *90*, 817–826. [CrossRef]
14. Wranning, C.A.; Marcickiewicz, J.; Enskog, A.; Dahm-Kähler, P.; Hanafy, A.; Brännström, M. Fertility after autologous ovine uterine-tubal-ovarian transplantation by vascular anastomosis to the external iliac vessels. *Hum. Reprod.* **2010**, *25*, 1973–1979. [CrossRef]
15. 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.; et al. Modified uterine allotransplantation and immunosuppression procedure in the sheep model. *PLoS ONE* **2013**, *8*, e81300. [CrossRef]

16. Tricard, J.; Ponsonnard, S.; Tholance, Y.; Mesturoux, L.; Lachatre, D.; Couquet, C.; Terro, F.; Yardin, C.; Marquet, P.; Piccardo, A.; et al. Uterus tolerance to extended cold ischemic storage after auto-transplantation in ewes. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* **2017**, *214*, 162–167. [CrossRef]
17. Padma, A.M.; Truong, M.; Jar-Allah, T.; Song, M.J.; Oltean, M.; Brännström, M.; Hellström, M. 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.* **2019**. [CrossRef] [PubMed]
18. Enskog, A.; Johannesson, L.; Chai, D.C.; Dahm-Kähler, P.; Marcickiewicz, J.; Nyachieo, A.; Mwenda, J.M.; Brännström, M. Uterus transplantation in the baboon: Methodology and long-term function after auto-transplantation. *Hum. Reprod.* **2010**, *25*, 1980–1987. [CrossRef]
19. Johannesson, L.; Enskog, A.; Dahm-Kähler, P.; Hanafy, A.; Chai, D.C.; Mwenda, J.M.; Díaz-García, C.; Olausson, M.; Brännström, M. Uterus transplantation in a non-human primate: Long-term follow-up after autologous transplantation. *Hum. Reprod.* **2012**, *27*, 1640–1648. [CrossRef]
20. Díaz-García, C.; Akhi, S.N.; Martínez-Varea, A.; Brännström, M. The effect of warm ischemia at uterus transplantation in a rat model. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* **2013**, *92*, 152–159. [CrossRef]
21. Mihara, M.; Kisu, I.; Hara, H.; Iida, T.; Araki, J.; Shim, T.; Narushima, M.; Yamamoto, T.; Moriguchi, H.; Kato, Y.; et al. Uterine autotransplantation in cynomolgus macaques: The first case of pregnancy and delivery. *Hum. Reprod.* **2012**, *27*, 2332–2340. [CrossRef]
22. Kisu, I.; Mihara, M.; Banno, K.; Hara, H.; Yamamoto, T.; Araki, J.; Iida, T.; Hayashi, Y.; Moriguchi, H.; Aoki, D. A new surgical technique of uterine auto-transplantation in cynomolgus monkey: Preliminary report about two cases. *Arch Gynecol. Obstet.* **2012**, *285*, 129–137. [CrossRef] [PubMed]
23. Adachi, M.; Kisu, I.; Nagai, T.; Emoto, K.; Banno, K.; Umene, K.; Nogami, Y.; Tsuchiya, H.; Itagaki, I.; Kawamoto, I.; et al. Evaluation of allowable time and histopathological changes in warm ischemia of the uterus in cynomolgus monkey as a model for uterus transplantation. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* **2016**, *95*, 991–998. [CrossRef] [PubMed]
24. Kisu, I.; Umene, K.; Adachi, M.; Emoto, K.; Nogami, Y.; Banno, K.; Itagaki, I.; Kawamoto, I.; Nakagawa, T.; Narita, H.; et al. Allowable warm ischemic time and morphological and biochemical changes in uterine ischemia/reperfusion injury in cynomolgus macaque: A basic study for uterus transplantation. *Hum. Reprod.* **2017**, *32*, 2026–2035. [CrossRef]
25. Díaz-García, C.; Johannesson, L.; Shao, R.; Bilig, H.; Brännström, M. Pregnancy after allogeneic uterus transplantation in the rat: Perinatal outcome and growth trajectory. *Fertil. Steril.* **2014**, *102*, 1545–1552. [CrossRef]
26. Saso, S.; Hurst, S.; Chatterjee, J.; Kuzmin, E.; Thum, Y.; David, A.L.; Hakim, N.; Corless, D.J.; Boyd, M.; Noakes, D.E.; et al. Test of long-term uterine survival after allogeneic transplantation in rabbits. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* **2014**, *40*, 754–762. [CrossRef]
27. Saso, S.; Petts, G.; David, A.L.; Thum, M.Y.; Chatterjee, J.; Vicente, J.S.; Marco-Jimenez, F.; Corless, D.; Boyd, M.; Noakes, D.; et al. Achieving an early pregnancy following allogeneic uterine transplantation in a rabbit model. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* **2015**, *185*, 164–169. [CrossRef]
28. Ramirez, E.R.; Ramirez Nessetti, D.K.; Nessetti, M.B.R.; Khatamee, M.; Wolfson, M.R.; Shaffer, T.H.; et al. Pregnancy and outcome of uterine allotransplantation and assisted reproduction in sheep. *J. Minim. Invasive Gynecol.* **2011**, *18*, 238–245. [CrossRef]
29. Zhang, X.; Liu, J.; Wu, Q.; Liu, Z.; Yan, Z. Uterus Allo-Transplantation in a Swine Model: Long-Term Graft Survival and Reproductive Function. *Med. Sci. Monit. Int. Med. J. Exp. Clin. Res.* **2018**, *24*, 8422–8429. [CrossRef]
30. Kisu, I.; Mihara, M.; Banno, K.; Hara, H.; Masugi, Y.; Araki, J.; Iida, T.; Yamada, Y.; Kato, Y.; Shiina, T.; et al. Uterus allotransplantation in cynomolgus macaque: A preliminary experience with non-human primate models. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* **2014**, *40*, 907–918. [CrossRef]
31. Favreau, F.; Giraud, S.; Bon, D.; Chatauret, N.; Thuillier, R.; Hauet, T. Ischemia reperfusion control: The key of kidney graft outcome. *Med. Sci.* **2013**, *29*, 183–188.
32. Wranning, C.A.; Mölne, J.; El-Akouri, R.R.; Kurlberg, G.; Brännström, M. Short-term ischaemic storage of human uterine myometrium—Basic studies towards uterine transplantation. *Hum. Reprod.* **2005**, *20*, 2736–2744. [CrossRef]

33. Aslan, M.; Erkanli Senturk, G.; Akkaya, H.; Sahin, S.; Yılmaz, B. The effect of oxytocin and Kisspeptin-10 in ovary and uterus of ischemia-reperfusion injured rats. *Taiwan J. Obstet. Gynecol.* **2017**, *56*, 456–462. [CrossRef]
34. Kwiatkowska, J.; Wąsowska, B.; Gilun, P. Expression of hypoxia inducible factor 1α and antioxidant enzymes: Superoxide dismutases-1 and -2 in ischemic porcine endometrium. *Reprod. Biol.* **2017**, *17*, 289–293. [CrossRef]
35. Okazaki, M.; Matsuyama, T.; Kohno, T.; Shindo, H.; Koji, T.; Morimoto, Y.; Ishimaru, T. Induction of epithelial cell apoptosis in the uterus by a mouse uterine ischemia-reperfusion model: Possible involvement of tumor necrosis factor-alpha. *Biol. Reprod.* **2005**, *72*, 1282–1288. [CrossRef]
36. Saso, S.; Clancy, N.T.; Jones, B.P.; Bracewell-Milnes, T.; Al-Memar, M.; Cannon, E.M.; Ahluwalia, S.; Yazbek, J.; Thum, M.Y.; Bourne, T.; et al. Use of biomedical photonics in gynecological surgery: A uterine transplantation model. *Fut. Sci. OA* **2018**, *4*, FSO286. [CrossRef]
37. Tardieu, A.; Chazelas, P.; Faye, P.A.; Favreau, F.; Nadal-Desbarats, L.; Sallée, C.; Margueritte, F.; Couquet, C.Y.; Marquet, P.; Guellec, C.B.-L.; et al. Changes in the metabolic composition of storage solution with prolonged cold ischemia of the uterus. *J. Assist. Reprod. Genet.* **2019**. [CrossRef]
38. Ugurlu, T.; Ozogul, C.; Saribas, G.S.; Gurgen, S.G.; Akyol, S.N.; Kartal, B. The effect of antioxidants on angiogenesis in uterine transplantation. *J. Obstet. Gynaecol. J. Inst. Obstet. Gynaecol.* **2018**, *38*, 382–387. [CrossRef]
39. Barun, S.; Özat, M.; Güngor, T.; Demiroğullari, B.; Sökmensüer, L.K.; Aksakal, F.N.; Erçin, U.; Gülbahai, Ö.; Müftüoğlu, S. The use of a prostacyclin analog, iloprost, as an adjunct to uterus preservation with histidine-tryptophan-ketoglutarate solution. *Transpl. Proc.* **2011**, *43*, 1998–2003. [CrossRef]
40. Sahin, S.; Ozakpinar, O.B.; Ak, K.; Eroglu, M.; Acikel, M.; Tetik, S.; Uras, F.; Cetinel, S. The protective effects of tacrolimus on rat uteri exposed to ischemia-reperfusion injury: A biochemical and histopathologic evaluation. *Fertil. Steril.* **2014**, *101*, 1176–1182. [CrossRef] [PubMed]
41. Sahin Ersoy, G.; Kurek Eken, M.; Cevik, O.; Cilingir, O.T.; Tal, R. Mycophenolate mofetil attenuates uterine ischaemia/reperfusion injury in a rat model. *Reprod. Biomed. Online.* **2017**, *34*, 115–123. [CrossRef]
42. Atalay, Y.O.; Aktas, S.; Sahin, S.; Kucukodaci, Z.; Ozakpinar, O.B. Remifentanil protects uterus against ischemia-reperfusion injury in rats. *Acta Cir. Bras.* **2015**, *30*, 756–761. [CrossRef]
43. Dittrich, R.; Beckmann, M.W.; Mueller, A.; Binder, H.; Hoffmann, I.; Maltaris, T. Uterus cryopreservation: Maintenance of uterine contractility by the use of different cryoprotocols. *Reprod. Domest. Anim. Zuchthyg.* **2010**, *45*, 86–91. [CrossRef]
44. Del Priore, G.; Stega, J.; Sieunarine, K.; Ungar, L.; Smith, J.R. Human uterus retrieval from a multi-organ donor. *Obstet. Gynecol.* **2007**, *109*, 101–104. [CrossRef]
45. Gauthier, T.; Piver, P.; Pichon, N.; Bibes, R.; Guillaudeau, A.; Piccardo, A.; Pesteil, F.; Tricard, J.; Gardet, E.; Laskar, M.; et al. Uterus retrieval process from brain dead donors. *Fertil. Steril.* **2014**, *102*, 476–482. [CrossRef]
46. Sieunarine, K.; Lindsay, I.; Ungar, L.; Del Priore, G.; Smith, J.R. Cold ischaemic preservation of human uterine tissue. *Int. Surg.* **2008**, *93*, 366–372.
47. Favre-Inhofer, A.; Rafii, A.; Carbonnel, M.; Revaux, A.; Ayoubi, J.M. Uterine transplantation: Review in human research. *J. Gynecol. Obstet. Hum. Reprod.* **2018**. [CrossRef]
48. Ozkan, O.; Akar, M.E.; Ozkan, O.; Erdogan, O.; Hadimioglu, N.; Yilmaz, M.; Gunseren, F.; Cincik, M.; Pestereli, E.; Kocak, H.; et al. Preliminary results of the first human uterus transplantation from a multiorgan donor. *Fertil. Steril.* **2013**, *99*, 470–476. [CrossRef] [PubMed]
49. Erman Akar, M.; Ozkan, O.; Aydinuraz, B.; Dirican, K.; Cincik, M.; Mendilcioglu, I.; Simsek, M.; Gunseren, F.; Kocak, H.; Ciftcioglu, A.; et al. Clinical pregnancy after uterus transplantation. *Fertil. Steril.* **2013**, *100*, 1358–1363. [CrossRef]
50. Brucker, S.Y.; Brännström, M.; Taran, F.A.; Nadalin, S.; Königsrainer, A.; Rall, K.; Schöller, D.; Henes, M.; Bösmüller, H.; Fend, F.; et al. Selecting living donors for uterus transplantation: Lessons learned from two transplantations resulting in menstrual functionality and another attempt, aborted after organ retrieval. *Arch Gynecol. Obstet.* **2018**, *297*, 675–684. [CrossRef] [PubMed]
51. Johannesson, L.; Kvarnström, N.; Mölne, J.; Dahm-Kähler, P.; Enskog, A.; Diaz-Garcia, C.; Olausson, M.; Brännström, M. Uterus transplantation trial: 1-year outcome. *Fertil. Steril.* **2015**, *103*, 199–204. [CrossRef]
52. Flyckt, R.; Kotlyar, A.; Arian, S.; Eghtesad, B.; Falcone, T.; Tzakis, A. Deceased donor uterine transplantation. *Fertil. Steril.* **2017**, *107*, e13. [CrossRef]

53. 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.; et al. Living Donor Uterus Transplantation: A Single Center's Observations and Lessons Learned from Early Setbacks to Technical Success. *Am. J. Transplant. Off. J. Am. Soc. Transplant. Am. Soc. Transpl. Surg.* **2017**, *17*, 2901–2910. [CrossRef]
54. 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.; et al. First live birth after uterus transplantation in the United States. *Am. J. Transplant. Off. J. Am. Soc. Transplant. Am. Soc. Transpl. Surg.* **2018**. [CrossRef] [PubMed]
55. Soares, J.M.; Ejzenberg, D.; Andraus, W.; D'Albuquerque, L.A.C.; Baracat, E.C. First Latin uterine transplantation: We can do it! *Clin. Sao Paulo Braz.* **2016**, *71*, 627–628. [CrossRef]
56. Brännström, M.; Dahm Kähler, P.; Greite, R.; Mölne, J.; Díaz-García, C.; Tullius, S.G. Uterus Transplantation: A Rapidly Expanding Field. *Transplantation* **2018**, *102*, 569–577. [CrossRef] [PubMed]
57. Brännström, M.; Dahm-Kähler, P.; Kvarnström, N. Robotic-assisted surgery in live-donor uterus transplantation. *Fertil. Steril.* **2018**, *109*, 256–257. [CrossRef] [PubMed]
58. 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.; et al. 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.* **2017**, *108*, 346–356. [CrossRef]
59. Puntambekar, S.; Telang, M.; Kulkarni, P.; Puntambekar, S.; Jadhav, S.; Panse, M.; Sathe, R.; Agarkhedkar, N.; Warty, N.; Kade, S.; et al. Laparoscopic-Assisted Uterus Retrieval from Live Organ Donors for Uterine Transplant: Our Experience of Two Patients. *J. Minim. Invasive Gynecol.* **2018**, *25*, 622–631. [CrossRef] [PubMed]
60. Ejzenberg, D.; Andraus, W.; Baratelli Carelli Mendes, L.R.; Ducatti, L.; Song, A.; Tanigawa, R.; Rocha-Santos, V.; Macedo Arantes, R.; Soares, J.M.; Serafini, P.C.; et al. Livebirth after uterus transplantation from a deceased donor in a recipient with uterine infertility. *Lancet* **2019**, *392*, 2697–2704. [CrossRef]
61. Chmel, R.; Novackova, M.; Janousek, L.; Matecha, J.; Pastor, Z.; Maluskova, J.; Cekal, M.; Kristek, J.; Olausson, M.; Fronek, J. 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. Off. J. Am. Soc. Transplant. Am. Soc. Transplant. Surg.* **2019**, *19*, 855–864. [CrossRef]
62. Testa, G.; Anthony, T.; McKenna, G.J.; Koon, E.C.; Wallis, K.; Klintmalm, G.B.; Reese, J.C.; Johannesson, L. Deceased donor uterus retrieval: A novel technique and workflow. *Am. J. Transplant. Off. J. Am. Soc. Transplant. Am. Soc. Transplant. Surg.* **2018**, *18*, 679–683. [CrossRef]
63. Maubon, A.; Hardeman, S.; Decroisette, E.; Pouquet, M.; Bouillet, P.; Vincelot, A.; Aubard, Y. RI-WS-8 Fertilite apres embolisation des arteres uterines pour hemorragie de la delivrance. *J. Radiol.* **2009**, *90*, 1586. [CrossRef]
64. Soro, M.-A.P.; Denys, A.; de Rham, M.; Baud, D. Short & long term adverse outcomes after arterial embolisation for the treatment of postpartum haemorrhage: A systematic review. *Eur. Radiol.* **2017**, *27*, 749–762.
65. Badet, L.; Eugène, M.; Hauet, T.; Barrou, B. The use of preservation solutions in renal transplantation. *Progres En Urol. J. Assoc. Francaise Urol. Soc. Francaise Urol.* **2006**, *16*, 25–31.
66. Bonneau, E.; Tétreault, N.; Robitaille, R.; Boucher, A.; De Guire, V. Metabolomics: Perspectives on potential biomarkers in organ transplantation and immunosuppressant toxicity. *Clin. Biochem.* **2016**, *49*, 377–384. [CrossRef]
67. Martínez Arcos, L.; Fabuel Alcañiz, J.J.; Gómez Dos Santos, V.; Burgos Revilla, F.J. Functional Results of Renal Preservation in Hypothermic Pulsatile Machine Perfusion Versus Cold Preservation: Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials. *Transplant. Proc.* **2018**, *50*, 24–32. [CrossRef]
68. Jiao, B.; Liu, S.; Liu, H.; Cheng, D.; Cheng, Y.; Liu, Y. Hypothermic machine perfusion reduces delayed graft function and improves one-year graft survival of kidneys from expanded criteria donors: A meta-analysis. *PLoS ONE* **2013**, *8*, e81826. [CrossRef]
69. Glorion, M.; Polard, V.; Favereau, F.; Hauet, T.; Zal, F.; Fadel, E.; Sage, E. Prevention of ischemia-reperfusion lung injury during static cold preservation by supplementation of standard preservation solution with HEMO2life® in pig lung transplantation model. *Artif. Cells Nanomed. Biotechnol.* **2017**. [CrossRef]

70. Thuillier, R.; Dutheil, D.; Trieu, M.T.N.; Mallet, V.; Allain, G.; Rousselot, M.; Denizot, M.; Goujon, J.M.; Zal, F.; Hauet, T. Supplementation with a new therapeutic oxygen carrier reduces chronic fibrosis and organ dysfunction in kidney static preservation. *Am. J. Transplant. Off. J. Am. Soc. Transplant. Am. Soc. Transplant. Surg.* **2011**, *11*, 1845–1860. [CrossRef]
71. Mallet, V.; Dutheil, D.; Polard, V.; Rousselot, M.; Leize, E.; Hauet, T.; Goujon, J.M.; Zal, F. Dose-ranging study of the performance of the natural oxygen transporter HEMO2 Life in organ preservation. *Artif. Organs* **2014**, *38*, 691–701. [CrossRef]
72. Puntambekar, S.; Puntambekar, S.; Telang, M.; Kulkarni, P.; Date, S.; Panse, M.; Sathe, R.; Agarkhedkar, N.; Warty, N.; Kade, S.; et al. 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.* **2018**. [CrossRef]
73. Puntambekar, S.; Telang, M.; Kulkarni, P.; Jadhav, S.; Sathe, R.; Warty, N.; Puntambekar, S.; Kade, S.; Panse, M.; Agarkhedkar, N.; et al. Laparoscopic-Assisted Uterus Retrieval from Live Organ Donors for Uterine Transplant. *J. Minim. Invasive Gynecol.* **2018**, *25*, 571–572. [CrossRef]

© 2019 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Journal of
Clinical Medicine

MDPI

Systematic Review

Uterine Factor Infertility, a Systematic Review

Camille Sallée [1,*], François Margueritte [2], Pierre Marquet [3], Pascal Piver [1], Yves Aubard [1], Vincent Lavoué [4], Ludivine Dion [4] and Tristan Gauthier [1]

[1] Department of Gynecology and Obstetrics, Mother and Child Hospital, University Hospital Center of Limoges, 87000 Limoges, France
[2] Department of Gynecology and Obstetrics, Intercommunal Hospital Center of Poissy-Saint-Germain-en-Laye, 78103 Poissy, France
[3] Department of Pharmacology and Toxicology, Centre Hospitalier Universitaire de Limoges, 87042 Limoges, France
[4] Department of Obstetrics and Gynecology, Hopital Universitaire de Rennes, 35000 Rennes, France
* Correspondence: camille.sallee@chu-limoges.fr; Tel.: +33-555-055-555

Abstract: Uterine factor infertility (UFI) is defined as a condition resulting from either a complete lack of a uterus or a non-functioning uterus due to many causes. The exact prevalence of UFI is currently unknown, while treatments to achieve pregnancy are very limited. To evaluate the prevalence of this condition within its different causes, we carried out a worldwide systematic review on UFI. We performed research on the prevalence of UFI and its various causes throughout the world, according to the PRISMA criteria. A total of 188 studies were included in qualitative synthesis. UFI accounted for 2.1 to 16.7% of the causes of female infertility. We tried to evaluate the proportion of the different causes of UFI: uterine agenesia, hysterectomies, uterine malformations, uterine irradiation, adenomyosis, synechiae and Asherman syndrome, uterine myomas and uterine polyps. However, the data available in countries and studies were highly heterogenous. This present systematic review underlines the lack of a consensual definition of UFI. A national register of patients with UFI based on a consensual definition of Absolute Uterine Factor Infertility and Non-Absolute Uterine Factor Infertility would be helpful for women, whose desire for pregnancy has reached a dead end.

Keywords: uterine factor infertility; absolute uterine factor infertility; non-absolute uterine factor infertility; congenital uterine dysfunction; acquired uterine dysfunction

check for updates

Citation: Sallée, C.; Margueritte, F.; Marquet, P.; Piver, P.; Aubard, Y.; Lavoué, V.; Dion, L.; Gauthier, T. Uterine Factor Infertility, a Systematic Review. *J. Clin. Med.* **2022**, *11*, 4907. https://doi.org/10.3390/jcm11164907

Academic Editor: Iori Kisu

Received: 23 July 2022
Accepted: 18 August 2022
Published: 21 August 2022

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Copyright: © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

1. Introduction

Infertility affects an average of about one in five couples, representing a real public health problem [1]. It can be primary or secondary, in about one third and two thirds of cases, respectively [2,3]. It may be of female and/or male origin, or even of undetermined cause in about 10% of cases [4].

Uterine factor infertility (UFI) is defined as a complete lack of a uterus (Absolute Uterine Factor Infertility or AUFI) or as a nonfunctional uterus (Non-Absolute Uterine Factor Infertility or NAUFI). The exact prevalence of UFI is currently unknown. Early studies (1970s), which have been repeatedly conducted over the years, suggest that it affects 3–5% of the world's female population and that AUFI affects up to 1 in 500 women of childbearing age [5,6].

There are many causes of UFI, congenital and acquired [7,8]: uterine agenesis, hysterectomies, uterine malformations, polyps, myomas, adenomyosis, synechiae, uterine irradiation.

To our knowledge, there is no reliable data of the prevalence of UFI and its various causes among women under 40 years old.

For women who do not have a uterus, treatments to achieve pregnancy are highly limited. Uterus transplants, which are still at a stage of research, represent a real hope for these patients [9,10].

To have a better knowledge of the potential needs for uterine transplants or even surrogacy, epidemiological data on women of childbearing age are needed.

Therefore, to evaluate the prevalence of UFI, we carried out a systematic review on UFI, aiming to improve and adapt treatments and public health policies to the needs of the population suffering from this condition.

2. Materials and Methods

For this systematic review, we wanted to get the lay-of-the-land of the prevalence of UFI and its various causes throughout the world.

We discussed AUFIs:

- Congenital: uterine agenesis (MRKH syndrome, complete androgen insensitivity syndrome (CAIS));
- Acquired: hemostasis hysterectomy (postpartum hysterectomy), hysterectomy for benign conditions (polymyomatous uterus, endometriosis, adenomyosis, functional menorrhagia, pelvic statics disorder), carcinological hysterectomy (ovarian, endometrial or cervical cancer).

We also studied NAUFIs:

- Congenital: uterine malformations, Distilbene® uterus;
- Acquired: uterine irradiation, adenomyosis, synechiae and Asherman's syndrome, myomas, polyps.

We focused on data concerning women of childbearing age, under 40 years.

We registered our study in the PROSPERO database under the number CRD42021254994.

According to the PRISMA criteria [11], we performed several searches using the PubMed search engine for publications containing the following keywords:

- "uterine factor infertility";
- "uterus transplantation";
- "adenomyosis [and] infertility";
- "uterus agenesis [and/or] MRKH syndroma [and/or] complete androgen insensitivity syndroma [and] infertility";
- "hysterectomy [and] prevalence [and/or] incidence";
- "uterus malformation [and/or] hypoplastic uterus [and/or] uterus septa [and/or] DES uterus [and] infertility";
- "uterine myomas [and] infertility";
- "uterine polyp [and] infertility";
- "uterine synechia [and] infertility";
- "uterus radiation [and] infertility".

Trying to obtain up-to-date results, we limited our search to material published between 2000 and 2021. After removing duplicates, we excluded texts whose title or abstract did not include the above keywords. We also excluded case reports, as they did not allow us to obtain valuable epidemiological results. Letter-like articles were also excluded for the same purpose. We only selected publications written in English or French. This work was carried out using Excel® software (version 16.64, 2022, Microsoft®, Redmond, WA, USA).

All of the publications initially selected were red by two obstetrician-gynecologists who kept those that met the objective.

The inclusion criteria for this systematic review were prospective, retrospective, and cross-sectional studies that assessed the prevalence of the various uterine conditions mentioned above, particularly in women under 40 years old, and their impact on fertility. Papers with data on incidence, but none on prevalence, were included in the study with a specific mention of this feature. Quality assessment of the selected studies was performed using the New-Castel Ottawa Scale [12].

3. Results

The following flow chart (Figure 1) was designed according to PRISMA criteria. Out of 477 articles reviewed for eligibility, only 188 were epidemiological studies that specifically evaluated prevalence and/or incidence data for UFI. The 289 remaining studies not included in the qualitative synthesis mentioned these data, but only in the background or they had been obtained from other systematic reviews.

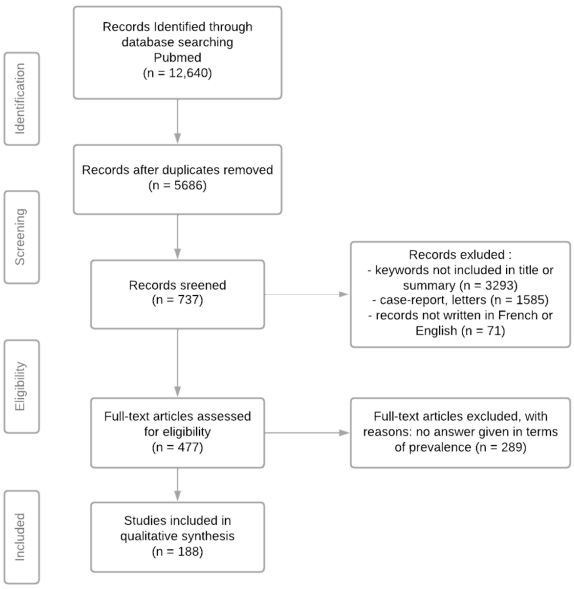


Figure 1. Flow chart.

3.1. Uterine Factor Infertility: General Data

We found four studies that assessed the prevalence of uterine factor infertility in their respective countries [3,13–15]. Details of these studies are summarized in Table 1.

Out of the four studies, only one of them was conducted prospectively and provided overall results on infertility within the country.

In the study by Meng et al., which is a prospective study of Chinese couples of childbearing age who attended premarital counseling, infertility affected 13.6% of the couples with 14.0% primary infertility and 11.2% secondary infertility among the Chinese general population [15]. The cause was male in 17.0% of cases, female in 40.0%, mixed in 26.0% and unexplained in 17.0%. UFI accounted for 12.1% of female infertility cases [15].

The other three epidemiological studies involved couples attending assisted reproduction centers for infertility of at least 12-month duration. Uterine factor infertility accounted for 2.1 to 16.7% of the causes of female infertility [3,13,14].

According to French data published by INSERM (National Institute of Health and Medical Research) in 2018, 10% of couples are infertile in France, without any details on the causes of infertility [1].

Table 1. Epidemiological data on couple infertility.

Author	Publication Date	Population	Country	Couple's Infertility (%)	Primary Infertility (%)	Secondary Infertility (%)	Male Infertility * (%)	Female Infertility * (%)	Mixed Infertility * (%)	Unexplained Infertility * (%)	Uterine Factor Infertility * (%)
Benbella et al. [13]	2018	Infertile population (1265 couples)	Morocco		77.2	22.8	28.2	39.6	17.0	15.2	12.6
Elhussein et al. [3]	2019	Infertile population (800 couples)	Sudan		68.9	31.1	35.5	42.8	18.4	3.4	2.1
Masoumi et al. [14]	2015	Infertile population (1200 couples)	Iran		69.5	30.5	66.0	88.9			16.7
Meng et al. [15]	2015	General population (2151 couples)	China	13.6	14.0	11.2	17.0	40.0	26.0	17.0	12.1

* Prevalence among Infertile women or men or couples.

3.2. Uterine Agenesia

Only one epidemiological study had assessed the prevalence of MRKH syndrome. This was a Danish retrospective study from 2016, conducted from 1994 to 2015. The study used the Danish register of public hospital inpatients and the Danish Central Cytogenetic Register. The prevalence was estimated by considering women born between 1974 and 1996. All potential diagnoses of MRKH syndrome were checked in the patients' medical records. In this study by Herlin et al., with 138 women born with medically confirmed MRKH and 687,517 female births over the same period, the prevalence of MRKH syndrome among female birth was 1/4982 (95% CI: 4216–5887), or 0.02% [16].

So far, there is no calculation of the prevalence of CAIS drawn from epidemiological studies nor general population estimates [17]. However, the minimal incidence of Androgen Insensitivity Syndrome is estimated at 1/99,000 based on patients with molecular proof of the diagnosis in the Netherlands [18]. Among girls with inguinal hernias, the prevalence of CAIS is estimated between 0.8% and 2.4% [19].

3.3. Hysterectomies

A consequent amount of data on hysterectomies was available but highly heterogeneous.

The annual incidence of hysterectomy ranges from 70 women per 100,000 per year in Australia to 700 per 100,000 in the USA [20–28] (Table 2). Two studies assessed this incidence from samples drawn from national patient cohort follow-ups, comprising randomly selected people from the general population. Questionnaires had been sent to women from these cohorts asking whether they had had a hysterectomy and at what age they had been operated [20,21]. The other studies used existing registers from these countries and standardized the rates based on the age of the national population [22–28].

Table 2. Annual incidence of hysterectomies by country in women under 40.

Author	Publication Date	Study Design	Country	Annual Incidence (Cases/100,000 Persons a Year)
Babalola et al. [25]	2007	Retrospective study	USA	430
Cooper et al. [20]	2005	Cross-sectional study	UK	150
Desai et al. [21]	2017	Cross-sectional study	India	100
Hammer et al. [22]	2019	Retrospective study	Denmark	150
Hammer et al. [23]	2017	Retrospective study	Denmark	90
Hill et al. [24]	2010	Cross-sectional study	Australia	150
Merrill et al. [26]	2001	Cross-sectional study	USA	700
Redburn et al. [27]	2001	Retrospective study	UK	350
Wilson et al. [28]	2017	Retrospective study	Australia	70

The prevalence of hysterectomy among women under 40 ranged from 1.7% in India to 14.0% in the United States [29–42], the former using a questionnaire and the latter a register (Table 3). For five studies, data had been obtained from questionnaires sent to a randomly selected national cohort of patients [31,38,40–42]. For seven studies, data had been collected from national registers with age standardization [29,32,34–37,39]. Finally, two studies using patient cohorts had assessed the prevalence of hysterectomy in women of childbearing age: the first one had assessed the prevalence by sending a questionnaire and had checked each positive answer to a history of hysterectomy with an ultrasound during a dedicated consultation; the second consisted of creating a cohort of patients, consulting the gynecologists participating in the study for their follow-up and whose files were studied in the event of a hysterectomy [30,33].

Table 3. Prevalence of hysterectomies by country in women under 40.

Author	Publication Date	Study Design	Country	Prevalence (%)
Beckmann et al. [29]	2003	Retrospective study	Australia	7.90
Bower et al. [30]	2009	Retrospective study	USA	4.00
Desai et al. [31]	2019	Cross-sectional study	India	3.59
Gartner et al. [32]	2020	Retrospective study	USA	6.00
Liu et al. [33]	2017	Cross-sectional study	China	3.32
Merrill et al. [34]	2008	Retrospective study	USA	10.00
Merrill et al. [35]	2008	Retrospective study	USA	14.00
Meher et al. [40]	2020	Retrospective study	India	4.10
Meher et al. [41]	2020	Retrospective study	India	3.20
Prusty et al. [42]	2018	Cross-sectional study	India	1.70
Rositch et al. [36]	2014	Retrospective study	USA	10.00
Ruiz de Azua Unzurrunzaga et al. [37]	2019	Retrospective study	Scotland	10.00
Shekhar et al. [38]	2019	Cross-sectional study	India	4.80
Temkin et al. [39]	2018	Retrospective study	USA	10.00

In Taiwan, in a retrospective study of women with insurance coverage, conducted in 2010, 12.1% of hysterectomies were performed before the age of 40 years [43].

In the United States, according to Merrill et al., in a retrospective study based on Utah registers and using age-adjustment, the main indications for the 2910 hysterectomies performed on patients aged 25–34 were functional metrorrhagia (23.0%), endometriosis (17.3%), prolapse (15.7%), gynecological cancers (5.4%) and myomas (4.1%) [26]. In contrast, in China, according to a retrospective study based on 4653 hysterectomies with age stratification, the main indications in 110 women aged 20–29 years were gynecological cancers (57.7%), hemostasis hysterectomies (10.6%) and adenomyosis (6.5%) [44].

Regarding hysterectomies due to benign conditions, we found two epidemiological studies that described their annual incidence in women of childbearing age [45,46]. Parazzini et al. found an annual incidence of 200 cases per 100,000 persons a year [46]. This was a retrospective study of all hysterectomies performed in Lombardy from 1991 to 2016, with a total of 143,045 hysterectomies. The annual incidence by age group was estimated by taking the yearly number of hysterectomies performed on patients aged 20–34 as the numerator and the female population of Lombardy of the same age as the denominator, obtained from a local register [46].

Chen's study, retrieved from the Canadian Institute for Health Information Discharge Abstract Database, listed all diagnostic and procedure codes for all treated inpatients, as well as the number of hysterectomies performed in 2007 in Ontario (13,511) and calculated age-standardized rates for women living in Ontario. The annual incidence in this study was 260 cases per 100,000 persons a year in women of childbearing age [45].

We considered emergency hysterectomies in case of obstetrical complications (postpartum hemorrhage, placenta accreta, placenta previa) as hemostasis hysterectomies.

We identified 102 epidemiological studies that evaluated the annual incidence of hemostasis hysterectomies among deliveries by country. We categorized them by continent for clarity.

For the African continent, according to 17 epidemiological studies, the annual incidence of hemostasis hysterectomies among all deliveries ranged from 0.12% in South Africa to 1.25% in Niger [47–63].

For the American continent, we obtained data from 11 studies encompassing only the USA and Canada. The annual incidence in these countries ranged from 0.05% in Canada to 0.27% in the USA [64–74].

For the Asian continent, according to 36 studies, the annual incidence ranged from 0.01% in Japan to 0.69% in India [75–110].

For the European continent, according to 32 studies, it ranged from 0.02% in Norway to 0.22% in Italy [111–142].

Finally, for Oceania, we found one study from New Zealand and five from Australia. In these countries, the annual incidence of hemostasis hysterectomy ranged from 0.04 to 0.12% [143–148].

A study from 2020 encompassing nine European countries estimated the incidence of hemostasis hysterectomy in 2012–2013 at 0.06% [124]. However, data are still evolving as post-partum hemorrhage management has recently improved with the use of embolization or Bakri balloon, even though evidence in reducing hemostasis hysterectomy is still being debated [149].

We considered hysterectomies performed for endometrial, cervical and ovarian cancer on women under 40 years of age as carcinologic hysterectomies. Related data for this purpose was scarce in the literature.

We only found three epidemiological studies that looked at carcinologic hysterectomies in the USA.

Garg et al. conducted a retrospective study of endometrial cancers in women under 40 years of age. Out of 2000 hysterectomies performed for endometrial cancer during the study from 1993 to 2008, 70 patients were under 40 years of age (3.5%), with an average age of 37 years and ages ranging from 24 to 40 years [150]. Similarly, in this study, 23% of patients under 40 years of age reported infertility prior to their hysterectomy and 76% were nulliparous [150].

In a cross-sectional study conducted in 2012, Esselen et al. estimated that 46,450 hysterectomies were yearly performed in the United States for gynecological cancers: 61% for endometrial cancer, 9% for cervical cancer, 27% for ovarian cancer and 3% for gynecological cancers of undetermined origin [151]. Among the 28,160 cases of endometrial cancer, 2.7% of patients who had a hysterectomy were between 18 and 39 years of age [151]. Among the 4045 cases of cervical cancer, 30.2% of patients who had a hysterectomy were between 18 and 39 years of age [151].

In a retrospective study conducted by Merril et al., from 1998 to 2002, out of 45,784 hysterectomies performed over that period, 51.1% were due to endometrial cancer, 29.8% to ovarian cancer and 19.1% to cervical cancer [152].

3.4. Uterine Malformations

To define uterine malformations, we referred to the ESHRE/ESGE classification from 2014 [153].

According to our research, three epidemiological studies focused on congenital uterine malformations without making any distinction between them.

According to a 2002 retrospective Chinese study, the prevalence of infertility in patients with any type of uterine malformation was 26.6% [154].

Two studies assessed the prevalence of uterine malformations among infertile female populations. A prospective Canadian study evaluating the performance of hysterosonography in infertility or metrorrhagia estimated the prevalence at 20.0%, with 15.0% arched uterus (U1c), 4.6% uterine septum (U2a and b), 0.2% unicornuate uterus (U4b) and 0.2% hypoplastic or infantile uterus (U1b) [155]. In a prospective English study of patients consulting for infertility or subfertility, the prevalence of uterine malformations in this population was 28.2%, with 16.3% arched uterus (U1c), 1.2% uterine septum (U2a and b), 0.5% unicornuate uterus (U4b), 0.2% bicornuate uterus (U3a) and 0.04% didelphic uterus (U3bC2) [156].

In addition, four studies focused on uterine septa, representing the most common major uterine malformations (arched uteri are considered as a minor malformation). Ludwin et al., in a prospective study, found up to 35% septum cases in the infertile population [157]. According to two retrospective studies, the prevalence of infertility in the case of uterine septum was 54.5 to 55.1% [158,159]. Finally, the study by Wang et al. estimated that the prevalence of infertility depended on the size of the septum with an increase from 35.4 to 45.7% [160].

No studies were found regarding the prevalence of infertility for dysmorphic uteri (U1a).

3.5. Radiation-Induced Uterine Condition

Uteri that have become hypoplastic as a result of pelvic irradiation were considered as, radiation-induced uterine condition

To our knowledge, there are no data about the prevalence of radiation-induced uterine condition at the international or national level. According to two Danish and French retrospective studies, the prevalence of infertility in cases of direct uterine or pelvic irradiation is 81–81.3% [161,162]. However, according to these two studies, the consequences of radiotherapy on the ovaries also played a role in this high prevalence of infertility.

3.6. Adenomyosis

We found three epidemiological studies that evaluated the prevalence of adenomyosis and its impact on fertility.

In a German prospective study from 2005, the prevalence of adenomyosis, diagnosed on MRI, in non-menopausal women was 28% and reached 79% in the population with endometriosis [163].

Furthermore, according to a French cross-sectional study from 2020, which included women between 18 and 42 years old who had been surgically explored for benign gynecological conditions and had had Magnetic Radiological Imaging (MRI) performed by a senior radiologist, the prevalence of infertility was 30.2% among women with all types of adenomyosis. Furthermore, primary infertility was evaluated at 19.8% and secondary infertility at 10.4% among women with adenomyosis [164].

Finally, in an Egyptian cross-sectional study from 2020, the prevalence of adenomyosis assessed by ultrasound was 7.5% in an infertile population under 41 years of age [165].

3.7. Synechiae and Asherman Syndrome

We did not find any epidemiological study evaluating the prevalence of synechiae in the general population.

Salzani et al., in a cross-sectional study, estimated the prevalence of synechiae at 37.6% in the case of a recent history of curettage for a pregnancy terminated before 20 weeks of gestation [166].

Concerning the prevalence of infertility in case of synechiae, three epidemiological studies reported results ranging from 41.0% in Romania to 90.8% in France, and 60.4% in Tunisia, keeping in mind that in the French study, most patients presented with Asherman syndrome with severe synechiae [167–169].

3.8. Uterine Myomas

To our knowledge, only one US prospective study, conducted in 2002 on 3000 pregnant women, assessed the prevalence of uterine myomas in non-infertile women of childbearing age. This prevalence was 11% [170].

Regarding fertility data, we found four epidemiological studies [171–174] with very different results that are synthesized in Table 4.

Table 4. Prevalence of infertility in presence of uterine myomas.

Author	Publication Date	Study Design	Country	Infertility's Prevalence (%)
Di Gregorio et al. [171]	2002	Retrospective study	Italy	70.00
Nicolaus et al. [172]	2019	Retrospective study	USA	15.70
Rovio et al. [173]	2012	Retrospective study	Finland	12.00
Roy et al. [174]	2010	Retrospective study	India	44.00

In the Italian study, patients had other causes of infertility other than myomas [171]. In the Indian study, only the prevalence of infertility for submucosal myomas was estimated [174].

We documented two French prospective studies by the same author that evaluated the prevalence of infertility in myomas before and after embolization. Before treatment, the prevalence of infertility was estimated at 32.3–33.3% in the presence of multiple uterine myomas (more than 3) [175,176].

3.9. Uterine Polyps

We did not find any epidemiological study on the prevalence of uterine polyps in the general population or on the prevalence of infertility in cases of uterine polyps.

According to the only epidemiological study we found in the literature, the prevalence of polyps in the Egyptian infertile population was 15.6% [177].

4. Discussion

This systematic review shows the vast heterogeneity and lack of data concerning UFI in many countries. It also shows the complexity of this multifactorial condition, which could be confusing for the diagnosis.

Preliminary studies on uterine transplantation are based on old studies stating that uterine factor infertility affects 3 to 5% of the world's female population and absolute uterine factor infertility affects 1 in 500 women of childbearing age [5,6,178–180]. However, we cannot confirm these data. One of our issues is that the definitions of UFI differ from one study to another. For example, we considered uterine irradiation, Asherman syndrome and DES syndrome as NAUFI, whereas some studies considered them as a cause of AUFI [180,181]. In their severe form, these uteri become non-functional and for patients who wish to carry a pregnancy, no treatment other than a possible uterine transplantation is available. In fact, a simple definition of NAUFI is needed to clearly estimate the prevalence of this condition, and the needs among the general population: this could be based on the presence of a pathological uterus (clinical or imaging-based examinations) associated with either over-one-year-long infertility or failure of embryo transfer.

Moreover, the studies did not necessarily use the same denominator to give the percentages. Therefore, some elements of data were difficult to compare. This is the case for the study by Meng et al. [15] which did not give the proportion of primary and secondary infertility in the infertile population but the data for primary and secondary infertility in the general population (see Table 1). Furthermore, incidence and prevalence were often mixed up in many studies. We also had to face problems concerning some diseases such as myomas, uterine irradiation, synechiae and uterine malformations which do not have the same impact on fertility depending on their severity, location and/or size.

The heterogeneity of the data was also created by diverse factors: the proportion of causes of UFI varied, samples which could not be compared, and some specific data were not always available in several countries.

However, we have observed that UFI represents a significant proportion of female infertility with a rate ranging from 2.1 to 16.7%, depending on the study [14,15]. Consequently, an accurate and consensual definition of absolute and non-absolute uterine factor infertility among the different pathological contexts identified (congenital anomaly, adenomyosis, myoma. . .) is urgently needed. It will allow researchers to carry out incidence studies and to develop research into dedicated therapies.

One of the strengths of our study is that it looked at all uterine conditions that may cause UFI, both absolute and non-absolute, for which we provide accurate definitions. It is also the only review that has favored epidemiological studies, to find out the prevalence of UFI and its different causes.

Furthermore, our search was comprehensive due to the large number of articles studied.

Finally, we followed the PRISMA criteria and assessed the quality of all the selected epidemiological studies we selected using the validated Newcastle-Ottawa Scale. Our study is also registered on the PROSPERO website.

The vast heterogeneity of the studies did not allow us to estimate the precise prevalence of many conditions (myomas, adenomyosis, hysterectomies before age 40, polyps)

and their impact on fertility, which is one of the weaknesses of our study. This heterogeneity prevented us from carrying out a meta-analysis either and led to an evaluation bias. Moreover, we took account of the prevalence of the diseases but sometimes we did not know if the patients still had a desire for pregnancy (MRKH syndrome, hysterectomies, radiation-induced uterine conditions, . . .).

5. Conclusions

This systematic review enabled us to assess the current state of UFI on a global and national scale and to highlight the lack of studies in the field.

However, it would be interesting to have a national register of patients with uterine factor infertility based on a consensual definition of AUFI and NAUFI. Such a register might allow us to have a better understanding of patients for whom the possibility of carrying a pregnancy is complicated. It could improve their follow-up and help in finding with them a solution adapted to their condition: facilitated adoption, participation in research protocols in uterus transplantation and information about surrogacy.

Concerning uterus transplants, this register may allow us to make a better assessment of the need for this procedure within a country. We would know the number of territorial transplant centers that need to be opened and the costs that this would generate for society.

Author Contributions: Conceptualization, T.G. and C.S.; methodology, C.S.; software, C.S. and F.M.; validation, T.G., C.S. and F.M.; formal analysis, C.S.; investigation, C.S.; resources, T.G.; data curation, C.S.; writing—original draft preparation, C.S. and F.M.; writing—review and editing, C.S.; visualization, T.G.; supervision, T.G.; project administration, P.M., P.P., Y.A., V.L. and L.D. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: Not applicable.

Informed Consent Statement: Not applicable.

Data Availability Statement: Not applicable.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Assistance Médicale à la Procréation (AMP). Inserm-La Science Pour la Santé n.d. Available online: https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/assistance-medicale-procreation-amp (accessed on 7 August 2019).
2. Akhter, S.; Alam, H.; Khanam, N.N.; Zabin, F. Characteristics of infertile couples. *Mymensingh Med. J.* **2011**, *20*, 121–127. [PubMed]
3. Elhussein, O.G.; Ahmed, M.A.; Suliman, S.O.; Yahya, L.I.; Adam, I. Epidemiology of infertility and characteristics of infertile couples requesting assisted reproduction in a low-resource setting in Africa, Sudan. *Fertil. Res. Pract.* **2019**, *5*, 7. [CrossRef] [PubMed]
4. Ümit, G.; Izetbegovic, S.; Admir, R.; Spahovic, H.; Cihan, G. Causes of Sterility in Bosnia-Herzegovina Population. *Mater. Socio-Med.* **2015**, *27*, 185–187. [CrossRef]
5. Brännström, M.; Johannesson, L.; Dahm-Kähler, P.; Enskog, A.; Mölne, J.; Kvarnström, N.; Diaz-Garcia, C.; Hanafy, A.; Lundmark, C.; Marcickiewicz, J.; et al. First clinical uterus transplantation trial: A six-month report. *Fertil. Steril.* **2014**, *101*, 1228–1236. [CrossRef]
6. Hur, C.; Rehmer, J.; Flyckt, R.; Falcone, T. Uterine Factor Infertility: A Clinical Review. *Clin. Obstet. Gynecol.* **2019**, *62*, 257–270. [CrossRef]
7. Hatasaka, H. Clinical Management of the Uterine Factor in Infertility. *Clin. Obstet. Gynecol.* **2011**, *54*, 696–709. [CrossRef]
8. Taylor, E.; Gomel, V. The uterus and fertility. *Fertil. Steril.* **2008**, *89*, 1–16. [CrossRef]
9. Jones, B.P.; Kasaven, L.; Vali, S.; Saso, S.; Jalmbrant, M.; Bracewell-Milnes, T.; Thum, M.-Y.; Quiroga, I.; Friend, P.; Diaz-Garcia, C.; et al. Uterine Transplantation: Review of Livebirths and Reproductive Implications. *Transplantation* **2021**, *105*, 1695–1707. [CrossRef]
10. Jones, B.P.; Kasaven, L.S.; Chan, M.; Vali, S.; Saso, S.; Bracewell-Milnes, T.; Thum, M.-Y.; Nicopoullos, J.; Diaz-Garcia, C.; Quiroga, I.; et al. Uterine Transplantation in 2021: Recent Developments and the Future. *Clin. Obstet. Gynecol.* **2022**, *65*, 4–14. [CrossRef]
11. Page, M.J.; McKenzie, J.E.; Bossuyt, P.M.; Boutron, I.; Hoffmann, T.C.; Mulrow, C.D.; Shamseer, L.; Tetzlaff, J.M.; Akl, E.A.; Brennan, S.E.; et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* **2021**, *372*, n71. [CrossRef]

12. NewCastleOttawaScale. Available online: https://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp (accessed on 22 July 2022).
13. Benbella, A.; Aboulmakarim, S.; Hardizi, H.; Zaidouni, A.; Bezad, R. Infertility in the Moroccan population: An etiological study in the reproductive health centre in Rabat. *Pan Afr. Med. J.* **2018**, *30*. [CrossRef]
14. Masoumi, S.Z.; Parsa, P.; Darvish, N.; Mokhtari, S.; Yavangi, M.; Roshanaei, G. An epidemiologic survey on the causes of infertility in patients referred to infertility center in Fatemieh Hospital in Hamadan. *Iran. J. Reprod. Med.* **2015**, *13*, 513–516. [PubMed]
15. Meng, Q.; Ren, A.; Zhang, L.; Liu, J.; Li, Z.; Yang, Y.; Li, R.; Ma, L. Incidence of infertility and risk factors of impaired fecundity among newly married couples in a Chinese population. *Reprod. Biomed. Online* **2015**, *30*, 92–100. [CrossRef]
16. Herlin, M.; Bjørn, A.-M.B.; Rasmussen, M.; Trolle, B.; Petersen, M.B. Prevalence and patient characteristics of Mayer–Rokitansky–Küster–Hauser syndrome: A nationwide registry-based study. *Hum. Reprod.* **2016**, *31*, 2384–2390. [CrossRef]
17. Hughes, I.A.; Davies, J.D.; Bunch, T.I.; Pasterski, V.; Mastroyannopoulou, K.; MacDougall, J. Androgen insensitivity syndrome. *Lancet Lond. Engl.* **2012**, *380*, 1419–1428. [CrossRef]
18. Boehmer, A.L.; Brinkmann, O.; Brüggenwirth, H.; van Assendelft, C.; Otten, B.J.; Verleun-Mooijman, M.C.; Niermeijer, M.F.; Brunner, H.G.; Rouwé, C.W.; Waelkens, J.J.; et al. Genotype versus phenotype in families with androgen insensitivity syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2001**, *86*, 4151–4160. [CrossRef] [PubMed]
19. Sarpel, U.; Palmer, S.K.; Dolgin, S.E. The incidence of complete androgen insensitivity in girls with inguinal hernias and assessment of screening by vaginal length measurement. *J. Pediatr. Surg.* **2005**, *40*, 133–136, discussion 136–137. [CrossRef]
20. Cooper, R.; Lawlor, D.A.; Hardy, R.; Ebrahim, S.; Leon, D.A.; Wadsworth, M.E.J.; Kuh, D. Socio-economic position across the life course and hysterectomy in three British cohorts: A cross-cohort comparative study. *BJOG Int. J. Obstet. Gynaecol.* **2005**, *112*, 1126–1133. [CrossRef]
21. Desai, S.; Campbell, O.M.; Sinha, T.; Mahal, A.; Cousens, S. Incidence and determinants of hysterectomy in a low-income setting in Gujarat, India. *Health Policy Plan.* **2017**, *32*, 68–78. [CrossRef]
22. Hammer, A.; Kahlert, J.; Gravitt, P.E.; Rositch, A.F. Hysterectomy-corrected cervical cancer mortality rates in Denmark during 2002–2015: A registry-based cohort study. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* **2019**, *98*, 1063–1069. [CrossRef]
23. Hammer, A.; Kahlert, J.; Rositch, A.; Pedersen, L.; Gravitt, P.; Blaakaer, J.; Soegaard, M. The temporal and age-dependent patterns of hysterectomy-corrected cervical cancer incidence rates in Denmark: A population-based cohort study. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* **2017**, *96*, 150–157. [CrossRef] [PubMed]
24. Hill, E.L.; Graham, M.L.; Shelley, J.M. Hysterectomy trends in Australia-between 2000/01 and 2004/05. *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.* **2010**, *50*, 153–158. [CrossRef] [PubMed]
25. Babalola, E.O.; Bharucha, A.E.; Schleck, C.D.; Gebhart, J.B.; Zinsmeister, A.R.; Melton, L.J. Decreasing utilization of hysterectomy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **2007**, *196*, 214.e1–214.e7. [CrossRef]
26. Merrill, R.M. Prevalence Corrected Hysterectomy Rates and Probabilities in Utah. *Ann. Epidemiol.* **2001**, *11*, 127–135. [CrossRef]
27. Redburn, J.C.; Murphy, M.F.G. Hysterectomy prevalence and adjusted cervical and uterine cancer rates in England and Wales. *BJOG Int. J. Obstet. Gynaecol.* **2001**, *108*, 388–395. [CrossRef] [PubMed]
28. Wilson, L.F.; Pandeya, N.; Mishra, G.D. Hysterectomy trends in Australia, 2000–2001 to 2013–2014: Joinpoint regression analysis. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* **2017**, *96*, 1170–1179. [CrossRef] [PubMed]
29. Beckmann, K.; Iosifidis, P.; Shorne, L.; Gilchrist, S.; Roder, D. Effects of variations in hysterectomy status on population coverage by cervical screening. *Aust. N. Z. J. Public Health* **2003**, *27*, 507–512. [CrossRef] [PubMed]
30. Bower, J.K.; Schreiner, P.J.; Sternfeld, B.; Lewis, C.E. Black–White Differences in Hysterectomy Prevalence: The CARDIA Study. *Am. J. Public Health* **2009**, *99*, 300–307. [CrossRef]
31. Desai, S.; Shuka, A.; Nambiar, D.; Ved, R. Patterns of hysterectomy in India: A national and state-level analysis of the Fourth National Family Health Survey (2015–2016). *BJOG: Int. J. Obstet. Gynaecol.* **2019**, *126*, 72–80. [CrossRef]
32. Gartner, D.R.; Delamater, P.L.; Hummer, R.A.; Lund, J.L.; Pence, B.W.; Robinson, W.R. Integrating Surveillance Data to Estimate Race/Ethnicity-specific Hysterectomy Inequalities Among Reproductive-aged Women: Who's at Risk? *Epidemiology* **2020**, *31*, 385–392. [CrossRef]
33. Liu, F.; Pan, Y.; Liang, Y.; Zhang, C.; Deng, Q.; Li, X.; Liu, M.; He, Z.; Liu, Y.; Li, J.; et al. The epidemiological profile of hysterectomy in rural Chinese women: A population-based study. *BMJ Open* **2017**, *7*, e015351. [CrossRef] [PubMed]
34. Merrill, R.M. Hysterectomy Surveillance in the United States, 1997 through 2005. *Med. Sci. Monit. Int. Med. J. Exp. Clin. Res.* **2008**, *14*, CR24–CR31.
35. Merrill, R.M.; Layman, A.B.; Oderda, G.; Asche, C. Risk Estimates of Hysterectomy and Selected Conditions Commonly Treated with Hysterectomy. *Ann. Epidemiol.* **2008**, *18*, 253–260. [CrossRef]
36. Rositch, A.F.; Nowak, R.G.; Gravitt, P.E. Increased Age and Race-Specific Incidence of Cervical Cancer After Correction for Hysterectomy Prevalence in the United States From 2000 to 2009. *Cancer* **2014**, *120*, 2032–2038. [CrossRef] [PubMed]
37. Ruiz de Azua Unzurrunzaga, G.; Brewster, D.H.; Wild, S.H.; Sivalingam, V.N. Declining hysterectomy prevalence and the estimated impact on uterine cancer incidence in Scotland. *Cancer Epidemiol.* **2019**, *59*, 227–231. [CrossRef]
38. Shekhar, C.; Paswan, B.; Singh, A. Prevalence, sociodemographic determinants and self-reported reasons for hysterectomy in India. *Reprod. Health* **2019**, *16*, 118. [CrossRef] [PubMed]

39. Temkin, S.M.; Kohn, E.C.; Penberthy, L.; Cronin, K.A.; Rubinsak, L.; Dickie, L.A.; Minasian, L.; Noone, A.-M. Hysterectomy-corrected rates of endometrial cancer among women younger than age 50 in the United States. *Cancer Causes Control* **2018**, *29*, 427–433. [CrossRef] [PubMed]
40. Meher, T.; Sahoo, H. Regional pattern of hysterectomy among women in India: Evidence from a recent large scale survey. *Women Health* **2020**, *60*, 585–600. [CrossRef]
41. Meher, T.; Sahoo, H. Changing trends in the preference of health care facility and reasons for hysterectomy in India. *Health Care Women Int.* **2020**, *41*, 802–816. [CrossRef]
42. Prusty, R.K.; Choithani, C.; Gupta, S.D. Predictors of hysterectomy among married women 15–49 years in India. *Reprod. Health* **2018**, *15*, 3. [CrossRef]
43. Lai, J.C.-Y.; Huang, N.; Huang, S.-M.; Hu, H.-Y.; Wang, C.-W.; Chou, Y.-J.; Wang, K.-L. Decreasing trend of hysterectomy in Taiwan: A population-based study, 1997–2010. *Taiwan J. Obstet. Gynecol.* **2015**, *54*, 512–518. [CrossRef] [PubMed]
44. Jiang, J.; Ding, T.; Luo, A.; Lu, Y.; Ma, D.; Wang, S. Comparison of surgical indications for hysterectomy by age and approach in 4653 Chinese women. *Front. Med.* **2014**, *8*, 464–470. [CrossRef] [PubMed]
45. Chen, I.; Wise, M.R.; Dunn, S.; Anderson, G.; Degani, N.; Lefebvre, G.; Bierman, A.S. Social and Geographic Determinants of Hysterectomy in Ontario: A Population-Based Retrospective Cross-Sectional Analysis. *J. Obstet. Gynaecol. Can.* **2017**, *39*, 861–869. [CrossRef]
46. Parazzini, F.; Ricci, E.; Bulfoni, G.; Cipriani, S.; Chiaffarino, F.; Malvezzi, M.; Frigerio, L. Hysterectomy rates for benign conditions are declining in Lombardy, Italy: 1996–2010. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* **2014**, *178*, 107–113. [CrossRef] [PubMed]
47. Sebitloane, M.H.; Moodley, J. Moodley Emergency peripartum hysterectomy. *East Afr. Med. J.* **2001**, *78*, 70–74. [CrossRef]
48. Heitkamp, A.; Seinstra, J.; Akker, T.; Vollmer, L.; Gebhardt, S.; Roosmalen, J.; Vries, J.I.; Theron, G. A district-wide population-based descriptive study of emergency peripartum hysterectomy in a middle-income country. *Int. J. Gynecol. Obstet.* **2019**, *146*, 103–109. [CrossRef] [PubMed]
49. Abasiattai, A.M.; Umoiyoho, A.J.; Utuk, N.M.; Inyang-Etoh, E.C.; Asuquo, O.P. Emergency peripartum hysterectomy in a tertiary hospital in southern Nigeria. *Pan Afr. Med. J.* **2013**, *15*. [CrossRef]
50. Okogbenin, S.; Gharoro, E.; Otoide, V.; Okonta, P. Obstetric hysterectomy: Fifteen years' experience in a Nigerian tertiary centre. *J. Obstet. Gynaecol.* **2003**, *23*, 356–359. [CrossRef]
51. Akintayo, A.A.; Olagbuji, B.N.; Aderoba, A.K.; Akadiri, O.; Olofinbiyi, B.A.; Bakare, B. Emergency Peripartum Hysterectomy: A Multicenter Study of Incidence, Indications and Outcomes in Southwestern Nigeria. *Matern. Child Health J.* **2016**, *20*, 1230–1236. [CrossRef]
52. Olamijulo, J.A.; Abiara, O.E.; Olaleye, O.O.; Ogedengbe, O.K.; Giwa-Osagie, F.; Oluwole, O.O. Emergency obstetric hysterectomy in a Nigerian teaching hospital: A ten-year review. *Niger. Q. J. Hosp. Med.* **2013**, *23*, 69–74.
53. Mathe, J.K. Obstetric hysterectomy in rural Democratic Republic of the Congo: An analysis of 40 cases at Katwa Hospital. *Afr. J. Reprod. Health* **2008**, *12*, 60–66. [PubMed]
54. Ezechi, O.; Kalu, B.; Njokanma, F.; Nwokoro, C.; Okeke, G. Emergency peripartum hysterectomy in a Nigerian hospital: A 20-year review. *J. Obstet. Gynaecol.* **2004**, *24*, 372–373. [CrossRef] [PubMed]
55. Badejoko, O.O.; Awowole, I.O.; Ijarotimi, A.O.; Badejoko, B.O.; Loto, O.M.; Ogunniyi, S.O. Obstetric hysterectomy: Trend and outcome in Ile-Ife, Nigeria. *J. Obstet. Gynaecol.* **2013**, *33*, 581–584. [CrossRef] [PubMed]
56. Bassey, G.; Akani, C.I. Emergency peripartum hysterectomy in a low resource setting: A 5-year analysis. *Niger. J. Med. J. Natl. Assoc. Resid. Dr. Niger.* **2014**, *23*, 170–175.
57. Rabiu, K.A.; Akinlusi, F.M.; Adewunmi, A.A.; Akinola, O.I. Emergency peripartum hysterectomy in a tertiary hospital in Lagos, Nigeria: A five-year review. *Trop. Doct.* **2010**, *40*. [CrossRef]
58. Okusanya Peripartum Hysterectomy in A Nigerian University Hospital: An Assessment of Severe Maternal Outcomes with the Maternal Severity Index Model. Available online: https://www.npmj.org/article.asp?issn=1117-1936;year=2016;volume=23;issue=2;spage=62;epage=66;aulast=Okusanya (accessed on 18 February 2021).
59. Umezurike, C.C.; Feyi-Waboso, P.A.; Adisa, C.A. Peripartum hysterectomy in Aba southeastern Nigeria. *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.* **2008**, *48*, 580–582. [CrossRef]
60. Obiechina, N.J.A.; Eleje, G.U.; Ezebialu, I.U.; Okeke, C.A.F.; Mbamara, S.U. Emergency peripartum hysterectomy in Nnewi, Nigeria: A 10-year review. *Niger. J. Clin. Pract.* **2012**, *15*, 168. [CrossRef]
61. Wandabwa, J.; Businge, C.; Longo-Mbenza, B.; Mdaka, M.; Kiondo, P. Peripartum hysterectomy: Two years experience at Nelson Mandela Academic hospital, Mthatha, Eastern Cape South Africa. *Afr. Health Sci.* **2013**, *13*, 469–474. [CrossRef]
62. Nayama, M.; Moulaye, A.-A.; Djibrill, B.; Garba, M.; Idi, N.; Boukerrou, M. Les hystérectomies d'hémostase en pays sous-équipé: Un geste vital. Étude prospective dans une maternité de référence au Niger. *Gynécologie Obs. Fertil.* **2006**, *34*, 900–905. [CrossRef]
63. Pembe, A.B.; Wangwe, P.J.T.; Massawe, S.N. Emergency peripartum hysterectomies at Muhimbili National Hospital, Tanzania: Review of cases from 2003 to 2007. *Tanzan. J. Health Res.* **2012**, *14*. [CrossRef]
64. Baskett, T. Emergency obstetric hysterectomy. *J. Obstet. Gynaecol.* **2003**, *23*, 353–355. [CrossRef] [PubMed]
65. Bateman, B.T.; Mhyre, J.M.; Callaghan, W.M.; Kuklina, E.V. Peripartum hysterectomy in the United States: Nationwide 14 year experience. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **2012**, *206*, 63.e1–63.e8. [CrossRef] [PubMed]
66. Bodelon, C.; Bernabe-Ortiz, A.; Schiff, M.A.; Reed, S.D. Factors Associated With Peripartum Hysterectomy. *Obstet. Gynecol.* **2009**, *114*, 115–123. [CrossRef] [PubMed]

67. Forna, F.; Miles, A.M.; Jamieson, D.J. Emergency peripartum hysterectomy: A comparison of cesarean and postpartum hysterectomy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **2004**, *190*, 1440–1444. [CrossRef]
68. Glaze, S.; Ekwalanga, P.; Roberts, G.; Lange, I.; Birch, C.; Rosengarten, A.; Jarrell, J.; Ross, S. Peripartum Hysterectomy 1999 to 2006. *Obstet. Gynecol.* **2008**, *111*, 732–738. [CrossRef] [PubMed]
69. Govindappagari, S.; Wright, J.D.; Ananth, C.V.; Huang, Y.; D'Alton, M.E.; Friedman, A.M. Risk for Peripartum Hysterectomy and Center Hysterectomy and Delivery Volume. *Obstet. Gynecol.* **2016**, *128*, 1215–1224. [CrossRef]
70. Ibrahim, M.; Ziegler, C.; Klam, S.L.; Wieczorek, P.; Abenhaim, H.A. Incidence, Indications, and Predictors of Adverse Outcomes of Postpartum Hysterectomies: 20-Year Experience in a Tertiary Care Centre. *J. Obstet. Gynaecol. Can.* **2014**, *36*, 14–20. [CrossRef]
71. Owolabi, M.S.; Blake, R.E.; Mayor, M.T.; Adegbulugbe, H.A. Incidence and determinants of peripartum hysterectomy in the metropolitan area of the District of Columbia. *J. Reprod. Med.* **2013**, *58*, 167–172.
72. Kastner, E. Emergency peripartum hysterectomy: Experience at a community teaching hospital. *Obstet. Gynecol.* **2002**, *99*, 971–975. [CrossRef]
73. Hernandez, J.; Wendel, G.; Sheffield, J. Trends in Emergency Peripartum Hysterectomy at a Single Institution: 1988–2009. *Am. J. Perinatol.* **2012**, *30*, 365–370. [CrossRef]
74. Bakshi, S.; Meyer, B.A. Indications for and outcomes of emergency peripartum hysterectomy. A five-year review. *J. Reprod. Med.* **2000**, *45*, 733–737. [PubMed]
75. Yamamoto, H.; Sagae, S.; Nishikawa, S.; Kudo, R. Emergency Postpartum Hysterectomy in Obstetric Practice. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* **2000**, *26*, 341–345. [CrossRef] [PubMed]
76. Jin, R.; Guo, Y.; Chen, Y. Risk factors associated with emergency peripartum hysterectomy. *Chin. Med. J.* **2014**, *127*, 900–904. [PubMed]
77. Erman Akar, M.; Saygili Yilmaz, E.; Yuksel, B.; Yilmaz, Z. Emergency peripartum hysterectomy. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* **2004**, *113*, 178–181. [CrossRef]
78. Özden, S.; Yildirim, G.; Basaran, T.; Gurbuz, B.; Dayicioglu, V. Analysis of 59 cases of emergent peripartum hysterectomies during a 13-year period. *Arch. Gynecol. Obstet.* **2005**, *271*, 363–367. [CrossRef]
79. Begum, M.; Alsafi, F.; ElFarra, J.; Tamim, H.M.; Le, T. Emergency Peripartum Hysterectomy in a Tertiary Care Hospital in Saudi Arabia. *J. Obstet. Gynaecol. India* **2014**, *64*, 321–327. [CrossRef]
80. Chibber, R.; Al-Hijji, J.; Fouda, M.; Al-Saleh, E.; Al-Adwani, A.R.; Mohammed, A.T. A 26-Year Review of Emergency Peripartum Hysterectomy in a Tertiary Teaching Hospital in Kuwait–Years 1983–2011. *Med. Princ. Pract.* **2012**, *21*, 217–222. [CrossRef]
81. Demirci, O.; Tuğrul, A.S.; Yılmaz, E.; Tosun, Ö.; Demirci, E.; Eren, Y.S. Emergency peripartum hysterectomy in a tertiary obstetric center: Nine years evaluation: Emergency peripartum hysterectomy. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* **2011**, *37*, 1054–1060. [CrossRef]
82. Kayabasoglu, F.; Guzin, K.; Aydogdu, S.; Sezginsoy, S.; Turkgeldi, L.; Gunduz, G. Emergency peripartum hysterectomy in a tertiary Istanbul hospital. *Arch. Gynecol. Obstet.* **2008**, *278*, 251–256. [CrossRef]
83. Tapisiz, O.L.; Altinbas, S.K.; Yirci, B.; Cenksoy, P.; Kaya, A.E.; Dede, S.; Kandemir, O. Emergency peripartum hysterectomy in a tertiary hospital in Ankara, Turkey: A 5-year review. *Arch. Gynecol. Obstet.* **2012**, *286*, 1131–1134. [CrossRef]
84. Wei, Q.; Zhang, W.; Chen, M.; Zhang, L.; He, G.; Liu, X. Peripartum hysterectomy in 38 hospitals in China: A population-based study. *Arch. Gynecol. Obstet.* **2014**, *289*, 549–553. [CrossRef] [PubMed]
85. Danisman, N.; Baser, E.; Togrul, C.; Kaymak, O.; Tandogan, M.; Gungor, T. Emergency peripartum hysterectomy: Experience of a major referral hospital in Ankara, Turkey. *J. Obstet. Gynaecol.* **2015**, *35*, 19–21. [CrossRef] [PubMed]
86. Sahin, S.; Guzin, K.; Eroğlu, M.; Kayabasoglu, F.; Yaşartekin, M.S. Emergency peripartum hysterectomy: Our 12-year experience. *Arch. Gynecol. Obstet.* **2014**, *289*, 953–958. [CrossRef] [PubMed]
87. Temizkan, O.; Angın, D.; Karakuş, R.; Şanverdi, İ.; Polat, M.; Karateke, A. Changing trends in emergency peripartum hysterectomy in a tertiary obstetric center in Turkey during 2000–2013. *J. Turk. Ger. Gynecol. Assoc.* **2016**, *17*, 26–34. [CrossRef] [PubMed]
88. Orbach, A.; Levy, A.; Wiznitzer, A.; Mazor, M.; Holcberg, G.; Sheiner, E. Peripartum cesarean hysterectomy: Critical analysis of risk factors and trends over the years. *J. Matern.-Fetal Neonatal Med.* **2011**, *24*, 480–484. [CrossRef] [PubMed]
89. Rahman, J.; Al-Ali, M.; Qutub, H.O.; Al-Suleiman, S.S.; Al-Jama, F.E.; Rahman, M.S. Emergency obstetric hysterectomy in a university hospital: A 25-year review. *J. Obstet. Gynaecol.* **2008**, *28*, 69–72. [CrossRef]
90. Zhang, Y.; Yan, J.; Han, Q.; Yang, T.; Cai, L.; Fu, Y.; Cai, X.; Guo, M. Emergency obstetric hysterectomy for life-threatening postpartum hemorrhage. *Medicine* **2017**, *96*, e8443. [CrossRef]
91. Katchy, K.C.; Ziad, F.; Nashmi, N.A.; Diejomaoh, M.F.E. Emergency obstetric hysterectomy in Kuwait: A clinico pathological analysis. *Arch. Gynecol. Obstet.* **2006**, *273*, 360–365. [CrossRef]
92. Tahmina, S.; Daniel, M.; Gunasegaran, P. Emergency Peripartum Hysterectomy: A 14-Year Experience at a Tertiary Care Centre in India. *J. Clin. Diagn. Res. JCDR* **2017**, *11*, QC08–QC11. [CrossRef]
93. Chawla, J.; Arora, D.; Paul, M.; Ajmani, S.N. Emergency Obstetric Hysterectomy: A Retrospective Study from a Teaching Hospital in North India over Eight Years. *Oman Med. J.* **2015**, *30*, 181–186. [CrossRef]
94. Kovavisarach, E. Obstetric hysterectomy: A 14-year experience of Rajavithi Hospital 1989–2002. *J. Med. Assoc. Thail.* **2006**, *89*, 1817–1821.
95. Tahaoglu, A.E.; Balsak, D.; Togrul, C.; Obut, M.; Tosun, O.; Cavus, Y.; Bademkiran, H.; Budak, S. Emergency peripartum hysterectomy: Our experience. *Ir. J. Med. Sci.* **2016**, *185*, 833–838. [CrossRef] [PubMed]

96. El-Jallad, M.F.; Zayed, F.; Al-Rimawi, H.S. Emergency peripartum hysterectomy in Northern Jordan: Indications and obstetric outcome (an 8-year review). *Arch. Gynecol. Obstet.* **2004**, *270*, 271–273. [CrossRef]
97. Jou, H.-J.; Hung, H.-W.; Ling, P.-Y.; Chen, S.-M.; Wu, S.-C. Peripartum hysterectomy in Taiwan. *Int. J. Gynecol. Obstet.* **2008**, *101*, 269–272. [CrossRef] [PubMed]
98. Saeed, F.; Khalid, R.; Khan, A.; Masheer, S.; Rizvi, J.H. Peripartum hysterectomy: A ten-year experience at a tertiary care hospital in a developing country. *Trop. Doct.* **2010**, *40*, 18–21. [CrossRef]
99. Nawal, R.; Nooren, M. Obstetric hysterectomy: A life saving emergency. *Indian J. Med. Sci.* **2013**, *67*, 99. [CrossRef]
100. Kara, M. Emergency peripartum hysterectomy cases in Agri: A 6-year review. *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* **2012**, *39*, 202–204.
101. Pradhan, M.; Shao, Y. Emergency Peripartum Hysterectomy as Postpartum Hemorrhage Treatment: Incidence, Risk factors, and Complications. *JNMA J. Nepal Med. Assoc.* **2014**, *52*, 668–676. [CrossRef]
102. Bai, S.W.; Lee, H.J.; Cho, J.S.; Park, Y.W.; Kim, S.K.; Park, K.H. Peripartum hysterectomy and associated factors. *J. Reprod. Med.* **2003**, *48*, 148–152.
103. Korejo, R.; Nasir, A.; Yasmin, H.; Bhutta, S. Emergency Obstetric Hysterectomy. *J. Pak. Med. Assoc.* **2012**, *62*, 4.
104. Uysal, D.; Cokmez, H.; Aydin, C.; Ciftpinar, T. Emergency peripartum hysterectomy: A retrospective study in a tertiary care hospital in Turkey from 2007 to 2015. *J. Pak. Med. Assoc.* **2018**, *68*, 3.
105. Nisar, N.; Sohoo, N.A. Emergency peripartum hysterectomy: Frequency, indications and maternal outcome. *J. Ayub Med. Coll. Abbottabad JAMC* **2009**, *21*, 48–51. [PubMed]
106. Sakinci, M.; Kuru, O.; Tosun, M.; Karagoz, A.; Celik, H.; Bildircin, F.D.; Malatyalioglu, E. Clinical analysis of emergency peripartum hysterectomies in a tertiary center. *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* **2014**, *41*, 654–658. [CrossRef]
107. Zeteroglu, S.; Ustun, Y.; Engin-Ustun, Y.; Sahin, G.; Kamacı, M. Peripartum hysterectomy in a teaching hospital in the eastern region of Turkey. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* **2005**, *120*, 57–62. [CrossRef] [PubMed]
108. Özcan, H.Ç.; Uğur, M.G.; Balat, Ö.; Bayramoğlu Tepe, N.; Sucu, S. Emergency peripartum hysterectomy: Single center ten-year experience. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* **2017**, *30*, 2778–2783. [CrossRef] [PubMed]
109. Sharma, B.; Sikka, P.; Jain, V.; Jain, K.; Bagga, R.; Suri, V. Peripartum hysterectomy in a tertiary care hospital: Epidemiology and outcomes. *J. Anaesthesiol. Clin. Pharmacol.* **2017**, *33*, 324–328. [CrossRef] [PubMed]
110. Yucel, O.; Ozdemir, I.; Yucel, N.; Somunkiran, A. Emergency peripartum hysterectomy: A 9-year review. *Arch. Gynecol. Obstet.* **2006**, *274*, 84–87. [CrossRef]
111. Engelsen, I.B.; Albrechtsen, S.; Iversen, O.E. Peripartum hysterectomy-incidence and maternal morbidity. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* **2001**, *80*, 409–412. [CrossRef]
112. Sakse, A.; Weber, T.; Nickelsen, C.; Secher, N.J. Peripartum hysterectomy in Denmark 1995–2004. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* **2007**, *86*, 1472–1475. [CrossRef]
113. Tadesse, W.; Farah, N.; Hogan, J.; D'arcy, T.; Kennelly, M.; Turner, M.J. Peripartum hysterectomy in the first decade of the 21st century. *J. Obstet. Gynaecol.* **2011**, *31*, 320–321. [CrossRef]
114. Campbell, S.M.; Corcoran, P.; Manning, E.; Greene, R.A. Peripartum hysterectomy incidence, risk factors and clinical characteristics in Ireland. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* **2016**, *207*, 56–61. [CrossRef] [PubMed]
115. Kwee, A.; Bots, M.L.; Visser, G.H.A.; Bruinse, H.W. Emergency peripartum hysterectomy: A prospective study in The Netherlands. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* **2006**, *124*, 187–192. [CrossRef] [PubMed]
116. Langdana, F.; Geary, M.; Haw, W.; Keane, D. Peripartum hysterectomy in the 1990s: Any new lessons? *J. Obstet. Gynaecol.* **2001**, *21*, 121–123. [CrossRef]
117. Roopnarinesingh, R.; Fay, L.; Mckenna, P. A 27-year review of obstetric hysterectomy. *J. Obstet. Gynaecol.* **2003**, *23*, 252–254. [CrossRef] [PubMed]
118. Vandenberghe, G.; Guisset, M.; Janssens, I.; Leeuw, V.V.; Roelens, K.; Hanssens, M.; Russo, E.; Van Keirsbilck, J.; Englert, Y.; Verstraelen, H. A nationwide population-based cohort study of peripartum hysterectomy and arterial embolisation in Belgium: Results from the Belgian Obstetric Surveillance System. *BMJ Open* **2017**, *7*, e016208. [CrossRef] [PubMed]
119. Yoong, W.; Massiah, N.; Oluwu, A. Obstetric hysterectomy: Changing trends over 20 years in a multiethnic high risk population. *Arch. Gynecol. Obstet.* **2006**, *274*, 37–40. [CrossRef]
120. Flood, K.M.; Said, S.; Geary, M.; Robson, M.; Fitzpatrick, C.; Malone, F.D. Changing trends in peripartum hysterectomy over the last 4 decades. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **2009**, *200*, 632.e1–632.e6. [CrossRef]
121. Jakobsson, M.; Tapper, A.-M.; Colmorn, L.B.; Lindqvist, P.G.; Klungsøyr, K.; Krebs, L.; Børdahl, P.E.; Gottvall, K.; Källén, K.; Bjarnadóttir, R.I.; et al. Emergency peripartum hysterectomy: Results from the prospective Nordic Obstetric Surveillance Study (NOSS). *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* **2015**, *94*, 745–754. [CrossRef]
122. Smith, J.; Mousa, H.A. Peripartum hysterectomy for primary postpartum haemorrhage: Incidence and maternal morbidity. *J. Obstet. Gynaecol.* **2007**, *27*, 44–47. [CrossRef]
123. Eniola, O.A.; Bewley, S.; Waterstone, M.; Hooper, R.; Wolfe, C.D.A. Obstetric hysterectomy in a population of South East England. *J. Obstet. Gynaecol.* **2006**, *26*, 104–109. [CrossRef]
124. Kallianidis, A.F.; Maraschini, A.; Danis, J.; Colmorn, L.B.; Deneux-Tharaux, C.; Donati, S.; Gissler, M.; Jakobsson, M.; Knight, M.; Kristufkova, A.; et al. Epidemiological analysis of peripartum hysterectomy across nine European countries. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* **2020**, *99*, 1364–1373. [CrossRef] [PubMed]

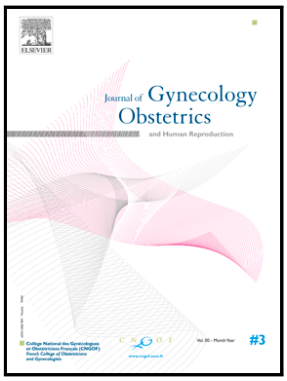
125. Selo-Ojeme, D.O.; Bhattacharjee, P.; Izuwa-Njoku, N.F.; Kadir, R.A. Emergency peripartum hysterectomy in a tertiary London hospital. *Arch. Gynecol. Obstet.* **2005**, *271*, 154–159. [CrossRef] [PubMed]
126. Sheiner, E.; Levy, A.; Katz, M.; Mazor, M. Identifying risk factors for peripartum cesarean hysterectomy. A population-based study. *J. Reprod. Med.* **2003**, *48*, 622–626. [PubMed]
127. Wenham, J.; Matijevic, R. Post-partum hysterectomies: Revisited. *J. Perinat. Med.* **2001**, *29*. [CrossRef] [PubMed]
128. Lone, F.; Sultan, A.H.; Thakar, R.; Beggs, A. Risk factors and management patterns for emergency obstetric hysterectomy over 2 decades. *Int. J. Gynecol. Obstet.* **2010**, *109*, 12–15. [CrossRef]
129. Parazzini, F.; Ricci, E.; Cipriani, S.; Chiaffarino, F.; Bortolus, R.; Chiantera, V.; Bulfoni, G. Temporal trends and determinants of peripartum hysterectomy in Lombardy, Northern Italy, 1996–2010. *Arch. Gynecol. Obstet.* **2013**, *287*, 223–228. [CrossRef]
130. Varras, M.; Krivis, C.; Plis, C.; Tsoukalos, G. Emergency obstetric hysterectomy at two tertiary centers: A clinical analysis of 11 years experience. *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* **2010**, *37*, 117–119.
131. Habek, D.; Bečareviç, R. Emergency Peripartum Hysterectomy in a Tertiary Obstetric Center: 8-Year Evaluation. *Fetal Diagn. Ther.* **2007**, *22*, 139–142. [CrossRef]
132. Ossola, M.W.; Somigliana, E.; Mauro, M.; Acaia, B.; Benaglia, L.; Fedele, L. Risk factors for emergency postpartum hysterectomy: The neglected role of previous surgically induced abortions. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* **2011**, *90*, 1450–1453. [CrossRef]
133. Christopoulos, P.; Hassiakos, D.; Tsitoura, A.; Panoulis, K.; Papadias, K.; Vitoratos, N. Obstetric hysterectomy: A review of cases over 16 years. *J. Obstet. Gynaecol.* **2011**, *31*, 139–141. [CrossRef]
134. Jones, B.; Zhang, E.; Alzouebi, A.; Robbins, T.; Paterson-Brown, S.; Prior, T.; Kumar, S. Maternal and perinatal outcomes following peripartum hysterectomy from a single tertiary centre. *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.* **2013**, *53*, 561–565. [CrossRef] [PubMed]
135. Stivanello, E.; Knight, M.; Dallolio, L.; Frammartino, B.; Rizzo, N.; Fantini, M.P. Peripartum hysterectomy and cesarean delivery: A population-based study. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* **2010**, *89*, 321–327. [CrossRef] [PubMed]
136. Macharey, G.; Ulander, V.-M.; Kostev, K.; Väisänen-Tommiska, M.; Ziller, V. Emergency peripartum hysterectomy and risk factors by mode of delivery and obstetric history: A 10-year review from Helsinki University Central Hospital. *J. Perinat. Med.* **2015**, *43*, 721–728. [CrossRef]
137. Maraschini, A.; Lega, I.; D'Aloja, P.; Buoncristiano, M.; Dell'Oro, S.; Donati, S. Women undergoing peripartum hysterectomy due to obstetric hemorrhage: A prospective population-based study. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* **2020**, *99*, 274–282. [CrossRef] [PubMed]
138. de Gregorio, A.; Friedl, T.W.P.; Scholz, C.; Janni, W.; Ebner, F.; de Gregorio, N. Emergency peripartal hysterectomy–a single-center analysis of the last 13 years at a tertiary perinatal care unit. *J. Perinat. Med.* **2019**, *47*, 169–175. [CrossRef] [PubMed]
139. Daskalakis, G.; Anastasakis, E.; Papantoniou, N.; Mesogitis, S.; Theodora, M.; Antsaklis, A. Emergency obstetric hysterectomy. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* **2007**, *86*, 223–227. [CrossRef]
140. Roethlisberger, M.; Womastek, I.; Posch, M.; Husslein, P.; Pateisky, N.; Lehner, R. Early postpartum hysterectomy: Incidence and risk factors. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* **2010**, *89*, 1040–1044. [CrossRef]
141. D'Arpe, S.; Franceschetti, S.; Corosu, R.; Palaia, I.; Di Donato, V.; Perniola, G.; Muzii, L.; Benedetti Panici, P. Emergency peripartum hysterectomy in a tertiary teaching hospital: A 14-year review. *Arch. Gynecol. Obstet.* **2015**, *291*, 841–847. [CrossRef]
142. Gerli, S.; Favilli, A.; Bini, V.; Di Renzo, G.C. Postpartum hysterectomy: A regional multicentre analysis in Italy. *J. Obstet. Gynaecol.* **2010**, *30*, 829–832. [CrossRef]
143. Wong, T.Y. Emergency peripartum hysterectomy: A 10-year review in a tertiary obstetric hospital. *N. Z. Med. J.* **2011**, *124*, 34–39.
144. Cheng, H.C.; Pelecanos, A.; Sekar, R. Review of peripartum hysterectomy rates at a tertiary Australian hospital. *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.* **2016**, *56*, 614–618. [CrossRef] [PubMed]
145. Awan, N.; Bennett, M.J.; Walters, W.A.W. Emergency peripartum hysterectomy: A 10-year review at the Royal Hospital for Women, Sydney: Emergency peripartum hysterectomy. *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.* **2011**, *51*, 210–215. [CrossRef]
146. Lim, W.H.; Pavlov, T.; Dennis, A.E. Analysis of emergency peripartum hysterectomy in Northern Tasmania: Emergency peripartum hysterectomy. *Aust. J. Rural Health* **2014**, *22*, 235–240. [CrossRef] [PubMed]
147. Arulpragasam, K.; Hyanes, G.; Epee-Bekima, M. Emergency peripartum hysterectomy in a Western Australian population: Ten-year retrospective case-note analysis. *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.* **2019**, *59*, 533–537. [CrossRef] [PubMed]
148. Shamsa, A.; Harris, A.; Anpalagan, A. Peripartum hysterectomy in a tertiary hospital in Western Sydney. *J. Obstet. Gynaecol.* **2015**, *35*, 350–353. [CrossRef] [PubMed]
149. Kellie, F.J.; Wandabwa, J.N.; Mousa, H.A.; Weeks, A.D. Mechanical and surgical interventions for treating primary postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2020**, *7*, CD013663. [CrossRef]
150. Garg, K.; Shih, K.; Iasonos, A. Endometrial Carcinomas in Women Aged 40 Years and Younger: Tumors Associated With Loss of DNA Mismatch Repair Proteins Comprise a Distinct Clinicopathologic Subset. *Am. J. Surg. Pathol.* **2009**, *33*, 9. [CrossRef]
151. Esselen, K.M.; Vitonis, A.; Einarsson, J.; Muto, M.G.; Cohen, S. Health Care Disparities in Hysterectomy for Gynecologic Cancers: Data From the 2012 National Inpatient Sample. *Obstet. Gynecol.* **2015**, *126*, 1029–1039. [CrossRef]
152. Merrill, R.M. Impact of Hysterectomy and Bilateral Oophorectomy on Race-Specific Rates of Corpus, Cervical, and Ovarian Cancers in the United States. *Ann. Epidemiol.* **2006**, *16*, 880–887. [CrossRef]
153. Grimbizis, G.F.; Gordts, S.; Di Spiezio Sardo, A.; Brucker, S.; De Angelis, C.; Gergolet, M.; Li, T.-C.; Tanos, V.; Brolmann, H.; Gianaroli, L.; et al. The ESHRE/ESGE consensus on the classification of female genital tract congenital anomalies. *Hum. Reprod.* **2013**, *28*, 2032–2044. [CrossRef]

154. Shuiqing, M.; Xuming, B.; Jinghe, L. Pregnancy and its outcome in women with malformed uterus. *Chin. Med. Sci. J. Chung-Kuo Hsueh Ko Hsueh Tsa Chih* **2002**, *17*, 242–245.
155. Tur-Kaspa, I.; Gal, M.; Hartman, M.; Hartman, J.; Hartman, A. A prospective evaluation of uterine abnormalities by saline infusion sonohysterography in 1009 women with infertility or abnormal uterine bleeding. *Fertil. Steril.* **2006**, *86*, 1731–1735. [CrossRef] [PubMed]
156. Prior, M.; Richardson, A.; Asif, S.; Polanski, L.; Parris-Larkin, M.; Chandler, J.; Fogg, L.; Jassal, P.; Thornton, J.G.; Raine-Fenning, N.J. Outcome of assisted reproduction in women with congenital uterine anomalies: A prospective observational study. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* **2018**, *51*, 110–117. [CrossRef] [PubMed]
157. Ludwin, A.; Ludwin, I.; Neto, M.A.C.; Nastri, C.O.; Bhagavath, B.; Lindheim, S.R.; Martins, W.P. Septate uterus according to ESHRE/ESGE, ASRM and CUME definitions: Association with infertility and miscarriage, cost and warnings for women and healthcare systems. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* **2019**, *54*, 800–814. [CrossRef]
158. Saridogan, E.; Salman, M.; Direk, L.S.; Alchami, A. Reproductive Performance Following Hysteroscopic Surgery for Uterine Septum: Results from a Single Surgeon Data. *J. Clin. Med.* **2021**, *10*, 130. [CrossRef]
159. Şükür, Y.E.; Yakıştıran, B.; Özmen, B.; Sönmezer, M.; Berker, B.; Atabekoğlu, C. Hysteroscopic Corrections for Complete Septate and T-Shaped Uteri Have Similar Surgical and Reproductive Outcome. *Reprod. Sci.* **2018**, *25*, 1649–1654. [CrossRef]
160. Wang, X.; Hou, H.; Yu, Q. Fertility and pregnancy outcomes following hysteroscopic metroplasty of different sized uterine septa. *Medicine* **2019**, *98*, 30. [CrossRef]
161. Larsen, E.C.; Schmiegelow, K.; Rechnitzer, C.; Loft, A.; Müller, J.; Andersen, A.N. Radiotherapy at a young age reduces uterine volume of childhood cancer survivors. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* **2004**, *83*, 96–102. [CrossRef]
162. Sudour, H.; Chastagner, P.; Claude, L.; Desandes, E.; Klein, M.; Carrie, C.; Bernier, V. Fertility and Pregnancy Outcome After Abdominal Irradiation That Included or Excluded the Pelvis in Childhood Tumor Survivors. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **2010**, *76*, 867–873. [CrossRef]
163. Kunz, G.; Beil, D.; Huppert, P.; Noe, M.; Kissler, S.; Leyendecker, G. Adenomyosis in endometriosis—prevalence and impact on fertility. Evidence from magnetic resonance imaging. *Hum. Reprod.* **2005**, *20*, 2309–2316. [CrossRef]
164. Bourdon, M.; Santulli, P.; Oliveira, J.; Marcellin, L.; Maignien, C.; Melka, L.; Bordonne, C.; Millisher, A.-E.; Plu-Bureau, G.; Cormier, J.; et al. Focal adenomyosis is associated with primary infertility. *Fertil. Steril.* **2020**, *114*, 1271–1277. [CrossRef] [PubMed]
165. Abu Hashim, H.; Elaraby, S.; Fouda, A.A.; Rakhawy, M.E. The prevalence of adenomyosis in an infertile population: A cross-sectional study. *Reprod. Biomed. Online* **2020**, *40*, 842–850. [CrossRef] [PubMed]
166. Salzani, A.; Yela, D.A.; Gabiatti, J.R.E.; Bedone, A.J.; Monteiro, I.M.U. Prevalence of uterine synechia after abortion evacuation curettage. *Sao Paulo Med. J.* **2007**, *125*, 261–264. [CrossRef] [PubMed]
167. Socolov, R.; Anton, E.; Butureanu, S.; Socolov, D. The endoscopic management of uterine synechiae. A clinical study of 78 cases. *Chir. Buchar. Rom. 1990* **2010**, *105*, 515–518.
168. Kdous, M.; Hachicha, R.; Zhioua, F.; Ferchiou, M.; Chaker, A.; Meriah, S. Fertilité après cure hystéroscopique de synéchie. *Gynécologie Obs. Fertil.* **2003**, *31*, 422–428. [CrossRef]
169. Walid, D.; Nadia, O.; Abdelwaheb, M.; Sonia, B.H.; Badreddine, B.; Rachida, S. Profil épidémiologique, diagnostic étiologique et pronostic des synéchies utérines: A propos de 86 cas. *Tunis. Med.* **2011**, *90*, 5.
170. Johnson, G.; MacLehose, R.F.; Baird, D.D.; Laughlin-Tommaso, S.K.; Hartmann, K.E. Uterine leiomyomata and fecundability in the Right from the Start study. *Hum. Reprod. Oxf. Engl.* **2012**, *27*, 2991–2997. [CrossRef]
171. Di Gregorio, A.; Maccario, S.; Raspollini, M. The role of laparoscopic myomectomy in women of reproductive age. *Reprod. Biomed. Online* **2002**, *4*, 55–58. [CrossRef]
172. Nicolaus, K.; Bräuer, D.; Sczesny, R.; Lehmann, T.; Diebolder, H.; Runnebaum, I.B. Unexpected coexistent endometriosis in women with symptomatic uterine leiomyomas is independently associated with infertility, nulliparity and minor myoma size. *Arch. Gynecol. Obstet.* **2019**, *300*, 103–108. [CrossRef]
173. Rovio, P.H.; Heinonen, P.K. Pregnancy outcomes after transvaginal myomectomy by colpotomy. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* **2012**, *161*, 130–133. [CrossRef]
174. Roy, K.K.; Singla, S.; Baruah, J.; Sharma, J.B.; Kumar, S.; Singh, N. Reproductive outcome following hysteroscopic myomectomy in patients with infertility and recurrent abortions. *Arch. Gynecol. Obstet.* **2010**, *282*, 553–560. [CrossRef] [PubMed]
175. Torre, A.; Paillusson, B.; Fain, V.; Labauge, P.; Pelage, J.P.; Fauconnier, A. Uterine artery embolization for severe symptomatic fibroids: Effects on fertility and symptoms. *Hum. Reprod.* **2014**, *29*, 490–501. [CrossRef] [PubMed]
176. Torre, A.; Fauconnier, A.; Kahn, V.; Limot, O.; Bussierres, L.; Pelage, J.P. Fertility after uterine artery embolization for symptomatic multiple fibroids with no other infertility factors. *Eur. Radiol.* **2017**, *27*, 2850–2859. [CrossRef]
177. Shokeir, T.A.; Shalan, H.M.; El-Shafei, M.M. Significance of endometrial polyps detected hysteroscopically in eumenorrheic infertile women. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* **2004**, *30*, 84–89. [CrossRef] [PubMed]
178. Dahm-Kähler, P.; Diaz-Garcia, C.; Brännström, M. Human uterus transplantation in focus. *Br. Med. Bull.* **2016**, *117*, 69–78. [CrossRef] [PubMed]
179. Flyckt, R.; Davis, A.; Farrell, R.; Zimberg, S.; Tzakis, A.; Falcone, T. Uterine Transplantation: Surgical Innovation in the Treatment of Uterine Factor Infertility. *J. Obstet. Gynaecol. Can.* **2018**, *40*, 86–93. [CrossRef] [PubMed]

180. Johannesson, L.; Dahm-Kähler, P.; Eklind, S.; Brännström, M. The Future of Human Uterus Transplantation. *Womens Health* **2014**, *10*, 455–467. [CrossRef]
181. Brännström, M.; Dahm Kähler, P.; Greite, R.; Mölne, J.; Díaz-García, C.; Tullius, S.G. Uterus Transplantation: A Rapidly Expanding Field. *Transplantation* **2018**, *102*, 569–577. [CrossRef]

Annexe 5 : "Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome patients' interest, expectations and demands concerning uterus transplantation"

Journal Pre-proof



Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome patients' interest, expectations and demands concerning uterus transplantation

C. Sousa , I. Carton , S. Jaillard , A. Cospain , A. Lavillaureix , K. Nyangoh Timoh , M. Juricic , V. Lavoué , L. Dion

PII: S2468-7847(23)00141-1
DOI: https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2023.102674
Reference: JOGOH 102674

To appear in: *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction*

Received date: 31 August 2023
Accepted date: 1 October 2023

Please cite this article as: C. Sousa , I. Carton , S. Jaillard , A. Cospain , A. Lavillaureix , K. Nyangoh Timoh , M. Juricic , V. Lavoué , L. Dion , Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome patients' interest, expectations and demands concerning uterus transplantation, *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction* (2023), doi: https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2023.102674

This is a PDF file of an article that has undergone enhancements after acceptance, such as the addition of a cover page and metadata, and formatting for readability, but it is not yet the definitive version of record. This version will undergo additional copyediting, typesetting and review before it is published in its final form, but we are providing this version to give early visibility of the article. Please note that, during the production process, errors may be discovered which could affect the content, and all legal disclaimers that apply to the journal pertain.

© 2023 Published by Elsevier Masson SAS.

Journal Pre-proof

Original Article

Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome patients' interest, expectations and demands concerning uterus transplantation

C. Sousa[1,2]; I. Carton[1]; S. Jaillard[2,3]; A. Cospain[4]; A. Lavillaureix[4]; K. Nyangoh Timoh[1], M. Juricic[5], V. Lavoué[1,2,*]; L. Dion[1,2]

[1]Service de Gynécologie, Centre hospitalo-Universitaire de Rennes, Rennes, France

[2]Inserm, EHESP, Irset (Institut de Recherche en Santé, Environnement et Travail) Rennes, France

[3]Service de Cytogénétique et Biologie Cellulaire, F-35033, Rennes, France

[4]Service de Génétique Clinique, CHU Rennes, CLAD Ouest, Rennes, France; ERN ITHACA, Hôpital Sud Rennes France, Université de Rennes, CNRS, IGDR, UMR 6290, F-35000, Rennes, France

[5]Service de chirurgie pédiatrique, Centre hospitalo-Universitaire de Rennes, Rennes, France

[*]Corresponding author: Vincent Lavoue MD,PhD

vincent.lavoue@chu-rennes.fr

Journal Pre-proof

ABSTRACT

Objective: To better understand patients' conditions and expectations before starting a uterus transplantation (UTx) program for women suffering from Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome (MRKH syndrome).

Method: A web-based survey was conducted among MRKH patients via the French national association network from March to August 2020. The questionnaire comprised twenty-eight questions about their desire for parenthood, their condition's characteristics and previous reconstructive procedures, opinions and knowledge about UTx.

Results: Among the 148 participants, 88% reported a desire for parenthood, and 61% opted for UTx as their first choice to reach this aim. The possibility of bearing a child and having the same genetic heritage were the main motivations. Once informed about the usual course of an UTx protocol, only 13% of the participants changed their mind and 3 out of 4 of them opted for UT.

Conclusion: Uterus transplantation seems to be the first option to reach motherhood in patients suffering from MRKH syndrome. The development of UTx programs could meet the demands of this already well-informed population.

Keywords : uterus transplantation, infertility, Mayer–Rokitansky–Kūster–Hauser syndrome, nation-wide survey.

INTRODUCTION

Uterus transplantation is a new opportunity for women suffering from absolute uterine factor infertility (AUFI) to access motherhood. AUFI patients are deprived of a uterus either from birth, the Mayer-Rokitansky-Kūster-Hauser (MRKH) syndrome being the main congenital cause with a prevalence estimated at 1 in 4500 women(1) ; or linked to iatrogenic causes of AUFI (mainly due to hemostasis hysterectomy or cervical cancer surgery). The prevalence of these surgery-related causes varies from one country to another due to differences in post-partum hemorrhage care and cancer management(2) ; precise data is still needed to this day.

Uterus transplantation is the only opportunity for these women to be the bearing mother, the genetic mother and the legal mother of the child to be. Since the first live birth after UTx achieved by the Swedish team led by Pr Brannstrom in 2014 (3), more than 80 UTx procedures have been performed around the globe and at least 40 children were born (4)(5). Some teams work with living donors (LD) (Saudi Arabia(6), Sweden (7), Germany (8), China (9) and India (10)), others with brain-dead donors (DBD) (Cleveland (11), Brazil (12)), and others with both strategies (Dallas (13) (14), Czech Republic(15)). Live births were achieved with both types of donors (16)(5). The MRKH syndrome is the most frequent indication for UTx, accounting for more than 90% of all the UTx reported to date(5).

To this day, in most countries, UTx is mainly available after inclusion in clinical trials. These clinical trials all over the world included highly selected women with strong assessments of clinical and psychological aspects, but the volume of demand of UTx and AUFI woman wishes were unknown.

We conducted a survey in order to define patients' demands concerning UTx. This survey delved not only into how many women would be interested in participating in the program, but also what their background, expectations, and knowledge on this new field of reproductive care were. The aims of this study are to identify MRKH syndrome patients' demands concerning parenthood, to better characterize their condition (type 1 or 2, reconstructive surgery eventually performed previously) and their knowledge of UTx.

MATERIALS AND METHODS:

This study is an opinion survey carried out prospectively from the 1rst March 2020 to the 1rst August 2020. The web-based questionnaire was created on the Drag'n Survey website according to the data protection legislation, and submitted as a link (https://www.dragnsurvey.com/survey/r/977f83d) on the French "Rokitansky syndrome" Association (https://asso-markh.org).

Patients

All the women suffering from the MRKH syndrome were invited to take part in the survey through the association's website and social media.

At the time of our study, the association had 70 members, and 266 subscribers on their Facebook page (patients, but also relatives). The questionnaire was anonymously completed by volunteers. Participants could withdraw their contribution to the study any time.

Questionnaire

This 28-questions survey was divided in 4 sections:

- Demographics: patients' age, professional situation, personal situation (in a relationship, or single), presence of a child or more in the household or not, and if so the circumstances, desire for parenthood or absence thereof.
- Characteristics of the MRKH syndrome: diagnosis circumstances, type, reconstruction procedure or not and if so, type of reconstruction (surgical or non-surgical), and if so, surgical technique (Vecchietti, Davydov, McIndoe, other).
- Knowledge about UTx: self-assessment of their awareness about available options to access parenthood, first choice concerning parenthood, UTx development around the globe, number of live children born through UTx, type of donors, opinion concerning the spread of the procedure and comments.

Summarized information about UTx was then delivered: state of the art, requirements (IVF…), surgical procedure and complications.

- Opinion after receiving the previously mentioned information: change in opinion on their first choice concerning parenthood, will to contact a team involved in UTx in France, opinion on geographic distance of the center as an obstacle for patients, opinion on funding (Social security, donation).

The questionnaire can be found in supplementary data.

Data analysis

Data were registered in an Excel© sheet (2018, version 16.16.20). For each question, the percentage of missing answers was calculated ; for qualitative data percentages were calculated, and for quantitative data median and measures of statistical dispersion were calculated. A two-tailed Fisher's exact test was conducted for categorical variables, using the TGV biostat software from Sorbonne-Paris University based on the R statistic software for its calculations (http://biostatgv.sentiweb.fr). Missing data were not included in the statistical analysis.

Ethics:

This study was approved by the local ethics committee.

RESULTS

One hundred and forty eight women took part in this study ; all the demographics are summarized in Table 1. Ninety six percent (142/148) of the women were of bearing age. Most participants (88.4%, 129/136) expressed a desire for parenthood, and only 9% (13/136) had at least a child in the household (56% through gestational surrogacy, and 44% through adoption). Two out of three women presented with type 1 MRKH syndrome. Seventy-six percent of the participants (101/132) had undergone a reconstructive procedure, either Frank's method (55%) or a surgical procedure (45%). Seventy percent of the surgical procedures did not include digestive tract tissue (Vecchietti, Davydov or McIndoe techniques). Participants' disease characteristics are presented in Table 2.

Only 31% (36/115) participants felt they were well informed about the options available to access parenthood. Nevertheless, their knowledge about UTx was good (UTx already happening in the world, type of donors, live births). Sixty-one percent of the participants stated UTx as their 1rst choice to access motherhood (70/115) ; 87% (84/97) were for or rather for UTx spread in their country. The two main motivations were the possibility to bear the child and having the same genetic heritage. Only 7% of the interrogated women opposed the spread of the technique, stating the risks and complications of the surgery for living donors (62%) and the need for immunosuppressive therapy (46%). Data about participants' knowledge about UTx are shown in Table 3.

Patients against or rather against UTx spread were significantly older than women for or rather for UTx spread ; thus, 29% (2/7) of the women against or rather against UTx spread

were 42 or older, against only 1% (1/84) of the women supporting UTx spread (P=0.019). No statistical difference was found concerning their personal situation, their desire for parenthood, or the presence or absence of a child within the household. Once informed about the usual course of a UTx protocol (brief state of the art, oocyte stimulation, surgery and its complications, the need for immunosuppressive therapy), only 13% (11/97) changed their mind about their first choice to access parenthood, and 73% (8/11) of these women opted for UTx. Thus, once informed, more MRKH syndrome women were in favor of UTx. Geographic distance between the patients and the center was an obstacle to their participation in a UTx protocol for 28% (26/92) of them. A strategic distribution of UTx centers must therefore be established on a national scale. All the information reported after information about UTx are shown in Table 4.

DISCUSSION

Our study shows the motivation and interest for UTx among patients suffering from MRKH syndrome. The association is composed of only 70 members (MRKH patients) and 266 people (MRKH patients but also relatives, friends) are followers of their Facebook page. In one week, a hundred women had taken part in this study, which shows a great interest for UTx in this population.

In 2015, the French team of the Limoges University Hospital had conducted a similar survey among women suffering from AUFI (MRKH syndrome patients but also women who had undergone a hemostasis hysterectomy)(17). The questionnaire had been distributed before the publication of Pr Brännstrom's team technical success(7) and before the first livebirth(3). Sixty women had participated in the survey, 85% of them suffering from MRKH syndrome ; adoption and surrogacy were not acceptable options for 32% et 35% of them respectively. Uterus transplantation was an acceptable option for 77% of them, and 58% were motivated to get involved in a UTx clinical trial. This interest in UTx was therefore already important despite the lack of results in terms of feasibility and success back in 2015. In our study, this interest was shown to be stable as 70% of the participants were considering UTx as a first option. Only a third of the surveyed women felt well informed about the three options available to them, but once thorough information was given about the course of a UTx protocol, 13% of them changed their mind about their first choice, mainly in favor of UTx (73%).

In other countries, similar surveys were conducted prior to clinical trials. Chmel et al(18) sent a questionnaire to 90 patients with MRKH syndrome who had undergone a

Vecchietti procedure between 2003 and 2013 ; 50 (58%) responded. Sixty-two percent of them were interested in UTx, and the questionnaire helped select the nine first recipients of UTx in the first Czech clinical trial. A British study was conducted among women diagnosed with AUFI — 50% of them suffering from MRKH syndrome — with questions repeated before and after a short educational intervention via video and a questions and answers session(19). Forty women were interrogated: all of them supported UTx, and 87.5% of them would undergo UTx ahead of surrogacy or adoption, knowing full well that these two other options were safer. However, a selection bias may exist in both studies: Czech participants received a questionnaire at home stating clearly that it also aimed to select patients for a clinical trial to come, therefore it cannot be excluded that women opposing UTx did not respond to the questionnaire ; the latter study recruited women who had contacted them, seeking information and already interested in UTx.

To date, the largest study was published by the Cleveland team: a sixty-items questionnaire submitted to the members of the Beautiful You MRKH Foundation via their social media gathered the opinion of 281 women(20). Participants from 31 different countries, mostly from the U.S (71.7%), answered questions about their knowledge about UTx, then received a short information about the procedure, with its risks and benefits, and answered again the same questions, as well as demographics, financial and ethical perspective on UTx. Results showed that 73% would consider receiving a uterine transplant, and most of them (67%) considered the benefits outweigh the risks, and that it was an ethical procedure (82%). However, authors acknowledged that most of the respondents were white, educated, employed and insured, which only represents a subset of the patients with MRKH ; furthermore, even though the number of participants is higher than the previous studies, it only represented 7.6% of the total number followers on the Facebook group of the Foundation. An Australian study using the same diffusion strategy with a fifty-items online questionnaire found that among the 57 AUFI respondents (82% of MRKH patients), all of them knew of UTx to varying degrees, and eighty percent of them thought there was a need for UTx in their country(21). After receiving a short information about the procedure, 60.9% would still consider it despite the risks, 39% of them indicating they would immediately apply for UTx clinical trials. Among the women desiring parenthood, more than two thirds of them indicated a strong desire to carry their own child. Interestingly, contrary to our own results, there was a significantly negative association with age (with a 35 years threshold) and the need for UTx (OR: 0.88 ; p=0.043).

In a 2014 Japanese study, among 3098 women of bearing age (25-39 ans), 35% of them were in favor of UTx(22). This small percentage could be explained by the fact that, the respondents being from the general population, most of them were fertile (86%) and therefore not concerned by the topic ; furthermore, there was still no proof of the feasibility of UTx then (only 18% of the respondents were aware of its existence) and cultural differences may interfere in a comparison with European countries. In 2013, a Swedish opinion survey concerning the development of assisted-reproductive technologies was similarly conducted in the general population and found that among the 1661 participants 80% were in favor of the spread of uterus transplantation(23). A web-based survey conducted in 2016 in the US found that among 1444 participants, 78% supported UTx and 66% thought it was an acceptable alternative to gestational surrogacy (24).

In our study, the main motivations for UTx were the possibility of bearing a child (89% of the respondents) and having the same genetic heritage (60%). Such demands are strong arguments in favor of the development of UTx, this procedure being the only option for these patients to bear their own child, meaning being the bearing, genetic, and legal mother of the child-to-be. Interestingly, UTx remains the first choice among AUFI women, even in countries where surrogacy and adoption are both available (18), (21), as opposed to the French situation where gestational surrogacy is not allowed. Therefore, even if surrogacy meets AUFI patients' demands for genetic motherhood, only UTx will enable them to bear their child, with all the symbolism associated. Furthermore, for French patients, the only option available is a long and uncertain process. In 2021, 5426 requests for adoption were being reviewed by the French agency for adoption. Only 55 adoptions were granted by the agency, 6.8% less than the previous year(25), and 252 international adoptions were identified by the authorities(26). Therefore, adoption is not enough to meet the demands of French couples and often does not meet their expectations. Most couples wish for the adoption of a caucasian child of three months or less, when only 6% of the adopted children in France are less than one year old and only 11% are Europeans(26). The administrative burden is also an important obstacle, the average waiting time being of 3 to 4 years, up to 9 years(25).

Our study was inherently limited by its design. The population is only a small sample of women with MRKH syndrome: it is estimated that 1 in 4500 women is born without a uterus in France(1). There is an obvious selection bias, as we can imagine that the women participating in this survey were amongst the most informed about the condition, and the most

motivated for UTx, as the questionnaire was distributed by the association's website. Nevertheless, we found that a well-structured information about UTx increased the proportion of women opting for UTx as their first option to reach motherhood by 13% in this already well-informed population, suggesting that in non-informed MRKH syndrome patients, this proportion could rise even more.

CONCLUSION

Our study showed the importance of the desire for parenthood in women with MRKH syndrome. These women were largely interested in UTx, the main motivation being the possibility of bearing their own child, a possibility offered neither by surrogacy nor adoption. Furthermore, the proportion of women suffering from MRKH syndrome does not seem to be impacted by gestational surrogacy being a legal option or not. Geographic distance seems to be an obstacle to the participation in a clinical trial ; therefore, UTx centers should be strategically located across the country.

Journal Pre-proof

REFERENCES

1. Morcel K, Guerrier D, Watrin T, Pellerin I, Levêque J. [The Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH) syndrome: clinical description and genetics]. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). oct 2008;37(6):539‑46.
2. Sallée C, Margueritte F, Marquet P, Piver P, Aubard Y, Lavoué V, et al. Uterine Factor Infertility, a Systematic Review. J Clin Med. janv 2022;11(16):4907.
3. Brännström M, Johannesson L, Bokström H, Kvarnström N, Mölne J, Dahm-Kähler P, et al. Livebirth after uterus transplantation. The Lancet. 14 févr 2015;385(9968):607‑16.
4. Johannesson L, Testa G, Graca B da, Wall A. How surgical research gave birth to a new clinical surgical field: A viewpoint from the Dallas Uterus Transplant Study. Eur Surg Res [Internet]. 9 janv 2023 [cité 18 janv 2023]; Disponible sur: https://www.karger.com/Article/FullText/528989
5. Brännström M, Tullius SG, Brucker S, Dahm-Kähler P, Flyckt R, Kisu I, et al. Registry of the International Society of Uterus Transplantation: First Report. Transplantation. 1 janv 2023;107(1):10‑7.
6. Fageeh W, Raffa H, Jabbad H, Marzouki A. Transplantation of the human uterus. Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet. mars 2002;76(3):245‑51.
7. Brännström M, Johannesson L, Dahm-Kähler P, Enskog A, Mölne J, Kvarnström N, et al. First clinical uterus transplantation trial: a six-month report. Fertil Steril. mai 2014;101(5):1228‑36.
8. Brucker SY, Brännström M, Taran FA, Nadalin S, Königsrainer A, Rall K, et al. Selecting living donors for uterus transplantation: lessons learned from two transplantations resulting in menstrual functionality and another attempt, aborted after organ retrieval. Arch Gynecol Obstet. mars 2018;297(3):675‑84.
9. Wei L, Xue T, Tao KS, Zhang G, Zhao GY, Yu SQ, et al. 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. août 2017;108(2):346-356.e1.
10. Puntambekar S, Telang M, Kulkarni P, Puntambekar S, Jadhav S, Panse M, et al. Laparoscopic-Assisted Uterus Retrieval From Live Organ Donors for Uterine Transplant: Our Experience of Two Patients. J Minim Invasive Gynecol. 2018;25(4):622‑31.

11. Flyckt RL, Farrell RM, Perni UC, Tzakis AG, Falcone T. Deceased Donor Uterine Transplantation: Innovation and Adaptation. Obstet Gynecol. oct 2016;128(4):837‑42.
12. Ejzenberg D, Andraus W, Baratelli Carelli Mendes LR, Ducatti L, Song A, Tanigawa R, et al. Livebirth after uterus transplantation from a deceased donor in a recipient with uterine infertility. The Lancet. déc 2018;392(10165):2697‑704.
13. Testa G, Koon EC, Johannesson L, McKenna GJ, Anthony T, Klintmalm GB, et al. Living Donor Uterus Transplantation: A Single Center's Observations and Lessons Learned From Early Setbacks to Technical Success. Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg. nov 2017;17(11):2901‑10.
14. Testa G, Anthony T, McKenna GJ, Koon EC, Wallis K, Klintmalm GB, et al. Deceased donor uterus retrieval: A novel technique and workflow. Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg. mars 2018;18(3):679‑83.
15. Chmel R, Novackova M, Janousek L, Matecha J, Pastor Z, Maluskova J, et al. 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 Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg. mars 2019;19(3):855‑64.
16. Jones B, Saso S, Bracewell-Milnes T, Thum MY, Nicopoullos J, Diaz-Garcia C, et al. Human uterine transplantation: a review of outcomes from the first 45 cases. BJOG Int J Obstet Gynaecol. 2019;126(11):1310‑9.
17. Gauthier T, Garnault D, Therme JF, Piver P, Essig M, Pichon N, et al. [Uterine transplantation: is there a real demand?]. Gynecol Obstet Fertil. févr 2015;43(2):133‑8.
18. Chmel R, Novackova M, Pastor Z, Fronek J. The Interest of Women with Mayer–Rokitansky–Küster–Hauser Syndrome and Laparoscopic Vecchietti Neovagina in Uterus Transplantation. J Pediatr Adolesc Gynecol. 1 oct 2018;31(5):480‑4.
19. Saso S, Clarke A, Bracewell-Milnes T, Saso A, Al-Memar M, Thum MY, et al. Psychological Issues Associated With Absolute Uterine Factor Infertility and Attitudes of Patients Toward Uterine Transplantation. Prog Transplant. mars 2016;26(1):28‑39.
20. Fischer N, Xun H, Lossie A, Fadavi D, Darrach H, Yesantharao P, et al. Perspectives of 281 patients with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser Syndrome on uterine transplantation. Fertil Steril. 1 avr 2021;115(4):1074‑83.
21. Pittman J, Mogensen L, Brännström M, Chan W, Morrison N. Uterus transplantation: Perspectives of Australian women with absolute uterine factor infertility regarding

desirability and utility. Aust N Z J Obstet Gynaecol. 2020;60(2):264‑70.

22. Kisu I, Banno K, Soeda E, Kurihara Y, Okushima M, Yamaguchi A, et al. Survey of Attitudes toward Uterus Transplantation among Japanese Women of Reproductive Age: A Cross-Sectional Study. PLoS ONE. 20 mai 2016;11(5):e0156179.
23. Wennberg AL, Rodriguez-Wallberg KA, Milsom I, Brännström M. Attitudes towards new assisted reproductive technologies in Sweden: a survey in women 30–39 years of age. Acta Obstet Gynecol Scand. 2016;95(1):38‑44.
24. Hariton E, Bortoletto P, Goldman RH, Farland LV, Ginsburg ES, Gargiulo AR. A Survey of Public Opinion in the United States Regarding Uterine Transplantation. J Minim Invasive Gynecol. 2018;25(6):980‑5.
25. Agence Francaise de l'adoption [Internet]. [cité 25 mai 2023]. Les statistiques de l'AFA. Disponible sur: https://www.agence-adoption.fr/lafa/les-statistiques-de-lafa/
26. Adoptions internationales : pays d'origine, zone géographique, tranche d'ages et procédures - data.gouv.fr [Internet]. [cité 25 mai 2023]. Disponible sur: https://www.data.gouv.fr/fr/datasets/adoptions-internationales-pays-dorigine-zone-geographique-tranche-dages-et-procedures/

Journal Pre-proof

TABLES

Table 1: Demographics of the 148 participants.

	Number (%)	Participation (%)
Age (years)		148 (100)
< 25	50 (33.8)	
25-42	92 (62.2)	
> 42	6 (4)	
Profession		148 (100)
Independant	5 (3,4)	
Employee	101 (68.2)	
Student	27 (18.2)	
Unemployed	12 (8.2)	
Other	3 (2)	
Personal situation		147 (99.4)
Couple	116 (78.9)	

Single	31 (21.1)	
Desire for parenthood		146 (98.6%)
Yes	129 (88.4)	
No	17 (11.6)	
Child within the household		146 (98.6%)
Yes	13 (8.9)	
No	133 (91.1)	
Circumstances for children (N =13)		9 (69.2%)
Surrogacy	5 (55.6)	
Adoption	4 (44.4)	
Uterus transplantation	0 (0)	

Table 2: Patients' syndrome characteristics.

	Number (%)	Participation (%)
Diagnosis		132 (89.2)
Childhood	16 (12.1)	
Adolescence	96 (72.7)	
Intercourse	19 (14.4)	
Others	1 (0.8)	
Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser type		132 (892)
1	85 (64.4)	
2	41 (31.1)	
Unknown	6 (4.5)	
Reconstruction		132 (89.2)
Yes	101 (76.5)	
No	31 (23.5)	
Age at reconstruction (years) (N=101)		64 (63.4)
Median	17	
Minimum	14	
Maximum	25	
Reconstructive procedure (N=101)		101 (100)
Frank's method	56 (55.5)	
Surgery	45 (44.5)	
Type of surgical reconstruction (N=45)		45 (100)
With digestive tract tissue	14 (31.1)	
Without digestive tract tissue	31 (68.9)	
Reconstruction without digestive tract		23 (74.2)

Journal Pre-proof

(N=31)		
Davydov	9 (39.1)	
Vecchietti	9 (39.1)	
Others (McIndoe..)	5 (27)	

Table 3: Knowledge about the technique among participants. IS: immunosuppressive.

	Number (%)	Participation (%)
Feeling well informed		115 (77.7)
Yes	36 (31.3)	
No	68 (59.1)	
Does not know	11 (9.6)	
First choice		115 (77.7)
Surrogacy	23 (20)	
Adoption	22 (19.1)	
Uterus transplantation	70 (60.9)	
Uterus transplantation already performed in women		115 (77.7)
Yes	113 (98.2)	
No	1 (0.9)	
Does not know	1 (0.9)	
Live birth from a uterus transplantation		115 (77.7)
Yes	102 (89.5)	
No	5 (4.4)	
Does not know	7 (6.1)	
Number of live births from uterus transplantations		115 (77.7)
Median	7	
Minimum	1	
Maximum	15 000	
Uterus transplantation possible with living donors		97 (65.5)
Yes	88 (90.7)	
No	3 (3.1)	
Does not know	6 (6.2)	
Uterus transplantation possible with deceased donors		97 (65.5)
Yes	83 (85.6)	
No	8 (8.2)	
Does not know	6 (6.2)	
Spread of uterus transplantation		97 (65.5)
For	74 (76.3)	

Journal Pre-proof

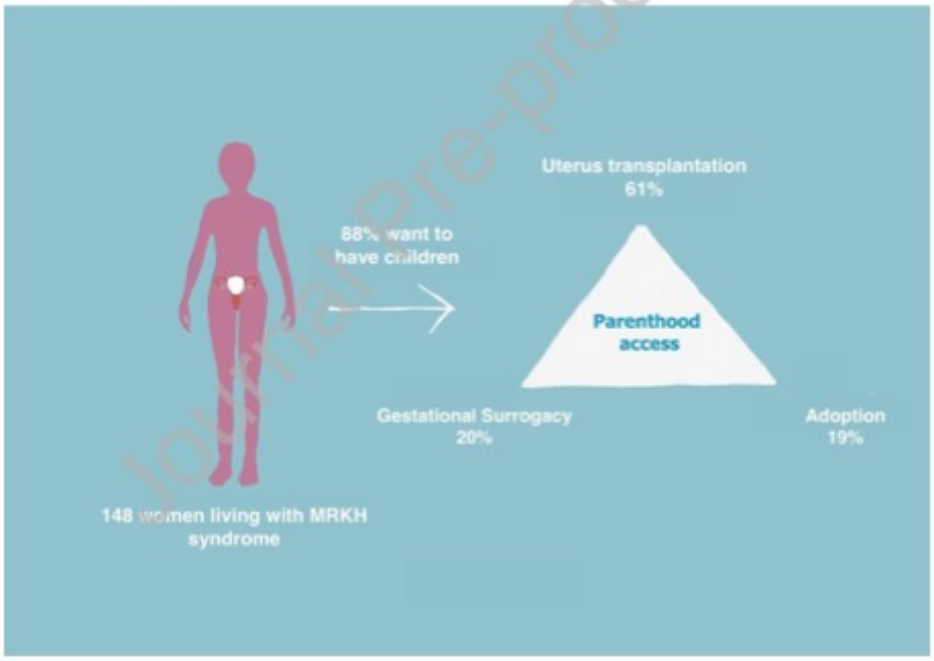
Rather for	10 (10.3)	
Rather against	3 (3.1)	
Against	4 (4.1)	
No opinion	6 (6.2)	
Justification for the spread of uterus transplantation (N=90)		89 (98.9)
Bearing their own child	80 (88.9)	
Same genetic heritage	54 (60)	
Temporary immunosuppressive therapy	11 (12.2)	
Hysterectomy at the end of pregnancy	9 (10)	
Other	2 (2.2)	
Justification against the spread of uterus transplantation (N=13)		9 (69.2)
Complications for donors	8 (61.5)	
IS therapy for the recipient	6 (46.2)	
IS therapy for the fetus	3 (23.1)	
Fear of the surgery	2 (15.4)	
Transplantation only for vital organs	0 (0)	
Other	0 (0)	

Table 4: Answers after information about Uterus Transplantation. UTx: uterus transplantation. OBGYN: obstetrician-gynecologist.

	Number (%)	Participation (%)
Change of mind		88 (68.8)
Yes	11 (12.6)	
No	76 (87.4)	
If so, in favor of which option (N=11)		11 (100)
Surrogacy	2 (18.2)	
Adoption	1 (9.1)	
Uterus Transplantation	8 (72.7)	
Did you discuss UTx with your OBGYN ?		93 (62.8)
Yes	23 (24.7)	
No	70 (75.3)	
Did you contact the Limoges team ?		94 (63.5)
Yes	11 (11.7)	
No	83 (88.3)	
Is geographic distance an obstacle ?		92 (62.2)
Yes	26 (28.3)	

No	54 (58.7)	
No opinion	12 (13)	
Funding		92 (62.2)
100% by Social Security	73 (79.3)	
In part by Social Security	18 (19.6)	
In part by the recipient	1 (1.1)	
Totally by the recipient	0 (0)	
Funding by a donation		92 (62.2)
Yes	48 (52.2)	
No	20 (21.7)	
No opinion	24 (26.1)	

Graphical abstract



Journal Pre-proof

Declaration of interests

☒The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

☐The authors declare the following financial interests/personal relationships which may be considered as potential competing interests:

Valorisation du travail :

Publications indexées pubmed en lien avec le travail :

- **Articles originaux :**

- Sousa, C.; Carton, I.; Jaillard, S.; Cospain, A.; Lavillaureix, A.; Timoh, K. N.; Juricic, M.; Lavoué, V.; **Dion, L.** Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome patients' interest, expectations and demands concerning uterus transplantation. *J Gynecol Obstet Hum Reprod* **2023**, 102674. DOI: 10.1016/j.jogoh.2023.102674 From NLM.
-
- **Dion, L**.; Sousa, C.; Boudjema, K.; Val-Laillet, D.; Jaillard, S.; Rioux-Leclercq, N.; Flecher, E.; Lavoue, V. Hypothermic Machine Perfusion Preservation: a Proof of Concept for Uterus Transplantation. *Fertil Steril* **2023**. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2023.08.020 From NLM.
-
- Robin, F.; **Dion, L.;** Lavoue, V.; Goujon, A.; Boudjema, K.; Sulpice, L.; Morandi, X.; Nyangoh Timoh, K., Relationship between uterine veins, ureter, and hypogastric nerve for uterine transplantation: An anatomic study. *Clin Anat* **2022**.
-
- **Dion, L.;** Santin, G.; Nyangoh Timoh, K.; Boudjema, K.; Jacquot Thierry, L.; Gauthier, T.; Carbonnel, M.; Ayoubi, J. M.; Kerbaul, F.; Lavoue, V., Procurement of Uterus in a Deceased Donor Multi-Organ Donation National Program in France: A Scarce Resource for Uterus Transplantation? *J Clin Med* **2022,** *11* (3).
-
- **Dion, L.;** Le Lous, M.; Nyangoh Timoh, K.; Levêque, J.; Arnaud, A.; Henri-Malbert, C.; Foucher, F.; Boudjema, K.; Bendavid, C.; Vigneau, C.; Legembre, P.; Val-Laillet, D.; Lavoué, V., Single bilateral ovarian venous return in uterine transplant: Validation in an orthotopic auto-transplant model in the Yucatan minipig. *J Gynecol Obstet Hum Reprod* **2021,** *50*, 102059.
-
- **Éditoriaux :**

- Tardieu, A.; Sallée, C.; **Dion, L.;** Piver, P.; Lavoué, V.; Gauthier, T., Uterus transplantation in transgenders: Will it happen one day? *J Gynecol Obstet Hum Reprod* **2019,** *48*, 5-6.
-
- Tardieu, A.; **Dion, L.;** Lavoué, V.; Chazelas, P.; Marquet, P.; Piver, P.; Sallée, C.; Aubard, Y.; Barin-Le Guellec, C.; Favreau, F.; Gauthier, T., The Key Role of Warm and Cold Ischemia in Uterus Transplantation: A Review. *J Clin Med* **2019,** *8*.
-
- Tardieu, A.; **Dion, L.;** Collinet, P.; Ayoubi, J. M.; Garbin, O.; Agostini, A.; Aubard, Y.; Piver, P.; Lavoué, V.; Gauthier, T., Uterus transplantation: Questions and future prospects. *J Gynecol Obstet Hum Reprod* **2019,** *48*, 1-3.
-
- Tardieu, A.; **Dion, L**.; Collinet, P.; Ayoubi, J. M.; Garbin, O.; Agostini, A.; Aubard, Y.; Piver, P.; Lavoué, V.; Gauthier, T., Uterus transplantation: Which indications? *J Gynecol Obstet Hum Reprod* **2019,** *48*, 7-8.
-
- Lavoué, V.; **Dion, L.;** Tardieu, A.; Garbin, O.; Ayoubi, J. M.; Agostini, A.; Collinet, P.; Piver, P.; Aubard, Y.; Gauthier, T., Organizing a uterus transplantation programme: The designation of Uterus Transplantation Centres in France. *J Gynecol Obstet Hum Reprod* **2019,** *48*, 15-18.
-
- **Dion, L.;** Tardieu, A.; Piver, P.; Aubard, Y.; Ayoubi, J. M.; Garbin, O.; Agostini, A.; Collinet, P.; Gauthier, T.; Lavoué, V., Uterus transplantation: Where do we stand in 2018? *J Gynecol Obstet Hum Reprod* **2019,** *48*, 11-13.
-
- **Dion, L.;** Tardieu, A.; Garbin, O.; Ayoubi, J. M.; Agostini, A.; Collinet, P.; Yves, A.; Pascal, P.; Tristan, G.; Lavoué, V., Should brain-dead or living donors be used for uterus transplantation? A

statement by the CNGOF French Uterus Transplantation Committee (CETUF). *J Gynecol Obstet Hum Reprod* **2019,** *48*, 9-10.

-

- **Dion, L.;** Tardieu, A.; Collinet, P.; Garbin, O.; Ayoubi, J. M.; Agostini, A.; Piver, P.; Aubard, Y.; Gauthier, T.; Lavoué, V., Uterus transplantation and altruistic surrogacy: Are they complementary or alternative options?-A statement from the CNGOF French Uterus Transplantation Committee. *J Gynecol Obstet Hum Reprod* **2019,** *48*, 293-295.

- **Reviews :**

-

- Sallée, C.; Margueritte, F.; Marquet, P.; Piver, P.; Aubard, Y.; Lavoué, V.; **Dion, L**.; Gauthier, T., Uterine Factor Infertility, a Systematic Review. *J Clin Med* **2022,** *11* (16).

-

- **Dion, L.;** Jacquot Thierry, L.; Tardieu, A.; Carbonnel, M.; Ayoubi, J. M.; Gauthier, T.; Lavoué, V., [Uterus transplantation, current prospect and future indications. State of art with review of literature]. *Gynecol Obstet Fertil Senol* **2021,** *49*, 193-203.

-

- Boulay, H.; Mazaud-Guittot, S.; Supervielle, J.; Chemouny, J. M.; Dardier, V.; Lacroix, A.; **Dion, L.;** Vigneau, C., Maternal, foetal and child consequences of immunosuppressive drugs during pregnancy in women with organ transplant: a review. *Clin Kidney J* **2021,** *14*, 1871-1878.

- **Vidéo :**

Dion, L.; Nyangoh-Timoh, K.; Coiffic, J.; Le Lous, M.; Lavoué, V., [First step to human uterus transplantation: Setting-up of an animal model with video]. *Gynecol Obstet Fertil Senol* **2019,** *47*, 706-708.

Bourses :

- Appel d'offre greffe de l'Agence de la BioMédecine 2020 : 30 000€

Optimisation des greffons en Transplantation Utérine et perfusion contrôlée du greffon sur machine : un modèle porcin d'allogreffe

- Appel d'offre greffe de l'Agence de la BioMédecine 2023 : 32 250€

Optimisation du greffon en transplantation utérine, mise en place de la machine de perfusion.

- Année de Recherche du CHU (2020)

- CORECT (2017) : Comité de le Recherche Clinique et Translationnelle : 39 000€

Mise en place d'un modèle porcin d'Autotransplantation Utérine

M2 encadrés :

- 2021-2022 : Alexis Le Guilloux, étudiant en médecine en année de césure (3ème – 4ème année) : Mise en place d'un modèle animal d'hétérotransplantation Utérine

- 2022-2023 : Carla Sousa, Interne DES gynécologie-Obstétrique : Optimisation du greffon en transplantation utérine, mise en place de la machine de perfusion

- 2023-2024 : Marion Mericer, DES de gynécologie médicale : Étude Protéomique et Transcriptomique de l'endomètre au cours de l'ischémie froide : analyse des prélèvements porcins et humains

Communications Orales :

- *SCGP,2018, Paris* : Premier pas vers la Transplantation Utérine : mise en place d'un modèle animal, **Dion, L**.; Nyangoh-Timoh, K.; Coiffic, J.; Le Lous, M.; Lavoué, V.,
- SCGP 2019, Lille : Retour veineux ovarien bilatéral unique en transplantation utérine : modèle d'autotransplantation orthotopique chez la truie Yucatan. **Dion, L.;** Le Lous, M.; Nyangoh Timoh, K.; Levêque, J.; Arnaud, A.; Henri-Malbert, C.; Foucher, F.; Boudjema, K.; Bendavid, C.; Vigneau, C.; Legembre, P.; Val-Laillet, D.; Lavoué, V ;

- Octobre 2019 : Journée de Réflexion sur la Transplantation Utérine : un exemple de développement à Rennes, **Dion L** ; La Transplantation Utérine : mise en place d'un modèle animal

- FFER 2021 : Conférence d'actualité en Transplantation Utérine ; **Dion L.** ; Lavoué V. ; Rennes

- 25 mai 2023 : La Greffe Utérine : alternative à la GPA ? ; **Dion L** ; Journées transalpines ; Chambéry

- 9 Juin 2023 : Congrès Passerelles, Biarritz : Greffe Utérine vs GPA. **Dion L,** Lavoué V.

- Octobre 2023 : FIGO, Paris : Hypothermic Machine Perfusion Preservation: a Proof of Concept for Uterus Transplantation

- 10 Novembre 2023, Toulouse, Agence de la BioMédecine : Le protocole TULIpE. **Dion L,** Lavoué V.

"Cela semble toujours impossible, jusqu'à ce qu'on le fasse."

N. Mandela

COLLEGE SCIENCES
DOCTORAL DE LA VIE
BRETAGNE ET DE LA SANTE

Université de Rennes

Titre : Optimisation du Greffon en Transplantation Utérine **:** Anatomie, modèles animaux et conservation d'organe

Mots clés : Transplantation Utérine, veine utérine profonde, machine de perfusion, modèle animal.

Résumé : La Transplantation Utérine (TU) est en pleine essor dans le monde depuis la 1ère naissance issue d'une TU en 2014. A ce jour 90 TU ont été réalisées et 50 enfants sont nés. Celle-ci peut être réalisée à partir d'une donneuse vivante dans les ¾ des cas et à partir de donneuses en état de mort encéphalique dans ¼ des cas. Dans cette dernière configuration le temps d'ischémie froide est plus long environ 6h (vs 1h30 en cas de donneuse vivante). Il nous faut donc optimiser la préservation des greffons utérins afin de limiter les lésions d'ischémie-reperfusion. Ainsi dans un 1er temps, à l'aide de dissections de sujets anatomiques, nous allons voir comment optimiser le prélèvement utérin et ainsi le meilleur retour veineux. Dans un second temps nous allons évaluer le nombre potentiel de greffon utérin disponible et notamment en cas de donneuse en état de mort encéphalique. Nous poursuivrons par l'étude des phénomènes d'ischémie-reperfusion et les moyens de préservations des greffons en général et de l'utérus (solution de conservation, machine de perfusion, transporteurs d'oxygène). Nous développerons les modèles animaux mis en place : modèle d'autotransplantation utérine orthotopique et modèle d'allotransplantation utérine hétérotopique. Dans ce dernier modèle nous avons fait la preuve de concept de la possibilité d'utiliser la machine de perfusion hypothermique sans induire de lésions vasculaires utérines. Nous allons poursuivre ces travaux de recherche en cherchant à évaluer l'intérêt des transporteurs d'oxygène et de la perfusion en normothermie.

Title : Graft Optimization in Uterine Transplantation: Anatomy, animal models and organ preservation

Keywords : Uterus Transplantation, deep uterine vein, machin perfusion, animal model

Abstract : Uterine Transplantation (UT) is booming worldwide since the 1st birth from UT in 2014. To date, 90 UTs have been performed and 50 children were born. This procedure can be performed from a living donor in ¾ of cases and from a brain-dead donor in ¼ of cases. In the latter configuration, the cold ischemia time is longer, at around 6 hours (vs. 1.5 hours in the case of a living donor). We therefore need to optimize uterine graft preservation in order to limit ischemia-reperfusion lesions. *First, through anatomical studies on cadaver subjects, we will define how to optimize uterus harvesting, and the best venous return. Second, we will evaluate/assess the potential number of grafts available, particularly from brain-dead donors. We will follow through with the study of the ischemia-reperfusion phenomena and the graft preservation strategies (preservation solution, HMP, therapeutic oxygen carriers). We will then focus on the animal models implemented : orthotopic autotransplantation model, heterotopic uterine allotransplantation model. In this last model, we established proof of concept for hypothermic machine perfusion in uterus transplantation, without inducing vascular lesions. The next steps of this research work will focus on the interest of oxygen carriers and normothermic perfusion.*