

La transplantation utérine

Uterine Transplantation

Jacques Milliez

Service gynécologie obstétrique - Hôpital Saint Antoine - 184, rue du Faubourg Saint-Antoine - 75012 Paris.

Mots clés

- ◆ Greffe
- ◆ Utérus
- ◆ Grossesse

Keywords

- ◆ Transplantation
- ◆ Uterus
- ◆ Pregnancy

Résumé

Le premier enfant issu d'une transplantation utérine est né en Suède en septembre 2014. Cet événement conclut plus de dix ans de recherche méthodique de la part de l'équipe multidisciplinaire dirigée par Mats Brännström à l'Université de Göteborg. De multiples questions se posent désormais face à cette réalité, questions techniques, (donneuse vivante ou prélèvement cadavérique ?), éthiques, (quels garde-fous pour une greffe non vitale ?), voire philosophiques (quel prix à payer pour le désir d'enfant ?). Les réponses seront aussi sociétales.

Abstract

The first baby born after uterine transplantation, was delivered in september 2014 in Sweden. This event is the result of more than ten years of research by the multidisciplinary team of Mats Brännström at the University of Göteborg. It raises multiple questions concerning what is now a reality, technical questions (live donor or post mortem organ donation?), ethical questions (what guide lines for a non vital transplantation?), even philosophical questions (what is the physical and psychological price to pay for bearing its own child?). Answers will also be societal.

Sans aucun préalable expérimental, la première et longtemps la seule greffe d'utérus humain connue eut lieu en 2002 à Djedda en Arabie Saoudite (1). Il s'agissait d'une transplantation à partir d'une donneuse vivante de 46 ans qui subissait une hystérectomie pour un kyste ovarien non cancéreux. L'intervention se solda pour elle par la plaie d'un uretère et l'ablation du rein sus-jacent. Sans doute les contraintes d'une dissection chirurgicale très large exigée par la perspective de la greffe avait-elle conduit l'opérateur à cet accident. La receveuse avait 26 ans et avait subi une hystérectomie d'hémostase à l'âge de 20 ans pour une hémorragie de la délivrance. L'obstacle majeur à la greffe résidait dans la possibilité d'anastomose des vaisseaux du greffon à ceux de la receveuse. Un greffon de la veine saphène fut utilisé à cet effet. La receveuse fut traitée par le médicament anti-rejet Ciclosporine, ce qui n'a pas empêché la survenue d'un rejet au 9ème jour. Un sérum anti-thymocytes, propre à juguler les réactions immunitaires indésirables fut alors administré. Mais, au 99ème jour, il devint nécessaire de procéder à l'ablation de l'utérus greffé car les vaisseaux utérins étaient thrombosés et l'utérus nécrosé.

Le début d'une recherche expérimentale structurée

L'échec stimula cependant l'émulation et le début d'une recherche responsable par expérimentation animale. Des chercheurs de l'Université de Göteborg en Suède ont travaillé, dès

2002, sur un modèle de souris, mettant au point la méthode chirurgicale de transplantation, en particulier la technique des anastomoses vasculaires. Ils procédèrent d'abord à des auto-transplantations, puis transplantèrent une corne utérine de donneuse sur les vaisseaux d'une receveuse génétiquement identique pour exclure, dans une première phase, la délicate question du rejet de la greffe et se concentrer sur la mise au point de la technique. Ensuite, dans cette corne greffée et dans la corne native propre à la souris receveuse, ils ont placé des embryons obtenus par FIV, autant dans chaque corne. De la corne transplantée les souriceaux sont nés aussi nombreux que de la corne native et ont grandi aussi bien, démontrant ainsi que les grossesses étaient possibles dans un utérus transplanté. En 2003, les chercheurs ont étudié la résistance du greffon au stockage au froid, le temps nécessaire du passage du greffon de la donneuse à la receveuse. Enfin, en 2006, les cornes utérines ont été greffées sur des souris non génétiquement identiques à la donneuse. Le rejet a commencé au 5ème jour, l'inflammation au 15ème, la nécrose au 28ème jour. Mais les chercheurs ont montré, en 2007, que de fortes doses de ciclosporine empêchaient le rejet. En 2008, l'expérimentation a continué sur des mammifères plus volumineux que la souris en commençant par des auto-transplantations d'utérus chez la brebis. En 2010, ils ont testés avec succès la transplantation d'utérus chez des babouins (2). Entre temps, en 2009, d'autres avaient utilisé le modèle porcin, en l'occurrence des porcs nains, dont l'anatomie est la plus proche qui soit de l'anatomie humaine dans le monde animal.

Correspondance :

Jacques Milliez

Service gynécologie obstétrique - Hôpital Saint Antoine - 184, rue du Faubourg Saint-Antoine - 75012 Paris.

E-mail : jacques.milliez@gmail.com

Disponible en ligne sur www.academie-chirurgie.fr

1634-0647 - © 2015 Académie nationale de chirurgie. Tous droits réservés.

DOI : 10.14607/emem.2015.2.084

L'étape de la transplantation chez la femme

Le Comité d'Éthique de Suède, après un refus initial, a donné son accord pour la poursuite des tentatives hautement surveillées de greffe d'utérus, la GPA étant interdite en Suède. En 2014, Mats Brännström et ses collaborateurs (3), certains appartenant à plusieurs pays (Suède, Espagne, Australie, Floride), ont rapporté leur expérience portant sur neuf transplantations utérines.

Parmi les neuf receveuses, huit avaient une absence congénitale d'utérus (Syndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser), la dernière avait subi une hystérectomie pour cancer du col utérin. Toutes avaient une liaison stable avec leurs partenaires d'une durée égale ou supérieure à trois ans.

Dans tous les cas, les donneuses étaient vivantes et avaient eu au moins une grossesse normale. Dans cinq cas, il s'agissait de la mère de la receveuse, la plus proche en histocompatibilité. Trois d'entre elles étaient ménopausées.

Sur les neuf femmes ayant bénéficié d'une greffe d'utérus, sept ont conservé l'utérus greffé et vivent sans complication au prix de doses de médicaments immunosuppresseurs modérées. Les menstruations sont apparues dans un délai de deux mois.

Les écueils

La sélection des donneuses et des receveuses est draconienne. L'acte chirurgical est toujours complexe, délicat et long, la dissection des vaisseaux étant minutieuse et menée dans la profondeur du petit bassin. L'étape chirurgicale la plus longue est la dissection des uretères et des vaisseaux utérins. La longueur de l'intervention a été de 10 à 13 heures pour le prélèvement de l'utérus et de quatre à six heures pour la transplantation. Aucune complication immédiate n'a été observée. Secondairement des épisodes de rejet transitoires et de moyenne gravité sont survenus dans trois cas. Deux complications sont apparues secondairement : un hématome rétro-péritonéal et une plaie d'un uretère ayant nécessité une réimplantation dont les suites ont été favorables.

Deux transplantations ont échoué nécessitant l'ablation de l'utérus greffé. Ces deux échecs sont dus, l'un à une infection utérine avec abcès utérin puis septicémie à *Enterococcus faecalis*, l'autre à une thrombose bilatérale des artères utérines.

Les premières grossesses

L'équipe suédoise a abordé ensuite une deuxième phase en transplantant des embryons congelés chez les femmes ayant eu une greffe depuis douze à dix-huit mois, dont l'évolution clinique est normale et sans aucune manifestation de rejet depuis quatre à six mois. L'utérus serait retiré après avoir obtenu la naissance de deux bébés en bonne santé.

Par ailleurs, deux grossesses sont survenues chez une jeune femme turque ayant subi une greffe d'utérus (4). La première s'est terminée au stade biologique. La seconde à cinq semaines de grossesse. La receveuse, âgée de 23 ans avait un syndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser. L'utérus greffé provenait d'une jeune femme de 22 ans accidentée de la route en état de mort cérébrale. Les embryons ont été transférés 18 mois après la greffe.

En France, Tristan Gauthier et Pascal Pivert et coll. de Limoges (5) ont prélevé sept utérus chez des femmes en état de mort cérébrale entre le 1er août 2012 et le 31 juillet 2013 et expérimentent sur les brebis (5).

Donneuse vivante ou prélèvement cada-

vérique ?

En fait, la source habituelle d'organes devrait effectivement provenir de donneurs en état de mort encéphalique. En l'occurrence, ce devrait être des femmes adultes jeunes, porteuses d'un utérus sain. L'équipe américaine du New-York Down Town Hospital, arguant d'une expérience de dix ans sur les primates a participé aux programmes de prélèvements d'organes sur cadavre humain, dans le cadre du réseau du don d'organes de l'Etat de New-York et en conformité avec l'Acte National Américain de Transplantation d'Organes de 1984. L'objectif était la transplantation utérine chez la femme. Le Comité d'éthique de l'hôpital avait donné son accord. Les conditions du protocole, qui obligeaient à obtenir pour le prélèvement de l'utérus un consentement séparé de celui des autres organes, étaient draconiennes, comportant entre autres un dossier médical documenté : âge entre 16 et 45 ans, règles normales, utérus sain, pas de stérilité, dépistage récent par frottis du cancer du col utérin, pas d'infection par le *papilloma virus*, si possible un scanner ou une IRM pelviens normaux. Sur six mois, en 2008, 1 800 donneuses potentielles furent identifiées, 150 donneuses prélevées post-mortem, mais seulement neuf prélèvements d'utérus furent effectués. C'est dire à quel point une telle ressource est problématique, d'autant qu'une compatibilité donneuse/receveuse dans les groupes érythrocytaires et leucocytaires est nécessaire. On comprend alors pourquoi les premières tentatives humaines ont eu recours à des donneuses vivantes ce qui pose la question du bénéfice/risque aussi bien pour la donneuse que pour la receveuse.

Les questions éthiques

Alors, transplantation utérine ou non ? La question de la GPA ne se poserait plus. Mais d'autres dilemmes surgiraient. Peut-on autoriser une greffe d'organe dont l'enjeu n'est pas vital ? A l'évidence oui pour les greffes de cornée, des mains, de la face... qui se réalisent cependant au prix d'interventions chirurgicales moins risquées. Une greffe d'utérus justifie-t-elle pour le mère les dangers de thrombose pelvienne qui accompagnent le rejet éventuel du greffon et une hystérectomie secondaire afin d'interrompre le traitement immunosuppresseur, pour l'enfant les inconvénients des médicaments immunosuppresseurs, les risques d'un retard de croissance in utero, d'une prématurité extrême, enfin pour une donneuse vivante les complications d'une hystérectomie élargie ?

La Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique, la FIGO, par la voie de son Comité d'éthique a condamné, en octobre 2008, la greffe d'utérus et fait en conclusion la recommandation suivante : compte tenu du manque de données sur son innocuité et de ses risques connus pour les donneuses vivantes, la transplantation utérine est à ce jour considérée comme éthiquement inappropriée.

Les naissances

La question de la transplantation utérine a été totalement bouleversée quand Mats Brännström et al. annoncèrent (6), la naissance du premier enfant né après transplantation utérine. La donneuse était une amie de 61 ans, ménopausée, la receveuse, âgée de 36 ans, était atteinte d'un syndrome de Rokitansky. Les vaisseaux hypogastriques de la donneuse, prélevés sous l'artère fessière, ont été anastomosés en termino latéral sur les vaisseaux iliaques de la receveuse, comme dans une greffe de rein. Un an après la transplantation utérine, maintenue par Tacrolimus* oral et Azathioprine*, un seul embryon, obtenu par FIV avec les gamètes du couple, avait été transféré dans l'utérus transplanté. L'immuno suppression par Tacro-

limus* et Azathioprine* a été poursuivie pendant la grossesse, les menaces de rejet, identifiées par les biopsies itératives du col utérin, contrôlées par 5mg/j de prednisolone. La survenue d'une pré-éclampsie sévère a obligé à une intervention césarienne au terme prématuré de 31 semaines, et à la naissance d'un enfant de 1775gr, grammes dont l'état de santé initial a été qualifié de satisfaisant et qui a quitté la Maternité avec sa mère 10 jours après sa naissance.

Deux autres enfants sont nés en Suède en janvier 2015, l'un et l'autre au terme de 39 semaines.

Dès lors, la transplantation utérine est un fait, elle met fin à toutes les objections théoriques qui permettaient de douter de son succès. Si elle est possible, est-elle pour autant souhaitable et si oui à quelles conditions ?

Références

1. Fageeh W, Raffa H, Jabbar H, Marzouki A. Transplantation of the human uterus. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2002;76:245-51.
2. Enskog A, Johannesson L, Chai DC et coll. Uterus transplantation in the baboon : methodology and long-term function after auto-transplantation. *Human Reproduction.* 2010;25:1980-7.
3. Brännström M, Johannesson L, Dahm-Kähler P. The first clinical uterus transplantation trial : a six-month report. *Fertil. Steril.* 2014, sous presse
4. Eman Akar M, Ozkan O, Aydinuraz B et coll. Clinical pregnancy after uterus transplantation. *Fertil. Steril.* 2013;100:1358-63.
5. Gauthier T, Piver P, Pichon N et coll. Uterus retrieval process from brain dead donors. *Fertil. Steril.* 2014;102:476-82.
6. Brännström M, Johannesson L, Bokström H et al. Livebirth after uterus transplantation. *Lancet.* 2015;385:607-16.

Discussion en séance

Questions de B Lobel

Sur le plan éthique et psychologique, la lourdeur de l'intervention ainsi que les risques encourus à la fois par la donneuse et par la receveuse, n'apparaissent ils pas excessifs par rapport à la GPA dans un contexte où l'utérus n'est pas un organe sollicité de façon quotidienne comme peuvent l'être le rein ou d'autres organes qui font l'objet de procédures de greffes ?

Réponse

La question de la GPA reste sensible dans la société française, y compris dans les sociétés savantes, et le débat a encore été brouillé par le « mariage pour tous », et le malaise suscité par l'éventualité de la GPA pour les couples masculins. La question se pose maintenant d'une autre façon pour les hommes, transsexuels, qui demanderont une greffe d'utérus. Techniquement sinon éthiquement, rien ne s'y oppose effectivement.

La question de la GPA reste une bonne question. Il est certain qu'elle présente moins de risque, et pour la donneuse éventuelle, et pour la mère et pour l'enfant que la transplantation utérine. Les risques évoqués pour la GPA sont d'un ordre différent, psychologique et affectif. En fait surtout d'un « ordre moral ». L'exemple du Royaume Uni notamment montre que la GPA peut être parfaitement encadrée sans dérive financière ni marchandisation du corps humain. La France n'y est pas prête, sa classe politique du moins car 85 % de l'opinion y est favorable. Peut-être la lourdeur de la transplantation utérine, parfaitement légitime pour les indications sélectionnées, plaidera-t-elle un jour pour un renversement de tendance.

Commentaires de B Lobel

L'Académie Nationale de Chirurgie a longuement débattu au décours de la présentation du Docteur Milliez. Tous les intervenants ont insisté sur la prouesse technique de la transplantation utérine et des grossesses qui en ont résulté. Cela confirme la maîtrise chirurgicale, la maîtrise du traitement im-

munosuppresseur, de la pratique de l'assistance médicale à la procréation et de l'habileté des gynécologues-obstétriciens.

Le débat a moins porté sur la technique que sur l'aspect éthique et philosophique de cette transplantation. L'essentiel de la discussion s'est centré sur la finalité du geste technique, coûteux et risqué pour la donneuse, la receveuse ainsi que pour l'enfant à naître. Jusque-là, la greffe chirurgicale était réservée à des organes vitaux : rein, cœur, foie, pancréas ou physiologiquement nécessaire en permanence : greffe de cornée, de visage, de bras. Ici le but est l'obtention d'une ou deux naissances, suivies alors du retrait du greffon. La transplantation utérine apparaît dans l'ordre du désir d'une femme privée de son utérus de pouvoir procréer par elle-même, plutôt que d'avoir recours à une gestation pour autrui, GPA, dont on connaît les contraintes, les risques limités et les problèmes éthiques.

La durée du prélèvement sur une donneuse vivante et les risques urétéraux ont fait discuter du recueil exclusif sur une femme en état de mort cérébrale, même si les donneuses potentielles et compatibles sont rares. La transplantation chez la receveuse n'est pas un geste simple, le traitement immunosuppresseur est coûteux et contraignant, la grossesse comme l'accouchement sont à risque et l'hystérectomie finale pour interrompre le traitement immunosuppresseur traumatisante chez une femme privée antérieurement de son utérus ou déjà hystérectomisée. Enfin, la grossesse si elle a lieu dans le ventre maternel, se fait dans un « utérus d'emprunt ».

Toutes considérations aboutissent à rechercher s'il n'est pas possible, dans les cas où la greffe se discute, d'autoriser la GPA dans un environnement législatif et médical protégé. Nous savons pourtant que des équipes hautement qualifiées ou fortes d'arguments éthique solides, travaillent aussi à Paris et à Poitiers sur la réalisation de telles greffes. Le débat n'est pas clos.