

La Transplantation Utérine, Où en est-on ?

Pr Vincent LAVOUE, Dr Ludivine DION
CHU de Rennes

Domaine de Forges (Normandie) –
AFCH
9 Juin 2022

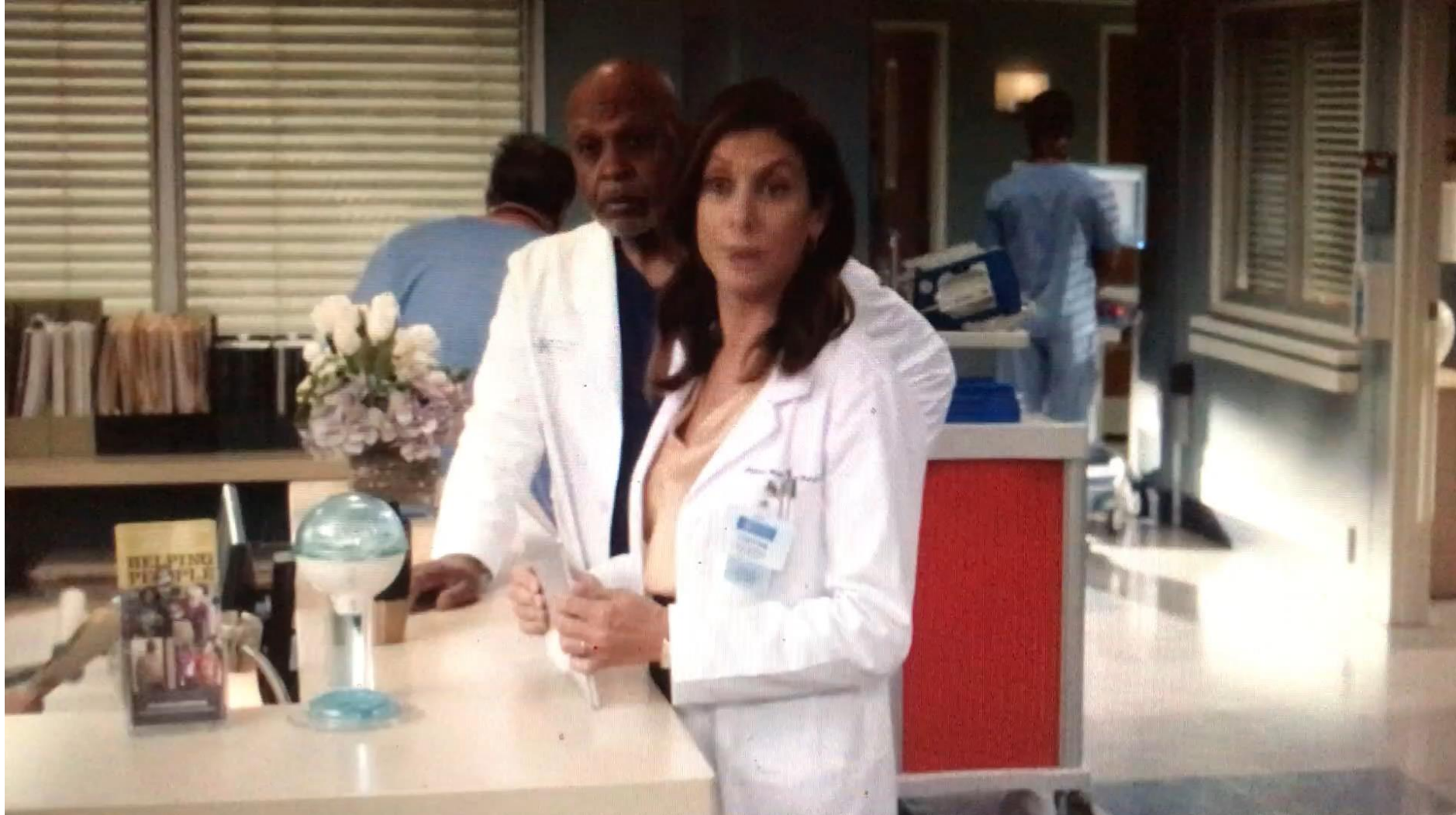




26^{èmes} Journées
8, 9 et 10 juin 2022 – Forges-les-Eaux

**Absence de conflit d'intérêts
en lien avec la présentation**

Greys Anatomy. S18-E03, (diffusée en avril 2022)



**«Ceux qui pensent
que c'est
impossible sont
priés de ne pas
déranger ceux qui
essaient»**



Premières TU ...

Allemagne, 1930



Arabie Saoudite, 2002

Fageeh W, Raffa H, Jabbad H et al. **Transplantation of the human uterus.**
Int J Gynaecol Obstet. 2002; 76: 245-51.

Antalya en Turquie, 2011

**Preliminary results of the first human
uterus transplantation from
a multiorgan donor**

Omer Ozkan, M.D.,^a Munire Erman Akar, M.D.,^b Ozlenen Ozkan, M.D.,^a Okan Erdogan, M.D.,^c
Necmiye Hadimioglu, M.D.,^d Murat Yilmaz, M.D.,^e Filiz Gunseren, M.D.,^e Mehmet Cincik, M.D.,^f
Elif Pesterelli, M.D.,^g Huseyin Kocak, M.D.,^h Derya Mutlu, M.D.,ⁱ Ayhan Dinckan, M.D.,^j Omer Gecici, M.D.,^k
Gamze Bektas, M.D.,^l and Gultekin Suleymanlar, M.D.^l

^a Department of Plastic Surgery, ^b Department of Obstetrics and Gynecology, ^c Department of General Surgery, ^d Department of
Anaesthesiology and Reanimation, and ^e Department of Infectious Diseases, Akdeniz University, Antalya, Turkey;
^f Acibadem Private Hospital IVF Center, Kadikoy, Istanbul; ^g Department of Pathology and Nephrology, ^h Department of
Infectious Diseases, ⁱ Department of Microbiology, and ^j Department of Psychiatry, Akdeniz University, Antalya, Turkey

**Clinical pregnancy after
uterus transplantation**

Munire Erman Akar, M.D.,^a Omer Ozkan, M.D.,^b Batu Aydinuraz, M.D.,^c Kerem Dirican, Ph.D.,^c
Mehmet Cincik, M.D.,^d Inanc Mendilcioglu, M.D.,^e Mehmet Simsek, M.D.,^e Filiz Gunseren, M.D.,^e
Huseyin Kocak, M.D.,^f Akif Ciftcioglu, M.D.,^g Omer Gecici, M.D.,^h and Ozlenen Ozkan, M.D.^h



Histoire de la Transplantation Utérine :

2000	2011	2014
1 TU	1 TU	Essai (9 TU)
1 Echec	1 grossesse (FCS)	2 échecs
		8 Grossesses
		8 enfants
Arabie Saoudite	Turquie	Suède
		

L'exploit suédois : taux de grossesse de 78%!!!!



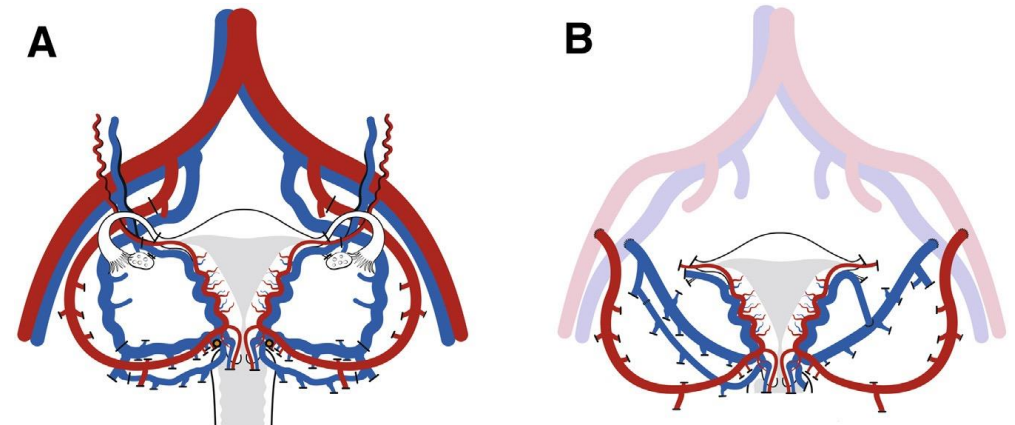
Fertility and Sterility
Volume 101, Issue 5, May 2014, Pages 1228-1236



Seminal contribution

First clinical uterus transplantation trial: a six-month report

Mats Brännström M.D., Ph.D. ^{a,*, 2, 3}, Liza Johannesson M.D., Ph.D. ^a, Pernilla Dahm-Kähler M.D., Ph.D. ^a, Anders Enskog M.D., Ph.D. ^b, Johan Mölne M.D., Ph.D. ^c, Niclas Kvarnström M.D. ^d, Cesar Diaz-Garcia M.D. ^e, Ash Hanafy M.D. ^f, Cecilia Lundmark B.Sc. ^a, Janusz Marcickiewicz M.D., Ph.D. ^a, Markus Gäbel M.D. ^d, Klaus Groth M.D., Ph.D. ^g, Randa Akouri M.D., Ph.D. ^a, Saskia Eklind M.D., Ph.D. ^a, Jan Holgersson M.D., Ph.D. ^e, Andreas Tzakis M.D. ^h, Michael Olausson M.D., Ph.D. ^d



L'Essai Suédois : un exploit

Série de 9 TU : 7 succès, 9 Grossesses, 9 enfants en bonne santé

Subjects' characteristics.			
	Recipients	Donors	Partners
n	9	9	9
Age (y)	31.5 ± 3.9	53.0 ± 7.0	34.3 ± 4.0
BMI	22.4 ± 1.5	25.6 ± 4.2	
Previous smoking, n (%)	3 (33)	4 (44)	
Previous abdominal surgery, n (%)			
Laparotomy	2 (22)	3 (33)	
Laparoscopy	6 (67)		
Urogynecologic characteristics, n (%)			
Kidney malformation	4 (44)		
Single kidney	3 (33)		
Unilateral pelvic kidney	1 (11)		
Cause of absent uterus, n (%)			
MRKH	8 (89)		
Cervical cancer	1 (11)		
Type of vagina, n (%)			
Normal	1 (11)	9 (100)	
Self-dilated	3 (33)		
Therapeutically dilated	1 (11)		
Skin	4 (44)		
Pregnancies		3.3 ± 1.3	
Live births		3.0 ± 0.9	
Deliveries, n (%)			
Vaginal		25 (93)	
Cesarean section		2 (7)	
Menopausal state, n (%)			
Premenopausal		4 (44)	
Postmenopausal			
<5 y		2 (22)	
>5 y		3 (33)	

Note: Plus-minus values are mean ± SD. BMI = body mass index; MRKH = Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome.

Brännström. Uterus transplantation trial. Fertil Steril 2014.

Surgical, anesthesiologic, and hospitalization parameters.

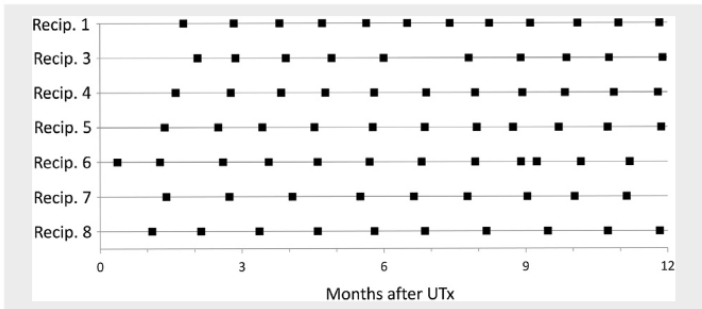
Pair	Age (y)	Donors' relation to recipients	HLA mismatch	Cytomegalovirus Ig	Epstein-Barr virus Ig	Duration													
						Anesthesia	Surgery	Back-table Preparation	Veins	Arteries	Ischemia		Arterial blood flow (mL/min) ^a	Blood loss (L)	Intraop. autoblood transfusion (L)	Blood transfusion (L) ^b	Highest grade of complication ^c	Postop. hospitalization (d)	
Recipient 1	33	Mother	2/0	pos	pos	15 h 0 min	4 h 10 min	1 h 30 min	39 min	35 min	1 h 18 min	1 h 30 min	63	0.4	0	0	Grade II	8	
Donor 1	52			neg	pos	12 h 4 min	10 h 54 min							0.3	0	0		6	
Recipient 2	38	Mother	2/1	neg	neg	13 h 57 min	4 h 17 min	1 h 47 min	43 min	29 min	1 h 38 min	1 h 47 min	50	1.6	0.49	0	Grade IIIb	9	
Donor 2	58			pos	pos	13 h 46 min	12 h 37 min							2.4	0.49	0	Grade IIIb	6	
Recipient 3	28	Mother's	3/1	pos	pos	10 h 50 min	4 h 50 min	1 h 4 min	31 min	25 min	1 h 34 min	1 h 4 min	50	0.8	0.2	0		6	
Donor 3	54	sister		neg	pos	13 h 37 min	12 h 53 min							0.8	0	0		6	
Recipient 4	27	Mother	2/1	neg	pos	6 h 5 min	5 h 4 min	0 h 57 min	32 min	30 min	1 h 17 min	0 h 57 min	43	0.25	0	0		6	
Donor 4	50			neg	neg	11 h 11 min	10 h 34 min							0.6	0	0		6	
Recipient 5	35	Family	3/2	pos	pos	5 h 45 min	4 h 55 min	1 h 6 min	32 min	30 min	1 h 13 min	1 h 6 min	40	0.75	0	1.2	Grade II	6	
Donor 5	61	friend		pos	pos	11 h 6 min	10 h 17 min							0.6	0	0		6	
Recipient 6	27	Mother	1/1	neg	pos	8 h 17 min	4 h 30 min	2 h 0 min	60 min	23 min	1 h 24 min	2 h 0 min	75	0.7	0.18	0		3	
Donor 6	53			pos	pos	11 h 50 min	10 h 52 min							0.7	0.11	0		6	
Recipient 7	28	Mother	1/0	pos	pos	6 h 35 min	4 h 44 min	0 h 54 min	20 min	30 min	1 h 15 min	0 h 54 min	30	0.3	0	0	Grade II	7	
Donor 7	50			pos	pos	11 h 35 min	10 h 17 min							0.4	0	0		6	
Recipient 8	33	Sister	1/1	pos	pos	7 h 53 min	5 h 56 min	0 h 56 min	25 min	24 min	1 h 14 min	0 h 56 min	30	0.75	0.2	0	Grade II	8	
Donor 8	37			pos	pos	11 h 55 min	11 h 23 min							0.4	0	0		6	
Recipient 9	35	Mother-	3/2	neg	neg	8 h 14 min	4 h 31 min	1 h 28 min	42 min	47 min	1 h 32 min	1 h 28 min	10	0.5	0	0	Grade IIIb	7	
Donor 9	62	in-law		pos	pos	14 h 5 min	13 h 8 min							2.1	0.52	0		6	
All recipients						31.5 ± 3.9	9 h 4 min ± 3 h 14 min	4 h 46 min ± 20 min	1 h 18 min ± 23 min	36 ± 11 min	30 ± 6.9 min	1 h 23 min ± 9 min	1 h 18 min ± 23 min	44 ± 18	0.67 ± 0.38	0.12 ± 0.15	0.13 ± 0.36		6.7 ± 1.6
All donors						53.0 ± 7	12 h 13 min ± 60 min	11 h 37 min ± 1 h 5 min							0.92 ± 0.73	0.12 ± 0.21	0 ± 0		6.0 ± 0

Note: Plus-minus values are mean ± SD.

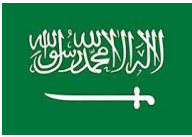
^a Peak value of the dominant artery.

^b Packed red cells.

^c According to the Clavien-Dindo classification of surgical complications (17).

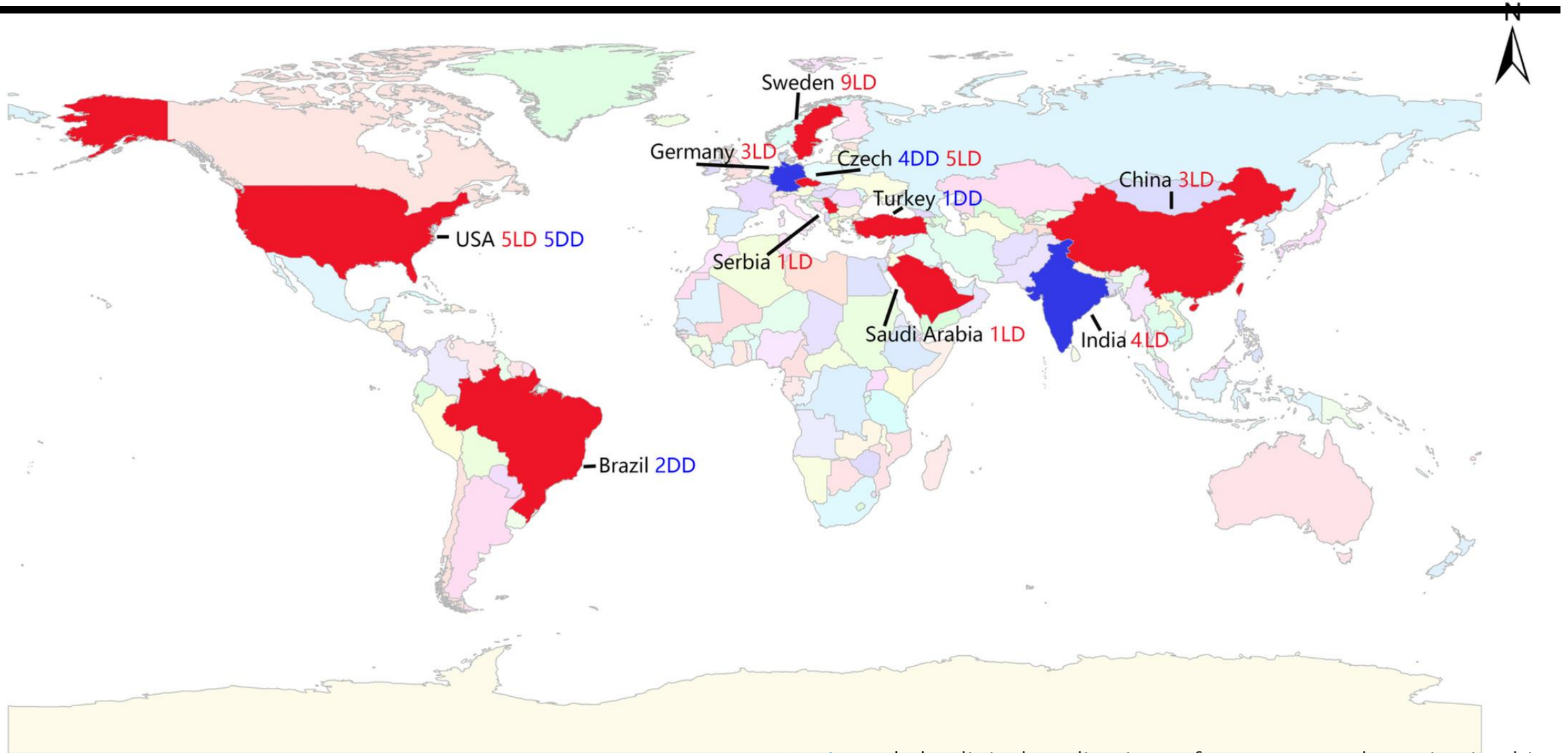


Histoire de la Transplantation Utérine :

2000	2011	2014	2015	2016	2017	2018	2019
1 TU 1 2chec	1 TU 1 grossesse (FCS)	Essai (9 TU) 2 échecs 8 Grossesses 8 enfants Suède	1 TU	16 TU <i>Dallas</i> 1 TU <i>Cleveland</i> 7 échecs 8 Grossesses 2 Enfants USA	2 TU 2 enfants Allemagne	9 TU 3 échecs 1 Grossesse Tchéquie	1 TU Naissance 2021
<i>Arabie Saoudite</i>	<i>Turquie</i>		<i>Chine</i>				
							
2000-2015 : 12 TU réalisées				2 TU 1 échec 1 Enfant <i>Brésil</i>	4 UT 2 Enfants <i>Inde</i>	Unpublished UT Serbie ; Liban	
2016-2018 : 64 TU réalisées						 	

Monde : 90 TU Réalisées, 50 Enfants Nés, +s Grossesses en Cours

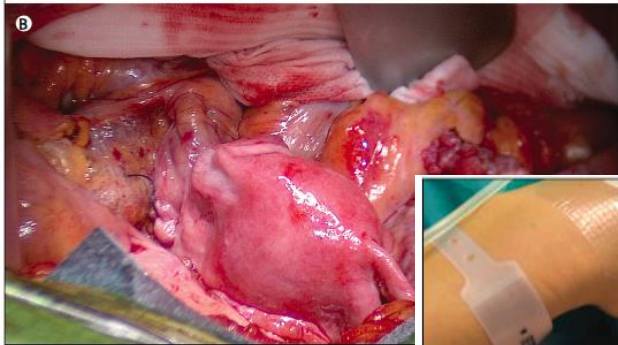
Répartition géographique :



[Yu Liu](#) and al., Clinical applications of uterus transplantation in China :
Issues to take into consideration
The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research, Janv 2020

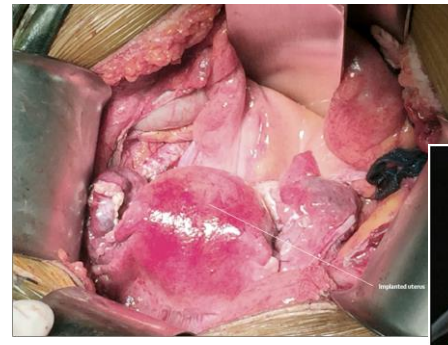
Livebirth after uterus transplantation

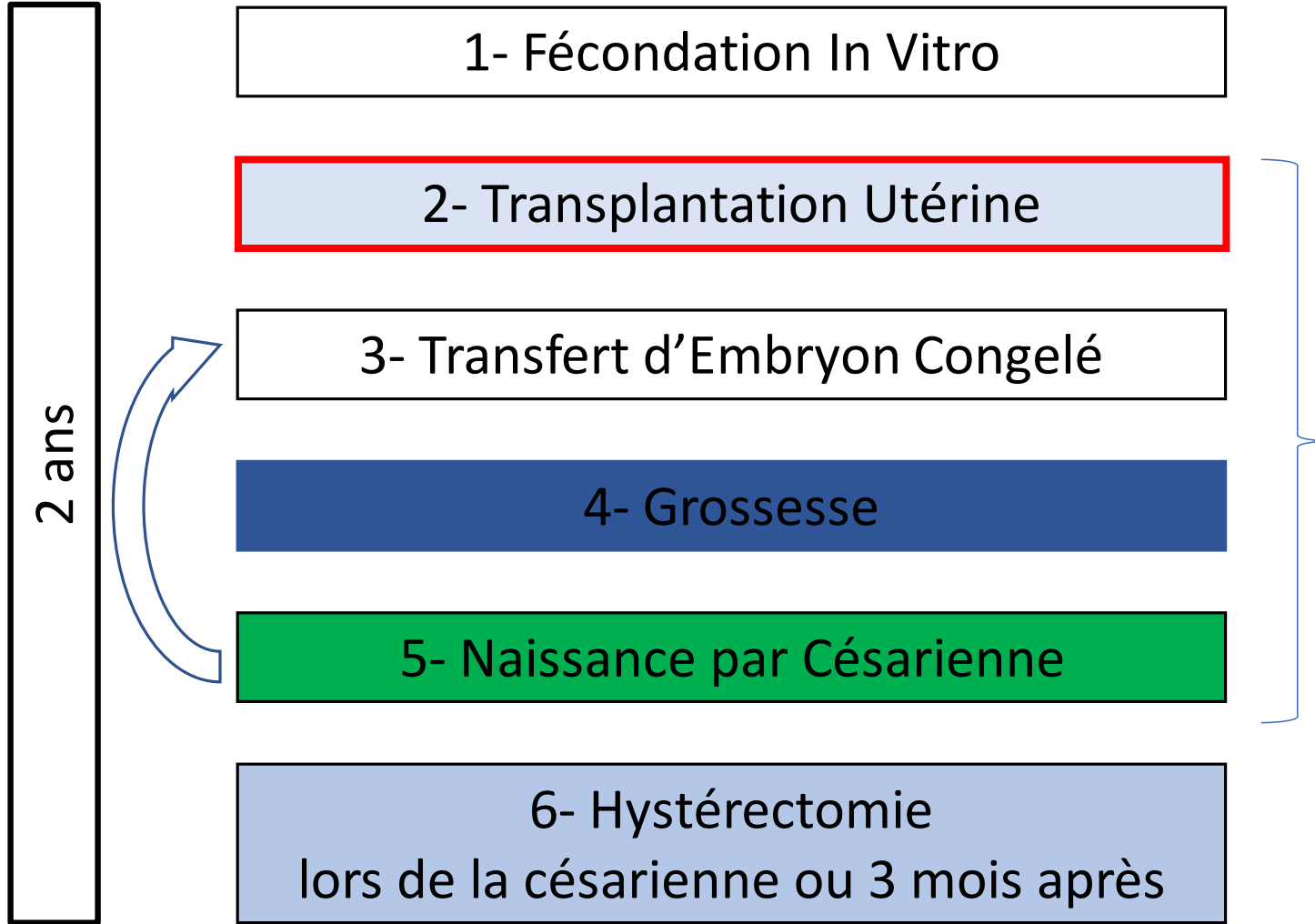
2015



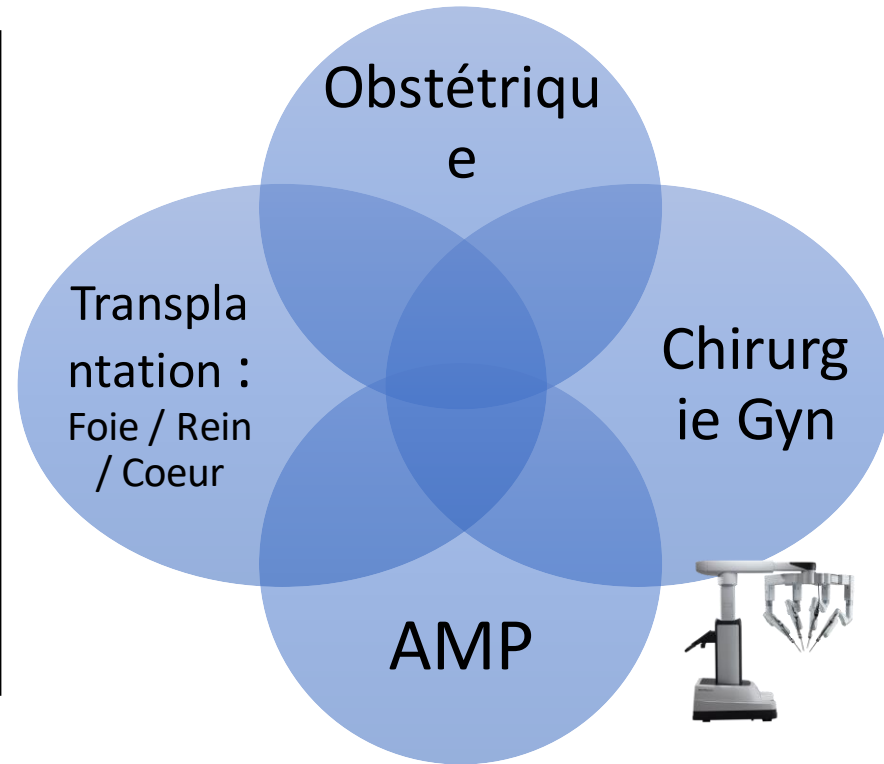
Livebirth after uterus transplantation from a deceased donor in a recipient with uterine infertility

2019





Immunosuppression



**Approche
Multidisciplinaire**

Construire L'Expertise

Overview

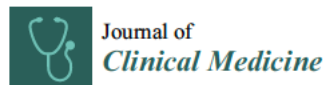


Which Donor for Uterus Transplants: Brain-Dead Donor or Living Donor? A Systematic Review

¹ Vincent Lavoué, MD, PhD,^{1,2,3} Cécile Vigneau, MD, PhD,^{2,4,5} Solène Duros, MD,^{1,2} Karim Boudjema, MD, PhD,^{2,6} Jean Levêque, MD, PhD,^{1,2,3} Pascal Piver, MD,^{7,8} Yves Aubard, MD, PhD,^{7,8} and Tristan Gauthier, MD, PhD^{7,8}

Background. The aim of this systematic review was to evaluate and compare the pros and cons of using living donors or brain-dead donors in uterus transplantation programs, 2 years after the first worldwide live birth after uterus transplantation. **Methods.** The Medline database and the Cochrane Library were used to locate uterine transplantation studies carried out in human

Transplantation ■ Month 2016 ■ original studies, meta-analyses, reviews) in English or French were con-



Review

The Key Role of Warm and Cold Ischemia in Uterus Transplantation

J Gynecol Obstet Hum Reprod 48 (2019) 15–18

Antoine Tardieu^{1,2}, Lu
Pierre Marquet¹, Pasca
Chantal Barin-Le Guelle



Available online at
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

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



J. Clin. Med. 2019, 8, 760; doi:10.3

Review

Organizing a uterus transplantation programme: The designation of Uterus Transplantation Centres in France

Vincent Lavoué^{a,*}, Ludivine Dion^a, Antoine Tardieu^{b,c}, Olivier Garbin^d, Jean Marc Ayoubi^e, Aubert Agostini^f, Pierre Collinet^g, Pascal Piver^{b,c}, Yves Aubard^{b,c}, Tristan Gauthier^{b,c}, the CNGOF French Uterus Transplantation Committee (CETUF)

^aService de Gynécologie, CHU de Rennes, Hôpital Sud, 16, boulevard de Bulgarie, 35000 Rennes, France
^bDépartement de Gynécologie Obstétrique, CHU Limoges, avenue Dominique-Larrey, 87000 Limoges, France

V. Lavoué et al. / J Gynecol Obstet Hum Reprod 48 (2019) 15–18



Hôpital Foch,
Pr JM Ayoubi

10 patientes avec
Donneuses Vivantes

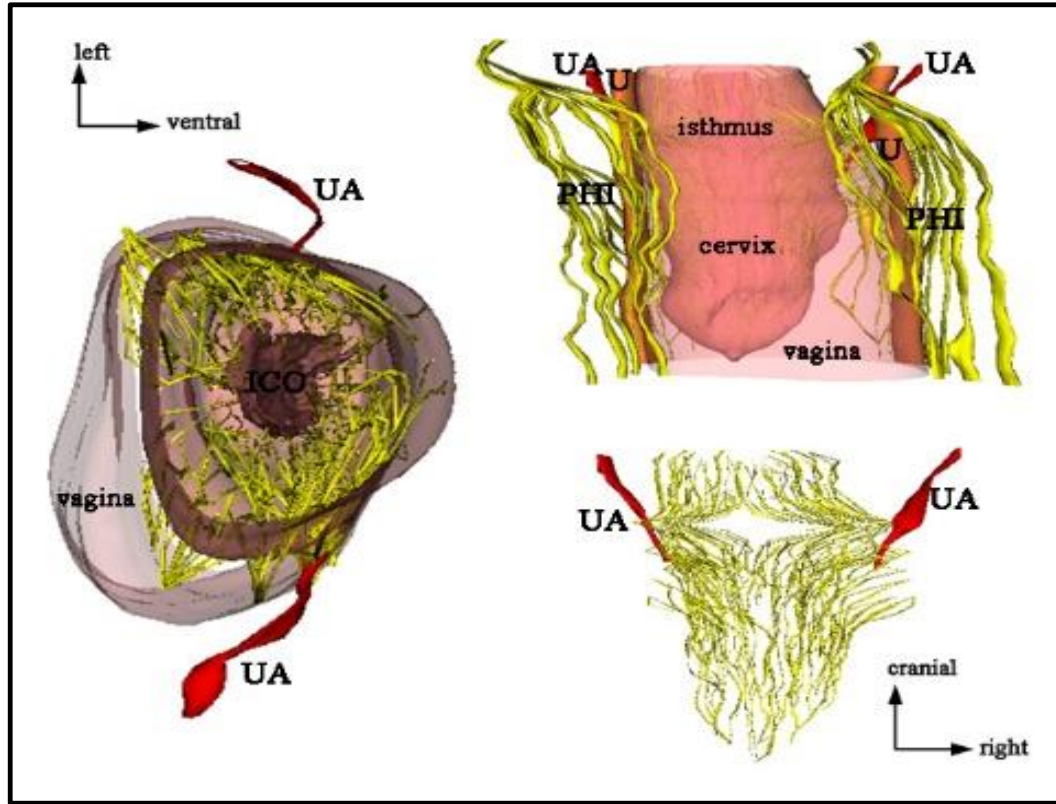


CHU Limoges
Pr T Gauthier

10 patientes avec
Donneuses En Etat de Mort
Encéphalique

15 Publications Internationales
depuis 2016 sur la TU

Construire L'expertise : Travaux Anatomiques



Innervation Utérine

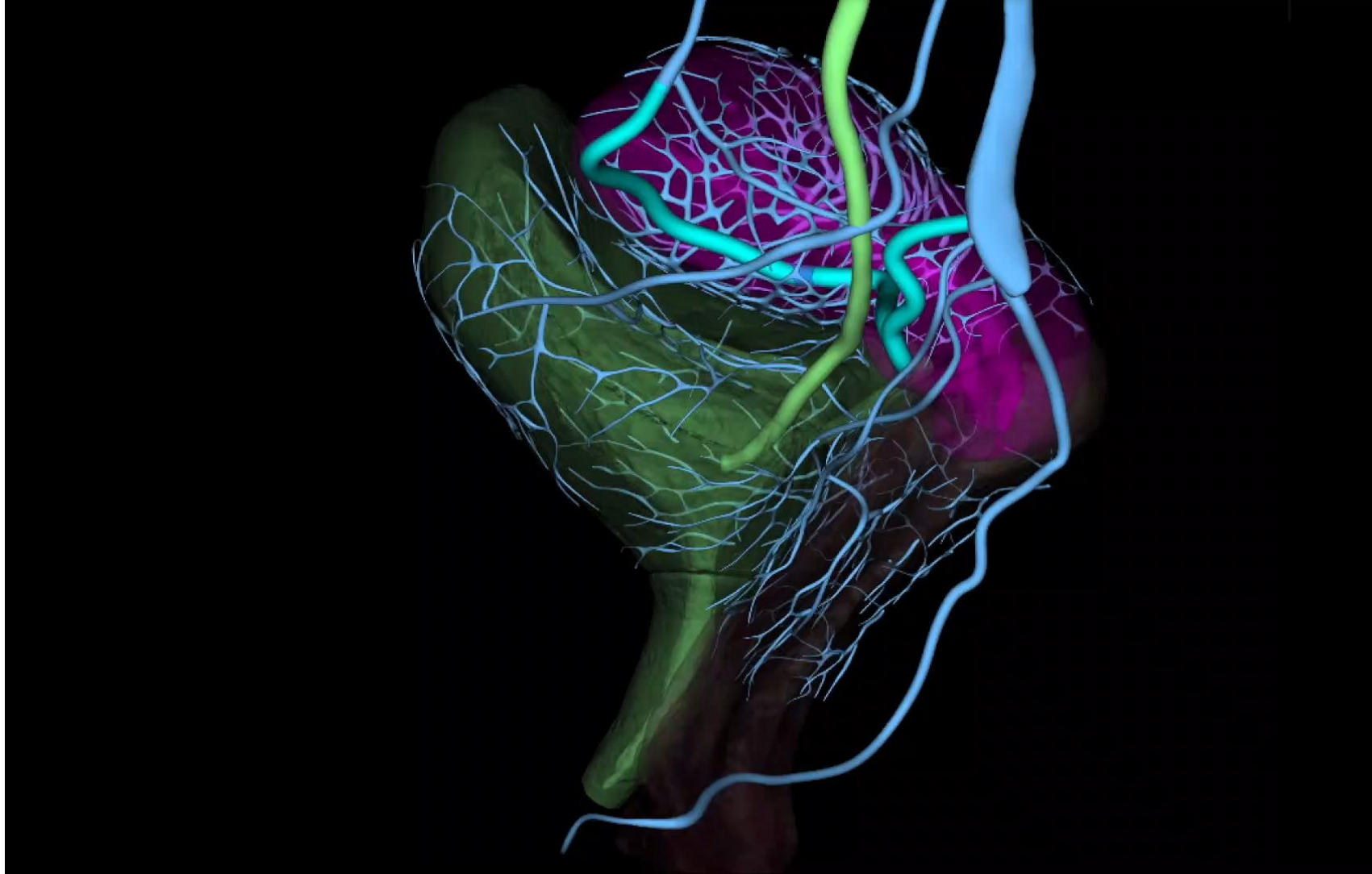
Data From Dr Nyangoh Timoh,
Fertility and Sterility 2022



- Dissection au Robot
- Plexus veineux Hypogastrique
- Sujet Anatomique

Variabilité Vascularisation pelvienne (Veines ++)

Construire L'expertise : Travaux Anatomiques

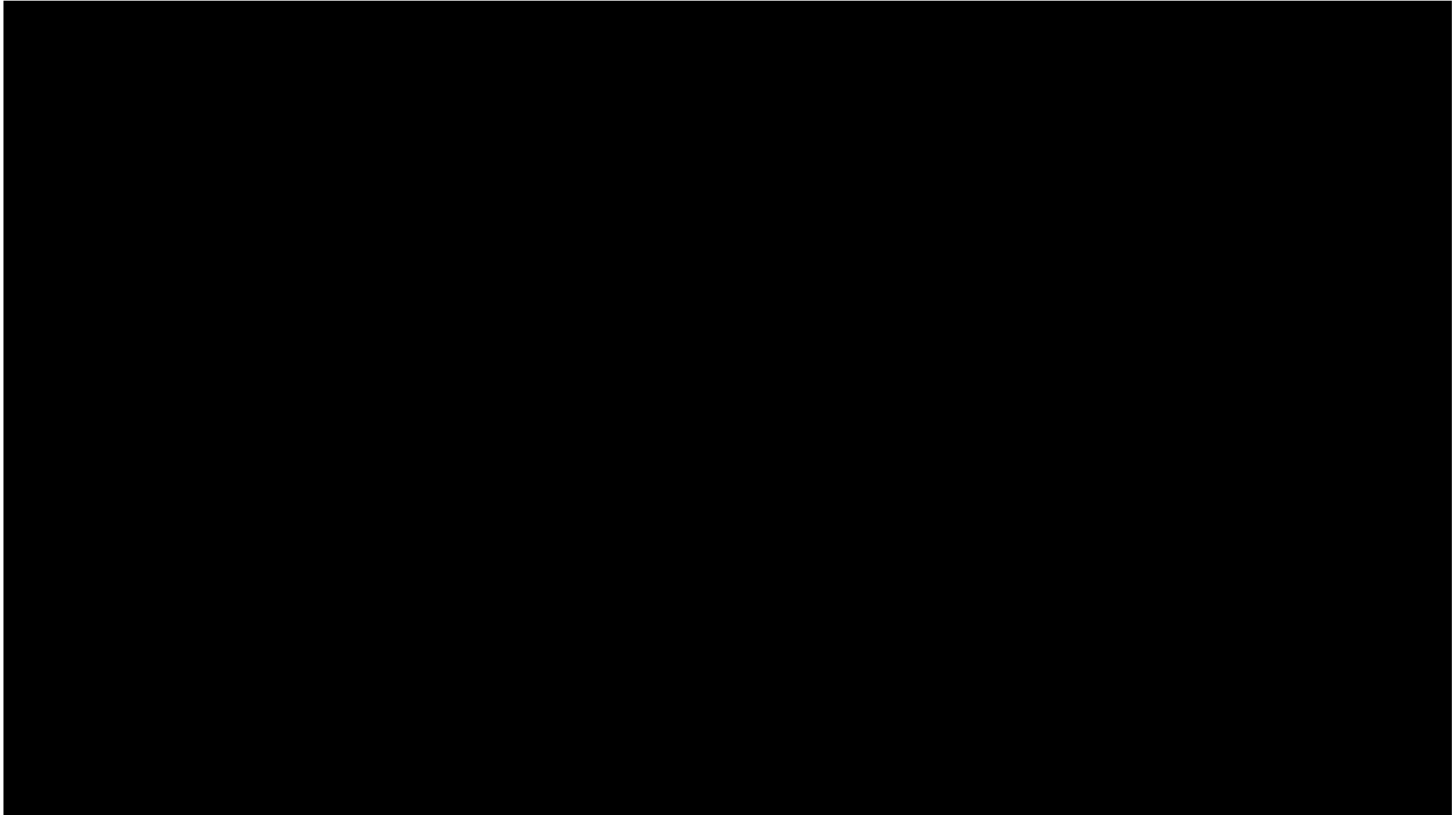


Robin F, et al

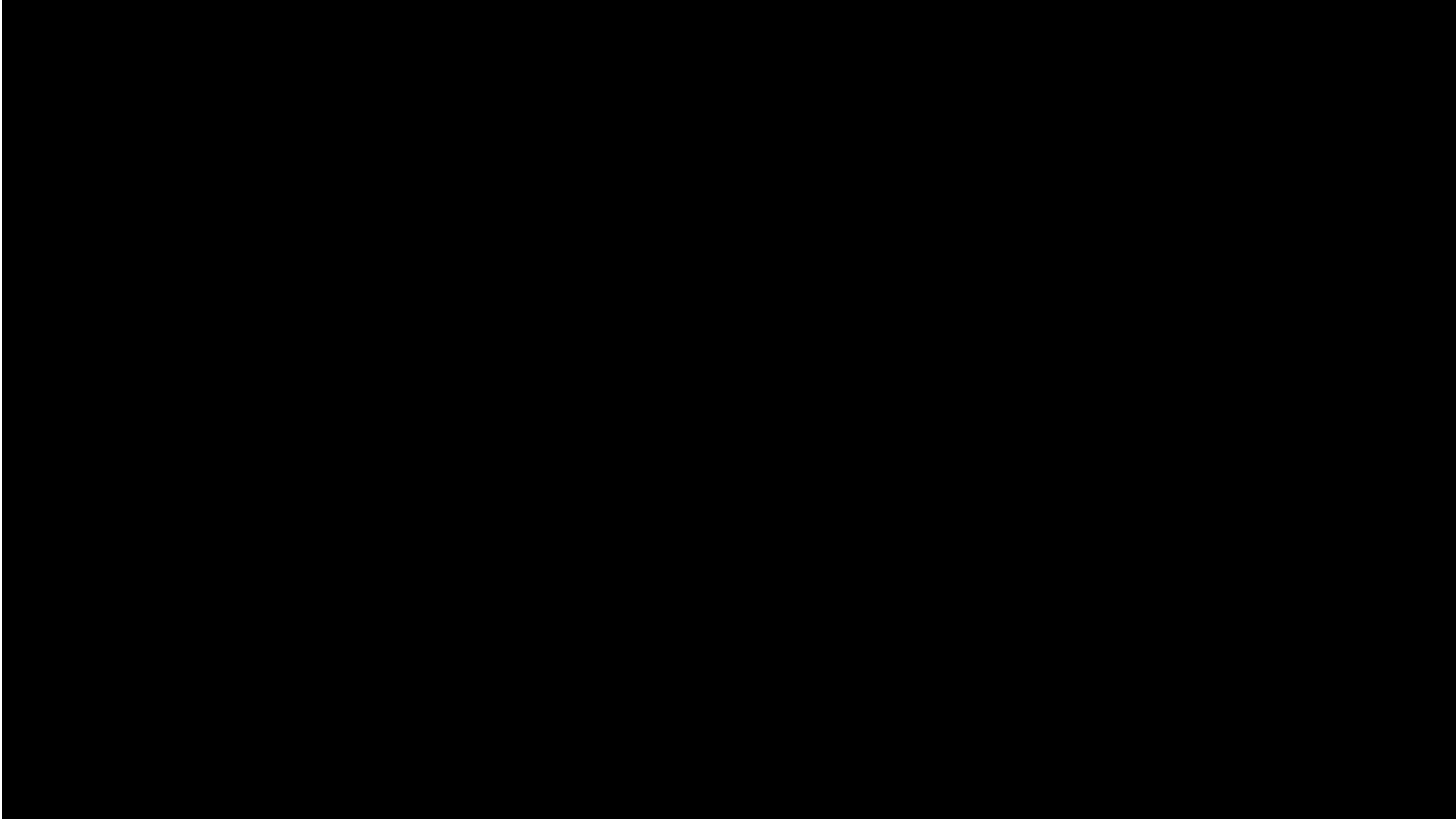
Relationship between uterine veins, ureter, and hypogastric nerve for uterine transplantation: An anatomic study

Clinical anatomy 2022

Modèle Animal Auto –Transplantation Utérine



Modèle Animal D'allo Transplantation Utérine



Projet de Recherche Pré-Clinique



Dr Ludivine Dion, CCA
Thèse D'université



Financement :

- CORECT CHU de Rennes
- Agence de Biomédecine

Projet Holistique Transplantation Utérine Rennais

Recherche en Sciences Humaines

- Recherche avec Psychologues Chercheurs (université de Rennes 2)
- Ethique de la TU (Master 2 L Jacquot) (Master 2 I Carton)

Chirurgie Expérimentale

- Laboratoire Chirurgie Expérimentale
- INRA
- Laboratoire d'Anatomie

Recherche Génétique

- Recherche cause génétique du MRKH (Exomes sur cohorte) (ex. Greb1l)
- Pr Sylvie Jaillard
- IRSET



Prélèvement Utérin à Visée Scientifique Pendant PMO

- **Mai 2021** : Accord Agence de la Biomédecine
- **Septembre 2021** : 40 000 Euros : Fondation Avenir
- **Signature Décembre 2021** Convention Tripartite pour conservation Utérus...
 - Université Rennes 1 - INSERM – CHU Rennes



Courbe D'apprentissage Chirurgicale :

- Intégration équipe PMO
- Canulations Fémorales (Cooling Pelvien)
- Prélèvement Utérin et Vx Iliques Internes

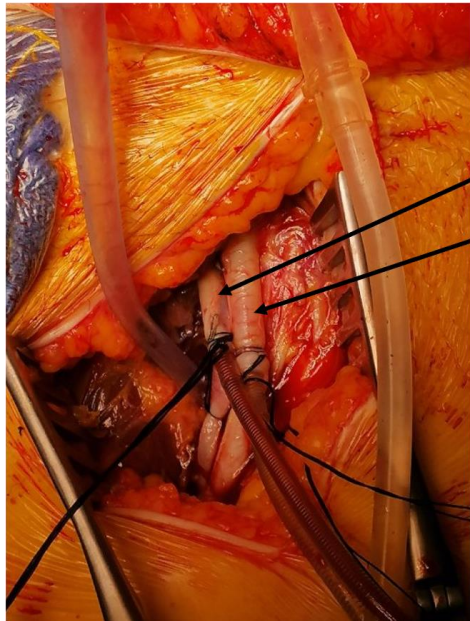
Recherche :

- Etude Résistance du Greffon Utérin à l'Ischémie Froide sur 18 heures
- Marqueurs endométriaux d'implantation (RNA et Protéomique)
- Histologie et IHC

Prélèvement Utérin à Visée Scientifique Pendant PMO

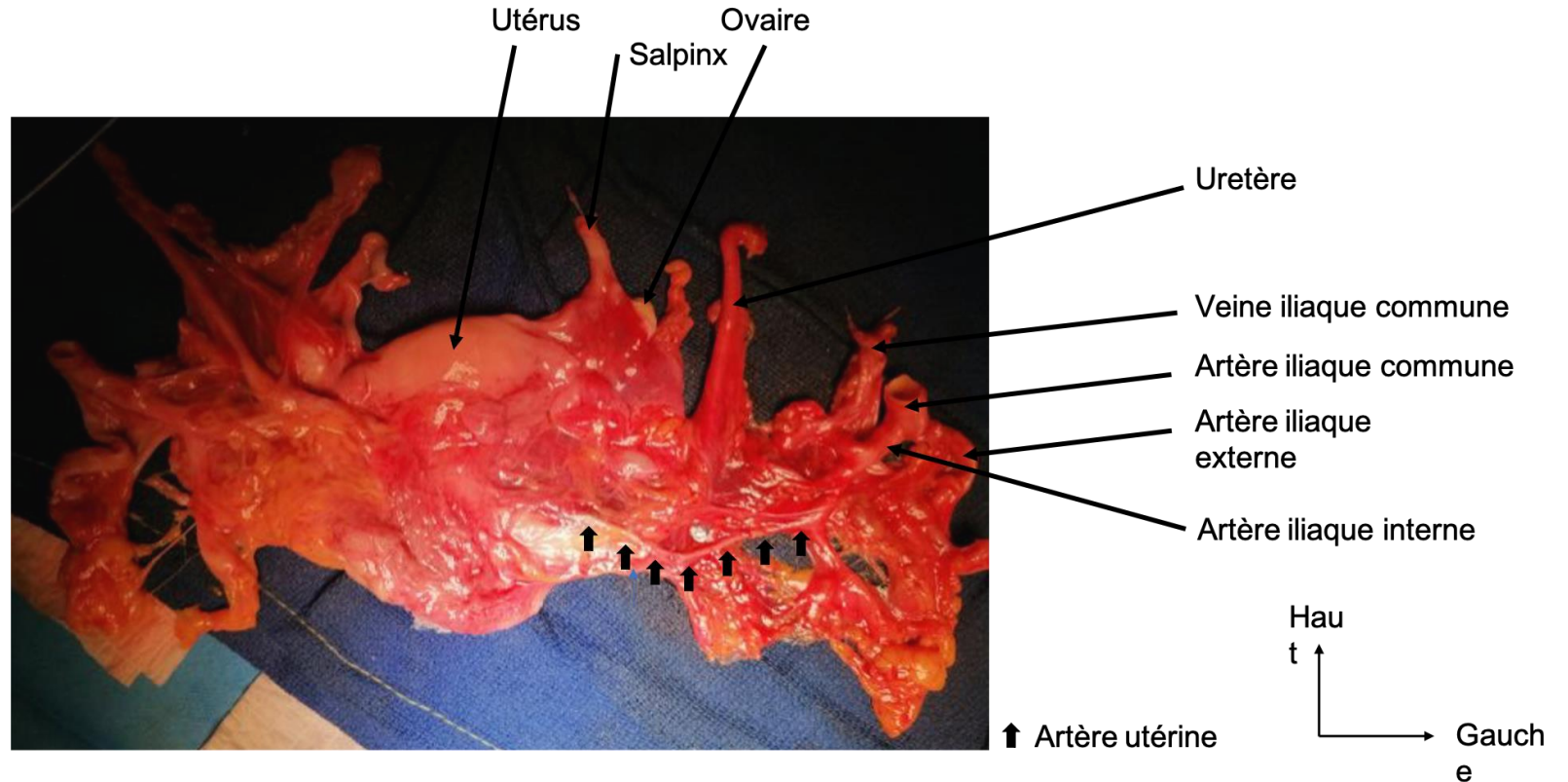


- Cellule Coordination CHU de Rennes (Valérie Rebours Team ! 😊)
- Accord des Familles



Veine fémorale

Artère fémorale



1^{er} Prélèvement le 22 Février 2022

2^{ème} prélèvement le 24 mai 2022

Financements ➔ PHRC National

- 2017-2018-2019 : Dépôt LI : Réponse Négative

- 2020 : Dépôt LI TULIPe :
 - 10 TU avec donneuse Vivante
 - 10 TU avec donneuse en EME

➔ Lettre d'Intention RETENUE

- **Dépôt Dossier Complet Retenu:**

- Fiche Financière pour 16 Patientes candidates à TU : **1,450 Millions d'Euros !**
- **Réponse à l'été 2021... ➔ OUI**



Agrément ANSM pour Transplantation Utérine

- **Dossier Déposé en Juin 2020 à l'ANSM :**
 - Demande d'agrément pour 16 transplantations Utérines :
 - 8 issues de Donneuses Vivantes
 - 8 issues de Donneuses en EME
- Retour Première Relecture en Décembre 2020
- **Dossier Amendé Déposé en Janvier 2021...**
- Discussion Zoom en Avril 2021
- Nouveau dépôt prévu dernier trimestre 2022

Développement Projet Transplantation Utérine



2021 - 2023

*Prélèvements Utérins à Visée
Scientifique lors des PMO
Accord ABM
Site CHU de Rennes*

2021 - 2022

*Le Réglementaire
Rédaction protocoles
Parcours de soins*

2023 - 2025

*Sélection des Patientes
Constitution des Embryons*

2024 - 2028

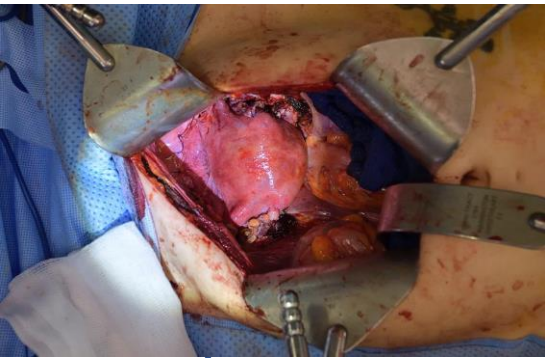
*Transplantations Utérines
Donneuses Vivantes et EME*

Développement Projet Transplantation Utérine



2024 - 2028

*Transplantations Utérines
Donneuses Vivantes et EME*



2024 : 1ère TU

*PMO
90 mn CHU de
Rennes*

**Fin 2025 –
début 2026**

*Première
Naissance*



2025 ?

Conclusion : Transplantation Utérine

- Construction d'une Equipe +++
- L'Equipe Fait la Légitimité du Programme
- Enorme Investissement ...



Abnégation...



Conclusion : Transplantation Utérine



- **Nouvel Espoir** pour les femmes avec **Infertilité Utérine Absolue**
- **Nouveau Champ Médical**
 - En Chirurgie
 - En Infertilité
 - En Transplantation
- **Nouvelles Interrogations Ethiques**
 - L'utérus n'est pas un Organe Vital (mais donne la vie...)
 - Place de la TU *Versus* Gestation Par Autrui
 - Type de donneuses (Mort Encéphalique vs Donneuse Vivante)
 - Impact Sociétal



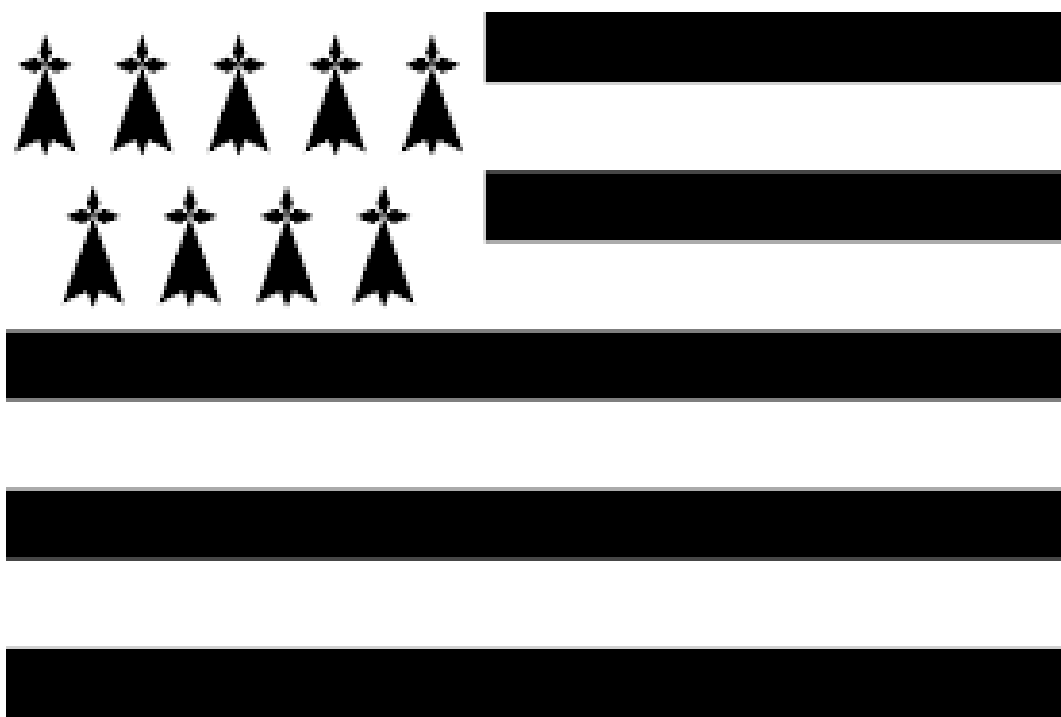


Dr Ludivine Dion

Louise Le Jan

Pr Vincent Lavoué

Pr Erwan Flecher



endo**breizh.**