

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

APLASIES UTERO-VAGINALES

Syndrome de Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser

Centre de Référence des Pathologies Gynécologiques Rares

Novembre 2021

Sommaire

Liste des abréviations	4
Synthèse à destination du médecin traitant	5
Texte du PNDS	8
1 Introduction	8
2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins	8
3 Diagnostic et évaluation initiale	9
3.1 Objectifs	9
3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	10
3.3 Circonstances de découverte/ Suspicion du diagnostic	10
3.3.1 A l'adolescence : période pubertaire et post pubertaire	10
3.3.2 En période prépubertaire et chez le nouveau né	10
3.4 Contenu de l'évaluation initiale	11
3.4.1 Examen clinique et anamnèse	11
3.4.1.1 Chez l'adolescente	11
3.4.1.2 Chez le nouveau-né et l'enfant prépubère	12
3.4.2 Imagerie	12
3.4.2.1 Chez l'adolescente	12
3.4.2.2 Chez le nouveau-né et l'enfant prépubère	14
3.4.3 Dosages hormonaux	15
3.4.3.1 Chez l'adolescente	15
3.4.3.2 Chez le nouveau-né et l'enfant prépubère	15
3.4.4 Y a-t-il indication de l'examen gynécologique sous anesthésie générale et/ou coelioscopie ?	15
3.4.5 Recherche des malformations associées	16
3.4.6 Diagnostic différentiel	16
3.5 Annonce diagnostique et information de la patiente :	17
3.5.1 Temporalité de l'annonce	17
3.5.2 Contenu de l'annonce	18
3.6 Accompagnement psychologique au cours de la phase diagnostique	19
3.7 Conseil génétique	20
4 Prise en charge thérapeutique	21
4.1 Objectifs	21
4.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	21
4.3 Education thérapeutique	21
4.4 Prise en charge de l'aplasie vaginale	22
4.4.1 Pré-requis	22
4.4.2 Création d'un néovagin	23
o Méthodes non chirurgicales	23
o Méthodes chirurgicales	24
4.4.3 Prise en charge de l'aplasie utérine	25
4.4.4 Prise en charge psychologique	26
4.5 Associations de patientes et liens utiles	28
4.5.1 Associations de patientes	28
4.5.2 Sites nationaux et internationaux d'information médicale validée	28
5 Suivi à l'âge adulte	28
5.1 Objectifs	28
5.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	29

5.3	Période de transition	29
5.4	Suivi gynécologique adulte	31
5.4.1	Interrogatoire	31
5.4.2	Examen clinique	32
5.4.3	Cas particuliers	32
5.4.4	Lien avec le Centre de référence :	32
5.5	Accompagnement	33
5.5.1	Sexologie	33
5.5.2	Désir de parentalité	33
Annexe 1.	Liste des participants.....	35
Annexe 2.	Coordonnées des centres de référence, de compétence et des l'associations de patientes	37
Annexe 3.	Fiche annonce diagnostique.....	39
Annexe 4.	Phénotypage	42
Annexe 5.	Exemple d'un support d'éducation thérapeutique	44
Annexe 6.	Procédures d'adoption en 2021	47
Annexe 7.	la transplantation utérine	49
	Références bibliographiques	56

Liste des abréviations

AMH	Anti mullerian Hormon (Hormone anti-mullérienne)
DV	Dilatations vaginales
FSFI	Female Sexual Function Index
FSH	Follicle Stimulating Hormon
GPA	Gestation pour autrui
HPV	Human Papillomavirus
ICA	Insensibilité complète aux androgènes
IRM	Imagerie par résonance magnétique
LH	Luteinizing hormone
MRKH	Syndrome de Mayer Rokitansky Kuster Hauser
MURCS	Mullerian Renal Cervicothoracic Somite
PMA	Procréation médicalement assistée
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
TE	Transfert d'embryon
TH	Transplantation utérine

Synthèse à destination du médecin traitant

Le syndrome MRKH (Mayer-Rokitanski-Kuster-Hauser) ou aplasie utéro-vaginale est une malformation congénitale rare comportant l'absence d'utérus et d'au moins les 2/3 supérieurs du vagin avec des caractères sexuels secondaires normaux. Le caryotype est 46,XX et dans une très grande majorité de cas la fonction ovarienne est normale. L'incidence est de 1 sur 4500 naissances d'enfants de sexe féminin.

Le MRKH peut être classé en forme typique « type I » (aplasie utéro vaginale isolée) ou forme atypique « type II » lorsque l'aplasie est associée à des manifestations extra génitales. Il peut s'agir d'une anomalie rénale (les plus fréquentes) et/ou squelettique voire gonadique (rare). La forme la plus sévère constitue le syndrome MURCS ((MU)llerian, (R)enal, (C)ervicothoracic (S)omite) associant une aplasie utéro vaginale avec des malformations rénales, squelettiques, auditives ou cardiaques.

La cause du MRKH n'est pas identifiée mais les progrès de la génétique ont permis d'identifier certaines anomalies génétiques récurrentes sans pour autant apporter la preuve de leur causalité chez les patientes.

Diagnostic

Le syndrome MRKH est le plus souvent découvert à l'adolescence devant une aménorrhée primaire indolore chez une adolescente bien portante au développement pubertaire normal.

L'imagerie est un temps important de la prise en charge initiale. L'échographie pelvienne et l'IRM confirment la présence d'ovaires fonctionnels et l'absence d'utérus. Ces deux examens permettent de rechercher des malformations rénales associées. Il n'est pas nécessaire de réaliser d'examen sous anesthésie générale ni de cœlioscopie à visée diagnostique.

Le diagnostic est confirmé par la normalité des dosages de FSH, LH, Estradiol, Testostérone, et en cas de doute le caryotype 46,XX qui élimine le diagnostic différentiel d'insensibilité complète aux androgènes.

Enfin des examens complémentaires ciblés peuvent être nécessaires en cas de suspicion clinique d'une anomalie associée, squelettique, auditive ou cardiaque.

Le diagnostic est établi parfois après des hésitations voire des contradictions des différents intervenants souvent non spécialistes de ce syndrome. L'annonce survient parfois après des errements et constitue un moment critique avec des répercussions psychologiques dommageables. Il est donc important que la jeune fille et ses parents soient orientés dès que possible vers un centre de référence en matière de malformations gynécologiques, avec une équipe pluridisciplinaire qui puisse reprendre l'information sur l'anomalie génitale, compléter si besoin le bilan diagnostique et des éventuelles malformations associées, puis proposer une prise en charge médicale, chirurgicale si besoin, et psychologique.

Prise en charge

Acompagnement psychologique

Un temps suffisant entre l'annonce du diagnostic et les décisions de prise en charge de l'aplasie vaginale doit être respecté ; il s'agit d'un choix qui appartient seulement à l'adolescente ou la jeune adulte. Ce choix ne peut venir qu'après tout un temps de réflexion, accompagné par une prise en charge psychologique spécifique et différenciée pour l'adolescente d'une part, et ses parents d'autre part. L'interaction avec une association de patientes peut être d'une aide majeure

Lorsque la jeune fille exprime un intérêt concernant sa vie sexuelle, les modalités chirurgicales et non chirurgicales d'allongement du vagin peuvent lui être alors exposées. Il est important de l'informer qu'une vie sexuelle génitale est possible sans traitement. Elle peut d'ailleurs en avoir déjà fait l'expérience.

Méthode non chirurgicale de création d'un néovagin

Divers procédés permettent la création d'un néovagin. La méthode non opératoire de dilatation instrumentale de Frank doit toujours être mise en œuvre en première intention, avec un accompagnement par des professionnels expérimentés. Elle donne de bons résultats anatomiques et fonctionnels dans plus de 85% des cas en moins de 6 mois si la compliance est bonne. Ce n'est qu'en cas d'échec de cette prise en charge ou en cas de refus de la patiente qu'une alternative chirurgicale pourra être éventuellement proposée.

Méthodes chirurgicales de création d'un néovagin

En cas d'échec ou de refus de la méthode de dilatation instrumentale, différentes techniques chirurgicales peuvent être utilisées, et nécessitent en général des dilatations postopératoires. Elles sont maîtrisées par un nombre restreint de chirurgiens et des techniques innovantes ont été publiées ces dernières années. Il est indispensable que ces traitements ne soient entrepris que dans des centres spécialisés par des chirurgiens expérimentés dans ce type de chirurgie. Tout échec d'une première intervention, au décours de laquelle les phénomènes cicatriciels altèrent les tissus, compromettrait la sexualité génitale de la jeune fille.

Suivi

À distance, les consultations gynécologiques ont pour but de réaliser un suivi semblable à celui de toutes les femmes, et de dépister et prendre en charge d'éventuelles difficultés liées au néo vagin. La vaccination anti HPV est recommandée.

A tout moment, la mise en place d'un soutien psychologique peut être nécessaire.

Plus tard, s'il y a un éventuel projet parental, ces jeunes femmes devront être orientées soit vers l'adoption, soit vers la greffe d'utérus dont la technique a été mise au point depuis 2014

et qui a déjà abouti à des naissances. Le recours à une gestation pour autrui est pour l'instant non autorisé en France.

Contacts utiles :

CRMR coordonnateur Pr Michel Polak, Service d'Endocrinologie, gynécologie et diabétologie Pédiatrique, AP-HP centre, Université de Paris, Hôpital Universitaire Necker Enfants Malades. 149, rue de Sèvres. 75743 Paris Cedex 15.

Site internet : <http://www.maladiesrares-necker.aphp.fr/pgr/>

Contact : Mail : magali.viaud@aphp.fr

Tél : 01 71 19 64 38

Association syndrome de Rokitansky- MRKH, 54 avenue d'Italie, 75013 Paris

Site internet : <https://asso-mrkh.org/>

Contact : Mail : info@asso-mrkh.org

Tél : 06 08 65 33 53

Texte du PNDS

1 Introduction

Le Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) pour le syndrome de Mayer-Rokitanski-Kuster-Hauser (MRKH) a été élaboré par des professionnels issus du centre de référence labellisé (cf. Annexe 1), en collaboration avec la Haute Autorité de Santé (HAS), en application des dispositions du plan national maladies rares 2005–2008.

Le syndrome MRKH (Mayer-Rokitanski-Kuster-Hauser) ou aplasie utéro-vaginale est une malformation congénitale rare comportant l'absence d'utérus et d'au moins les 2/3 supérieurs du vagin.

L'incidence est de 1 naissance sur 4500 naissances d'enfants de sexe féminin. Il est le plus souvent découvert à l'adolescence lors de l'exploration d'une aménorrhée primaire alors que les caractères sexuels secondaires sont normaux. La fonction ovarienne est le plus souvent normale. Le caryotype est 46,XX. Le syndrome MRKH peut être isolé (type I ou forme typique) ou associé à une anomalie rénale (dans environ 30% des cas) et/ou squelettique et/ou auditive et/ou cardiaque (type II ou forme atypique), ou plus rarement gonadique. La forme la plus sévère constitue le syndrome MURCS ((MU)llerian, (R)enal, (C)ervicothoracic (S)omite).

La prise en charge doit être pluridisciplinaire par une équipe expérimentée. Ses objectifs sont d'accompagner ces jeunes femmes pour la compréhension et l'adaptation au diagnostic, l'accès à une sexualité satisfaisante et en son temps l'élaboration d'un éventuel projet parental.

2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'explicitier aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de soins d'une patiente atteinte du syndrome de Mayer-Rokitanski-Kuster-Hauser (MRKH). Il a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi de la maladie rare sur l'ensemble du territoire. Il permet également d'identifier les spécialités pharmaceutiques et les dispositifs médicaux utilisés dans une indication non prévue dans l'Autorisation de mise sur le marché (AMM) ainsi que les spécialités, produits ou prestations

nécessaires à la prise en charge des patients mais non habituellement pris en charge ou remboursés.

Ce PNDS peut servir de référence au médecin traitant (médecin désigné par la patiente auprès de la Caisse d'assurance maladie) en concertation avec le médecin spécialiste notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin conseil et le patient, dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection hors liste.

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités, toutes les particularités thérapeutiques, protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de sa patiente. Ce protocole reflète cependant la structure essentielle de prise en charge d'une patiente atteinte du syndrome de Mayer-Rokitanski-Kuster-Hauser, et sera mis à jour en fonction de la validation de données nouvelles. Le présent PNDS a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : <http://www.has-sante.fr>).

Un document plus détaillé ayant servi de base à l'élaboration du PNDS et comportant notamment l'analyse des données bibliographiques identifiées (argumentaire scientifique) est disponible sur le site internet du centre de référence : <http://www.maladiesrares-necker.aphp.fr/pggr/>

3 Diagnostic et évaluation initiale

3.1 Objectifs

- Etablir le diagnostic par les moyens cliniques et paracliniques les plus adaptés ;
- Annoncer et expliquer le diagnostic et ses conséquences à la patiente et éventuellement ses parents selon des modalités adaptées à l'âge et au contexte personnel et familial ;
- Rechercher les éventuelles malformations associées ;
- Apporter l'information et l'accompagnement médico-chirurgical et psychologique nécessaires afin que la patiente puisse être actrice de sa prise en charge ;

- Apprécier les effets objectifs et subjectifs du diagnostic et ses conséquences tant sur la jeune fille (ou l'enfant) que sur ses parents.

3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

- Médecins généralistes, pédiatres, gynécologues médicaux, endocrinologues, endocrinologues pédiatres, gynécologues obstétriciens, chirurgiens à orientation gynécologique, chirurgiens pédiatres, sage-femmes ;
- Radiologues ;
- Psychologues, pédopsychiatres, psychiatres ;
- Généticiens ;
- Selon les malformations associées : néphrologues, urologues, cardiologues, orthopédistes, ORL.

3.3 Circonstances de découverte/ Suspicion du diagnostic

3.3.1 A l'adolescence : période pubertaire et post pubertaire

- L'aménorrhée primaire (due à l'absence d'utérus) est le mode de découverte le plus fréquent (85% des cas) : il s'agit de l'absence de règles 2 à 3 ans après le début du développement des seins chez une adolescente ayant un développement normal des caractères sexuels secondaires ;
- L'aménorrhée est généralement indolore ;
- Elle peut être associée à des douleurs pelviennes cycliques (l'aplasie utérine peut être incomplète dans 2 à 31% des cas selon les séries avec existence d'une corne utérine avec endomètre fonctionnel, susceptible d'être en rétention) ;
- Plus rarement, le syndrome MRKH peut se révéler par une dyspareunie ou une apareunie.

3.3.2 En période prépubertaire et chez le nouveau né

Une aplasie utéro-vaginale :

- Doit être systématiquement évoquée devant un syndrome polymalformatif tout particulièrement lorsqu'il comporte une malformation rénale ou des voies urinaires, une anomalie de l'orifice vaginal et/ou une hernie de(s) l'ovaire(s) ;

- Peut-être suspectée de manière fortuite lors de la réalisation d'une imagerie pelvienne pour toute autre raison ;

3.4 Contenu de l'évaluation initiale

3.4.1 Examen clinique et anamnèse

3.4.1.1 Chez l'adolescente

Les éléments suivants doivent être colligés :

- Recherche des antécédents familiaux de malformations utéro vaginales, rénales et/ou squelettiques, des antécédents personnels de malformations et /ou de kystes rénaux ou des voies urinaires et/ou squelettiques ;
- Courbe staturo-pondérale ;
- Evaluation des caractères sexuels, stade de Tanner, date du début de la thélarche ;
- Palpation abdominale et pelvienne notamment en cas de douleurs pelvi abdominales à la recherche d'une masse pelvienne (diagnostic différentiel avec une aplasie vaginale à utérus fonctionnel) ;
- Inspection de la vulve, avec l'accord de la patiente: la vulve (clitoris, grandes lèvres, petites lèvres) est normale, 3 aspects de l'introït sont possibles :
 - il existe une collerette hyménéale normale et une cupule vaginale de longueur et dépressibilité variable mais souvent inférieure à 2cm ;
 - il n'existe pas de collerette hyménéale lorsque l'aplasie vaginale est complète ;
 - l'urètre est parfois plus postérieur que la normale, d'aspect rond un peu béant, en particulier lorsque l'aplasie est complète. Il ne faut pas le confondre avec un orifice vaginal.
- L'examen clinique permet d'évaluer la longueur et la dépressibilité de la cupule vaginale. Il sera fait en son temps après explication du but de l'examen. L'évaluation de la longueur et de l'élasticité de la cupule vaginale peut se faire avec l'accord de l'adolescente et en tenant compte des exigences culturelles :
 - soit avec un instrument à bout mousse (sonde urinaire, bougie de Hegar, dilatateur de petite taille etc.) ;
 - soit avec 1 doigt ;
- -Enfin, une hyperandrogénie peut être associée au MRKH, avec ou sans contexte métabolique. Il faut donc rechercher une acné ou un hirsutisme, une obésité abdominale avec augmentation du tour de taille.

3.4.1.2 Chez le nouveau-né et l'enfant prépubère

Les éléments suivants doivent être colligés :

- Recherche des antécédents familiaux de malformations utéro vaginales, rénales et/ou squelettiques, des antécédents personnels de malformations rénales ou des voies urinaires et/ou squelettiques ;
- Courbe staturo-pondérale ;
- Examen vulvaire, les 3 aspects décrits plus haut peuvent être observés ;
- Il n'y a pas d'indication à évaluer la présence d'une cavité vaginale à cet âge. Cela fera partie de l'évaluation ultérieurement, le moment venu, après explication et accord de la jeune fille et de ses parents ;
- Dans tous les cas rechercher des anomalies associées : petite taille, asymétrie faciale, statique vertébrale, anomalies des extrémités, auscultation cardiaque, anomalies de l'audition.

3.4.2 Imagerie

3.4.2.1 Chez l'adolescente

L'imagerie est un élément essentiel de la prise en charge diagnostique. Comme toute étape de la prise en charge sa finalité doit être expliquée à la patiente ;

Le bilan d'imagerie initiale doit être réalisé si possible par une équipe spécialisée : l'imagerie n'est pas toujours d'interprétation aisée, or le radiologue est souvent le premier médecin à évoquer une anomalie de l'appareil génital. Il importe qu'il soit très prudent dans le rendu et l'énoncé des résultats. Il est donc important que le clinicien et le radiologue soient en contact avant et pendant cette étape du diagnostic ;

L'échographie pelvienne est l'examen de première intention qui permet d'infirmar ou de suggérer le diagnostic ;

Le diagnostic final précis repose ensuite sur une IRM pelvienne.

Échographie

- L'échographie est réalisée par voie sus-pubienne vessie en réplétion ;
- Elle met en évidence l'absence de vagin entre la vessie et le rectum et l'absence d'utérus ;
- Les ovaires sont de taille et d'échostructure normales généralement plurifolliculaires ;

- En cas d'hyperandrogénie clinique, on recherchera un aspect évocateur d'ovaires micropolykystiques ;
- En fin d'examen, l'exploration des creux inguinaux peut rechercher une hernie et son contenu ;
- La voie endovaginale, en règle irréalisable, n'apporterait pas de renseignements supplémentaires et il n'est pas approprié de la proposer ;
- L'échographie pelvienne est à compléter par une échographie rénale à la recherche d'une anomalie rénale associée ;
- l'échographie pelvienne peut être de réalisation ou d'interprétation difficile dans les 2 situations suivantes :
 - Les ovaires ne sont pas identifiés car en situation ectopique plus en dehors et en avant, au niveau de l'orifice inguinal profond, ou au contraire plus haut derrière les structures coliques qui peuvent alors gêner l'exploration ;
 - La structure quadrangulaire rétrovésicale correspondant à la lame vestigiale utérovaginale pourrait être interprétée à tort comme un utérus prépubère ou peu développé. Cependant, au sein de cette structure, il n'est pas retrouvé de ligne hyperéchogène correspondant à la muqueuse utérine.

IRM pelvienne

- L'IRM est la technique de choix (non irradiante) qui doit compléter l'échographie car plus performante pour le diagnostic, avec une étude objective et une évaluation anatomique précise, utiles à une éventuelle prise en charge chirurgicale ;
- L'IRM doit explorer la région pelvienne au moins des crêtes iliaques au périnée, avec au minimum des séquences pondérées T2 en écho de spin (épaisseur de coupes de 5 mm) dans les plans sagittal, coronal et axial ;
- Si les ovaires ne sont pas visualisés sur ces différentes coupes, des coupes axiales sur l'abdomen peuvent être réalisées à la recherche d'ovaires en position ectopique ;
- Une séquence fortement pondérée T2 de type uro IRM en écho de spin rapide (épaisseur de coupe importante de 3 à 8 mm) dans le plan coronal sur l'abdomen et le pelvis peut être réalisée à la recherche d'anomalie de l'appareil urinaire, si celui-ci n'a pas été exploré au préalable en échographie ;
- D'autres séquences, moins utiles au diagnostic mais permettant une étude plus exhaustive, peuvent être réalisées avec des séquences pondérées T1 en écho de spin sans et avec saturation de la graisse dans le plan axial et des séquences pondéré T1 après injection intra veineuse de chélates de Gadolinium dans les plans axial et sagittal. Celles-ci peuvent être discutées car elles améliorent la détection des

cornes rudimentaires, du tissu fibreux de la lame vestigiale utérovaginale et l'analyse d'une éventuelle pathologie ovarienne associée.

3.4.2.2 Chez le nouveau-né et l'enfant prépubère

L'accès à l'imagerie est limité chez l'enfant soit par l'expérience de l'opérateur, soit par la disponibilité de matériel pédiatrique, soit par la tolérance de l'enfant. En particulier l'IRM chez le petit enfant peut nécessiter une anesthésie ou une sédation afin d'obtenir l'immobilité nécessaire pour des images de bonne qualité. La TDM, plus rapide pour les acquisitions, est irradiante et peu performante dans ces indications ;

Echographie

- L'échographie est l'examen de première intention, réalisée exclusivement par voie abdominale. La voie périnéale ou endorectale est mal tolérée et peu informative et la voie endovaginale n'est pas envisageable ;
- L'utérus peut être visualisé par des radiologues spécialisés dans 95 à 100% des cas chez les fillettes sans anomalies génitales, et chez les fœtus dès le troisième trimestre de la grossesse ;
- Le risque de diagnostic par excès d'un utérus absent ou hypoplasique est réel, de même que celui de prendre pour un utérus la lame vestigiale utérovaginale intervésicorectale ; les résultats de cet examen doivent donc être pris avec prudence ;
- Chez le nourrisson, qui est encore imprégné par les hormones maternelles, l'échographie est par contre un bon examen et permet une bonne visualisation de l'utérus. En revanche, le vagin n'est pas toujours bien individualisé à cet âge, sauf en cas d'imperforation hyménéale ou d'aplasie vaginale basse avec un hydrocolpos ;
- L'échographie enfin permet dans la majorité des cas de bien repérer les ovaires à tout âge. Dans l'hypothèse d'un MRKH ils devront éventuellement être recherchés en position ectopique, plus en dehors et en avant, au niveau de l'orifice inguinal profond, voire plus haut derrière les structures coliques qui peuvent alors gêner l'exploration.

IRM pelvienne

- l'IRM pelvienne peut être indiquée au cas par cas pour confirmer le diagnostic. La technique de réalisation est identique à celle décrite pour l'adulte ; cependant la mauvaise résolution spatiale pour des structures tissulaires de petite taille conduit à préférer des séquences de type FR FSE ou 3D T2, dont les temps d'acquisition longs

rendent nécessaire l'anesthésie générale chez la petite fille entre 6 mois et 5 à 7 ans ;

- L'interprétation peut être difficile avec des erreurs par excès ou par défaut et des difficultés de localisation d'ovaires ectopiques. L'expertise d'un radio-pédiatre ou d'un chirurgien pédiatre spécialistes des malformations génitales est nécessaire ;
- L'IRM ayant une fiabilité limitée à cet âge, elle n'est en pratique pas indiquée dans la période prépubère, et il est recommandé d'attendre la puberté pour poser un diagnostic certain d'aplasie utéro-vaginale.

3.4.3 Dosages hormonaux

3.4.3.1 Chez l'adolescente

- FSH, LH, Estradiol, Testosterone, Delta-4-androstenedione, 17-OH-progestérone. Ces dosages hormonaux sont normaux pour le stade pubertaire. Dans de très rares cas, ils peuvent révéler une insuffisance ovarienne (FSH élevée) ou une hyperandrogénie modérée qui peut orienter vers un sous type du syndrome MRKH (mutation du gène *Wnt4*) ;
- Le dosage de l'AMH dont le remboursement est effectif depuis Mars 2021. Il n'est pas utile au diagnostic mais pourrait entrer dans le cadre de l'évaluation de la fonction ovarienne.

3.4.3.2 Chez le nouveau-né et l'enfant prépubère

- Les dosages hormonaux ne sont pas contributifs au diagnostic ;
- Le dosage de l'AMH peut confirmer la présence des ovaires lorsque ceux-ci ne sont pas vus en imagerie.

3.4.4 Y a-t-il indication de l'examen gynécologique sous anesthésie générale et/ou coelioscopie ?

L'examen gynécologique sous anesthésie générale au cours de l'enfance n'a pas d'indication diagnostique ou thérapeutique.

L'examen gynécologique de l'enfant doit être programmé dans les meilleures conditions pour l'enfant et sa famille. L'équipe médicale peut avoir recours à l'aérosol de protoxyde d'azote ou utiliser des alternatives thérapeutiques (hypnose, méditation, cohérence cardiaque)

L'examen gynécologique s'il a été refusé par l'enfant ou délicat à interpréter sera reporté à plus tard dans l'enfance voire l'adolescence, car il n'est pas urgent.

Si l'enfant est sous anesthésie générale pour une exploration ou intervention sur l'appareil urinaire, la fréquence des associations malformatives uro-génitales justifie l'inspection de l'introïtus vaginal, il en est de même dans le cas d'une cure de hernie inguinale.

La coelioscopie n'a pas d'indication pour le diagnostic d'aplasie utéro-vaginale.

3.4.5 Recherche des malformations associées

Les examens suivants doivent être pratiqués :

- quel que soit l'âge et dans tous les cas : échographie des reins et des voies urinaires, radiographie du squelette (rachis cervico-dorso-lombaire ou squelette entier idéalement selon la technique EOS qui réduit l'exposition aux rayons X) ;
- Un audiogramme vocal et une audiométrie totale en conduction osseuse et aérienne sont recommandés
- Une échographie cardiaque, selon les antécédents et les données de l'examen clinique ;

Dans la famille, des explorations peuvent également être proposées selon l'enquête familiale, avec au minimum une échographie rénale chez les parents et la fratrie.

3.4.6 Diagnostic différentiel

Le principal diagnostic différentiel du syndrome MRKH est l'insensibilité complète aux androgènes (ICA). En effet certaines circonstances du diagnostic sont comparables à celles du syndrome MRKH :

- aménorrhée primaire chez une adolescente de phénotype féminin, dont l'évolution pubertaire est normale mais avec une pilosité axillaire et pubienne faible voire absente. Il existe une aplasie utérine et un vagin court. Le caryotype 46,XY, les taux élevés de testostérone, LH et AMH, confirment le diagnostic ;
- en période néonatale et dans l'enfance, une ICA peut être révélée par une hernie de la gonade dont l'aspect testiculaire oriente vers le diagnostic, ou lors de la découverte fortuite d'une aplasie utérine ;
- cependant il n'y a pas dans l'ICA de malformations associées.

Les malformations vaginales obstructives à utérus normal (imperforation hyménéale, aplasie vaginale ou cervico-vaginale plus ou moins étendue) sont un autre diagnostic différentiel. Elles se révèlent également par une aménorrhée primaire chez une adolescente au développement pubertaire normal.

Les éléments du diagnostic sont les douleurs cycliques de plus en plus intenses et prolongées liées à la rétention des menstruations et l'imagerie pelvienne montrant un hémato-colpos et /ou une hématométrie.

3.5 Annonce diagnostique et information de la patiente :

Le diagnostic du syndrome MRKH est le plus souvent fait au cours de plusieurs consultations avec différents intervenants (médecin généraliste, pédiatre, radiologue, gynécologue), souvent non spécialistes de ce syndrome. Le diagnostic est le plus souvent d'abord évoqué, puis confirmé par les examens complémentaires (échographie, IRM, dosages hormonaux, parfois caryotype). Le médecin prescripteur et le radiologue doivent se montrer prudents dans le rendu et de l'énoncé de résultats décrivant l'anomalie génitale. Les premiers mots et la manière de les dire auront un retentissement psychologique important qu'il convient de prévenir.

Lorsque la patiente n'est pas pubère, il convient de rester prudent dans l'annonce du fait du manque de fiabilité des examens d'imagerie à cet âge.

L'annonce initiale d'une anomalie génitale doit se conclure par une orientation de la patiente et de sa famille vers un Centre de Référence ou de compétence spécialisé en matière de malformations utéro-vaginales, afin que la prise en charge soit faite par une équipe multidisciplinaire expérimentée.

En Centre de Référence, l'objectif de l'annonce du syndrome MRKH est d'expliquer la malformation gynécologique et les potentielles malformations associées, et d'expliquer les modalités d'une possible prise en charge médico-chirurgicale et psychologique.

3.5.1 Temporalité de l'annonce

Il est important de ne réaliser l'annonce que lorsque le diagnostic est confirmé, dans des conditions optimales, du fait de la grande détresse psychologique initiale liée à la découverte de l'aplasie utérovaginale. L'annonce doit être faite dans un lieu dédié, avec un temps suffisant permettant à la patiente et/ou aux parents d'intégrer le diagnostic et de poser toutes les questions qui peuvent apparaître au cours de l'entretien.

Plusieurs entretiens sont souvent nécessaires pour reprendre et compléter l'information, qui n'est souvent entendue que partiellement lors de la première annonce diagnostique.

Le contexte de l'annonce est différent selon que le diagnostic est posé pendant la petite enfance (de façon fortuite ou devant d'autres malformations), où à l'adolescence devant une aménorrhée ou une dys/apareunie. Par ailleurs les inquiétudes exprimées sont souvent différentes selon qu'il s'agit de la patiente ou des parents.

Lorsque le diagnostic est posé pendant l'enfance, l'annonce diagnostique à la patiente doit se faire progressivement par les parents, soutenus par les médecins, en s'adaptant à l'âge et aux possibilités de compréhension de l'enfant.

Cette phase d'annonce doit s'accompagner d'entretiens réguliers avec un(e) psychologue expérimentée dans ce domaine.

3.5.2 Contenu de l'annonce

- Expliquer l'anatomie de l'anomalie génitale, éventuellement avec des schémas. Expliquer qu'il existe parfois des reliquats tubaires mais qu'une grossesse est impossible ;
- Expliquer que les ovaires sont normaux et fonctionnels, et qu'il n'y a pas besoin d'un traitement médicamenteux ;
- Informer de la nécessité de rechercher des anomalies associées (urinaires, squelettiques, plus rarement ORL ou cardiaques) ;
- Expliquer que la cause du syndrome n'est actuellement pas connue, et qu'il existe des programmes de recherche génétique auxquels il est possible de participer ;
- Respecter un temps suffisant entre l'annonce diagnostique et la décision de prise en charge thérapeutique. Celle-ci n'a aucun caractère d'urgence et ne doit être entreprise qu'à la demande de la patiente postpubère, uniquement après un temps de réflexion, et en cas de besoin accompagnée par une prise en charge psychologique ;
- Expliquer qu'une prise en charge médicale ou chirurgicale sera possible pour remédier à l'aplasie vaginale quand la patiente le souhaitera ;
- Expliquer qu'une abstention thérapeutique est également tout à fait envisageable selon le désir de la patiente ;
- Expliquer la nécessité d'un suivi gynécologique habituel par la suite, avec dépistage et prise en charge d'éventuelles difficultés liées au néovagin ;
- Aborder les modalités d'accès à la parentalité (cf paragraphe 5.5.2) ;
- Encourager un travail psychothérapeutique qui doit être spécifique et différencié pour la patiente et pour ses parents s'ils le désirent ;

- Informer sur l'existence d'Associations de patientes, et proposer de faciliter la prise de contact entre patientes :
 - association MRKH : <http://www.mrkh-asso.org>
 - association MAIA : <http://www.maia-asso.org/>
 - réseaux sociaux
- Informer sur l'existence de documents et d'informations sur le syndrome MRKH à l'attention du grand public, notamment sur les sites :
 - du centre de référence des Pathologies Gynécologiques Rares :
<http://hopital-necker.aphp.fr/pgr/>
 - d'Orphanet :
https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=2783
 - de l'HAS :
https://www.has-sante.fr/jcms/c_1340879/fr/protocoles-nationaux-de-diagnostic-et-de-soins-pnds
- Prévenir que les informations sur internet ne sont pas toutes de qualité équivalente, et qu'elles méritent d'être discutées avec le médecin.

3.6 Accompagnement psychologique au cours de la phase diagnostique

En Centre de Référence :

- après l'annonce du diagnostic, entretien avec le psychologue/psychiatre afin d'apprécier de manière complémentaire les effets d'une telle annonce et son potentiel traumatique autant sur la jeune fille que sur ses parents ;
- accompagner cette phase diagnostique par des entretiens réguliers avec un(e) psychologue clinicien(ne) pour la jeune fille comme pour ses parents ; avec si possible deux psychologues différent(e)s et de toute manière en des temps différents ; les effets de l'annonce du MRKH étant très distincts selon qu'il s'agit de la jeune fille elle-même ou de ses parents, notamment sa mère ;
- préparer et accompagner avec des mots choisis et spécifiques l'examen clinique gynécologique (et l'ensemble des examens nécessaires au diagnostic) tant chez l'enfant que chez la jeune fille. Il est important de ne pas l'imposer à l'enfant, et de laisser à la jeune fille le choix du moment de l'examen gynécologique (et des autres explorations) sans l'envisager dans l'urgence ;

- dans le cas particulier d'un diagnostic précoce dans l'enfance, évaluer les répercussions psychiques de l'annonce sur la mère et le père et leurs effets éventuellement délétères sur le développement psychoaffectif de la fillette dans son identité sexuée et son devenir « fille » ; accompagner alors ces parents pendant l'enfance et l'entrée dans l'adolescence de leur fille.

3.7 Conseil génétique

Le syndrome MRKH est le plus souvent sporadique mais dans 20 à 30% des cas, il est associé à d'autres malformations et se définit donc comme syndromique. Des cas familiaux sont rapportés confortant l'hypothèse d'une origine génétique. Par ailleurs des cas de jumelles monozygotes dont une seule est atteinte sont décrits dans la littérature suggérant un modèle de transmission génétique plus complexe qu'attendu. Les filles nées par GPA (gestation pour autrui) d'une mère ayant un syndrome MRKH n'ont pas présenté à ce jour de risque accru d'aplasie utéro-vaginale. Il est essentiel de centraliser les cohortes de patientes au sein des centres experts afin qu'elles soient de taille suffisante. Cela permettra d'identifier les profils phénotypiques familiaux qui nous mettront sur la voie du mécanisme moléculaire de ce syndrome particulièrement complexe.

Techniques employées :

- Caryotype standard : Le caryotype est normal 46,XX. Il a sa place dans le bilan initial, et sa réalisation est recommandée a fortiori s'il existe d'autres malformations associées. Il peut aussi être utile s'il existe une suspicion de syndrome d'insensibilité aux androgènes en particulier en période pré-pubertaire ou en cas d'anomalie de la fonction ovarienne associée.
- CGH array

Certaines équipes proposent de remplacer le caryotype par une étude en CGH array de la meilleure résolution possible dans les formes avec malformations associées

- Études de génétique moléculaire

Elles ne doivent être proposées que dans le cadre d'un programme de recherche ciblé. Leurs résultats ne modifieront pas la prise en charge mais pourraient un jour orienter le conseil génétique.

Les observations rapportées laissent penser que les mécanismes génétiques à l'origine de la survenue d'un syndrome de MRKH sont hétérogènes, possiblement en rapport avec des mutations dominantes (de novo, ou héritées de père asymptotique), et ségrégant avec une expression variable et une pénétrance incomplète. L'hypothèse d'une hétérogénéité

génétique est probable, et des anomalies épigénétiques sont également possibles. Les séquençages NGS (Next-Génération Sequencing) ou Whole Exome sont des techniques prometteuses.

Les études de génétique moléculaire n'ont permis à ce jour de ne retenir aucune anomalie causale parmi les nombreux gènes candidats testés. Une forme rare avec hyperandrogénie ovarienne, liée à des mutations ponctuelles hétérozygotes du gène Wnt4 permet de définir un sous type du syndrome. La région 17q12 semble être une région d'intérêt dans le MRKH de type 2.

4 Prise en charge thérapeutique

4.1 Objectifs

Les objectifs principaux de cette prise en charge sont de corriger l'aplasie vaginale quand la patiente en fait la demande, de faciliter le début de la vie sexuelle et de l'accompagner dans son éventuel projet parental.

4.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

- médecins généralistes, pédiatres, gynécologues médicaux, gynécologues obstétriciens, sage-femmes, endocrinologues, chirurgiens pédiatres, chirurgiens gynécologues, chirurgiens viscéraux à orientation gynécologique.
- psychologues, psychiatres, infirmiers,
- kinésithérapeutes et tout autre personnel paramédical impliqué dans la prise en charge de la patiente;
- selon les malformations associées : néphrologues, urologues, cardiologues, orthopédistes, ORL.

La prise en charge de la patiente atteinte d'une aplasie vaginale est pluridisciplinaire, elle nécessite collaboration et coordination de la part des différents professionnels impliqués.

4.3 Education thérapeutique

La prise en charge de l'aplasie vaginale et du syndrome MRKH est débutée au moment où la jeune fille le décide et s'inscrit dans une démarche d'éducation thérapeutique. Un accompagnement régulier et prolongé par un professionnel dédié (médecin, infirmière, sage-

femme) est indispensable à l'obtention d'un résultat satisfaisant anatomique, fonctionnel et psychologique. La démarche peut être formalisée dans des programmes d'éducation thérapeutique (Annexe 5).

L'éducation thérapeutique est l'ensemble des activités (sensibilisation, information, apprentissage centré sur la patiente et sa famille, aide psychologique et sociale) destinées à aider la patiente (et son entourage) à comprendre la maladie et les traitements, à participer aux soins, à prendre en charge son état de santé. Cette éducation passe par la considération de la personne dans sa globalité en prenant en compte ses projets personnels, son vécu de la maladie et ses savoirs.

4.4 Prise en charge de l'aplasie vaginale

4.4.1 Pré-requis

La prise en charge intervient au terme d'un cheminement auquel les parents sont diversement associés selon l'âge et la demande de la patiente. Avant de débiter, il faut s'assurer de la maturité psychologique et de la motivation de la jeune fille, qui sont indispensables pour mener à bien la démarche.

Il faut vérifier qu'une information complète sur le syndrome a été donnée à la jeune femme, à savoir :

- qu'elle a une anomalie vaginale mais une vulve et un clitoris normaux permettant l'accès à une sexualité génitale et à l'orgasme sans chirurgie ;
- qu'elle a des ovaires normaux et fonctionnels, qui assurent l'imprégnation hormonale et la production de gamètes ;
- qu'elle a une absence d'utérus excluant la possibilité de grossesse d'emblée.

Il faut s'assurer également qu'elle a été informée des possibilités de prise en charge, à savoir :

- qu'elle a connaissance des différentes possibilités de création d'un néovagin ;
- qu'elle a compris le principe, les avantages et les inconvénients des différentes techniques non chirurgicales ou chirurgicales ;
- qu'elle est consciente de la nécessité fréquente de maintien de la perméabilité du néovagin par des rapports sexuels avec pénétration vaginale ou des dilatations instrumentales itératives quelle que soit la technique utilisée ;
- qu'elle peut à tout moment avoir recours à un accompagnement psychothérapeutique ;

- qu'elle a connaissance des associations de patientes qui pourront utilement échanger avec elle sur les techniques et leur expérience personnelle ;
- qu'elle a connaissance des recherches cliniques en cours et des possibilités d'y participer.

4.4.2 Création d'un néovagin

o Méthodes non chirurgicales

Il faut, en tout premier lieu, proposer une prise en charge par la méthode non chirurgicale d'autodilatation vaginale (méthode de Frank) qui donne de bons résultats anatomiques et fonctionnels dans plus de 85% des cas, en général en moins de 6 mois quand la compliance est bonne et qu'il y a un suivi avec des professionnels expérimentés. Débuter par cette approche est formellement recommandé par l'ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists), et une récente étude multicentrique française (PHRC) a confirmé la non infériorité de cette méthode par rapport aux techniques chirurgicales, tant sur un plan anatomique que fonctionnel.

Cette méthode consiste à agrandir progressivement la cupule vaginale par des autodilatations quotidiennes avec des dilateurs de diamètre croissant. Les dilatations sont débutées au cours d'une consultation avec le médecin, la sage-femme et/ou le professionnel paramédical (infirmière, kinésithérapeute) formés à cette pratique, qui guident la jeune fille. Par la suite, la jeune fille réalise seule les dilatations quotidiennes ou biquotidiennes. En début de prise en charge, les consultations peuvent être rapprochées, afin de s'assurer que les dilatations sont correctement réalisées et dans un but de réassurance de la jeune fille.

Par la suite, la progression est accompagnée lors de consultations de suivi régulières dont la fréquence est personnalisée en fonction de l'autonomie de la jeune fille. Les dilatations seront poursuivies jusqu'à l'obtention d'une cavité vaginale permettant des rapports sexuels avec pénétration vaginale. Il est communément admis qu'il faut pour cela une profondeur vaginale d'environ 8 cm

En cas d'absence prolongée de rapports sexuels dans les suites de cette prise en charge, un entretien de la cavité vaginale par des dilatations ponctuelles est suggéré pour ne pas risquer de perdre le bénéfice de ces efforts. Néanmoins, en l'absence d'entretien, la régression de la profondeur vaginale n'est pas systématique.

Les dilatations par coït itératif sont un équivalent de la méthode de Frank, certaines jeunes filles pouvant les avoir réalisées spontanément avant même le diagnostic. Elles s'adressent aux femmes qui sont déjà dans une relation amoureuse et semblent mieux vécues que les autodilatations. De ce fait, l'expérience du centre de référence est qu'il est souhaitable de ne débuter les dilatations que lorsque la patiente envisage des rapports sexuels avec

pénétration vaginale à court ou moyen terme, et il est fréquent que le processus se complète avec le début de ces rapports pénétratifs.

Il est important de connaître **les freins à l'utilisation de la méthode non chirurgicale** malgré son efficacité :

- Manque de motivation des patientes entraînant une faible compliance, le plus souvent du fait d'un trop jeune âge pour concevoir une sexualité avec pénétration vaginale. Il peut également s'agir de résistances psychologiques, éducatives, culturelles, ou simplement pour des raisons pratiques. Une forte pression normative de l'entourage peut pousser les plus jeunes à vouloir une solution rapide inadaptée.
- Du côté des médecins : manque de conviction personnelle, absence de formation ou de motivation à cette technique, biais des études scientifiques,

Les facteurs de réussite de la méthode non chirurgicale sont :

- L'importance d'une prise en charge multidisciplinaire par des équipes expérimentées ;
- une évaluation pertinente de la motivation et un repérage précis des freins psychiques et pratiques ;
- un programme d'éducation thérapeutique protocolé, avec un suivi régulier et systématique et la possibilité de contacter facilement l'équipe soignante ;
- la possibilité d'un partage d'expérience avec d'autres patientes ;
- la perspective d'une activité sexuelle avec pénétration vaginale à court/moyen terme.

Remarque importante : Les kits de dilatation, actuellement non remboursés, devraient faire l'objet d'une prise en charge ou d'un remboursement par l'Assurance Maladie, à titre dérogatoire et pour une durée limitée, après avis ou recommandation de la HAS et consultation de l'ANSM, car il n'existe pas d'alternative appropriée et leur utilisation est indispensable à l'amélioration de l'état de santé et de la qualité de vie de la patiente. De la même manière les séances d'accompagnement par un psychologue devraient également être prises en charge par l'Assurance Maladie.

Ce n'est qu'en cas d'échec de ce type de prise en charge ou en cas de refus de la patiente qu'une alternative chirurgicale pourra être proposée.

○ **Méthodes chirurgicales**

En France, en cas d'échec de la méthode de Frank, les techniques les plus souvent utilisées sont la méthode de Vecchietti (allongement progressif de la cupule vaginale par un dispositif

de traction) et toute une série de techniques qui commencent par une dissection entre vessie et rectum, site qui sera secondairement « habillé » soit par un segment de colon sigmoïde (vaginoplastie sigmoïde), soit par de la muqueuse des petites lèvres et du vestibule, soit par du péritoine pelvien (technique de Davidov). Depuis quelques années la création d'un néovagin par greffe d'un tissu autologue obtenu par culture in vitro d'un fragment de muqueuse vulvaire est décrite dans certains pays. A noter que la vaginoplastie sigmoïdienne est abandonnée en raison d'une balance bénéfice-risque non favorable.

Ces différentes techniques sont maîtrisées par un nombre restreint de chirurgiens. Tout échec d'une première intervention, au décours de laquelle les phénomènes cicatriciels altèrent naturellement les tissus, compromettrait la sexualité génitale de la jeune fille. Il est donc indispensable que ces traitements ne soient entrepris que dans des centres spécialisés et par des chirurgiens expérimentés dans ce domaine.

Le choix de la technique opératoire sera fait après explication et discussion des modalités, des complications, et des inconvénients de chaque technique. L'anatomie de la patiente et l'expérience du chirurgien sont des éléments déterminants dans ce choix.

Immédiatement après la chirurgie, il est souvent nécessaire soit de porter un mandrin qui maintient la néo cavité perméable le temps de la cicatrisation, soit d'effectuer des dilatations instrumentales pour parfaire le résultat. Les consultations de suivi doivent donc souvent être rapprochées pendant toute la période permettant d'obtenir un résultat satisfaisant en termes de profondeur et diamètre du néovagin. Ces consultations sont souvent hebdomadaires dans un premier temps, puis mensuelles jusqu'à obtention du résultat souhaité.

Quelle que soit la technique choisie, parce que la participation de la patiente est indispensable, il est recommandé de n'entreprendre la création d'un vagin que lorsque la jeune fille accepte le principe des dilatations postopératoires, et envisage une activité sexuelle à court et moyen terme.

4.4.3 Prise en charge de l'aplasie utérine

Le seul traitement existant de l'aplasie utérine est la transplantation qui consiste à greffer l'utérus d'une donneuse vivante ou décédée. La greffe nécessite un traitement immunosuppresseur antirejet. Il s'agit d'une greffe éphémère, l'organe étant retiré une fois le projet parental réalisé (cf Annexe 7).

Au moment de la publication de ce PNDS, une seule équipe (Hôpital Foch à Suresnes (Hauts de Seine)) a obtenu l'autorisation de mettre en place un protocole de recherche pour 10 TU à partir de donneuses vivantes. Une deuxième équipe (CHU de Rennes) est en cours d'agrément pour un deuxième protocole français de 16 TU impliquant des donneuses vivantes mais aussi décédées. Une première grossesse avec naissance d'un enfant en bonne santé a été obtenue en 2021 à l'Hôpital Foch de Suresnes.

4.4.4 Prise en charge psychologique

La prise en charge psychologique doit être proposée dès le diagnostic et sera entreprise dès que la jeune fille et/ou ses parents le souhaiteront.

Au cours de la phase diagnostique :

- Après l'annonce du diagnostic, il faut apprécier le retentissement d'une telle annonce et son potentiel traumatique sur la patiente ;
- Evaluer la compréhension du diagnostic, liée aux compétences cognitives et à la représentation du corps chez la jeune fille, en particulier sur son identité sexuée, la sexualité, la fécondité ;
- Donner du temps à la jeune fille pour élaborer les épreuves de cette annonce (sentiment d'être différente des jeunes filles de sa classe d'âge, inquiétudes sur le « devenir femme »), et lui permettre d'exprimer éventuellement un désir thérapeutique concernant l'aplasie vaginale ;
- Veiller à la problématique des troubles alimentaires (boulimie et / ou anorexie), à l'annonce diagnostique ou parfois même la précédant, souvent réversibles, et à l'apparition de comportements addictifs comme la pratique intensive de sport ;
- Evaluer les ressources extérieures de soutien affectif et relationnel ainsi que la dynamique familiale ;
- En milieu pédiatrique, entendre la détresse des parents (notamment des mères) inhérente au diagnostic, et accompagner si possible par un travail psychothérapeutique la culpabilité maternelle souvent associée à la transmission génétique (fantasmée) et au vécu d'une filiation impossible. Si possible soutenir la parole du père souvent absente, car ce dernier est souvent exclu, malgré sa détresse fréquente, du suivi médical de sa fille rencontrant une problématique dite de « femmes » qui touche aux questions de l'appareil génital féminin et de la maternité ;

- Dans le cas d'un diagnostic précoce, en évaluer les répercussions sur les parents, et leurs effets potentiellement délétères sur le développement psycho-affectif de l'enfant dans son identité sexuée, et les accompagner pendant l'enfance et à l'adolescence.

Au cours de la phase thérapeutique :

- Apprécier précisément le niveau de compréhension objective et subjective des objectifs de la prise en charge thérapeutique autant chez la jeune fille que ses parents. Il ne s'agit pas de « faire exister » et « réparer » un utérus absent mais de corriger l'aplasie vaginale ;
- Apprécier les représentations que se fait la jeune fille du traitement (fantasmes, angoisse), et sa confiance en l'équipe soignante ;
- Etre vigilant à la non superposition du « sexe » (dans sa fonctionnalité opératoire) et de la « sexualité » (dans la richesse imaginaire qu'elle sous-tend depuis l'enfance). Il s'agit d'inviter la jeune fille à parler de sa vie fantasmatique (pensées de désirs, rêves, rêveries, fantasmes, etc.) et de ne pas réduire sa vie psychique et intime au fonctionnement de son appareil génital ;
- Veiller dans ce contexte à ne pas exposer la jeune fille à des problématiques liées à sa vie sexuelle future au-delà de ce qu'elle peut en entendre compte tenu de son âge ;
- Veiller à ce que la vie de la jeune fille lui appartienne (respect de ses choix et de leur moment) et que celle-ci ne soit pas subordonnée au MRKH, comme dans d'autres maladies chroniques. Le poids des angoisses parentales et éventuellement médicales sur le devenir de l'adolescente peut peser et grever son évolution ;
- Proposer des consultations à visée psychothérapeutique (éventuellement en binôme avec gynécologue ou chirurgien) tout au long de la prise en charge médicale, en particulier au cours des étapes du développement pubertaire et de l'entrée dans la vie sexuelle ;
- En cas de chirurgie, savoir accompagner la patiente avant et pendant son hospitalisation, s'assurer de la compréhension du programme chirurgical et de ses suites (en particulier les dilatations postopératoires), de l'absence d'attentes irréalistes, apprécier le vécu (douleurs, estime de soi, adaptation et acceptation des modifications apportées à son corps) ;
- Savoir que des questionnements personnels et des difficultés peuvent surgir dans l'après-coup de la prise en charge médicale et/ou chirurgicale ;

Dans tous les cas et à tout moment de la prise en charge, savoir repérer d'éventuels risques de décompensation psychopathologique à l'annonce, pendant le traitement, voire à distance de la prise en charge thérapeutique (en particulier la présence d'éléments dépressifs). La mise en place de relais avec des psychologues ou psychiatres de ville est pour cela recommandée si la patiente le souhaite.

4.5 Associations de patientes et liens utiles

4.5.1 Associations de patientes

<https://asso-mrkh.org>

<https://maia-asso.org/>

<https://www.beautifulyoumrkh.org/>

Réseaux sociaux : Facebook / Instagram / TikTok / LinkedIn.

4.5.2 Sites nationaux et internationaux d'information médicale validée

<http://www.maladiesrares-necker.aphp.fr/pgr/>

http://www.has-sante.fr/jcms/c_1340879/fr/protocoles-nationaux-de-diagnostic-et-de-soins-pnds

https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=2783

<https://youngwomenshealth.org/2014/07/11/mrkh-frequently-asked-questions/>

5 Suivi à l'âge adulte

5.1 Objectifs

L'objectif du suivi est d'apporter une offre de soins adaptée et personnalisée à chaque patiente et aux différentes périodes de la vie. Le suivi est organisé par les centres de référence ou de compétence. et pourra être effectué en lien avec le médecin ou gynécologue traitant pour permettre :

- La continuité des soins aux différentes périodes de la vie

- L'instauration d'une relation de confiance avec l'équipe médicale, que la patiente connaît et qui la voit à sa demande en consultation individuelle, ou avec ses parents, ou en couple, ou lors de séances collectives ;
- Un suivi médical
 - spécialisé pour une éventuelle pathologie associée ;
 - gynécologique avec prévention et dépistage des pathologies gynécologiques comme pour toute femme ;
 - avec une prise en charge en éducation thérapeutique pour le MRKH (cf infra) ;
- Sur le plan psychologique
 - La discussion et l'écoute individuelle ;
 - mais aussi l'ouverture d'un espace de parole par la participation à des groupes de paroles.

5.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

Les Centres de référence et de compétence coordonnent la prise en charge.

Un lien régulier peut être construit entre les patientes et les centres de référence ou de compétence. Les centres de référence ont également un rôle de coordination des soins, de diffusion de l'information et du savoir faire auprès des équipes soignantes.

Les professionnels impliqués sont :

- médecins généralistes, pédiatres, endocrinologues, gynécologues, gynécologues-obstétriciens, chirurgiens viscéraux à orientation gynécologique, chirurgiens pédiatres, sage-femmes ;
- psychologues, psychiatres, pédopsychiatres ;
- infirmières, kinésithérapeutes, sage-femmes, et tout autre personnel de soin impliqué dans la prise en charge de la patiente ;
- sexologues
- selon les malformations associées : néphrologues, urologues, orthopédistes, ORL, cardiologues.

5.3 Période de transition

La transition vise le passage progressif de l'adolescente du service pédiatrique vers un service pour adultes. Elle se fait à un âge variable entre 15 et 20 ans, mais ne sera mise en œuvre qu'en fonction de l'évolution de la maturité de la jeune fille. C'est un processus au

cours duquel cette jeune patiente acquiert des compétences d'autonomie pour vivre avec sa maladie et ses traitements. Acquérir l'autonomie, c'est être capable de prendre une décision seule parmi une série de choix et de solliciter une ressource extérieure si besoin. Accompagnée de sa famille et de ses soignants, l'adolescente apprend à devenir actrice principale de sa prise en charge. Ce processus se doit d'être anticipé et structuré pour permettre la continuité des soins et l'établissement d'une relation de confiance et une alliance thérapeutique avec l'équipe soignante adulte (gynécologue, chirurgien, autre). Cette période de transition est le moment privilégié où des sujets de l'ordre de l'intime sont abordés : représentations corporelles, sexualité, parentalité.

La période de la transition pourra comporter une ou plusieurs consultations avec les médecins référents pédiatrique(s) et adulte(s). Il est nécessaire de prévoir un temps parents/jeune fille et un temps seul avec la jeune femme.

Cette transition, (dont le déroulement est similaire dans d'autres pathologies chroniques) a plusieurs objectifs :

- Prendre en compte l'opinion de l'adolescente ;
- Recueillir les connaissances actuelles de la maladie dans le but de les ajuster ou les confirmer, reprendre les pratiques de traitement ;
- Recueillir son ressenti vis-à-vis de sa pathologie, l'interroger sur ses inquiétudes et y répondre ;
- Impliquer les parents dans le processus de séparation avec le fonctionnement pédiatrique ;
- Coordonner les soins avec le médecin d'adulte référent, en assurant la continuité de la démarche initiée en service pédiatrique, et évitant notamment les modifications thérapeutiques immédiatement après le transfert. Dans le cas du syndrome MRKH, qui ne s'exprime qu'à la puberté, la prise en charge diagnostique et thérapeutique peut se faire directement en milieu adulte. Elle peut aussi être débutée en milieu pédiatrique puis poursuivie en milieu adulte à un stade variable de la prise en charge, en fonction des ressources médicales locales, de l'âge au diagnostic, et de l'âge où la jeune fille se décide à envisager le traitement de l'aplasie vaginale ;
- Vérifier que la recherche des autres anomalies potentielles associées ait bien été réalisée. Rappeler la nécessité d'une surveillance spécifique—en cas d'anomalie associée ;

- Avoir une prise en charge gynécologique globale : vaccination HPV, éducation sur les IST et leur prévention, surveillance mammaire, ovarienne, vaginale et vulvaire, comme pour toute femme ;
- Discuter de la sexualité et de la parentalité si la jeune femme le souhaite ;
- Expliquer la nécessité et les modalités du suivi, en fixer le rythme avec la jeune femme ;
- Donner les coordonnées des personnes référentes dans le service adulte ;
- Proposer la rencontre avec d'autres adolescentes et jeunes adultes dans le cadre des associations de patientes et favoriser ainsi le compagnonage.

Un rendez-vous avec un(e) psychologue pourra également être proposé en complément des consultations médicales afin de rediscuter autour :

- du vécu de l'annonce du diagnostic après-coup et celui du suivi médical, l'adaptation actuelle à la maladie, les représentations de la prise en charge gynécologique, la place des parents dorénavant, les compétences à parler de sa maladie ;
- des représentations de l'image du corps, les relations avec les pairs, la sexualité, les relations amoureuses.

5.4 Suivi gynécologique adulte

Un suivi gynécologique régulier est à réaliser comme pour toutes les femmes.

Il peut être fait par un médecin à proximité du domicile de la patiente, en lien entre le centre de référence ou au sein d'un centre de référence si la patiente le préfère.

5.4.1 Interrogatoire

- Rechercher des douleurs pelviennes puisque des pathologies utérines, comme les myomes et l'endométriose, peuvent survenir en particulier en cas d'existence de cornes utérines. En cas de douleurs, compléter l'examen clinique par une nouvelle imagerie pelvienne (échographie voire IRM pelvienne) ;
- Aborder le sujet de la prévention des IST et de l'utilisation des préservatifs, en sachant que cette population est peu utilisatrice en raison de l'absence de possibilité de grossesse spontanée ;
- Evaluer la qualité de la vie sexuelle, et rechercher une dyspareunie. Revoir, si nécessaire, la technique de dilatation vaginale, proposer une consultation avec le

chirurgien, et en l'absence de cause organique décelable, orienter vers un(e) sexologue à la recherche d'un dysfonctionnement sexuel ou de couple ;

- Pour les patients ayant eu des vaginoplasties sigmoïdes, rechercher des antécédents familiaux de Maladies Inflammatoires Chroniques (MICI), de polypes ou de cancers colorectaux qui pourraient justifier une surveillance endoscopique mais aussi des symptômes à type de saignements ou de modification des pertes vaginales qui pourraient traduire une pathologie organique.

5.4.2 Examen clinique

- Un examen gynécologique complet doit être effectué annuellement comme pour toute femme avec examen des seins, de la vulve et du vagin ;
- Le diamètre, la longueur et l'état de la muqueuse du vagin sont vérifiés, ainsi que l'existence de sténoses, prolapsus ou de douleurs provoquées ;
- En cas de néovagin d'origine sigmoïde : vérifier l'absence de saignement qui pourrait traduire l'existence d'un polype voire d'un adénocarcinome, d'écoulements pouvant révéler une infection ;
- Dépistages de troubles urinaires (infections, fuites, troubles mictionnels) ;
- Surveillance vis-à-vis du papillomavirus : peu de données dans la littérature concernant la surveillance à réaliser vis-à-vis du papillomavirus chez ces patientes. Le risque de développer une pathologie liée à l'HPV est probablement faible du fait de l'absence de col utérin mais persiste au niveau de la vulve, du vagin et de l'anus. Il est donc recommandé de proposer la vaccination anti HPV à ces patientes. Pour le dépistage, réaliser préférentiellement un test HPV, à renouveler tous les 5 ans s'il est négatif.

5.4.3 Cas particuliers

- Mutation *Wnt4* : à rechercher chez les patientes ayant une hyperandrogénie associée à leur syndrome de MRKH et réaliser une surveillance du poids et du bilan métabolique chez ses patientes à risque d'obésité ou de surpoids ;
- Mutation *Hnf1β* : mutation beaucoup plus rare, avec des patientes généralement suivies en néphrologie, dans un centre de référence, du fait des pathologies rénales associées.

5.4.4 Lien avec le centre de référence :

La poursuite de contacts réguliers avec le centre de référence doit permettre :

- D'aborder la question de la parentalité, si la patiente en ressent le besoin, et de l'informer des différentes possibilités ;
- De lui proposer de participer à des groupes de parole ;
- De réorienter vers une prise en charge psychologique et éventuellement sexologique en cas de souffrance repérée lors de l'entretien ;
- D'apporter une aide en cas de dégradation symptomatique de la taille du vagin, quel qu'en ait été le mode de création.

5.5 Accompagnement

5.5.1 Sexologie

La prise en charge de l'aplasie vaginale dans le MRKH s'est longtemps bornée à la reconstruction d'un vagin fonctionnel, et l'évaluation de ses résultats à la possibilité d'avoir des rapports sexuels pénétratifs. Or la sexualité féminine ne se résumant pas à la pénétration vaginale, il est important que les jeunes filles et jeunes femmes aient accès à une information et une éducation à la sexualité leur permettant de l'appréhender dans sa globalité, et pas seulement sous un angle anatomique. Une prise en charge par un sexologue trouve là toute son utilité, la pratique de la sexologie impliquant 3 niveaux : l'information sexuelle, le conseil en sexologie (« counselling »), et la thérapeutique.

Si une compétence en sexologie est un plus dans la prise en charge initiale des jeunes filles, un accompagnement sexologique plus spécifique pourra être proposé en cas de difficultés sexuelles persistantes. En effet, l'origine de la plainte sexuelle peut être organique (par exemple une sténose ou une bride postopératoire), psychologique (comme une inhibition centrée sur l'absence d'utérus, une dyspareunie d'appréhension ou un vaginisme associé), éducationnelle (inhibitions, fausses croyances, etc.), ou relationnelle.

5.5.2 Désir de parentalité

Les moyens d'accès à la parentalité sont :

- l'adoption ;
- La greffe d'utérus ;
- la gestation pour autrui mais cette dernière est à ce jour interdite en France selon la loi de bioéthique ;

Les annexes 6 et 7 reviennent sur les modalités de l'adoption et sur les connaissances actuelles sur la greffe utérine.

Annexe 1. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Dr Alaa Cheikhelard et le Dr Christine Louis-Sylvestre, en collaboration avec Mme Magali Viaud, Chef de Projet, du Centre de Référence des Pathologies Gynécologiques Rares, sous la direction du Pr Michel Polak, coordonnateur du Centre à l'Hôpital Universitaire Necker Enfants-Malades, Service d'endocrinologie, gynécologie et diabétologie pédiatrique, 149, rue de Sèvres. 75743 PARIS Cedex 15, France

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

Groupe de travail et Rédaction

- Dr Caroline CAMBY, Chirurgien Pédiatre, Nantes
- Dr Audrey CARTAULT, EndocrinoPédiatre, Toulouse
- D^r Zeina CHAKHTOURA, Gynécologue Médicale, Paris
- Pr Elodie CHANTALAT, Chirurgien Gynécologue, Toulouse
- Dr Alaa CHEIKHELARD, Chirurgien Pédiatre et médecin sexologue, Paris
- Dr Sabrina DA COSTA, Gynécologue Pédiatre, Paris
- Dr Perrine ERNOULT, Gynécologue Médicale, Toulouse
- Pr Tristan GAUTHIER, Gynécologie-Obstétricien, Limoges
- Mme Karinne GUENICHE, Psychologue, Paris
- Dr Christine LOUIS-SYLVESTRE, Chirurgien Gynécologue, Paris
- Dr Anne-Elodie MILLISCHER, Radiologue, Paris
- Mme Chloe OUALLOUCHE, Psychologue, Paris
- Dr Anna PELET, Généticienne, Paris
- Dr Catherine PIENKOWSKI, EndocrinoPédiatre, Toulouse
- Mme Magali VIAUD, Chef de projet Centre Maladie Rare, Paris
- Dr Ariane WEYL, Chirurgien Gynécologue, Toulouse

Groupe de travail multidisciplinaire / relecture

- D^r Estelle AUBRY, Chirurgien Pédiatre, Lille,
- Dr Maud BIDET, Gynécologue Médicale, Rennes
- Dr Marie CARBONNEL, Gynécologue-Obstétricien, Suresnes
- Dr Célia CRETOLLE, Chirurgien Pédiatre et PhD en génétique moléculaire, Paris
- Dr Alix DEFLINE, Chirurgien Gynécologue, Paris
- Dr Marie-Pierre GABENS, Médecin Généraliste et médecin sexologue, Albi
- Dr Virginie GROUTHIER, Gynécologue Médicale, Bordeaux

- Dr Andréanne JODOIN, Chirurgien Gynécologue adultes et enfants, Montréal
- Dr Claude LOUIS-BORRIONE, Chirurgien Pédiatre, Marseille
- Mme Sabine MALIVOIR, Psychologue, Paris
- Dr Aline RANCKE, Chirurgien Pédiatre, Nancy
- Mme Amélie VICTOR, Association Syndrome de Rokitansky MRKH, Paris

Gestion des conflits d'intérêt

Les membres du groupe de travail (groupe de pilotage et groupe de cotation en cas de méthode consensus formalisé) ont communiqué leurs déclarations d'intérêt au coordonnateur du PNDS.

Les déclarations d'intérêt ont été analysées et prises en compte en vue d'éviter les conflits d'intérêts.

Annexe 2. Coordonnées des centres de référence, de compétence et des l'associations de patientes

Filières de Santé : Filière FIRENDO Filière Maladies Rares Endocriniennes en France
: <http://www.firendo.fr/accueil-filiere-firendo/>

Filière de Santé Européenne : Filière de Santé Européenne European Reference Network on Rare Endocrine Condition (EndoERN): <https://endo-ern.eu/>

Centres de référence (CRMR) et de compétence (CCMR)

- CRMR coordonnateur

Pr Michel Polak, Service d'Endocrinologie, gynécologie et diabétologie Pédiatrique, AP-HP centre, Université de Paris, Hôpital Universitaire Necker Enfants Malades. 149, rue de Sèvres. 75743 Paris Cedex 15

- CRMR constitutif pédiatrique

Dr Catherine Pienkowski. Hôpital Universitaire de Toulouse, Hôpital des Enfants. 330 avenue de Grande Bretagne TSA 7003431059 Toulouse Cedex 9

- CRMR constitutif adulte

Pr Philippe Touraine, Service d'Endocrinologie et médecine de la reproduction, AP-HP. Sorbonne Université, Hôpital Pitié Salpêtrière, 83 Bd de l'Hôpital, 75013 Paris.

- CCMR compétences

Ile de France :

Institut Mutualiste Montsouris • Paris Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil • AP-HP, site Cochin • APHP, site Kremlin-Bicêtre

Hors Ile de France :

CHU Amiens • CHU Angers • CHU Besançon • CHU Bordeaux • CHU Brest • CHU Clermont-Ferrand • CHU Lille • CHU Marseille • CHU Montpellier • CHU Nancy • CHU Nantes • CHU Nice • CHU Reims • CHU Rennes • CHU Rouen • CHU Strasbourg • CHU Tours

Afin d'orienter au mieux les jeunes filles ou jeune femmes porteuses du syndrome de Rokitansky, nous vous conseillons de vous rapprocher du centre coordonnateur à Necker qui saura vous orienter vers le professionnel de santé le plus adapté, que ce soit dans un centre constitutif ou un centre de compétence, en secteur pédiatrique ou adulte.

Contact: magali.viaud@aphp.fr

Associations de patientes

Association Syndrome de Rokitansky MRKH

Adresse : 54 avenue d'Italie, 75013 Paris
Site : asso-mrkh.org
E-Mail : info@asso-mrkh.org
tél : 06 08 65 33 53

Association MAIA (aide à la parentalité)

Association nationale implantée sur le territoire français et possédant des antennes régionales (Toulouse, Paris, Palaiseau, Normandie...) dont le siège social est : 32 av du Docteur Joly / Le Parc 61140 Bagnoles de l'Orne
Site: maia-asso.org

Annexe 3. Fiche annonce diagnostique

Document destiné aux soignants impliqués dans l'annonce du syndrome MRKH, au moment de l'annonce et dans les semaines qui suivent.

L'objectif de l'annonce du syndrome MRKH est :

- D'expliquer l'absence de l'utérus et des 2/3 supérieurs du vagin, chez une fille au développement normal pour l'âge, à caryotype 46XX, et ayant des ovaires normaux et fonctionnels ;
- D'expliquer la nécessité de rechercher des malformations associées, rénales, orthopédiques, ORL et cardiaques ;
- D'expliquer que la prise en charge de l'aplasie utéro-vaginale est à la fois médico-chirurgicale (possibilités chirurgicales ou non chirurgicales d'allongement du vagin) et psychologique ;
- D'expliquer qu'une vie sexuelle génitale satisfaisante est possible avec ou sans traitement ;

Elle doit aboutir à une orientation de la patiente et de sa famille vers un Centre de Référence ou spécialisé en matière de malformations utéro-vaginales, afin que la prise en charge se fasse par une équipe multidisciplinaire expérimentée.

Le diagnostic du syndrome MRKH est le plus souvent fait au cours de plusieurs consultations avec différents intervenants (médecin généraliste, pédiatre, radiologue, gynécologue), souvent non spécialistes de ce syndrome. Le diagnostic est le plus souvent d'abord évoqué, puis confirmé par les examens complémentaires (échographie, IRM, parfois caryotype). Le médecin prescripteur et le radiologue doivent se montrer prudent dans le rendu de résultats décrivant l'anomalie génitale. **Les premiers mots et la manière de les dire auront un retentissement psychologique important qu'il convient de prévenir.**

- Il est important de ne réaliser l'annonce seulement lorsque le diagnostic est confirmé, dans des conditions optimales, du fait de la grande détresse psychologique initiale liée à la découverte de l'aplasie utérovaginale ;
- L'annonce doit être faite dans un lieu dédié, avec un temps suffisant permettant à la patiente et/ou aux parents d'intégrer le diagnostic et de poser toutes les questions qui peuvent apparaître au cours de l'entretien ;
- Plusieurs entretiens sont souvent nécessaires pour reprendre et compléter l'information, qui n'est souvent entendue que partiellement lors de la première annonce diagnostique.

Le contexte de l'annonce est différent selon que le diagnostic est posé pendant la petite enfance (de façon fortuite ou devant d'autres malformations), où à l'adolescence devant une aménorrhée ou une dys/apareunie. Par ailleurs les inquiétudes exprimées sont souvent différentes selon qu'il s'agit de la patiente ou des parents.

Lorsque le diagnostic est posé pendant l'enfance, l'annonce diagnostique à la patiente doit se faire progressivement par les parents, soutenue par les médecins, en s'adaptant à son âge et à ses possibilités de compréhension

Cette phase d'annonce doit s'accompagner d'entretiens réguliers avec un(e) psychologue expérimentée dans ce domaine.

- Expliquer que la cause du syndrome n'est actuellement pas connue, et qu'il existe des programmes de recherche génétique auxquels il est possible de participer ;
- Expliquer l'anatomie de l'anomalie génitale, éventuellement avec des schémas. Expliquer qu'il existe parfois des reliquats tubaires mais qu'une grossesse est impossible ;
- Expliquer que les ovaires sont normaux et fonctionnels, et qu'il n'y a pas besoin d'un traitement médicamenteux ;
- Informer de la nécessité de rechercher des anomalies associées (urinaires, squelettiques, plus rarement ORL ou cardiaques).

Respecter un temps suffisant entre l'annonce diagnostique et la décision de prise en charge thérapeutique. Celle-ci n'a aucun caractère d'urgence et ne doit être entreprise qu'à la demande de la patiente postpubère, uniquement après un temps de réflexion, éventuellement accompagnée par une prise en charge psychologique.

- La prise en charge médicale a pour but de corriger l'aplasie vaginale et d'obtenir un allongement du vagin pour faciliter le début de la vie sexuelle génitale. La méthode non chirurgicale de Frank (auto-dilatations instrumentales progressives) doit toujours être proposée en première intention. Elle s'inscrit dans un programme d'éducation thérapeutique ;
- En cas d'échec, ou en cas de refus de la patiente, l'adresser à un(e) chirurgien(ne) expérimenté(e) dans le domaine de la vaginoplastie afin de limiter le risque d'échec et de compromettre l'avenir génital de la patiente ;
- Expliquer qu'une abstention thérapeutique est également tout à fait envisageable selon le désir de la patiente.

Expliquer la nécessité d'un suivi gynécologique habituel par la suite, avec dépistage et prise en charge d'éventuelles difficultés liées au néovagin. La vaccination contre l'HPV est conseillée malgré l'absence d'utérus.

Encourager un travail psychothérapeutique qui doit être spécifique et différencié pour la patiente et pour ses parents s'ils le désirent.

Informé sur l'existence d'Associations de patientes, et proposer de faciliter la prise de contact entre patientes suivies dans un même Centre qui le souhaitent. (Association MRKH : www.asso-mrkh.org/ et Association MAIA : www.maia-asso.org/)

Informé sur l'existence de documents et d'informations sur le syndrome MRKH à l'attention du grand public notamment sur les sites du centre de référence des Pathologies Gynécologiques Rares (<http://hopital-necker.aphp.fr/pgr/>) d'Orphanet, et de l'HAS. Prévenir que les informations sur internet ne sont pas toutes de qualité équivalente, et qui méritent d'être discutées avec le médecin.

Lorsqu'il y aura un **projet familial**, expliquer qu'à l'heure actuelle, seule l'adoption permet la parentalité. La greffe d'utérus n'est encore qu'au stade d'expérimentation, et la gestation pour autrui est pour l'instant non autorisée en France.

Conclusion de l'entretien :

- Reprendre l'information sur l'anomalie génitale et les conséquences sur la vie de la jeune fille.
- Encourager les questions que la patiente et ses parents peuvent se poser
- Ne pas tarder à orienter la patiente vers un Centre de Référence ou un service spécialisé qui sera à même de la prendre en charge de façon multidisciplinaire.

Annexe 4. Phénotypage

PATIENTE	<u>Examens à réaliser</u>
Exploration appareil urinaire	<input type="checkbox"/> IRM diagnostique du syndrome MRKH. <input type="checkbox"/> Echographie arbre urinaire (reins, uretères, vessie)
Exploration appareil musculo-squelettique	<input type="checkbox"/> Radiographie du rachis ou squelette entier (<i>EOS si disponible : Méthode de référence pour diagnostiquer et suivre les anomalies de la statique. Système d'exposition minimale aux rayons X, face et profil</i>) <input type="checkbox"/> Consultation orthopédie si nécessaire
Exploration appareil auditif	<input type="checkbox"/> Audiométrie totale en conduction osseuse et aérienne <input type="checkbox"/> Audiogramme vocal <input type="checkbox"/> Enquête familiale (appareillage avant l'âge de 40 ans) <input type="checkbox"/> Si anomalie : scanner des rochers, avec coupes centrées sur oreille moyenne ou interne
Exploration Système cardio vasculaire	<input type="checkbox"/> Noter celle(s) existantes : <input type="checkbox"/> Pas d'exploration systématique sans signe d'appel
Exploration fonction ovarienne	<input type="checkbox"/> Bilan hormonaux : œstradiol, FSH, LH, delta-4-androsténone, testostérone et AMH (milieu hospitalier si possible car dosage AMH non remboursé)
Apparentés	<u>Examens à réaliser</u>
Explorations recommandées : ➤ même si la patiente est atteinte d'un syndrome MRKH de type 1 ➤ Même si la famille ne participe pas à un programme de recherche génétique.	<input type="checkbox"/> Echographie rénale chez les deux parents <input type="checkbox"/> Echographie rénale chez les frères et sœurs de la patiente <input type="checkbox"/> Interrogatoire : antécédents familiaux (1 ^{er} et 2 ^{eme} degré) : <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> anomalies rénales <input type="checkbox"/> anomalies osseuses <input type="checkbox"/> anomalies ORL (surdité appareillé avant l'âge de 40 ans) <input type="checkbox"/> Malformations cardiaques congénitales <input type="checkbox"/> Infertilité <input type="checkbox"/> Syndrome rare

CLASSIFICATION	Mettre une croix dans la case correspondant au type
Type 1 : Aplasie utéro vaginale isolée	
Type 2 : Aplasie utérovaginale avec une ou plusieurs malformations associées	
Type MURCS : Aplasie utéro vaginale + agénésie rénale + dysplasie cervico-thoracique	
Hyperandrogénie clinique et/ou biologique associée	
Anomalie(s) du spectre décrite(s) dans la famille	

Annexe 5. Exemple d'un support d'éducation thérapeutique

L'équipe du Centre de Référence
Pathologies Gynécologiques Rares
PGR Toulouse
à l'hôpital des Enfants CHU Toulouse
PGR Toulouse 0561776158
...
Dr Catherine Pienkowski
pienkowski.c@chu-toulouse.fr
Dr Audrey Cartault
cartault.a@chu-toulouse.fr
Dr Perrine Ernoult
Ernoult.p@chu-toulouse.fr
rdv tél 0534558556

**Et pour en savoir plus sur le syndrome:
Association MRKH : asso-mrkh.org**




• Programme d'Education DIVA
Livret de suivi personnalisé pour

.....
..... ?



- Date d'initiation au programme Education DIVA
- Je suis suivie par le Dr
- L'infirmière qui s'occupe de moi
- A la maison, j'ai fait les dilatations (moment)
- Je suis à la bougie*
- La profondeur atteinte est de
- J'ai rencontré des difficultés (date)
- Un élément vient de me troubler

Mes Notes

VISITE à 1 MOIS

- Prochain rendez vous le
- Je suis à la bougie*
- La profondeur atteinte est de
- J'ai rencontré des difficultés (date)
- Un élément vient de me troubler
- Mes objectifs pour la prochaine consultation

Mes Notes

VISITE à 2 MOIS

- Prochain rendez vous le
- Je suis à la bougie*
- La profondeur atteinte est de
- J'ai rencontré des difficultés (date)
- Un élément vient de me troubler
- Mes objectifs pour la prochaine consultation

Mes Notes

- Je Programme d'aller au groupe de paroles
- rendez vous le



VISITE à 3 MOIS

- Prochain rendez vous le
- Je suis à la bougie*
- La profondeur atteinte est de
- J'ai rencontré des difficultés (date)
- Un élément vient de me troubler
- Mes objectifs pour la prochaine consultation

Mes Notes

VISITE à 4 MOIS

- Prochain rendez vous le
- Je suis à la bougie*
- La profondeur atteinte est de
- J'ai rencontré des difficultés (date)
- Un élément vient de me troubler
- Mes objectifs pour la prochaine consultation

Mes Notes

VISITE à 5 MOIS

- Prochain rendez vous le
- Je suis à la bougie*
- La profondeur atteinte est de
- J'ai rencontré des difficultés (date)
- Un élément vient de me troubler
- Mes objectifs pour la prochaine consultation

Mes Notes

VISITE à 6 MOIS

- Prochain rendez vous le
- Je suis à la bougie*
- La profondeur atteinte est de
- J'ai rencontré des difficultés (date)
- Un élément vient de me troubler
- Mes objectifs pour la prochaine consultation

Mes Notes

Fiche Patient Programme d'éducation DIVA

Nom	Prénom:
Seance du	

Seance réalisée par : medecin infirmière d'endoscopie Chirurgien
 Personne accompagnante pour la consultation père mère Autre
 Prise en charge Psychologique nécessaire n'est pas envisagée en cours

DONNEES GENERALES :

Taille cm – Poids kg IMC Signe d'hirsutisme clinique OUI NON

- Examen vulvaire Normal érythème douleur
- Acceptation des dilatations : sans difficulté- avec réserve
- Explication de l'anatomie : sans miroir avec miroir
- Souhait d'une Vaginoplastie oui non
- Vaccination antiHPV oui non

L'INTIME

	Jamais eu	OUI mais Pas en ce moment	OUI regulier /parfois
Partenaire			
Relation Sexuelle			
Vie en couple			

MISE AU POINT SUR LE DEROULEMENT DES DILATATIONS

	Sans probleme	Réserve/ Difficultés/Solutions
Motivation pour les dilatations		
Utilisation de Lubrifiant		
Le moment/Le lieu		
La duree de la seance		
Fréquence de séance par semaine		
La position		
Douleur / Saignement		

MISE EN PLACE de l'AUTODILATATION LE GESTE

Items	acquis	Partiellement acquis	Non acquis	Solution à apporter
Hygiene, Lavage des mains				
Choix du dilateur				
Utilisation d'un miroir				
Repère de l'anatomie				
Se positionne correctement				
Reperage de la zone à déprimer				
Adapte son geste à la douleur				

Examen Gynecologique

	DEBUT d'Initiation	FIN d'initiation
Bougie utilisée		
Profondeur		
plainte		
Saignement		
Remarque		

SUIVI seance Mensuelle en consultation : MISE AU POINT SUR LE DEROULEMENT DES DILATATIONS

Date							
Motivation							
Utilisation de Lubrifiant							
Le moment/Le lieu							
La durée de la séance							
Fce Dilatation / semaine							
La position							
Douleur/Saignement							
Bougie utilisée							
Profondeur							
plainte							
Saignement							
Remarque							

SUJET ABORDÉS

Le 1 ^{er} rapport							
La vie sociale							
Loisir							
Partenaire							
Vie Sexuelle							
Vie en couple							
Annonce au partenaire							
Suivi psychologique							
Gp de PAROLE							
Confidence avec							

Annexe 6. Procédures d'adoption en 2021

- **Qu'est ce que l'adoption ?**

Il existe 2 types d'adoption : plénière ou simple.

L'adoption plénière remplace le lien de filiation existant entre l'adopté et sa famille d'origine par un nouveau lien. La procédure se déroule devant le tribunal judiciaire. L'adoption produit des effets, notamment en matière de filiation, d'autorité parentale et d'obligation alimentaire.

L'adoption simple permet d'adopter une personne (même adulte) sans supprimer les liens avec sa famille d'origine.

- **Qui peut adopter ?**

L'adoption est ouverte à toute personne de plus de 28 ans (mariée ou non, vivant seule ou en couple) et aux époux mariés depuis plus de 2 ans ou âgés tous les 2 de plus de 28 ans, non séparés de corps et consentant tous les deux à l'adoption

- **Le dossier d'Adoption : l'obtention de l'Agrément**

Pour pouvoir adopter un enfant, un agrément est délivré par le service d'aide sociale à l'enfance (ASE) de département d'habitation. L'agrément permet de s'assurer des conditions d'accueil.

La demande d'agrément est adressée par courrier simple auprès du service d'aide sociale à l'enfance (ASE) du département en précisant la situation familiale (en couple ou non, avec ou sans enfant).

Dans les 2 mois suivant la demande, une notice est envoyée sur la procédure d'adoption. Un questionnaire type portant sur la situation familiale et sociale est également remis. Après avoir pris connaissance de ces informations, la demande doit être confirmée par lettre recommandée avec avis de réception auprès de l'ASE. Le projet d'adoption fait l'objet d'une évaluation sociale et psychologique avec des rencontres avec les professionnels concernés. L'agrément est instruit et délivré dans les 9 mois par la commission d'agrément à partir du jour de la confirmation de la demande.

L'agrément est accordé pour une durée de 5 ans. Le maintien du projet d'adoption est confirmé chaque année à l'ASE par lettre recommandée avec avis de réception. La décision de refus d'agrément peut être contestée.

- **Les organismes agrés pour l'Adoption Internationale : Agence Française pour l'Adoption**

La **Convention Internationale relative aux Droits de l'Enfant (CIDE)** a été adoptée par les Nations Unies depuis 1989 est ratifiée par la France depuis le 2 septembre 1990.

Les Voies Possibles de l'adoption

L'Agence Française de l'Adoption (AFA) sous la forme d'un Groupement d'Intérêt Publique (GIP) a été créée lors de la réforme de la loi l'adoption parue au JO du 4 juillet 2005. Tout titulaire d'un agrément peut désormais choisir entre :

- **une démarche individuelle**, en se tournant directement vers les pays d'origine qui l'autorisent, ce qui n'est pas le cas pour les pays parties à la Convention de la Haye de 1993.
- **une démarche accompagnée par un organisme français autorisé** par le département de résidence des candidats à l'adoption et habilité par le Ministère des affaires étrangères dans le pays d'origine de l'enfant (OAA). La capacité actuelle des OAA ne leur permet pas de suivre plus de 35% des adoptions à l'étranger.
- **une démarche accompagnée par l'Agence Française de l'Adoption** . L'AFA est autorisée par la loi comme intermédiaire pour l'adoption de mineurs étrangers de 15 ans.

L'AFA, dont les services sont gratuits, accepte toute candidature sans discrimination. Elle agit strictement en conformité avec le droit français et la législation du pays d'origine. Elle travaille avec 35 pays en Europe, Asie, Afrique et Amérique.

Texte de référence

- Code de l'action sociale et des familles : articles L225-1 à L225-10
Durée et validité de l'agrément (L225-2, L225-6), droits de l'adoptant durant l'instruction de sa demande d'agrément (L225-3), refus et nouvelle demande d'agrément (L225-4 et L225-5)
- Code de l'action sociale et des familles : articles R225-1 à R225-8
Procédure de demande d'agrément
- Code de justice administrative : articles R421-1 à R421-7
Délai pour le recours administratif
- Sites : <https://www.agence-adoption.fr/>

Annexe 7. La transplantation utérine

La transplantation utérine, domaine récent de recherche en plein essor, ne peut s'envisager actuellement que dans des programmes de recherches cliniques validés et encadrés.

Ces centres organisés et supervisés par le Comité d'Etude de la Transplantation Utérine en France (CETUF) doivent remplir certains critères, et en particulier disposer d'un centre de PMA, d'un centre de recherche sur animal, d'un centre de transplantation d'organes solides, d'un centre de chirurgie robotique, d'une maternité prenant en charge les grossesses à haut risque, d'une équipe de psychologues, d'un centre de recherche en transplantation utérine et de réunions de concertations pluridisciplinaires (10).

Un parcours systématique pour les patientes demandeuses est à organiser de façon claire et reproductible: vérifications des critères lors de consultations médicales (médecin référent, chirurgien, médecin transplantateur, médecin de PMA, psychologue ou psychiatre). Puis les dossiers sont discutés en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) qui peuvent éventuellement se faire en présence de la patiente.

Qu'est-ce qu'une transplantation utérine (1, 11)?

Les patientes ayant un syndrome MRKH ont une infertilité utérine absolue du fait de l'absence d'utérus, tout en conservant une fonction ovarienne normale avec la présence des 2 ovaires.

Dans cette situation, la TU consiste à greffer un uterus d'une tierce personne (vivante ou décédée) de façon orthotopique. L'utérus de la donneuse est ainsi greffé seul sans ovaires ni trompes et positionné dans la cavité pelvienne de la receveuse en étant suturé au vagin de la receveuse. Le réseau vasculaire artériel et veineux utérin de la donneuse est suturé de façon bilatérale aux vaisseaux iliaques externes de la receveuse. La durée opératoire est en moyenne de 5 heures actuellement.

Y a-t-il un traitement à suivre après la greffe et combien de temps ?

Comme toute autre greffe, la TU nécessite un traitement immunosuppresseur antirejet. Les protocoles reposent actuellement sur ceux utilisés en greffe rénale. Une induction de l'immunosuppression est réalisée par des corticostéroïdes associés avec un anticorps polyclonal anti-thymocytes (la thymoglobuline) le plus souvent, ou un anticorps monoclonal (le basiliximab). Le traitement immunosuppresseur d'entretien repose sur les inhibiteurs de la calcineurine (tacrolimus ou ciclosporine) le plus souvent associés avec de l'acide mycophénolique et des corticostéroïdes à faible dose.

L'acide mycophénolique étant tératogène, ce dernier est remplacé par le l'azatioprine au moins 2 mois avant la tentative de grossesse.

Une fois le projet de grossesse accompli, l'utérus greffé pourra être retiré ce qui permettra l'arrêt du traitement immunosuppresseur. Il s'agit ainsi de la seule greffe éphémère, l'utérus n'étant pas un organe vital.

Qui peut participer à un protocole de greffe utérine ?

La TU étant actuellement du domaine de la recherche clinique, les critères de participation sont à ce jour très encadrés et prudents. Ils peuvent être amenés à changer dans les années à venir.

L'objectif est de minimiser les risques de la TU et d'optimiser les chances de grossesse.

Le raisonnement repose sur une balance bénéfice/risque alors que l'organe greffé n'est pas vital.

Il est recommandé dans ce cas que les patientes soient en bonne santé sans comorbidités, avec une réserve ovarienne satisfaisante et sans antécédents chirurgicaux majeurs.

L'antécédent de cancer est une contre-indication le plus souvent par crainte de réactivation de la pathologie par le traitement immunosuppresseur. Certaines équipes n'excluent pas les antécédents de cancer mais demandent une rémission d'au moins 5 ans. Ainsi une patiente avec un antécédent de petit cancer du col utérin traité par hystérectomie a pu bénéficier d'une greffe en Suède.

Le statut de recherche clinique justifie à ce jour que le couple soit hétérosexuel et stable.

Le double don utérin et de sperme en cas de couple homosexuel ou de conjoint stérile est théoriquement possible mais n'a pas été envisagé dans le cadre des protocoles actuels.

L'ouverture récente de la PMA aux femmes seules et aux couples de femmes homosexuelles pourrait faire évoluer ces critères dans les années à venir.

Peut-on être candidat à une greffe utérine en cas d'antécédent de reconstruction vaginale ?

Un néovagin obtenu par dilatation progressive de la cupule vaginale n'est pas une contre-indication puisqu'il n'impacte pas la réalisation technique de la greffe utérine.

L'antécédent de reconstruction vaginale chirurgicale peut être plus problématique. Les vaginoplasties simples par lambeau vulvaire ou péritonéal sont acceptées. Cependant, les colpoplasties avec lambeau digestif sont contre indiquées pour le moment. Aucune TU réussie n'a eu lieu dans cette situation. Le pelvis adhérentiel et le risque de lésion du lambeau et du néovagin expliquent la précaution de ne pas réaliser de TU dans ce contexte. Par ailleurs, cette réticence est justifiée également par la méconnaissance et l'interrogation

de l'effet des sécrétions digestives, qui se trouveront au contact du greffon, sur le risque de rejet et sur les chances d'implantation intra-utérine de la grossesse.

Peut on être candidat à une greffe utérine en cas d'aplasie rénale associée ?

L'aplasie rénale unilatérale n'est plus une contre indication à la transplantation utérine dans la majorité des études.

Qui peut être donneuse ?

Dans un parcours de transplantation utérine, le premier temps est de sélectionner les patientes éligibles à une greffe d'utérus, et une donneuse compatible (pour les donneuses vivantes) puis d'entamer le processus de procréation médicalement assisté.

La donneuse peut être soit une donneuse vivante soit une donneuse décédée. La première naissance après une greffe d'utérus a été réalisée en Suède en 2014, il s'agissait d'une donneuse vivante de 61 ans. Par la suite 27 autres naissances après donneuse vivante ont été rapportées. Des naissances ont également été rapportées à partir de 2017 grâce à une greffe d'utérus de donneuse décédée (7 à ce jour).

Actuellement les essais en cours en France s'effectuent à partir de donneuses vivantes apparentées (Hôpital Foch, Suresnes). L'essai sur donneuse décédée a été suspendu pour des raisons administratives (CHU Limoges). D'autres équipes telles que celle du CHU de Rennes sont en cours d'agrément. La première naissance issue d'une greffe de donneuse a eu lieu en France en 2021

Les donneuses vivantes doivent répondre à certains critères d'inclusion stricts. En effet, certaines situations rendent le don impossible car il y a un risque pour la donneuse ou pour la receveuse. Toutes les candidates au don n'ont pas le profil requis. Globalement ces femmes doivent être en très bon état général et ne pas présenter de comorbidités, notamment cardiovasculaires. Par ailleurs, les groupes sanguins du donneur et du receveur doivent être compatibles et un test de cross-match entre donneur et receveur doit être négatif (absence d'anticorps dirigés contre les groupes tissulaires HLA du receveur).

Il s'agit de donneuses vivantes « apparentées », c'est-à-dire qu'elles doivent présenter un lien avec celle qui recevra l'utérus. Les conditions légales du don volontaire d'organe sont stipulées dans les articles L. 1231-1 et 1231-3 du code de la santé publique issus de la loi de bioéthique n° 2011-814 du 7 juillet 2011 : Le prélèvement d'organes sur une personne vivante, qui en fait le don, ne peut être opéré que dans l'intérêt thérapeutique direct d'un receveur. Peuvent pratiquer le don : la mère de la receveuse [alinéa 1 de l'article L. 1231-1] et par dérogation, sa sœur, sa tante, sa cousine germaine, la conjointe de son père, toute personne pouvant justifier d'au moins deux ans de vie commune avec la receveuse, et

depuis 2011 : toute personne pouvant apporter la preuve d'un lien affectif étroit et stable depuis au moins deux ans avec la receveuse [alinéa 2 de l'article L. 1231-1].

La candidate au don doit être majeure (sans limite d'âge) et ne pas faire l'objet de mesure de protection légale. Le don doit être gratuit et librement consenti. Concernant la limite d'âge en cas de TU, celle-ci est discutée. Toutefois l'âge n'est pas en soi une limite sous réserve d'une évaluation utérine morphologique et vasculaire pre-opératoire satisfaisante

Les donneuses décédées sont des personnes déclarées en état de mort cérébrale. L'autorisation de la famille ou des proches est requise, comme pour tout autre don d'organe solide. L'identité de la donneuse est protégée. Généralement, les donneuses doivent ne pas être ménopausées, ne pas avoir d'antécédent d'infertilité ou d'antécédents médicaux majeurs (diabète, HTA, obésité), mais cela dépend des protocoles de recherche. Par ailleurs, elles doivent être compatibles avec la receveuse sur le groupe sanguin et le statut CMV, et doivent avoir un utérus structurellement sans anomalie (clinique et imagerie).

Il faut noter que le prélèvement utérin chez une patiente vivante est plus complexe et plus long chirurgicalement avec un risque potentiel de complications à prendre en compte dans la décision du choix de cette méthode.

Quels sont les risques liés à la greffe d'utérus pour la receveuse?

Dans la littérature il est retrouvé :

- Des risques liés à l'intervention chirurgicale : risque principalement hémorragique en per-opératoire, risque d'échec de la greffe principalement par thrombose des anastomoses (20%), risques infectieux, et risque de rejet. D'autres complications ont été décrites, telles les fistules vésico-vaginales, la désunion de la cicatrice vaginale, ou la sténose vaginale.
- Des risques liés à l'immunosuppression (en dehors et en cours de grossesse) : Ces risques sont rendus moindres par la faible durée d'exposition aux traitements immunosuppresseurs, et la possibilité à tout moment d'effectuer une transplantectomie, et donc un arrêt des traitements immunosuppresseurs, en cas d'infection sévère ou de cancer notamment. Les risques d'infections sont en partie prévenus par la réalisation de vaccinations, et d'antibioprophylaxie. Il existe également des risques d'hyperglycémie, de néphrotoxicité, de thrombopénie et de leucopénie. Il existe enfin un risque théorique de cancers induits (notamment lymphome, cancers cutanés), mais qui reste très faible du fait de la durée limitée d'exposition aux traitements.
- Des risques maternels de la grossesse en cas de TU : Sur les 34 grossesses décrites dans la littérature permettant la naissance d'enfants en bonne santé, seulement 4 se sont déroulées sans complications. Les complications incluaient des cas de

preeclampsie (n=5), HTA (n=2), placenta accreta (n=1), rupture prématurée des membranes (n=3), diabète gestationnel (n=3), cholestase (n=2), menace d'accouchement prématuré(n=2), hématome sous chorial (n=2), oligamnios (n=1) et pyelonephrite (n=1) Il est également rapporté des naissances prématurées, mais jamais de grande prématurité.

Il y a-t-il un risque pour l'enfant à naître ?

Il existe un risque de fausse couche spontanée précoce, en revanche il n'a jamais été décrit à ce jour de fausse-couche tardive ou de mort fœtale in utero, de malformations ou de complications majeures à la naissance.

Le terme moyen chez les enfants nés après TU est de 34 SA + 6 jours, dans certains cas du fait de la survenue d'une complication materno-fœtale, mais parfois également simplement par précaution, après les risques de la grande prématurité passés.

Tous les enfants sont nés avec des scores d'apgar normaux, et un poids de naissance dans la norme pour l'âge gestationnel.

Les données dont nous disposons aujourd'hui montrent que les enfants nés après TU sont pour l'instant en bonne santé sans malformation congénitale.

Quelles sont les modalités de grossesse et le délai par rapport à la TU ?

L'utérus est greffé sans les trompes de la donneuse en raison des risques de nécrose tubaire et des risques adhésiogènes de la TU compromettant les chances de grossesses spontanées et augmentant le risque de GEU. Ainsi, les grossesses ne peuvent être envisagées à ce jour qu'après la réalisation d'une FIV et le transfert d'un embryon congelé ou frais.

L'ensemble des protocoles de recherche en cours à ce jour demandent donc une congélation embryonnaire ou d'ovocytes avant la procédure de TU. Un nombre minimum est requis avant la décision de TU.

Les embryons congelés ou frais (si congélation initiale d'ovocytes) sont transférés à distance de la TU.

Il est recommandé avant d'envisager le transfert embryonnaire (TE) que le greffon ne présente pas de rejet, que le traitement immunosuppresseur soit stable et que le mycophénolate ait été arrêté au moins 8 semaines avant.

Le délai de TE après TU était initialement d'un an par précaution et après stabilité du greffon. Cependant une réduction du délai à 6 mois est pratiquée par un grand nombre d'équipes en l'absence de signes de rejet.

Quelle voie d'accouchement et quelle issue du greffon ?

Par précaution, l'accouchement naturel par voie vaginale n'est pas envisagé à l'heure actuelle. Ceci s'explique par plusieurs raisons : L'accouchement par voie vaginale pourrait être traumatique pour le greffon et la capacité de dilatation d'un col d'utérus greffé est inconnue. La pratique d'une césarienne permet de plus la programmation d'un accouchement considéré à risque. Enfin, l'explantation si elle est désirée par la patiente en l'absence d'autre projet de grossesse, pourra être réalisée dans le même temps que la césarienne.

Il peut être autorisé selon les protocoles 1 ou 2 grossesse(s) après TU. La réduction du temps d'exposition aux traitements immunosuppresseurs et par conséquent la réduction du risque de survenue d'effets secondaires explique la limitation du nombre de grossesses autorisées.

L'explantation consistant au retrait du greffon et à l'arrêt du traitement immunosuppresseur pourra être réalisée dans les suites immédiates ou différées de la césarienne.

Il y a-t-il un risque de grossesse spontanée ? Doit-on utiliser une contraception ?

Il n'y a pas de nécessité de contraception car il n'y a pas de risque de grossesse spontanée. En effet les trompes utérines ne sont pas transplantées du fait des risques de nécroses et d'adhérences qui favorisent les grossesses ectopiques, et il n'y a donc pas de possibilité de rencontre naturelle du spermatozoïde et de l'ovocyte.

En revanche on rappelle la nécessité d'utiliser le préservatif si besoin, qui seul permet de se protéger des infections sexuellement transmissibles.

Quels sont les résultats de la TU aujourd'hui?

Situation en France

En France deux études sont en cours.

- La 1^{ère} étude menée au CHU de Limoges (essai *NCT02637674*). Elle concerne la possibilité de greffe utérine chez 8 femmes en couple porteuses d'une infertilité utérine absolue (patientes ayant eu une hystérectomie pour pathologie bénigne ou hémorragie du post-partum, agénésie utérine totale ou partielle), à partir de donneuses décédées. Le projet est actuellement suspendu pour raisons administratives.
- La 2^{ème} étude est menée au CHU de Foch à Paris (essai *NCT03689842*). Il concerne uniquement des patientes porteuses d'un MRKH. Il est prévu l'inclusion de 20 femmes (10 donneuses et 10 receveuses). La première greffe utérine a été

réalisée en mars 2019 à partir d'une donneuse vivante de 57 ans. Une première grossesse a été menée jusqu'à 33 semaines d'aménorrhée avec naissance d'un enfant en bonne santé.

D'autres centres en France ont actuellement une volonté de développer l'offre de transplantation utérine. Un deuxième Centre (CHU Rennes) a obtenu en Octobre 2021 une pré-autorisation pour 16 greffes utérines (8 donneuses vivantes, et 8 donneuses décédées faisant l'objet d'un prélèvement multi-organes) (*PHRC-20-0457, 350005179*), l'agrément est en cours.

La greffe utérine dans le monde

A ce jour, 80 procédures de greffe utérine ont été réalisées, et 40 naissances d'enfants en bonne santé. Environ 80% des TU étaient menées avec des donneuses vivantes, 20% avec des donneuses décédées. Le taux de succès de la procédure chirurgicale (absence de retrait du greffon dans les 6 mois suivant la greffe) est de 78% en cas de donneuses vivantes, et 70% en cas de donneuses décédées. Environ 1 femme greffée sur 4 a eu une hystérectomie post greffe du fait de complications vasculaires ou infectieuses du greffon. Environ 1 femme greffée sur 2 a eu au moins une grossesse, et 3 femmes ont eu 2 enfants avec le même greffon.

Ces résultats sont amenés à évoluer favorablement avec l'expérience des équipes.

Références bibliographiques

L'ensemble des références
est disponibles dans le
document
« Argumentaire ».