

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

APLASIES UTERO VAGINALES Syndrome de Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser

Argumentaire

Centre de Référence des Pathologies Gynécologiques Rares

Cet argumentaire a été élaboré par le centre de référence des pathologies gynécologiques rares.
Il a servi de base à l'élaboration du PNDS « Aplasies utéro vaginales »
Le PNDS et la liste des actes et prestations associée est téléchargeable sur le site de la
Haute Autorité de Santé
www.has-sante.fr

Haute Autorité de Santé
Service communication
2 avenue du Stade de France - F 93218 Saint-Denis La Plaine CEDEX
Tél. :+33 (0)1 55 93 70 00 - Fax :+33 (0)1 55 93 74 00

Sommaire

Abréviations	5
Argumentaire	6
1 Introduction	6
1.1 Définition	6
1.2 Données épidémiologiques	6
1.3 Description. Malformations associées. Classification	6
1.3.1 Description	6
1.3.2 Malformations associées	6
1.3.3 Classification	7
1.4 Génétique	8
1.4.1 L'hypothèse d'un gène candidat :	8
1.4.2 L'apport des nouvelles technologies (22)	9
1.5 Objectifs du travail	9
1.6 Thèmes du travail	9
1.7 Questions auxquelles le travail répond	10
1.8 Professionnels concernés	10
2 Évaluation initiale	11
2.1 Objectifs principaux	11
2.2 Professionnels impliqués	11
2.3 Circonstances de découverte	11
2.3.1 En période pubertaire ou post-pubertaire	11
2.3.2 En période pré et néonatale	11
2.4 Examen clinique	12
2.5 Imagerie	12
2.5.1 Chez l'adolescente pubère et l'adulte	12
2.5.2 Chez la fille avant la puberté	16
2.6 Dosages hormonaux	17
2.7 Examen sous anesthésie générale / Cœlioscopie diagnostique	17
2.8 Recherche de malformations associées	18
2.9 Études génétiques	18
2.10 Évaluation psychologique	18
2.11 Diagnostic différentiel	19
3 Prise en charge thérapeutique	19
3.1 Organisation de la prise en charge, informations	19
3.2 Généralités	20
3.3 Technique non chirurgicale ou méthode de Frank	24
3.3.1 Méthode et résultats	24
3.3.2 Freins et facteurs de réussite	26
3.4 Techniques chirurgicales	28
3.4.1 Technique chirurgicale d'allongement de la cupule ou méthode de Vecchiotti	28
3.4.2 Création d'une cavité inter recto vésicale secondairement habillée	29
▶ Transplantation d'un conduit cylindrique préexistant	29
▶ Greffe de péritoine pelvien	30
▶ Lambeau local par les petites lèvres dédoublées	30
▶ Biomatériaux	30
3.5 Traitement en cas de cornes utérines présentes	30
3.6 Prise en charge psychologique à l'annonce diagnostique et pendant la prise en charge thérapeutique	31
3.6.1 Le traumatisme de l'annonce :	31
3.6.2 Le temps de la prise en charge	32
4 Transition et Suivi à l'âge adulte	33

5 Parentalité.....	40
5.1 Greffe d'utérus	41
5.2 GPA	55
Annexe. Tableaux	57
Méthode d'élaboration du PNDS et de la LAP.....	59
1 Rédaction du PNDS	59
2 Validation par les instances de la HAS.....	59
Liste des participants	60
Gestion des conflits d'intérêt.....	61
Références bibliographiques	62

Abréviations

En vue de faciliter la lecture du texte, les abréviations et acronymes utilisés sont explicités ci-dessous.

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 résonnance 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

Argumentaire

1 Introduction

1.1 Définition

Le syndrome de Rokitansky (ou Mayer Rokitansky Küster Hauser, ou aplasie mullérienne, ou aplasie utéro-vaginale) (MRKH) est une affection congénitale rare caractérisée par l'absence d'utérus et d'au moins les 2/3 supérieurs du vagin, un phénotype féminin et un caryotype 46,XX.

1.2 Données épidémiologiques

La prévalence de l'aplasie utéro-vaginale habituellement rapportée dans la littérature est de 1/4000 à 1/10 000. L'étude épidémiologique la plus récente indique une fréquence de 1/5 000 naissances féminines (1) Cette anomalie représente 85 % des aplasies vaginales et est la deuxième cause d'aménorrhée primaire après les dysgénésies gonadiques (2) (3).

1.3 Description. Malformations associées. Classification

1.3.1 Description

La forme typique du MRKH se caractérise anatomiquement par une aplasie vaginale, un utérus absent ou réduit à deux cornes rudimentaires pleines reliées par un repli péritonéal et amarrées à la paroi pelvienne par deux ligaments ronds normaux et deux trompes et deux ovaires normaux.

L'aplasie utérine peut être plus ou moins complète et/ou asymétrique :

- plus marquée : les cornes utérines sont absentes et il n'existe que des pavillons tubaires ;
- incomplète : les cornes utérines sont plus volumineuses et creusées d'une cavité tapissée d'un endomètre normal et fonctionnel ;
- asymétrique : dans ces formes asymétriques, les malformations urinaires sont plus fréquentes et siègent généralement du côté où l'aplasie est la plus marquée.

L'aplasie vaginale est le plus souvent complète avec une cupule de 0 à 2 cm. Plus rarement l'aplasie est incomplète, le vagin mesurant 4 à 5 cm (4).

1.3.2 Malformations associées

L'aplasie utéro vaginale peut être associée à plusieurs types de malformations ou dans de rares cas à une anomalie de l'ovaire ou de sa fonction.

La fréquence des malformations associées au syndrome MRKH est variable selon les publications. Cette variabilité est secondaire au faible nombre de cas dans les premières séries et à l'absence de recherche systématique des malformations parfois sans retentissement clinique chez les patientes atteintes d'un MRKH. Nous avons retenu les études portant sur de grandes cohortes ou s'intéressant à un domaine particulier (ORL), ainsi qu'une méta-analyse historique faisant référence (tableau 1) (4)(5)(6)(7).

Les malformations touchant **l'appareil urinaire** sont les plus fréquentes avec en moyenne 30% d'anomalies associées, s'expliquant par les liens étroits entre appareil génital et urinaire au cours de l'embryogénèse. Les anomalies siègent, quand elles existent, du côté où l'aplasie est la plus marquée. Par ordre de fréquence, on cite l'agénésie rénale unilatérale (23-30 %), puis l'ectopie rénale unilatérale (rein pelvien) (5 à 17 %). Ont également été décrits des hypoplasies rénales (4 %), des reins en fer à cheval, des duplications de la voie excrétrice, des hydronéphroses. L'association à une dysplasie rénale familiale et à un syndrome de Potter (agénésie rénale bilatérale) a également été rapportée dans un petit nombre de cas.

Le deuxième appareil le plus touché est **l'appareil musculo-squelettique** (9-40 %). L'anomalie la plus fréquente est une scoliose (20 %), parfois liées à des héli-vertèbres, ou une fusion vertébrale (surtout à l'étage cervico-thoracique C5 à T1). Plus classiquement mais plus rares, sont rapportées les anomalies de Klippel-Feil (cou court et peu mobile par fusion de vertèbres cervicales, associé à une implantation basse des cheveux), et de Sprengel (surélévation de l'omoplate). Sont également décrits des cas de sacralisation de L5, de dysraphismes (spina bifida). 47 % des anomalies squelettiques siègent au niveau des extrémités et peuvent être très variées : aplasie du rayon radial, amélie, syndactylies, polydactylie, brachymésophalangie, dysplasie atrio-digitale, duplication ou absence du pouce, hypoplasie du poignet, hypoplasie fémorale ont été rapportées sporadiquement.

Plus rarement, on peut retrouver des anomalies costales, ou une asymétrie faciale.

L'appareil auditif est touché à une fréquence très variable selon les séries (4.5 % à 25 %). Il s'agit d'une diminution de l'acuité auditive, qui peut être liée soit à des anomalies de l'oreille moyenne (ankylose stapédiale), soit à des déficits neuro-sensoriels. Des malformations du conduit auditif ou du pavillon sont parfois associées. Ces anomalies n'étant pas recherchées systématiquement, elles sont probablement sous-évaluées (25 % dans une étude de 51 MRKH (5).

L'appareil cardio-vasculaire (1 %)

Ces anomalies sont classiques mais rares et sévères, et ne sont donc pas de découverte fortuite. Elles comportent des fenêtres aorto-pulmonaires, des défauts cono-truncaux à type de sténose pulmonaire, coarctation de l'aorte, communication inter-ventriculaire, tétralogie de Fallot (6).

Hernie inguinale uni ou bilatérale (5 %)

Ce chiffre élevé de 5 % peut avoir été faussé par des erreurs diagnostiques dans les cas les plus anciens où un cas d'insensibilité complète aux androgènes ait pu être pris pour un MRKH (8).

Anomalies de la fonction ovarienne

Des anomalies gonadiques associées à un syndrome MRKH sont observées dans un petit nombre de cas alors même que le caryotype est 46 XX. Il s'agit :

- soit d'hypoplasie/aplasie ovarienne. Cette anomalie est retrouvée dans 3 à 4 % des cas par Oppelt (7)(9). Elle est responsable d'impubérisme si l'aplasie ovarienne est bilatérale (10)(11) ;
- soit d'hyperandrogénie ovarienne clinique (acné, hirsutisme) et biologique (testostérone et androstènedione augmentées). Dans trois cas rapportés récemment, l'étude du gène WNT4 a montré une mutation hétérozygote pouvant expliquer l'aplasie mullérienne et l'anomalie de la fonction ovarienne (12)(13). Plusieurs études ont montré que la mutation de ce gène n'est pas responsable du syndrome MRKH sans hyperandrogénie (13)(14)(15)(16).

1.3.3 Classification

Le syndrome MRKH peut être isolé (type I ou forme typique) ou associé (type II ou forme atypique) à une anomalie rénale et/ou squelettique et/ou auditive et/ou cardiaque, et/ou beaucoup plus rarement gonadique. La forme la plus sévère constitue le syndrome MURCS. Le terme GRES (genital, renal, ear, skeletal) est parfois retrouvé dans la littérature pour désigner un sous-groupe de MRKH comportant ces anomalies (17). Il est probable qu'il s'agisse de la même entité que le MURCS.

Cependant l'aplasie utéro-vaginale est rapportée également dans nombre d'autres syndromes polymalformatifs (dont l'association VACTERL : vertèbre, anus, cœur, trachée, œsophage, rein, membre, syndrome de Winter, de Di George, HRA, Holt Oram). Elle est alors inconstante et ne fait pas partie de la définition du syndrome. Nous n'incluons pas ces dernières formes dans la définition du syndrome de Rokitansky et elles ne font pas l'objet de ce PNDS (7)(18)(19).

1.4 Génétique

L'origine génétique du syndrome MRKH reste inexpliquée.

Sur le plan embryologique, la filière utéro-vaginale se développe très précocement au cours du premier trimestre de la grossesse, à partir des canaux para-mésonephrotiques anciennement appelés canaux de Muller, d'où sont issus les trompes, l'utérus, le col et la partie supérieure du vagin. La partie inférieure du vagin est issue du sinus uro-génital.

Le fait que la plupart des cas soit sporadique, l'absence de transmission évidente rapportée dans les cas de procréation par GPA (20), et la discordance phénotypique chez les jumelles monozygotes (21) pourrait plaider pour une étiologie non génétique, ou polygénique ou encore multifactorielle. Néanmoins, l'infertilité utérine absolue constitutive du syndrome fait obstacle à une transmission verticale (mère-enfant) et de ce fait, le rôle de la génétique dans le syndrome MRKH peut être sous estimé (22).

1.4.1 L'hypothèse d'un gène candidat :

Bien que les cas familiaux soient peu fréquents, il existe 20 % de formes particulières où les membres de la famille du cas index sont porteurs d'autres malformations, notamment d'agénésie rénale unilatérale. Dans ces familles, il est rapporté des anomalies rénales, squelettiques, cardiaques, et/ou des hypoacusies et des azoospermies (8). Ces formes familiales ont fait suspecter une origine génétique, et l'analyse des arbres généalogiques a suggéré qu'il puisse s'agir d'un mode de transmission autosomique dominant à pénétrance incomplète avec une expressivité variable (23). La possibilité d'un modèle dominant simple a été écartée par les cas rapportés de jumelles monozygotes discordantes (avec une seule jumelle atteinte) (8).

Ces observations d'atteintes malformatives intéressant des organes d'origine embryologique différente ont fait suspecter que des gènes majeurs - impliqués à différentes étapes du développement embryonnaire et au cours de la différenciation sexuelle - comme des gènes candidats potentiels. La famille des gènes HOX (gènes *HOXA7*, *HOXA9* à *HOXA13* et *HOXD9* à *HOXD13*, exprimés lors du développement des canaux de Müller), les gènes de la voie WNT (notamment les gènes *WT1* et *WNT4*), les gènes codant pour l'hormone AMH et ses récepteurs, ainsi que les gènes *PBX1*, et *PAX2* ont ainsi été retenus. La plupart de ces gènes ont été testés par différentes équipes (gènes *HOXA7* à *A13*, gène de l'*AMH*, de son récepteur *AMHRII*, gène *PBX1*, gène *WT1*, gène *PAX2*) mais, à ce jour, aucune mutation convaincante de leur séquence codante n'a pu être identifiée (24)(25)(26)(27). Parmi les gènes de la voie WNT, seul le gène *WNT4* a été clairement impliqué dans des formes atypiques de MRKH associées à une hyperandrogénie (12)(13)(16). Une étude des séquences codantes des gènes *WNT5a*, *WNT7a*, *WNT9a* a récemment mis en évidence quatre variants polymorphes mais pas de mutation causale évidente (16).

Au final, il n'a donc pas été clairement identifié à ce jour d'anomalie chromosomique ou en génétique moléculaire associées à des formes typiques de syndrome de MRKH. Le gène *WNT4* est actuellement le seul à avoir été impliqué dans plusieurs cas de MRKH mais dans des formes atypiques avec hyperandrogénie. Toutefois, ces résultats sont encore sujets à controverses car pour certains auteurs, l'hyperandrogénie peut faire partie du syndrome MRKH (13)(25)(28) alors que pour d'autres, il s'agirait plutôt d'un diagnostic différentiel (12)(14).

1.4.2 L'apport des nouvelles technologies (22)

Depuis l'avènement de l'analyse chromosomique sur puces à ADN (ACPA ou CGH-array), qui permettent une analyse large du génome à la recherche de déséquilibres en rapport notamment avec des délétions ou des duplications, plusieurs CNV (copy number variations) ont été identifiées, en particulier dans la région 17q12, qui englobe les gènes *LHX1*, et *HNF1β* (22). Des variants mononucléotidiques de *LHX1* ont été rapportés dans des cas de syndrome MRKH (19)(29), et les souris *Lim1-null* (équivalent murin du gène *LHX1*) ont une aplasie mullérienne (30). Des variants de *HNF1β* ont aussi été associés à la survenue d'anomalies rénales et utérines variables (31), mais ils ne semblent pas avoir un rôle majeur dans l'étiologie du syndrome MRKH.

Plus récemment, la possibilité de réaliser en trios des séquençages extensifs du génome (NGS ou Next-Génération Sequencing), et notamment des séquençages en exome sequencing (parties codantes du génome) ou en whole-genome sequencing (incluant le séquençage des parties non codantes du génome) offre des possibilités plus larges à condition d'obtenir un phénotype très précis des patientes et de leurs deux parents. Grâce à ces techniques, plusieurs équipes ont rapporté récemment une association robuste entre des variants du gène *GREB1L*, impliqué dans le développement du rein (32)(33) et le syndrome MRKH de type 2 associé à des anomalies rénales (22)(34).

La poursuite de la recherche d'anomalies génétiques dans le cadre du syndrome MRKH est essentielle pour avancer dans la compréhension de la pathogénie de l'aplasie utéro-vaginale et de ses éventuelles composantes génétiques. L'accès à la maternité de ces patientes progresse en effet rapidement depuis quelques années, du fait en particulier des avancées grâce à la transplantation utérine ou au développement de la GPA dans certains pays (qui reste toutefois encore interdite en France). La transmission de potentielles anomalies génétiques à leur descendance va donc être de plus en plus au centre des questionnements de ces femmes dans les prochaines années.

1.5 Objectifs du travail

L'objectif de ce protocole national de soins (PNDS) est d'explicitier pour les professionnels de santé la prise en charge optimale actuelle et le parcours de soins d'une patiente atteinte de syndrome de Rokitansky .

Ce PNDS est un outil pratique auquel le médecin traitant, en concertation avec le médecin spécialiste, peut se référer, pour la prise en charge de ce syndrome, notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin-conseil et le patient.

Le PNDS a pour but d'homogénéiser la prise en charge et le suivi de la maladie afin d'améliorer la qualité de vie des patientes et de leur entourage.

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 son patient. Ce protocole reflète cependant la structure essentielle de prise en charge d'une patiente atteinte de syndrome MRKH; il sera mis à jour en fonction de la validation de données nouvelles.

1.6 Thèmes du travail

Le thème de ce PNDS a été choisi par le Centre de référence des pathologies gynécologiques rares dont le syndrome MRKH fait partie.

1.7 Questions auxquelles le travail répond

- Quelle est la stratégie diagnostique du syndrome MRKH?
- Hiérarchie des examens (cliniques, biologiques, d'imagerie) ?
- Indications de la coelioscopie ?
- Bilan diagnostique à effectuer pour la recherche de malformations associées (urinaire, squelettique, ORL, cardiaque, ovarienne) ?
- Informations à donner à la patiente et à son entourage lors de diagnostic ?
- Étude génétique : orientations, indications ?
- Prise en charge non chirurgicale ou chirurgicale : opportunité, âge, choix de la méthode ?
- Facteurs prédictifs de la réponse aux méthodes non chirurgicales ?
- Complications des méthodes non chirurgicales ?
- Complications de la chirurgie (vaginoplastie) ?
- Prise en charge non chirurgicale gynécologique, psychologique et sexologique ?
- Le suivi à long terme : gynécologique, psychologique et sexologique ?
- Informations sur les dispositions légales pour encadrer un projet parental.

Les avancées majeures depuis la première publication de ce PNDS en 2012, et que nous développerons de manière plus poussée sont :

- Le changement de paradigme de la prise en charge de l'aplasie vaginale : la chirurgie de réparation vaginale réalisée dès le diagnostic est progressivement remplacée par une prise en charge multidisciplinaire, plus centrée sur la patiente, impliquant une éducation thérapeutique avec des techniques non chirurgicales d'allongement de la cavité vaginale dans une démarche holistique.
- l'apparition d'une génération de patientes connectées expertes en communication par le biais de réseaux sociaux, de partage d'expérience avec les pairs, ayant accès à une diffusion massive de l'information avant même de consulter en milieu spécialisé.
- le développement d'une transition vers un suivi gynécologique adulte, qui reste encore trop peu structuré.
- le développement de la greffe d'utérus.

Questions non abordées ou non développées :

- La prise en charge thérapeutique des malformations associées car elle est faite par des professionnels de santé spécialisés (néphrologues, orthopédistes, ORL, cardiologues)
- Enfin, nous n'avons pas fait de revue extensive de la littérature concernant les multiples techniques chirurgicales de vaginoplastie, dont les seuls progrès sont l'avènement de la coelioscopie et de la chirurgie robotique, et l'utilisation de biomatériaux issus d'ingénierie tissulaire.

Populations étudiées :

Population féminine de tous âges porteuse d'une aplasie utéro-vaginale (et leur famille).

1.8 Professionnels concernés

- Médecin généraliste, gynécologue-obstétricien, gynécologue médical, sage-femme, pédiatre, radiologue, endocrinologue, chirurgien pédiatre, chirurgien généraliste, généticien ;
- Néphrologue, orthopédiste, cardiologue ;
- Psychologue, psychiatre ;
- Infirmier(ère), kinésithérapeute ;
- Sexologue ;
- Tous les autres professionnels de santé impliqués dans la prise en charge du syndrome de Rokitansky

2 Évaluation initiale

2.1 Objectifs principaux

- Établir 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 nécessaire afin que la patiente puisse participer 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 ;

2.2 Professionnels impliqués

Le diagnostic est évoqué cliniquement par le médecin traitant, le pédiatre ou le gynécologue. Le radiologue est souvent celui qui confirme l'anomalie anatomique.

En milieu adulte, ce sont essentiellement les gynécologues qui assurent l'information et la prise en charge. En milieu pédiatrique, les professionnels sont souvent des endocrino-pédiatres, des gynéco-pédiatres et/ou des chirurgiens pédiatres.

Psychologues et/ou psychiatres sont associés à la prise en charge.

D'autres professionnels de santé comme les sages-femmes, les infirmières spécialisées ou les kinésithérapeutes spécialistes de la rééducation périnéale peuvent également être impliqués, de même que les sexologues.

Selon les malformations associées néphrologue, urologue, orthopédiste, cardiologue, ORL, généticien sont impliqués.

2.3 Circonstances de découverte

2.3.1 En période pubertaire ou post-pubertaire

Le mode de présentation le plus fréquent (85 % des cas) est celui d'une aménorrhée primaire chez une jeune fille au développement pubertaire par ailleurs normal. L'âge moyen du diagnostic se situe entre 16 et 18 ans (35), souvent plus de 3 ans après le développement mammaire. L'interrogatoire permet de noter qu'il n'y a pas de leucorrhées physiologiques. Typiquement cette aménorrhée est indolore mais elle peut s'associer à des douleurs abdominales cycliques dans 3 à 30 % des cas selon les séries (36)(37), lorsque les cornes contiennent un endomètre fonctionnel (molimen cataménial). Plus rarement, ce symptôme a été négligé par la patiente qui consulte alors tardivement pour une dyspareunie ou apareunie (10 % des cas). Une découverte encore plus tardive lors d'un bilan de stérilité est possible lorsqu'une cupule vaginale préexistante et de bonne taille s'est progressivement allongée au cours de la répétition des rapports qui sont peu à peu devenus indolores.

2.3.2 En période pré et néonatale

La découverte d'une aplasie utéro-vaginale est exceptionnelle au cours de la période fœtale, mais il existe quelques cas de découverte « fortuite » à l'occasion du bilan d'une malformation associée en particulier dans le cas d'une anomalie rénale. Il peut s'agir d'une aplasie rénale ou d'un rein

multikystique. Dans ce cadre, le diagnostic peut alors être fait lors de l'échographie obstétricale (2D ou 3D) qui montre l'absence de structure utérine (38)(39).

En période prépubertaire, trois cas de figure peuvent se présenter :

- en cas de malformation sévère ou de syndrome polymalformatif (anomalies rénale, squelettique ou cardiopathie...), la recherche systématique d'anomalies associées peut conduire au diagnostic d'aplasie utéro-vaginale.
- Exceptionnellement, lors d'un examen systématique d'un enfant ou d'un nouveau-né, un pédiatre sensibilisé à l'examen gynécologique peut découvrir l'anomalie au niveau de l'orifice vaginal. Ceci est d'autant plus vrai en cas de hernie inguinale chez la fille, où l'examen de la vulve est recommandé.
- devant la généralisation et l'accessibilité de l'échographie abdomino-pelvienne pour diverses raisons (douleurs abdominales, infections urinaires...) il peut être découvert fortuitement une absence d'utérus sur un examen réalisé pour une autre raison.

2.4 Examen clinique

- L'interrogatoire recherche des antécédents familiaux ou personnels de malformations notamment rénales et squelettiques (9).
- Chez le nouveau-né ou la petite fille, l'examen externe de la vulve peut paraître normal s'il existe une collerette hyménéale. Seul le cathétérisme à l'aide d'une petite sonde souple permet de mettre en évidence une cupule vaginale borgne.
- Chez l'adolescente, L'évaluation du stade pubertaire montre que le développement est normal pour l'âge.
- L'examen de la vulve qui est fait avec l'accord de la patiente confirme l'aspect normal des organes génitaux externes et l'existence d'une simple cupule vaginale dont la profondeur et la dépressibilité peuvent être variables (de quasi nulle à quelques centimètres). Dans une série de 200 patientes, Creatsas *et al* rapportent l'existence d'une cupule vaginale de 3 à 20 mm chez 78.5 % des patientes. Une cupule de plus de 2 cm était mise en évidence chez les autres patientes probablement secondairement à l'existence de rapports sexuels (4). Parfois il existe une aplasie vaginale complète sans aucune profondeur de la cupule. L'urètre peut être plus postérieur que la normale, en particulier en cas d'absence de cupule vaginale, d'aspect rond et un peu béant (19 % des cas selon la série de Khen-Dunlop *et al*) (36). Le toucher rectal, rarement pratiqué, montre l'absence de structure utérine médiane.
- L'examen clinique peut mettre en évidence une anomalie squelettique, une hernie inguinale, une éventuelle hypoacousie, une asymétrie faciale, des anomalies des extrémités (7).
- Il n'y a aucune indication à un examen clinique sous anesthésie générale.

2.5 Imagerie

2.5.1 Chez l'adolescente pubère et l'adulte

L'imagerie est un temps important de la prise en charge. Elle permet d'éliminer les diagnostics différentiels, souvent d'affirmer le diagnostic et de faire un bilan complet des données morphologiques de ce syndrome utiles pour la suite de la prise en charge.

Même si le diagnostic de MRKH devrait être envisagé dès l'anamnèse et l'examen clinique par le médecin traitant, le pédiatre ou le gynécologue, le radiologue est souvent le premier médecin qui va constater et évoquer une anomalie utéro vaginale. Il s'agit d'un moment sensible où les mots prononcés et la manière de les dire ont une résonance affective et un retentissement psychologique important. La concertation entre le clinicien et le radiologue est donc particulièrement importante.

Echographie pelvienne

L'échographie est l'examen de première intention permettant d'affirmer ou de suggérer le diagnostic.

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, alors que les ovaires sont de taille et d'échostructure normales généralement plurifolliculaires.

En fin d'examen, l'exploration des creux inguinaux peut rechercher une hernie et de son contenu.

La voie endovaginale souvent irréalisable n'apporte pas de renseignements supplémentaires et n'est pas appropriée (40). Les voies transpérinéale (41) et surtout transrectale (42) sont souvent mal tolérées, et devenues inutiles avec l'avènement de l'IRM. L'échographie 3D est généralement utile dans l'exploration et la compréhension d'une malformation mullérienne donnée grâce à la reconstruction 3D. Mais l'absence de structures à modéliser rend cette technique sans intérêt dans le syndrome MRKH, ce d'autant qu'elle utilise préférentiellement la voie endovaginale.

L'échographie ne permet cependant pas toujours de conclure et offre une étude souvent incomplète (43). En effet, la détection des cornes rudimentaires ou d'ovaires en position ectopique est souvent limitée (44). La présence d'une lame vestigiale utérovaginale peut être à tort interprétée comme un vagin et une fusion sur la ligne médiane des structures utérines rudimentaires comme un utérus prépubère (fausse image d'utérus infantile) (45).

L'échographie pelvienne est à compléter par une échographie rénale à la recherche d'une anomalie rénale associée.

IRM pelvienne

L'IRM est la technique de choix (non irradiante) essentielle et très performante pour le diagnostic (Se et Sp =100 % (46)). Elle complète l'échographie avec une étude objective et une évaluation anatomique précise de ce syndrome utile lors d'une éventuelle prise en charge chirurgicale.

Le développement de la classification de l'ESHRE/ESGE permet aujourd'hui de décrire très précisément (47) et de façon reproductible (48) l'anatomie utéro-cervico-vaginale en IRM. La classification de l'ESHRE/ESGE attribue un chiffre de 0 (normal) à 5 (absent) pour l'utérus (U), et de 0 (normal) à 4 (absent) pour le col (C), et le vagin (V). L'aplasie utéro-vaginale du syndrome MRKH est classée U5C4V4, U5a en cas de présence d'une ou deux cornes fonctionnelles ou non, et U5b lorsque l'aplasie utérine est complète. (Les autres chiffres correspondent à d'autres atypies anatomiques de la filière utéro-vaginale comme les dysmorphies, duplications et cloisons utéro-vaginales).

L'IRM doit pouvoir être relue par un radiologue spécialisé en imagerie pelvienne (49).

➤ **Protocole**

- Absence de contre-indication : pace maker, matériel ou corps étranger ferromagnétique, prémédication si claustrophobie
- Vessie en semi réplétion
- Séquences : 4 séquences, champ de vue des crêtes iliaques au périnée :
 - séquences pondérées T2 en écho de spin, épaisseur de coupes de 5 mm dans les plans sagittal, coronal et axial,
 - séquences pondérées T1 en écho de spin sans et avec saturation de la graisse, épaisseur de coupe de 5 mm dans le plan axial,
 - séquence fortement pondérée T2 de type uro IRM en écho de spin rapide épaisseur de coupe importante de 3 à 8 cm dans le plan coronal sur l'abdomen et le pelvis,
 - séquences pondérées T1 après injection intra veineuse de chélates de Gadolinium. Celles-ci peuvent être discutées en fonction du contexte et des séquences morphologiques car elles améliorent la détection des cornes rudimentaires, du tissu fibreux de la lame vestigiale (fibrous band, description radiologique) utérovaginale et l'analyse d'une éventuelle pathologie ovarienne associée (50).

➤ **Description**

Cornes rudimentaires/ébauches utérines/rémanents mullériens

L'utérus est absent mais il est fréquemment visualisé en coélioscopie des cornes rudimentaires (87 % des cas) qui apparaissent comme des formations tissulaires généralement bilatérales (77 %) mais possiblement absentes (51).

En IRM, elles sont horizontalisées de forme ovalaire classiquement décrite en épis de blé, de signal intermédiaire ou en hyposignal T2 et en isosignal T1. Leur localisation est latéro et rétro vésicale (52), en avant de la fossette ovarienne. Amarrées à la paroi pelvienne par deux ligaments ronds normaux elles sont parfois en position très antérieure en arrière du canal inguinal. De taille souvent symétrique et généralement supracentimétrique les cornes utérines peuvent ne pas être repérées en IRM si elles sont de petite taille (46). Une récente étude a retrouvé des images évoquant la présence de résidus Mullérien chez 95% de 201 patientes explorées (50).

L'IRM 1T détecte moins bien les cornes utérines que la coélioscopie (Se=82 % et Sp=91 %) (46). Leur taille dépend principalement de la présence ou de l'absence d'une cavité compte tenu de la possibilité d'une hématométrie.

La présence d'une cavité en coélioscopie n'est qu'indirectement suggérée et basée sur la taille de la corne alors que l'endomètre présent dans environ 25 % des cas, est facilement visualisé sur les coupes pondérées T2 apparaissant comme un hypersignal entouré d'une zone jonctionnelle en hyposignal T2 (signe de la cible) (46)(53).

L'IRM est donc moins performante que la coélioscopie pour la détection des cornes utérines rudimentaires lorsqu'elles ne contiennent pas d'endomètre fonctionnel mais plus performante pour la mise en évidence d'une cavité au sein d'une corne utérine, ce qui est une information importante pour la prise en charge chirurgicale.

À la puberté, la présence d'endomètre peut être responsable d'une hématométrie, d'un hématosalpinx voire d'une endométriose. Ces anomalies sont alors bien visualisées en hypersignal sur les séquences T1 sans et avec saturation de la graisse.

Des fibromes peuvent se former sur les cornes utérines même rudimentaires et non porteuses d'endomètre. Ils peuvent alors être symptomatiques en fonction de leur taille et de leur caractère pédiculé.

Les cornes sont reliées par un repli péritonéal (78 %) voire par un tissu fibro-musculaire (28 %) (54). Cette partie médiane plus épaisse correspond pour certains à une ébauche de col (55). Elle apparaît en hyposignal T2 et avec un rehaussement progressif sur les séquences dynamiques injectées en rapport avec sa nature fibreuse.

Vagin/agénésie vaginale

Le vagin normal est bien apprécié sur les coupes T2 essentiellement axiales et sagittales, apparaissant comme une structure en hyposignal ou de signal intermédiaire T2 entre le canal anal en arrière et l'urètre ou le col vésical en avant. Le signal hypointense de la musculature contraste avec l'hypersignal de la muqueuse et le mucus de la lumière vaginale (46).

En cas d'aplasie vaginale complète le plan sagittal permet de visualiser au niveau du périnée une cupule vaginale en forme d'accent circonflexe entre l'urètre et le centre tendineux du périnée. Dans le plan axial cette cupule peut garder la morphologie habituelle en H ou avoir une morphologie plus variable.

Plus rarement lorsque l'aplasie est incomplète, le vagin peut être visualisé sur quelques centimètres. Lorsque l'opacification vaginale est réalisable il existe de bonne corrélation entre les mesures en imagerie et les données cliniques de la cavité vaginale (40).

Au dessus de la cupule ou du vagin incomplet, il est retrouvé soit uniquement des plexus veineux s'interposant entre la vessie et le rectum soit parfois en position médiane une lame fibreuse correspondant à la partie inférieure de la lame vestigiale utérovaginale (53).

Ovaires

Les ovaires sont généralement de taille et de morphologie normale, plurifolliculaires facilement identifiées sur les séquences T2. Le décompte des follicules permet d'apprécier la réserve ovarienne.

Leur situation est généralement pelvienne à proximité de la fossette ovarienne, en arrière des cornes rudimentaires, mais parfois en position très antérieure. Il peut alors s'y associer un hiatus en regard de l'orifice profond du canal inguinal mais classiquement sans extériorisation extra abdominale des ovaires (51).

S' ils ne sont pas visualisés, des coupes axiales et coronales abdominales pondérées T2 doivent être réalisées à la recherche d'ovaires ectopiques avant de suggérer une hypo (7) ou aplasie (51) (41) qui sont des situations exceptionnelles.

En effet ils sont ectopiques extra pelviens (environ 16 % des cas) soit dans la fosse iliaque soit dans l'abdomen. Il faut plus particulièrement les rechercher en regard du trajet des muscles psoas (46). La présence d'un seul rein en position pelvien (rein pelvien unique) semble associée à la présence d'ovaires en position ectopique (51).

Système urinaire

Les reins et le système urinaire sont étudiés sur la séquence type uro IRM, soit s'ils n'ont pas été explorés à l'échographie, soit parce qu'il a été détecté une anomalie à l'échographie. L'IRM permet alors de visualiser les uretères et de préciser la nature de l'anomalie. De plus le repérage du trajet des uretères est toujours utile pour le chirurgien en cas de prise en charge chirurgicale.

Diagnostic différentiel

Le principal diagnostic différentiel est le syndrome d'insensibilité complète aux androgènes avec la présence de gonades, généralement de localisation très antérieure voire avec hernie inguinale.

Les gonades, sans follicules individualisables, apparaissent le plus souvent de petite taille, de signal intermédiaire T2 avec un fin liseré périphérique de bas signal (à la différence d'un ganglion) et en iso ou hypersignal T1 (53).

Leur position est variable, généralement pelvienne mais possiblement abdominale ou inguinale. Il s'y associe une agénésie utérine mais sans cornes rudimentaires, et le vagin est le plus souvent court (mais généralement plus long que dans le syndrome MRKH).

Comparaison de la valeur diagnostique IRM/cœlioscopie

L'IRM est moins invasive, moins couteuse et d'analyse plus exhaustive pour certaines données que la cœlioscopie car elle apporte en plus l'analyse des structures sous péritonéales (agénésie vaginale), du caractère cavitaire des cornes rudimentaires et l'exploration morphologique du système urinaire.

Dans le syndrome MRKH, dans une série de 56 patientes, la concordance IRM/Coelioscopie est de 81,4 % pour l'existence de cornes rudimentaires, mais de 100 % pour le caractère cavitaire de ces cornes (46).

	IRM	Cœlioscopie	Concordance
Cornes rudimentaires visualisées	57 cornes chez 33/41 patientes	70 cornes chez 41/41 patientes	81,4 %
Caractère cavitaire des cornes rudimentaires	9/41 patientes	9/41 patientes mais après résection	100 %
Ovaires : concordance morphologie et topographie	38/41 patientes	41/41 patientes (gold standard)	93 %
Vagin	Absent 38/56 patientes Tiers inférieur 15/56 patientes Deux tiers inférieurs 2/56 patientes Hypoplasie 1/56 patientes	Non explorable	Non attribuable

Dans l'étude princeps de Fedele *et al* (52), la concordance IRM/coélio-scopie est de 100 % chez 6 patientes pour l'absence d'utérus (2/6 patientes), la présence de cornes rudimentaires (4/6 patientes) et la morphologie et localisation des ovaires (2/6 patientes : ovaires normaux et extra-pelviens, 2/6 patientes ovaires normaux et pelviens, 2/6 patientes ovaires pelviens mais avec soit un cystadénome séreux soit un kyste fonctionnel hémorragique).

Dans une étude rétrospective portant sur 138 femmes MRKH, le coefficient Kappa de performance diagnostique de l'IRM comparée à la coélio-scopie a été calculé à 0,93, ce qui signifie qu'elles sont comparables (56).

Pour conclure, une imagerie bien conduite, avec une échographie diagnostique, et une IRM faite ou relue par un radiologue expérimenté permet une bonne corrélation radio-anatomique.

L'IRM a un rôle diagnostique essentiel et préthérapeutique éventuel et remplace aujourd'hui la coélio-scopie diagnostique plus invasive (46)(52)(57)(58). C'est l'examen d'imagerie de choix pour confirmer une aplasie utéro-vaginale en particulier chez l'adolescente (49).

2.5.2 Chez la fille avant la puberté

La suspicion d'aplasie vaginale ou utéro-vaginale chez la fillette avant la puberté est le plus souvent fortuite—lorsqu'un examen clinique ou d'imagerie n'a pas montré les structures normales (orifice vaginal à l'examen clinique, utérus en échographie).

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.

Les conséquences d'une erreur diagnostique ou d'une annonce mal conduite peuvent être désastreuses tant sur le plan physique que sur le plan psychologique, alors que les implications fonctionnelles pour la patiente ne sont pas immédiates (possibilité de rapports sexuels, de grossesses). C'est pourquoi chaque prescription d'examen doit être pesée en fonction du bénéfice attendu.

Il importe de connaître les caractéristiques des organes génitaux internes, et en particulier **leur évolution tout au long de l'âge pédiatrique** (39)(59)(60)(61)(62)(63) :

- l'utérus est stimulé pendant la période anté- et post-natale précoce par les hormones maternelles et placentaires ; à la naissance, il mesure plus de 3,5 cm de grand axe sur 1 cm d'épaisseur, avec une ligne endométriale visible ; dans les années suivantes, il est plus petit (<3,5 cm et <1 cm), tubulaire avec un rapport corps / col < 1, et l'endomètre n'est plus visible ; à la puberté sa croissance est importante (>6 cm chez la fille pubère, avec un rapport corps / col >1 et un endomètre bien visible) ;
- le vagin peut être visualisé sous forme d'une double ligne échogène faisant suite au col (ligne de vacuité très fine) ;
- les ovaires ont une position parfois antérieure (en avant des vaisseaux iliaques) ; ils sont stimulés en période anténatale (à partir de 28 SA) et en période post-natale, pouvant contenir des follicules de taille variable ; par la suite ils seront de petite taille (1,5 à 2,5 ml) pouvant contenir des follicules <0,5 cm jusqu'à la période pubertaire où ils pourront atteindre une grande taille (> 6 cm²) et contenir de nombreux follicules (10 à 12 < 1cm).

L'échographie est l'examen de première intention, car facilement réalisable, non irradiant, et bien toléré dans la plupart des cas ; comme chez l'adulte, c'est la voie abdominale qui est préférée, les voies périnéale et endorectale étant mal tolérées et apportant peu d'avantage à cette période ; la voie endovaginale n'est pas envisageable.

L'utérus est visualisé dans 95 à 100 % des cas chez les fillettes sans anomalies génitales, et ce dès le troisième trimestre de la grossesse. Par contre il n'existe pas de publication permettant de faire la corrélation entre l'absence d'utérus à l'échographie et le diagnostic final d'aplasie utéro-vaginale. Le risque de diagnostic par excès d'un utérus absent ou hypoplasique est réel et

décrit (64), de même que celui de prendre pour un utérus la lame vestigiale inter-vésicorectale (45). Un diagnostic d'utérus hypoplasique ou absent doit donc toujours être pondéré et confirmé lorsque la puberté sera apparue. En première intention l'échographie reste alors un examen plus facile d'accès que l'IRM qui sera réalisée secondairement.

L'échographie a peu d'utilité reconnue pour le diagnostic d'aplasie vaginale, par contre elle est un bon examen pour le diagnostic différentiel avec une aplasie vaginale partielle, car elle permet de repérer facilement une cavité en rétention (hydrocolpos ou hématocolpos).

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.

L'IRM pelvienne est indiquée au cas par cas pour confirmer le diagnostic ; la question à se poser est celle de la date à laquelle il faut réaliser cet examen afin d'en tirer des informations utiles pour la patiente.

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.

Les anomalies utéro vaginales sont bien reconnues en IRM quand elles concernent des cavités en rétention, ou la présence des structures médianes chez la femme pubère. Par contre les cas d'aplasie ou d'hypoplasie utérine et d'aplasie vaginale en période prépubertaire sont rarement rapportés et sont donc peu fiables à cet âge.

Au total l'imagerie chez l'enfant prépubère est dominée par l'échographie, et en l'absence d'indication thérapeutique avant la puberté doit respecter des indications bien posées afin d'éviter les erreurs dans un sens comme dans l'autre. L'IRM ayant une fiabilité limitée à cet âge, elle n'est pas indiquée pour faire le diagnostic d'aplasie utéro-vaginale avant la puberté.

2.6 Dosages hormonaux

Les dosages de FSH, LH, Estradiol, des androgènes (delta 4 androstènedione et testostérone) , et de la 17-OHP, permettent de confirmer le fonctionnement normal des ovaires pour l'âge et le développement pubertaire.

Une FSH élevée permet de mettre en évidence les rares cas d'insuffisance ovarienne associée au syndrome MRKH, ou de faire le diagnostic différentiel avec une dysgénésie gonadique.

Enfin, le dosage de testostérone permet d'éliminer une insensibilité complète aux androgènes.

Dans les rares cas rapportés de syndrome MRKH associé à une mutation Wnt4, le taux des androgènes est modérément augmenté et en aucun cas équivalent à ceux rapportés dans les syndromes d'insensibilité aux androgènes (12)(37).

Le dosage de l'hormone antimüllérienne est inutile au diagnostic car les taux de l'AMH se situent dans des valeurs normales pour l'âge et le stade pubertaire (24).

2.7 Examen sous anesthésie générale / Cœlioscopie diagnostique

En dehors des cas où une anesthésie générale est pratiquée pour l'exploration ou le traitement d'une anomalie de l'appareil urinaire ou pour une cure de hernie inguinale, il n'y a pas d'indication à faire une exploration de la cavité vaginale sous anesthésie .

La cœlioscopie n'a pas de place dans le diagnostic comme rapporté par l'*American College of Obstetricians and Gynecologists*. Elle est avantageusement remplacée par l'IRM (65).

Chez l'enfant prépubère les performances de l'imagerie rendent inutiles la cœlioscopie d'autant plus qu'à cet âge on se heurte à la difficulté d'interprétation des structures petites, non stimulées, surtout s'il existe une lame vestigiale bien développée entre les deux cornes utérines ; des

diagnostics erronés d'aplasie ou d'hypoplasie utérine en coelioscopie ou laparotomie sont rapportés chez l'enfant et l'adolescente (64).

2.8 Recherche de malformations associées

À l'exception de la recherche d'une anomalie de l'appareil urinaire, les autres malformations ne sont pas toujours recherchées systématiquement dans les séries de patientes MRKH. La recherche des anomalies associées était initialement basée sur l'examen clinique. Aujourd'hui, pour avancer dans les explorations génétiques, un phénotypage complet apporte des éléments importants pour la compréhension du syndrome.

La fréquence des anomalies urinaires étant élevée, leur recherche doit être systématique. Une échographie abdomino-pelvienne éventuellement réalisée lors du bilan échographique initial peut mettre en évidence les anomalies les plus fréquentes : l'agénésie rénale unilatérale et ectopie rénale unilatérale (22)(58).

Des radiographies du squelette peuvent mettre en évidence des anomalies osseuses. La majorité des anomalies touchent le rachis (scoliose, anomalies de vertèbres, fusion des vertèbres cervicales). Elles peuvent être asymptomatiques et mises en évidence par une radiographie du squelette vertébrale.

Des anomalies auditives et de surdité devraient être évaluées par un audiogramme et une consultation ORL, car elles sont souvent sous-évaluées (5).

Les malformations cardiaques associées au syndrome MRKH sont rares ($\leq 1\%$) et le plus souvent de révélation clinique. L'échographie cardiaque est l'examen de référence en cas d'anomalie de l'auscultation.

2.9 Études génétiques

Le caryotype sanguin est normal : 46 XX sans anomalies visibles. Il permet d'éliminer les diagnostics différentiels au syndrome MRKH en particulier avant la puberté où le bilan hormonal n'est pas contributif pour le diagnostic différentiel avec un syndrome d'insensibilité aux androgènes.

Plusieurs gènes impliqués dans le développement embryonnaire et dans la différenciation sexuelle ont été étudiés. Cependant à l'exception du gène WNT4, aucune mutation de ces gènes n'a clairement été mise en évidence dans le syndrome MRKH. La région 17q11 semble une région d'intérêt à la lumière des techniques récentes de séquençage (22).

Les recherches génétiques se font dans le cadre de protocoles de recherches ciblés grâce au séquençage total de l'exome (Whole genome sequencing). Dans ce cadre, il est indispensable de disposer de l'ADN de la jeune fille et de ses parents et/ou frères et sœurs ou apparentés en présence de signes cliniques particuliers. Il est essentiel de centraliser les cohortes au sein des centres experts afin qu'elles soient en nombre suffisant. Cela permettra d'identifier les profils phénotypiques familiaux qui nous mettront sur la voie du mécanisme moléculaire de ce syndrome particulièrement complexe. Ces recherches sont à l'heure actuelle dépendantes de financements en dehors du soin.

2.10 Évaluation psychologique

Les répercussions psychologiques sont extrêmement variables selon les femmes mais il faut noter le moment critique de l'annonce diagnostique (66).

Lors de l'annonce, les patientes peuvent en effet faire l'expérience de distorsions de leur image du corps, associées à une atteinte de l'estime de soi et à des interrogations inquiètes voire angoissées sur leur « devenir femme ».

Ainsi des inquiétudes spécifiques concernant l'activité sexuelle et l'aspect de leur anatomie intime sont présentes à des degrés divers chez les adolescentes et les femmes lorsque le diagnostic est posé.

D'après la littérature environ un tiers des patientes développe un syndrome dépressif modéré à sévère à l'issue de l'annonce de la malformation (67).

L'apparition d'un syndrome dépressif réactionnel peut également être relevée à l'issue de la prise en charge chirurgicale, si elle est réalisée. Un travail à visée psychothérapeutique au cours de la prise en charge médicale est indiqué.

2.11 Diagnostic différentiel

Le syndrome MRKH est la deuxième cause d'aménorrhée primaire.

La cause la plus fréquente est constituée par les dysgénésies gonadiques (40%) : syndrome de Turner (45XO), ou dysgénésie gonadique pure à caryotype 46 XX ou 46 XY. Elles se présentent souvent avec un impubérisme à la différence du MRKH.

Le principal diagnostic différentiel est l'insensibilité complète aux androgènes plus rare (1/60 000), liée à une mutation du gène du récepteur aux androgènes, localisé sur le chromosome X.

Le phénotype est féminin. Le caryotype est 46,XY et les gonades sont testiculaires. Il n'y a pas d'utérus et le vagin est court ou normal.

La puberté débute à l'âge habituel, avec un développement phénotypique féminin (seins, vulve), mais avec une pilosité axillaire et pubienne quasiment absente.

Le taux de testostérone est élevé (celui attendu chez un sujet masculin).

À l'adolescence l'aménorrhée primaire amène à consulter, mais le diagnostic est de plus en plus souvent porté dans l'enfance (en raison d'une hernie gonadique bilatérale) voire en période prénatale, d'autant qu'il y a des antécédents familiaux (transmission génétique liée à l'X).

D'autres anomalies anatomiques peuvent être responsables d'une aménorrhée primaire avec développement normal des caractères sexuels secondaires :

- Une imperforation hyménéale ou une cloison vaginale transverse seront rapidement écartés par l'examen clinique.
- Une aplasie vaginale partielle à utérus fonctionnel révélée par des douleurs pelviennes cycliques peut être isolée ou s'intégrer dans différents syndromes comme le syndrome de McKusick-Kaufman ou le syndrome de Fraser.

L'examen clinique, l'échographie, le caryotype et les dosages hormonaux pratiqués lors du bilan initial permettent de différencier ces différentes pathologies (3)(9)(22)(23)(37)(65).

3 Prise en charge thérapeutique

3.1 Organisation de la prise en charge, informations

Le diagnostic est fait au cours de plusieurs consultations avec différents intervenants (médecin généraliste, radiologue, pédiatre) souvent non spécialistes de ce syndrome.

Le diagnostic est d'abord évoqué puis confirmé parfois après des hésitations voire des contradictions.

Cette période peut alors être vécue par l'adolescente et ses parents avec un sentiment de grande solitude aggravant le désarroi lié à l'annonce de ce diagnostic venant bouleverser les grands repères de la vie de femme.

Il est important que la jeune fille et ses parents soient rapidement orientés vers un centre de référence en matière de malformation gynécologique de manière à ce que la prise en charge soit réalisée par une équipe pluridisciplinaire qui pourra engager les investigations, le traitement et le soutien psychologique.

Il importe alors de compléter l'information sur l'anomalie génitale, de compléter si besoin le bilan diagnostique, informer sur le dépistage d'éventuelles malformations associées.

Souvent et rapidement sont exprimées des inquiétudes par rapport à la vie sexuelle. Si ces préoccupations sont exprimées par la jeune fille les modalités de prise en charge peuvent alors être proposées ; elles concernent essentiellement les possibilités d'allongement du vagin, par méthode non chirurgicale, ou parfois chirurgicale.

La stérilité et les possibilités de réalisation du projet familial sont abordées au moment que le médecin sent le plus opportun.

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.

Avant tout début de traitement, il faut s'assurer que la jeune fille et ses parents ont reçu une information complète concernant sa pathologie, à savoir :

- qu'elle a une anomalie vaginale mais une vulve et un clitoris normaux permettant l'accès à l'orgasme même sans chirurgie ;
- qu'elle a des ovaires normaux et fonctionnels ;
- qu'elle a une anomalie utérine excluant (sauf cas très exceptionnel des aplasies vaginales à utérus normal) la possibilité d'une grossesse.

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 employées ;
- qu'elle est consciente de la nécessité fréquente de maintien de la perméabilité du néovagin par des dilatations itératives et prolongées voire le port d'un mandrin pendant plusieurs mois après certaines chirurgies. Il est indispensable avant tout traitement de s'assurer de l'adhésion de la patiente à une prise en charge éventuellement prolongée ;
- qu'elle est invitée à s'engager dans un travail psychothérapeutique si elle en exprime le désir de même pour ses parents
- qu'elle a connaissance des associations de patientes. Celles-ci permettent aux patientes de partager leurs expériences et fournissent un appui irremplaçable à elles comme à leurs parents tout au long du traitement. Elles contribuent aussi à une meilleure prise en charge globale de la maladie en favorisant la coopération entre les patientes et les soignants ;
- qu'elle a connaissance des recherches cliniques en cours et des possibilités de participation.
- Selon l'âge et la demande de la patiente, ses parents seront diversement associés à tout ce cheminement de la prise en charge.

3.2 Généralités

La prise en charge de l'aplasie vaginale a pour but de créer une cavité vaginale permettant des rapports sexuels avec pénétration vaginale. Il est communément admis que pour des rapports sexuels indolores et satisfaisants pour les deux partenaires, la cavité doit mesurer 8 cm et admettre deux doigts facilement.

Cette prise en charge n'est pas obligatoire, une sexualité sans pénétration vaginale étant tout à fait possible du fait de la normalité du clitoris et de la sensibilité clitorido-vulvaire. Il n'est d'ailleurs pas exceptionnel que les jeunes filles aient déjà expérimenté cette sexualité sans pénétration vaginale

avant la prise en charge de l'aplasie vaginale, voire avant que le diagnostic du syndrome MRKH (jusqu'à 40% dans une série anglaise, incluant 25% ayant tenté une pénétration vaginale, (68)).

Il existe de multiples techniques chirurgicales et des techniques non chirurgicales de création d'un néovagin. Historiquement, le choix de la technique chirurgicale se faisait essentiellement en fonction de l'expérience du chirurgien, et donc de la région géographique de la prise en charge (69). De ce fait la grande majorité des études rapportait les résultats d'une seule technique, avec des effectifs limités du fait de la rareté de la pathologie. La méthode d'évaluation était le plus souvent basée sur le résultat anatomique et la possibilité d'avoir des rapports intra-vaginaux, sans évaluation systématique de la qualité de vie sexuelle par des questionnaires validés. Pour chaque technique, nous avons répertorié les avantages et les inconvénients tels qu'ils apparaissent à la lecture des articles sans pouvoir, pour celles qui ne sont pas communément pratiquées, en particulier en France, les comparer (Tableau 2). Les résultats anatomiques et fonctionnels des séries ayant les plus importants effectifs figurent dans le tableau 3.

Depuis la publication du premier PNDS en 2012, des études ont comparé une ou plusieurs techniques chirurgicales à la méthode des dilatations, en utilisant des questionnaires de satisfaction sexuelle validés, et plusieurs revues de la littérature ont été publiées (cf infra). Quelques équipes référentes internationales ont également publié les résultats de leur prise en charge non chirurgicale. **La conclusion commune de ces travaux est que les résultats tant anatomiques que fonctionnels sont comparables quelles que soient les techniques choisies, et que la chirurgie est pourvoyeuse de complications plus nombreuses et plus sévères, ce qui valide le choix d'un traitement non chirurgical de première intention.**

Sur le plan de la qualité de vie sexuelle post-traitement explorée par le questionnaire FSFI, le score moyen calculé dans la méta-analyse de Callens en 2014 était inférieur à celui de la population générale (30.2+6.1), que ce soit après dilatations (moyenne 25.2 SD +3.7), ou chirurgie (27.9+3.0). Les scores les plus impactés relevaient des domaines de l'excitation, de la lubrification, de l'orgasme et de la dyspareunie ($p=0,01$), mais pas pour les domaines du désir, ni de la satisfaction avec sa vie sexuelle et affective. Quant à la détresse sexuelle, peu étudiée de façon générale, elle reste élevée chez une majorité de patientes ayant eu une prise en charge médicale, quelle qu'en soit la méthode (chirurgicale ou non), et comparable à celle des patientes non prises en charge, suggérant que le traitement de l'aplasie vaginale n'est pas le seul facteur affectant le bien-être sexuel des femmes MRKH (70).

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)*	Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)	Recueil de l'avis des patients (non, oui)	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
Recommandations ACOG 2002/2006/2018 USA (71)	Prise en charge globale des patientes MRKH	non				Concernant l'aplasie utéro-vaginale : Les DV sont recommandées en 1 ^e intention, avec un succès anatomique et fonctionnel attendu de 90-96% si les Patientes sont bien accompagnées, avec une maturité psycho-sexuelle adaptée.
PNDS Aplasies utéro-vaginales HAS 2012	Prise en charge globale des patientes MRKH	oui	oui	Oui (association des patientes)	Revue de la littérature	Les DV sont recommandées en première intention

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Callens 2014 Belgique (70)	Evaluation de la pertinence de proposer les DV en première intention	oui	Prise en charge de l'aplasie vaginale chez les patientes MRKH ou CAIS	6700 études Langue Anglaise 190 études analysées	Résultats anatomiques « profondeur vaginale sup à 7cm » Résultats fonctionnels : « Satisfaction sexuelle »	Taux de succès anatomique : DV 75%, Chirurgie 90% Succès fonctionnel : aucune différence entre DV et Chirurgie Meilleurs résultats anatomiques (99%) et fonctionnels (96%) avec la technique de Vecchiatti. Les auteurs concluent que des guidelines ne peuvent être établies, mais que du fait d'un taux de succès de 75%, associé à un très faible taux de complications, il est justifié de proposer les DV en première intention, et que la technique de Vecchiatti est la méthode de choix en cas de chirurgie.

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
McQuillan 2014 Australie (69)	Evaluer scientifiquement les différentes méthodes chirurgicales et non chirurgicales en terme de résultats et de complications afin de déterminer la prise en charge optimale et de proposer des recommandations pratiques.	oui	PEC de l'aplasie vaginale chez les patientes MRKH ou CAIS Depuis 1898. - revues de la littérature, -Essais randomisés contrôlés -Essais cliniques, -Essais cliniques -Etudes observationnelles -Etude de cas (sup à 5) 1992-2014	6691 études depuis 162 analysées Une seule étude randomisée contrôlée	Résultats anatomiques et complications	Chirurgie : 4335 Complications 16,5% Néovagin 7,87-12,87 cm Sigmoides 945-22% Vecchiotti 934 - 8,9% Dupuytren 688-38% Davidov 500 -16,8% Dilatations : 802 Echec= 123 refus =12 Complications 1,8% Profondeur vaginale 6,65cm Discussion la mauvaise réputation des dilatations.

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Morcel 2013 France (71)	Comparer DV et chirurgie	Etude observationnelle	Patientes MRKH ayant eu une vaginoplastie chirurgicale (Sigmoides n=12, Davidov n=8) ou non chirurgicale (n=20)	Questionnaire FSFI par courrier	Qualité de vie sexuelle (FSFI)	Aucune différence entre les groupes
Cheikhelard 2018 France (72)	Comparer DV et chirurgie	Etude prospective	Patientes MRKH ayant eu une vaginoplastie Chirurgicale (n=84) Par dilatation (n=26) Par les rapports (n=20)	Questionnaires WHOQOL + FSFI + FSDS-r Examen gynécologique normalisé (patientes vues en présentiel)	Qualité de vie globale et sexuelle Profondeur vaginale Complications	Pas de différence entre les groupes en terme de qualité de vie (sauf meilleure satisfaction dans le groupe rapports) ou de durée de prise en charge (6 mois). 71% en détresse Pas de différence significative anatomique (11 - 9,6 - 11 cm respect.). -Chirurgie : 40% de complications – 42% ont eu dilatations postopératoires. -Dilatations : 50% de dilatations de maintien.
Herlin	Comparer	Etude	Patientes	Revue des	Profondeur	Pas de différence

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
2018 Danemark (73)	DV et chirurgie	rétrospective sur dossier	MRKH: Vaginoplastie par chirurgie (n=63), dilatation (n=60), rapports (n=20)	dossiers médicaux	vaginale Complications	entre les groupes : (chirurgie :7,4 cm – dilatations :7,3 cm – rapports :8,7 cm), Plus de complications si chirurgie (chirurgie :65% - dilatation :35% - rapports : 5%)
Kang 2020 Chine (74)	Comparer DV et chirurgie	Etude prospective	Patientes MRKH: Vaginoplastie par chirurgie (n=45), dilatation (n=80), rapports (n=20)	Questionnaire distribué par Association de Patientes Examen gynécologique normalisé	Qualité de vie globale et sexuelle (FSFI et WHODAS2) Profondeur vaginale	Pas de différence de qualité de vie. Néovagin plus court dans le groupe dilatation (6,5 vs 8,1 cm).

Les meilleurs résultats fonctionnels sont obtenus quand la jeune fille a acquis la maturité suffisante pour prendre en charge et entretenir la cavité vaginale, et quand des rapports sexuels avec pénétration vaginale sont envisagés à court ou moyen terme (75)(76).

3.3 Technique non chirurgicale ou méthode de Frank

3.3.1 Méthode et résultats

L'allongement progressif de la cupule vaginale est possible naturellement avec des tentatives répétées de rapports sexuels pénétratifs (77)(78)(79)(80) et a été rapportée dès 1966 par Masters et Johnson. La possibilité qu'une petite cavité vaginale ait existé avant le processus a été avancée par certains auteurs, mais d'autres ont rapporté des cas où l'examen initial fait avant toute tentative de pénétration ne retrouvait aucune cupule dépressible (79). L'assertion selon laquelle cette méthode n'est applicable que si la cupule est souple et dépressible est donc erronée. Il est difficile d'établir la prévalence de femmes MRKH n'ayant pas eu besoin d'intervention médicale pour agrandir leur vagin, mais plusieurs études de grande échelle en ont inclut un grand nombre démontrant que cette possibilité n'est pas exceptionnelle (72)(73)(74).

L'équivalent médical de cette technique a été décrit par Frank en 1938 (81). Elle consiste à **allonger et élargir** progressivement la cupule vaginale par des auto-dilatations avec des bougies/dilatateurs de diamètre croissant. Les résultats anatomiques et fonctionnels sont très bons, jusqu'à 94,5% en moins de 6 mois dans une grande série (82).

La durée moyenne est de 7.6+4.8 mois, (range 2jours - 60 mois) (70), et les protocoles variables (cf infra) : 15-30 minutes / jour, 1 à 2 fois / jour.

Le néovagin est tapissé d'une muqueuse d'origine vestibulaire donc proche d'une muqueuse vaginale.

La profondeur obtenue est souvent rapportée plus courte qu'après les méthodes chirurgicales, mais elle reste dans des dimensions comparables à celle de la population générale (qui est de 7–

13 cm (moyenne 9.25+1.56 cm) (83)), et les résultats en terme de qualité de vie ne sont pas corrélés à la dimension finale du néovagin (70)(74)(84).

Une récente étude pilote a démontré que la réponse sexuelle physique (étude du flux sanguin vaginal par pléthysmographie) était significativement moindre dans les néovagins obtenus par dilatation que dans les vagins natifs, mais sans impact sur la qualité de vie sexuelle évaluée par des questionnaires validés (85).

Les complications sont rares (1,8-2% (69)(70)), et peu sévères : irritations, symptomatologie urinaire, prolapsus. Les coïts intra-urétraux sont très rares, et ont pu faire l'objet de quelques case-reports (86).

Sur ces éléments, et bien qu'aucune étude randomisée n'ait pu répondre à la question, il est donc justifié de proposer systématiquement les dilatations en première intention, d'autant plus qu'il s'agit d'une technique simple, peu invasive, peu couteuse (87), avec une autonomisation importante des patientes (88). Et de ce fait, les dilatateurs vaginaux devraient être remboursés par l'Assurance Maladie (coût moyen d'un kit de dilatation en 2021 : 60 euros).

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Ismail Pratt 2007 Angleterre (89)	Résultats programme DV dans la prise en charge de l'aplasie vaginale	Etude prospective Observationnelle	18 MRKH 6 CAIS 21 incluses ayant complété le programme (2 échecs / 3 abandons)	Programme protocolé de DV 30 min/jour 5 j/semaine Contrôle/6-8sem équipe multidisciplinaire (médecin + infirmière + psychologue)	Programme complété si dilatateur 3x14cm ou pénétrations sans difficulté Longueur vaginale Questionnaires : -perception vaginale (non validé) -MSQ (multidimensionnal sexuality questionnaire)	Plus de la moitié avaient tenté des pénétration avant la prise en charge Durée médiane DV : 5.2 mois (4.2-7.3) Profondeur finale moyenne (+SD) 8.5+2.4 cm (CAIS sup à MRKH - 86% ont obtenu une longueur normale / contrôles) Les 5 ayant abandonné étaient MRKH et n'avaient pas de partenaire sexuel (p=0,007) Amélioration perception vaginale et score MSQ (significatif seulement si CAIS)
Gargollo 2009 USA (90)	Résultat programme de DV	Observationnelle rétrospective et prospective	69 femmes avec aplasie vaginale (64 MRKH / 5 autres) 65 incluses Echec : 7/65(12%)	Programme protocolé de DV (20 min x 3/jour) Equipe multidisciplinaire (médecin, infirmière, psychologue, assistante sociale, site internet institutionnel)	Longueur vaginale Succès fonctionnel si : Vagin sup à 7cm Ou insertion facile dilatateur 15x3cm Ou rapports pénétratifs sans difficultés	Réussite 50(88%) Délai médian 18,7mois Si dilatations quotidiennes délai moyen 4.3 mois (SD 2,4) Longueur moyenne: 5.98 +/- 2.15 cm (0-10.0)

Tableau 3. Etudes cliniques majeures : sélection par ordre chronologique						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						Corrélation succès avec fréquence des DV et début des pénétrations
Edmonds 2012 GB (82)	Résultat programme de DV	Rétrospective (suite de l'étude Nadaradjah 2005)	245 Femmes MRKH ayant eu des DV en première intention 1998-2010	Programme protocolé de DV 3 jours d'hospitalisation pour mise en place (10 séances en 3 jours) puis suivi/2semaines Equipe multidisciplinaire médecin, infirmière, psychologue incluant support hotline sites internet institutionnels et groupes de support	Longueur vaginale sup à 6 cm Ou Rapports pénétratifs sans difficulté	Succès : 232 (95%) patientes 13 patientes n'ont pas complété le programme (raisons sociales, culturelles ou psychologiques). 1 perdue de vue. Délai moyen: 5.5 mois (range 2-19) La plupart des femmes parvenaient à insérer le dilateur final (14x3 cm) Aucune vaginoplastie chirurgicale depuis 1998

3.3.2 Freins et facteurs de réussite

Bien que les études citées plus haut aient largement démontré l'efficacité et la sécurité de la méthode non chirurgicale de prise en charge de l'aplasie vaginale, de nombreuses équipes continuent de rechercher la meilleure méthode chirurgicale, en particulier depuis les derniers progrès apportés par la chirurgie robotique et l'utilisation de biomatériaux.

➤ **Les freins** à l'utilisation de la méthode des dilatations sont multiples (82)(91)(92) :

Du côté des patientes, surtout un manque de motivation résultant en un défaut de compliance :

- Absence d'intérêt pour la sexualité, ou de motivation (maturité psychosexuelle), le plus souvent du fait d'un **trop jeune âge pour concevoir une sexualité pénétrative**.

- Résistances psychologiques : peur de l'inconnu, dégoût de la pénétration, préjugés (processus réputé long, douloureux et peu efficace !), dépression ou autres difficultés psychologiques liées aux relations familiales ou affectives. Certains partenaires sexuels peuvent induire ou aggraver ces résistances.

- Résistances éducatives, culturelles ou religieuses, liées à l'idée même de l'utilisation de dilateurs, ou à une pénétration avant le mariage. L'adolescente aura pu intégrer une représentation négative de la sexualité de par une éducation rigide, incluant un jugement négatif sur la sexualité.

Parfois il s'agit de raisons pratiques, comme une difficulté d'accès aux lieux de soins (Centres experts éloignés du domicile), ou défaut de lieux d'intimité à la maison.

Dans d'autres cas, l'existence d'autres malformations ou pathologies ou de préoccupations extra-médicales (études, examens, activité professionnelle) prévalent sur la prise en charge de l'aplasie vaginale.

Une revue de la littérature (93) a évalué la compliance des femmes à des dilatations vaginales dans un cadre plus vaste que le MRKH (incluant en particulier des femmes ayant eu des cancers génitaux, ou des patientes dyspareuniques), et a identifié plusieurs facteurs de non-adhésion au programme thérapeutique de dilatations vaginales, dont certains s'appliquent également au contexte du MRKH : des circonstances non favorables comme des difficultés financières ou d'accès aux soins, une perception négative des dilatations vaginales (difficiles, ennuyeuses, inefficaces), des symptômes indésirables (douleurs, inconfort, saignements), et des interactions négatives avec les professionnels de santé (pas assez ou trop d'informations, ou informations contradictoires).

Du côté des médecins :

- Accessibilité des structures de soins, existence ou non de centres experts de la pathologie (en fonction des pays), disponibilité d'une équipe multidisciplinaire
- Absence de conviction personnelle de l'efficacité des dilatations, souvent par ignorance, manque de temps, d'expérience ou de motivation dans ce domaine. Moins le professionnel est à l'aise dans le domaine de la sexualité, moins la jeune fille et sa famille s'autoriseront à accepter cette démarche.
- Absence de formation à la méthode non chirurgicale (94).
- Idée fausse que la reconstruction vaginale est forcément nécessaire et indispensable pour accéder à une sexualité « normale » : ceci peut entraîner une pression normative sur certaines jeunes filles à s'engager trop rapidement dans le processus des dilatations alors qu'elles ne sont pas prêtes, avec un fort risque de déception, démotivation et abandon (68)(95).
- Biais dans les études (69):
 - Biais méthodologiques : petites séries rapportant encore souvent une expérience personnelle, ou méta-analyses de faible niveau de preuve.
 - Biais lié à la définition de l'échec des dilatations, dans lequel sont incluses les patientes n'ayant pas adhéré au programme de dilatation pour toutes les raisons évoquées plus haut, alors que l'indication chirurgicale dans les études les plus récentes est celle de l'échec des dilatations. Par ailleurs, les auteurs explicitent (ou pas) la nécessité de dilatations post-opératoires ou de port d'un mandrin indispensables dans la plupart des techniques chirurgicales, et ce pendant plusieurs mois.
 - Biais lié à la définition du succès thérapeutique, encore trop souvent centré sur la profondeur vaginale (plus courte après dilatation qu'après vaginoplastie chirurgicale), plutôt que sur les résultats fonctionnels et la satisfaction des patientes.

➤ Facteurs de réussite :

Une récente revue de la littérature a recensé les facteurs de réussite et donné des pistes pour évaluer la capacité des patientes à s'engager dans le processus des dilatations, et les y accompagner (96). Les auteurs ont noté que les meilleurs résultats sont rapportés par les équipes expérimentées.

- Toutes ces équipes soulignent l'importance d'une **prise en charge multidisciplinaire** médicale et psychologique tout au long du traitement (cf tableau précédent).
- Une **évaluation de la motivation** et de la capacité psychique et pratique des patientes à débiter les dilatations est indispensable. L'aide d'une psychologue est souvent très utile pour démêler les motivations liées à une pression sociétale normative versus une motivation à débiter les rapports sexuels avec pénétration vaginale Une étude a rapporté des résultats significativement supérieurs lorsque la patiente était déjà en couple (78).
- Un **repérage systématique des freins** à la prise en charge évoqués plus haut.
- Un **programme d'éducation thérapeutique protocolé** (fréquence, durée, technique...voir exemple en annexe) et adapté à la patiente, incluant une guidance et un accompagnement par un médecin ou un autre professionnel de santé spécifiquement formé(e) à cette prise en charge. Des consultations dédiées avec un temps long (20 à 30 minutes minimum), une attitude bienveillante et

supportive, et des outils adaptés (miroir, livret d'explications, sites institutionnels) sont indispensables.

- Un **suivi régulier systématique** dont la fréquence varie de 2 à 8 semaines suivant les équipes, permettant de monitorer la progression, et de pallier aux éventuelles difficultés (lubrifiants, conseils pratiques, prévention des infections urinaires etc.).
- La **possibilité de contacter l'équipe soignante** facilement (téléphone, mails..).
- Le **partage d'expérience** avec d'autres patientes, à travers des groupes de parole ou sur les réseaux sociaux, voire même dans la salle d'attente de la consultation.
- Dans certains cas, lorsque la patiente est en couple avec un partenaire soutenant, un **relai par des rapports sexuel pénétratifs** peut se faire à mi-chemin et accélérer le processus (certaines patientes les débutant de leur propre chef sans forcément en aviser leur médecin).

3.4 Techniques chirurgicales

3.4.1 Technique chirurgicale d'allongement de la cupule ou méthode de Vecchietti

Elle consiste à allonger la cupule vaginale en exerçant sur son fond une traction par le biais d'une olive (97). L'olive elle-même est tractée par des fils chirurgicalement introduits dans l'espace inter vésico-rectal et reliés à un dispositif de traction sus pubien. Cette méthode a initialement été décrite par laparotomie, mais est maintenant réalisée par coelioscopie (98)(99)(100)(101).

La traction est quotidiennement intensifiée et une cavité de 6 à 10 cm est obtenue en 7 à 10 jours.

La patiente reste hospitalisée pendant tout le temps de la traction.

Le processus est douloureux et l'administration d'antalgiques est indispensable.

Des dilatations sont ensuite nécessaires pour finir d'allonger le néovagin (102), et le port d'un mandrin est souvent nécessaire pendant plusieurs mois (103).

Une variante utilisant le ballonnet d'une sonde de Foley à la place de l'olive a été décrite et peut simplifier l'intervention dans certains contextes (104)(105). En cas de pelvis adhérentiel, il a été décrit un passage retro-pubien du cathéter, ce qui minimiserait les risques opératoires en évitant le contrôle par coelioscopie (106).

Anatomiquement, cette méthode permet d'obtenir dans 98 % des cas, en 6 mois, un vagin de plus de 6 cm de long admettant deux doigts en largeur (107).

Le résultat fonctionnel, évalué par le questionnaire FSFI (Female Sexual Function Index) est bon, les scores obtenus étant comparables à ceux de volontaires indemnes (102).

Les complications sont exceptionnelles à type de perforation vésicale ou rectale per opératoire, sans séquelles à long terme, ou la survenue rare de granulomes pouvant nécessiter une prise en charge.

Cette technique pouvant être considérée comme une version chirurgicale de la méthode des dilatations, elle constitue l'alternative de choix en cas d'échec de la méthode non chirurgicale. En effet, les complications sont rares du fait de l'absence de chirurgie intra-abdominale majeure, et surtout le tissu obtenu est vestibulaire, très proche du tissu vaginal, constituant des conditions idéales à une éventuelle greffe d'utérus (108).

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Rall 2014 Allemagne (103)	Evolution à long terme après vaginoplastie selon	Etude combinée rétrospective et prospective	240 femmes MRKH Suivi médian 16 mois	Vaginoplastie selon la technique de Vecchietti	Succès anatomique (profondeur vaginale) et fonctionnelle	Suivi médian 16 mois Profondeur vaginale 9,5cm, stable Port d'un mandrin

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
	Vecchietti				(questionnaire validé avec population contrôle) Complications	pendant 8,6 mois Score FSFI médian 30 (NS/contrôles) Complications : 4 patientes ont eu un développement de tissu de granulation.

3.4.2 Création d'une cavité inter recto vésicale secondairement habillée

Elles débutent toutes par la création chirurgicale d'un espace inter vésico rectal avec par conséquent un risque de plaie vésicale ou rectale (1 % de plaie rectale dans les plus grandes séries) (109).

Cet espace est ensuite habillé de différentes manières.

Certaines techniques sont anecdotiques en France et ne seront donc pas développées dans ce chapitre : il s'agit de la greffe de peau (109), de la greffe d'amnios, de la transplantation d'un lambeau vésical ou encore de l'épithélialisation spontanée sur moule (technique de Dupuytren-Wharton) (110). Les techniques les plus utilisées en France sont les suivantes :

► Transplantation d'un conduit cylindrique préexistant

Ont été utilisés essentiellement le colon sigmoïde et dans d'autres pays, beaucoup plus rarement, d'autres segments digestifs (caecum, rectum ou intestin grêle).

Le segment sigmoïde choisi va être pédiculé sur l'artère sigmoïde la plus basse située, avec section des artères sus-jacentes de manière à pouvoir mobiliser le greffon. L'arcade bordante doit donc être conservée (111). Une fois ainsi pédiculé, et après une rotation de 180°, le segment digestif choisi est introduit dans l'espace de dissection, son extrémité d'amont se retrouvant au niveau du vestibule sans traction intempestive sur son méso.

La technique procure un vagin de bonne longueur (au minimum 12 cm) ; des sténoses précoces peuvent apparaître et nécessiter des dilatations mais le vagin a peu tendance à la rétraction en cas de non utilisation (112). La lubrification est spontanée par les sécrétions du greffon ; les rapports sexuels peuvent être débutés dès la cicatrisation de l'anastomose colo vestibulaire (113). Les résultats fonctionnels, évalués par le score FSFI, sont excellents (114).

L'inconvénient majeur est la suture digestive et l'abord abdominal (inconvénient réduit par certaines équipes par l'utilisation de la coelioscopie) (115). Les complications digestives post opératoires sont néanmoins rares (111).

Des prolapsus du greffon ont été décrits mais peuvent être limités par la fixation préventive de celui-ci au promontoire ou à l'arceau des ligaments utérosacrés. Enfin certaines patientes se plaignent de pertes excessives (syndrome du colon exclu), qui parfois s'évacuent brutalement. Ces symptômes peuvent être atténués par la pratique de douches vaginales régulières. Des complications rares à type de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (maladie de Crohn ou de rectocolite hémorragique) ou encore d'adénocarcinome colique ont été décrites et justifient une surveillance régulière avec examen du greffon sous speculum (116).

Des études plus récentes ont rapporté plus de complications et plus de dyspareunies avec cette technique comparée à d'autres techniques chirurgicales (69)(70)(72). A noter qu'aujourd'hui la vaginoplastie sigmoïdienne est abandonnée en raison d'une balance bénéfice-risque non favorable. Par ailleurs, pour certaines équipes de transplantation utérine, elle constitue pour le moment un frein à la greffe pour des raisons bactériologiques (117).

► Greffe de péritoine pelvien

Cette technique utilise un abord mixte périnéal et abdominal par laparotomie ou plus récemment par coelioscopie, et consiste à abaisser le péritoine pelvien dans l'espace inter vésico rectal préalablement disséqué.

Récemment il a été publié une approche périnéale exclusive (118). Un mandrin est laissé en place pendant la prise de la greffe et des dilatations sont ensuite nécessaires. L'hospitalisation est de l'ordre d'une semaine les résultats sont très satisfaisants (119),(120),(121). Ceci concerne aussi bien les résultats anatomiques que fonctionnels, étudiés par le questionnaire FSFI (122),(123). Le vagin obtenu semble être un peu plus long que dans la technique de Vecchietti mais les résultats fonctionnels sont superposables (79),(122).

Des lésions rectales, vésicales ou urétérales per opératoires ont été exceptionnellement décrites. La principale complication est la survenue de bourgeons charnus du fond vaginal, responsables de pertes sanguinolentes (124). Ces bourgeons peuvent être traités par application de nitrate d'Argent et/ou de corticoïdes locaux.

Une variante de cette technique, utilisant le péritoine de la paroi abdominale antérieure prélevée par laparotomie, a été décrite. Là aussi les résultats en terme de confort sexuel semblent bons (125).

► Lambeau local par les petites lèvres dédoublées

Le lambeau local par les petites lèvres dédoublées dans leur épaisseur, soit d'emblée lorsqu'elles sont hypertrophiques (126) soit, pour certaines équipes après qu'elles aient été distendues par des expandeurs (127).

Elles peuvent être associées à un lambeau local : grand lambeau en fer à cheval aux dépens de la muqueuse vestibulaire (128) ou lambeau périnéal (129). Les petites lèvres dédoublées sont suturées entre elles, retournées en doigt de gant et maintenues appliquées sur l'espace de dissection inter vésico rectal par un mandrin. Elles suffisent rarement à couvrir tout l'espace et le fond de la cavité s'épithélialise spontanément.

Un des avantages est la qualité de l'épithélium obtenu en raison des similitudes entre muqueuses vulvaire et vaginale.

Cette technique génère peu de complications, mais le port du mandrin est nécessaire jusqu'à prise de la greffe et épithélialisation du fond.

Elle modifie l'aspect de la vulve. Des bourgeons charnus peuvent apparaître sur le site d'épithélialisation spontanée au fond du néovagin. Enfin, une sténose secondaire peut survenir en l'absence de rapports sexuels, il est donc nécessaire d'entretenir la cavité par des dilatations.

► Biomatériaux

Il a été décrit chez l'animal la création d'un néovagin par greffe de tissu autologue obtenu par culture in vitro d'un prélèvement de muqueuse vulvaire (130). Un cas humain avec culture de tissu autologue a été décrit mais le résultat demande à être confirmé (131). Un cas de greffe de tissu obtenu par culture in vitro de peau de donneur a également été décrit Cette technique ne semble pas présenter d'avantage par rapport à la greffe autologue d'autant que les phénomènes de rejet chronique existent. Dans le cas publié deux greffes successives ont été nécessaires. Le tissu greffé a fini par nécroser et a été peu à peu remplacé par une épithélialisation spontanée à partir de la muqueuse de l'introït (132).

Plus récemment, une équipe chinoise a rapporté l'utilisation de techniques d'ingénierie tissulaire (matrice dermique acellulaire) (133).

Cette technique apporterait la sécurité d'une voie périnéale exclusive associée au confort d'une muqueuse de type vulvaire avec une rançon cicatricielle quasi inexistante.

3.5 Traitement en cas de cornes utérines présentes

Il existe des cas avec corne utérine fonctionnelle tapissée d'endomètre qui, à la puberté, peut être responsable d'une hématométrie très douloureuse voire d'une endométriose par reflux du sang par la trompe (134). La première option thérapeutique en présence d'une de ces complications est l'ablation de la corne par chirurgie coelioscopique.

Si le volume de la corne utérine est important avec une muqueuse utérine fonctionnelle (hématométrie alors présente), une préservation « utérine » peut être envisagée. Il est alors discuté de rétablir une continuité vulve/néovagin/utérus ou, si la reconstruction vaginale n'est pas envisageable d'emblée, soit une continuité vulve/utérus permettant de rétablir des menstruations (54)(36)(135)(136)(137), soit un blocage des cycles par un traitement hormonal.

Ces cornes n'ont pas de col identifiable. L'extrémité inférieure de la corne doit donc être sectionnée pour ouvrir la corne et ce néocol est ensuite anastomosé à la cupule vaginale si elle est assez profonde, au néovagin s'il a pu être créé antérieurement, ou à la vulve. Ces interventions sont complexes, mais réalisables par chirurgie coelioscopique éventuellement robot assistée.

Le taux de complications est élevé, principalement à type de sténose de l'anastomose et du néocanal cervical. Ces sténoses peuvent nécessiter des dilatations itératives et de manière ultime conduire à proposer une hystérectomie.

En cas d'anastomose réussie, l'obtention d'une grossesse nécessite généralement une prise en charge en PMA en raison de l'absence de col et de glaire. Ces grossesses dans une corne de taille réduite sont à haut risque de fausse couche tardive ou d'accouchement prématuré. Le cerclage est nécessaire, l'accouchement se fait obligatoirement par césarienne.

Ces situations sont très rares, et sont à la limite de la définition du syndrome MRKH.

Une autre complication liée à la présence de cornes utérines rudimentaires et non porteuses d'endomètres est la survenue de fibromes qui peuvent devenir symptomatiques s'ils sont pédiculés (risque de torsion) ou volumineux (138),(139),(140),(141). Dans ces cas le traitement est chirurgical, et comporte l'ablation par laparoscopie des deux cornes rudimentaires plutôt que d'une seule pour prévenir tout risque de récurrence. Ces complications sont néanmoins suffisamment rares pour qu'il ne soit pas recommandé de pratiquer systématiquement l'ablation des cornes utérines, quand elles existent, au moment de la découverte du syndrome.

3.6 Prise en charge psychologique à l'annonce diagnostique et pendant la prise en charge thérapeutique

3.6.1 Le traumatisme de l'annonce :

L'évaluation psychologique vise à appréhender le retentissement psychologique de l'annonce du diagnostic et des différents traitements (88)(142).

En fonction de l'âge au moment du diagnostic, un suivi psychologique spécifique et différencié peut être proposé à la jeune fille et à ses parents (son père et/ou sa mère) .

Le vécu d'angoisse généré par l'annonce du diagnostic peut venir entraver voire gréver la compréhension et la participation active de la jeune fille dans sa prise en charge. La compréhension du diagnostic est aussi liée aux compétences cognitives et à la représentation du corps chez la jeune fille.

La prise en charge psychologique proposée concerne deux dimensions conjointes :

- le versant « intra subjectif », correspondant aux représentations cognitives: à partir de l'appréciation du vécu subjectif du corps (distorsions, angoisses spécifiques) lié à la découverte de la malformation qui vient s'intriquer avec les remaniements psychiques propres à la période pubertaire. Ces représentations concernent l'identité sexuée, la sexualité, la fécondité, et la différence avec les autres comme facteur d'estime de soi (143). Il est nécessaire d'être attentif à l'anticipation subjective du choix thérapeutique (dilatation et/ou intervention chirurgicale) comme facteur potentiel d'engagement ou de refus dans la reconstruction vaginale. Cette anticipation subjective peut susciter de vives angoisses et d'inquiétants fantasmes tels un sentiment d'intrusion dans son intimité ou une appréhension à prendre une part active dans la construction vaginale par la dilatation.

- le versant « intersubjectif », correspondant aux ressources extérieures: à partir de l'évaluation des soutiens affectifs et relationnels dont disposent les patientes, du niveau de parcours académique, et de la qualité de leur insertion socio-professionnelle.

La dépression et la culpabilité potentielles des parents participent également de ces possibles difficultés. Les mères en particulier, notamment eu égard à la question de la filiation, peuvent s'engager dans des attitudes hyper-protectrices motivées par le désir de réparation et une implication importante dans l'itinéraire thérapeutique de leur enfant. Cette implication, parfois envahissante, est potentiellement vécue comme déplacée et lourde à porter par les filles; ces dernières peuvent ainsi se sentir dépossédées de leurs décisions dans leur parcours de soin (144). Le contexte culturel est également à évaluer.

Si les études spécifiques au vécu des parents du syndrome MRKH de leur fille sont inexistantes, d'autres travaux sur une population de filles « distilbènes » ou « endométriosiques » pour lesquelles les organes génitaux (notamment l'utérus) sont dysfonctionnels voire inexistantes insistent pour la plupart sur l'intérêt que les mères reçoivent un soutien psychologique. Une étude plus récente concernant les parents d'enfants ayant une atteinte de la différenciation sexuelle a rapporté un besoin exprimé d'aide psychologique chez 40% d'entre eux, non corrélée à la perception de l'apparence inhabituelle des organes génitaux. Seulement la moitié d'entre eux a pu bénéficier de ce soutien (145).

Il importe de pouvoir distinguer ce qui ressort des répercussions psychologiques attendues de la découverte de la malformation laquelle entraîne nécessairement des remaniements sur le plan psychique (vécu du corps, vie amoureuse et sexuelle, désir d'enfant), des éventuelles décompensations psychopathologiques plus graves déclenchées par l'annonce du diagnostic (146)(147).

Dans tous les cas, les consultations psychologiques à l'annonce (148) visent à :

- identifier les retentissements psychologiques de l'annonce diagnostique sur l'adolescente ;
- repérer les retentissements de l'annonce diagnostique sur les parents, la fratrie ; parfois d'autres filles concernées
- favoriser l'expression des affects relatifs au syndrome et à ses conséquences pour l'adolescente et ses parents (notamment la vie sexuelle, l'accès à la parentalité, la différence avec les autres,
- identifier la dynamique familiale et le soutien apporté par les parents, la fratrie, et le cercle amical.
- Apprécier la confiance dans l'équipe soignante

3.6.2 Le temps de la prise en charge

Se pose alors la question de l'âge « idéal » pour débiter la prise en charge de l'aplasie vaginale. Il est désormais admis que cette décision revient exclusivement à la patiente (88), sachant qu'elle peut encore être influencée par son entourage (149).

Il est important de donner du temps à la jeune fille pour intégrer le diagnostic :

- ne pas réduire sa vie psychique et intime à la création du vagin
- Il convient de respecter le niveau du développement psycho sexuel en ne confondant pas la fonction sexuelle (anatomie et physiologie) et la sexualité.
- Veiller dans ce contexte à ne pas-exposer la jeune fille à des problématiques concernant sa vie sexuelle future au-delà de ce qu'elle peut entendre compte-tenu de son âge .

Lorsque que la jeune fille décide de débiter les dilatations, il est aussi préconisé :

- d'apprécier les représentations que la jeune fille s'est faite de ce traitement (fantasmes, angoisses), et la confiance qu'elle accorde à l'équipe soignante .

- d'appréhender l'intrication potentielle (voire inéluctable) avec son entrée dans la vie sexuelle génitale, ce choix thérapeutique opérant bien souvent à l'adolescence.
- de repérer et de prévenir d'éventuels risques de vécus traumatiques autour de ce traitement, pouvant être assimilé à une intrusion dans son intimité (médecin, famille, etc.) ; Aucune étude non plus n'a été spécifiquement consacrée à la manière dont les traitements médicaux sont perçus par les jeunes femmes elles-mêmes, bien que certains auteurs l'aient évoqué (Liao 2006), et pas davantage par leurs parents .

Si malgré tout, une chirurgie est décidée, les objectifs des consultations psychologiques proposées sont :

- d'apprécier l'équilibre psychologique de l'adolescente et les répercussions prévisibles d'une opération chirurgicale sur son corps et son identité en voie de confirmation;
- D'évaluer l'idée que la patiente se fait des résultats de cette chirurgie sur sa sexualité et s'assurer de l'absence d'attente trop irréaliste.
- d'analyser la compréhension qu'a l'adolescente de la chirurgie, et de la prise en charge post-opératoire qu'elle suppose (dilatations vaginales).

Conjointement à la prise en charge chirurgicale, des entretiens psychologiques au moment de l'hospitalisation permettent notamment :

- d'apprécier le vécu de l'opération par l'adolescente (la douleur mais aussi l'estime de soi, la représentation du corps, la résonance personnelle avec son histoire);
- d'évaluer les ressources psychiques de la jeune fille qui vont permettre une adaptation puis une acceptation des modifications apportées à son corps.
- de repérer d'éventuels risques de décompensation psychopathologique en période post-opératoire (en particulier la présence d'éléments dépressifs(150)) ;

Il importe enfin de rechercher une détresse psychologique voire d'authentiques dépressions ; le syndrome peut en effet, dans son retentissement psychologique, s'apparenter à une maladie chronique(151)(152).

Les consultations psychologiques qui ont eu lieu tout au long du suivi médical doivent être également maintenues dans la période post-thérapeutique, soit dans le cadre de l'accueil à l'hôpital, soit à travers la mise en place de relais avec des psychologues ou psychiatres de ville en vue de prévenir l'apparition de troubles psychopathologiques (153).

4 Transition et Suivi à l'âge adulte

La transition correspond au transfert de la responsabilité des soins du milieu pédiatrique au milieu adulte. Elle se fait entre 15 et 20 ans, en fonction de la pathologie, de la maturité de la jeune fille et du cheminement parental. La transition se fait idéalement en période de stabilité clinique, psychologique et sociale.

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. Dans tous les cas, il est nécessaire de 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.

De nombreuses femmes MRKH n'ont plus aucun suivi gynécologique adulte à la fin de la prise en charge de leur aplasie vaginale. Or ce suivi doit être le même que pour toute femme, la sphère gynécologique ne s'arrêtant pas à l'absence de col et d'utérus. Un autre frein empêchant ces

femmes de consulter concerne la difficulté qu'elles ont à devoir réexpliquer constamment leur pathologie à des praticiens non spécialisés, et n'ayant pas de connaissances sur le syndrome (par exemple, devoir répondre à la question systématique de la régularité des cycles menstruels).

Les axes importants dans le suivi gynécologique des femmes MRKH sont :

- Comme pour toute femme :

le dépistage des cancers du sein, des ovaires, du vagin et de la vulve,

la prévention des IST, d'autant plus que l'utilisation des préservatifs est moins fréquente que chez les autres femmes, du fait de l'absence de besoin contraceptif.

La prévention des infections au papillomavirus, dont le tropisme cervical n'est pas exclusif.

La vaccination par le Gardasil est actuellement recommandée chez les jeunes filles MRKH (154),(155), et chez les plus jeunes, ce vaccin a souvent été fait avant même le diagnostic, comme pour toutes les jeunes filles.

- En rapport avec la pathologie :

Le dépistage des complications gynécologiques liées au néovagin, en fonction de la technique utilisée : sténoses de l'introïtus, rétraction vaginale, infections vaginales, prolapsus, troubles urinaires (156), pathologies développées sur une vaginoplastie colique (maladie inflammatoire du tube digestif et adénocarcinome).

L'existence de douleurs pelviennes chroniques, pouvant révéler une corne utérine fonctionnelle, voire une endométriose (8 patientes sur 23 ayant été opérées de cornes utérines (134))

L'évaluation de la qualité de la vie affective et sexuelle et en particulier rechercher une dyspareunie qui peut révéler une complication postopératoire, ou être le symptôme d'un dysfonctionnement sexuel ou de couple. Une altération de l'un ou plusieurs domaines de la fonction sexuelle (désir, excitation, lubrification, orgasme), peut également refléter des difficultés psychologiques ou relationnelles (153), qui pourront être prises en charge par un(e) psychologue et/ou un(e) sexologue. Il est nécessaire de prendre en compte le fait que ces femmes adultes se retrouvent dans le dilemme de devoir expliquer à chaque nouveau partenaire rencontré, leur particularité (157),(158). Ce n'est pas parce que la perméabilité vaginale est possible qu'une sexualité épanouie est acquise, le syndrome lui-même pouvant accroître le risque de dysfonction sexuelle féminine ou de couple (153). Plusieurs études ont démontré l'existence d'un grande détresse sexuelle et une mauvaise estime de soi chez ces patientes, malgré un fonctionnement sexuel comparable à celui de la population générale (70),(72),(159),(160), et ce quel que soit le statut de l'aplasie vaginale (chirurgie, dilatations, coït, ou absence de prise en charge (143), d'où l'intérêt d'une prise en charge multidisciplinaire capable d'assurer le suivi gynécologique, la prise en charge psychologique, et celle d'éventuelles dysfonctions sexuelles.

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)*	Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)	Recueil de l'avis des patients (non, oui)	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
ACOG Comitee Opinion 2018 USA (88)	Recommandations de bonnes pratiques générales pour la prise en charge des patientes MRKH	non	non	non	NA	Concernant le suivi gynécologique adulte : - prévention et traitement des IST - Prévention de l'infection HPV - suivi postopératoire en cas de vaginoplastie chirurgicale.
Recommandations HAS (juillet 2019) Evaluation de la recherche des papillomavirus humains en dépistage primaire des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus et de la place du double immunomarquage p16/Ki67 France	Evaluer le dépistage du cancer du col par test HPV ainsi que le recours potentiel au double immunomarquage p16/Ki67 dans la stratégie de dépistage	Revue systématique de la littérature et des méta-analyses (période de janvier 2010 à mai 2018)	Collaboration avec l'institut belge de santé publique, sciensano Partenariat avec Santé Publique France Participation de groupes d'experts multidisciplinaires (groupe de travail et groupe de lecture)	non	Analyse des bases de données de l'assurance maladie à visée descriptive	A partir de 30 ans, la HAS recommande que le test HPV remplace l'examen cytologique comme test de dépistage primaire du cancer du col utérin. Le rythme entre 2 dépistages par test HPV est de 5 ans, dès lors que le résultat du test est négatif

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Wagner 2016 Allemagne (161)	Identifier les besoins en santé et de structuration de la prise en charge des patientes MRKH en période de transition	Oui. Période d'inclusion 2012-2015	Langue Sujet : prise en charge (« care ») du syndrome MRKH, et transition en période d'adolescence.	Maladies chroniques MRKH Adolescence Parents	Stein's unbiased risk estimate (SURE) criteria	- spécificités psychologiques de l'adolescence entraînant des difficultés de compréhension et des biais (compréhension et consentement) dans la participation aux traitements -prise en compte des répercussions psychologiques de l'annonce diagnostique qui entravent la

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
						<p>compréhension des informations médicales, et l'autonomie dans la relation soignant/soignée</p> <ul style="list-style-type: none"> - information sur l'infertilité et les possibilités de parentalité - screening des difficultés psychologiques et offre d'accompagnement psychologique - inclusion des parents au projet thérapeutique / groupes de support et partage d'expérience avec d'autres femmes - aide à la mise en place de stratégies d'adaptation au diagnostic - information du personnel soignant non spécialisé sur les spécificités du syndrome
Serrano 2018 Espagne (162)	Revue de la littérature relative aux dernières évaluations épidémiologiques des maladies liées à l'HPV					<p>1/ Les taux d'incidence des cancers de la vulve, du vagin, du pénis et de l'anus sont bien inférieurs à celui du cancer du col de l'utérus</p> <p>2/ 78% des cancers du vagin et 15 à 48% des cancers de la vulve sont attribuables à une infection à HPV</p> <p>3/ les lésions verruqueuses de la vulve affectent généralement plutôt les jeunes femmes et sont très souvent associées à la détection d'HPV, alors que les</p>

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
						lésions kératinisantes (60% des cancers de la vulve) surviennent plus fréquemment chez des femmes âgées et sont plus rarement associées à l'HPV
Fernandez-Ruiz et al 2019 Espagne (163)	Etude d'un cas de cancer épidermoïde du néovagin chez une patiente avec un syndrome MRKH et revue de la littérature relative au traitement et pronostic des cancers vaginaux et infections HPV chez les femmes transgenres ou avec un syndrome MRKH	Case report et revue de la littérature	Case report, séries de cas et études observationnelles publiées entre 2000 et octobre 2019, en Anglais et en Espagnol, recherchées sur Medline via Pubmed Mots clés utilisés pour les recherches : « anomalies congénitales » « aplasies mullériennes » « néovagin » « cancers vaginaux » « carcinome épidermoïde » « infection HPV »	Case report : femme MRKH de 56 ans ayant bénéficié d'une vaginoplastie et présentant une tumeur exophytique au fond du vagin Biopsie: carcinome épidermoïde et un test HPV + 14 études incluses - 7 : cancer épidermoïde - 3 : adénocarcinoma - 4 : infection HPV uniquement		1/ Tous les carcinomes épidermoïdes étaient à des stades avancés avec un envahissement local ou lymphatique et ont reçu une radiothérapie avec chimiothérapie ou chirurgie radicale concomitante. Mauvais pronostic dans 3 des cas/7 2/ Les patientes atteintes d'un adénocarcinome présentaient également des lésions avancées avec une extension locale et ont bénéficié d'un traitement chirurgical. 2/3 ont eu une chimiothérapie concomitante 1 seule patiente a été suivie pendant 5 ans ou plus 3/ L'infection à HPV est fréquente chez les femmes ayant eu une reconstruction vaginale
Christophe 2021 France (164)	Description d'un cas d'adénocarcinome mucineux développé sur une colpoplastie	Case-report et revue de la littérature Faible		Case report : femme ménopausée de 67 ans ayant bénéficié d'une colpoplastie		Les adénocarcinomes mucineux surviennent principalement sur les néovagins

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
	sigmoïdienne, réalisée dans le cadre d'une aplasie vaginale congénitale Et revue de la littérature	niveau de preuve		sigmoïdienne à l'âge de 27 ans dans le cadre d'une aplasie vaginale congénitale et présentant des saignements vaginaux Antécédent de cancer du colon chez sa mère à 65 ans 13 autres cas décrits dans la littérature, survenus dans la majorité des cas, sur un néovagin obtenu par transposition du tractus digestif		créés par transposition du tractus digestif. Prise en charge similaire à celle des adénocarcinomes du tractus digestif en position anatomique. Une prise en charge multidisciplinaire reste essentielle en l'absence de recommandations. Réaliser un suivi à très long terme des patientes avec un néovagin, quelle que soit la technique utilisée.

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Pennesi 2021 USA (156)	Evaluer la symptomatologie pelvi-périnéale (urinaire, fécale, prolapsus) chez des femmes MRKH	Analyse transversale	Patientes MRKH connectées à l'Association de patientes MRKH américaines « beautiful you » N=615 sur 40 pays 333 ayant eu une vaginoplastie dont 130 chirurgicalement	Questionnaire validés en ligne, -Michigan Incontinence Symptom Index -Pelvic Organ Prolapse Distress Inventory shortform Version -Bristol Stool FormScale		- 70% avaient des symptômes urinaires (incontinence : 34%, pollakiurie : 40%, urgenturie : 40%, brûlures mictionnelles : 16%, et infections urinaires à répétition : 29% - 41% avaient des symptômes de pesanteur pelvienne, et 11% un prolapsus vaginal visible. - 25% avaient une constipation ou des fuites. -La prévalence de l'incontinence urinaire/fécale

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						significativement plus élevée après vaginoplastie. -Prolapsus symptomatique plus fréquent après sigmoïdovaginoplastie.
Frega 2011 Espagne (154)	Evaluer l'impact de l'infection HPV chez des femmes MRKH ayant eu une vaginoplastie chirurgicale, référées en Centre de Référence pour lésions liées à une infection HPV	Etude observationnelle,	33 Patientes MRKH ayant eu une vaginoplastie chirurgicale et présentant une lésion vulvaire ou vaginale liée à l'HPV.		Type de lésion	17 lésions vulvaires (condylomes) 16 lésions du néovagin, dont 10 condylomes, 5 néoplasies intra-épithéliales, 1 adénocarcinome (colo-colpoplastie). Conclusion : Impact significatif de l'infection HPV après vaginoplastie (donc en l'absence de col utérin).
Rall 2019 Allemagne (155)	Evaluer l'acquisition d'une infection à HPV chez des femmes MRKH au moment du début de l'activité sexuelle	Etude observationnelle épidémiologique prospective 2011-2017	186 patientes MRKH ayant bénéficié d'une vaginoplastie selon Vecchiatti	367 Prélèvements vaginaux pour tests HPV et cytologie, à la chirurgie, puis à 1, 3 6, et plus de 11 mois postopératoire.	Positivité du test HPV Anomalies cytologiques au frottis	Prévalence de l'acquisition HPV : 22%, Liée à l'activité sexuelle et au tabac. 6 frottis anormaux. Comparable à la population générale.
Marsh 2013 USA (165)	Evaluer l'association entre la douleur pelvienne et les reliquats utérins et revoir la prise en charge de la douleur pelvienne chez les femmes avec un syndrome MRKH	Etude de cohorte rétrospective Faible niveau de preuve	48 femmes avec un syndrome MRKH recrutées entre 1997 et 2011 avec une confirmation anatomique par IRM	Aucune	Prévalence des reliquats utérins Association des reliquats utérins avec la douleur pelvienne chez les femmes atteintes d'un syndrome MRKH	23 avaient des reliquats utérins (48%) 22 avaient des douleurs pelviennes (46%) : 9 ont eu une coelioscopie : mise en évidence d'une endométriose chez 5/9 (au niveau des reliquats utérins, à des stades plus importants que ceux retrouvés habituellement chez des adolescentes). 9 patientes algiques avec reliquats utérins (dont 8 avec endomètre) ont eu une exérèse des reliquats utérins par coelioscopie avec disparition de la douleur.

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						Etant donné la prévalence des reliquats utérins chez les femmes avec un syndrome MRKH, une évaluation anatomique par IRM devrait être réalisée en cas de douleur pelvienne.
Dabi 2020 France (134)	Evaluer la douleur pelvienne chronique chez les femmes MRKH	Etude descriptive rétrospective	Femmes MRKH ayant été opérée de cornes utérines fonctionnelles	Coelioscopie exploratrice	Constatactions peropératoires Persistance de douleurs postopératoires	21 patientes opérées 8 (38%) ayant une endométriose
Vosoughi 2021 Iran (166)	Etudier l'impact d'une éducation psycho-sexuelle sur la fonction sexuelle, la détresse sexuelle et l'image corporelle	Etude randomisée contrôlée	Femmes MRKH ayant achevé la prise en charge de leur aplasie vaginale	Séances de E-learning pendant 8 semaines	Questionnaires validés en persan : - Female Sexual Function Index, -Female Genital Selfimage Scale, - Revised Female Sexual Distress Scale	Amélioration significative des scores dès 4 semaines.

5 Parentalité

Le Syndrome de MRKH représente la première cause d'infertilité utérine absolue congénitale. Sa prévalence évaluée à 1/4500, correspond à 100 et 200 naissances en France par an, et environ 20 000 femmes en âge de procréer (18 à 40 ans) (167). Toutefois en l'absence de registre, ces chiffres ne peuvent être confirmés de façon précise.

L'accès à la parentalité s'élabore en fonction de chaque femme et de chaque expérience de vie. Devenir parent est possible par l'adoption comme pour tout adulte.

5.1 Greffe d'utérus

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 (168).

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 Réunions de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) qui peuvent éventuellement se faire en présence de la patiente.

Qu'est-ce qu'une transplantation utérine (169),(170)?

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 utérus 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 et 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 encadrée par la recherche clinique, les critères de participation sont à ce jour très encadrés et prudents. Ils peuvent également 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 cancer du col utérin précoce 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 vaginoplasties 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 (169),(171) ?

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 assistée.

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 avec donneuse vivante ont été rapportées. Depuis 2017, 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 donneuse vivante apparentée, 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 du receveur [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 le malade, et depuis 2011 : toute personne pouvant apporter la preuve d'un lien affectif étroit et stable depuis au moins deux ans avec le receveur [alinéa 2 de l'article L. 1231-1].

Le candidat au don doit être majeur (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 préopératoire satisfaisante

Les donneuses décédées sont des patientes déclarées en état de mort cérébrale. L'autorisation de la famille ou des proches est requise, comme tout autre don d'organe solide. L'identité de la

donneuse est protégée. Généralement, les donneuses ne doivent pas être ménopausées, ne pas avoir d'antécédent d'infertilité ou d'antécédents médicaux majeurs (diabète, HTA, obésité), 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 (172)?

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 plus graves 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 vaccination, 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 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 ayant abouti à la naissance d'enfants en bonne santé, seulement 4 se sont déroulées sans complications. Les complications incluaient des cas de pré-éclampsie (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 pyélonéphrite (n=1). Il est également rapporté des naissances prématurées, mais jamais de grande prématurité.

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 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, soit un peu avant terme, dans certains cas du fait de 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 APGAR normaux, et un poids de naissance dans la norme. 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 le mycophenolate 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 issue du greffon ?

Par précaution, l'accouchement naturel par voie basse n'est pas envisagé à l'heure actuelle. Ceci s'explique par plusieurs raisons. L'accouchement voie basse 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 la programmation d'un accouchement considéré à risque. Par ailleurs, 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 grossesse autorisée.

L'explantation consistant en le retrait du greffon avec arrêt du traitement immunosuppresseur pourra être réalisée dans les suites immédiates ou différées de la césarienne.

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 possibilité 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 lui seul permet de se protéger des infections sexuellement transmissibles.

Quels sont les résultats de la TU aujourd'hui (167)(173)?

Situation en France

En France deux études sont en cours.

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*). Elle 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.

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 (170)(174)(175)

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.

Tableau 1 : Recommandations de bonne pratique						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)*	Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)	Recueil de l'avis des patients (non, oui)	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
Milliez 2009 (169) Uterine transplantation FIGO Committee for the Ethical Aspects of Human Reproduction and Women's Health. Int J Gynaecol Obstet. 2009 Sep;106(3):270. doi: 10.1016/j.ijgo.2009.03.045. Epub 2009 Jun 5. PMID: 19501356.	Fournir des informations pour appréhender et débattre des aspects éthiques de la discipline	non	FIGO Committee for the Ethical Aspects of Human Reproduction and Women's Health	non	Ethique	<p>La transplantation utérine ne devrait avoir lieu chez l'humain qu'après avoir mené des études sur des modèles animaux adaptés, y compris le primate.</p> <p>Il n'est pas éthique de prélever, dans le but de le transplanter, un utérus à une femme qui n'a pas eu le nombre d'enfants souhaité, ou un utérus présentant une cavité déformée.</p> <p>Les auteurs considèrent qu'étant donné le manque de données sur la sécurité et les risques connus pour les donneurs vivants, la procédure est dans ce cas considérée comme éthiquement inappropriée à ce jour.</p>
Del Priore USA 2013 (173) Uterine transplantation--a real possibility? The Indianapolis consensus. Hum Reprod. 2013 Feb;28(2):288-91. doi:	Présenter un ensemble de paramètres qui doivent être pris en compte pour que la transplantation d'utérus devienne une procédure acceptable chez l'humain.		Groupe multinational de quatre équipes de recherche, comportant des experts impliqués dans la TU : droit, éthique, médecine (médecine et chirurgie des transplantations, infertilité, gynécologie, oncologie, médecine	Non	Indications, chirurgie et alternatives, éthique et recherches	Les objectifs de recherche suivants devraient être poursuivis en permanence : (i) des grossesses supplémentaires dans une variété de grands modèles animaux/primates (pour rechercher des conséquences

<p>10.1093/humrep /des406. Epub 2012 Nov 30. PMID: 23202992.</p>			<p>materno-foetale), administration hospitalière, public profane et sciences sociales.</p>			<p>imprévues), (ii) une évaluation continue des femmes diagnostiquées avec l'AUII concernant les UTn, (iii) une évaluation continue à l'aide d'outils psychologiques " empruntés " aux centres de transplantation, aux agences d'adoption et aux centres de technologie de reproduction assistée avec des receveurs potentiels et (iv) une réflexion, une évaluation et une approbation éthiques minutieuses et continues.</p>
<p>Allyse USA 2018 (176) Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address: asrm@asrm.org ; Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. American Society for Reproductive Medicine position statement on uterus transplantation: a committee opinion. Fertil Steril. 2018 Sep;110(4):605-610. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.06.017. PMID: 30196945.</p>	<p>Mettre en garde les professionnels de santé, les groupes de défense des patients et le public sur la nature hautement expérimentale de la transplantation utérine.</p>	<p>Non</p>	<p>Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine</p>	<p>Non</p>	<p>Ethique, technique chirurgicale</p>	<p>Une transplantation d'utérus doit être réalisée dans le cadre d'un protocole de recherche approuvé par l'IRB.</p> <p>Un programme de transplantation d'utérus nécessite une équipe multidisciplinaire expérimentée dans cette technique avant de tenter une transplantation sur des sujets humains.</p> <p>L'organe utilisé lors d'une transplantation d'utérus peut provenir de donneurs vivants ou décédés ; chaque approche a ses propres défis et atouts.</p> <p>Des critères d'inclusion/exclusion clairs doivent être suivis pour sélectionner les</p>

						patientes receveuse
Dion 2019 France (177) Comité D'étude de la Transplantation Utérine en France (CETUF) du CNGOF. Uterus transplantation and altruistic surrogacy: Are they complementary or alternative options?-A statement from the CNGOF French Uterus Transplantation Committee. J Gynecol Obstet Hum Reprod. 2019 May;48(5):293-295. doi: 10.1016/j.jogoh.2019.02.001. Epub 2019 Feb 13. PMID: 30771508.	Réfléchir aux moyens d'accès à la parentalité des femmes MRKH, en particulier gestation pour autrui et greffe utérine.	non	Comité D'étude de la Transplantation Utérine en France (CETUF) du CNGOF.	oui		Contexte législatif, avis des patientes, risques liés aux 2 procédures, coût, place de la TU en France

Tableau 2 : Revues de la littérature						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Brannstrom, 2021 (174) Uterus transplantation worldwide: clinical activities and outcomes Curr Opin Organ Transplant . 2021 Dec 1;26(6):616-626. doi: 10.1097/MOT.0000000000000000	Revue littérature 21					Etat des lieux en 2021

<p>Richards USA 2021</p> <p>(175)</p> <p>Uterus transplantation: state of the art in 2021 J Assist Reprod Genet. 2021 Sep;38(9):2251-2259. doi: 10.1007/s10815-021-02245-7. Epub 2021 May 31.</p>	Revue littérature et avis d'expert					31 naissances rapportées
<p>Herlin Danemark 2020</p> <p>(22)</p> <p>Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH) syndrome: a comprehensive update. Orphanet J Rare Dis. 2020 Aug 20;15(1):214. doi: 10.1186/s13023-020-01491-9. PMID: 32819397; PMCID: PMC7439721.</p>	Revue des aspects clés autour du syndrome MRKH, avec mise à jour sur les avancées les plus récentes.	non				Sur les TU, rappels historiques, techniques chirurgicales, traitements immunosuppresseurs,
<p>Jones UK 2019</p> <p>(178)</p> <p>Human uterine transplantation: a review of outcomes from the first 45 cases. Bjog 2019;126:1310-9.</p>	Revue de 45 procédures de transplantations utérines et de 9 naissances publiés dans la littérature (sur plus de 60 TU et 18 naissances).		Publications des transplantations utérines et/ou des naissances après TU.		Caractéristiques des donneuses, receveuses, technique chirurgicale, issues obstétricales, immunosuppression.	Exposition des procédures de TU, risques associés à la procédure pour la donneuse et la receveuse, risque d'échec.
<p>Brännström Suède 2019</p> <p>(179)</p> <p>Global results of human uterus transplantation</p>	Revue des cas publiés, et stratégies de sélection des donneuses et receveuses.		Publications des transplantations utérines et/ou des naissances après TU.		TU avec donneuses vivantes, naissances vivantes après donneuses vivantes, TU avec	

and strategies for pre-transplantation screening of donors. Fertil Steril. 2019 Jul;112(1):3-10. doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.05.030 . PMID: 31277765.					donneuse décédée.	
Kvarnström 2019 Suède (180) . Live versus deceased donor in uterus transplantation. Fertil Steril. 2019 Jul;112(1):24-27. doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.05.029 . PMID: 31277763.	Comparer les donneuses vivantes ou décédée pour réaliser une TU	non		Donneuses vivantes vs décédées		Les 2 méthodes peuvent permettre d'obtenir un utérus satisfaisant pour réaliser une TU. L'inconvénient principal de la donneuse vivante est le risque pour la donneuse. L'inconvénient pour la procédure avec donneuse décédée est la moins bonne évaluation pré-greffe et les conditions chirurgicales moins contrôlées
Hammond-Browning UK 2019 (167) UK criteria for uterus transplantation: a review. BJOG. 2019 Oct;126(11):1320-1326. doi: 10.1111/1471-0528.15844. Epub 2019 Jul 3. PMID: 31215750.	Discuter des critères de sélections des essais de transplantation utérine au Royaume-Uni. Ecrit par un professeur de droit.	non	travaux dans les domaines de la santé, de la bioéthique et du droit	Critères de sélection des donneuses et receveuses des essais de TU du Royaume-Uni et des autres pays.		Autoriser le don d'ovocyte, l'accès pour les femmes célibataires et les femmes dans des relations homosexuelles, de l'interdiction de la participation des femmes qui sont déjà mères, et de l'inclusion de donneurs décédés et d'utérus issus de la bio-ingénierie.
Ayoubi 2019 France (168) Laparotomy or minimal invasive surgery in uterus transplantation: a comparison. Fertil Steril. 2019;112:11 –8	Discuter des techniques chirurgicales pour le prélèvement et la greffe d'utérus, avec une attention particulière pour la robot-assistance.	non				Place de plus en plus présente de la chirurgie mini-invasive (robot-assistance+++), pour le prélèvement sur donneuse vivante surtout. Essais en cours (France, Suède). Améliore la sécurité de la donneuse.

Tableau 3 : Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Brannstrom 2014 Suède (170) First clinical uterus transplantation trial: a six-month report. Fertil Steril. 2014;101:1228-36	Résultats à 6 mois du 1 ^{er} essai de TU	Cohorte Prospective observationnelle	9 patientes avec infertilité absolue et leur donneuse vivante apparentée	Transplantation utérine avec immunosuppression par induction faibles doses.	Données pré-opératoires, chirurgie et suivi à 6 mois	Pas de complication péri-opératoire. A 6 mois, 7 greffons viables avec reprise menstruelle, dont 4 ayant présenté un rejet léger traité avec succès par corticothérapie. Les 2 échecs sont dus à des thromboses bilatérales des artères utérines, et 1 infection du greffon.
Brannstrom 2015 Suède (171) Livebirth after uterus transplantation. Lancet. 2015;385:607-16	Description de la 1 ^{ère} grossesse et naissance vivante après TU	Case report Rétrospectif, descriptif	Receveuse = patiente de 35 ans avec un MRKH. Donneuse = femme de 61 ans, vivante.	Fécondation in-vitro de la receveuse et de son partenaire (11 embryons). Transplantation en 2013 en Suède.		Reprise des règles 43 jours après TU. Transfert 1 an après, avec grossesse. Triothérapie immunosuppressive (tacrolimus, azathioprine, et corticostéroïdes). Césarienne à 31SA+5j pour pré-éclampsie avec retentissement fœtal. Naissance d'un garçon eutrophe avec apgars normaux.
Brannstrom 2016 Suède (172) One uterus bridging three generations: first live birth after mother-to-daughter uterus transplantation. Fertil Steril. 2016;106:261-6.	Description d'une TU à une femme avec l'utérus de sa mère.	Partie d'une étude observationnelle	Receveuse = patiente de 28 ans avec MRKH, Donneuse = sa mère de 50 ans.	Fécondation in vitro avec cryoconservation de l'embryon avant la transplantation d'utérus de donneuse vivante. Immunosuppression par induction. Transfert d'embryons 12 mois après la TU, contrôles de grossesse, accouchement et hystérectomie.	Résultats de la FIV, paramètres de la grossesse/de l'accouchement, et données chirurgicales de la transplantation/césarienne/hystérectomie.	Deux cycles de FIV avant (10 embryons cryoconservés). Prélèvement sur donneuse = hystérectomie avec pédicules vasculaires des vaisseaux utérins et des vaisseaux proximaux y compris des parties des iliaques internes. Transplantation = connexions vasculaires bilatérales aux iliaques externes, une anastomose vagino-vaginale et une fixation utérine. Une grossesse est survenue lors du premier transfert.

						Grossesse normale Césarienne a été pratiquée à 34+6 pour choléstase, avec la naissance d'un garçon en bonne santé (poids 2 335 g). Une hystérectomie a été pratiquée 3,5 mois après l'accouchement. Le poids de l'enfant sain à 12 mois était de 9,3 kg. La grand-mère (donneuse d'utérus) et la mère sont en bonne santé 3 ans après l'UTx.
Testa USA 2018 (181) First live birth after uterus transplantation in the United States. Am J Transplant. 2018;18:1270 – 4.	Description de la première naissance après TU aux états-unis.	Case report	Receveuse = 29 ans, MRKH Donneuse= vivante, 32 ans, multipare.	Hystérectomie puis TU, immunosuppression, Transfert 6 mois après. Césarienne systématique à 33+1SA, avec hystérectomie dans le même temps	Résultats de la FIV, données chirurgicales, paramètres de la grossesse et de l'accouchement.	2 modifications : Technique chirurgicale de la TU : anastomoses veineuses uniquement par les vaisseaux utéro-ovariens. Délai TU-grossesse raccourci.
Ejzenberg Brésil 2019 (182) Livebirth after uterus transplantation from a deceased donor in a recipient with uterine infertility. Lancet. 2019;392:2697 –704	Description du 1 ^{er} cas de naissance vivante après TU avec donneuse décédée.	Descriptif	Receveuse = 32 ans, MRKH Donneuse = 45 ans, hémorragie sous-arachnoïdienne.	TU, puis immunosuppression. Transfert 7 mois après la TU. Accouchement par césarienne et hystérectomie dans le même temps.	Résultats de la FIV, données chirurgicales, paramètres de la grossesse et de l'accouchement	1 ^{ères} règles 37 jours après. Grossesse après 1 ^{er} transfert 7 mois plus tard. Grossesse et croissance fœtale normale. Césarienne à 37 SA, bébé eutrophe, apgar normaux, développement normal à 7 mois.
Chmel République Tchèque 2018 (183) Revaluation and lessons learned from the first 9 cases of a Czech uterus transplantation trial: Four deceased donor and 5 living	Rapporter la série tchèque de TU	Descriptif prospectif	4 transplantations d'utérus de donneuses décédées et 5 de donneuses vivantes	Transplantations utérines	Principales caractéristiques et l'évolution péri- et postopératoire des receveuses et des donneuses	Groupe donneur décédé : 2 hystérectomie (thrombose, infection). Groupe donneur vivant : 1 fistule vésico-vaginale, 1 hystérectomie pour thrombose.

donor uterus transplantations . Am J Transplant 2018;19:855-64.						
Ozkan Turquie 2012 Ozkan O, Akar ME, Ozkan O, Erdogan O, Hadimioglu N, Yilmaz M <i>et al.</i> Preliminary results of the first human uterus transplantation from a multiorgan donor. Fertil Steril 2012;99:470-6	Description de la première TU par donneur décédé.	Case report	Receveuse = 21 ans, MRKH, ayant eu une reconstruction vaginale avec segment jéjunal. Donneuse = nullipare de 22 ans.	TU	Retour des cycles menstruels	Retour des cycles 20 jour après, puis régulièrement depuis 1 an.
Flyckt USA 2020 (184) First birth from a deceased donor uterus in the United States: from severe graft rejection to successful cesarean delivery. Am J Obstet Gynecol 2020	Description de la première naissance vivante avec donneur décédé aux USA	Case report	Receveuse = 35 ans, MRKH. Donneuse = 24 ans ayant déjà eu des enfants en état de mort cérébrale.	TU, immunosuppression, rejet sévère puis grossesse 3 mois après résolution.	Résultats de la FIV, données chirurgicales, paramètres de la grossesse et de l'accouchement	Placenta praevia accreta diagnostiqué à 21 SA, césarienne 36 SA.
Engels 2011 USA (185) Spectrum of cancer risk among US solid organ transplant recipients. Jama 2011;306:1891-901	Décrire le risque de cancer après transplantation d'organe solide	Cohorte	Transplantés d'organes solides provenant du US Scientific Registry of Transplant Recipients (1987-2008) et de 13 registres du cancer étatiques et régionaux.	Transplantation d'organes solides	Les rapports d'incidence standardisés (SIR) et les risques absolus excessifs (EAR) évaluent le risque relatif et absolu de cancer chez les transplantés par rapport à la population générale.	Les receveurs d'une greffe de rein, de foie, de cœur ou de poumon présentent un risque accru de divers cancers liés ou non à une infection. Le risque était accru pour 32 tumeurs malignes différentes, certaines liées à des infections connues (par exemple, le cancer de l'anus, le sarcome de Kaposi) et d'autres non liées (par exemple, le mélanome, les cancers de la thyroïde et des

						lèvres).
Carbonnel France 2020 (186) Uterus Transplantation with Live Donors: Screening Candidates in One French Center. J Clin Med. 2020 Jun 25;9(6):2001. doi: 10.3390/jcm9062001. PMID: 32630524; PMCID: PMC7356518.	Donner les critères d'inclusion/exclusion pour les donneuses/receveuses de TU	Descriptif	Patientes incluses dans l'essai de TU de 2014 à 2020.	Sélection en 3 étapes : Etape 1 : questionnaires médicaux et de consultations Etape 2 : deux entretiens individuels avec un comité multidisciplinaire indépendant Etape 3 : bilan complet médical, biologique et d'imagerie de la D vivante dirigée, de la R et de son partenaire a été réalisé au cours d'une hospitalisation de deux jours		239 patientes ont contacté le service (165 R/74 D) Après la première étape seul 12 couples R/D ont été sélectionnés. 1 seule paire R/D a finalement été incluse.
Huet 2016 France (117) Uterus transplantation in France: for which patients? Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2016 Oct;205:7-10. doi: 10.1016/j.ejogrb.2016.08.027. Epub 2016 Aug 12. PMID: 27552172.	Décrire la population ayant une infertilité utérine et ayant demandé une TU	Observation	139 patientes avec infertilité utérine	Demande de TU		Les patientes nullipares, sans antécédents médicaux ou chirurgicaux majeurs et avec une fonction ovarienne normale, qui répondent aux critères légaux de la procréation médicalement assistée, représentent les meilleures indications de l'UTx à ce stade de son développement.

5.2 GPA

La gestation pour autrui (GPA) est proposée dans certains pays comme recours. Elle désigne le fait pour une femme de porter un enfant à la demande d'un couple qui en a assuré le projet et la conception (lorsque la femme a une anomalie de l'utérus lui interdisant de mener une grossesse), enfant qui sera remis à ce couple dès sa naissance.

La loi française interdit la GPA. L'article 16-7 du Code civil, issu de la loi du 29 Juillet 1994 indique que «toute convention portant sur la procréation ou la gestation pour le compte d'autrui est nulle ». En vue de la révision de la loi relative à la bioéthique adoptée le 2 Août 2021 un large débat sur la légalisation de la GPA s'est développé auquel ont contribué philosophes, anthropologues, sociologues, psychologues, psychanalystes, associations de patientes, grandes traditions religieuses, parlementaires et sénateurs, professionnels de la naissance, et au travers des Etats généraux de la bioéthique de nombreuses personnes de toutes origines. Au terme de ces débats le législateur a estimé que l'article 16-7 du Code Civil devait être maintenu et la GPA reste interdite en France.

<https://www.legifrance.gouv.fr/dossierlegislatif/JORFDOLE000038811571/>

Annexe. Tableaux

	Cohorte Rall 2015 N total=346 Type 1: 53,2% Type 2: 43,1% MURCS 5,5%	Cohorte Oppelt 2012 N=284 Type 1:54,9% Type 2:44,7%	Cohorte Creatsas 2010 N=200	Méta analyse Oppelt 2006 N=521 Type 1 64% Type 2 24% MURCS 12%	Cohorte Oppelt 2006 N=53	Cohorte Pittcock 2005 N=25	Cohorte Strübbe 1994 N=51
	(187)	(58)	(4)	(7)	(9)	(6)	(5)
Reins		84 (29,6%)	89 (44.5%)	166 (32%)	19 (36%)		
- agénésie unilatérale	92 (26,58%)	53 (18,8%)	62 (31%)		12	7 (28%)	
- ectopie	44 (12,7%)		10 (5%)		9 (17%)	7 (28%)	
- fer à cheval	27 (7,8%)		9 (4.5%)				
- hypoplasie	1 (0,3%)		8 (4%)		2 (4%)		
- voies urinaires	12 (3,47%)					1 (avec agénésie)	
Squelettes				65 (12%)	15 (28%)	17 (68%)	
Vertébrales	71 (20,5%)	22 (7,5%)				11 (44%)	
- Scoliose	38 (11%)		18 (9%)		6	6 (24%)	
- Autre	3		11 (5.5%)		2	5	
Non vertébrales						6 (24%)	
- membres	11 (3,18%)		7		7 (47%)	4 (16%)	
- autres	5					2	
Cœur	9 (2,6%)	2 (0,7%)	NR	6 (1%)	3 (5.6%)	4 (16%)	
Audition	14 (4%)		9 (4.5%)		2 (3.7%)		13 (25%)

Méthode	Avantages	Inconvénients
Frank	Muqueuse vestibulaire Non invasif Risque minime Pas d'hospitalisation	Coopération active indispensable Parfois mal acceptée psychologiquement Entretien souvent nécessaire
Vecchietti	Muqueuse vestibulaire Rapide Coelioscopie Risque modéré	Très douloureux Dilatations et/ou port de mandrin pendant plusieurs mois. Rétraction possible mais peu fréquente
Lambeaux locaux	Muqueuse vestibulaire Pas de sténose de l'introït	Dilatations et/ou port de mandrin pendant plusieurs mois. Modification de l'aspect de la vulve Rétraction possible
Péritoine pelvien	Coelioscopie	Dilatations et/ou port de mandrin pendant plusieurs mois. Sténose secondaire
Colon sigmoïde	Coelioscopie Bonne longueur Lubrification spontanée Rapidement fonctionnel (1 mois)	Suture digestive Dilatations souvent nécessaires Pertes vaginales parfois excessives Prolapsus possible Exceptionnellement : adénocarcinome, Crohn, rectocolite hémorragique Peut être un frein à la greffe utérine (en 2021)

Technique	Auteurs	Effectif	Résultat anatomique	Rapports possibles (patientes ayant répondu)
Dilatations	Callens (70)	844	78% > 7cm	96%
	Edmonds (82)	242	94,9% > 6cm	100% (si en couple)
	Ismail-Pratt (89)	26	76%	NA
	Gargollo (90)	65	88% > 7cm	100% (18)
Vecchietti	Fedele (102)	106	98%	97%
	Rall (103)	240	100% > 9,5 cm	110/148 (74,3%)
Lambeau vulvaire	Creatsas (4)	200	95.5% > 10 cm 100% > 7 cm	99.5%
Utilisation des petites lèvres	Van Trappen (129)	16	57% ≥ 8 cm 100% ≥ 6 cm	87%
Greffe de péritoine	Davydov (118)	200	79%	
	Dargent (119)	28	7.2+/-1.3 cm	96%
	Soong (188)	18	77% ≥ 8 cm	88%
	De Sousa Marques (120)	48	100% > 8 cm	100%
	Bianchi (122)	40	8.5+/-1.6	100%
	Zhou (124)	182	9 cm	100%
Colpoplastie sigmoïde	Imparato (113)	62		80%
	Communal (114)	16	68%	72% (11)

Méthode d'élaboration du PNDS et de la LAP

La méthode utilisée pour l'élaboration de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est adaptée à partir de celle des « Recommandations pour la pratique clinique »¹. Elle repose, d'une part, sur l'analyse et la synthèse critiques de la littérature médicale disponible, et, d'autre part, sur l'avis d'un groupe multidisciplinaire de professionnels concernés par le thème du PNDS.

1 Rédaction du PNDS

Un groupe de travail multidisciplinaire et multiprofessionnel est constitué par le centre de référence. Il est composé de professionnels de santé, ayant un mode d'exercice public ou privé, d'origine géographique ou d'écoles de pensée diverses, et, si besoin, d'autres professionnels concernés (au sein des centres de compétence par exemple) et de représentants d'associations de patients et d'usagers. Un président est désigné pour coordonner le travail du groupe en collaboration avec le chef de projet du centre de référence. Après analyse et synthèse de la littérature médicale et scientifique pertinente, le groupe de travail rédige une première version du PNDS qui est soumise à un groupe de lecture.

Le groupe de lecture est constitué par le centre de référence selon les mêmes critères que le groupe de travail. Il est consulté par courrier et donne un avis sur le fond et la forme du document, en particulier sur la lisibilité et l'applicabilité du PNDS. Les commentaires du groupe de lecture sont ensuite analysés et discutés par le groupe de travail qui rédige la version finale du PNDS.

2 Validation par les instances de la HAS

La version finale du PNDS (accompagné de l'argumentaire) est discutée par la Commission ALD et qualité du parcours de soins. À sa demande, le PNDS peut être revu par le groupe de travail. Sur proposition de la Commission ALD et qualité du parcours de soins, le Collège de la HAS valide le PNDS et autorise sa diffusion.

¹ Cf. Les recommandations pour la pratique clinique - Base méthodologique pour leur réalisation en France. Anaes, 1999.

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 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, Gynécologue-Obstétricien , Limoges
- Mme Karinne GUENICHE, Psychologue, Paris
- Dr Christine LOUIS-SYLVESTRE, Chirurgien Gynécologue, Paris
- Dr Anne-Elodie MILLISCHER, Radiologue, Paris
- Mme Chloé OUALLOUCHE, Psychologue, Paris
- Mme 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 lecture

- 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 Généticienne
- 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 RANKE, Chirurgien Pédiatre, Nancy
- Mme Amélie VICTOR, Association Syndrome de Rokitansky, 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.

Références bibliographiques

1. Aittomäki K, Eroila H, Kajanoja P. A population-based study of the incidence of müllerian aplasia in Finland. *Fertil Steril.* sept 2001;76(3):624-5.
2. Current evaluation of amenorrhea. *Fertil Steril.* nov 2008;90(5):S219-25.
3. Reindollar RH, Byrd JR, McDonough PG. Delayed sexual development: a study of 252 patients. *Am J Obstet Gynecol.* 15 juin 1981;140(4):371-80.
4. Creatsas G, Deligeoroglou E, Christopoulos P. Creation of a neovagina after Creatsas modification of Williams vaginoplasty for the treatment of 200 patients with Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome. *Fertil Steril.* oct 2010;94(5):1848-52.
5. Strübbe EH, Cremers CW, Dijkers FG, Willemsen WN. Hearing loss and the Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome. *Am J Otol.* mai 1994;15(3):431-6.
6. Pittock ST, Babovic-Vuksanovic D, Lteif A. Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser anomaly and its associated malformations. *Am J Med Genet A.* 2005;135A(3):314-6.
7. Oppelt P, Renner SP, Kellermann A, Brucker S, Hauser GA, Ludwig KS, et al. Clinical aspects of Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome: recommendations for clinical diagnosis and staging. *Hum Reprod.* 1 mars 2006;21(3):792-7.
8. Wottgen M, Brucker S, Renner SP, Strissel PL, Strick R, Kellermann A, et al. Higher incidence of linked malformations in siblings of Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser-syndrome patients. *Hum Reprod.* 1 mai 2008;23(5):1226-31.
9. Oppelt P, von Have M, Paulsen M, Strissel PL, Strick R, Brucker S, et al. Female genital malformations and their associated abnormalities. *Fertil Steril.* févr 2007;87(2):335-42.
10. Plevraki E, Kita M, Goulis DG, Hatzisevastou-Loukidou H, Lambropoulos AF, Avramides A. Bilateral ovarian agenesis and the presence of the testis-specific protein 1-Y-linked gene: two new features of Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome. *Fertil Steril.* mars 2004;81(3):689-92.
11. Gorgojo JJ, Almodóvar F, López E, Donnay S. Gonadal agenesis 46,XX associated with the atypical form of Rokitansky syndrome. *Fertil Steril.* janv 2002;77(1):185-7.
12. Biason-Lauber A, Schoenle EJ. A WNT4 Mutation Associated with Müllerian-Duct Regression and Virilization in a 46,XX Woman. *N Engl J Med.* 2004;7.

13. Philibert P, Biason-Lauber A, Rouzier R, Pienkowski C, Paris F, Konrad D, et al. Identification and functional analysis of a new WNT4 gene mutation among 28 adolescent girls with primary amenorrhea and müllerian duct abnormalities: a French collaborative study. *J Clin Endocrinol Metab.* mars 2008;93(3):895-900.
14. Clément-Ziza M, Khen N, Gonzales J, Créolles-Vastel C, Picard J-Y, Tullio-Pelet A, et al. Exclusion of WNT4 as a major gene in Rokitansky-Küster-Hauser anomaly. *Am J Med Genet A.* 2005;137A(1):98-9.
15. Drummond JB, Reis FM, Boson WLM, Silveira LFG, Bicalho MAC, De Marco L. Molecular analysis of the WNT4 gene in 6 patients with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome. *Fertil Steril.* sept 2008;90(3):857-9.
16. Ravel C, Lorenço D, Dessolle L, Mandelbaum J, McElreavey K, Darai E, et al. Mutational analysis of the WNT gene family in women with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome. *Fertil Steril.* avr 2009;91(4 Suppl):1604-7.
17. Strübbe EH, Cremers CW, Willemsen WN, Rolland R, Thijn CJ. The Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH) syndrome without and with associated features: two separate entities? *Clin Dysmorphol.* juill 1994;3(3):192-9.
18. Morcel K, Camborieux L, Guerrier D. Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH) syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 14 mars 2007;2:13.
19. Ledig S, Schippert C, Strick R, Beckmann MW, Oppelt PG, Wieacker P. Recurrent aberrations identified by array-CGH in patients with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome. *Fertil Steril.* avr 2011;95(5):1589-94.
20. Petrozza JC, Gray MR, Davis AJ, Reindollar RH. Congenital absence of the uterus and vagina is not commonly transmitted as a dominant genetic trait: Outcomes of surrogate pregnancies. *Fertil Steril.* févr 1997;67(2):387-9.
21. Milsom SR, Ogilvie CM, Jefferies C, Cree L. Discordant Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH) syndrome in identical twins - a case report and implications for reproduction in MRKH women. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol.* 2015;31(9):684-7.
22. Herlin MK, Petersen MB, Brännström M. Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH) syndrome: a comprehensive update. *Orphanet J Rare Dis.* 20 août 2020;15:214.

23. Morcel K, Guerrier D, Watrin T, Pellerin I, Levêque J. [The Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH) syndrome: clinical description and genetics]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. oct 2008;37(6):539-46.
24. Oppelt P, Strissel PL, Kellermann A, Seeber S, Humeny A, Beckmann MW, et al. DNA sequence variations of the entire anti-Müllerian hormone (AMH) gene promoter and AMH protein expression in patients with the Mayer-Rokitanski-Kuster-Hauser syndrome. *Hum Reprod Oxf Engl*. janv 2005;20(1):149-57.
25. Burel A, Mouchel T, Odent S, Tiker F, Knebelmann B, Pellerin I, et al. Role of HOXA7 to HOXA13 and PBX1 genes in various forms of MRKH syndrome (congenital absence of uterus and vagina). *J Negat Results Biomed*. 23 mars 2006;5:4.
26. Guerrier D, Mouchel T, Pasquier L, Pellerin I. The Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome (congenital absence of uterus and vagina)--phenotypic manifestations and genetic approaches. *J Negat Results Biomed*. 27 janv 2006;5:1.
27. van Lingen BL, Reindollar RH, Davis AJ, Gray MR. Further evidence that the WT1 gene does not have a role in the development of the derivatives of the müllerian duct. *Am J Obstet Gynecol*. sept 1998;179(3 Pt 1):597-603.
28. Lindner TH, Njolstad PR, Horikawa Y, Bostad L, Bell GI, Sovik O. A novel syndrome of diabetes mellitus, renal dysfunction and genital malformation associated with a partial deletion of the pseudo-POU domain of hepatocyte nuclear factor-1beta. *Hum Mol Genet*. oct 1999;8(11):2001-8.
29. Sandbacka M, Laivuori H, Freitas É, Halttunen M, Jokimaa V, Morin-Papunen L, et al. TBX6, LHX1 and copy number variations in the complex genetics of Müllerian aplasia. *Orphanet J Rare Dis*. 16 août 2013;8:125.
30. Kobayashi A, Shawlot W, Kania A, Behringer RR. Requirement of Lim1 for female reproductive tract development. *Dev Camb Engl*. févr 2004;131(3):539-49.
31. Oram RA, Edghill EL, Blackman J, Taylor MJO, Kay T, Flanagan SE, et al. Mutations in the hepatocyte nuclear factor-1 β (HNF1B) gene are common with combined uterine and renal malformations but are not found with isolated uterine malformations. *Am J Obstet Gynecol*. oct 2010;203(4):364.e1-5.
32. De Tomasi L, David P, Humbert C, Silbermann F, Arrondel C, Tores F, et al. Mutations in GREB1L Cause Bilateral Kidney Agenesis in Humans and Mice. *Am J Hum Genet*. 2 nov 2017;101(5):803-14.

33. Sanna-Cherchi S, Khan K, Westland R, Krithivasan P, Fievet L, Rasouly HM, et al. Exome-wide Association Study Identifies GREB1L Mutations in Congenital Kidney Malformations. *Am J Hum Genet.* 2 nov 2017;101(5):789-802.
34. Jacquinet A, Boujemla B, Fasquelle C, Thiry J, Josse C, Lumaka A, et al. GREB1L variants in familial and sporadic hereditary urogenital adysplasia and Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome. *Clin Genet.* 2020;98(2):126-37.
35. Herlin M, Bjørn A-MB, Rasmussen M, Trolle B, Petersen MB. Prevalence and patient characteristics of Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome: a nationwide registry-based study. *Hum Reprod.* oct 2016;31(10):2384-90.
36. Khen-Dunlop N, Lortat-Jacob S, Thibaud E, Clément-Ziza M, Lyonnet S, Nihoul-Fekete C. Rokitansky syndrome: clinical experience and results of sigmoid vaginoplasty in 23 young girls. *J Urol.* mars 2007;177(3):1107-11.
37. Sultan C, Biason-Lauber A, Philibert P. Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome: recent clinical and genetic findings. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol.* janv 2009;25(1):8-11.
38. Soriano D. Development of the fetal uterus between 19 and 38 weeks of gestation: in-utero ultrasonographic measurements. *Hum Reprod.* 1 janv 1999;14(1):215-8.
39. Jouannic J-M, Rosenblatt J, Demaria F, Jacobs R, Aubry M-C, Benifla J-L. Contribution of three-dimensional volume contrast imaging to the sonographic assessment of the fetal uterus. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005;26(5):567-70.
40. Humphries PD, Simpson JC, Creighton SM, Hall-Craggs MA. MRI in the assessment of congenital vaginal anomalies. *Clin Radiol.* avr 2008;63(4):442-8.
41. Scanlan KA, Pozniak MA, Fagerholm M, Shapiro S. Value of transperineal sonography in the assessment of vaginal atresia. *Am J Roentgenol.* mars 1990;154(3):545-8.
42. Fedele L, Portuese A, Bianchi S, Zanconato G, Raffaelli R. Transrectal ultrasonography in the assessment of congenital vaginal canalization defects. *Hum Reprod.* 1 févr 1999;14(2):359-62.
43. Saleem SN. MR Imaging Diagnosis of Uterovaginal Anomalies: Current State of the Art. *RadioGraphics.* 1 sept 2003;23(5):e13-e13.
44. Troiano RN, McCarthy SM. Mullerian duct anomalies: imaging and clinical issues. *Radiology.* oct 2004;233(1):19-34.

45. Paniel BJ, Haddad B, el Medjadji M, Vincent Y. [Value of ultrasonography in utero-vaginal aplasia]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* (Paris). 1996;25(2):128-30.
46. Pompili G, Munari A, Franceschelli G, Flor N, Meroni R, Frontino G, et al. Magnetic resonance imaging in the preoperative assessment of Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome. *Radiol Med (Torino)*. août 2009;114(5):811-26.
47. Grimbizis GF, Gordts S, Di Spiezio Sardo A, Brucker S, De Angelis C, Gergolet M, et al. The ESHRE/ESGE consensus on the classification of female genital tract congenital anomalies. *Hum Reprod Oxf Engl*. août 2013;28(8):2032-44.
48. Schöller D, Hölting M, Stefanescu D, Burow H, Schönfisch B, Rall K, et al. Female genital tract congenital malformations and the applicability of the ESHRE/ESGE classification: a systematic retrospective analysis of 920 patients. *Arch Gynecol Obstet*. 2018;297(6):1473-81.
49. Grimbizis GF, Di Spiezio Sardo A, Saravelos SH, Gordts S, Exacoustos C, Van Schoubroeck D, et al. The Thessaloniki ESHRE/ESGE consensus on diagnosis of female genital anomalies. *Hum Reprod Oxf Engl*. janv 2016;31(1):2-7.
50. Wang Y, He Y-L, Yuan L, Yu J-C, Xue H-D, Jin Z-Y. Typical and atypical pelvic MRI characteristics of Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome: a comprehensive analysis of 201 patients. *Eur Radiol*. juill 2020;30(7):4014-22.
51. Fedele L, Bianchi S, Frontino G, Ciappina N, Fontana E, Borruto F. Laparoscopic findings and pelvic anatomy in Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome. *Obstet Gynecol*. mai 2007;109(5):1111-5.
52. Fedele L, Dorta M, Brioschi D, Giudici MN, Candiani GB. Magnetic resonance imaging in Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome. *Obstet Gynecol*. oct 1990;76(4):593-6.
53. Reinhold C, Hricak H, Forstner R, Ascher SM, Bret PM, Meyer WR, et al. Primary amenorrhea: evaluation with MR imaging. *Radiology*. mai 1997;203(2):383-90.
54. Fedele L, Bianchi S, Berlanda N, Bulfoni A, Fontana E. Laparoscopic creation of a neovagina and recovery of menstrual function in a patient with Rokitansky syndrome: a case report. *Hum Reprod Oxf Engl*. déc 2006;21(12):3287-9.
55. Ludwig KS. The Mayer-Rokitansky-Küster syndrome. An analysis of its morphology and embryology. Part I: Morphology. *Arch Gynecol Obstet*. 1998;262(1-2):1-26.
56. Lermann J, Mueller A, Wiesinger E, Häberle L,

- Brucker S, Wallwiener D, et al. Comparison of different diagnostic procedures for the staging of malformations associated with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome. *Fertil Steril.* juill 2011;96(1):156-9.
57. Lermann J, Mueller A, Wiesinger E, Häberle L, Brucker S, Wallwiener D, et al. Comparison of different diagnostic procedures for the staging of malformations associated with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome. *Fertil Steril.* juill 2011;96(1):156-9.
58. Oppelt PG, Lermann J, Strick R, Dittrich R, Strissel P, Rettig I, et al. Malformations in a cohort of 284 women with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome (MRKH). *Reprod Biol Endocrinol RBE.* 20 août 2012;10:57.
59. Bridges NA, Cooke A, Healy MJ, Hindmarsh PC, Brook CG. Growth of the uterus. *Arch Dis Child.* oct 1996;75(4):330-1.
60. Garel L, Dubois J, Grignon A, Filiatrault D, Van Vliet G. US of the Pediatric Female Pelvis: A Clinical Perspective. *RadioGraphics.* nov 2001;21(6):1393-407.
61. Herter LD, Golendziner E, Flores JAM, Becker E, Spritzer PM. Ovarian and Uterine Sonography in Healthy Girls Between 1 and 13 Years Old: Correlation of Findings with Age and Pubertal Status. *Am J Roentgenol.* juin 2002;178(6):1531-6.
62. Holm K, Mosfeldt Laursen E, Brocks V, Müller J. Pubertal maturation of the internal genitalia: an ultrasound evaluation of 166 healthy girls. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1995;6(3):175-81.
63. Ziereisen F, Guissard G, Damry N, Avni EF. Sonographic imaging of the paediatric female pelvis. *Eur Radiol.* juill 2005;15(7):1296-309.
64. Michala L, Aslam N, Conway GS, Creighton SM. The clandestine uterus: or how the uterus escapes detection prior to puberty. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* janv 2010;117(2):212-5.
65. ACOG Committee on Adolescent Health Care. ACOG Committee Opinion No. 355: Vaginal agenesis: diagnosis, management, and routine care. *Obstet Gynecol.* déc 2006;108(6):1605-9.
66. Morgan EM, Quint EH. Assessment of sexual functioning, mental health, and life goals in women with vaginal agenesis. *Arch Sex Behav.* oct 2006;35(5):607-18.
67. Langer M, Grünberger W, Ringler M. Vaginal agenesis and congenital adrenal hyperplasia. Psychosocial sequelae of diagnosis and neovagina formation. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1990;69(4):343-9.

68. Dear J, Creighton SM, Conway GS, Williams L, Liao L-M. Sexual Experience before Treatment for Vaginal Agenesis: A Retrospective Review of 137 Women. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* juin 2019;32(3):300-4.
69. McQuillan SK, Grover SR. Dilation and surgical management in vaginal agenesis: a systematic review. *Int Urogynecology J.* mars 2014;25(3):299-311.
70. Callens N, De Cuypere G, De Sutter P, Monstrey S, Weyers S, Hoebeke P, et al. An update on surgical and non-surgical treatments for vaginal hypoplasia. *Hum Reprod Update.* oct 2014;20(5):775-801.
71. Morcel K, Lavoué V, Jaffre F, Paniel B-J, Rouzier R. Sexual and functional results after creation of a neovagina in women with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome: a comparison of nonsurgical and surgical procedures. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* juill 2013;169(2):317-20.
72. Cheikhelard A, Bidet M, Baptiste A, Viaud M, Fagot C, Khen-Dunlop N, et al. Surgery is not superior to dilation for the management of vaginal agenesis in Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome: a multicenter comparative observational study in 131 patients. *Am J Obstet Gynecol.* sept 2018;219(3):281.e1-281.e9.
73. Herlin M, Bay Bjørn A-M, Jørgensen LK, Trolle B, Petersen MB. Treatment of vaginal agenesis in Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome in Denmark: a nationwide comparative study of anatomical outcome and complications. *Fertil Steril.* sept 2018;110(4):746-53.
74. Kang J, Chen N, Song S, Zhang Y, Ma C, Ma Y, et al. Sexual function and quality of life after the creation of a neovagina in women with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome: comparison of vaginal dilation and surgical procedures. *Fertil Steril.* mai 2020;113(5):1024-31.
75. Mobus VJ, Kortenborn K, Kreienberg R, Friedberg V. Long-term results after operative correction of vaginal aplasia. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;8.
76. Lappöhn RE. Congenital absence of the vagina--results of conservative treatment. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* avr 1995;59(2):183-6.
77. D'Alberton A, Santi F. Formation of a neovagina by coitus. *Obstet Gynecol.* nov 1972;40(5):763-4.
78. Lappöhn RE. Congenital absence of the vagina — results of conservative treatment. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* avr 1995;59(2):183-6.

79. Moen MH. Creation of a vagina by repeated coital dilatation in four teenagers with vaginal agenesis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2000;79(2):149-50.
80. Moen MH. Vaginal agenesis treated by coital dilatation in 20 patients. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet.* juin 2014;125(3):282-3.
81. Frank: The formation of an artificial vagina without... - Google Scholar [Internet]. [cité 31 oct 2021]. Disponible sur: https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=The%20formation%20of%20an%20artificial%20vagina%20without%20operation&journal=Am%20J%20Obstet%20Gynecol&volume=35&publication_year=1938&author=Frank%20CRT
82. Edmonds DK, Rose GL, Lipton MG, Quek J. Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome: a review of 245 consecutive cases managed by a multidisciplinary approach with vaginal dilators. *Fertil Steril.* mars 2012;97(3):686-90.
83. Lloyd J, Crouch NS, Minto CL, Liao L-M, Creighton SM. Female genital appearance: 'normality' unfolds. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 2005;112(5):643-6.
84. Cheikhelard A, Bidet M, Baptiste A, Viaud M, Fagot C, Khen-Dunlop N, et al. Surgery is not superior to dilation for the management of vaginal agenesis in Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome: a multicenter comparative observational study in 131 patients. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;219(3):281.e1-281.e9.
85. Both S, Kluivers K, Ten Kate-Booij M, Weijnenborg P. Sexual response in women with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome with a nonsurgical neovagina. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;219(3):283.e1-283.e8.
86. Sharifiaghdas F, Daneshpajoo A, Sohbat S, Mirzaei M. An unusual cause of urinary incontinence: Urethral coitus in a case of Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome. *Investig Clin Urol.* sept 2016;57(5):367-71.
87. Routh JC, Laufer MR, Cannon GM, Diamond DA, Gargollo PC. Management strategies for Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser related vaginal agenesis: a cost-effectiveness analysis. *J Urol.* nov 2010;184(5):2116-21.
88. Committee on Adolescent Health Care. ACOG Committee Opinion No. 728: Müllerian Agenesis: Diagnosis, Management, And Treatment. *Obstet Gynecol.* janv 2018;131(1):e35-42.
89. Ismail-Pratt IS, Bikoo M, Liao L-M, Conway GS, Creighton SM. Normalization of the vagina by dilator

- treatment alone in Complete Androgen Insensitivity Syndrome and Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser Syndrome. *Hum Reprod.* 1 juill 2007;22(7):2020-4.
90. Gargollo PC, Cannon GM, Diamond DA, Thomas P, Burke V, Laufer MR. Should progressive perineal dilation be considered first line therapy for vaginal agenesis? *J Urol.* oct 2009;182(4 Suppl):1882-9.
 91. Callens N, Weyers S, Monstrey S, Stockman S, van Hoorde B, van Hoecke E, et al. Vaginal dilation treatment in women with vaginal hypoplasia: a prospective one-year follow-up study. *Am J Obstet Gynecol.* sept 2014;211(3):228.e1-228.e12.
 92. Adeyemi-Fowode OA, Dietrich JE. Assessing the Experience of Vaginal Dilator Use and Potential Barriers to Ongoing Use among a Focus Group of Women with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser Syndrome. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* août 2017;30(4):491-4.
 93. Lee Y. Patients' perception and adherence to vaginal dilator therapy: a systematic review and synthesis employing symbolic interactionism. *Patient Prefer Adherence.* 12 avr 2018;12:551-60.
 94. Patel V, Hakim J, Gomez-Lobo V, Amies Oelschlager A-M. Providers' Experiences with Vaginal Dilator Training for Patients with Vaginal Agenesis. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* févr 2018;31(1):45-7.
 95. Roen K, Creighton SM, Hegarty P, Liao L-M. Vaginal Construction and Treatment Providers' Experiences: A Qualitative Analysis. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* juin 2018;31(3):247-51.
 96. Oelschlager A-MA, Debiec K, Appelbaum H. Primary vaginal dilation for vaginal agenesis: strategies to anticipate challenges and optimize outcomes. *Curr Opin Obstet Gynecol.* oct 2016;28(5):345-9.
 97. Vecchietti G. [Creation of an artificial vagina in Rokitansky-Küster-Hauser syndrome]. *Actual Ostet Gynecol.* avr 1965;11(2):131-47.
 98. Fedele L, Bianchi S, Frontino G, Berlanda N, Montefusco S, Borruto F. Laparoscopically assisted uterovestibular anastomosis in patients with uterine cervix atresia and vaginal aplasia. *Fertil Steril.* janv 2008;89(1):212-6.
 99. Brun J-L, Belleannée G, Grafeille N, Aslan A-F, Brun GH. Long-term results after neovagina creation in Mayer-Rokitanski-Kuster-Hauser syndrome by Vecchietti's operation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* juill 2002;103(2):168-72.
 100. Laffargue F, Giacalone PL, Boulot P, Vigouroux

- B, Hedon B, Benos P. A laparoscopic procedure for the treatment of vaginal aplasia. *Br J Obstet Gynaecol.* juill 1995;102(7):565-7.
101. Folgueira G, Perez-Medina T, Martinez-Cortes L, Martinez-Lara A, Gomez B, Izquierdo J, et al. Laparoscopic creation of a neovagina in Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome by modified Vecchietti's procedure. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* août 2006;127(2):240-3.
102. Fedele L, Bianchi S, Frontino G, Fontana E, Restelli E, Bruni V. The laparoscopic Vecchietti's modified technique in Rokitansky syndrome: anatomic, functional, and sexual long-term results. *Am J Obstet Gynecol.* avr 2008;198(4):377.e1-377.e6.
103. Rall K, Schickner MC, Barresi G, Schönfisch B, Wallwiener M, Wallwiener CW, et al. Laparoscopically Assisted Neovaginoplasty in Vaginal Agenesis: A Long-Term Outcome Study in 240 Patients. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* déc 2014;27(6):379-85.
104. El Saman AM, Fathalla MMF, Nasr AM, Youssef MA. Laparoscopically assisted balloon vaginoplasty for management of vaginal aplasia. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet.* août 2007;98(2):134-7.
105. Darwish AM. A simplified novel laparoscopic formation of neovagina for cases of Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome. *Fertil Steril.* nov 2007;88(5):1427-30.
106. El Saman AM. Retropubic balloon vaginoplasty for management of Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome. *Fertil Steril.* avr 2010;93(6):2016-9.
107. Fedele L, Bianchi S, Frontino G, Berlanda N, Montefusco S, Borruto F. Laparoscopically assisted uterovestibular anastomosis in patients with uterine cervix atresia and vaginal aplasia. *Fertil Steril.* janv 2008;89(1):212-6.
108. Kölle A, Taran F-A, Rall K, Schöller D, Wallwiener D, Brucker S. Neovagina creation methods and their potential impact on subsequent uterus transplantation: a review. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 2019;126(11):1328-35.
109. Alessandrescu D, Peltecu GC, Buhimschi S, Buhimschi IA. Neocolpopoiesis with split-thickness skin graft as a surgical treatment of vaginal agenesis: Retrospective review of 201 cases. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;175(1):8.
110. Rochet Y, Rudigoz RC, Tian Y. [The treatment of vaginal aplasia. A report of 109 cases and 85 operations (author's transl)]. *Chir Memoires Acad Chir.* 1980;106(6):387-92.

111. Louis-Sylvestre C, Haddad B, Paniel B-J. Creation of a sigmoid neovagina: technique and results in 16 cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* déc 1997;75(2):225-9.
112. Parsons JK, Gearhart SL, Gearhart JP. Vaginal reconstruction utilizing sigmoid colon: Complications and long-term results. *J Pediatr Surg.* avr 2002;37(4):629-33.
113. Imperato E, Alfei A, Aspesi G, Meus AL, Spinillo A. Long-term results of sigmoid vaginoplasty in a consecutive series of 62 patients. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* déc 2007;18(12):1465-9.
114. Communal P. Sexuality after sigmoid colpopoiesis in patients with Mayer Rokitansky Kuster Hauser Syndrome. *Fertil Steril.* sept 2003;80(3):600-6.
115. Darai E. Anatomic and functional results of laparoscopic-perineal neovagina construction by sigmoid colpoplasty in women with Rokitansky's syndrome. *Hum Reprod.* 1 nov 2003;18(11):2454-9.
116. Hiroi H, Yasugi T, Matsumoto K, Fujii T, Watanabe T, Yoshikawa H, et al. Mucinous adenocarcinoma arising in a neovagina using the sigmoid colon thirty years after operation: a case report. *J Surg Oncol.* mai 2001;77(1):61-4.
117. Huet S, Tardieu A, Filloux M, Essig M, Pichon N, Therme JF, et al. Uterus transplantation in France: for which patients? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* oct 2016;205:7-10.
118. Davydov SN, Zhvitiashvili OD. Formation of vagina (colpopoiesis) from peritoneum of Douglas pouch. *Acta Chir Plast.* 1974;16(1):35-41.
119. Dargent D, Marchiolè P, Giannesi A, Benchaïb M, Chevret-Méasson M, Mathevet P. [Laparoscopic Davydov or laparoscopic transposition of the peritoneal colpopoiesis described by Davydov for the treatment of congenital vaginal agenesis: the technique and its evolution]. *Gynecol Obstet Fertil.* déc 2004;32(12):1023-30.
120. Marques H de S, dos Santos FL, Lopes-Costa PV, dos Santos AR, da Silva BB. Creation of a neovagina in patients with Rokitansky syndrome using peritoneum from the pouch of Douglas: an analysis of 48 cases. *Fertil Steril.* sept 2008;90(3):827-32.
121. Fedele L, Frontino G, Restelli E, Ciappina N, Motta F, Bianchi S. Creation of a neovagina by Davydov's laparoscopic modified technique in patients with Rokitansky syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* janv 2010;202(1):33.e1-6.
122. Bianchi S, Frontino G, Ciappina N, Restelli E, Fedele L. Creation of a

- neovagina in Rokitansky syndrome: comparison between two laparoscopic techniques. *Fertil Steril.* 1 mars 2011;95(3):1098-1100.e1-3.
123. Giannesi A, Marchiole P, Benchaib M, Chevret-Measson M, Mathevet P, Dargent D. Sexuality after laparoscopic Davydov in patients affected by congenital complete vaginal agenesis associated with uterine agenesis or hypoplasia. *Hum Reprod Oxf Engl.* oct 2005;20(10):2954-7.
124. Zhou J-H, Sun J, Yang C-B, Xie Z-W, Shao W-Q, Jin H-M. Long-term outcomes of transvestibular vaginoplasty with pelvic peritoneum in 182 patients with Rokitansky's syndrome. *Fertil Steril.* nov 2010;94(6):2281-5.
125. Gu Y, Zhang X, Kong B, Yu Y. Neovagina constructed with the peritoneum of the anterior abdominal wall. *J Obstet Gynaecol Res.* juin 2010;36(3):651-5.
126. Tescher M, Remay Y. [Epithelialisation of a neovagina by nymphoplasty (author's transl)]. *Nouv Presse Med.* 17 déc 1977;6(43):4063-4.
127. Johnson N, Batchelor A, Lilford RJ. Experience with tissue expansion vaginoplasty. *Br J Obstet Gynaecol.* juin 1991;98(6):564-8.
128. Purushothaman V. Horse shoe flap vaginoplasty--a new technique of vaginal reconstruction with labia minora flaps for primary vaginal agenesis. *Br J Plast Surg.* oct 2005;58(7):934-9.
129. Van Trappen P, De Sutter P, Dhont M. Vaginoplasty by inverted perineal and labia minora flaps-a retrospective study. *J Obstet Gynaecol J Inst Obstet Gynaecol.* juin 1997;17(4):379-82.
130. De Filippo RE, De Filippo RE, Bishop CE, Filho LF, Yoo JJ, Atala A. Tissue engineering a complete vaginal replacement from a small biopsy of autologous tissue. *Transplantation.* 27 juill 2008;86(2):208-14.
131. Panici PB, Bellati F, Boni T, Francescangeli F, Frati L, Marchese C. Vaginoplasty using autologous in vitro cultured vaginal tissue in a patient with Mayer-von-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome. *Hum Reprod Oxf Engl.* juill 2007;22(7):2025-8.
132. Altchek A, Hanflik A, Deligdisch L, Brem H. Cultured bilayered skin allograft for vaginal construction. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* févr 2010;23(1):e5-8.
133. Zhu L, Zhou H, Sun Z, Lou W, Lang J. Anatomic and sexual outcomes after vaginoplasty using tissue-engineered biomaterial graft in patients with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome: a new minimally invasive and effective surgery. *J Sex*

- Med. juin
2013;10(6):1652-8.
134. Dabi Y, Canel V, Skalli D, Paniel BJ, Haddad B, Touboul C. Postoperative evaluation of chronic pain in patients with Mayer – Rokitansky – Küster – Hauser (MRKH) syndrome and uterine horn remnant: Experience of a tertiary referring gynaecological department. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* févr 2020;49(2):101655.
135. Deffarges JV, Haddad B, Musset R, Paniel BJ. Utero-vaginal anastomosis in women with uterine cervix atresia: long-term follow-up and reproductive performance. A study of 18 cases. *Hum Reprod Oxf Engl.* août 2001;16(8):1722-5.
136. Raudrant D, Chalouhi G, Dubuisson J, Golfier F. Laparoscopic uterovaginal anastomosis in Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome with functioning horn. *Fertil Steril.* déc 2008;90(6):2416-8.
137. Daraï E, Ballester M, Bazot M, Paniel B-J. Laparoscopic-assisted uterovaginal anastomosis for uterine cervix atresia with partial vaginal aplasia. *J Minim Invasive Gynecol.* févr 2009;16(1):92-4.
138. Deligeoroglou E, Kontoravdis A, Makrakis E, Christopoulos P, Kountouris A, Creatsas G. Development of leiomyomas on the uterine remnants of two women with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome. *Fertil Steril.* mai 2004;81(5):1385-7.
139. Lamarca M, Navarro R, Ballesteros ME, García-Aguirre S, Conte MP, Duque JA. Leiomyomas in both uterine remnants in a woman with the Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome. *Fertil Steril.* mars 2009;91(3):931.e13-15.
140. Papa G, Andreotti M, Giannubilo SR, Cesari R, Ceré I, Tranquilli AL. Case report and surgical solution for a voluminous uterine leiomyoma in a woman with complicated Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome. *Fertil Steril.* nov 2008;90(5):2014.e5-6.
141. Chapron C, Morice P, La Tour MD, Chavet X, Dubuisson JB. Laparoscopic management of asymmetric Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome. *Hum Reprod Oxf Engl.* févr 1995;10(2):369-71.
142. David A, Carmil D, Bar-David E, Serr DM. Congenital absence of the vagina. Clinical and psychologic aspects. *Obstet Gynecol.* oct 1975;46(4):407-9.
143. Carroll S, Laufer MR, Thomas-Kowal P, Lossie AC, Moss-Morris R. From Engulfment to Enrichment: Associations Between Illness Representations, Self-Concept, and Psychological Adjustment

- in Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser Syndrome. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* déc 2020;33(6):639-48.
144. Gueniche K, Yi M-K, Nataf N. And god created woman? The link between female sexuality and the mother-daughter relationship in Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome in adolescents. *Bull Menninger Clin.* 2014;78(1):57-69.
145. Bennecke E, Werner-Rosen K, Thyen U, Kleinemeier E, Lux A, Jürgensen M, et al. Subjective need for psychological support (PsySupp) in parents of children and adolescents with disorders of sex development (dsd). *Eur J Pediatr.* oct 2015;174(10):1287-97.
146. Gueniche K, Vibert S, Guinard M, Polak M, Ouallouche C, Nataf N, et al. Quand le féminin est mis à mal ... À propos d'une prise de poids significative chez des jeunes femmes en post-annonce diagnostique d'une agénésie utéro-vaginale. *L'Évolution Psychiatr.* oct 2020;85(4):607-18.
147. Kjaer TK, Jensen A, Dalton SO, Johansen C, Schmiedel S, Kjaer SK. Suicide in Danish women evaluated for fertility problems. *Hum Reprod.* sept 2011;26(9):2401-7.
148. Gueniche K, Vibert S, Ouallouche C, Nataf N, Polak M. Annonce d'une agénésie utéro-vaginale. *Adolescence.* 7 nov 2016;343(3):525-38.
149. Gueniche K, Nataf N, Yi M-K. Quand « sexe » et « sexualité » entrent en collision chez l'adolescente. *Psychosom Relationnelle.* 12 nov 2014;3(2):28-38.
150. Chen N, Song S, Duan Y, Kang J, Deng S, Pan H, et al. Study on depressive symptoms in patients with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome: an analysis of 141 cases. *Orphanet J Rare Dis.* 24 mai 2020;15:121.
151. Liao L-M, Doyle J, Crouch NS, Creighton SM. Dilation as treatment for vaginal agenesis and hypoplasia: a pilot exploration of benefits and barriers as perceived by patients. *J Obstet Gynaecol J Inst Obstet Gynaecol.* févr 2006;26(2):144-8.
152. Heller-Boersma JG, Edmonds DK, Schmidt UH. A cognitive behavioural model and therapy for utero-vaginal agenesis (Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome: MRKH). *Behav Cogn Psychother.* juill 2009;37(4):449-67.
153. Bean EJ, Mazur T, Robinson AD. Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser Syndrome: Sexuality, Psychological Effects, and Quality of Life. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* déc 2009;22(6):339-46.
154. Frega A, Scirpa P, Sopracordevole F,

- Biamonti A, Bianchi P, De Sanctis L, et al. Impact of human papillomavirus infection on the neovaginal and vulval tissues of women who underwent surgical treatment for Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome. *Fertil Steril.* oct 2011;96(4):969-73.
155. Rall KK, Schoenfish B, Schoeller D, Stefanescu D, Koelle A, Henes M, et al. Vaginal prevalence of human papillomavirus infections in women with uterovaginal aplasia before and after laparoscopically assisted creation of a neovagina: a prospective epidemiological observational study. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* janv 2019;126(1):65-72.
156. Pennesi CM, English EM, Bell S, Lossie AC, Quint EH, Swenson CW. Prevalence of urinary, prolapse, and bowel symptoms in Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* juill 2021;225(1):70.e1-70.e12.
157. Ernst ME, Sandberg DE, Keegan C, Quint EH, Lossie AC, Yashar BM. The Lived Experience of MRKH: Sharing Health Information with Peers. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* avr 2016;29(2):154-8.
158. Tsitoura A, Michala L. The Sexuality of Adolescents and Young Women With MRKH Syndrome: A Qualitative Study. *J Sex Med.* 11 oct 2021;S1743-6095(21)00694-9.
159. Weijnenborg PTM, Kluivers KB, Dessens AB, Kate-Booij MJ, Both S. Sexual functioning, sexual esteem, genital self-image and psychological and relational functioning in women with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome: a case-control study. *Hum Reprod.* 29 sept 2019;34(9):1661-73.
160. Carrard C, Chevret-Measson M, Lunel A, Raudrant D. Sexuality after sigmoid vaginoplasty in patients with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome. *Fertil Steril.* mars 2012;97(3):691-6.
161. Wagner A, Brucker SY, Ueding E, Gröber-Grätz D, Simoes E, Rall K, et al. Treatment management during the adolescent transition period of girls and young women with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome (MRKHS): a systematic literature review. *Orphanet J Rare Dis.* 16 nov 2016;11:152.
162. Serrano B, Brotons M, Bosch FX, Bruni L. Epidemiology and burden of HPV-related disease. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* févr 2018;47:14-26.
163. Fernández-Ruiz M, Pantoja-Garrido M, Frías-Sánchez Z, Rodríguez-Jiménez I, Aguilar-Martín MDV. [EPIDERMOID CARCINOMA IN THE NEOVAGINA OF A PATIENT WITH MAYER-

- ROKITANSKY-KÜSTER-HAUSER SYNDROME. CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW]. Rev Colomb Obstet Ginecol. déc 2019;70(4):266-76.
164. Christophe M, Heinemann M, Thomassin J, Lelong B, Houvenaeghel G, Lambaudie E. Development of a mucinous adenocarcinoma on a sigmoid colpoplasty for vaginal agenesis: About a case report and review of the literature. Gynecol Oncol Rep. 30 janv 2021;36:100712.
165. Marsh CA, Will MA, Smorgick N, Quint EH, Hussain H, Smith YR. Uterine remnants and pelvic pain in females with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome. J Pediatr Adolesc Gynecol. juin 2013;26(3):199-202.
166. Vosoughi N, Maasoumi R, Haeri Mehrizi AA, Ghanbari Z. The Effect of Psychosexual Education on Promoting Sexual Function, Genital Self-Image, and Sexual Distress among Women with Rokitansky Syndrome: A Randomized Controlled Clinical Trial. J Pediatr Adolesc Gynecol. juill 2021;S1083318821002473.
167. Hammond-Browning N. UK criteria for uterus transplantation: a review. BJOG Int J Obstet Gynaecol. oct 2019;126(11):1320-6.
168. Ayoubi JM, Carbonnel M, Pirtea P, Kvarnström N, Brännström M, Dahm-Kähler P. Laparotomy or minimal invasive surgery in uterus transplantation: a comparison. Fertil Steril. juill 2019;112(1):11-8.
169. Milliez J. Uterine transplantation FIGO Committee for the Ethical Aspects of Human Reproduction and Women's Health. Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet. sept 2009;106(3):270.
170. Brännström M, Johannesson L, Dahm-Kähler P, Enskog A, Mölne J, Kvarnström N, et al. First clinical uterus transplantation trial: a six-month report. Fertil Steril. mai 2014;101(5):1228-36.
171. Brännström M, Johannesson L, Bokström H, Kvarnström N, Mölne J, Dahm-Kähler P, et al. Livebirth after uterus transplantation. The Lancet. févr 2015;385(9968):607-16.
172. Brännström M, Bokström H, Dahm-Kähler P, Diaz-Garcia C, Ekberg J, Enskog A, et al. One uterus bridging three generations: first live birth after mother-to-daughter uterus transplantation. Fertil Steril. août 2016;106(2):261-6.
173. Del Priore G, Saso S, Meslin EM, Tzakis A, Brännström M, Clarke A, et al. Uterine transplantation--a real possibility? The Indianapolis consensus.

- Hum Reprod Oxf Engl. févr 2013;28(2):288-91.
174. Brännström M, Belfort MA, Ayoubi JM. Uterus transplantation worldwide: clinical activities and outcomes. *Curr Opin Organ Transplant*. 1 déc 2021;26(6):616-26.
175. Richards EG, Farrell RM, Ricci S, Perni U, Quintini C, Tzakis A, et al. Uterus transplantation: state of the art in 2021. *J Assist Reprod Genet*. sept 2021;38(9):2251-9.
176. Allyse M, Amer H, Coutifaris C, Falcone T, Famuyide A, Flyckt R, et al. American Society for Reproductive Medicine position statement on uterus transplantation: a committee opinion. *Fertil Steril*. sept 2018;110(4):605-10.
177. Dion L, Tardieu A, Piver P, Aubard Y, Ayoubi JM, Garbin O, et al. Uterus transplantation: Where do we stand in 2018? *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. janv 2019;48(1):11-3.
178. Jones BP, Saso S, Bracewell-Milnes T, Thum M-Y, Nicopoullos J, Diaz-Garcia C, et al. Human uterine transplantation: a review of outcomes from the first 45 cases. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. oct 2019;126(11):1310-9.
179. Brännström M, Enskog A, Kvarnström N, Ayoubi JM, Dahm-Kähler P. Global results of human uterus transplantation and strategies for pre-transplantation screening of donors. *Fertil Steril*. juill 2019;112(1):3-10.
180. Kvarnström N, Enskog A, Dahm-Kähler P, Brännström M. Live versus deceased donor in uterus transplantation. *Fertil Steril*. juill 2019;112(1):24-7.
181. Testa G, McKenna GJ, Gunby RT, Anthony T, Koon EC, Warren AM, et al. First live birth after uterus transplantation in the United States. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. mai 2018;18(5):1270-4.
182. Ejzenberg D, Andraus W, Baratelli Carelli Mendes LR, Ducatti L, Song A, Tanigawa R, et al. Livebirth after uterus transplantation from a deceased donor in a recipient with uterine infertility. *The Lancet*. déc 2018;392(10165):2697-704.
183. Chmel R, Novackova M, Janousek L, Matecha J, Pastor Z, Maluskova J, et al. Reevaluation and lessons learned from the first 9 cases of a Czech uterus transplantation trial: Four deceased donor and 5 living donor uterus transplantations. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. mars 2019;19(3):855-64.
184. Flyckt R, Falcone T, Quintini C, Perni U, Egtesad B, Richards EG, et al. First birth from a deceased donor uterus in the United States: from severe graft rejection to successful cesarean

delivery. Am J Obstet
Gynecol. août
2020;223(2):143-51.

185. Engels EA, Pfeiffer RM, Fraumeni JF, Kasiske BL, Israni AK, Snyder JJ, et al. Spectrum of Cancer Risk among U.S. Solid Organ Transplant Recipients: The Transplant Cancer Match Study. *Jama*. 2 nov 2011;306(17):1891-901.
186. Carbonnel M, Revaux A, Menzhulina E, Karpel L, Snanoudj R, Le Guen M, et al. Uterus Transplantation with Live Donors: Screening Candidates in One French Center. *J Clin Med*. 25 juin 2020;9(6):2001.
187. Rall K, Eisenbeis S, Henninger V, Henes M, Wallwiener D, Bonin M, et al. Typical and Atypical Associated Findings in a Group of 346 Patients with Mayer-Rokitansky-Kuester-Hauser Syndrome. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. oct 2015;28(5):362-8.
188. Soong YK, Chang FH, Lai YM, Lee CL, Chou HH. Results of modified laparoscopically assisted neovaginoplasty in 18 patients with congenital absence of vagina. *Hum Reprod Oxf Engl*. janv 1996;11(1):200-3.