

Différenciation et régulation des fonctions ovariennes

Introduction

De l'ovaire présomptif à l'ovaire fonctionnel

Joëlle Cohen-Tannoudji et Solange Magre

Univ Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité, Biologie Fonctionnelle et Adaptative, EAC CNRS 4413,
Physiologie de l'Axe Gonadotrope, 4 rue M.A. Lagroua-Weill-Hallé, 75205 Paris Cedex 13, France

Auteur correspondant : Joëlle Cohen Tannoudji, joelle.cohen-tannoudji@univ-paris-diderot.fr

Reçu le 13 juillet 2011

La différenciation fonctionnelle de l'ovaire résulte d'une succession d'étapes allant de la formation d'une ébauche gonadique tout d'abord sexuellement indifférenciée jusqu'au développement de follicules ovariens assurant une production cyclique d'un ou plusieurs ovocyte(s) fécondable(s). L'objectif de cette séance de la Société de Biologie est de faire le point sur certaines des étapes clés de la différenciation ovarienne en confrontant les données obtenues grâce aux approches actuelles de génétique moléculaire et les connaissances classiques acquises en étudiant l'embryologie et l'endocrinologie gonadiques.

Dans les étapes initiales de la différenciation gonadique, alors que les cordons séminifères se différencient précocement dans le testicule fœtal et marquent ainsi l'engagement du fœtus dans la voie de différenciation mâle, les follicules ovariens, unités fonctionnelles caractéristiques de l'ovaire, apparaissent tardivement (7–8 semaines plus tard dans l'espèce humaine). Morphologiquement, durant cette période, la gonade femelle est un ovaire « présomptif » reconnu par défaut parce que ce n'est pas un testicule. Cette dissymétrie dans la chronologie de la différenciation gonadique associée à l'observation de cas d'inversion sexuelle dans lesquels les ovaires fœtaux présentent des signes de masculinisation, a conduit le Professeur Jost à proposer dès 1970 que, tout comme ce qu'il avait démontré pour les voies génitales, les gonades obéissent à un programme constitutif de différenciation femelle, à moins qu'un « organisateur mâle », sous le contrôle du chromosome Y, n'impose la masculinisation en induisant la différenciation testiculaire. Ce gène « commutateur » de

la différenciation testiculaire a été identifié en 1990, il s'agit du gène *SRY* (*Sex determining Region of Y chromosome*). Toutefois, certaines anomalies du déterminisme du sexe, observées en particulier dans l'espèce humaine, ne pouvant s'expliquer du seul fait de *SRY*, l'hypothèse de l'existence d'un facteur Z induisant la différenciation ovarienne et inhibant la différenciation testiculaire a été avancée mais ce gène n'a pas encore été identifié. Au cours de ces dernières années, à défaut de gène commutateur de la différenciation ovarienne, c'est une combinatoire complexe de gènes impliqués dans les processus de différenciation ovarienne qui peu à peu s'est dessinée. Ces cascades génétiques nous ont été présentées par Corinne Cotinot et Reiner Veitia et sont explicitées dans l'article intitulé : « La différenciation ovarienne précoce et son contrôle génétique ».

Le dialogue entre les cellules de la lignée germinale et les cellules somatiques du lignage granulosa est un élément clé de la différenciation et de la fonction ovariennes et cela quelle que soit la phase de développement considérée. Dès les stades initiaux de la morphogénèse ovarienne, lorsque les cordons ovigères se fragmentent pour donner naissance aux follicules primordiaux, la présence des cellules germinales est indispensable. En leur absence, les follicules ne se différencient pas et progressivement l'ovaire régresse pour devenir une bandelette fibreuse ou *streak gonad*. Dans la suite du développement de l'ovaire, les interactions réciproques entre l'ovocyte et les cellules du lignage granulosa sont primordiales dans l'établissement des phénotypes cellulaires et le fonctionnement de l'ovaire. Céline Guigon et Michel Cohen-Tannoudji présentent

des aspects caractéristiques de ces interactions dans leur article : « Reconsidérer le rôle de la lignée germinale dans la fonction et la différenciation de l'ovaire », en illustrant, en particulier, les résultats obtenus dans des modèles originaux de déplétion ovocytaire induite par irradiation chez le rat ou par inactivation ciblée du gène *Omcg1* chez la souris.

Enfin, une spécificité ovarienne, qui contraste avec le renouvellement continu des spermatogonies testiculaires tout au long de la vie reproductive, est l'absence de renouvellement des cellules de la lignée germinale. Ainsi, à l'inverse du mâle, la femelle de mammifères naît avec un stock fini de gamètes qui devra assurer l'intégralité de la vie reproductive. Toute atteinte de

ce stock, d'ordre génétique ou environnemental, aura une répercussion directe sur la fertilité pouvant aller d'une insuffisance ovarienne précoce à une stérilité immédiate. Les traitements anti-cancéreux, radiothérapie et/ou chimiothérapie administrés pendant l'enfance ou à l'âge adulte, entraînent des risques majeurs de stérilité. Plusieurs stratégies ont été envisagées afin de préserver les ovocytes, parmi lesquelles la congélation du tissu ovarien. Elles restent source d'interrogations, notamment dans le cadre de la prise en charge d'ovaires prépubères. Nadine Binart fait le point sur ces différentes approches dans son article : « Cryoconservation de l'ovaire : modèles expérimentaux de réimplantation ».