



Disponible en ligne sur  
 ScienceDirect  
 www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France  
  
 www.em-consulte.com



Quarante et unième Journée thématique de la SFEF (Paris, 18 mars 2010)

## La néo-ovogenèse spontanée dans l'ovaire adulte est-elle une hypothèse réaliste ?

### *Is neo-oogenesis in the adult ovary, a realistic paradigm?*

A. Gougeon

Inserm U-865 et Anipath, faculté de médecine Laennec, 7, rue Guillaume-Paradin, 69732 Lyon cedex 08, France

#### INFO ARTICLE

*Historique de l'article :*  
 Reçu le 19 février 2010  
 Accepté le 12 mars 2010

*Mots clés :*  
 Ovaire  
 Cellules souches  
 Ovocytes  
 Follicules  
 Ovogenèse

*Keywords:*  
 Ovary  
 Stem cells  
 Oocytes  
 Follicles  
 Oogenesis

#### RÉSUMÉ

L'arrêt de l'ovogenèse autour de la naissance, qui est un fondement de la biologie de la reproduction chez les mammifères, a été remis en question par Johnson et al. (2004, 2005). Pour ces auteurs, il existe une néo-ovogenèse ovarienne chez la souris adulte. Elle a pour origine des cellules souches présentes dans l'épithélium de surface (ES) ou dans la moelle osseuse. Mises en culture, des cellules souches somatiques peuvent se transformer en ovocytes. Néanmoins, la capacité de cellules souches extra-ovariennes à « réapprovisionner » l'ovaire en ovocytes et l'existence d'une néo-ovogenèse spontanée dans des conditions physiologiques normales sont contestées. Des études morphologiques ont montré que l'atrésie des petits follicules avait été fortement surestimée par Johnson et al. et qu'aucun stade intermédiaire de la méiose n'avait été observé dans l'ovaire de souris adulte. Il a donc été conclu que chez la souris, la néo-ovogenèse n'est pas nécessaire à la reproduction. Une étude récente a montré que des cellules germinales souches pourraient être présentes dans l'ES humain et murin. Prélevées chez des souris transgéniques GFP, cultivées pendant plusieurs mois, puis implantées dans l'ovaire de souris stérilisées, ces cellules se sont transformées en ovocytes capables d'être fécondés et de donner naissance à des souriceaux. Ces nouveaux résultats suggèrent qu'il serait possible de restaurer la fertilité chez des patientes souffrant de ménopause précoce.

© 2010 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

#### ABSTRACT

It is a central dogma of female reproductive biology that oogenesis ceases around the time of birth in mammalian species. In 2004 and 2005, two studies were published by Johnson et al., in which they claimed that in the adult mouse ovary, neo-oogenesis takes place and originates from female germline stem cells that are present in either the ovarian surface epithelium or bone marrow. Following these publications, experiments showed that non-germline stem cells could generate oocytes. However, in the mouse, ability of extra-ovarian stem cells to refurbish the ovary in new oocytes competent to ovulate, and subsequent existence of a spontaneous neo-oogenesis in the adult ovary in normal physiologic conditions, have been disputed. Morphologic studies performed in the adult mouse ovary showed that atresia of the immature follicle pool was strongly overestimated by Johnson et al., and that no intermediary stages of meiosis were seen. These observations led to the conclusion that adult female mice do not need neo-oogenesis for maintaining a normal reproductive function. However, a recent study have shown that female germline stem cells might be present in the ovarian surface epithelium in mice and humans. When sampled in GFP transgenic mice, cultured for a long period and transplanted into ovaries of sterilized mice, these cells underwent oogenesis and the mice produced offsprings. These new data support the possibility to experimentally restore fertility in women suffering from a premature ovarian failure.

© 2010 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

### 1. Introduction

En 2004, l'équipe de Tilly et al. a publié un article provocant [1] dans lequel les auteurs affirment que chez la souris, l'effectif de la

Adresse e-mail : [alain.gougeon@inserm.fr](mailto:alain.gougeon@inserm.fr).

réserve ovarienne n'est pas définitivement fixé à la naissance. Selon eux, l'atrésie folliculaire est si importante que l'ovaire devrait être vide de follicules vers l'âge de 40 jours. Comme cela n'est pas le cas, ils avancent l'hypothèse que des cellules germinales primordiales (CGP) sont présentes dans l'épithélium de surface (ES), se transforment en follicules primordiaux et compensent ainsi la perte de follicules par atrésie. Ce premier article fut suivi d'une forte controverse dans la littérature. En effet, elle remettait en cause une des bases de la physiologie de la reproduction : les mammifères naissent avec (ou acquièrent dans les jours suivant la naissance) leur stock définitif de follicules au repos. Un an plus tard, la même équipe publie un autre article, [2] dans lequel de nouvelles expérimentations confortent leurs premières conclusions. Toutefois, les auteurs reviennent sur l'origine épithéliale des CGP ; en réalité, ces dernières seraient issues de la moelle osseuse et circuleraient dans le sang périphérique. À la suite de ces articles, plusieurs équipes ont effectué des expérimentations, la plupart réfutant les conclusions de Johnson et al. [1,2]. Néanmoins, d'autres études montrent qu'il est possible d'obtenir, à partir de différents types de cellules souches, des structures présentant de nombreuses similitudes avec les follicules. L'objet de cette revue sera de faire le point sur cette question cruciale en prenant en compte les résultats les plus démonstratifs, notamment en tentant de répondre à deux questions. Une néo-ovogenèse existe-t-elle dans l'ovaire adulte dans des conditions physiologiques normales ? Est-il possible d'induire une néo-ovogenèse expérimentale, susceptible de compenser chez la femme l'épuisement pathologique ou physiologique de la réserve ovarienne ?

## 2. Des cellules somatiques peuvent-elles évoluer en cellules germinales ?

Dans les deux études précédentes, les nouveaux ovocytes ont pour origine, soit l'ES, soit la moelle osseuse, donc deux tissus somatiques. Ainsi, dans ces observations amènent donc à s'interroger sur la capacité de ces cellules somatiques à se différencier en cellules germinales.

Dans le second article de Johnson et al. [2], les follicules de la réserve ont été détruits par administration aux souris d'un mélange de cyclophosphamide et de busulfan (souris Cy/Bu). Deux mois après, il n'y a plus de follicule dans l'ovaire. En revanche, si sept jours après le traitement, les souris reçoivent une greffe de moelle osseuse, des follicules en croissance et des corps jaunes sont présents dans l'ovaire deux mois plus tard. Pour les auteurs, des cellules issues de la moelle ont généré de nouveaux ovocytes capables de grandir et d'ovuler.

Des « ovocytes » enclos dans un massif de cellules ressemblant à un cumulus et qui peuvent même être en métaphase II ont été obtenus en cultivant de la peau de fœtus de porc [3]. Ces « ovocytes » expriment les ARNm de marqueurs spécifiques de la lignée germinale, comme Oct-4, GDF9, DAZL et Vasa. Une autre équipe [4] a obtenu des résultats semblables en cultivant des cellules souches de pancréas. Les « ovocytes » expriment les marqueurs Oct-4 et *stage specific embryo antigen* (SSEA-1), ainsi que les marqueurs de la méiose : DMC1 et SCP3. Certaines cellules de l'ES sont marquées par des anticorps contre Oct-4, Sox-2 et Nanog. Isolées d'ovaires dysgénésiques ou en post-ménopause, ces cellules mises en culture évoluent en « ovocytes ». D'un diamètre de 95 µm, ils expriment les protéines Oct-4, c-kit, Vasa et ZP2 [5]. Enfin, il faut rappeler les travaux de Bukovsky et al. [6] qui depuis de nombreuses années réclament que l'ES peut donner naissance à des ovocytes. Ils ont récemment observé la présence du marqueur d'entrée en méiose SCP3, dans l'ES et dans l'ovocyte de follicules primordiaux chez le singe et la femme [7]. En conclusion, ces observations montrent que des cellules somatiques peuvent se transformer en cellules morphologiquement semblables à des

ovocytes, exprimant des marqueurs spécifiques de l'ovocyte et de la méiose.

## 3. Les ovocytes issus de cellules somatiques sont-ils capables de se développer, d'être fécondés et d'évoluer en embryons ?

Pour répondre à cette question, plusieurs études ont été effectuées. La première [8] utilise des couples de souris ayant un système circulatoire commun. L'une des souris exprime de façon ubiquitaire la protéine *green fluorescent protein* (GFP). L'autre partenaire est une souris de type « sauvage », non traitée ou stérilisée par Cy/Bu. Au bout de six à huit mois, la chimérisation des tissus hématopoïétiques est complète. Après superovulation, les ovocytes sont observés en fluorescence. Lorsque la femelle « sauvage » n'est pas traitée par Cy/Bu, aucun des ovocytes recueillis n'est fluorescent, tandis que tous les ovocytes obtenus chez la souris GFP le sont. Lorsque la femelle « sauvage » est stérilisée par Cy/Bu puis superovulée deux semaines plus tard, aucun ovocyte ovulé n'est fluorescent, tandis que tous les ovocytes de la souris GFP le sont. Ainsi, bien que leurs cellules hématopoïétiques soient en partie GFP, les souris « sauvages » n'ovulent que des ovocytes non fluorescents. Cette expérience contredit donc les conclusions de l'article de Johnson [2].

Dans la seconde expérience [9], des souris âgées de six semaines sont stérilisées par Cy/Bu. Lorsqu'une semaine après, elles reçoivent une greffe de moelle osseuse issue de souris GFP, puis sont accouplées immédiatement, leur fertilité n'est pas significativement différente de celle des contrôles. Quelques ovocytes GFP sont retrouvés en très petit nombre (1,4 %), dans leur ovaire, mais ils sont uniquement présents dans des follicules immatures et aucun nouveau-né n'est GFP. Cette expérience montre que si quelques cellules de moelle osseuse GFP ont évolué en ovocytes, ces derniers ne peuvent se développer et ovuler. Les ovocytes ovulés ont donc pour origine, soit des follicules au repos non détruits par le Cy/Bu et étant entrés en croissance après l'arrêt du traitement, soit des ovocytes apparus par néo-ovogenèse à partir de cellules souches résidant dans l'ovaire. L'observation que des doses élevées de Cy/Bu ou qu'un délai de deux mois entre le traitement et l'accouplement ou entre le traitement et la greffe de moelle réduisent fortement la fertilité, semble plutôt être en faveur de la destruction incomplète des follicules de la réserve par des doses modérées de Cy/Bu.

La troisième étude [10] consiste à greffer un ovaire « sauvage » chez des souris GFP hôtes. Lorsqu'un ovaire irradié, donc dépourvu d'ovocyte, est greffé par moitié sous les capsules rénales d'une souris GFP, puis analysé en fluorescence quatre semaines plus tard, aucun des 48 ovocytes en croissance n'est GFP. Lorsqu'un ovaire « sauvage » normal, est greffé, pour moitié sous la capsule rénale d'une souris GFP et pour moitié dans la bourse ovarienne après excision de l'ovaire GFP, puis observé en fluorescence, deux, quatre et huit semaines après la greffe, aucun des 819 ovocytes primordiaux et en croissance obtenus n'est GFP. On peut donc conclure qu'il n'y a pas néo-ovogenèse dans les ovaires greffés à partir de cellules souches issues de l'hôte GFP.

Ces trois expériences réfutent donc la conclusion de l'article de Johnson et al. [2] quant à la colonisation de l'ovaire par des cellules souches hématopoïétiques évoluant ultérieurement en ovocytes et donc à l'origine d'une néo-ovogenèse. Même s'il ne porte que sur un cas, l'observation rapportée par Veitia et al. [11] mérite d'être notée. Une jeune femme souffrant d'une anémie de Fanconi, irradiée et traitée par le cyclophosphamide, a bénéficié d'une greffe de moelle osseuse. Six ans après cette greffe, elle a eu ses premières règles, est devenue enceinte à 20 ans, puis a donné naissance à une fille. Une analyse génétique a montré que cette dernière est apparentée à sa mère et non au donneur de moelle.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3949690>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3949690>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)