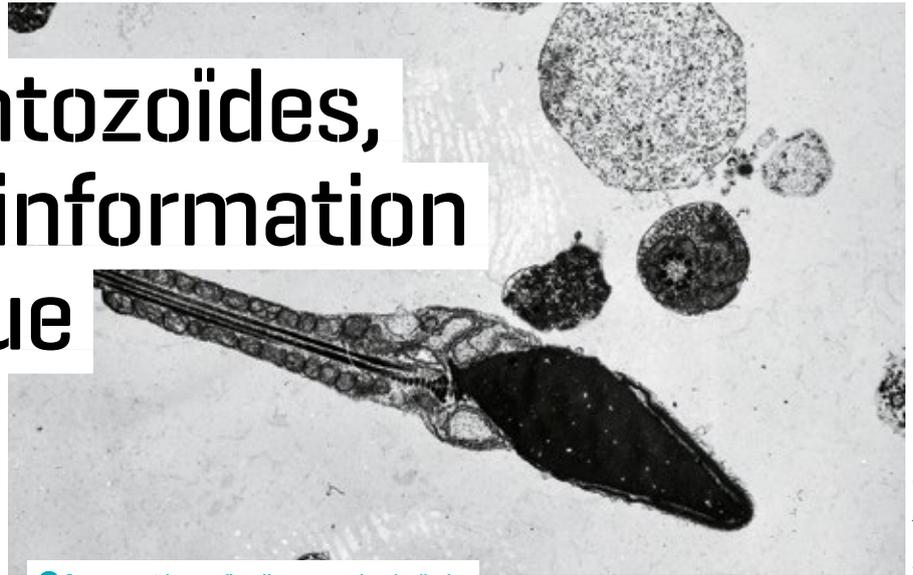


## INFERTILITÉ

Les spermatozoïdes,  
vecteurs d'information  
épigénétique

Lors de la fécondation, chaque gamète – spermatozoïde et ovule – contribue pour moitié au génome de l'embryon. Mais le spermatozoïde a une petite particularité : il apporte des informations épigénétiques qui pourraient avoir un rôle dans le bon développement de l'embryon.

Il arrive que des couples ne parviennent pas à avoir d'enfant alors que les spermatozoïdes et les ovules semblent sains. Cette infertilité inexplicquée est qualifiée d'« idiopathique », à savoir qu'on peut la caractériser sans pour autant être en mesure de lui attribuer une cause. L'une des hypothèses invoquées pour expliquer ce genre de cas est l'altération de l'information épigénétique, c'est-à-dire des instructions qui permettent d'orchestrer l'activation ou la désactivation des gènes qui interviennent dans le développement de l'embryon. Les histones, des protéines autour desquelles s'enroule l'ADN, sont des vecteurs potentiels de cette information épigénétique. En effet, sous l'influence de l'environnement, elles peuvent être modifiées par des petites molécules qui s'y fixent – des groupements méthyl CH<sub>3</sub> notamment –, ce qui provoque l'activation ou l'extinction des gènes. Cependant, lors de la dernière étape de la formation des spermatozoïdes, 90 % des histones disparaissent, au profit des protamines, des protéines qui permettent une compaction extrême de l'ADN, une configuration plus protectrice en vue du long voyage des spermatozoïdes vers les gamètes femelles. Cette disparition fragilise a priori l'hypothèse selon laquelle les histones tiendraient une place centrale dans la transmission de l'information épigénétique.



♻ Spermatozoïde avec flagelle en coupe longitudinale

Mais une nouvelle étude franco-britannique, dirigée par Jérôme Jullien, du Centre de recherche en transplantation et immunologie de Nantes, montre pourtant que les histones restantes ont tous les attributs nécessaires pour assurer ce rôle. En travaillant sur le génome de spermatozoïdes de xénope, un amphibien habitué des paillasses de laboratoire, les chercheurs ont analysé les histones conservées après la dernière étape de formation des spermatozoïdes. Ils se sont intéressés en particulier à celles qui présentaient une modification épigénétique spécifique – l'ajout de groupements méthyl à des positions précises des histones. « Nous avons utilisé une variante de la technique nommée ChIP-Seq, qui consiste à fixer un anticorps sur les histones qui portent la modification recherchée, puis à séquencer l'ADN qui se trouve au niveau de cet emplacement », décrit le chercheur. Cela a permis de mettre en évidence des régions de chromosomes où les histones porteuses des modifications recherchées étaient présentes, et ce dans la plupart des spermatozoïdes. « Si ces modifications sont conservées au même endroit au sein de tous les spermatozoïdes, il s'agit potentiellement d'une information épigénétique importante pour le développement embryonnaire », interprète Jérôme Jullien.

« Nous avons utilisé une variante de la technique nommée ChIP-Seq, qui consiste à fixer un anticorps sur les histones qui portent la modification recherchée »

Des observations similaires ont ensuite été réalisées sur des spermatozoïdes humains.

« Ces résultats à eux seuls ne suffisent pas pour conclure de manière formelle que ces modifications épigénétiques ont un rôle lors du développement de l'embryon, tempère le chercheur. Toutefois, d'autres expériences permettent de consolider cette hypothèse : nous avons injecté dans des œufs de grenouille une enzyme capable de supprimer les modifications sur les histones, puis nous

y avons placé des spermatozoïdes. Par la suite, nous avons observé des troubles de l'expression des gènes dans l'embryon. » Pour confirmer ces observations, il faudra réussir à supprimer les modifications avant même que le spermatozoïde n'entre en contact avec l'ovule. Ce n'est qu'à cette condition que les chercheurs pourront éclaircir en détail le lien entre mécanismes épigénétiques et infertilité.

Bruno Scala

♻ Anticorps. Protéine capable de reconnaître une autre molécule afin de faciliter son élimination

Jérôme Jullien : unité 1064 Inserm/Université de Nantes

M. Oikawa et al. Nat Commun., 13 juillet 2020 ; doi : 10.1038/s41467-020-17238-w