

Le voyage fantastique du spermatozoïde

Tempo du flagelle, composition du packaging, GPS embarqué... La stratégie mise en place par les gamètes mâles pour féconder l'ovule est de plus en plus détaillée par les chercheurs. Un véritable marathon.

Par Hugo Jalinière

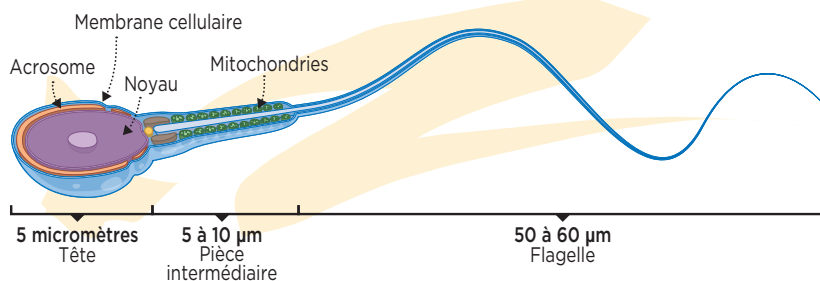
BATTRE LA MESURE. Tel serait le secret d'un spermatozoïde performant. Sans un tempo précis de son long flagelle, celui-ci n'aurait en effet aucune chance de féconder un ovule ! « *Deux oscillations par seconde pendant deux minutes, avec un angle d'attaque de 20 degrés environ* », détaille Christine Gourier, du Laboratoire de physique statistique (ENS/CNRS), à l'origine de cette découverte voici quelques mois avec son doctorant Benjamin Ravaux. À ces seules conditions, il peut alors s'immobiliser dès l'objectif atteint pour fusionner sa membrane avec celle de l'ovule dans la minute qui suit. Et libérer ainsi l'information

génétique dont il est porteur. Car, contrairement à ce que les chercheurs pensaient jusqu'alors, le flagelle — qui mesure 12 fois la taille de la tête — n'est pas qu'un moyen de locomotion permettant d'atteindre la cible le plus vite possible. « *Si le battement est trop rapide (3 oscillations/s), le spermatozoïde va garder un point de contact avec l'enveloppe et pivoter sur l'ovocyte jusqu'à épuisement. Trop faible (1 oscillation/s), il peut au contraire perdre ce contact* », poursuit Christine Gourier.

Pour étudier aussi finement la frénésie du nageur, l'équipe a conçu un dispositif de microfluidique. Un micro-coquetier

permettant d'immobiliser un ovocyte dans un compartiment et de transférer ensuite les spermatozoïdes un à un à travers un microcanal, en changeant les angles d'attaque. C'est ainsi que les contraintes mécaniques sont apparues déterminantes pour traverser la membrane de la cellule femelle, ultime obstacle de cette course stratégique. Le premier spermatozoïde qui franchit la ligne d'arrivée ferme en effet la porte aux autres. Car l'enveloppe glycoprotéique qui protège l'ovule se bloque aussitôt. Du moins en théorie, deux coureurs pouvant arriver *ex aequo*, fusionnant simultanément. « *Mais deux noyaux*

Un flagelle taille XXL



BRUNO BOURGEOIS

42 km

C'est l'équivalent pour un homme de la distance que doit parcourir un spermatozoïde à partir du vagin pour atteindre l'ovule (10 centimètres).

mâles dans un ovocyte, ça ne donne rien, et surtout pas des jumeaux », rappelle la chercheuse. Ainsi, sur la dizaine de cellules reproductrices mâles qui seront bien positionnées et auront suivi le bon tempo pour tenter leur chance, une seule y parviendra... ou pas. Et, cette fois, cela ne dépend plus seulement de l'activité du flagelle. Ces survivants doivent aussi montrer patte blanche à l'ovocyte sur le plan chimique. Ils ont eu toute la durée de la course effrénée pour se préparer à l'épreuve, en subissant des modifications physiologiques déclenchées au contact des sécrétions de l'appareil génital féminin. Les spermatozoïdes fécondants vont peu à peu libérer le contenu de leur acrosome, un cocktail d'enzymes qui se déverse sur leur tête. Sa composition est déterminante pour parvenir à traverser les 12 micromètres d'épaisseur de la barrière glycoprotéique entourant l'ovule... ou échouer. Rien ne sert donc de courir, il faut donc être chimiquement élu!

La vraie ligne de départ est au cœur des testicules

Chez l'humain, le trajet qui va du vagin aux trompes de Fallope — où patiente l'ovule — mesure environ 10 à 12 cm de long. Soit 24 000 fois la taille de la tête des spermatozoïdes, l'équivalent de... 42 kilomètres pour nous! Une distance allongée par des trajectoires plutôt hélicoïdales en raison de l'ondulation du flagelle. Sans compter la course déjà accomplie par chaque cellule avant d'être ►

Une stratégie d'équipe est mise en place pour permettre à un seul spermatozoïde, sur la dizaine parvenue au terme d'une course éreintante, de traverser la couche qui protège l'ovule.

PATHOLOGIES

Un messenger à la santé fragile

Une vaste étude a montré qu'une mauvaise alimentation du père, son âge ou les conditions de vie influent sur la santé de sa descendance.

Un traumatisme psychique, un régime trop gras ou carencé, influencent... la santé de sa descendance ! C'est en effet le spermatozoïde qui peut en être affecté, et transmettre les risques. Du moins chez la souris. Une série d'études menées en 2016 montre en effet qu'un déséquilibre alimentaire chez le mâle modifie l'expression génétique de sa progéniture. Car des marques dites épigénétiques, sensibles à l'environnement, modulent son activité génomique ; et les spermatozoïdes qu'il produit ne manquent pas de faire passer l'information. En est-il de même chez l'homme ? En 2016, une vaste revue de la littérature scientifique sur l'épigénétique a mis en évidence l'existence de risques similaires : maladies cardio-vasculaires induites par une mauvaise alimentation du père ou troubles mentaux majorés par son âge. Les auteurs suggèrent aussi qu'un enfant né d'un père souffrant d'alcoolisme pourrait lui-même développer une alcoolisation fœtale... sans que la mère n'ait bu une goutte d'alcool pendant sa grossesse. À l'évidence, le spermatozoïde est un messenger très fidèle. Mais les spermatozoïdes peuvent aussi avoir des problèmes intrinsèques, entraînant parfois une infertilité. « Ils sont dus à leur trop faible nombre ou à des anomalies morphologiques, explique Daniel Vaiman, directeur de recherche de l'équipe Génomique, épigénétique et physiopathologie de la reproduction à l'Institut Cochin, à Paris. *Nous travaillons*



CNSPMEYER/BSIP

En vue d'une procréation médicalement assistée (ici des paillettes de sperme conservées dans de l'azote), il est désormais possible de créer des spermatozoïdes à partir de cellules de peau.

à identifier les gènes impliqués dans l'apparition d'anomalies lors de la spermatogenèse. » Dysfonction des flagelles, mutations génétiques amoindrissant leur capacité à interagir avec leur environnement, spermatozoïdes microcéphales ou macrocéphales... les malformations ne manquent pas. Dans environ 30 % des cas d'infertilité, ce sont les gamètes masculins qui sont ainsi en cause (30 % étant dus à la femme et 40 % au deux). La cause la plus courante reste une concentration insuffisante de spermatozoïdes dans l'éjaculat. Mesurée par spermogramme en millions de gamètes par millilitre, celle-ci n'a cessé de diminuer en Europe ces trente dernières

années. Tabac, pesticides, métaux lourds, perturbateurs endocriniens... « De nombreuses causes environnementales peuvent jouer un rôle », confirme Daniel Vaiman. Mais les progrès de la PMA (procréation médicalement assistée) permettent aujourd'hui de contourner la très grande majorité des problèmes. « Il suffit de savoir sélectionner un gamète performant et de le guider, poursuit le spécialiste. Techniquement, l'ingénierie de la fécondation permet même de fabriquer des spermatozoïdes féconds à partir de cellules de peau reprogrammées en cas d'absence totale de production de spermatozoïdes. » Une prouesse réalisée par des chercheurs espagnols en 2016.

► éjaculée, puisqu'il leur a fallu traverser l'appareil génital masculin. Car c'est dans les testicules que se situe la vraie ligne de départ, au cœur des tubes séminifères. Ces pouponnières produisent en continu plusieurs centaines de millions de « bébés spermatozoïdes » chaque jour. « S'ensuit un processus de division cellulaire très critique, qui comprend plusieurs étapes », explique Daniel Vaiman, directeur de recherche dans l'équipe Génomique, épigénétique et physiopathologie de la reproduction à l'Institut Cochin, à Paris. « Il faut environ 74 jours aux cellules germinales, les spermatogonies, pour donner un spermatozoïde [aussi appelé gamète mâle]. Un temps au cours duquel se produit la division cellulaire la plus complexe qui soit : la méiose », précise-t-il. Elle détermine le chargement autorisé pour chaque coureur de fond : soit la moitié seulement du patrimoine génétique, l'autre moitié étant fournie par l'ovule. Mais ce bagage doit de surcroît être composé — à parts égales — des gènes hérités du père et de la mère ! Une opération très périlleuse aux yeux du généticien : « N'importe laquelle de ces étapes peut bloquer et conduire à un problème de fertilité », prévient-il (lire l'encadré ci-contre). Enfin lestées de leur paquetage, les légions de spermatozoïdes sont relâchées des tubes séminifères et acheminées dans le



DANIEL VAIMAN

« La quantité de gamètes mâles au départ est déterminante pour le succès de la fécondation »

Daniel Vaiman, directeur de recherche de l'équipe Génomique, épigénétique et physiopathologie de la reproduction à l'Institut Cochin, à Paris

liquide séminal jusqu'à l'urètre. Lors de l'éjaculation, ils sont entre 50 à 300 millions à être propulsés hors du pénis par la contraction d'un muscle du périnée. La course à l'ovule est lancée. Soit six à huit heures de galère... ou une demi-heure à peine pour les plus sportifs ! Agressés par l'acidité des sécrétions vaginales, en difficulté au passage du col de l'utérus, ralentis par d'éventuelles contractions... les spermatozoïdes progressent en terrain accidenté. Beaucoup s'échouent sur les parois cillées du tractus génital féminin, d'autres se perdent en chemin... malgré le GPS qui les équipe.

Tous disposent en effet d'un système de calcul très élaboré des trajectoires comme l'a montré en 2012 une équipe internationale dont les travaux ont été publiés dans la revue *Journal of Cell Biology* : le flagelle joue aussi le rôle d'antenne. Il capte les signaux chimiques relâchés par l'ovule pour indiquer sa présence. Ce qui lui permet de moduler son activité en fonction des variations de concentration de ces

signaux ; soit le calcul d'une dérivée. Des mathématiciens ont d'ailleurs élaboré une formule pour tenter de rendre compte de ses trajectoires. Car mieux saisir les dynamiques individuelles et collectives à l'œuvre permettrait de mieux comprendre les facteurs d'infertilité. Ces chercheurs japonais et britanniques ont ainsi publié en mars dans *Physical Review Letters* une formule mathématique permettant de modéliser ces mouvements, mais aussi leurs interactions.

Un écrémage inévitable le long du circuit

La logique de groupe est en effet importante. « Il y a un écrémage inévitable le long du circuit et la quantité de spermatozoïdes au départ est donc déterminante pour le succès de la fécondation », explique Daniel Vaiman. Résultat : loin d'être des compétiteurs farouchement individualistes, ils avanceraient au contraire en bataillons soudés dont le nombre serait un signe de fertilité. Avec un sens aigu du sacrifice : des millions prêts à tomber au champ d'honneur pour qu'une dizaine atteigne l'ovule ; et qu'un seul le féconde. Une fois réfugié dans le gamète femelle, ce grand vainqueur perd alors son flagelle et dépose enfin son barda, libérant le patrimoine génétique dont il est porteur. Mission accomplie ! C'est alors au tour de l'œuf fécondé de migrer dans le sens inverse pour venir se loger dans l'utérus où il se développera pendant neuf mois. ■

 @HugoJaliniere

74 jours
environ sont nécessaires aux cellules germinales pour se différencier en gamètes mâles.

50 à 300 millions
de cellules reproductrices sont propulsées avec l'éjaculat.

500 millions
environ de gamètes sont produits chaque jour dans les testicules après la puberté.

EXPÉRIENCE

Les spermatozoïdes voyagent bien dans l'espace

Des spermatozoïdes lyophilisés de souris ont été expédiés à bord de la Station spatiale internationale par une équipe de chercheurs japonais de l'université de Yamanashi. Renvoyés sur Terre neuf mois plus tard, ils présentaient une altération de leur ADN due aux rayonnements cosmiques subis. Pourtant, les femelles qui ont été fécondées ont donné naissance à des souriceaux fertiles et en parfaite santé. La plupart des dégâts sur l'ADN ont donc été « réparés » pendant la phase embryonnaire. Le génome dispose en effet d'outils d'autoréparation utilisés pour contrôler la réplication des gènes lors des divisions cellulaires. Objectif de l'expérience : déterminer si la reproduction des mammifères est possible dans l'espace. « Ce devrait être utile lorsque l'ère de la conquête spatiale arrivera », précisent les chercheurs.