

Fécondation

I- Généralités

1) Définitions

La fécondation possède deux définitions :

- La **fécondation proprement dite** = Fusion inter-gamétique
- Mais généralement, nous appelons fécondation **toutes les étapes qui conduisent à cette fusion** = l'approche spermatique (la traversée des enveloppes).

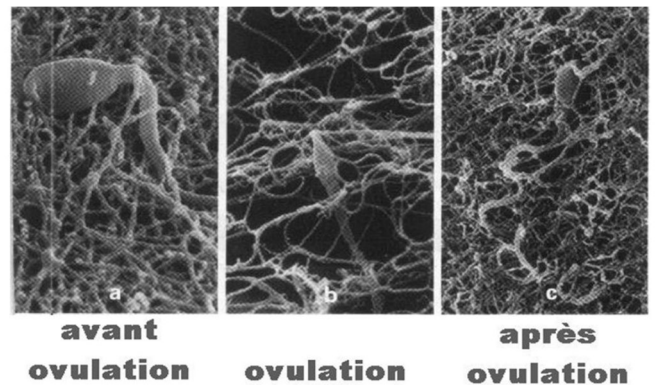
L'Homme est une espèce à **fécondation interne** dans l'organisme féminin à l'intérieur des OGI. Dans d'autres espèces, la fécondation est externe (ex : oursins).

Durant le transit dans les voies féminines se produit **3 phénomènes importants** :

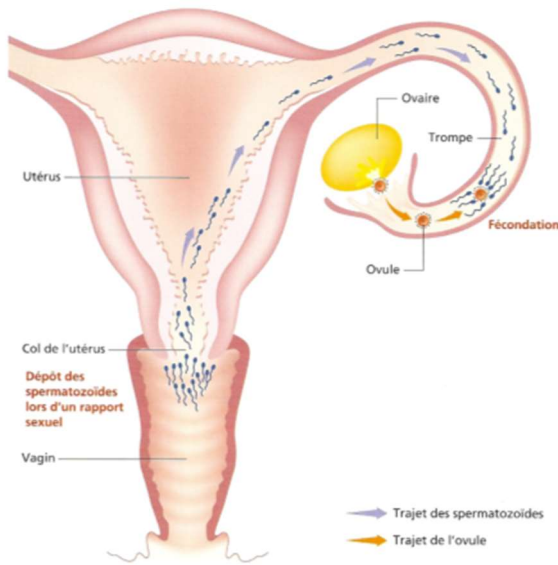
- La sélection des spermatozoïdes : tri au niveau du col de l'utérus avec la **glaire**
- Le déplacement avec un type de mobilité spécifique
- L'acquisition du pouvoir fécondant : **la capacitation**

2) Le transit des spermatozoïdes dans les voies féminines

- ✓ Suite à l'éjaculation, on retrouve les spz déposés **au fond du vagin**
- ✓ Les spz fuient l'acidité du vagin et remontent au niveau de l'**endocol**. Les glandes endocervicales fabriquent du **mucus** sous forme d'un réseau de mucopolysaccharides = **la glaire cervicale**. L'organisation fibrillaire du mucus cervical, dépendante des œstrogènes, est différente en fonction du **moment du cycle** :
 - **Rails parallèles** en période **pré-ovulatoire** (2-3 jours précédant l'ovulation : taux **d'œstrogènes max**), laissant passer les spz. Le mucus devient abondant, transparent et translucide. **Caractère propice à la fécondation** : empêche le passage des spz anormaux (- de 30% sont féconds, 70% sont anormaux), permet d'accélérer le passage des spz grâce aux **rails** formés par la glaire, empêche que les bactéries, débris, cellules, parasites traversent la glaire.
 - **En dehors de cette période** péri-ovulatoire, le mucus est **infranchissable** par les spz à cause de l'enchevêtrement des polysaccharides. En deuxième partie du cycle (phase lutéale), **la progestérone verrouille totalement la glaire** et empêche le passage des spz.



La période fécondante est très limitée chez la femme !!!



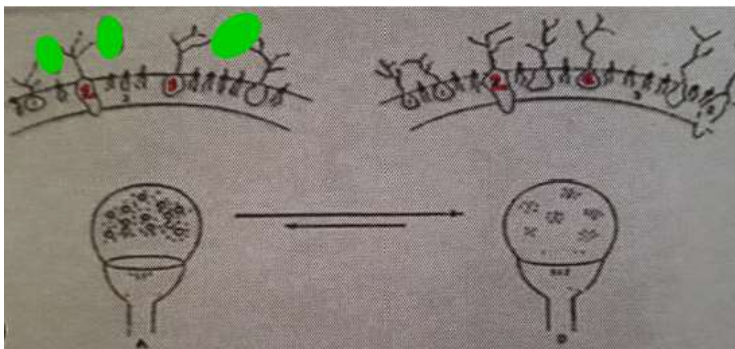
- ✓ Après le canal endocervical, les spz arrivent dans l'**utérus** et se logent dans **les cryptes** (trajet discontinu). Ils seront relâchés de ces cryptes par **vagues successives** pour **augmenter les chances de fécondation** (augmentation de la période de rencontre possible des gonades). *Globalement, les spz survivent 3-4 jours dans les voies génitales féminines.*
- ✓ Les spz passent enfin dans **les trompes** et arrivent au **tiers externe de la trompe = lieu de la fécondation**

II – La capacitation

= **l'acquisition du pouvoir fécondant** du spz après maturation dans le **tractus génital féminin** grâce à un dialogue entre la membrane du spz et le milieu d'incubation. Un spz est capacité si au contact de la zone pellucide, il réalise la **réaction acrosomique** (Cf page 4).

1) Membrane du spermatozoïde

Cette membrane est une **bicouche lipidique** constituée entre autres de **cholestérol** (rigidité de la mb). Elle possède des molécules qui ne sont pas **fixées par des liaisons covalentes** mais par des forces de **Van der Waals** qui sont **adsorbées** à la surface de la membrane (vert sur le schéma) : **c'est le cell-coat**.



Certaines de ces molécules sont appelées « **facteurs de décapacitation** » (mis en place dans l'épididyme) car elles **empêchent la capacitation**. C'est leur **ablation** dans le tractus génital féminin qui permet la capacitation.

Une membrane peut être composée de 3 types de protéines :

Protéines transmembranaires faisant <u>la solidité</u> de la membrane	Partiellement incluses dans la membrane	ADsorbées à la membrane (cell-coat) par des <u>liaisons non covalentes</u> de faible énergie
---	--	---

2) Modification de la membrane au cours du processus

- **Élimination du cholestérol** = augmentation de la **fluidité** de la membrane
- Modification de la **composition lipidique** de la membrane
- Migration des **protéines latéralement** (à la suite de l'augmentation de fluidité) et **phosphorylation sur la tyrosine** de ces protéines
- Modification du cytosquelette = **fragilisation** de la membrane
- Préparation à l'**exocytose**

Entrée massive de Ca^{2+} au cours de la capacitation.

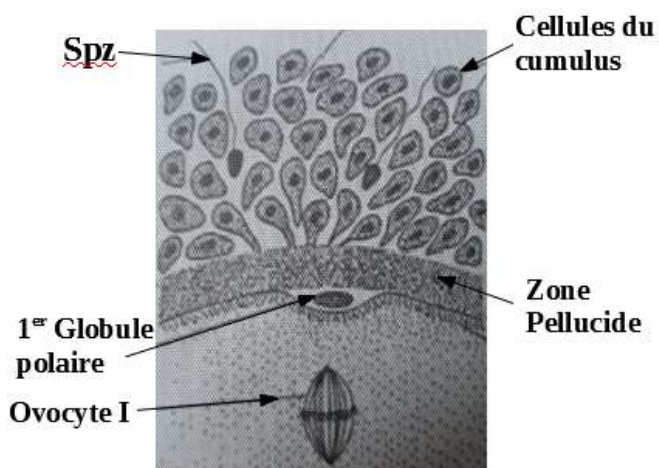
Plus on avance dans la capacitation, + le taux de protéines phosphorylées augmente. Les facteurs décapacitants bloquent cette phosphorylation.

III – L'approche spermatique = traversée des enveloppes

On a successivement : **Traversée du cumulus** → **Liaison à la ZP** → **Traversées de la ZP**

Le cumulus et la ZP ne sont pas des membranes ! **La seule membrane est la membrane ovocytaire**

1) Traversée des cellules du cumulus



- Cellules **dissociées** = rupture des jonctions communicantes suite au pic de LH. Elles sécrètent du **mucus filant et fluide** au moment de l'ovulation reflétant la qualité de la maturation ovocytaire.
- Les spz arrivant au niveau du cumulus sont **hyperactivés** = mouvements **amples et sinusoïdaux** (alors qu'à l'entrée des voies féminines, ses mouvements sont rectilignes et fléchant).

Cette hyperactivation **est calcium-dépendante** et suit l'état de capacitation du spz. Elle permet :

- D'avoir plus de chance de **rencontrer l'ovocyte**
- De faciliter le passage à travers les cellules du cumulus et d'arriver **au contact de la ZP**

2) Contact avec la Zone Pellucide et réaction acrosomique

Ce contact fait entrer en jeu une liaison spécifique de type **ligand-récepteur** :

- La Zone Pellucide possède le **ligand** = la glycoprotéine **ZP3**
- La tête du spz possède le **récepteur** à ZP3 = **RZP3**

La ZP est une matrice à la surface de laquelle on retrouve 3 glycoprotéines ayant 3 poids moléculaires différents et étant donc nommées en fonction de ce poids moléculaire. Dans l'espèce humaine c'est ZP3 qui est en charge d'être le ligand au rc se trouvant sur le spz.

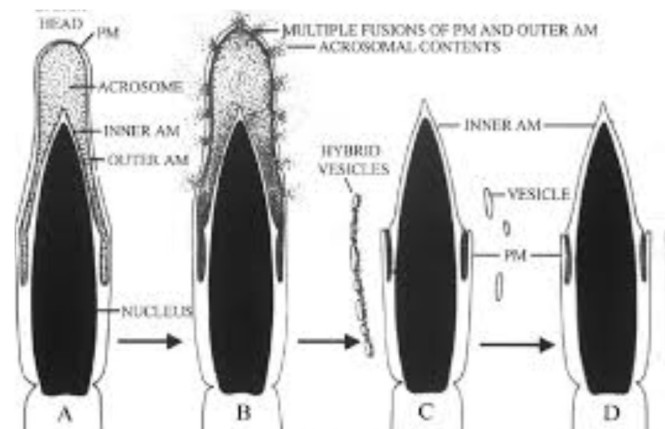
RZP3 (sur le spz) est une glycoprotéine possédant deux parties :

- Une **partie glycosylée** : porte la **spécificité d'espèce** = reconnaissance seulement de la ZP d'un humain
- Une **partie peptidique** : permet l'activation du spz, la **transduction du signal** (suite à l'entrée massive de Ca^{2+}) et entraîne l'effet biologique = **réaction acrosomique**

C'est donc l'ovocyte (ZP) qui va activer le spz et déclencher la réaction acrosomique

La réaction acrosomique = réaction d'**exocytose** avec expulsion du **contenu acrosomique**. Cet acrosome contient des **enzymes** (surtout l'**acrosime**) qui vont **digérer la ZP** pour créer une ouverture permettant au spz de **traverser la ZP** et **d'atteindre la membrane ovocytaire**.

La réaction acrosomique va permettre l'**extériorisation de la membrane acrosomique interne** ainsi qu'une **modification moléculaire** = **le spz est dit réagi**. La fécondation se fait par contact de l'ovocyte avec cette membrane.



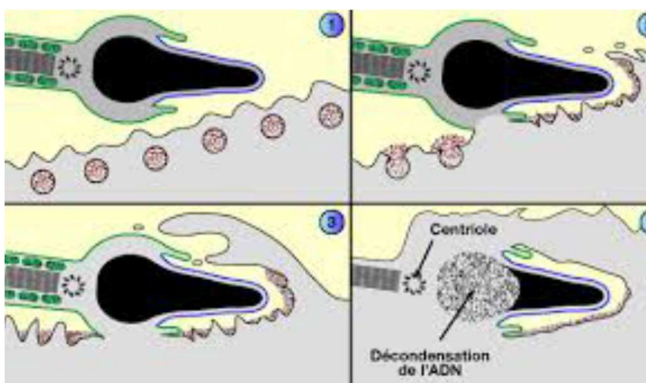
Seulement un spz ayant fait sa réaction acrosomique peut fusionner avec l'ovocyte !!

Lors du passage de la zone pellucide, on va avoir la **liaison entre ZP2** et les **protéines de la membrane acrosomique interne** ce qui va **aider la traversée de la ZP** +++

IV – La fécondation proprement dite

1) La fusion des gamètes

Le spz arrive dans l'espace péri vitellin et se place **TANGENTIELLEMENT / LATERALEMENT** à la membrane ovocytaire.



- 1) Premier contact avec la **membrane acrosomique interne** ++ de la partie antérieure de la tête
- 2) Ça entraîne une rotation légère de la tête du spz
- 3) Contact avec la zone fusionnelle au niveau de la plaque équatoriale
- 4) Le cytoplasme ovocytaire recouvre le spz : **tête et flagelle compris**. Processus similaire à ce qu'on retrouve chez les virus → **véritable phagocytose**. *Le flagelle va dégénérer et disparaître.*

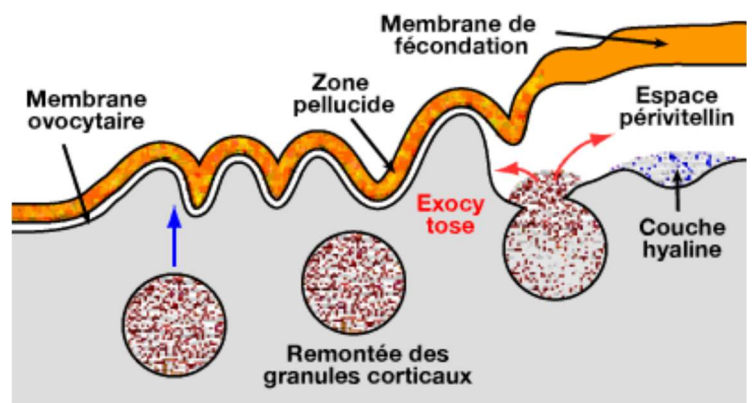
Le contact avec la membrane ovocytaire fait également entrer en jeu une **liaison spécifique ligand-récepteur**. Ici c'est la membrane ovocytaire qui possède le **récepteur** et le spz le **ligand**. Cette liaison provoque **l'entrée massive de Ca²⁺** qui induit la reprise de la méiose, la réaction corticale et quasiment tous les phénomènes de la fécondation.

C'est le spz qui active l'ovocyte provoquant les réactions suivant la fusion

2) La réaction corticale

Plusieurs spz pénètrent dans la ZP mais **un seul peut fusionner avec l'ovocyte**. L'ovocyte devient ensuite inapte à une seconde fusion avec un spz grâce à **deux** mécanismes :

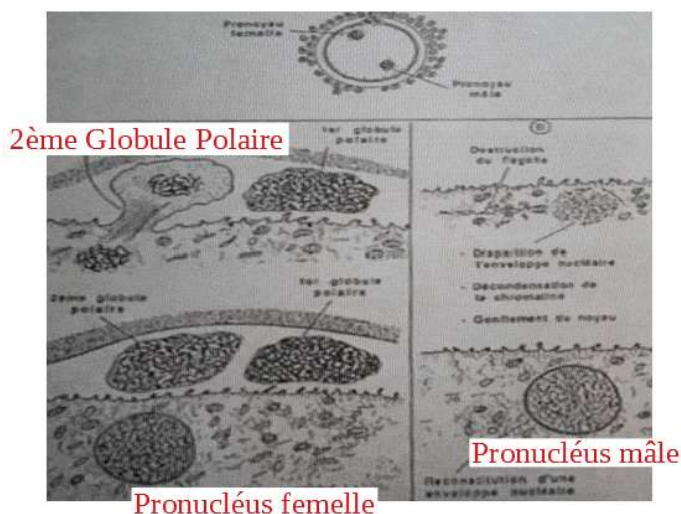
- **Sous l'effet du calcium**, on va avoir l'exocytose des granules corticaux dans l'espace péri vitellin : c'est ce qu'on appelle **la réaction corticale +++**. Ces granules contiennent des protéases qui vont modifier la ZP pour la rendre **difficilement pénétrable**
- On a une modification de la conductance de la membrane plasmique qui devient **impropre à la fusion avec un 2^{ème} spz ++**



On va donc avoir un blocage de la polyspermie

3) La réaction nucléaire

L'ovocyte va terminer sa méiose 2 et expulser le 2^{ème} GP suite à **une vague calcique**.



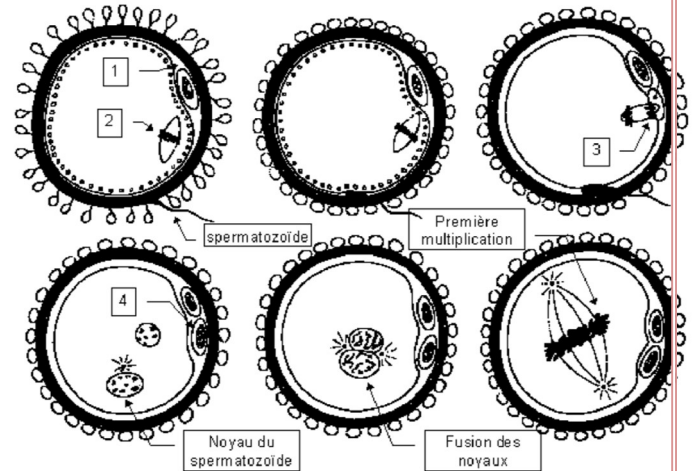
Dès la fusion, on a une **disparition de la membrane nucléaire** du spz et une modification des nucléoprotéines (histones et protamines) va permettre de **décondenser le noyau**. Le noyau mâle regrossit et s'entoure d'une **nouvelle membrane**. Il prend alors le nom de **PRONUCLÉUS mâle**.

Le même phénomène a lieu avec le noyau de l'ovocyte après expulsion du 2^{ème} GP pour obtenir le **PRONUCLÉUS femelle**.

4) Amphimixie

On a donc une cellule contenant 2 **pronoyaux** qu'on appelle **le Zygote** (=première cellule du développement embryonnaire). Plusieurs étapes vont se succéder :

- 1) **Une synthèse d'ADN** qui s'effectue durant le rapprochement des pronucléi (ils ne se sont **pas encore rassemblés**)
- 2) Mélange des deux pronucléi donc des chromosomes d'origine paternelle et maternelle = c'est ce que l'on appelle l'**amphimixie**. **Cela permet de rétablir la diploïdie = but de la fécondation.**
- 3) Directement après, la première mitose démarre pour aboutir à 2 cellules filles. *Puis deuxième mitose 48h après la fusion des gamètes pour aboutir à 4 cellules.*



Rappel : Durant cette mitose les K vont se placer **PARALLELEMENT** à la plaque équatoriale et les chromatides sœurs vont se séparer. Chaque cellule produite aura **46 K** avec la moitié d'origine maternelle et l'autre moitié d'origine paternelle. *C'est une mitose classique.*

V – Autres informations

1) La pilule oestro-progestative (pilule classique)

Elle comprend un progestatif, présent dès le premier jour du cycle, mélangé à des œstrogènes.

Cette pilule induit 3 actions sur le cycle menstruel :

- **Verrou cervical** : glaire épaisse, non translucide, infranchissable dès le premier jour et tout le long de la plaquette (de même type que durant la phase lutéale)
- **Effet anti-gonadotrope** : RCN des œstrogènes et progestatifs empêchant l'ovulation en bloquant le pic de LH
- **Effet anti-nidatoire** : bloque la prolifération de l'endomètre qui sera inapte à la nidation en phase lutéale.

Efficacité de 100% de la contraception oestro-progestative +++

2) L'allaitement

Pendant l'allaitement, la succion du mamelon entraîne une **augmentation de la prolactine** (hormone hypophysaire) qui entretient et stimule la sécrétion lactée au niveau du sein. Si une femme ne donne pas le sein dans les 4H suivant l'accouchement, il n'y aura pas de montée laiteuse.

En dehors d'une fin de grossesse et d'une période d'allaitement, il n'y a pas de sécrétion de lait sauf si la prolactine est élevée pour des raisons pathologiques.

Double action de la prolactine :

- **Sécrétion lactée**
- **Blocage du cycle menstruel** pour qu'il n'y ait pas de deuxième grossesse

3) La sélection des spermatozoïdes

- Plusieurs **dizaines de millions** de spz déposés au fond du **vagin**
- **Quelques millions** traversent l'orifice de l'**endocol**
- **1 à 2 millions** iront dans la **cavité utérine**
- Quelques **milliers** passent dans la **trompe**
- Quelques **centaines** arrivent à l'approche des **enveloppes de l'ovocyte**
- Quelques **dizaines** passent entre les cellules du **cumulus**
- **34** essaient de pénétrer la **zone pellucide (ZP)**
- **1 seul (l'ELU)** arrivera à la **membrane ovocytaire** et fusionnera avec l'ovocyte

4) Chronologie

- ✓ 18 à 24h : formation des **pronucléi**

La cellule œuf transite dans la trompe pendant 5 jours pour arriver dans l'utérus

- ✓ 24h : **2 cellules**
- ✓ 48H : **4 cellules**
- ✓ 4^{ème} jour : stade **morula** (cellules par encore différenciées)
- ✓ 5^{ème} jour : **différenciation** entre les cellules embryonnaires et les cellules du futur placenta = toujours la présence de la ZP qui protège l'embryon pré-implantatoire dans son voyage

Stagne 1 ou 2 jours dans la cavité utérine puis

- ✓ 6^{ème} jour (= 20^{ème} jour du cycle) : **éclosion du blastocyste** : la zone pellucide est rompue, le blastocyste va sortir et va possiblement s'implanter dans l'endomètre au 6^{ème} -7^{ème} jour.

Les 2 GP persistent dans l'espace péri vitellin et la ZP va rester en place jusqu'au 6^{ème} jour (jusqu'à l'éclosion du blastocyste) comme protection pré-implantatoire pendant le trajet dans la trompe et l'utérus.

5) Etapes calcium-dépendantes

- **Hyper activation** du mouvement des spz
- **Capacitation**
- **Réaction acrosomique**
- **Réaction corticale**
- **Réaction nucléaire**
- **Réaction cytoplasmique**



Et voilà, c'est fini pour les fiches de BDR. On espère que ces supports vous conviennent. On les mettra à jour après le cours du prof. Et toujours pareil, si vous avez des questions → GO FORUM !! Bises ☺