

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.

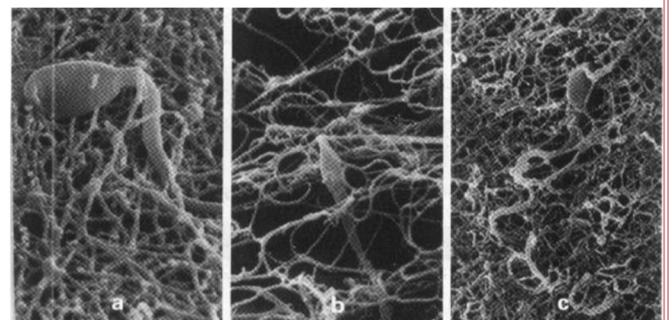
L'Homme est une espèce à **fécondation interne** dans l'organisme féminin à l'intérieur des OGI. Dans d'autres espèces, la fécondation est externe (ex : oursins).

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 (effet spermicide : **bcp vont mourir**) et remontent au niveau de l'**endocol**. Les glandes endocervicales fabriquent du **mucus** sous forme d'un réseau de mucopolysaccharides et de fibrines = **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 / 11^{ème} -12^{ème} j du cycle : taux d'**œstrogènes max**), laissant passer les spz. Le mucus devient **FILANT**, 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. Qualité de la glaire est essentielle dans la qualité de la fertilité.
 - **En dehors de cette période** péri-ovulatoire, le mucus est **infranchissable** par les spz (moins abondante, épaisse, non filante) 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.

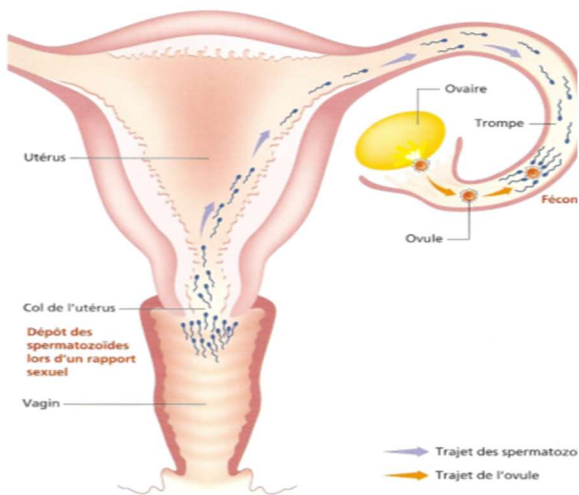


avant ovulation

ovulation

après ovulation

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



- ✓ Après le canal endocervical, les spz arrivent dans l'**utérus** et se logent (*jusqu'à 4-5 jours*) dans **les cryptes** (trajet discontinu). Ils seront relâchés de ces cryptes par **vagues intermittentes successives** pour **augmenter les chances de fécondation** (augmentation de la période de rencontre possible des gonades). *Globalement, les spz survivent 7-8 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**

Chez l'Homme, le taux de fécondabilité pour un couple normal est de 20% (le plus faible de toutes les espèces). Au bout de 12 mois, encore 10% des couples n'ont pas déclaré de grossesse. Causes : il y a qu'un seul ovocyte et sa fenêtre de fécondabilité est de 24h (très court). Chez l'oursin, fécondabilité quasiment de 100%.

3) Le déplacement

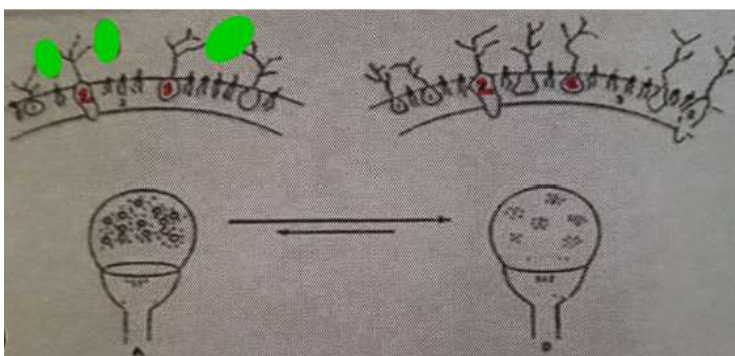
Lorsque le spz est incubé dans les liquides du tractus génital, il va modifier son déplacement et donc le mouvement de son flagelle. Au départ, à la **sortie de l'épididyme**, son mouvement est linéaire et assez lent. Une fois les **liquides féminins traversés**, il acquiert un mouvement hyperactif. Son déplacement va devenir sinusoïdale et son amplitude latérale importante = HYPERACTIVATION

Ceci permet d'avoir plus de chances de rencontrer l'ovocyte et ses enveloppes.

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



Au cours de la capacitation, des modifications ont lieu au niveau de la mb cytoplasmique de **la partie antérieure de la tête du spz**. Cette membrane est une **bicouche lipidique** constituée entre autres de **triglycérides** et de **cholestérol** (rigidité de la mb).

Une membrane peut être composée de 3 types de protéines :

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

Les protéines du cell-coat ne sont pas fixées par des liaisons covalentes mais par des forces de Van der Waals (elles sont **ADsorbées** à la surface de la membrane => *vert sur le schéma*). Ces protéines 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.

2) Autres modifications de la membrane au cours du processus

- **Elimination 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) : *on aboutit à des zones possédant bcp de protéines et d'autres zones sans protéines = zones fragilisées favorisant la rupture de la mb et donc la réaction acrosomique.*
- **Phosphorylation sur la tyrosine** de ces protéines : *seuil à atteindre pour faire la RA.*
- Modification du cytosquelette = **fragilisation** de la membrane
- Préparation à l'**exocytose**

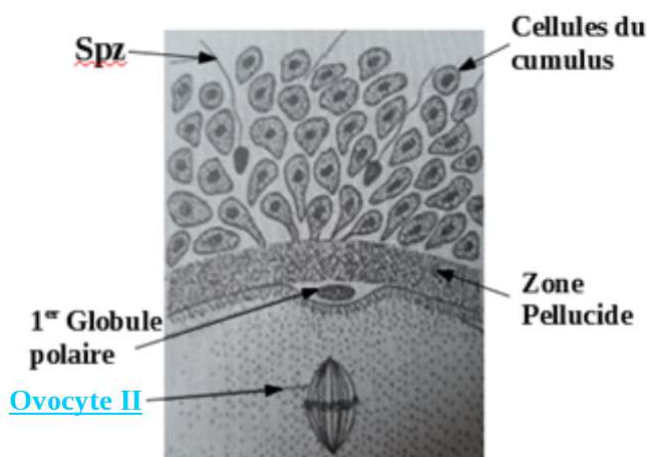
Entrée massive de Ca²⁺ au cours de la capacitation.

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** (*gel d'acide hyaluronique*) au moment de l'ovulation reflétant la qualité de la maturation ovocytaire.
- Les spz arrivant au niveau du cumulus sont **hyperactivés** = mouvements **amples et sinusoidaux**

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.

ZP3 et RZP3 sont des glycoprotéines possédant deux parties :

- Une **partie glycosylée** : porte la **spécificité d'espèce** = reconnaissance seulement entre spz et ZP humains.
- Une **partie peptidique** : permet l'activation du spz, la **transduction du signal** (suite à l'entrée massive de Ca²⁺) et entraîne l'effet biologique = **réaction acrosomique**

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

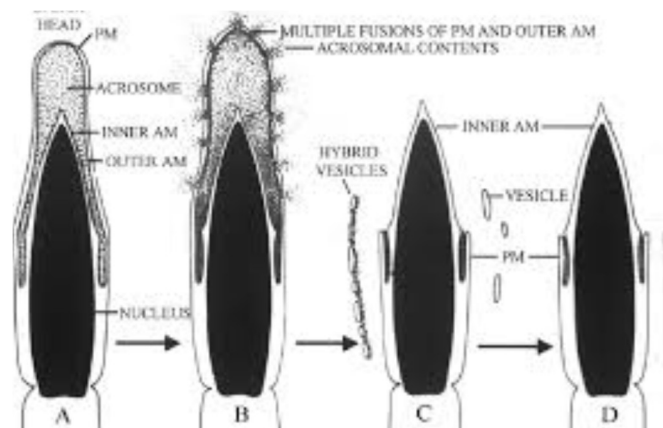
Attention : il n'y a pas de reconnaissance d'espèce au niveau de la membrane ovocytaire.

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.

Les zones de la membrane plasmique pauvres en protéines vont se perforer. Alors que les zones riches en protéines vont fusionner avec la mb acrosomique externe et former des vésicules (« disques » membranaires).

La réaction acrosomique va permettre **l'extériorisation de la membrane acrosomique interne** ainsi qu'une modification moléculaire = **le spz est dit réagi**.

La **zone de fusion**, au niveau du segment équatorial (dans la région post-acrosomique), s'est modifiée pour devenir **apte à la fusion avec l'ovocyte**. Le spz arrive donc au contact de la mb ovocytaire dans l'espace périvitellin.



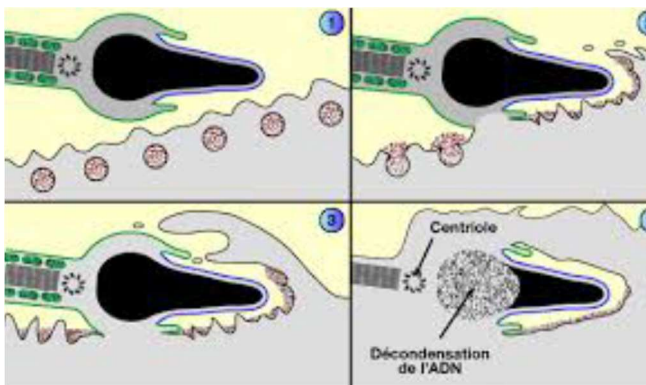
Seulement un spz ayant fait sa réaction acrosomique peut fusionner avec l'ovocyte !!

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 / LONGITUDINALEMENT** à la membrane ovocytaire.



- 1) Premier contact avec la **membrane acrosomique interne** ++ de la partie antérieure de la tête. Celle-ci contient des protéines (intégrines) qui permettent la liaison.
- 2) Ça entraîne une rotation légère de la tête du spz
- 3) Contact avec la zone fusionnelle au niveau de la plaque équatoriale = premier point de fusion
- 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.

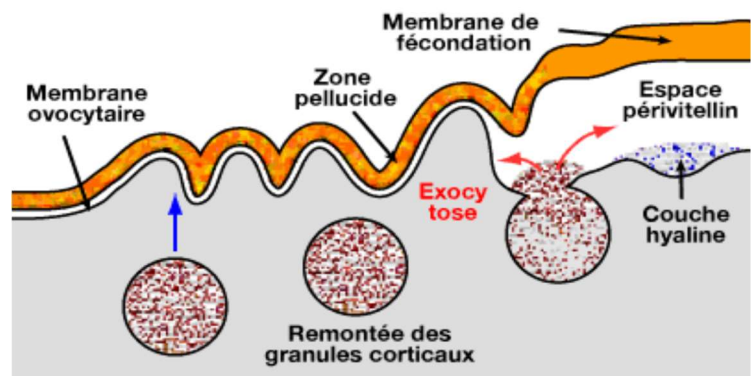
Le contact avec la membrane ovocytaire fait également entrer en jeu une **liaison spécifique ligand-récepteur**. Ici c'est la membrane ovocytaire qui possède le **récepteur** et le spz le **ligand**. Cette liaison provoque **l'entrée massive de Ca²⁺** qui induit la reprise de la méiose, la réaction corticale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

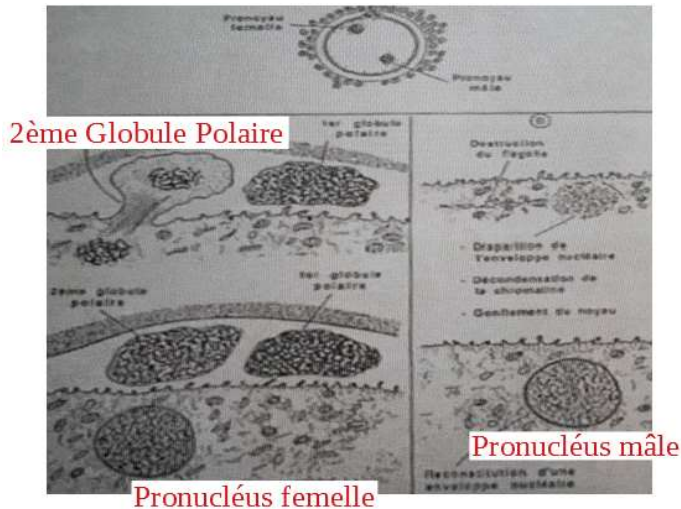


- On a une modification de la conductance électrique de la membrane plasmique et les microvillosités disparaissent. La membrane devient **impropre à la fusion avec un 2^{ème} spz++**

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.



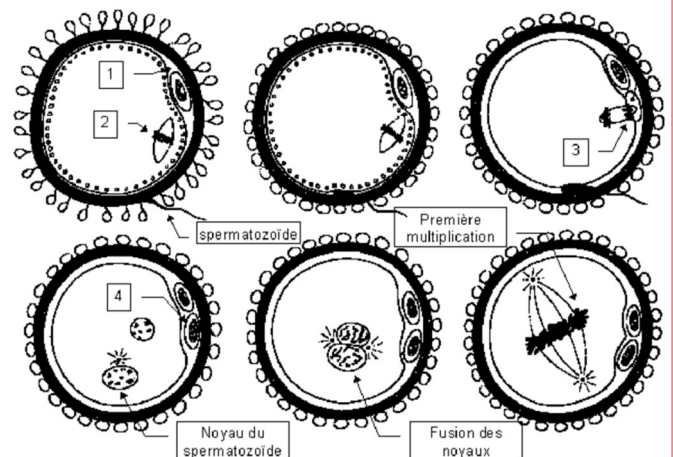
Dès la fusion, on a une destruction du flagelle puis une **disparition de la membrane nucléaire** du spz et une modification des nucléoprotéines (histones et protamines) va permettre de **décondenser le noyau**. Le noyau mâle regrossit et s'entoure d'une **nouvelle membrane**. Il prend alors le nom de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

Le même phénomène a lieu avec le noyau de l'ovocyte après expulsion du 2^{ème} GP pour obtenir le **PRONUCLEI 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 (généralement à 24h). 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 **centaines de millions** de spz déposés au fond du **vagin**
- **Quelques millions** iront dans la **cavité utérine** (la glaire du col utérin joue le rôle de filtre).
Ces spz vont gagner les deux orifices tubaires de façon aléatoire (certains pensent que des molécules attirent les spz vers la trompe où a eu lieu l'ovulation mais rien n'a été prouvé).
- 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**
- **3-4 jusqu'à une dizaine** 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) : **formation du blastocyste** : formation d'une masse cellulaire interne qui sera le futur embryon, d'une cavité qui est nommé la blastocèle et des cellules du trophoblaste.
- ✓ 6^{ème} jour : **l'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 la fiche mise à jour !!
Plein de courage pour la fin du semestre ! Bises 😊*