



FÉCONDATION



I- Généralités

1) Définitions

La fécondation possède deux définitions :

- **La fécondation** proprement dite = fusion inter-gamétique
- **L'approche spermatique** = traversée des enveloppes

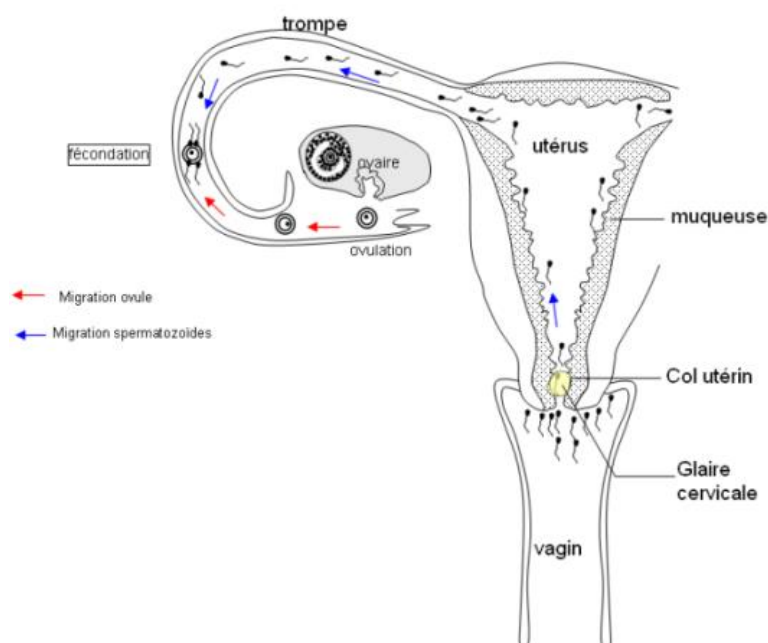
En général la fécondation c'est l'ensemble des étapes qui conduisent au rapprochement puis à la fusion des deux gamètes

L'espèce humaine est à fécondation **interne** dans l'organisme féminin à l'intérieur des OGI, avec un rendement faible de **20%** (il existe d'autres cas où la fécondation est externe, chez l'oursin par exemple)

Durant **le transit dans les voies féminines = approche spermatique**, se produit **3 phénomènes importants** :

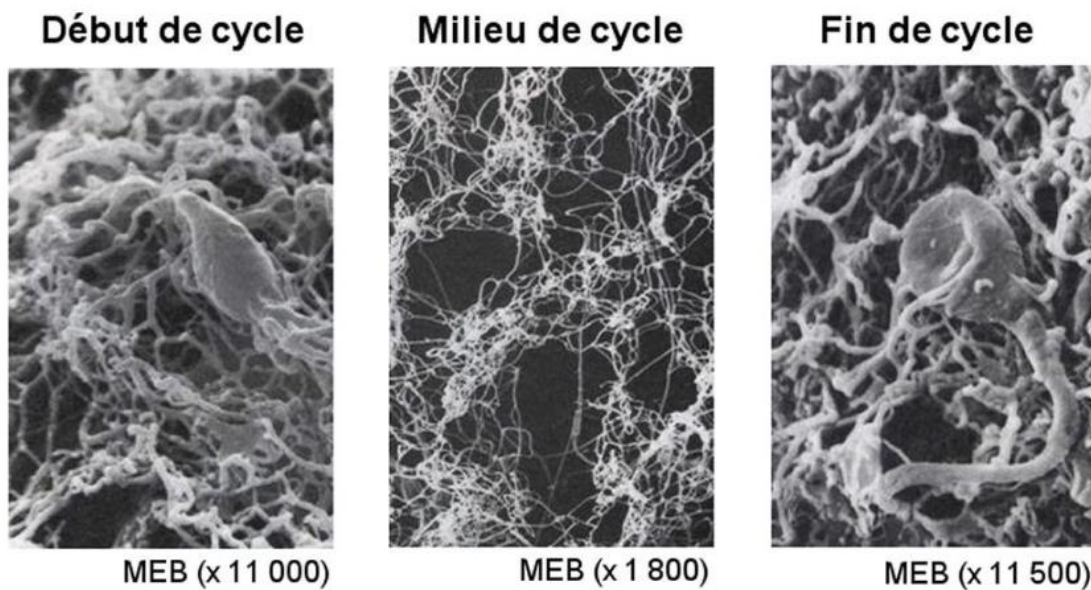
- La sélection des spermatozoïdes = tri au niveau du col de l'utérus avec la glaire
- Le déplacement avec un type de mobilité spécifique
- L'acquisition du pouvoir fécondant = capacitation

2) Le transit des spermatozoïdes dans les voies féminines



- À la suite de l'éjaculation, on retrouve les spz déposés au fond du **vagin** : ils vont devoir franchir différents obstacles
- Les spz fuient l'acidité du vagin et remontent au niveau de l'endocol : le liquide vaginal est très acide et hostile aux spz (beaucoup vont mourir = spermicide)
- Les spz se réfugient au niveau du **canal endocervical**, milieu plus basique, où se trouvent les glandes endocervicales

Les glandes endocervicales fabriquent du mucus sous forme d'un réseau de **mucopolysaccharides** = **glaiare cervicale**. L'organisation fibrillaire du mucus cervical est dépendante des **œstrogènes** et différente en fonction du moment du cycle :



- En période pré-ovulatoire (2-3 jours précédant l'ovulation, soit 11^{ème} – 12^{ème} jour du cycle) sous l'action des **œstrogènes**, aspect en rails, laissant passer les spz. Le mucus devient filant, abondant, transparent et translucide. Caractère propice à la fécondation = empêche le passage des spz anormaux (moins 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. La glaire trie, lave et sélectionne les spz.
- En dehors de cette période pré-ovulatoire, sous l'action de la **progestérone**, le mucus est **infranchissable** par les spz à cause de l'enchevêtrement des polysaccharides (aspect en feuille de fougère), la glaire est moins abondante, épaisse et non filante.

1^{ère} partie du cycle = oestrogénique = folliculaire = proliférative = passage des spz
 2^{ème} partie du cycle = progestative = lutéale = sécrétrice = verrouille totalement et empêche le passage des spz

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

- Après le canal endocervical, les spz arrivent dans la **cavité utérine** et se logent dans les **cryptes** (trajet discontinu) ou ils vont pouvoir se reposer (jusqu'à 4-5 jours). 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 et dans des conditions adéquates.

- Les spz passent enfin dans les **trompes** et arrivent au **tiers externe de la trompe (ampoule) = lieu de la fécondation**

Dans l'épididyme les spz ne sont pas directement fécondants, ils doivent transiter dans les fluides du tractus génital féminin pour le devenir.

- **Sélection des spermatozoïdes :**
- Plusieurs centaines de millions de spz sont 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 (les spz vont gagner les deux orifices tubaires de façon **aléatoire**)
- Quelques centaines arrivent à l'approche des enveloppes de l'ovocyte
- Quelques dizaines passent entre les cellules du cumulus
- 3-4 essaient de pénétrer la zone pellucide (ZP)
- 1 seul (l' élu) arrivera à la membrane ovocytaire et fusionnera avec l'ovocyte

- 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**

A l'arrivée (après avoir traversé les liquides féminins) : son mouvement est **hyperactif**, son déplacement est **sinusoïdal**, son **amplitude latérale importante** → c'est **l'hyperactivation** (calcium dépendante)

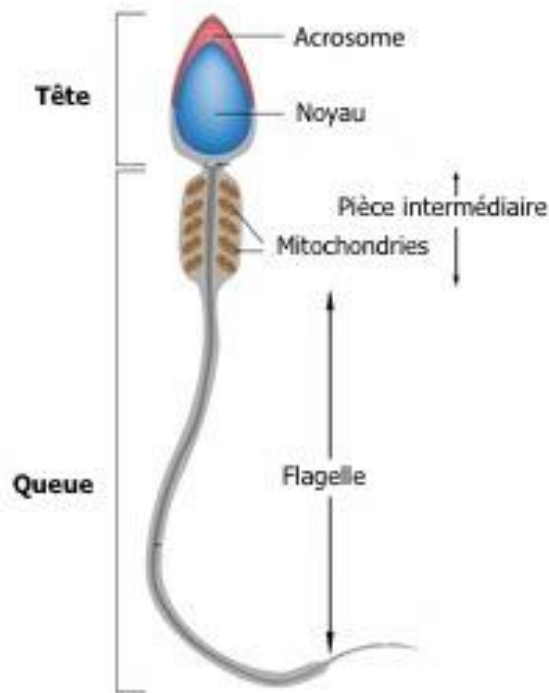
II – La capacitation

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.

Le but de la capacitation est donc de pouvoir réaliser la réaction acrosomique

Les spz, issus du testicule, qui transitent dans l'épididyme vont être **décapités** (bloqués pendant la maturation). C'est seulement au bout de quelques heures dans le tractus féminin qu'ils acquièrent le pouvoir fécondant.

1) Membrane du spermatozoïde



- Membrane plasmique = dans la partie antérieure (à l'avant) de la tête) qui permet la reconnaissance et l'attachement à la ZP
- Acrosome = permet la digestion de la ZP
- Zone de fusion sur la membrane plasmique = dans la partie postérieure (à l'arrière), région post-acrosomique ou équatoriale
- Noyau = extrêmement condensé
- Flagelle = mobile

Au cours de la capacitation, des **modifications** ont lieu au niveau de la membrane cytoplasmique de la partie antérieure de la tête du spz, ces phénomènes se réalisent à l'échelle moléculaire

Membrane = bicouche lipidique constituée entre autres de phospholipides et de cholestérol (qui renforce et solidifie = rigidité de la mb).

Elle possède **3 types de protéines** :

- Des protéines transmembranaires (solidité de la mb)
- Des protéines partiellement incluses dans la membrane
- Des protéines adsorbées à la membrane, qui ne sont pas fixées par des liaisons covalentes mais par des forces de Van der Waals qui sont à la surface de la membrane = **cell-coat** = **facteurs de décapacitation** (facile à enlever lors de la traversée)

Absorbés = piégés à l'intérieur

Adsorbés = accrochés à la surface

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

Pendant la capacitation les facteurs dé-capacitants sont nettoyés et la membrane perd du cholestérol (fluidité de la mb) qui provoque la latéralisation des protéines.

2) Modification de la membrane au cours du processus

Pendant la capacitation, interviennent différents mécanismes :

- Élimination des facteurs dé-capacitants (ou protéines du cell-coat)
- Élimination du cholestérol (fluidité de la mb)
- Modification de la composition des phospholipides
- Migration des protéines latéralement (rupture de la mb)
- Phosphorylation sur la tyrosine (activation)
- Entrée massive de Ca^{2+}
- Modification du cytosquelette (fragilisation de la mb)

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 à la suite du pic de LH. Elles sécrètent du mucus (gel d'acide hyaluronique) filant et fluide au moment de l'ovulation reflétant la qualité de la maturation ovocytaire et qui facilite le passage des spz

- Spz hyperactivés = mouvements amples et sinusoïdaux = zigzag (alors qu'à l'entrée des voies féminines, ses mouvements sont rectilignes et fléchant).

Hyperactivation 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 ZP et réaction acrosomique

Le contact entre spz et ZP, fait entrer en jeu une liaison spécifique de type **ligand-récepteur** :

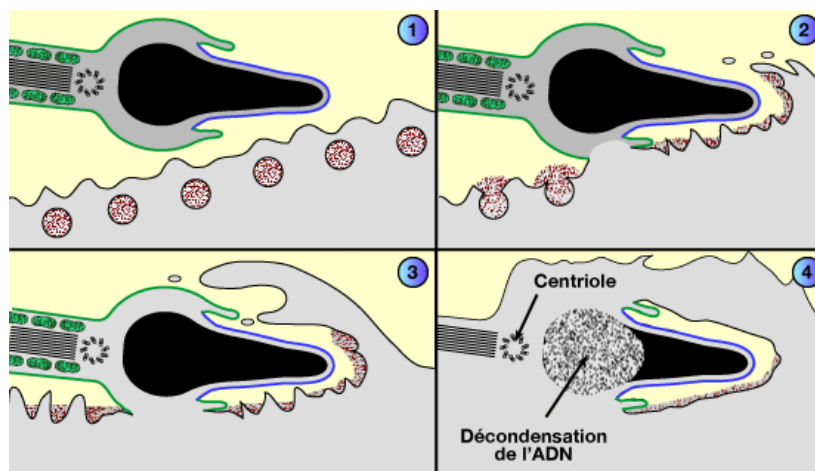
- ZP possède le ligand = la glycoprotéine ZP3
- Spz possède le récepteur à ZP3 = RZP3

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

- Une partie **glycosylée** = spécificité d'espèce (reconnait seulement l'espèce humaine)
- Une partie **polypeptidique** = permet l'activation du spz, la transduction du signal (suite à l'entrée massive de Ca^{2+} et la création de messenger secondaire comme l'AMPc) et entraîne l'effet biologique = réaction acrosomique

Sens de la 1^{ère} activation = l'ovocyte (ZP = ligand) va activer le spz (récepteur) et déclencher la réaction acrosomique

Réaction acrosomique :



Pour bien comprendre, il faut savoir la structure morphologique du spz (de l'extrémité antérieure de la tête à l'extrémité postérieure) :

- Membrane plasmique
- Partie externe de l'acrosome (sac bourré d'enzymes) = mb acrosmique/acrosomale externe
- Contenu de l'acrosome (acrosime) = digestion
- Partie interne de l'acrosome = mb acrosomique/acrosomale interne
- Membrane nucléaire
- Noyau

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

- **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

mb acrosomique externe fusionnée avec mb plasmique = vésiculée

IV – La fécondation proprement dite

1) La fusion des gamètes

Le premier spz qui arrive dans l'espace péri vitellin se place TANGENTIELLEMENT / LATÉRALEMENT / LONGITUDINALEMENT à la membrane ovocytaire.

Fécondation = Phagocytose

1. Premier contact avec la membrane acrosomique interne de la partie antérieure de la tête (les protéines = les intégrines permettent la liaison)
2. 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. Processus de véritable **phagocytose** = spz incorporé **avec** flagelle qui va dégénérer et disparaître

Sens de la 2^{ème} activation = le spz (ligand) va activer l'ovocyte (récepteur)

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 Ca^{2+} qui induit la reprise de la méiose, la réaction corticale et quasiment tous les phénomènes de la fécondation.

Dès la fusion inter-gamétique, il va se produire une vague calcique intra-ovocytaire

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 = **réaction corticale** ++++. Ces granules contiennent des protéases qui vont modifier la ZP pour la rendre difficilement pénétrable
- Modification de la conductance électrique de la membrane plasmique et apparition de microvillosités, la membrane devient impropre à la fusion avec un 2^{ème} spz = **blocage de la polyspermie**

3) La réaction nucléaire

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

Rappel

Ovocyte I bloqué en prophase I (diacinèse) = 2nADN et 2nK

Ovulation = expulsion de l'Ovocyte II bloqué en métaphase II + 1^{er} GP = 2nADN et nK

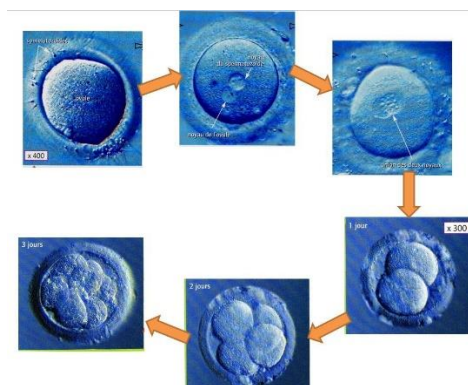
Fécondation = expulsion de l'Ovule (qui fusionne avec le spz) + 2^{ème} GP = nADN et nK

L'ovocyte	Le spermatozoïde
Reprise de la 2 ^{ème} division méiotique	Destruction du flagelle
Expulsion du 2 ^{ème} GP	Décondensation de la chromatine
Décondensation de la chromatine	Disparition de l'enveloppe nucléaire
Formation du pronoyau/pronucléi femelle	Reconstitution d'une nouvelle membrane
	Formation du pronoyau/pronucléi mâle

Tout cela se déroule au sein du cytoplasme de l'œuf fécondé = le **ZYGOTE**.

Les deux pronoyaux contenant les chromosomes mâles et femelles sont appelés **PRONUCLEI**.

4) Amphimixie = Caryogamie



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

1. **Synthèse d'ADN** qui s'effectue avant le mélange, durant le rapprochement des pronucléi mâle et femelle (ils ne se sont pas encore rassemblés)
2. **Mélange des deux pronucléi** donc des chromosomes d'origine paternelle et maternelle = **Amphimixie = Caryogamie**. 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.

Chronologie :

- 18h à 24h formation des pronucléi
- 24h formation de 2 cellules
- 48h formation de 4 cellules
- 4^{ème} jour stade morula
- 5^{ème} jour stade différenciation
- 6^{ème} jour = 20^{ème} jour du cycle = formation du blastocyste (masse cellulaire interne qui sera le futur embryon, composée d'une cavité nommée blastocèle et de cellules du trophoblaste)
- 6^{ème} jour = stade d'éclosion du blastocyste
- 6^{ème}/7^{ème} jour implantation

V – Autres informations

Pilule oestro-progestative = classique (c'est la plus fréquemment utilisée)

La pilule comprend un progestatif, présent dès les premiers jours du cycle, mélangé à des œstrogènes qui induit **3 actions** sur le cycle menstruel :

- **Verrou cervical** = glaire épaisse, non translucide (du 1^{er} au dernier jour de la plaquette) provoquant une glaire permanente infranchissable (action de la progestérone)
- **Effet anti gonadotrope** = bloque le pic LH qui empêche l'ovulation (RCN par action des œstrogènes)
- **Effet anti nidatoire** = endomètre inapte à la nidation, pas de prolifération

Efficacité de 100% de la contraception

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

Etapas calcium-dépendantes

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

😊😊 DEDICACES 😊😊

A mes fillottes d'amour : Zélie, Romane, Ambre, Isoline, Ludivine (et option + à ma co-marraine Mélissa) continuez comme ça les filles, vous êtes sur la bonne voie, ne lâchez rien, j'ai confiance

A ma co-tutrice Solenne (ou Caprisso pour les vrais) : vive la BDR !!!

A toute la team tutorat parce qu'ils sont énormes !

A Anna, bon courage pour cette année difficile, fooonces

A Oumi et Mariaaaa, love les filles, vous allez voir, cette année c'est la bonne !!

A Coline et Barbara qui ne liront pas cette fiche

A Laura (pcq j'ai envie qu'elle reste ma marraine) et à toutes les petites SF en herbes : on vous attend l'année prochaine !!

A Audrey, mon pilier de paces (et mon pilier de vie surtout), sans qui je ne serais pas là

Et à vous tous, qui terminez cette fiche et qui n'impassez pas la BDR, félicitation, vous irez loin +++

LOOOOOOOOOOOOVE