

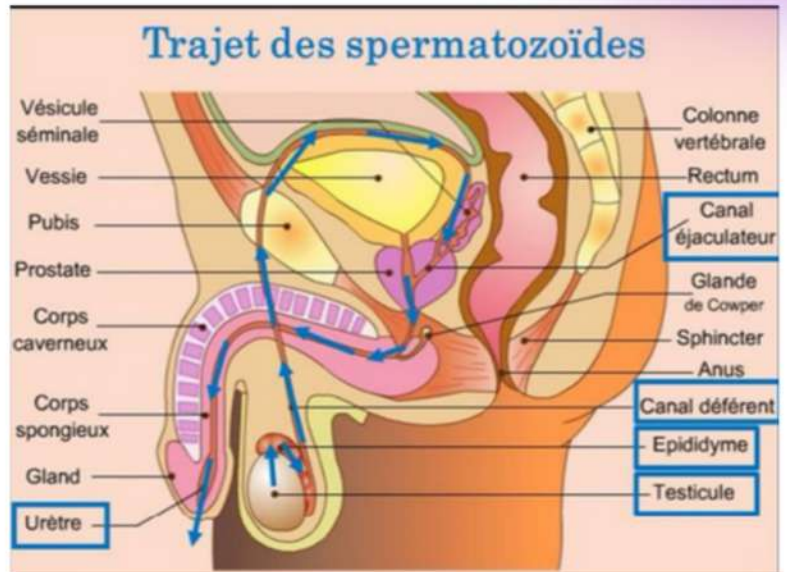


# La Fécondation



## 1) Le trajet spermatique

Rappel: Le spz a pris naissance dans les **tubes séminifères** → Il rejoint ensuite le **rete testis** pour finir dans la tête de l'**épididyme** → Il y subit pendant une quinzaine de jours sa **maturation**, où il acquiert sa **mobilité** indispensable → Il est ensuite stocké dans l'épididyme, juste à l'entrée du **canal déférent** → puis va rejoindre les **canaux éjaculateurs** au niveau de la prostate, juste sous la vessie.



(le canal déférent est facilement accessible à l'examen clinique, cad qu'on peut facilement le palper)++

**Le sperme est produit en particulier par les vésicules séminales et la prostate.**

### 2 mécanismes sont mis en jeu :

#### étape 1 = l'émission

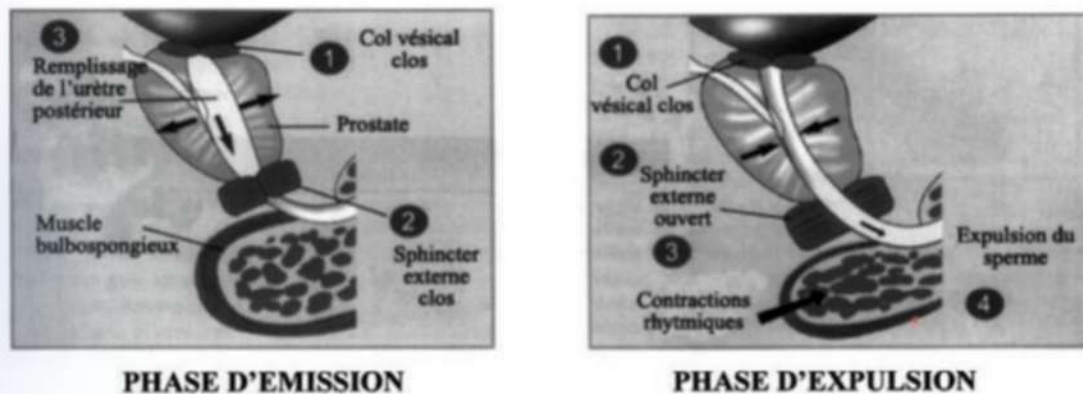
- **Fermeture du col vésical** (empêche l'urine de rentrer dans le canal urétral)
- **Fermeture complète du sphincter interne de la vessie**
- **Remplissage progressif de liquide séminal** (qui vient en grande majorité d'une production prostatique) et de spz au niveau de **l'urètre postérieur** pendant le rapport
- **Fermeture du sphincter externe de la vessie** afin de **faire remonter les spz** devant la lumière prostatique en contractant les **canaux déférents** (par sécurité, afin d'éviter toute émission spermatique avant la fin du rapport). **La prostate devient alors un espace de stockage**

#### étape 2 = l'expulsion (éjaculation)

- **Ouverture rapide du sphincter externe**, accompagnée de **contractions de la prostate** et de **contractions rythmiques du muscle bulbo-spongieux**. Le sphincter externe étant ouvert, on obtient alors une **expulsion saccadée** du sperme.

**ATTENTION** : le **sphincter interne** reste **totallement fermé** pour **ne pas uriner en même temps** !

Lors de cette fermeture du col vésical et du sphincter interne, il y aura une **contraction qui dure sur le col vésical** ce qui explique pourquoi il est **difficile d'uriner juste après l'éjaculation**.



**PATHO !** = Il est possible d'avoir des **anomalies des sphincters** (exemple **anomalies neurologiques ou diabète**) : dans ce cas là le **sphincter ne peut pas se fermer et reste ouvert** → Ainsi, lorsque le patient a un rapport ou se masturbe, le **liquide séminal et les spz vont se concentrer et remonter dans la vessie**. Puis, **au moment de l'éjaculation, le patient s'urine dessus**.

Ce sont en général les vaisseaux médullaires qui posent problème et le patient risque de perdre ses spz.

Il aura alors recours à un **prélèvement spermatique** : soit on va chercher les spz **directement dans l'épididyme** soit on centrifuge les urines du matin pour récupérer les spz vivants afin de les utiliser pour la fécondation .

Pendant un rapport sexuel, l'éjaculation se fait normalement **au fond du vagin, au niveau du cul de sac postérieur**. Ce cul de sac est **la plus grande partie du vagin capable de garder le volume spermatique**.

Après l'éjaculation, il y a une **coagulation presque immédiate du sperme** grâce à la **séménogéline (SG)** qui donne cet aspect **gluant**. Ce coagulât sert à éviter que le sperme tombe de la cavité vaginale.

**ATTENTION** : Le volume spermatique est de **2 à 6 ml MAX**, au delà c'est **PATHO** : exemple une **prostatite chronique** ou **IST** qui enflamme les vésicules séminales

**Quantitativement, il y a 20 à 200 millions de spz par ml**, Cela **peut varier** d'un éjaculat à l'autre, puisque si le patient a plusieurs rapports dans une même nuit, le dernier éjaculat ne sera pas celui qui aura le plus de spz. De plus, si le patient à eu un **épisode fébrile** il y a **3 mois**, l'éjaculat aura moins de spz

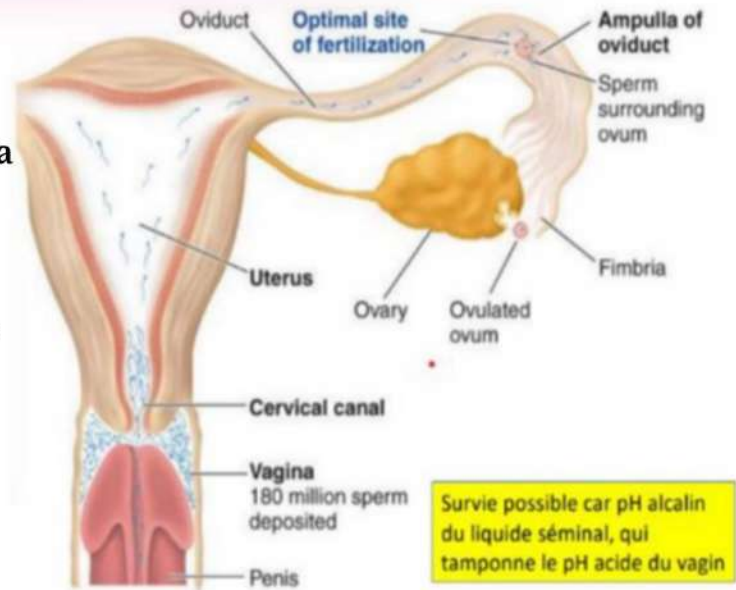
**De ce fait le volume de sperme ne correspond pas au nombre de spz mais bien à la sécrétion séminale prostatique +++**

(revenons à nos moutons)

Au bout de **15-20 min**, l'éjaculat va progressivement se liquéfier, principalement grâce à la dégradation de la SG.

Cette dégradation est également liée à la **sécrétion concomitante de PSA** (= antigène prostatique spécifique) qui est sécrétée par la prostate.

(d'ailleurs c'est une enzyme prostatique dosée chez le garçon lors de recherche de cancer de la prostate)++



Progressivement grâce à ce phénomène, les spz pénètrent dans le canal cervical pour remonter le tractus utérin → Ceci est possible grâce au **pH alcalin du sperme** qui **tamponne le pH vaginal acide aux alentours de 5-5,5** (ce pH acide est physiologique, c'est pour empêcher la prolifération des bactéries comme les mycoses). Donc grâce à ce tampon on obtient un **pH neutre favorable à la survie des spz +++**

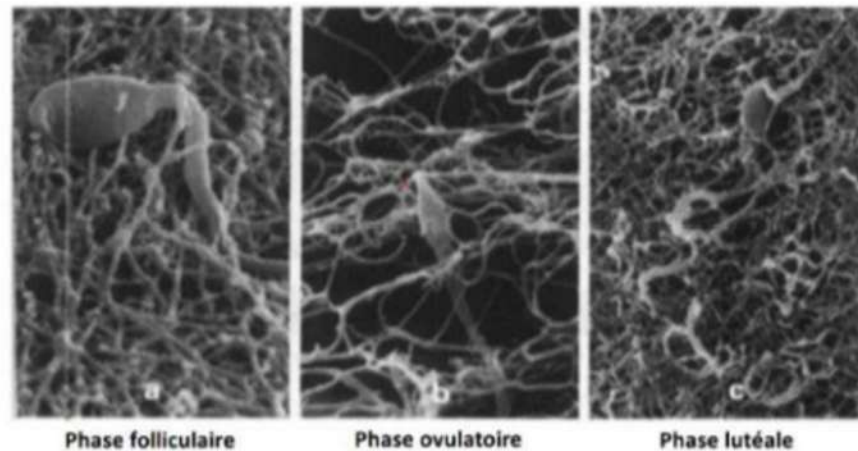
Cependant une grande partie des spz est perdue car lors de la pénétration dans le canal cervical, **seul 3% d'entre eux survivent**. Déjà une **grande partie du liquide séminal est perdue** lors des rapports et lors de la liquéfaction, par gravité. De plus, le **canal cervical** correspond à une véritable « **pont-levis** », bloquant l'entrée de la cavité utérine.

Aussi, au niveau de ce canal, on retrouve **l'exocol et l'endocol** (rappel AGF). La muqueuse externe (= exocol) correspond à un épithélium similaire à celui du vagin. Alors que l'endocol a un épithélium glandulaire particulier dans lequel sont logés des **glandes**, sécrétant une **solution muqueuse : la glaire cervicale**.

Il existe une **zone de faiblesse à la jonction endocol-exocol** → Cette zone est une zone préférentielle **d'apparition des cancers du col de l'utérus**. Les frottis cervico-utérins permettent de récupérer les 2 types de cellules pour détecter une potentielle tumeur.

**La glaire cervicale :** C'est un maillage qui tapisse le col utérin. Ce maillage est mobile au cours du cycle menstruel ++

- en phase **ovulatoire** : mailles relâchée, ouverte et filante pour laisser passer les spz
- en phase **folliculaire** : extrêmement resserrée
- en phase **lutéale** : aspect resserré qui dépend de la sécrétion de progestérone par le corps jaune



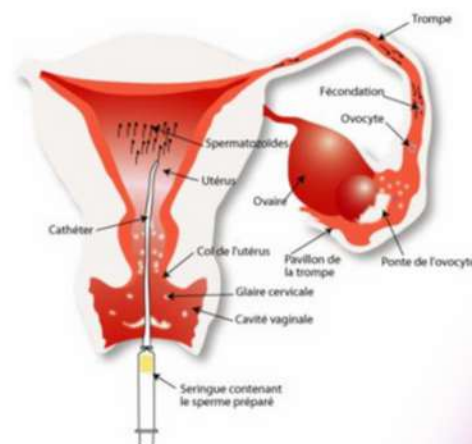
C'est un argument en faveur de l'efficacité des **progestatifs** comme contraceptifs, puisqu'ils **rendent la glaire cervicale impropre au passage des spz**. Ils sont aujourd'hui associés à d'autres molécules pour leur action anti-gonadotrope.++

Ainsi, **la glaire cervicale** constitue un **moyen de régulation des naissances**, certaines femmes sont capables de chercher la glaire et de l'observer pour savoir si elles sont en période ovulatoire ou pas → d'après la filance de la glaire, elles savent si cette dernière peut laisser passer les spz. +++

Cette méthode est aussi utilisée en **AMP** (aide médicale à la procréation), puisque parfois la patiente a juste des **troubles de réceptivité de la glaire**. Il suffit donc de **court-circuiter la glaire en amenant des spz par un cathéter de canal cervical** → en les déposant de l'autre côté de la glaire, ils continuent leur trajet et peuvent féconder. Ce processus est appelé **l'insémination intra-utérine de sperme**.

Cervical canal	1-3	3
Vagina	0	100

\*Based on data from animals.  
Sperm and ovum enlarged.



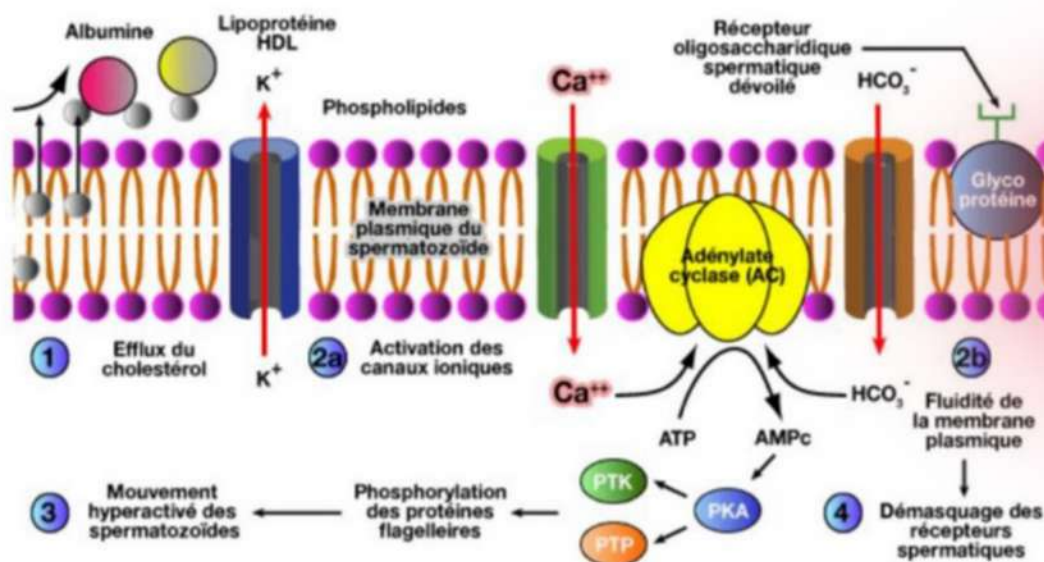
## 2) La capacitation

Rappel: lors de la maturation épидидymaire, le spz subit des changements majeurs de répartition au niveau de sa membrane. C'est la **décapacitation ou perte du pouvoir fécondant**.

Une fois entré dans le tractus génital et dans le canal cervical, le spz a appris à bouger mais il se déplace tout doucement → Pour aller plus vite, il va enclencher le **phénomène de capacitation** afin de **recupérer un mouvement hyper activé** ainsi que son **pouvoir fécondant**.

La capacitation dure 6 à 7h dans l'espèce humaine (mais que 30 min chez la souris).+++

ATTENTION = Le prérequis est l'absence de liquide séminal++, sinon c'est impossible.



*PS : pas d'inquiétude, selon le Professeur apprendre les molécules du schéma en détail n'est pas le plus important, c'est surtout important de comprendre le processus dans sa globalité !!!!!!!!!!!*

Concrètement, **on enlève toutes les protéines de la membrane qui ont été déposées dans l'épididyme**. Elles se lient à l'albumine ou a des GAG (glycosaminoglycanes) **laissant la membrane plasmique exposée**, sans protection. Les sites d'interaction avec l'ovocyte II sont alors exposés, sans lesquels on ne pourrait pas avoir de fécondation.+++++

## Description :

1 - **efflux de cholestérol** qui permet l'activation des canaux ioniques et un **influx de  $Ca^{2+}$**  → **restauration de la fluidité membranaire**

2 - Le  **$Ca^{2+}$**  active l'adénylate cyclase (AC) qui permet la **synthèse d'AMPc à partir d'ATP**

3 - **L'AMPc active la PKA** → les protéines du flagelle sont phosphorylées ce qui permet **le mouvement hyperactivé++**

Pour tamponner l'électropositivité du  **$Ca^{2+}$** , on a aussi un **influx de  $HCO_3^-$  (bicarbonates)**, associé à une **restauration de la fluidité membranaire**. Cette fluidité permet de **démasquer les récepteurs oligosaccharidiques spécifiques aux gamètes femelles**, qui vont interagir avec la zone pellucide. +++

En enlevant ses couvertures, **le spz retrouve un mouvement sinusoïdal** avec un flagelle hyper mobile qui lui permet de **remonter à travers le tractus génital féminin**.

A travers le canal cervical, on perd de nouveau un nombre énorme de spz : **0,1% seulement arriveront dans la cavité utérine**.

Les **prostaglandines** contenues dans le **liquide spermatique** vont posséder des **récepteurs au niveau du col utérin** et induire des **contractions du myomètre**.

Au niveau de la trompe, **0,01% de l'éjaculat a survécu soit 2000 à 3000 spz encore vivants++++++**.

**L'arrivée au niveau de la trompe** (= site de la fécondation au niveau de l'ampoule tubaire) se fait à peu près **1 heure après l'éjaculation.+++**

Les spz arrivent près de l'ovocyte entouré de ces **cellules du cumulus oophorus** (= masse de cellules de la granulosa), mais aussi entouré de sa **zone pellucide** qui le protège des attaques extérieures. Donc **pour passer** entre toutes ces cellules le spz à son **mouvement hyperactivé**, mais c'est aussi grâce à **des hyaluronidases présentes dans le tractus génital féminin. +++**

Les **hyaluronidases** vont **lyser l'acide hyaluronique** qui **lie les cellules du cumulus** → Plus le cumulus avance dans le tractus génital féminin, plus il rencontre de **hyaluronidases** et moins il y aura de cellules autour de ce cumulus → donc **en fonction du site de rencontre, le spz aura donc plus ou moins d'effort à fournir pour traverser les enveloppes.++++**

### 3) La réaction acrosomique

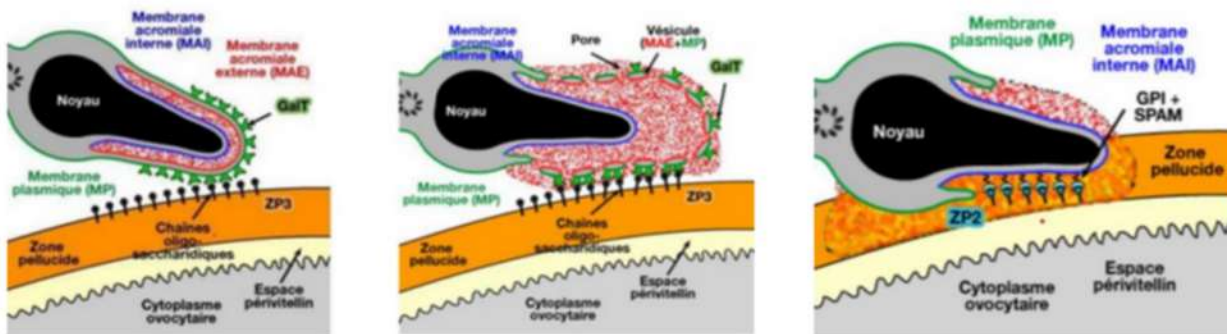
Le spz n'a pas fini sa maturation car il possède toujours son acrosome → Il doit alors procéder à une **réaction acrosomique**, sans laquelle il ne peut pas interagir avec l'ovocyte.

La réaction acrosomique a lieu **au contact de l'ovocyte**, elle n'est **possible que si le spz est capacité +++++**

Ce phénomène débute **dès que le spz arrive au contact de ZP3.++++**

*(Chez les rongeurs, on sait parfaitement ce qu'il se passe, mais chez l'homme on n'arrive toujours pas à déterminer les molécules)*

- Chez la souris, on trouve donc une **interaction au niveau de la membrane du spz** entre la  **$\beta$ 1,4 galactosyltransférase (GalT)** et les **chaines oligosaccharides de type O liées à ZP3**.
- Chez l'Homme, il y a probablement **intervention d'une alpha-D-mannosidase et d'autres protéines comme SP95**.



**L'interaction GalT/chaines oligosaccharides** entraîne une **fusion ponctuelle** entre la membrane plasmique du spz et la MAE (membrane acrosomiale externe). Cette fusion est liée à la **fixation de ZP3 au Rc de membrane**.

→ Elle entraîne une **entrée massive de  $Ca^{2+}$  dans le spz** → Ce qui **active la phospholipase C (PLC) et la phosphokinase C (PKC)** → La membrane est **déstabilisée**, se fissure pour mener in fine à une **libération du contenu de l'acrosome**. Ce contenu comprend des **enzymes**, des **lysosomes** qui ont pour but de **détruire ce qu'il y a autour d'eux**.

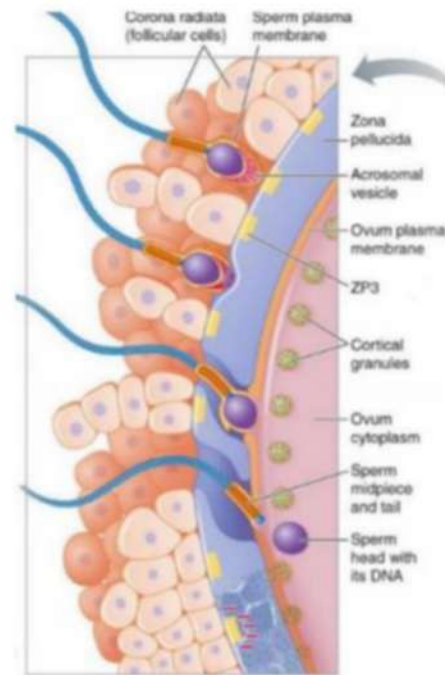
De cette façon, le spz peut **avancer dans la zone pellucide** et la dilacerer pour **approcher l'ovocyte**. La zone pellucide va être **altérée** et se disloquer, les restes membranaires sont **détruits et éliminés**.

**SP17** présent sur la **MAI** (membrane acrosomiale interne) est mis à nu et interagit avec **ZP2**. Cette interaction **facilite la pénétration du spz dans la zone pellucide**, qui progresse **grâce aux mouvements de son flagelle**.

Le spz se couche sur les villosités de l'ovocyte et atteint enfin la membrane de ce dernier. La pénétration du **spz de la ZP est oblique++** et non **pas perpendiculaire**. Le spz se couche dans l'espace péri-vitellin avant de la traverser ++.

(schéma récap) →

#### 4) La fécondation



La fécondation a proprement dite se déroule en **3 étapes** = la fusion des membranes, l'activation ovocytaire et la fusion des pronoyaux +++++

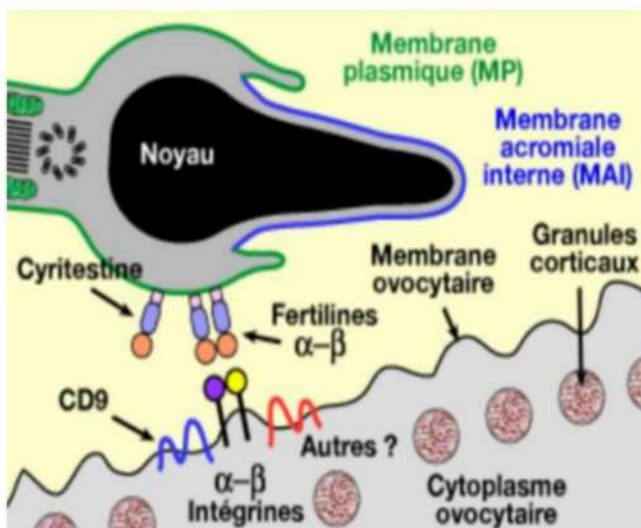
#### 1) La fusion des membranes

**La fixation à la ZP est une fixation qui est spécifique d'espèce +++**  
(un spz humain ne peut pas se fixer à un ovocyte de souris et vice versa)  
(ZP3 est spécifique de fusion de la souris)

**Cependant la fusion des membranes est aspécifique d'espèce +++**

Une fois que la ZP a été franchie, toutes les fusions de gamètes sont possibles entre espèces  
(notion de « chimère »)

Le phénomène de fusion des membranes est assez simple. Le spz n'a plus son acrosome : il ne lui reste que sa tête, son flagelle et ses sites d'interactions sous acrosomaux.



Chez l'Homme, la fusion membranaire fait appel à des **protéines ADAMs (métalloprotéases)**, principalement la **sous-unité β (= fertiline β)** : elle est portée par la membrane plasmique post-acrosomique du spz, donc en arrière de l'acrosome. Elle interagit avec **l'intégrine α6-β1 de la membrane ovocytaire**. Une fois unies, il y a une interaction avec **2 autres protéines : Izumo 1 (Ig) et CD9 + Junon de la membrane ovocytaire**.

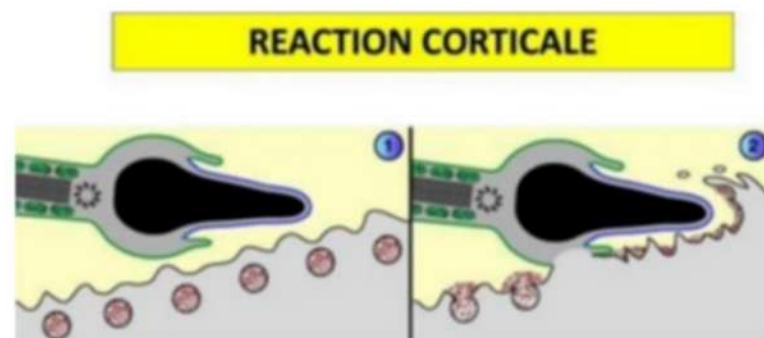
Chez le rat, on a également cette fusion, progressivement il y a l'insertion de l'acrosome et du spz à l'intérieur de l'ovocyte.

Une fois que **le spz a fusionné avec la membrane**, la **diploïdie est quasiment restaurée** (on ajoute 23K du spz aux 23K de l'ovocyte, ce qui fait 46K). Ainsi **l'urgence est d'empêcher l'apparition d'un 2e spz car sinon l'embryon sera un individu triploïde non viable.**++++

## II) L'activation ovocytaire

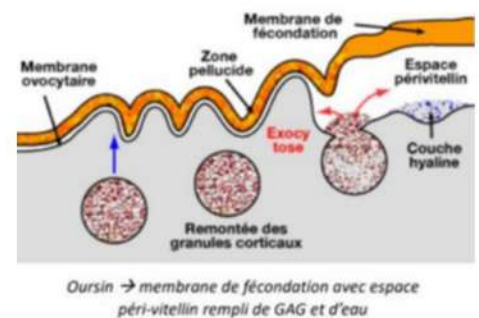
C'est la **clé de régulation** qui **empêche la polyspermie** (pénétration de plusieurs spz). Elle permet de **rendre la membrane ovocytaire imperméable à tout nouveau spz.**+++ Elle **fait immédiatement suite à la fusion des membranes**, les autres spz resteront donc bloqués dans l'espace péri-vitellin. +++

Cette régulation est **sous la dépendance principale d'un signal calcique**, qui entraîne la **formation d'IP3 par activation de la PLC**. De plus, **des granules corticaux** vont également monter jusqu'à la membrane et libérer leur **contenu par exocytose**. Ce contenu est composé de **GAGs qui se retrouvent dans l'espace péri-vitellin** (juste sous la ZP)



Ce relargage de GAGs **clive la ZP3 et les chaînes oligosaccharides de ZP2**. Il est donc **impossible de franchir la ZP car il n'y a plus de protéine de reconnaissance.**++++

Cependant dans d'autres espèces comme les oursins, il y aura la création d'un espace supplémentaire **toxique en changeant le degré de tonicité de sa membrane** → La présence d'eau sous la zone pellucide augmente et en changeant la tonicité → Les **mouvements calciques ne peuvent pas se faire et le spz ne peut pas rentrer.**++

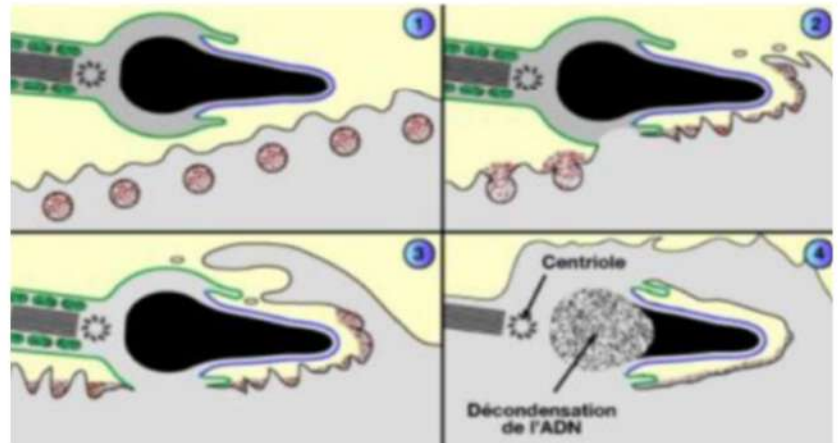


## III) La fusion des pronoyaux

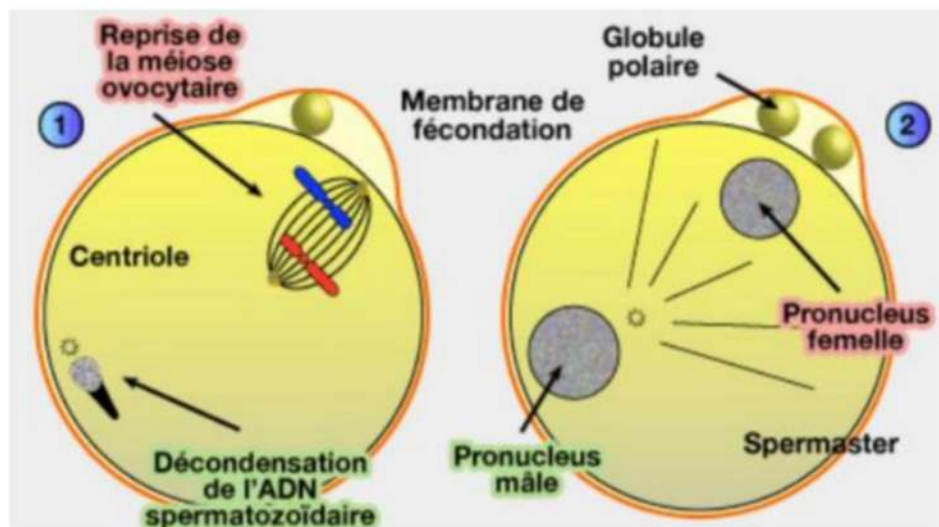
Ensuite, **la réaction nucléaire** correspond à **la fin de la seconde division de méiose**. L'anaphase et la télophase 2, très courtes, permettent la séparation des lots de chromatine, qui aboutit à l'expulsion d'un 2e globule polaire dans l'espace péri-vitellin, et la constitution du pronoyau femelle (PN). **Ce 2e globule polaire est le témoin de la fécondation**++.

Chez le spz, tout est détruit sauf le noyau et le centriole proximal ++ qui **sert à attacher le fuseau de division pour le post-fécondation**. L'enveloppe nucléaire disparaît. L'interaction directe entre la chromatine spermatique et le cytoplasme ovocytaire amène au **remplacement des protamines par des histones ovocytaires**. **L'ADN passe d'un état condensé à décondensé**

Afin de le protéger, **une membrane nucléaire se forme tout autour du PN masculin décondensé** par **bourgeonnement du réticulum plasmique**, tout comme pour le PN femelle.



La dernière étape correspond à la **fusion des 2 PN néoformés**. En termes de taille **le PN mâle est plus grand que le PN femelle ++**. Leur **rencontre est permise grâce au réseau de microtubules (MT) et de microfilaments (MF) à l'intérieur de l'ovocyte**



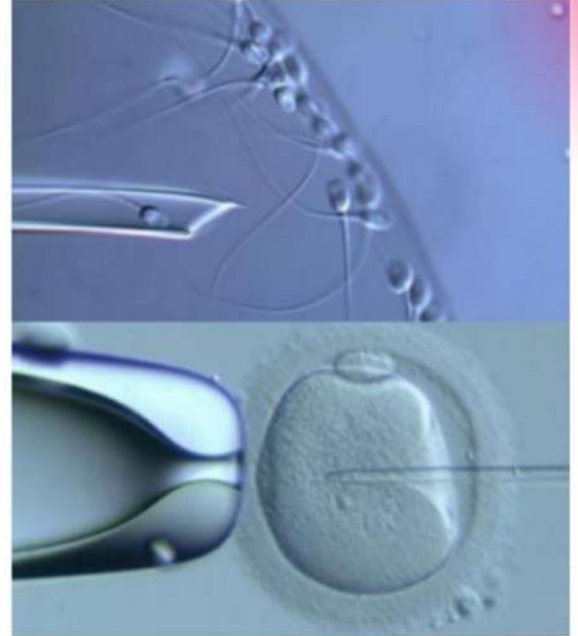
Par la suite, la première division commence → le 1er fuseau de division post-fécondation est constitué à partir du centriole proximal du spz qui agence MT et MF de telle sorte que les PN puissent se rencontrer → Les PN se rapprochent, et tractés par le fuseau, l'ADN des PN va se répliquer (c'est donc une phase S de réplication de l'ADN) → La réplication achevée (2n ADN), les membranes nucléaires disparaissent, le fuseau se constitue et les chromosomes s'alignent de manière homologue autour de la plaque équatoriale afin de définir les deux lots de 46K. **Ainsi seront formés les 2 premiers blastomères.++++++**

*(désolé y a bcp de gras et de rouge c'est juste que tout est globalement importat :())*

Aujourd'hui, on est **capable de reproduire ces phénomènes en laboratoire**. C'est ce qu'on appelle la **fécondation in vitro (FIV)**. Le principe est de **recupérer des ovocytes** pour les mettre dans une **boite de pétri** avec des spz autour. Ces spz sont soumis à la **capacitation** et la **réaction acrosomique** via des molécules. **Une fois capacités (étape indispensable), ils sont mis au contact des ovocytes.**

**L'insémination intra-cytoplasmique (ICSI)** est une **technique de FIV particulière**, dans laquelle une **pipette récupère les spz** au microscope par un système de **pression négative**. Puis une **pipette beaucoup plus grosse** tient l'ovocyte secondaire et **la première pipette vient perforer la zone pellucide, rentre à l'intérieur de l'ovocyte et dépose l'entièreté du spz.**

En **ICSI**, le mécanisme est court-circuité, il va plus loin que dans la FIV simple **car le franchissement de la zone pellucide par le spz est supprimé. ++**



**la FIV standard** est plutôt utilisée pour des **infertilités tubaires**, c'est-à-dire des patientes qui ont des **anomalies du tractus génital** : les spz ne peuvent pas remonter. Alors que **la technique d'ICSI est plus utilisée lorsque les spz ne sont pas de très bonne qualité++.**

FIN!

comme tout le monde a dit que mes dédis étaient nuls je vais faire des efforts



besos

enfaite j'ai la flemme

