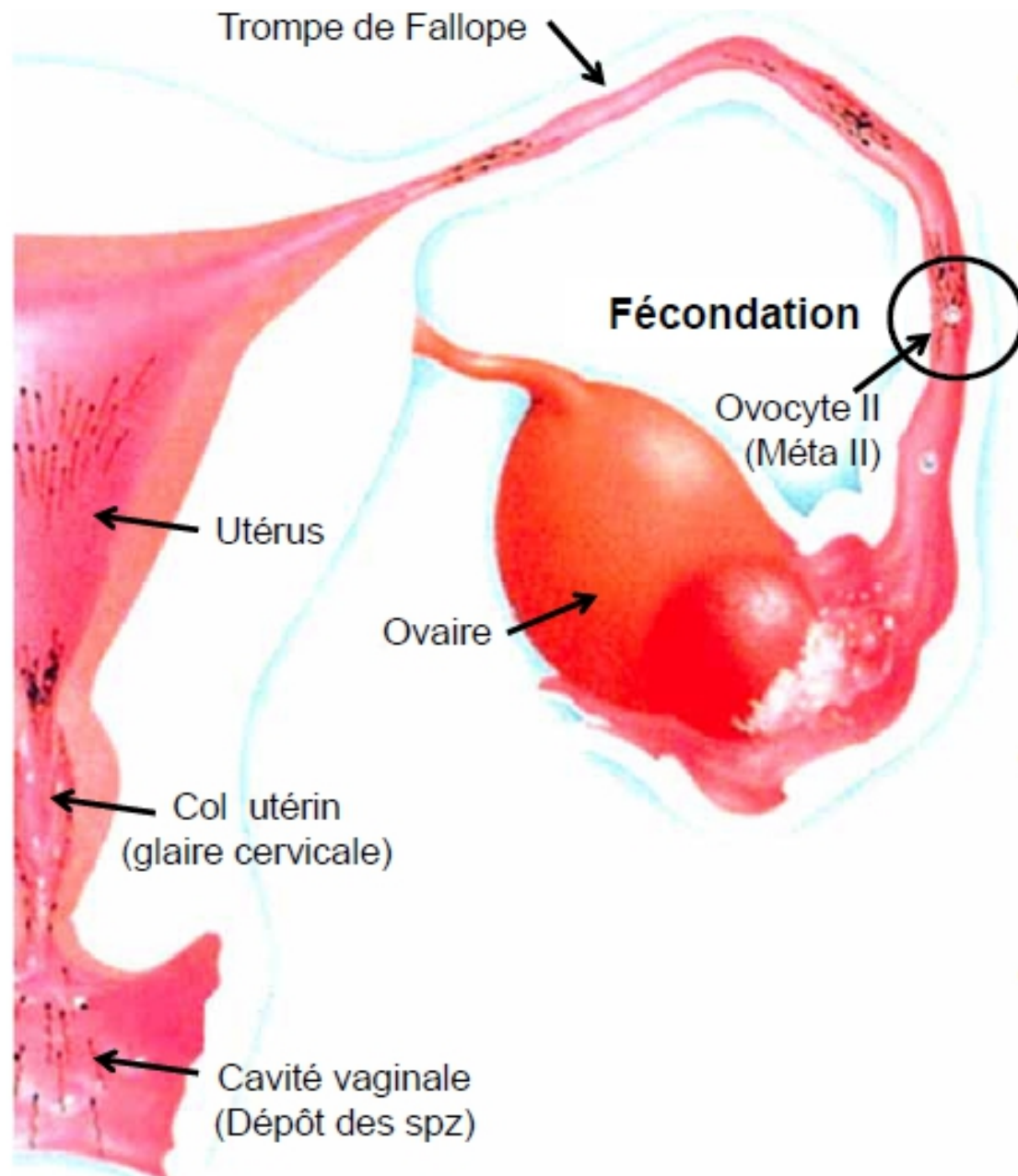


LA FECONDATION



- Dépôt des spz (liquide séminal)
- Elimination du liquide séminal
→ col utérin (glaine cervicale)
- Remontée progressive dans le tractus génital féminin
- Capacitation des spz
→ sécrétions utérines et tubaires
- Fécondation
→ tiers externe de la trompe

Au moment de l'insémination, le sperme est liquéfié en 30 secondes, sous l'action d'enzymes prostatiques.

La traversée des spermatozoïdes dépend de la mobilité des spermatozoïdes et de la sécrétion de glaire cervicale. La glaire est une sécrétion glycoprotéique provenant des glandes cervicales. Elle est formée de longues chaînes polysaccharides. En dehors de la période pré-ovulatoire, les mailles de glycoprotéines sont serrées la rendant imperméable aux spermatozoïdes. En période pré-ovulatoire, la sécrétion de glaire cervicale devient plus abondante, cette glaire s'hydrate et devient donc beaucoup plus perméable aux spermatozoïdes.

Durant la deuxième moitié du cycle ovarien, la production de progestérone induit le tarissement de la glaire. C'est également l'un des modes d'actions de certaines pilules contraceptives.

Chez certaines femmes, la glaire contient des anticorps anti-spermatozoïdes responsables de la stérilité. La glaire cervicale permet de sélectionner les spermatozoïdes mobiles. Sur les 200 millions à 300 millions déposés, 2 à 3 millions franchissent le col utérin. Cette diminution, atténue le risque de polyspermie. Les spermatozoïdes ne survivent pas longtemps dans le vagin, et au bout de 30 minutes, les spermatozoïdes sont détruits par le pH acide du vagin qui était jusqu'alors tamponné par le liquide séminal.

La traversée de l'utérus dure 2 ou 3 heures, elle dépend de la contraction de l'utérus et de la mobilité des spermatozoïdes. Ce sont les spermatozoïdes les plus rigoureux qui arrivent à la jonction utero tubaire (environ 3000).

Le reste des spermatozoïdes ,2h après l'insémination, vont être phagocytés par des granulocytes et des macrophages qui envahissent l'endomètre.

La trompe tubaire (son isthme exactement) est le siège d'une sécrétion visqueuse dans laquelle les spermatozoïdes sont temporairement fixés. **A partir de ce fixage, les spermatozoïdes sont libérés par vagues irrégulières de quelques individus. Le but de ce fixage tubaire est docile, il diminue les risques de polyspermie et il augmente les possibilités de rencontres avec l'ovocyte.**

En effet les spermatozoïdes peuvent survivre pendant 3 à 4 jours dans l'isthme de la trompe.

Les spermatozoïdes qui ne participent à la fécondation peuvent toutefois traverser la trompe sur toute sa longueur et passer dans la cavité péritonéale.

La capacitation

Un spermatozoïde prélevé dans le testicule n'est jamais fécondant dans les conditions physiologiques.

Les spermatozoïdes deviennent potentiellement fécondants après maturation dans l'épididyme (acquisition du pouvoir fécondant).

Néanmoins, les spermatozoïdes éjaculés ne peuvent pas immédiatement féconder un ovocyte, et c'est dans les voies génitales de la femme qu'ils acquerront cette faculté. **Cette transformation des spermatozoïdes est qualifiée de capacitation.**

On sait que toutes les sécrétions des voies génitales féminines sont potentiellement capables de capaciter à condition qu'elles soient prélevées en période pré-ovulatoire.

La capacitation n'a pas de spécificité d'espèce et sa durée est d'environ 2h.

Prérequis à la capacitation

Au cours de leur passage dans l'épididyme, les spermatozoïdes se couvrent de protéines. D'autres protéines fabriquées par la prostate et la vésicule séminale peuvent se fixer à la surface du spermatozoïde au moment de l'éjaculation. Certaines de ces protéines contribuent au blocage temporaire de la fécondance.

Le spermatozoïde doit d'abord quitter le liquide séminal avant d'être capacité. Cette séparation a lieu au niveau du col utérin. L'élimination du plasma séminal ne suffit pas à la capacitation ; elle nécessite la présence de protéines utérine.

Physiologie de la capacitation

La capacitation se manifeste par des changements de la composition membranaire du spermatozoïde (changements qualitatif et quantitatif).

Changements au niveau de la mobilité : L'amplitude et la fréquence des spermatozoïdes capités, augmentent (hyper-mobiles). La capacitation permet aux spermatozoïdes d'accéder aux premières étapes de la fécondation.

Ensuite, la reconnaissance spécifique du spermatozoïde et de l'ovocyte nécessite la réaction acrosomique, puis la pénétration dans l'ovocyte.

La capacitation démasque au niveau de la membrane cytoplasmique du spermatozoïde le récepteur membranaire de la ZP3 favorisant sa fusion avec la membrane acrosomique externe (réaction acrosomique)

Parcours de l'ovocyte

Collecte de l'ovocyte par la trompe

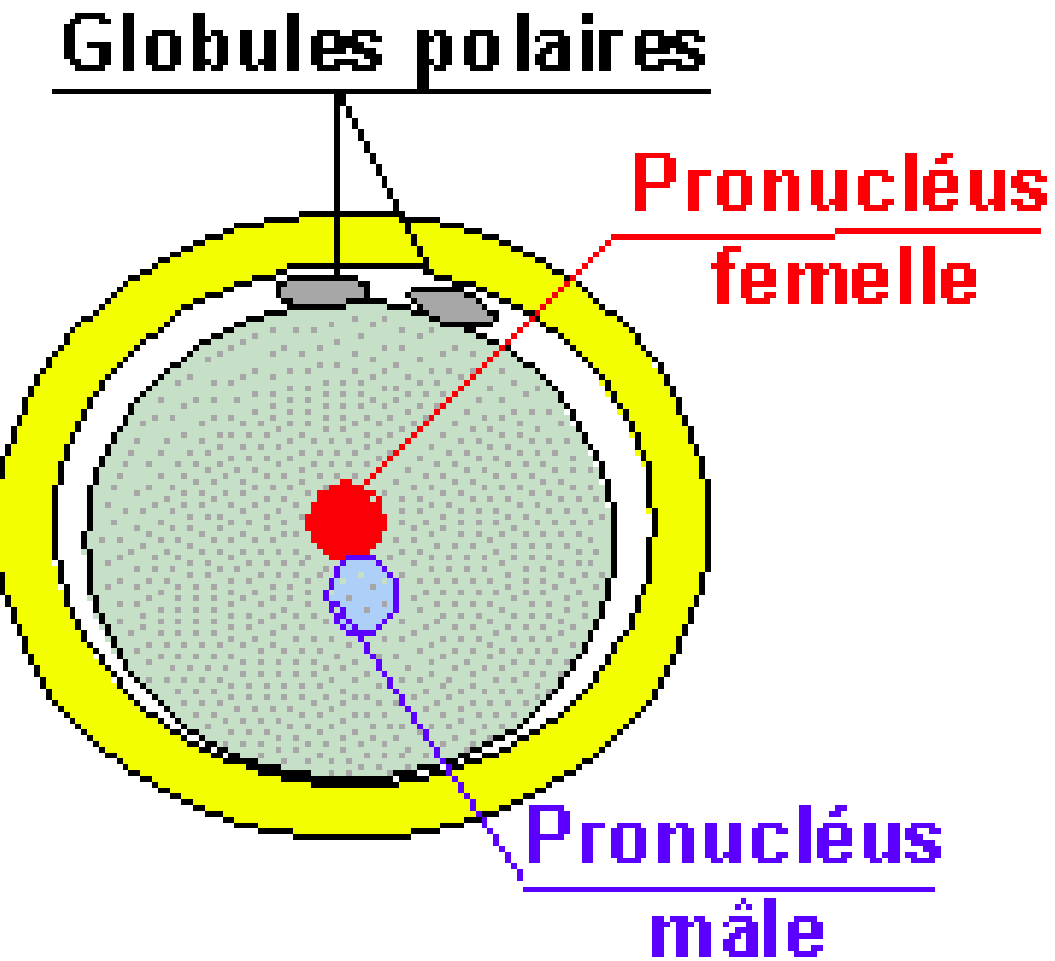
Au moment de l'ovulation, le pavillon de la trompe vient coiffer l'ovaire par un mécanisme musculaire réflexe. Ce mécanisme est important, car il empêche que l'ovocyte tombe dans la cavité péritonéale. La traversée du pavillon est rapide, elle est favorisée par la présence de cellules folliculaires du cumulus oophorus. Le lieu de la fécondation est l'ampoule de la trompe.

Transit tubaire de l'œuf fécondé et de l'embryon

La progression de l'œuf fécondé vers la cavité utérine est fonction de deux paramètres :

- 1) D'une part la contraction des muscles lisses de la paroi tubaire
- 2) D'autre part les vibrations des cils tubaires.

FECONDATION LE ZYGOTE



Mécanismes physiologiques liés a la fécondation

1) Pénétration du cumulus oophorus

Au moment de la ponte ovulaire, l'ovocyte est entouré d'un cumulus oophorus. Ces cellules folliculaires baignent dans une matrice extracellulaire riche en acide hyaluronique. L'acide est synthétisé par les cellules folliculaires. Seuls les spermatozoïdes capités peuvent traverser l'oophorus. Une enzyme facilite cette pénétration, la hyaluronidase.

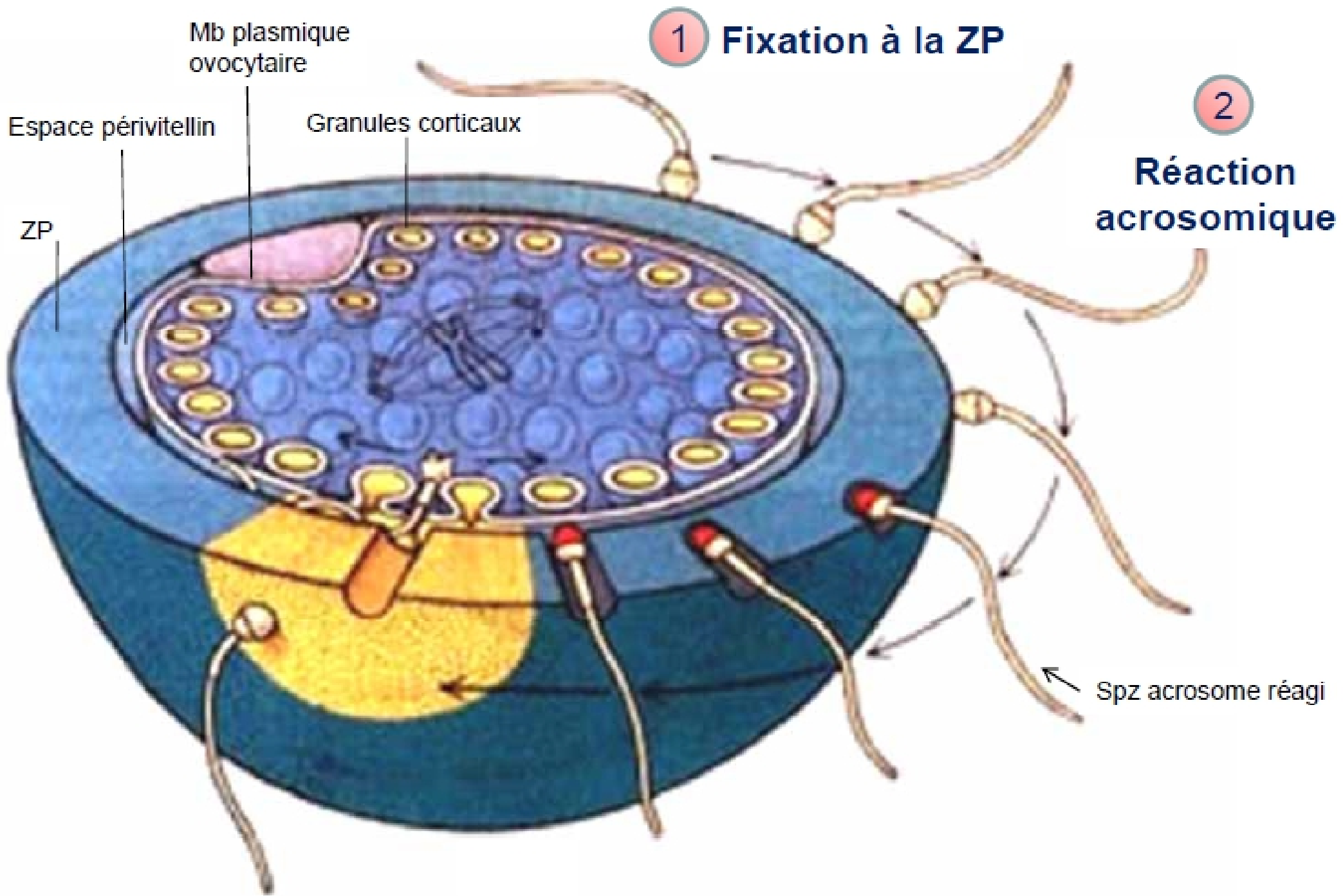
Il existe une spécificité d'espèce pour la fixation à la zone pellucide :

La zone pellucide est une membrane synthétisée au cours de la maturation. Elle s'oppose à la polyspermie, elle empêche par ailleurs les décondensations dans la trompe utérine, et protège l'embryon contre l'exposition à un milieu tubo-utérin non encore préparé à la progestérone.

La membrane pellucide comprend certains éléments dont les glycoprotéines ZP1, ZP2 et ZP3.

ZP2 et ZP3 s'associe et se fixe entre eux par ZP1 ce qui donne cette aspect poreux de la zone pellucide.

La fixation sur la zone pellucide fait intervenir un récepteur à la ZP3 porté par la membrane cytoplasmique du spermatozoïde. C'est cette étape qui assure la reconnaissance spécifique de l'espèce.



2) Réaction acrosomique

La réaction acrosomique est provoquée par la fusion de la membrane cytoplasmique et de l'acrosome. Cela induit la formation de petites fenêtres où se déverse le contenu de l'acrosome qui contenant **l'acrosine** (une protéase) et **l'hyaluronidase**.

La glycoprotéine ZP3 déclenche cette réaction (ZP3 en solution est capable de déclencher la réaction acrosomique).

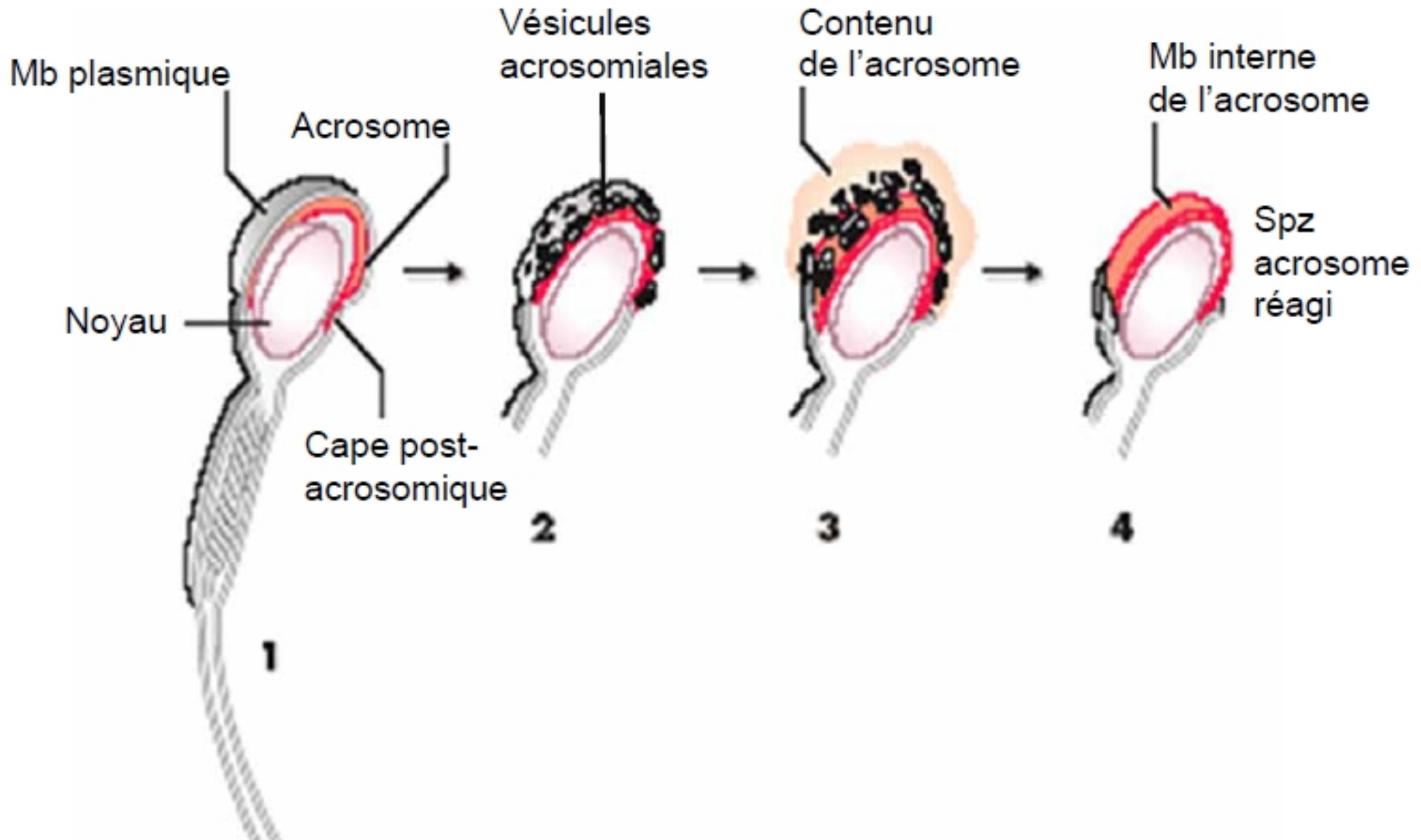
Cette glycoprotéine possède plusieurs fonctions :

- elle permet par son assemblage avec d'autres glycoprotéines la formation de la zone pellucide.
- Elle permet également la fixation des spermatozoïdes sur la zone pellucide, ainsi donne la spécificité dans la reconnaissance d'espèce, et
- provoque la réaction acrosomique.

Les spermatozoïdes ayant produits leurs réactions acrosomiques traversent la membrane, ils sont toujours hyper mobiles.

Des enzymes qui restent ancrés à la membrane interne de l'acrosome, favorisent cette traversée en clivant localement la zone pellucide.

La réaction acrosomique



3) Fusion des gamètes

Les premiers spermatozoïdes qui ont traversée la zone pellucide pénètrent dans l'espace périvitellin, un seul spermatozoïde fusionne ensuite avec l'ovocyte. La fusion débute toujours entre la partie postérieure acrosomique et la membrane cytoplasmique de l'ovocyte. Suite à cette prise de contact, l'ensemble de la membrane cytosolique et la membrane de l'acrosome sont incorporé à la membrane de l'ovocyte.

L'intégralité des composants du spermatozoïde pénètre dans l'ovocyte. Mais la quasi-totalité, à l'exception du noyau et du centrosome proximale sont détruits dans l'ovocyte.

C'est à partir des deux centrosomes proximaux que se polymérisent et s'achèvent les fuseaux mitotiques.

Les mitochondries du spermatozoïde sont toutes détruites. Le génome mitochondrial porte une trentaine de gènes. Ces gènes comme ceux du noyau, sont parfois l'objet de mutations et ces mutations sont parfois à l'origine de maladies neuromusculaires transmises que par la mère.

L'activation de l'ovocyte est un ensemble de phénomènes biochimiques et cellulaires ayant un double but, d'une part le réveille du métabolisme de l'ovocyte, mais surtout d'empêcher la polyspermie.

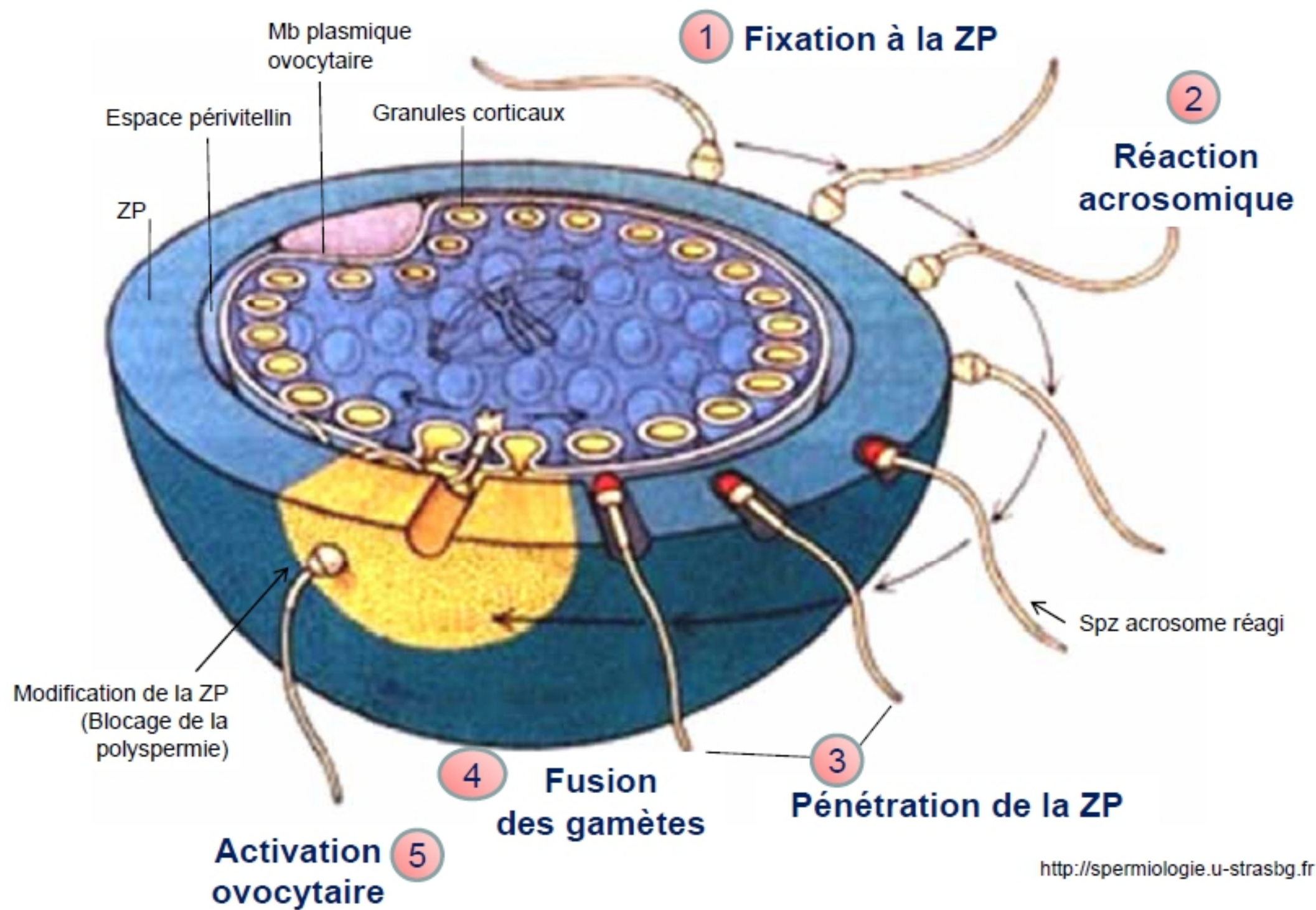
4) Activation

L'activation demande du calcium, un changement du potentiel de membrane et l'exocytose de vésicules corticales. La mobilisation du calcium se fait à partir des réserves accumulées dans le réticulum endoplasmique. Sous l'effet de la fusion des gamètes, ces réserves de calcium passent dans le cytosol. Ce phénomène débute au point d'impact du spermatozoïde et se propage en quelques secondes à l'ensemble de l'ovocyte. Cette mobilisation du calcium est requise pour toutes les étapes ultérieures de l'activation.

Il est possible d'induire l'ensemble de l'activation en injectant du calcium sans spermatozoïde. Il est également possible d'empêcher l'activation en ajoutant des chélateurs de calcium dans l'ovocyte.

Le changement de potentiel transmembranaire de l'ovocyte est dû à un changement de potentialité de la membrane due aux ions calcium. Il permet un blocage immédiat mais transitoire de la polyspermie.

L'exocytose des granules corticaux est provoquée par l'effet du calcium. Ces granules corticaux fusionnent avec la membrane cytoplasmique et déversent leur contenu dans l'espace périvitellin. Ces granules corticaux possèdent des enzymes qui vont modifier la structure de la zone pellucide, la rendant inapte à la pénétration des spermatozoïdes. Ces modifications enzymatiques la rendent imperméable aux spermatozoïdes qui étaient contraints de la passer. C'est le mécanisme le plus important pour la monospermie.



5) Achèvement de la seconde division méiotique

L'achèvement de la seconde division est la quatrième étape. L'ovocyte va passer en anaphase puis en télophase et se diviser en deux cellules qui sont l'ovotide et le globule polaire. Cette division cytoplasmique inégale a pour rôle de permettre le maintien dans une seule cellule, l'ensemble des réserves accumulées durant l'ovogenèse. Chez certaines espèces, ces réserves permettent de franchir les premiers stades de segmentation

La segmentation des pro noyaux

La segmentation des pro noyaux débute par la décondensation du noyau du spermatozoïde. Une fois dans le cytosol, le spermatozoïde (ce qui en reste) va subir des modifications : sa chromatine se décondense et ses nucléoprotéines spécifiques sont remplacées par des histones de l'ovocyte.

La formation des pro noyaux à lieu dans le cytoplasme de l'ovotide (ovule) :

- Une enveloppe nucléaire se reconstruit autour de la chromatine du pro noyau de l'homme.
- Une enveloppe nucléaire se reconstruit autour la chromatine du pro noyau de l'ovule.

Il y a ensuite réplication de l'ADN, qui aura lieu au stade des pro noyaux avant leur migration vers le centre de l'ovocyte.

6) Caryogamie

Les deux pro noyaux arrivent au contact l'un de l'autre, mais sans fusionner, ils sont chacun le siège **d'une prophase (indépendante pour chaque pro noyau)** au cours de laquelle une enveloppe nucléaire les sépare.

Ces chromosomes après disparition des enveloppes nucléaires, migrent ensuite et **viennent se regrouper dans un plan équatorial qui est celui de la première segmentation.**

Cela marque la fin de la fécondation et le temps zéro du temps embryonnaire.

7) Conséquence de la fécondation

La fusion de deux gamètes produit un individu diploïde.

Le brassage des caractères héréditaires de l'espèce est dû à une combinaison inédite des chromosomes rendu possible par la méiose :

- un brassage intrachromosomique (crossing over) et
- un brassage interchromosomique lié à la disposition « aléatoire » des chromosomes, le tout lors de la première division méiotique.

Pour la détermination du sexe génétique chez les mammifères, c'est le mâle qui est hétérogamétique.

- **C'est donc l'homme qui détermine le sexe génétique.**

Le déclenchement de l'ontogenèse (ensemble des étapes qui permettent à un oeuf fécondé d'aboutir à un être adulte susceptible de se reproduire) débute obligatoirement dès la première division de segmentation.

EN RESUME

Conséquences de l'activation ovocytaire

- Pénétration du spz
- Réaction corticale
→ blocage de la polyspermie
- Reprise et achèvement de la méiose ovocytaire
 - Émission du 2^{ème} GP
 - Formation du PN femelle (haploïde)
- Transformation du spz
 - Destruction de la plupart des composants spermatiques
 - Décondensation du noyau
 - Formation du PN mâle (haploïde)

- Réplication d'ADN (phase S) indépendante dans chaque PN
- Migration de chaque PN vers le centre de l'œuf
- Prophase indépendante dans chaque PN
- Métaphase : caryogamie
 - Mélange des chromosomes maternels et paternels en un noyau diploïde $2n$



*L'œuf fécondé
au stade 2 PN ou zygote*

ANOMALIES

Dans la triploïdie, l'embryon possède trois jeux de chromosomes, elle peut être la conséquence de la dispermie où un ovocyte est fécondé par deux spermatozoïdes. Souvent la triploïdie peut être également le cas d'une anomalie de la méiose. C'est la dygenie ou un ovocyte n'a pas libéré son globule polaire.

Dans la tetraploïdie l'embryon possède quatre fois le nombre normal de chromosomes. C'est le résultat d'une endomitose, c'est-à-dire la réplication de l'ADN non suivie de la division dans un ovocyte normalement fécondé.

- Le triploïdie et la tetraploïdie ne sont pas compatibles chez les mammifères et constituent de nombreux **avortements spontanés**.

La chimère par double fécondation est rare. Dans une chimère par double fécondation, il faut que l'ovocyte soit d'abord fécondé par deux spermatozoïdes et qu'il y ait une endomitose. Cette anomalie méiotique doit être ensuite suivie d'une double fécondation.

Il existe d'autres anomalies de la fécondation qui se terminent en général par avortements spontanés.

LA SEGMENTATION

Au cours de la segmentation faisant immédiatement suite à la fécondation, l'ovule fécondé qui était une grande cellule est devenue après divisions cellulaires, plusieurs cellules de plus petites tailles que l'on appelle les blastomères.

Il existe deux stades,

- un stade de **morula**, formé par une accumulation de blastomères qui après compaction aboutira au stade de :
- **blastocyste** qui se caractérise par l'existence d'une cavité, le lécithocel que l'on trouve à l'intérieur du blastocyste.

Il n'y aura pas de synthèse d'éléments cytosoliques mais plutôt, des synthèses du matériel génétique grâce au matériel disponible dans les stades morula/blastocyste.

Jusqu'à ce stade de 8 blastomères, les blastomères sont des cellules arrondies, puis après quelques divisions cellulaires, on observera le **phénomène de compaction** (stade au delà de 32 blastomères), les blastomères vont être contractés les uns contre les autres, ils auront une forme polygonale et la membrane pellucide, toujours présente limitant le volume (pas d'augmentation de volume possible)

Les cellules vont se rétracter et on voit apparaître de petites cavités laissant apparaître du liquide. Ces cavités se placeront surtout entre une couche de cellules périphériques qui aura tendance à s'aplatir et une masse de cellules plus concentrées.

Ainsi va se constituer **un bouton embryonnaire** dans la région contractée et une couche périphérique qui formera **le trophoblaste**. La cavité va s'agrandir pour former le lécithocel. Les cellules périphériques seront reliées entre elles par des jonctions.

La membrane pellucide va être digérée, le blastocyste va sortir former par une couche de cellules aplaties périphériques ou trophoblaste. Et le bouton embryonnaire se trouvera en position centrée. Le lécithocel va augmenter progressivement dû au fait de l'accumulation de liquide qui va passer avec le trophoblaste et qui provient des voies génitales de la femme.

On a le stade blastocyste maintenant constitué avec un trophoblaste qui devient de plus en plus fin.

Nb : on peut souligner, que jusqu'au stade de morula (avant compaction), les cellules sont totipotentes c'est à dire qu'elles peuvent se différencier vers n'importe quelle lignée cellulaire embryonnaire ou même extra embryonnaire

Alors qu'au stade blastocyste, les cellules issues de la masse cellulaire interne sont pluripotentes, c'est à dire qu'elles peuvent se différencier vers n'importe lequel des lignages des trois feuilletts embryonnaires.

- **A partir du stade blastocyste, les échanges avec la mère deviendront plus importants.**

La fécondation à lieu dans l'ampoule tubaire, c'est là que ce produit la première division qui donnera deux blastomères au bout de 22 à 26 heures après fécondation.

Les divisions se poursuivent pendant que la morula traverse la trompe au 3^e jours.

Au 4^e jours, on est encore au stade de morula mais elle se trouve dans la cavité utérine.

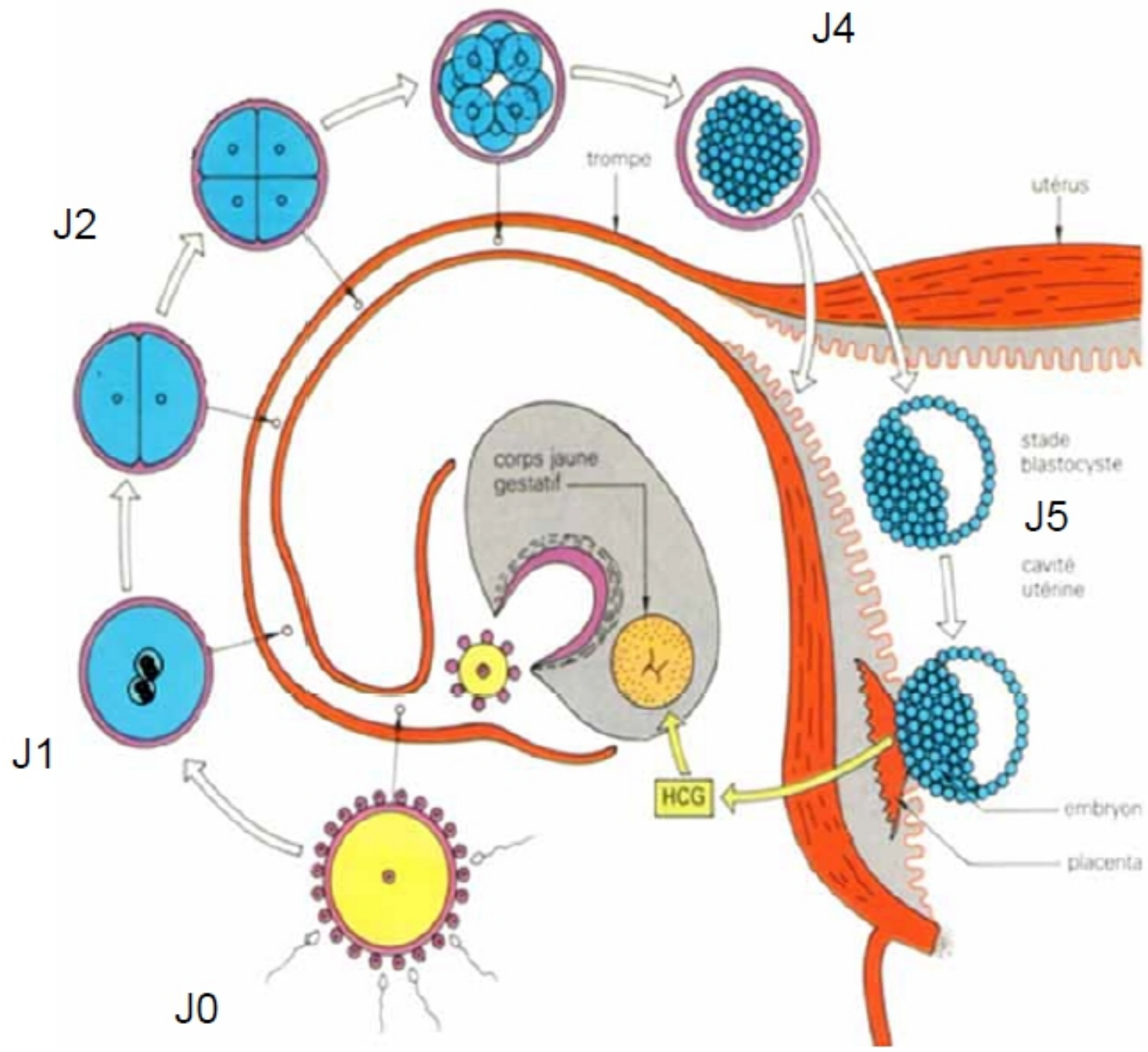
Entre 4-5 jours on commence à voir les cavités (apparition progressive), stade blastocyste.

Au 5^e jour, le blastocyste est bien constitué et se trouve dans la cavité utérine.

Au 6^e jour, il va éclore et il pourra effectuer sa nidation (vers 6^e-7^e jour),

On peut caractériser la segmentation par une étape au cours de laquelle se divise l'œuf. Cette phase s'effectue pendant le trajet de l'œuf dans la trompe et s'achève au stade blastocyste dans la cavité utérine.

- Fécondation : tiers externe de la trompe
- Morula : tiers interne de la trompe
- Blastocyste : entrée de la cavité utérine



Au cours de ce transit dans la trompe, l'ovocyte effectue l'essentiel de sa segmentation. Durant cette segmentation, il se nourrit à partir des sécrétions de la trompe. La migration transtubaire est discontinuée entre l'ampoule et l'isthme car il y a une opposition au niveau de l'ampoule par des contractions antagonistes qui s'opposent à la progression de l'embryon pendant 3 jours.

Puis la traversée de la trompe se fait en une dizaine d'heures, après avoir atteint l'utérus **au bout de 4 jours, l'oeuf est au stade de morula** qui comportent environ 30 blastomères.

Entre le 4^e et le 6^e jours, l'oeuf n'adhère pas encore à l'épithélium utérin, il est nourri à partir des sécrétions fabriquées par des glandes utérines, sous l'action de la progestérone. Au 5^e jour, les blastomères internes et externes se séparent pour créer le blastocèle. Les blastomères externes s'aplatissent donnant naissance au trophoblaste qui sera le moteur de l'implantation et la première ébauche du placenta. **La masse de cellule interne va donner naissance à la totalité des tissus embryonnaires.**

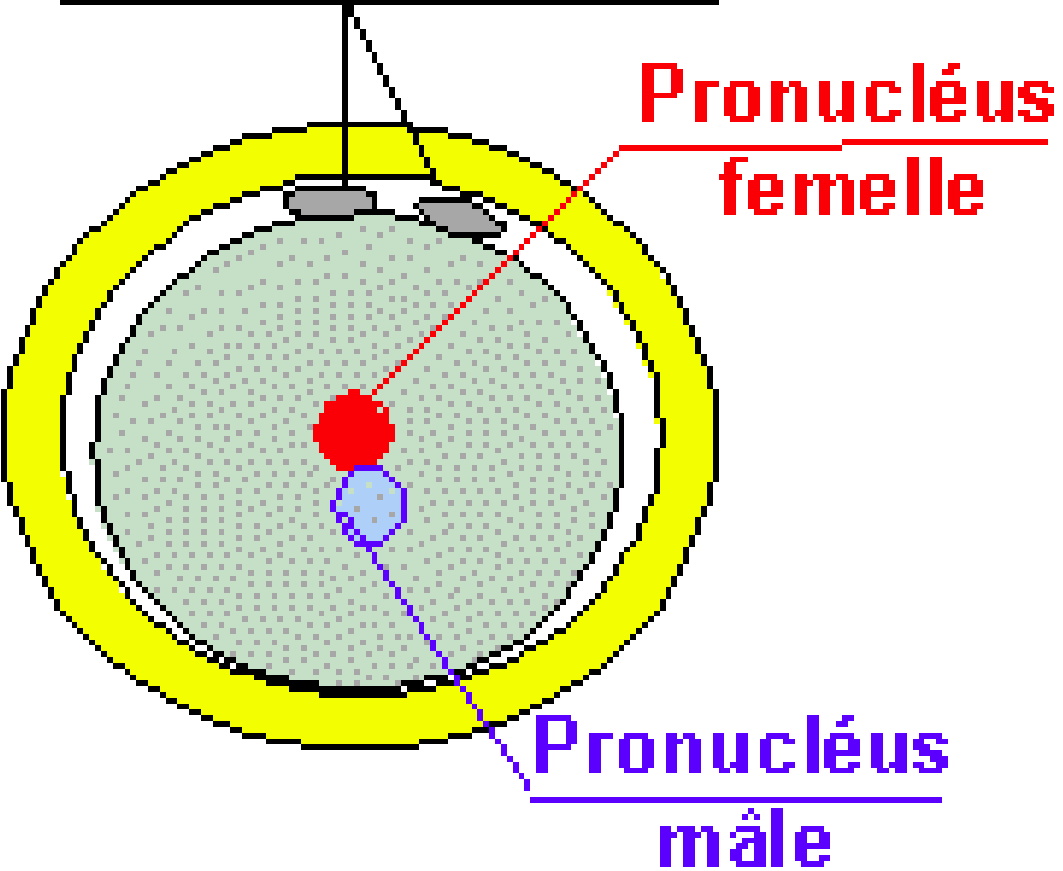
Au 5^e / 6^e jours le blastocyste se sépare de sa zone pellucide par forage enzymatique (par le blastomère externe)= éclosion du blastocyste Au 6^e jour, il prend contact par son pôle embryonnaire. C'est le début de la nidation.

Durant cette période, la progestérone produit une cavité propre à la vie embryonnaire. A la suite d'infections de la trompe, il se crée souvent des cicatrices qui provoquent une obstruction de la trompe.

FECONDATION

Stade ZYGOTE

Globules polaires



EMBRYON AU STADE 2 CELLULES



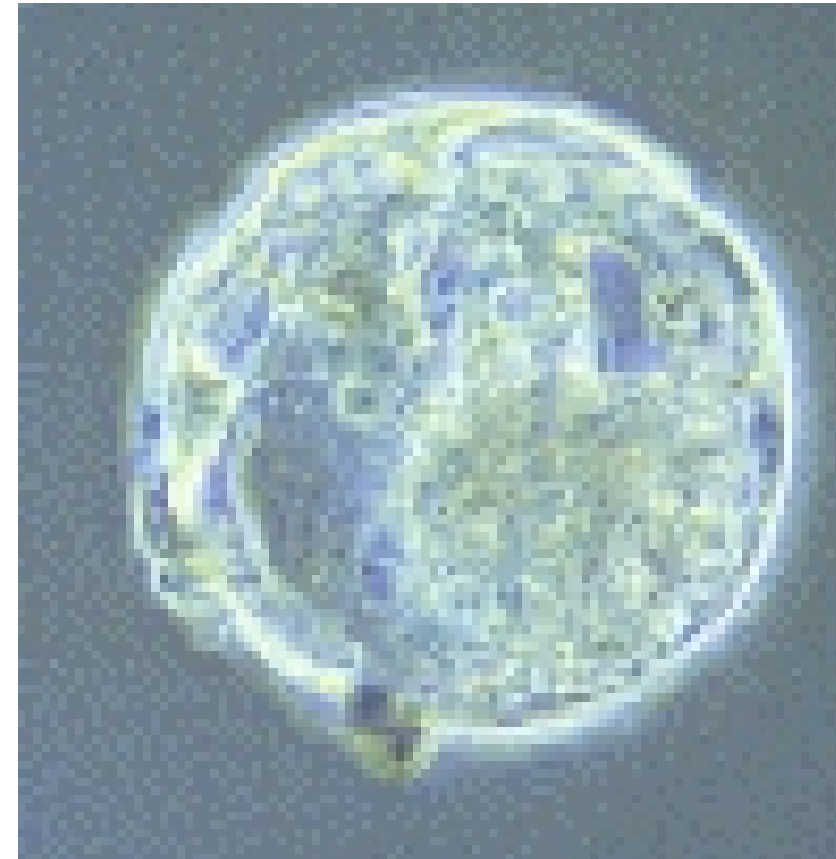
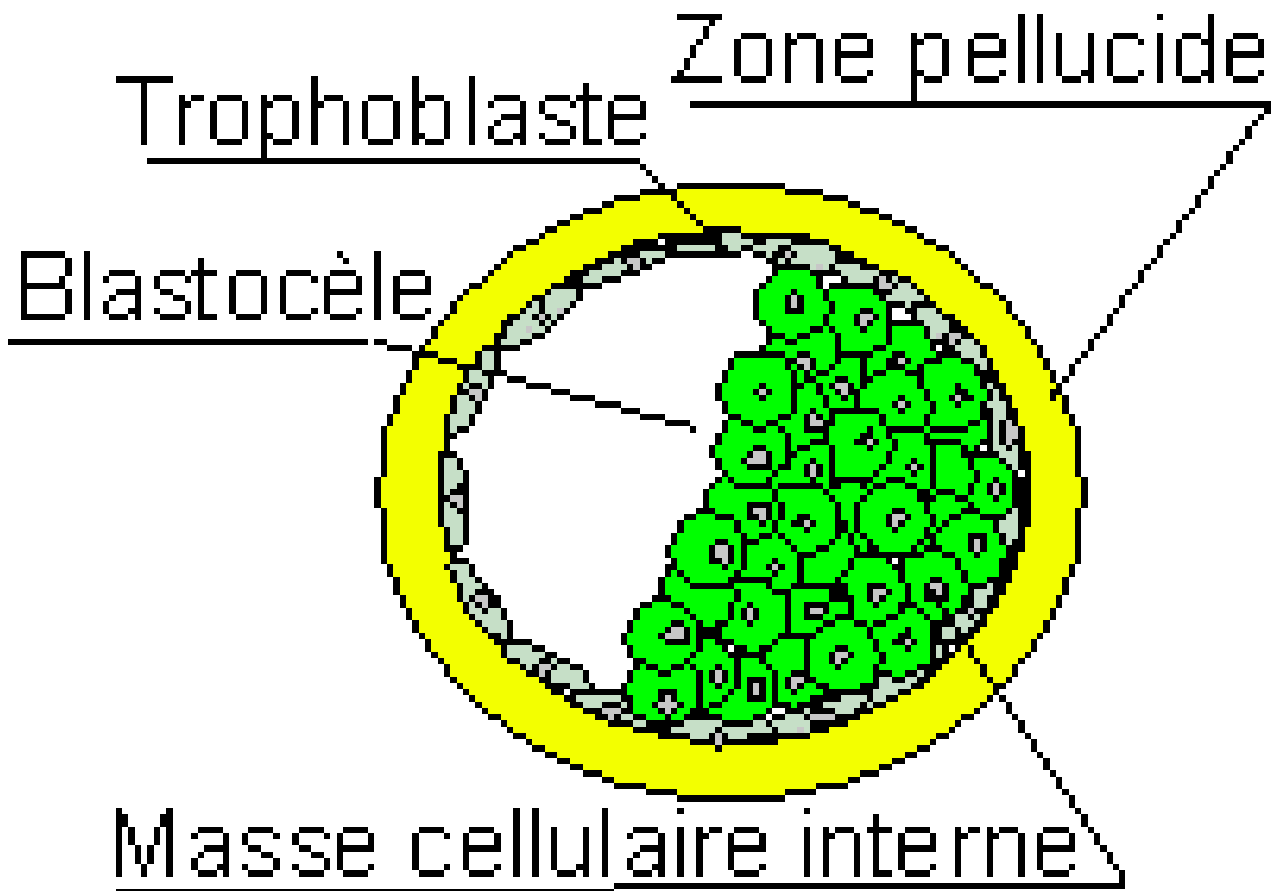
MORULA AU 3EME JOUR



Morula compactée 4eme jour

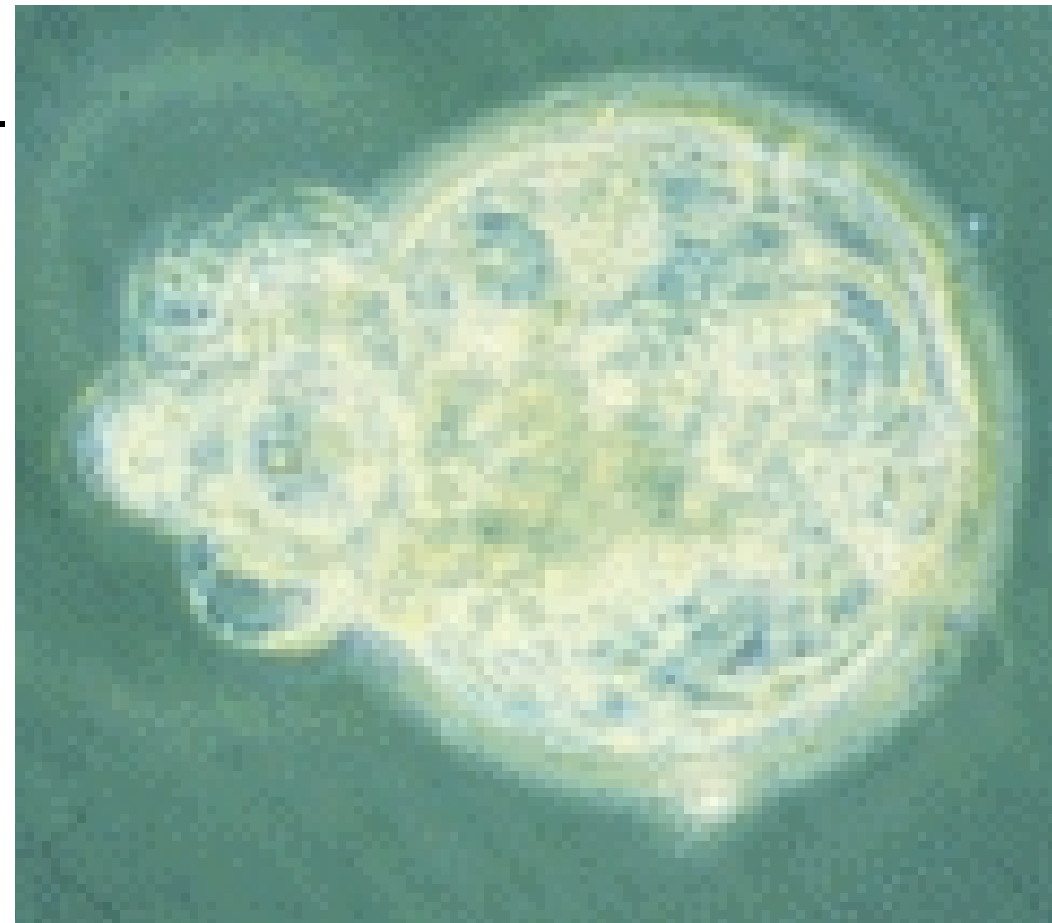
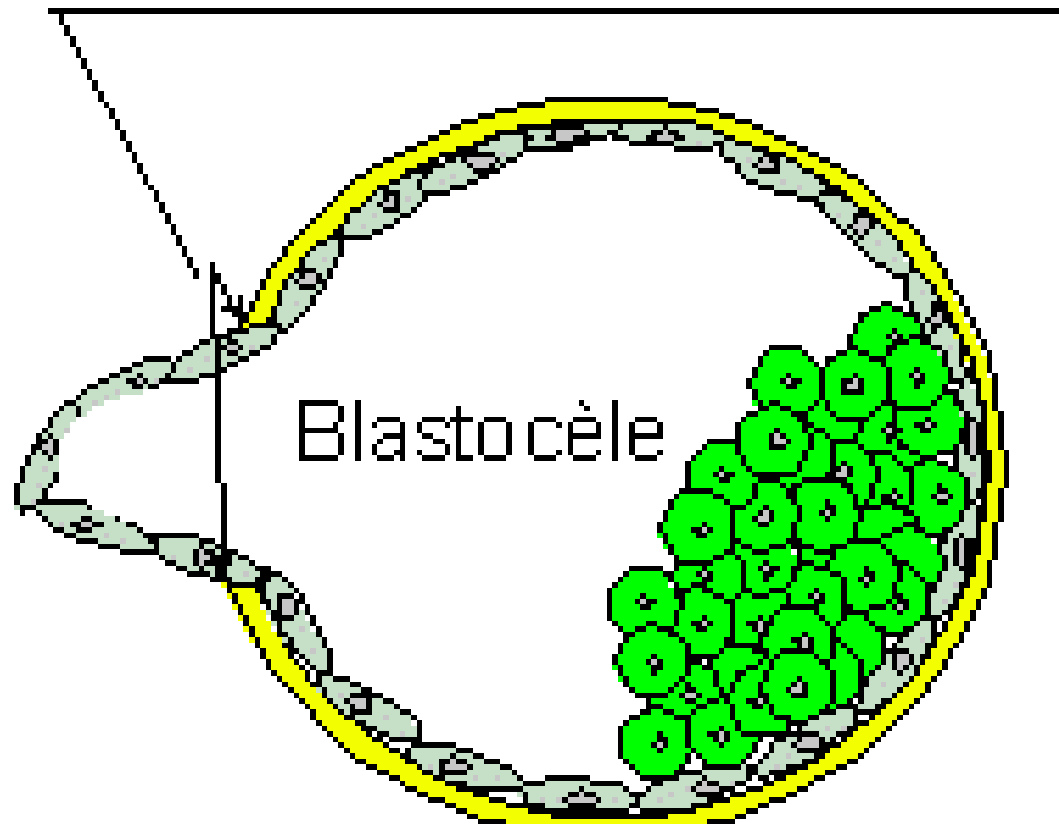


BLASTOCYSTE AU 4eme-5eme JOUR



ECLOSION DU BLASTOCYSTE

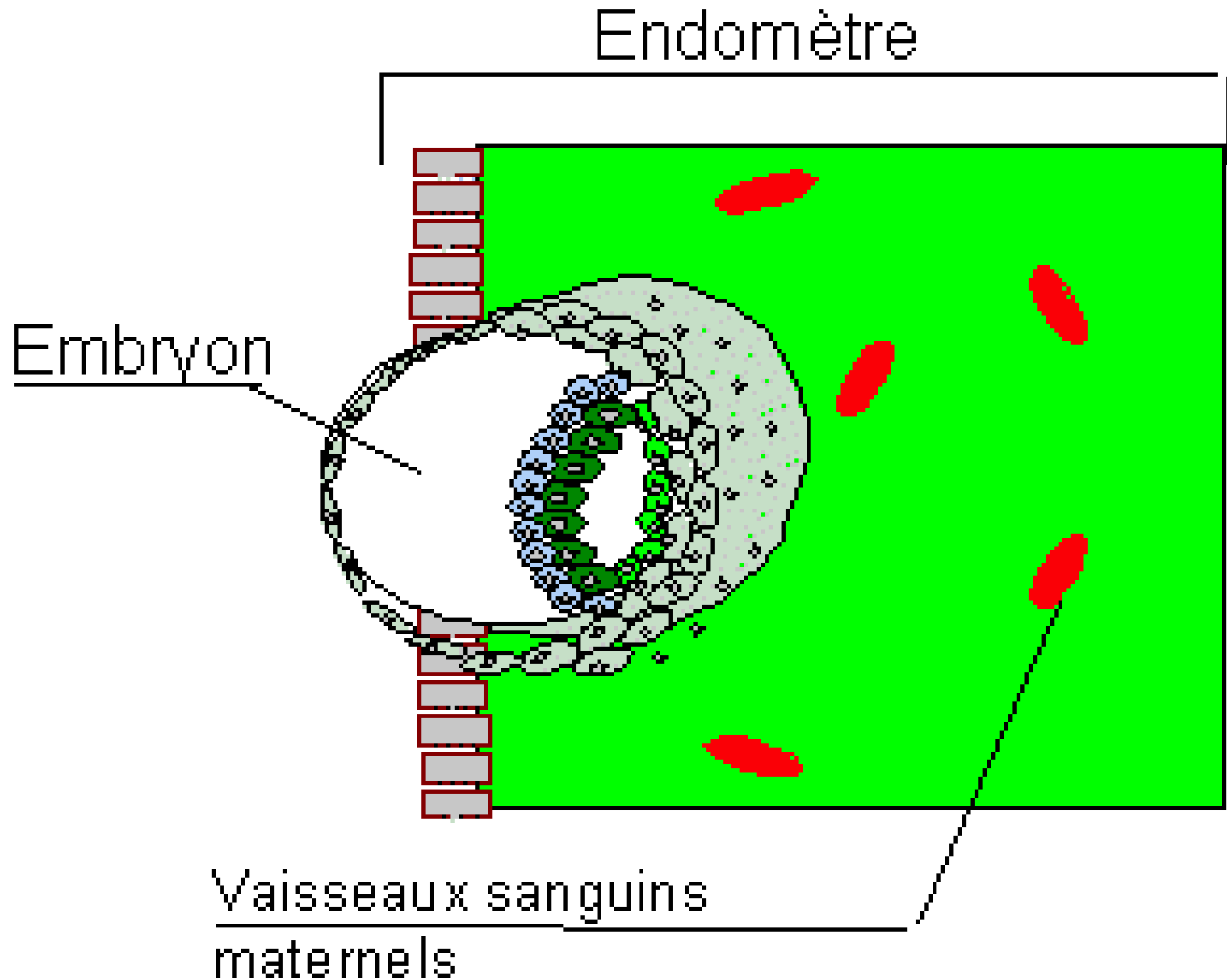
Rupture de la zone pellucide



BLASTOCYSTE ECLOS



NIDATION AU 8EME JOUR



RESUME

- Fécondation : tiers externe de la trompe
- Morula : tiers interne de la trompe
- Blastocyste : entrée de la cavité utérine

