

La fécondation

La fécondation est le processus de rencontre et de fusion d'un spermatozoïde (n) et d'un ovocyte (n), qui aboutit à la formation d'un zygote (2n), capable d'initier la morphogenèse.

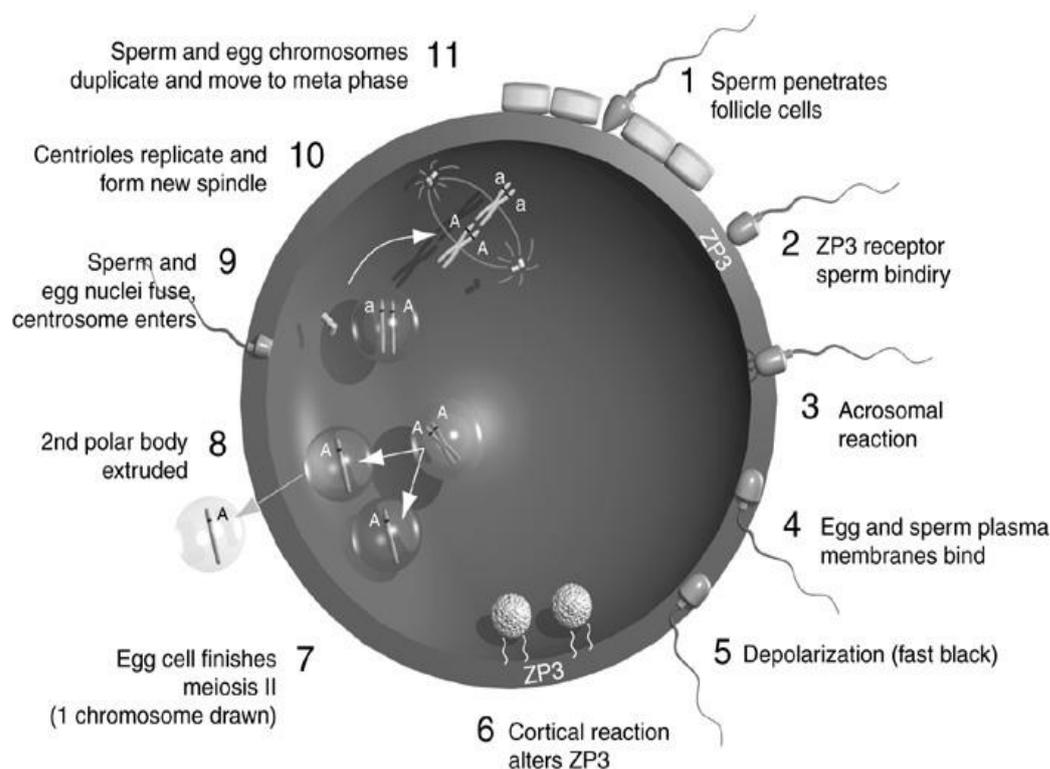
Le terme de fécondation désigne non seulement **la fusion des gamètes**, mais aussi **l'ensemble des événements préalables à cette fusion**, c'est-à-dire le conditionnement des gamètes dans les voies génitales femelles.

1- Conditions de la fécondation chez l'homme

La rencontre des deux gamètes nécessite :

- Un sperme normal (PH convenable, nombre, qualité et mobilité des spermatozoïdes).
- Un ovocyte II vivant bloqué en métaphase entouré de sa membrane pellucide et de la corona radiata.
- Une glaire cervicale filante, alcaline et riche en mucus.
- Une perméabilité des trompes.
- Un délai entre rapport et ovulation inférieur à 3-4 jours.
- Absence d'infection des voies génitales féminines

Les étapes de la fécondation



2- Trajet du spermatozoïde

Les spermatozoïdes remontent la quasi-totalité des voies génitales féminines. Le nombre de spermatozoïdes déposés dans la cavité vaginale diminue à cause du pH acide du vagin. Au cours du transit utéro-tubaire, les spermatozoïdes sont aidés dans leurs déplacements par les mouvements des cils et les contractions de la paroi utérine et des trompes. Leur nombre diminue encore, car un bon nombre est digéré par les cellules phagocytaires.

Dans le tiers externe de la trompe, une dizaine de spermatozoïdes est retenue autour de l'ovocyte II, les autres sont éliminés par les deux pavillons dans la cavité péritonéale où ils seront phagocytés.

Il ne s'agit pas d'un simple transit puisque les divers milieux du tractus génital féminin (glaires cervicales, liquide utérin et liquide tubaire) exercent sur les spermatozoïdes des effets destinés à les débarrasser du liquide séminal, à les sélectionner, à réguler leur nombre et à les capaciter.

2-1- La traversée du col utérin

La glaire cervicale : La glaire ou mucus cervical qui occupe le col utérin est un milieu relativement complexe, dont les caractéristiques physico-chimiques et morphologiques, contrôlées par les hormones ovariennes, sont en concordance avec le cycle ovarien. Il s'agit d'un hydrogel, qui a la consistance du blanc d'œuf, Le pH de la glaire varie entre 6,5 et 8,5, avec un maximum à l'ovulation. Au microscope électronique à balayage, les glycoprotéines de la glaire cervicale prennent l'aspect de fibres d'épaisseur variable. Elles sont organisées en un réseau irrégulier, dont les mailles sont plus ou moins resserrées selon les phases du cycle, avec un maximum de laxité pendant la période ovulatoire.

Il est à noter que pendant la période périovulatoire, cette glaire fournit des conditions optimales au passage des spermatozoïdes, en l'occurrence : une viscosité faible (du fait d'une richesse en eau) et un pH alcalin.

Filtration du sperme

Le liquide séminal et la glaire ne sont pas miscibles : seuls les éléments mobiles du sperme pénètrent dans la glaire. Autrement dit, restent donc dans la cavité vaginale :

- les spermatozoïdes morts ou immobiles;
- les cellules germinales immatures;
- les macrophages ou leucocytes éventuellement présents dans le sperme;
- les constituants du liquide séminal, dont certains sont des inhibiteurs de la fécondation, en particulier les facteurs de décapacitation.

Sélection des spermatozoïdes

Ne traversent la glaire cervicale que les spermatozoïdes les plus féconds, c'est-à-dire ceux dont la mobilité est la meilleure, progressive linéaire, ainsi que ceux dont la morphologie est la plus typique.

2-2- Transit utéro-tubaire

Les spermatozoïdes se déplacent grâce à leurs mouvements propres dans le transit utéro-tubaire, mais ce paramètre n'explique pas tout, car la durée du transit devrait être plus longue que celle qui est observée si l'on ne tenait compte que de leur mobilité propre. Un courant liquidien intervient de façon déterminante, puisque des spermatozoïdes morts ou des particules inertes peuvent remonter les trompes. Ce courant est essentiellement dû aux contractions des muqueuses utérine et tubaire, stimulées par les prostaglandines et l'ocytocine.

Survie et sélection des spermatozoïdes

il y a encore à ce stade une sélection qui s'opère puisque certains spermatozoïdes sont phagocytés pendant ce transit par des macrophages ou des leucocytes : ceux qui survivent sont les plus normaux et les plus mobiles.

Capacitation des spermatozoïdes

La traversée des voies génitales féminines permet aux spermatozoïdes de subir des modifications inverses de celles qu'ils ont connues pendant leur transit épидидymaire (décapacitation), les rendant aptes à féconder et regroupées sous le terme de capacitation, grâce à deux facteurs :

- la glaire cervicale : ne laisse pénétrer que les spermatozoïdes, éliminant ainsi le liquide séminal;
- les enzymes protéolytiques et lipolytiques des sécrétions tubo-utérines.

La capacitation induit les modifications membranaires permettront la poursuite des événements préalables à la fécondation ainsi qu'une hyperactivation de la mobilité :

- La membrane plasmique qui recouvre la région de l'acrosome du spermatozoïde se débarrasse de son revêtement glycoprotéique ainsi que des protéines du liquide séminal
- des modifications des constituants lipoprotéiques de la membrane plasmique du spermatozoïde;
- libération des sites protéiques membranaires de reconnaissance de la zone pellucide et de la membrane ovocytaire;
- la formation, au niveau de la membrane, de régions instables dépourvues de protéines : lieu de la future réaction acrosomique;

- l'augmentation de la perméabilité membranaire au Ca^{++} d'où une hyperactivation des spermatozoïdes se manifestant par l'augmentation de l'amplitude des battements flagellaires.
- augmentation concomitante de l'activité respiratoire.

3- Le contact entre les gamètes

Il comporte la traversée du cumulus, la fixation à la zone pellucide, sa traversée et la fusion intergamétique. La durée de cette phase n'est pas connue avec précision, mais elle est brève, de l'ordre d'une heure in vitro.

3-1-Traversée du cumulus

Les spermatozoïdes pris au piège du cumulus s'insinuent dans les espaces intercellulaires du cumulus et de la Corona.

In vitro, on constate que beaucoup d'entre eux font alors leur réaction acrosomique, libérant leur contenu acrosomial. On constate aussi que lorsqu'une centaine de spermatozoïdes ont pénétré dans le cumulus celui-ci se rétracte, par rétrécissement des espaces intercellulaires, enfermant sur place ces spermatozoïdes et empêchant d'autres d'y pénétrer. On en déduit que ce nombre est nécessaire et suffisant. **Le spermatozoïde fécondant, quant à lui n'a pas fait sa réaction acrosomique.**

Cependant, on considère qu'in vivo les choses sont différentes. Il ne pénétrerait dans le cumulus qu'un très petit nombre de spermatozoïdes. Leur mobilité propre, activée par la capacitation, serait le facteur essentiel de leur progression, par des sortes de canaux privilégiés.

*Il semble que, lors de ce passage, l'acrosome libère une certaine quantité d'**hyaluronidase** : enzyme capable de liquéfier la matrice extracellulaire. On considère que les spermatozoïdes qui font alors leur réaction acrosomique la font prématurément et inutilement.

3-2-Dissociation des cellules de la corona radiata

Les spermatozoïdes hyperactivés qui entrent en contact avec les cellules folliculeuses de la corona radiata pénètrent immédiatement dans le gel d'acide hyaluronique. Il semble que, lors de ce passage, l'acrosome libère une certaine quantité d'**hyaluronidase** : enzyme capable de liquéfier la matrice extracellulaire.

3-3-Fixation à la zone pellucide

In vitro, on constate qu'ils sont plusieurs dizaines à s'y fixer, mais in vivo il n'y en aurait que quelques-uns, voire un seul. Quoiqu'il en soit c'est là que le spermatozoïde fécondant fait la réaction acrosomique.

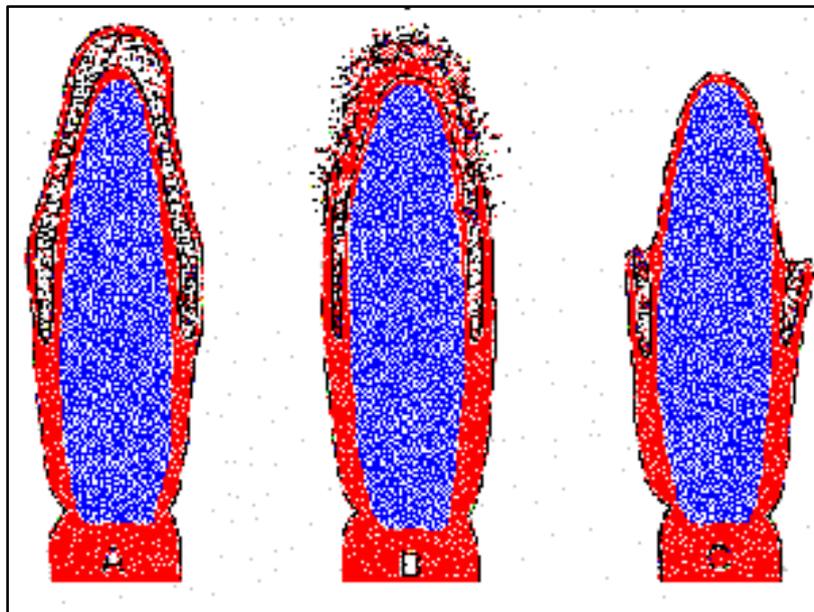
La réaction acrosomique

Le spermatozoïde prend contact avec la zone pellucide par l'extrémité apicale de la tête, et commence aussitôt sa réaction acrosomique, qui consiste en l'ouverture de l'acrosome, entraînant la libération des hydrolases qu'il contient. Elle a pour résultat la formation d'une cavité dans la zone pellucide où pénètre la tête du spermatozoïde (qui est poussé par les battements flagellaires), suite à la cascade d'événements suivants :

- Afflux brutal de Ca^{++} ;
- Activation des enzymes acrosomiques (proacrosine \longrightarrow acrosine);
- Fusion de la membrane externe de l'acrosome à la membrane plasmique du spermatozoïde;
- Rupture de ces membranes;
- Libération des enzymes acrosomiques.

L'acrosome libère

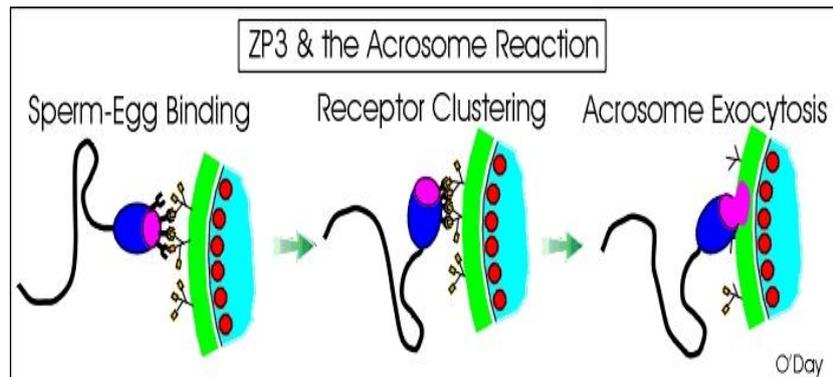
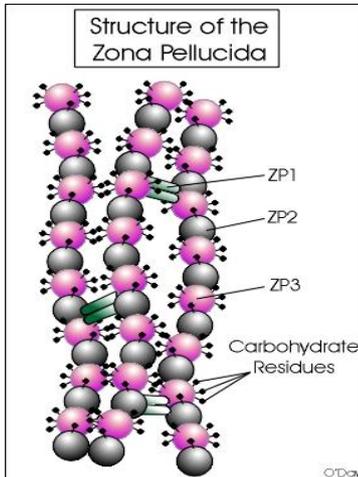
- Les hyaluronidases : qui détruisent la matrice intercellulaire du cumulus et de la corona radiata.
- La C.P.E. (Corona Penetrating Enzym) : qui dissout les cellules de la corona radiata.
- L'acrosine: qui dépolymérise les glycoprotéines et donc solubilise la membrane pellucide.



Réaction acrosomiale

La membrane spermatique contient des récepteurs, correspondant à des ligands protéiques de la zone pellucide, dont 3 au moins sont connus : Zp1, Zp2 et Zp3. Ce sont des glycoprotéines de cette zone pellucide qui permettent à la fois **la reconnaissance et la liaison des spermatozoïdes**. Les spermatozoïdes ne reconnaissent que la zone pellucide de la même espèce.

- La fixation est assurée par une liaison entre des molécules membranaires de galactosyltransférase du spermatozoïde et la partie glucidique de ZP3.
- La réaction acrosomique débute
- L'ancrage du spermatozoïde après la réaction acrosomique est assuré par la liaison entre ZP2 et la protéine PH-20, qui se trouvent sur la membrane de l'acrosome.



A-Structure de la zone pellucide

B- Réaction acrosomique

3-4-Traversée de la zone pellucide

Les spermatozoïdes traversent la zone pellucide en biais, creusant une sorte de tunnel qui se referme derrière eux.

La progression du spermatozoïde tient à deux facteurs. Sa mobilité propre, activée depuis la capacitation, et les enzymes acrosomiales comme suit :

- la β Nacétylglycosaminidase rompt les liens entre le spermatozoïde et ZP2 et lui permet de progresser;
- l'acrosine contenue dans de l'acrosome rompt les ponts disulfures entre glycoprotéines de la zone pellucide;
- une hyaluronidase dissout l'acide hyaluronique entre les mailles de la zone pellucide.

4- Fusion des gamètes (plasmogamie)

Le spermatozoïde est posé à plat au contact de la membrane ovocytaire. C'est par la région post-acrosomiale, là où persiste de la membrane plasmique que le spermatozoïde prend contact avec la membrane ovocytaire.

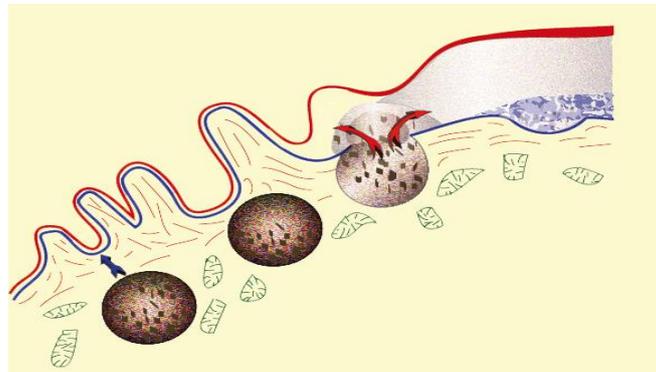
Cette zone de fusion s'élargissant progressivement, à partir de ce point de contact, à l'ensemble du spermatozoïde, ses composants s'enfoncent progressivement dans le cytoplasme ovocytaire. Le noyau et le centriole restent bien visibles, tandis que les mitochondries et l'axonème du flagelle se désintègrent et disparaissent rapidement.

Normalement, dès lors qu'un spermatozoïde a fusionné avec l'ovocyte, aucun autre, parmi ceux qui sont présents sur la zone pellucide ou éventuellement dans l'espace périvitellin, ne peut le faire : il y a monospermie.

4-1-la réaction corticale

La monospermie est assurée par la réaction corticale. Celle-ci consiste en l'expulsion du contenu des grains corticaux dans l'espace périvitellin : ceux-ci migrent sous la membrane plasmique et fusionnent avec elle, selon un mécanisme classique d'exocytose.

La réaction corticale commence au point de fusion avec le spermatozoïde et se répand sur tout le pourtour de l'ovocyte en quelques dizaines de secondes. Il en découle deux conséquences pour les spermatozoïdes surnuméraires. La première est la dénaturation de la zone pellucide par les protéases des grains corticaux libérées dans l'espace périvitellin, de sorte qu'elle devient imperméable à d'autres spermatozoïdes. La seconde est la modification de la membrane plasmique à la suite de l'intégration des membranes des grains corticaux : la nouvelle répartition des protéines réceptrices la rend inapte à la fixation de spermatozoïdes éventuellement présents dans l'espace périvitellin.



Réaction corticale

5- L'activation de l'œuf

5-1-Reprise la méiose

La deuxième division méiotique jusque-là bloquée en métaphase se termine. Elle est tout aussi inégale que la première et fournit un 2ème globule polaire. On reconnaît dans l'espace périvitellin les

deux globules polaires côte à côte. Dans l'œuf, le lot maternel haploïde de chromosomes reste visible à proximité du cortex.

5-2-Reprise des synthèses protéiques

Les synthèses protéiques reprennent, comme le montrent plusieurs modifications morphologiques : disposition des ribosomes en polysomes, augmentation du nombre de crêtes mitochondriales, développement du réticulum endoplasmique et apparition de lamelles annelées (variété de réticulum rencontrée dans les cellules actives). Il n'y a pas de synthèse d'ARN, ce sont les ARN stockés dans l'ovocyte qui sont traduits. Les mécanismes de cette reprise ne sont pas bien connus.

6- Fusion des noyaux

La mise en commun des deux lots haploïdes d'ADN paternel et maternel ne survient qu'après la formation de pronoyaux, ou pronuclei ou noyaux haploïdes, qui apparaissent une vingtaine d'heures après la fusion gamétique.

6-1-Formation des pronoyaux

Le pronoyau maternel se forme à partir du lot haploïde de chromosomes résultant de la 2ème division. Ces 23 chromosomes se décondensent, en même temps qu'une enveloppe nucléaire, provenant de l'association de saccules de réticulum, les entoure, et il y apparaît des nucléoles. Ce pronoyau a un diamètre de 20 à 30 μm .

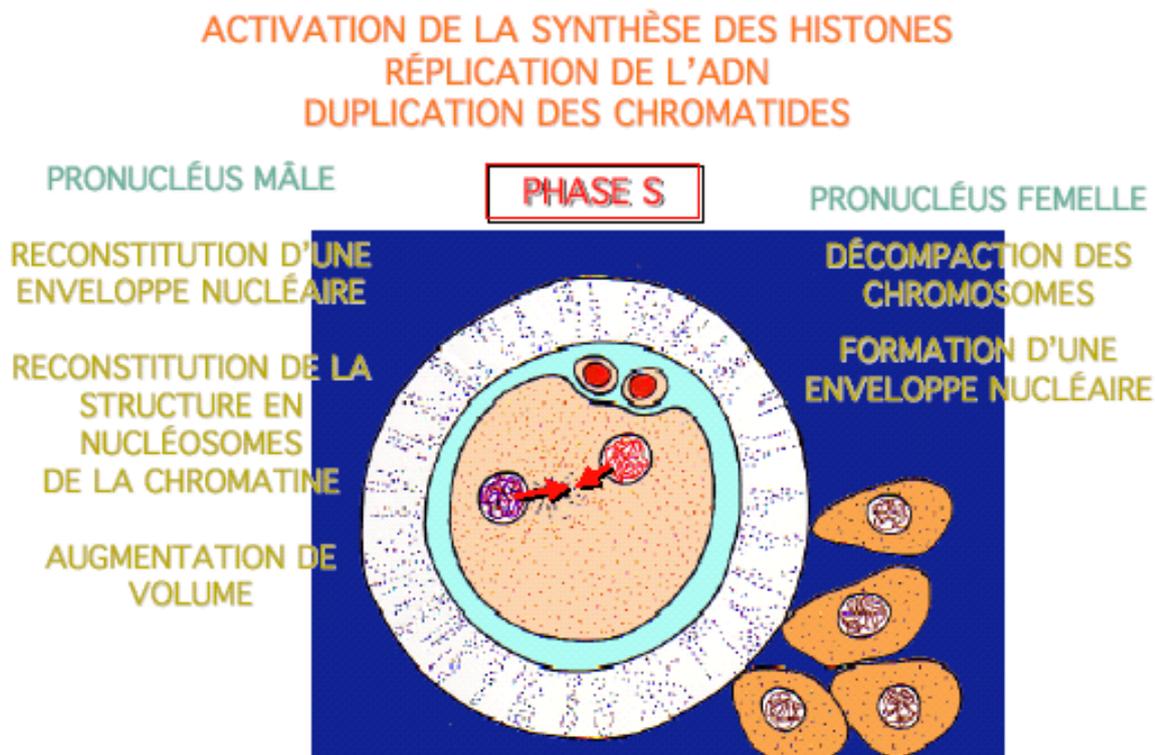
Le pronoyau paternel provient de la décondensation du noyau spermatique. C'est d'abord une masse dense compacte, qui s'éclaircit en augmentant de volume. Il acquiert lui aussi une enveloppe nucléaire, formée de la même façon que dans le cas précédent, et il y apparaît aussi des nucléoles. Son volume est multiplié par 500, pour atteindre la même taille que le pro-noyau maternel. La décondensation spermatique provient du remplacement des protamines par des histones, ceci sous l'influence de facteurs de décondensation synthétisés au cours de la maturation ovocytaire, en particulier le glutathion.

Il résulte de ces phénomènes une cellule volumineuse : l'**œuf fécondé** ou **zygote**, constitué par le cytoplasme de l'ovocyte et par deux éléments nucléaires: le **pronucléus femelle** et le **pronucléus mâle**. Ce stade est éphémère et très rapidement la fécondation s'achève par la réunion des éléments nucléaires.

6-2-Amphimixie (caryogamie)

Les deux pronoyaux sont chacun le siège d'une réplication de l'ADN. Ils se dirigent vers le centre de l'œuf, et lorsqu'ils sont très rapprochés, leur chromatine se condense en chromosomes. Ces pronoyaux ne fusionnent pas : leurs enveloppes nucléaires se désintègrent et les chromosomes se disposent en métaphase sur un fuseau achromatique nouvellement formé. C'est la première division de segmentation qui commence.

À partir du centriole proximal du spermatozoïde se développeront les éléments du fuseau (aster et microtubules) qui se met en place entre les deux pronucléi.

**Formations des pronoyaux et amphimixie****7- Anomalies de la fécondation**

Elles surviennent si :

- l'un des gamètes est porteur d'une anomalie chromosomique (monosomie : 45 chromosomes, trisomie : 47 chromosomes, triploïde : 49 chromosomes) : celle-ci sera transmise au zygote.
- Une erreur de réplication des pronucléi survient au moment de l'amphimixie, cela aboutit à une polyploïdie.
- La répartition des chromosomes au moment de la formation des 2 blastomères est inégale : il en découle des anomalies numériques des chromosomes (chromosomes en plus ou en moins).

8- CONSÉQUENCES DE LA FÉCONDATION

Les principales conséquences de la fécondation sont:

- Reprise de la méiose et formation de 2 GP
- Activation de l'ovocyte
- La restauration de la diploïdie
- Décondensation de l'ADN du spermatozoïde.
- La détermination du sexe du nouvel individu
- Formation du zygote
- initiation de la segmentation