Titre :

**Chapitre 1 : Introduction**

1. L’infertilité
2. La spermatogénèse
3. La génétique de l’infertilité
4. Les techniques d’analyses génétiques
   1. Le NGS
   2. Les exomes
   3. Les méthodes d’analyses
5. Mon travail (Abstract)

**Chapitre 2 : Investigation génétique et physiologique de la globozoospermie**

Introduction : Le phénotype, les études antérieures sur cette anomalie : Identification de DPY19L2 (Harbuz et al..) La fonction de DPY19L2 (Pierre et al)

Resultats :

* Les méchanismes mutationnels (PLOS)
* Les anomalies épigénétiques : (PLCzeta, compaction, fragmentation)
* La transcriptomique

**Chapitre 3 : Mise en place d’une stratégie pour l’analyse des données exomiques – application en recherche clinique.**

Intro : Etats des lieux : les logiciels existants, les pipelines leurs limites.

Ce chapitre décrit la constitution et l’utilisation d’un pipeline d’analyse des données de séquençage exomique et son utilisation dans le cadre de la recherche de mutations entrainant différents phénotypes d’infertilité. La difficulté des études génétiques visant à identifier des gènes pathogènes vient de l’abondance de variants rares chez tout un chacun et de la difficulté d’effectuer des tris efficaces et justes pour ne retenir que la ou les mutations causales. Thomas développe un pipeline se basant sur des outils existant mais permettant d’effectuer des tris successif efficaces et pertinents.

Résultats 1 : description des outils choisis et de la pipeline

Résultats 2 : utilisations de la pipeline pour l’identifications de variants pathogènes et l’identification de nouveaux gènes impliqués dans l’infertilité.

1. Etude familiale MMAF -> DNAH1
2. Etude familiale echec de fécondation -> PLCzeta
3. Etude familiale azoospermie : SPINK2
4. Etude d’une large cohorte de patients MMAF
   1. Les nouveaux gènes candidats évidents
   2. L’efficacité diagnostique
   3. L’analyse individuelle
      1. Les mutations dans les gènes identifiés
      2. Liste complète des gènes avec 2 variants tronquants
      3. Liste complète des gènes avec deux variants dont un tronquant
      4. Liste des gènes avec 2 variants intronique ou faux-sens/synonymes avec un score élevé UMD-predictor ou HSF.
      5. Liste des gènes avec un variant hétérozygote tronquant

**Chapitre 4 : Mutascript**

L’objectif du travail présenté dans ce chapitre est de développer un script qui permettra d’identifier les gènes qui seront jugés comme ayant peu de chances d’avoir un impact fort sur la santé et/ou la reproduction, qui ne constituent donc pas de bons gènes candidats et qui pourront être exclus des listes de gènes à analyser. Partant du postulat que les transcrits fortement mutés dans la population générale ne remplissent probablement pas de fonctions critiques et ne sont donc pas impliqués dans des pathologies génétiques sévères, Thomas développe une formule permettant d’attribuer un « score mutationnel » aux transcrits, en s'appuyant sur des données publiques de la base ExAC portant sur des individus considérés comme sains. Nous appelons ce score « Mutascript ».

**Chapitre 5 : Conclusion**