

# Résumé

---

Les données bibliographiques décrivent un nombre croissant de modèles murins caractérisés sur le plan de la fertilité permettant une meilleure compréhension du phénomène de la croissance folliculaire. Certains de ces modèles animaux, invalidés pour des facteurs de transcription reproduisent un phénotype d'infertilité, telle que l'insuffisance ovarienne primaire (IOP). La compréhension des mécanismes moléculaires des facteurs de transcription essentiels à la fonction ovarienne n'est pas clairement établie. Les protéines contenant des domaines liant l'ADN, tels que les homéodomains ou les domaines forkhead jouent un rôle-clé dans le développement ovarien.

NOBOX (Newborn Ovary Homeobox) est un facteur de transcription essentiel à la mise en place du stock folliculaire, et dont les mutations sont responsables d'IOP. La fonction exacte de NOBOX n'est pas connue, s'il est présent dans l'ovocyte, nous montrons pour la première fois une forte expression de cette protéine dans les cellules de la granulosa des follicules primordiaux jusqu'au stade secondaire. De plus, par différentes techniques moléculaires, nous mettons en évidence une interaction entre NOBOX et un autre acteur important de la folliculogénèse FOXL2 (Forkhead box I2), contribuant à la régulation de leurs gènes cibles respectifs. Cette étude permet de mettre en lumière le rôle de NOBOX dans les cellules de granulosa.

L'IOP est une pathologie touchant 1 % des femmes âgées de moins de 40 ans. Sur le plan ovarien, il y a une déplétion du stock des follicules ou un blocage de la maturation folliculaire. De ce fait, la stérilité est le plus souvent définitive. Une origine génétique de cette maladie est parfois retrouvée avec des mutations des autosomes et/ou du chromosome X, mais dans plus de 80% des cas l'IOP est idiopathique. L'enjeu est donc d'identifier de nouveaux gènes candidats pour cette pathologie. Dans cette étude nous validons la prévalence des mutations du gène *NOBOX* faisant de ce facteur un des gènes clés de l'IOP. Puis, à l'aide d'une nouvelle technologie : le séquençage multiplex par puces PGM™ ION TORRENT, nous mettons en évidence dans 26% de la cohorte étudiée (95 femmes atteintes d'IOP sporadique primaire ou secondaire) un défaut génétique de 10 gènes, dont 4 nouveaux candidats à l'IOP. De façon intéressante, la présence d'au moins deux gènes mutés chez 9 patientes induit un phénotype plus sévère. Cette étude contribue à une meilleure compréhension de l'origine génétique de l'IOP et met pour la première fois en évidence le phénomène d'oligogénicité chez des patientes en IOP.