

Nom et prénom	Etablissement	Grade	Qualité
ABOURAZZAK Sana	Faculté de médecine et de pharmacie et de médecine dentaire, Fès	PES	Président
BOUIA Abdelhak	Faculté des Sciences Dhar EL Mahraz, Fès	PES	Rapporteur
CHAFAI ELALAOUI Siham	Faculté de Médecine et de Pharmacie, Rabat	PES	Rapporteur
TAJIR Mariam	Faculté de Médecine et de Pharmacie, Oujda	PES	Rapporteur
LOUASTE Bouchra	Faculté des Sciences Dhar EL Mahraz, Fès	MCH	Examineur
OULDIM Karim	Faculté de Médecine et de Pharmacie et de Médecine Dentaire, Fès	PES	Examineur
BOUGUENOUGH Laila	Faculté de Médecine et de Pharmacie et de Médecine Dentaire, Fès	PES	Co-directeur de thèse
BEKKARI Hicham	Faculté des Sciences Dhar EL Mahraz, Fès	PES	Directeur de thèse



Résumé :

L'attribution du sexe à la naissance constitue un enjeu fondamental du développement psychosocial de l'individu. Cependant, chez certains nouveau-nés présentant des organes génitaux ambigus, cette identification est retardée en raison d'un trouble du développement sexuel (DSD). Les DSD englobent un ensemble hétérogène d'affections congénitales caractérisées par une discordance entre le sexe chromosomique, gonadique et phénotypique.

Bien que les mécanismes étiopathogéniques des DSD aient été largement étudiés dans diverses populations, les données issues des pays africains, et notamment du Maroc, demeurent limitées. Notre étude constitue la première évaluation systématique des DSD au Maroc, visant à caractériser les aspects cliniques, cytogénétiques et moléculaires d'une cohorte de 136 patients marocains.

Dans ce sens, l'objectif principal de notre étude est d'étudier les caractéristiques cliniques, cytogénétiques et moléculaires des DSD chez une population marocaine, en vue d'améliorer le diagnostic, la prise en charge et la compréhension des facteurs étiologiques impliqués.

L'approche méthodologique a inclus une analyse clinique et cytogénétique initiale, suivie d'une exploration moléculaire intégrant le séquençage Sanger ciblant trois gènes, la technique MLPA, ainsi qu'un panel de séquençage à haut débit (NGS) de 49 gènes. Une annotation bio-informatique a permis d'évaluer la pathogénicité des variants identifiés à l'aide d'outils prédictifs in silico.

La présente étude a mis en évidence différentes étiologies dans notre série de patients atteints de DSD constituant un pourcentage de 36,8% de DSD chromosomiques suivi de 36% de DSD-46,XX et 27,2% de DSD-46,XY.

Outre, l'étude moléculaire (Sanger/MLPA) nous a permis de constater que les mutations du gène *CYP21A2*, responsable de déficit en 21-hydroxylase, était la cause la plus fréquente, notamment, chez 59,2% des cas de DSD-46,XX. De plus, grâce au séquençage Sanger/NGS nous avons pu mettre en évidence plusieurs variants au niveau de sept gènes, incluant les gènes *CYP11B1*, *POR*, *AR*, *SRD5A2*, *HSD17B3*, *HSD3B2*, et *NR5A1*. Parmi ces variants, le variant prévalent c.776C>A (*CYP11B1*), identifié par NGS, est proposé comme une mutation fondatrice dans notre population. En outre, quatre nouveaux variants ont été identifiés, soit *POR* (c.1538C>T), *HSD17B3* (c.337T>G), *HSD3B2* (c.314A>C et c.969T>G), et un autre nouveau variant au niveau du gène *SRD5A2* (c.644C>T). La caractérisation bio-informatique de ces différents variants nous a permis de constater que ces variants sont des mutations pathogènes.

Finalement, le présent travail nous a ainsi permis d'approfondir davantage la compréhension de la physiopathologie des DSD étudiés, et de contribuer à la caractérisation étiologique des DSD chez la population Marocaine. Ce travail a permis également, aux familles concernées, de bénéficier d'un diagnostic moléculaire précis, de guider les choix thérapeutiques, d'adapter le conseil génétique, et la prise en charge permettant d'améliorer la qualité de vie de ces enfants.

Mots clés : Ambiguïté génitale, DSD, Exploration moléculaire, NGS, analyse bio-informatique, Population Marocaine

CHARACTERIZATION OF DISORDERS OF SEX DEVELOPMENT IN A MOROCCAN POPULATION: A STUDY OF CLINICAL, CYTOGENETIC, AND MOLECULAR ASPECTS

Abstract :

The assignment of sex at birth constitutes a fundamental aspect of an individual's psychosocial development. However, in some newborns presenting with ambiguous genitalia, this identification may be delayed due to a Disorder of Sex Development (DSD). DSDs represent a heterogeneous group of congenital conditions characterized by a discordance between chromosomal, gonadal, and phenotypic sex.

Although the etiopathogenic mechanisms underlying DSDs have been extensively investigated in various global populations, data from African countries, and particularly from Morocco, remain scarce. Our study represents the first systematic evaluation of DSDs in Morocco, aiming to characterize the clinical, cytogenetic, and molecular aspects of a cohort of 136 Moroccan patients.

Accordingly, the main objective of our study was to investigate the clinical, cytogenetic, and molecular features of DSDs in a Moroccan population, with the aim of improving diagnostic accuracy, patient management, and the understanding of underlying etiological factors. The methodological approach included an initial clinical and cytogenetic analysis, followed by molecular investigations using Sanger sequencing targeting three genes, MLPA, and a high-throughput next-generation sequencing (NGS) panel covering 49 genes. In silico bioinformatics annotation was performed to assess the pathogenic potential of the identified variants.

This study identified diverse etiologies within our DSD cohort, with 36.8% of cases classified as chromosomal DSDs, followed by 36% 46,XX DSDs, and 27.2% 46,XY DSDs. Furthermore, molecular analysis (Sanger/MLPA) revealed that mutations in the CYP21A2 gene, responsible for 21-hydroxylase deficiency, represented the most frequent cause, identified in 59.2% of 46,XX DSD cases. In addition, Sanger/NGS sequencing allowed us to detect several pathogenic variants. Among these, the prevalent c.776C>A (*CYP11B1*) variant, identified by NGS, is proposed as a founder mutation in our population. Moreover, four novel missense variants—c.1538C>T, c.337T>G, c.644C>T, and (c.314A>C; c.969T>G)—were identified in the *POR*, *HSD17B3*, *SRD5A2*, and *HSD3B2* genes, respectively. Bioinformatic characterization confirmed the likely pathogenicity of these variants.

In conclusion, this work has significantly enhanced our understanding of the pathophysiological mechanisms underlying the DSDs observed, and contributed to the etiological characterization of these disorders within the Moroccan population. It has also enabled affected families to access precise molecular diagnoses, informed therapeutic decisions, tailored genetic counseling, and improved overall management strategies, ultimately enhancing the quality of life for affected children.

Keywords : Genital ambiguity, DSD, molecular exploration, NGS, bioinformatics analysis, Moroccan population.