

# UNE DUPLICATION DE SOX3 CHEZ UN 46,XY DSD AVEC UN HYPOSPADIAS ET PANHYPOPITUITARISME

D. Mallet<sup>a</sup>, A. Saveanu<sup>b</sup>, M. Michelet<sup>c</sup>, V. Vautier<sup>c</sup>, F. Roucher-Boulez<sup>\*ad</sup>

<sup>a</sup> Laboratoire de Biochimie et Biologie Moléculaire Grand Est, Hospices Civils de Lyon, CRM DEV-GEN, Lyon, FRANCE ;  
<sup>b</sup> Laboratoire Biologie Moléculaire, Hôpital Conception, Aix Marseille Université, MMG, U1251 Inserm, Marseille, FRANCE ;  
<sup>c</sup> Service d'Endocrinologie, Diabétologie Pédiatrique, Hôpital des enfants CHU de Bordeaux-GH Pellegrin, Bordeaux, FRANCE ;  
<sup>d</sup> GReD CNRS Inserm UCA, Clermont-Ferrand, FRANCE

## INTRODUCTION

Nous rapportons une duplication du gène *SOX3*, chez un bébé 46,XY DSD (disorder of sex development). Jusque là, dans la base de données OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) les anomalies de *SOX3* sont rapportées comme responsables de retard mental lié à l'X (Hamel et al. (1996), Laumonnier et al. (2002)), de panhypopituitarisme lié à l'X (Solomon et al. (2004)) et de réversion sexuelle chez des 46,XX (46,XX DSD) (Sutton et al. (2011) Haines et al. (2015)).

## CAS CLINIQUE

A la naissance est retrouvé un hypospadias, une cryptorchidie s'associant à une insuffisance surrénale révélée à J1 de vie chez un enfant de caryotype 46,XY. Le bilan hormonal retrouve des gonadotrophines effondrées, une testostérone à 1,5 nmol/L, une 17OH-progesterone à 3,2 nmol/L, une AMH à 126 pmol/L. L'exploration des axes hypophysaires retrouve un panhypopituitarisme avec à l'IRM une hypoplasie hypophysaire et une posthypophyse ectopique.

## METHODES & RESULTATS

Le séquençage d'un panel de gènes impliqués dans les déficits hypophysaires ainsi que les DSD retrouve une duplication du gène *SOX3* sur le chromosome X (Figure 1).

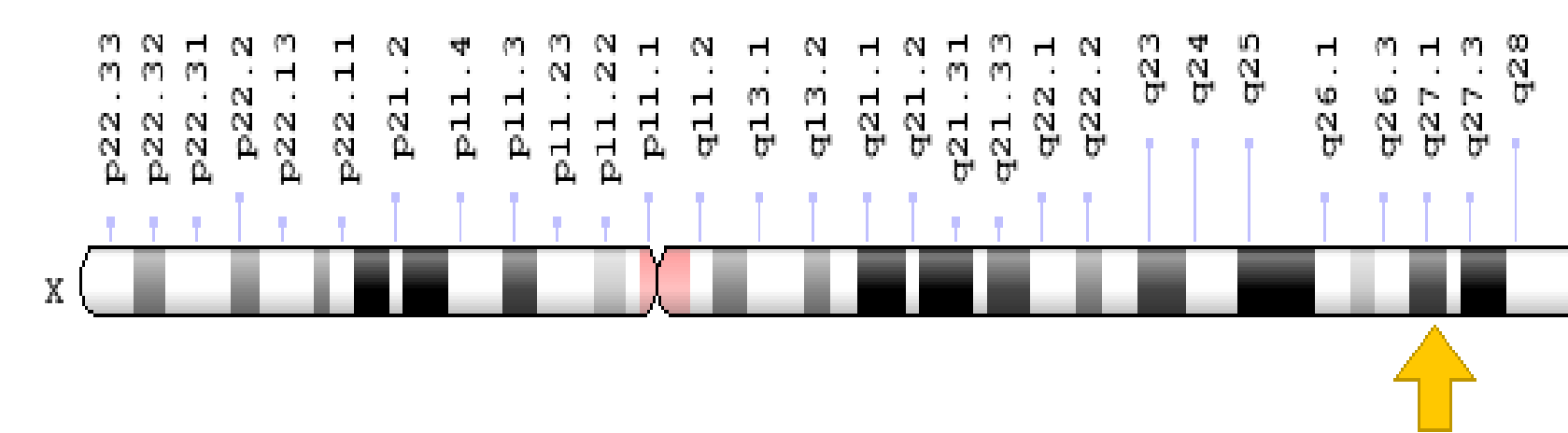


Figure 1: Localisation de *SOX3* sur le chromosome X

## DISCUSSION

Le gène *SRY* permettant la détermination sexuelle mâle aurait pour ancêtre *SOX3* (SRY-box 3). *SOX3* présente une forte homologie avec *SRY* au niveau de son domaine HMG (High Mobility Group), ce qui lui permettrait de jouer un rôle dans le développement testiculaire. *SOX3* interviendrait également dans le développement cérébral en agissant comme un inhibiteur de la différenciation neuronale. Le niveau d'expression de ce gène est d'ailleurs plus élevé dans ces tissus (Figure 2). Ainsi des duplications *SOX3*, à l'origine d'un gain de fonction, sont associées à un phénotype masculin chez des patientes 46,XX puisque *SOX3*, par une modification de sa régulation ou un effet dose, se substituerait à *SRY* (Figure 3). Ces duplications sont également associées à un hypopituitarisme lié à l'X chez des patients 46,XY ainsi qu'un retard mental. Le phénotype est variable allant du pan hypopituitarisme au déficit isolé en GH.

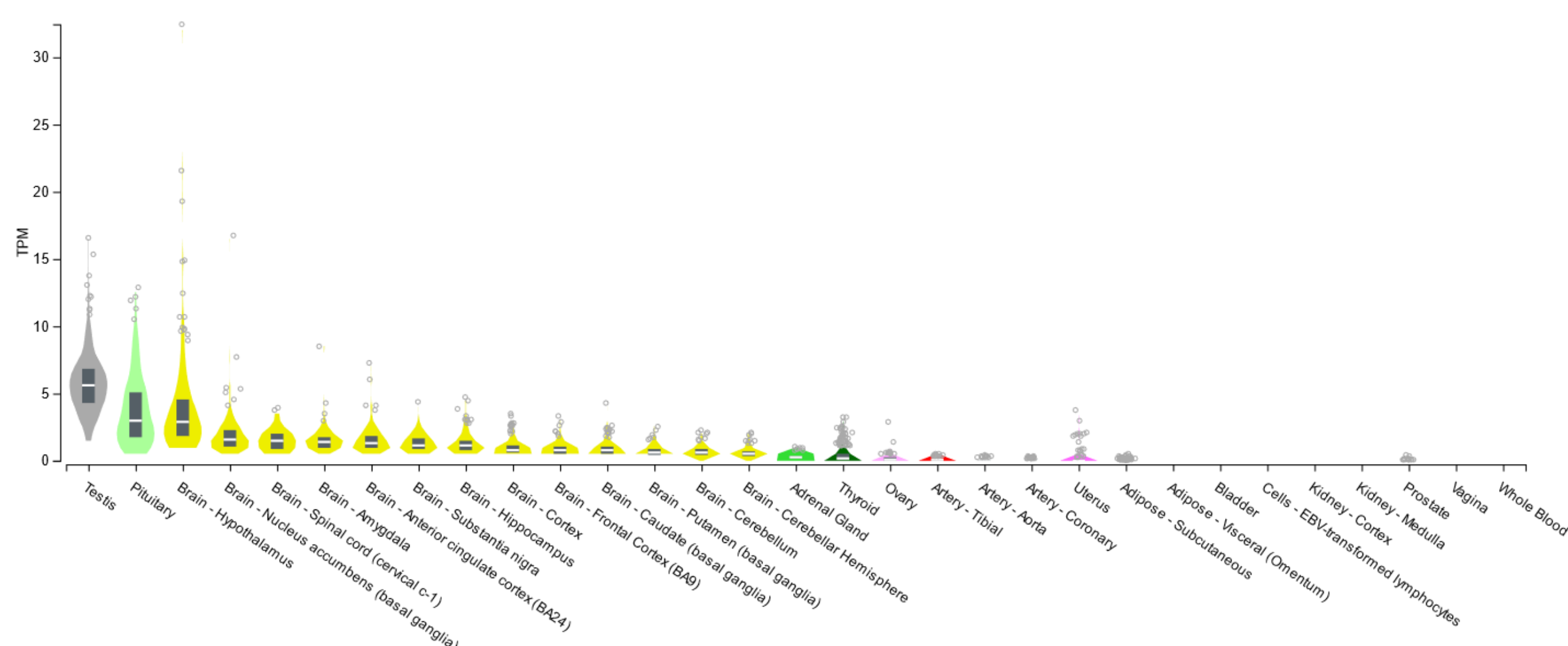


Figure 2: expression du gène *SOX3*

(<https://www.gtexportal.org/home/gene/SOX3>)

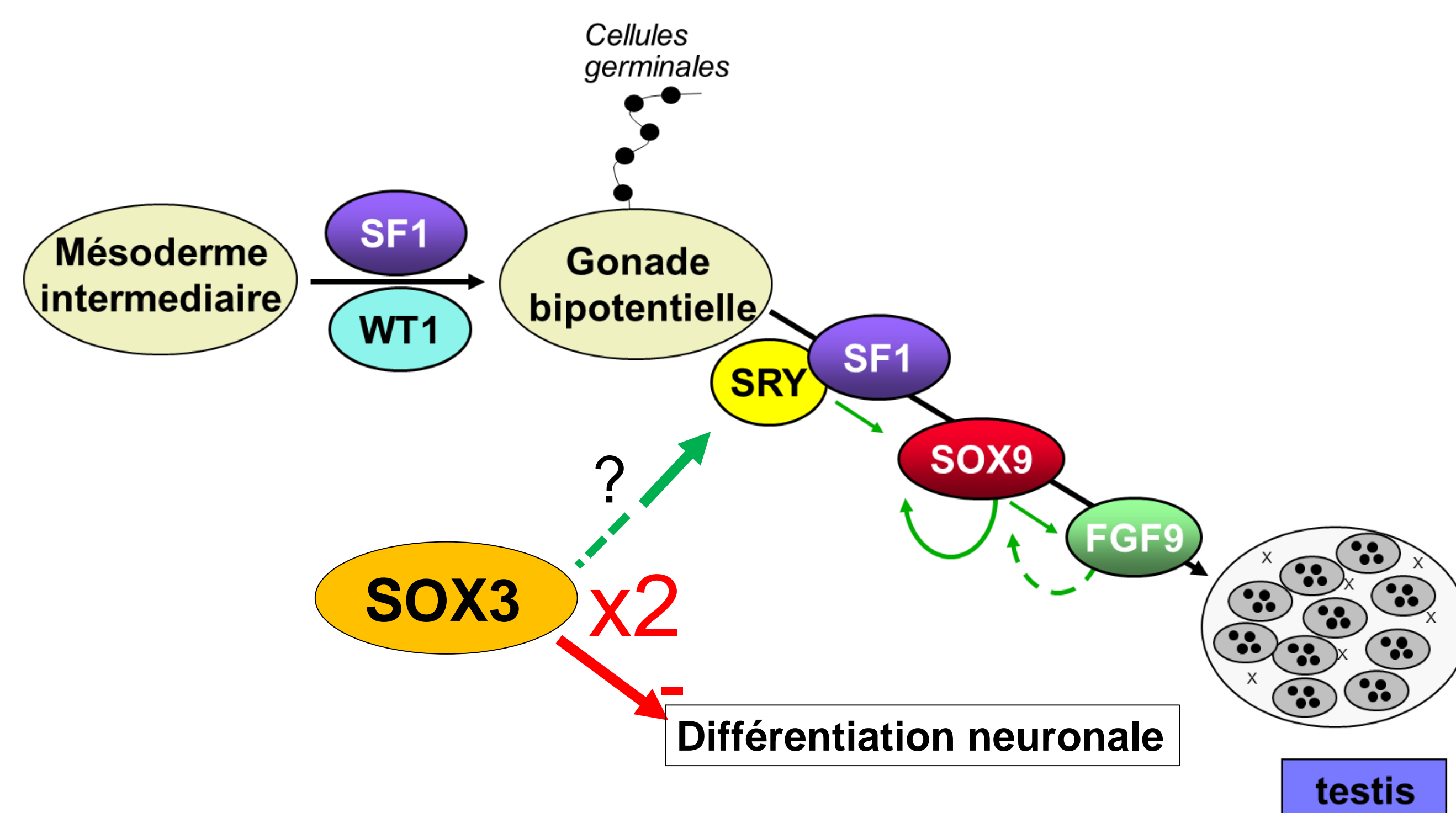


Figure 3: Principaux facteurs impliqués dans la formation du testicule et hypothèse du rôle substitutif de *SOX3* à la place de *SRY*.

Concernant la présentation clinique de notre patient avec un DSD, cet effet dose par duplication ne devrait pas entraîner d'hypospadias. L'hypospadias semble lié au pan hypopituitarisme. Dans l'hypogonadisme hypo gonadotrope, le micro pénis est associé fréquemment à une cryptorchidie et rarement avec l'hypospadias (Wang et al, Clin Endoc, 2017).

**Ainsi à la naissance, face à un hypospadias et des gonadotrophines non informatives (en dehors de la période de minipuberté), la génétique s'oriente vers la recherche d'anomalie dans les gènes impliqués dans le développement testiculaire ou la production d'androgènes.**

- Il ne faut cependant pas oublier que cela n'exclut pas un hypogonadisme hypogonadotrope congénital.
- Les anomalies de *SOX3* restent des étiologies rares mais possibles dans les hypospadias et pas uniquement chez les 46,XX DSD.