

## Une myopathie à némaline liée au récepteur de la Ryanodine de type 3 (RYR3)

Valérie Allamand

### Résumé

La myopathie à némaline (MN) est associée à des mutations dans douze gènes différents. Chez certains patients avec un diagnostic de MN, aucune mutation causale n'a été identifiée dans ces gènes suggérant ainsi l'implication d'autres gènes. L'étude présentée ici [1] décrit chez un patient unique un cas d'hétérozygotie composite pour des variants rares dans le gène *RYR3*.

L'examen clinique de la patiente, âgée de 22 ans, a révélé un visage allongé et étroit, un palais ogival et une amimie faciale bilatérale. Elle présentait une faiblesse proximale des quatre membres, un léger décollement des omoplates mais pas de scoliose. La biopsie musculaire a permis de mettre en évidence une variation de la taille des fibres avec une prédominance des fibres de type 1 et une atrophie. De nombreux bâtonnets étaient localisés en zone péri-nucléaire, sous le sarcolemme et dans le cytoplasme. Aucune mutation clairement pathogénique n'avait été identifiée dans les gènes connus de MN. Des polymorphismes de type CNV (*copy number variation*) dans ces mêmes gènes avaient été exclus grâce à une puce d'hybridation génomique comparative dédiée (ou CGH pour *Comparative Genomic Hybridization*). Le séquençage à haut débit a finalement révélé la présence de variants faux-sens à l'état hétérozygote composite dans le gène codant le récepteur à la ryanodine de type 3 (*RYR3*). Les transcrits *RYR3* sont exprimés dans le muscle squelettique humain fœtal et adulte, ainsi que dans le cerveau et dans la moelle épinière au niveau de la queue de cheval (*cauda equina*). Des immunomarquages de muscle squelettique humain ont détecté la protéine *RYR3* en « ligne simple », intercalée entre les « doublets » de *RYR1* à la jonction des bandes A-I.

En conclusion, ces résultats suggèrent que des variants du gène *RYR3* pourraient causer une maladie musculaire récessive avec des éléments pathologiques de type corps à némaline. Les auteurs ont caractérisé le patron d'expression de la protéine *RYR3* dans le muscle squelettique et le cerveau humain, ainsi que la localisation cellulaire de *RYR1* et *RYR3* dans le muscle squelettique humain.

### Commentaire

En 1963, Shy et collaborateurs décrivaient la clinique d'une nouvelle forme de myopathie congénitale, accompagnée de lames histologiques et de microscopie électronique de différents groupes musculaires, faisant ainsi apparaître pour la première fois le terme de myopathie à némaline ou myopathie à bâtonnets. Depuis, l'hétérogénéité clinique et génétique de cette maladie a été largement confirmée, avec au moins douze gènes impliqués. On notera avec intérêt que les gènes concernés codent soit des protéines composantes des filaments fins d'actine ( $\alpha$ -actine, nébuline, cofiline-2, tropomyosine T, tropomyosines 2 et 3), soit des protéines nécessaires à la formation ou à la stabilité de ces filaments (eiomodine 3, protéines Kelch-like 40 et 41, protéine à répétition Kelch et contenant un domaine BTB de type 13, myopalladine, myosine XVIIIIB).

L'étude présentée ici élargit donc le spectre génétique des MN en associant des mutations faux-sens du gène *RYR3* grâce au séquençage d'exome.

On se souviendra avec intérêt que le gène *RYR1* avait déjà été impliqué de manière anecdotique dans une forme sévère et très précoce de MN [2]. Le récepteur à la ryanodine de type 1 (*RYR1*) est le canal calcique majeur du muscle squelettique, tandis que *RYR3* n'avait initialement été identifié que dans le cerveau. Cependant, l'expression de ce dernier s'est avérée plus tard être plus étendue. *RYR3* est désormais détecté dans de nombreux tissus et notamment dans le muscle squelettique. L'article présenté ici affine sa localisation dans ce tissu grâce à des immunomarquages

Ainsi, deux gènes codant des canaux qui permettent la libération du calcium hors du réticulum sarcoplasmique, étape cruciale dans la contraction musculaire, sont maintenant impliqués dans la myopathie à némaline. Ceci fait donc bien de la MN une « maladie du couplage excitation-contraction et de la contraction musculaire », terme que Jungbluth et collaborateurs ont appliqué à l'ensemble des myopathies congénitales dans une revue récente.

### A myopathy with nemaline bodies associated with Ryanodine type 3 receptor (*RYR3*)

#### LIENS D'INTÉRÊT

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

**Valérie Allamand**  
Sorbonne Université,  
Inserm, Association  
Institut de Myologie,  
Centre de Recherche  
en Myologie, UMRS974,  
Paris, France

**Contact**  
v.allamand@  
institut-myologie.org

## RÉFÉRENCES

1. Nilipour Y, Nafissi S, Tjust AE, *et al.* Ryanodine receptor type 3 (RYR3) as a novel gene associated with a myopathy with nemaline bodies. *Eur J Neurol* 2018 Mar 2. doi : 10.1111/ene.13607.
2. Kondo E, Nishimura T, Kosho T, Inaba Y, *et al.* Recessive RYR1 mutations in a patient with severe congenital nemaline myopathy with ophthalmoplegia identified through massively parallel sequencing. *Am J Med Genet A* 2012 ; 158A : 772-8.

## LECTURE RECOMMANDÉE

Deux excellentes revues récentes :

- Jungbluth H, Treves S, Zorzato F, *et al.* Congenital myopathies: disorders of excitation-contraction coupling and muscle contraction. *Nat Rev Neurol* 2018 ; 14 : 151-67.
- Santulli G, Lewis DR, Marks AR. Physiology and pathophysiology of excitation-contraction coupling: the functional role of ryanodine receptor. *J Muscle Res Cell Motil* 2017 ; 38 : 37-45.



## DU de prise en charge et de traitement des maladies neuromusculaires

Responsables : Pr Pascal Laforêt et Pr Guillaume Nicolas

### Objectifs du diplôme

Former les médecins et les soignants aux différents aspects de la prise en charge des patients enfants ou adultes atteints de maladies neuromusculaires.

### Public concerné

- Etudiants de 3<sup>e</sup> cycle et médecins spécialistes en neurologie, médecine interne, pédiatrie, cardiologie, pneumologie, orthopédie, médecine physique et rééducation, rhumatologie se destinant à la prise en charge des patients atteints de maladies neuromusculaires.
- Autres professionnels de santé concernés intervenant dans la prise en charge de ces patients : infirmier(e)s, kinésithérapeutes, ergothérapeutes, psychologues et assistantes sociales.

**Date de début de la formation** : octobre 2018 - **Date de fin de la formation** : mars 2019

Ce DU comportera **6 modules thématiques de 2 jours chacun**.

Les cours seront orientés vers les aspects pratiques de la prise en charge des patients, et aborderont la prise en charge de l'ensemble des complications susceptibles de survenir au cours de l'évolution des maladies neuromusculaires : complications locomotrices, orthopédiques, cardiaques, respiratoires, digestives, nutritionnelles, urologiques, psychologiques. Les aspects associatifs, sociétaux et éthiques seront également traités

### Pré-inscriptions

Lettre de motivation à adresser au secrétariat du Service de Neurologie de l'hôpital Raymond-Poincaré : [sylvie.schneider@aphp.fr](mailto:sylvie.schneider@aphp.fr) ; [justine.pillosio@aphp.fr](mailto:justine.pillosio@aphp.fr)