

DOSSIER

CONNAÎTRE LE MUSCLE : de l'étude des cellules à la compensation du mouvement

En attendant les thérapies, la quête d'autonomie est une priorité pour mener à bien ses projets. Quand les muscles perdent peu à peu de leur force, il faut faire appel à des aides techniques pour compenser la perte de mouvements aussi bien des jambes que des bras. Bien connaître la biologie des muscles est indispensable à la recherche d'un diagnostic ou de pistes thérapeutiques mais aussi pour la compensation des mouvements. Car l'étude des muscles, de la cellule au tissu en passant par leur fonctionnement, permet d'évaluer leur état et de proposer des outils pertinents aux malades. L'objectif de cette démarche, menée notamment à l'Institut de Myologie, est qu'à terme, à chaque étape de sa pathologie, chaque malade sache de quelle aide il pourra bénéficier en fonction de ses besoins.

Françoise Dupuy-Maury



TISSUS & CELLULES : matière première de la recherche

Au sein de l'Institut de Myologie, l'unité de morphologie neuromusculaire analyse les biopsies musculaires, tandis que Myobank-AFM collecte, traite, stocke et fournit aux chercheurs des tissus, cellules, fluides corporels donnés par les malades. Ces travaux contribuent au diagnostic, mais aussi à la recherche fondamentale et clinique.

REPÈRES

OU SE PROCURER LA CARTE « DON DE RÉSIDUS CHIRURGICAUX » ?

- Après des Services Régionaux de l'AFM-Téléthon
- Sur le site internet de l'Institut de Myologie, rubrique Myobank-AFM (www.institut-myologie.org/recherche/myobank/don-de-tissu/)
- Dans les Centres de référence

Le tissu musculaire passé au crible

Lorsque la biopsie musculaire d'un malade arrive dans l'unité de morphologie neuromusculaire de l'Institut de Myologie, l'équipe dirigée par Norma Beatriz Romero démarre son enquête. Son but : établir le diagnostic et orienter les études génétiques à venir sur la bonne piste. Se succèdent alors une batterie d'analyses qui tiennent compte de l'examen clinique réalisé au préalable par le médecin. Les unes se focalisent sur la structure des fibres musculaires, d'autres sur la présence ou non de certaines protéines, ou bien encore sur l'activité des enzymes, qui sont aussi des protéines. « Dès que nous avons identifié le type de maladie en cause, nous indiquons aux généticiens quels gènes il faudra examiner en priorité », relate la directrice du laboratoire. Pourtant, l'énigme n'est pas toujours résolue. Débute alors la deuxième mission du laboratoire : la recherche. « Nous gardons toutes les biopsies depuis 1970 – environ 14 000 ! – et, surtout, nous les reprenons régulièrement. C'est la base de nos travaux d'identification et de caractérisation de nouvelles formes de myopathies congénitales, en collaboration avec d'autres laboratoires de biologie moléculaire en France et à l'étranger », souligne Norma Beatriz Romero. Ainsi, ces dernières années, grâce à cette dynamique et aux nouvelles techniques de séquençage, de nouveaux gènes et de nouvelles formes de maladies ont été identifiés. Norma Beatriz Romero est formelle, « environ 40 % des diagnostics ne

sont pas encore établis, il faut donc continuer à chercher ».

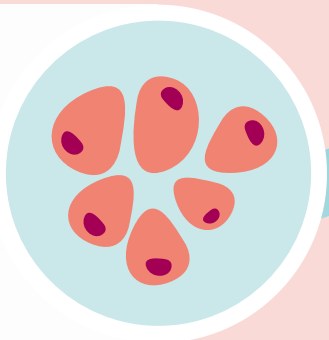
Myobank-AFM : le coffre-fort des chercheurs

Quand un malade bénéficie d'une intervention chirurgicale, il peut choisir de faire don de ses résidus opératoires à Myobank-AFM. La banque les recueille, les traite, les stocke, puis les donne aux chercheurs qui la sollicitent. « Aujourd'hui, nous hébergeons environ 90 000 échantillons et répondons à une trentaine de demandes de chercheurs par an », indique Stéphane Vasseur, son gestionnaire. « Et cela va au-delà de l'Institut de Myologie, puisque nous fournissons aussi des équipes étrangères », précise Maud Chapart-Leclert, la cogestionnaire. Depuis sa création, en 1996, la banque a donc largement contribué aux recherches – elle est d'ailleurs remerciée dans près de 170 publications scientifiques. Depuis peu, elle en voit aussi le fruit de manière indirecte. « Depuis un an et demi, nous recueillons les fluides des malades qui reçoivent de nouveaux traitements, afin que les chercheurs puissent étudier leur impact », se réjouit Maud Chapart-Leclert. « Cela nous a amenés à solliciter Généthon pour adapter notre technique de conservation », complète Stéphane Vasseur. Une démarche courante pour la petite équipe, qui s'appuie sur toutes les expertises de l'Institut des biothérapies pour les maladies rares pour répondre aux besoins des chercheurs. •



EN QUÊTE D'AUTONOMIE DES CELLULES À LA COMPENSATION DU MOUVEMENT

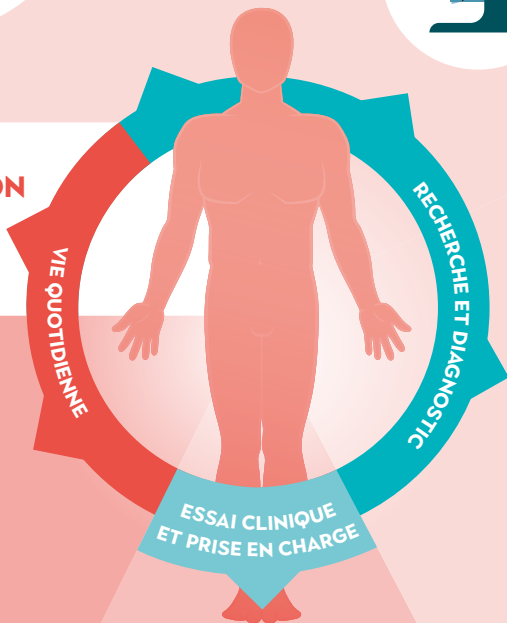
Préparation et stockage de tissus, cellules, fluides corporels.



Analyse de la composition du tissu musculaire (biopsies) : présence ou absence de protéines, protéines fonctionnelles ou non.

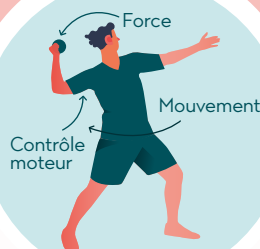
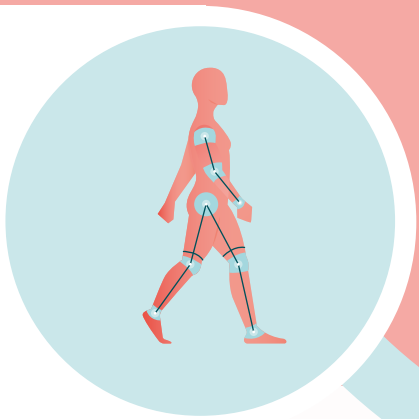


PRÉSERVATION / AMÉLIORATION DE L'AUTONOMIE ET DE LA QUALITÉ DE VIE



Analyse des muscles du corps entier grâce à l'imagerie : organisation, qualité des fibres musculaires.

Compensation du mouvement des **membres inférieurs et supérieurs** grâce à des dispositifs spécifiques.



Évaluation des muscles en activité : force, fonction musculaire, mouvement.



Plonger au cœur DES MUSCLES grâce à l'imagerie

Le laboratoire de résonance magnétique nucléaire (RMN) de l'Institut de Myologie, dirigé par Pierre Carlier, analyse finement l'état des muscles de l'ensemble du corps. Il intervient essentiellement dans des protocoles de recherche clinique pour établir l'histoire naturelle de maladies ou évaluer l'effet des traitements.

© AFM-Téléthon/Thomas Lang



Grâce à un dispositif qu'il a mis au point, le laboratoire développe une méthode pour mesurer le flux sanguin et le métabolisme des muscles du mollet avant et après un effort. Ces deux composantes informent sur le temps de relaxation du muscle, qui est un indicateur de certaines myopathies, notamment inflammatoires. Après que des valeurs de référence ont été obtenues chez des volontaires sains, le dispositif vient d'être testé chez un premier malade.

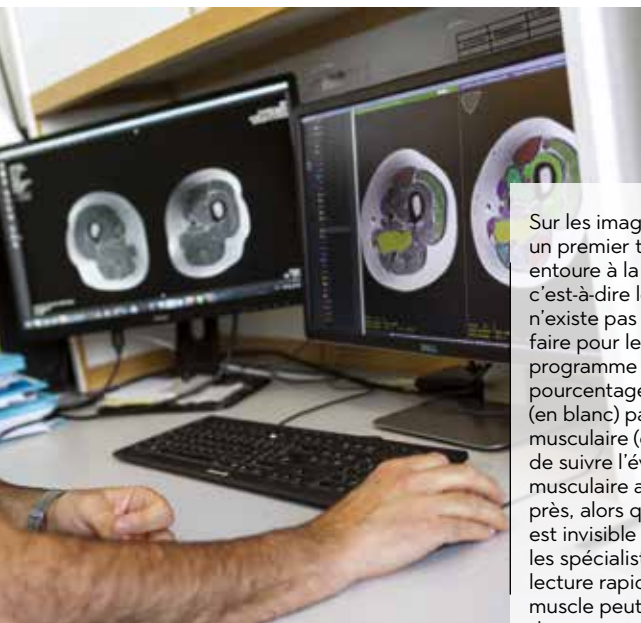


© AFM-Téléthon/Thomas Lang

Le spectromètre imageur de l'Institut de Myologie permet deux types d'observations : d'une part, des images des infiltrations graisseuses et de l'inflammation du tissu musculaire et, d'autre part, l'analyse de son métabolisme. L'étude peut être faite à l'échelle du corps entier, ce qui donnera une idée globale des atteintes, ou au contraire sur de petits muscles, par exemple ceux de la mastication.



© AFM-Téléthon/Thomas Lang



Sur les images obtenues, dans un premier temps, un technicien entoure à la main les zones d'intérêt, c'est-à-dire les muscles, car il n'existe pas de logiciel capable de le faire pour les tissus malades. Puis un programme informatique évalue le pourcentage d'infiltration graisseuse (en blanc) par rapport à la masse musculaire (en gris). Cela permet de suivre l'évolution de l'atteinte musculaire au point de pourcentage près, alors que cette différence est invisible à l'œil nu, même pour les spécialistes. Enfin, pour une lecture rapide des résultats, chaque muscle peut être coloré en fonction du pourcentage de graisse qu'il renferme.



REPÈRES

La RMN

La résonance magnétique nucléaire (RMN) permet de sonder la structure des molécules en faisant interagir l'aimantation des noyaux des atomes qui composent la matière étudiée avec un champ magnétique généré par un aimant. Plus l'aimant est puissant, plus les mesures sont précises, mais le tube de l'aimant dans lequel on glisse le corps ou la partie du corps à étudier est alors plus étroit. Ainsi, à l'Institut de Myologie, l'aimant 3 teslas peut accueillir le corps d'un homme, tandis que le 9 teslas est réservé aux souris, dont les muscles ne font que quelques millimètres.



Les images du cœur apportent de précieuses informations quant à son état. Les mesures du volume des différentes cavités au fil du temps indiquent la fraction d'éjection, qui mesure la force de contraction du ventricule gauche du cœur. Il est également possible d'évaluer l'inflammation du tissu musculaire cardiaque. Là encore, le traitement des images est assuré par des programmes informatiques.

© APM-Téléthon/Thomas Lang



© APM-Téléthon/Thomas Lang

L'étude du métabolisme des muscles ne donne pas lieu à des images. Il s'agit de graphiques sur lesquels apparaissent des pics plus ou moins hauts des composants indispensables, comme le pyruvate et l'ATP, qui permettent aux muscles de fonctionner correctement. On y représente aussi l'acide lactique, qui apparaît au fil des contractions et peut parfois s'accumuler de manière excessive dans certaines maladies. Autrement dit, ces mesures indiquent la bonne ou la mauvaise carburation des muscles. ●



LES MYOTOOLS :

analyser le fonctionnement des muscles



Interview

Jean-Yves Hogrel
Ingénieur et docteur en génie biomédical, il dirige le laboratoire de physiologie et d'évaluation neuromusculaire de l'Institut de Myologie, qu'il a intégré en 1995. Il adapte et conçoit des outils, les Myotools, qui permettent d'analyser comment fonctionnent les muscles malades.

© AFM-téléthon/Thomas Lang



Damien Bachasson
Kinésithérapeute de formation et docteur en physiologie, il est chargé de recherche à l'Institut de Myologie. Ses travaux se situent à la frontière entre les biotechnologies, les sciences de réhabilitation et la physiologie du muscle squelettique.

© AFM-téléthon/Christophe Hargoues

Pour bouger une jambe ou un bras, un contrôle moteur adéquat permet aux muscles de générer une force. Le laboratoire de physiologie et d'évaluation neuromusculaire de l'Institut de Myologie évalue cette cascade d'événements grâce à ses Myotools conçus pour les maladies neuromusculaires. Tour d'horizon des dernières nouveautés, avec Jean-Yves Hogrel et Damien Bachasson.

Quels sont vos nouveaux projets ?

DAMIEN BACHASSON : Le projet RespiMyo, qui vise à évaluer la fonction du diaphragme de manière plus fine et moins invasive que les méthodes utilisées jusque-là. Schématiquement, il s'agit de provoquer des contractions artificielles des nerfs qui l'innervent et de suivre son comportement grâce à une technique d'échographie ultrarapide. L'objectif est de repérer ses dysfonctionnements qui perturbent la respiration chez les malades neuromusculaires, mais aussi chez les personnes sous assistance respiratoire en soins intensifs.

JEAN-YVES HOGREL : Le projet ElectroMyo, ou MyoMass, vise, quant à lui, à mesurer la masse musculaire grâce à une technique de bio-impédancemétrie. Le principe de mesure est le même que celui des nouvelles balances grand public qui évaluent le pourcentage de masse grasse du corps. Nous avons raffiné la méthode de mesure qui, couplée à des calculs mathématiques, estime le volume musculaire de la zone étudiée.

D.B. : Enfin, nous développons aussi le MyoQuad, un outil connecté à une tablette dotée d'une sorte de *serious game*, qui mesure la force d'extension du genou. Nous l'avons évalué chez une soixantaine de patients. Quand il sera définitivement validé, il permettra de suivre l'évolution de certaines maladies, comme les myosites à inclusions.

Qu'en est-il de l'évaluation du mouvement, en vue notamment de sa compensation ?

J.-Y. H. : Ça fait très longtemps que nous y travaillons. Nous utilisons des outils que les spécialistes appellent centrales inertielles, comme l'ActiMyo. Ils sont petits, légers, faciles à placer à différents endroits du corps, voire sur un fauteuil roulant. Grâce à un ordinateur, on reconstitue ensuite les mouvements de la personne malade.

Les Myotools ont-ils vocation à être de plus en plus utilisés, y compris en dehors des essais cliniques ?

J.-Y. H. : Ils ont toute leur place dans le suivi des malades. Le principal frein à leur généralisation est leur prix. Pour le faire diminuer, il faudrait en augmenter la production en les valorisant pour des pathologies plus fréquentes. Il est à noter, par exemple, que la force de préhension est un indicateur de récupération suite à des maladies comme le cancer, l'accident vasculaire cérébral ou la dépression.

D.B. : En outre, dans la future Fondation de Myologie, les Myotools déjà validés et ceux à venir contribueront à déterminer les aides techniques de compensation du mouvement dont chaque malade pourra bénéficier. ●



Les Myotools en quelques chiffres

20

Myotools validés (y compris des logiciels)

12

brevets

40

centres cliniques dans le monde utilisent MyoGrip et MyoPinch



MYOGRIP

Le MyoGrip (en photo) est l'un des Myotools les plus utilisés, avec le MyoPinch (pince pouce index), l'ActiMyo (mouvement) et le MyoAnkle (flexion et extension de la cheville). Ils servent essentiellement à la recherche clinique, c'est-à-dire pour les essais chez les malades, mais certains centres, comme I-Motion, les utilisent aussi pour le suivi quotidien de leurs patients. L'hôpital de Garches vient d'en être équipé et la consultation de l'Institut de Myologie le sera à la rentrée.



RESPIMYO

Pour les malades neuromusculaires, RespiMyo permettra notamment de choisir le meilleur moment pour proposer une assistance ventilatoire et la régler au mieux. Et, bien sûr, il sera possible aussi d'évaluer l'efficacité, sur le diaphragme, des traitements à venir. À l'automne 2018, cette méthode a été validée chez des sujets sains. Depuis février, elle est à l'essai chez des malades en réanimation. Quinze sont déjà inclus, sur les quarante prévus. Enfin, un essai chez les malades neuromusculaires est prévu.



MYOMASS

Depuis trois ans, le développement de MyoMass se focalise sur les muscles de la cuisse, très souvent touchés dans de nombreuses maladies neuromusculaires. À terme, il sera utilisable pour d'autres segments du corps. Pour valider l'outil, les données recueillies ont été comparées à celles obtenues par l'imagerie par IRM, la méthode la plus fiable aujourd'hui. Cela a démontré que MyoMass établit le volume musculaire au centimètre cube près. L'intérêt : disposer, pour une application locale, d'un outil peu encombrant, transportable et moins cher qu'une IRM, qui restera néanmoins la méthode de référence.



LA COMPENSATION : un réflexe à adopter systématiquement !

La perte de fonction des membres supérieurs est encore trop rarement compensée, à la différence de la perte de la marche, pour laquelle les moyens de compensation sont connus et prescrits. Pourtant, des aides techniques spécifiques à la compensation des membres supérieurs existent. Mises en œuvre au bon moment, elles apportent un réel bénéfice aux malades.

Une étude menée par l'AFM-Téléthon entre février et avril auprès de malades et de leurs proches montre que le recours aux aides techniques pour compenser la perte de fonction motrice des membres supérieurs est encore peu répandu. Parmi les 1 609 répondants, seuls 90 en utilisent et 30 en ont utilisé par le passé. Sur la très grande majorité qui n'en a jamais utilisé, quasi la moitié ne sait pas que ces outils existent. Les solutions sont pourtant multiples. Certaines facilitent le mouvement s'il subsiste de la force musculaire, d'autres suppléent celle-ci quand elle devient trop faible.

Faciliter les gestes ou compenser la faiblesse musculaire

Il existe de « petites » aides pour les gestes du quotidien : tenir une fourchette sans plier les doigts, ou son stylo, tourner ses clés, attraper un objet éloigné malgré une faible amplitude des bras, etc. Ces outils sont peu onéreux.

La faiblesse des bras et des épaules peut être compensée par des supports de bras mécaniques ou électriques. Des dispositifs dédiés au repas permettent quant à eux de faciliter les mouvements du bras quand il va de l'assiette à la bouche.

QUELS SONT LES FINANCEMENTS DISPONIBLES ?

Les outils de compensation du membre supérieur sont très divers et ont des coûts variant de quelques dizaines d'euros à quelques dizaines de milliers d'euros ! Certains peuvent être facilement financés mais pour d'autres il faut souvent multiplier les demandes et les recours.

– **L'Assurance maladie** : certains produits font l'objet d'un remboursement.

– **La prestation de compensation du handicap (PCH)** peut financer une partie du coût de certaines aides.

– **Le fonds départemental de compensation géré par chaque MDPH** (maison départementale des personnes handicapées) accorde des aides financières pour les frais de compensation restant à la charge du malade. Le plus souvent, il faut donc avoir obtenu la PCH pour en bénéficier.

– **Autres financements possibles** : la mutuelle en fonds de secours, la caisse de retraite en fonds de secours, les centres communaux d'action sociale.

Pour être accompagnés dans vos démarches, contactez le Service Régional de l'AFM-Téléthon le plus proche de chez vous.





Enfin, des systèmes robotisés suppléent mains et bras quand leur force est trop faible. Ces robots sont commandés par l'utilisateur généralement grâce à des joysticks.

Quand et comment choisir une aide technique ?

Pour être efficaces, les aides à la compensation du membre supérieur doivent être mises en place au bon moment, ni trop tôt ni trop tard. Tout d'abord, il s'agit d'évaluer ses atteintes et ses besoins avec différents professionnels : ergothérapeute, Référent Parcours de Santé, médecin de médecine physique et de réadaptation (MPR), distributeur de matériel. Puis il faut tester l'aide dans son quotidien assez longtemps. Parfois, il est délicat de maîtriser ce nouvel outil, de trouver un équilibre entre aides technique et humaine. « Il m'a fallu un temps d'adaptation, confirme Benjamin, 23 ans, équipé d'un bras robotisé, mais je me suis vite habitué. Ça a été d'autant plus facile que j'étais habitué au joystick de mon fauteuil. Aujourd'hui, je peux me servir un verre d'eau et le boire seul, ouvrir et fermer une porte, manger un gâteau, etc. En revanche, je ne l'utilise pas pour prendre un repas complet. Mais ça facilite les sorties avec les amis. » ▶



Magali Brunier,
Référente Parcours de Santé (RPS) du Service Régional de Provence

“

Même si, dans notre Service Régional, certains malades nous ont sollicités pour des aides à la compensation des membres supérieurs, ils sont encore peu nombreux. C'est donc à nous, RPS, d'avoir le réflexe de repérer les besoins et de parler de ces outils. Néanmoins, peut-être plus qu'avec d'autres aides, il faut que le malade soit partie prenante du projet pour sa réussite. Par ailleurs, il faut être très réactifs afin d'éviter qu'elles n'arrivent trop tard. Ainsi, même si l'idéal est de se tourner tout d'abord vers le Centre de référence pour un bilan du médecin rééducateur et de l'ergothérapeute, si le rendez-vous tarde, le RPS peut contacter directement les distributeurs. Ensuite, il faut repérer les financements possibles, qui dépendent du coût de l'équipement et de son usage. Et comme ils sont souvent difficiles à obtenir, à nouveau, il est important que les familles et les malades soient aidés par les RPS pour constituer des dossiers très bien argumentés.

”



© AFM-Téléthon/Christophe Hargoues



- ▶ Enfin, une fois le choix fait, il faudra trouver le financement (lire l'encadré page 16). Les prix varient de quelques dizaines à plusieurs dizaines de milliers d'euros. Certaines aides sont remboursées par la Sécurité sociale, d'autres, plus élaborées, non. Il faut alors demander des financements sur la base d'un devis.

Un parc de prêt de matériel

Afin de faciliter l'accès des malades à des aides techniques de compensation du membre supérieur, l'AFM-Téléthon équiperait sous peu d'un pool de matériel d'assistance et de suppléance trois pôles experts, composés, de l'Institut de Myologie et de l'hôpital Rothschild à Paris, du CHU de Bordeaux et du CHU La

Timone à Marseille. Après évaluation des besoins du malade par le Centre de référence, l'Association mettra à disposition le matériel préconisé. La personne s'engagera alors à élaborer un dossier de demande de financement pour son acquisition. Elle devra aussi répondre à une étude de satisfaction durant toute la durée du prêt. L'objectif est double : faciliter l'acquisition et l'utilisation de ces dispositifs et obtenir le retour des utilisateurs. •



Pour aller plus loin :
consulter les fiches techniques sur les aides techniques du membre supérieur sur www.afm-telethon.fr



© AFM Téléthon/Thomas Lang



© AFM Téléthon/Thomas Lang

Quoi de neuf pour la compensation des membres inférieurs ?

Damien Bachasson, chercheur en physiologie, et **Erwan Gasnier**, ingénieur de recherche à l'Institut de Myologie, mènent une étude sur un exosquelette.

« La compensation du mouvement est un axe phare de la future Fondation de Myologie. Or il existe des dispositifs innovants, notamment pour les membres inférieurs », explique Damien Bachasson. « J'ai pensé qu'il serait important d'évaluer les exosquelettes », complète Erwan Gasnier. Le laboratoire de physiologie et d'évaluation neuromusculaire s'est ainsi rapproché de la société MyoSwiss, à l'origine du MyoSuit, qui permet de compenser les mouvements du genou et de la hanche. « L'étude va débiter par des tests chez des volontaires sains et se poursuivra chez quarante patients », explique Damien Bachasson. « Nous espérons évaluer d'autres dispositifs sous peu, précise Erwan Gasnier. Les maladies neuromusculaires étant très spécifiques, il faut s'assurer qu'ils n'augmentent pas le risque de chute, qu'ils n'abîment pas les muscles, identifier à quel type de patients ils s'adressent, à quel moment, etc. » Et pour cause. Les premiers tests faits par l'équipe elle-même montrent que leur utilisation est loin d'être évidente. « Au début, c'est très fatigant car le cerveau doit s'adapter à une nouvelle stratégie motrice », reconnaît Jean-Yves Hogrel. « Je n'étais pas à l'aise, j'ai failli chuter plusieurs fois... », indique Erwan, qui souffre lui-même d'une dystrophie facio-scapulo-humérale. La familiarisation est longue et des améliorations doivent être apportées, mais c'est l'intérêt de ces études. » De fait, l'équipe est unanime : les outils de compensation vont améliorer le quotidien des malades, mais il faut les évaluer comme toutes les thérapies.