

TIMC e-MAG

L'actu scientifique de TIMC-IMAG à portée de clics

LETTRE N° 14
Février 2018

SCIENTES DU NUMERIQUE



EDITO



Philippe Cinquin
Directeur du laboratoire TIMC-IMAG

2018 a vu la première édition de notre séminaire «**Innovation Translationnelle en Médecine et Complexité**» sur le thème «**L'Homme dans tous ses états**». Nos invités prestigieux (Dr. Pierre Savatier, Pr. Jean-Hugues Déchaux, Dr. Elisabeth Matthys-Rochon) ont passionné un public nombreux et attentif (voir l'article sur la page Actualités de notre site ainsi que les vidéos des interventions sur notre chaîne médias).

Ce premier séminaire est l'occasion de souligner l'**importance de la recherche translationnelle**, qui est à la fois un concept à la mode et un parent pauvre. Beaucoup en parlent, et peu la pratiquent vraiment. Elle se définit comme une recherche bidirectionnelle, partant de l'humain... et revenant à l'humain. Partir de l'Homme, c'est d'abord se donner les moyens de bien **comprendre les enjeux de la santé, dans ses deux dimensions de santé individuelle et de santé publique**, dans la lignée de la définition donnée de ce concept par l'OMS dans la charte d'Ottawa de 1986 qui complète celle de l'OMS de 1958 : « La santé, c'est la mesure dans laquelle un individu ou un groupe d'individus peut réaliser ses ambitions et satisfaire ses besoins, et évoluer avec le milieu ou s'adapter à celui-ci ».

Cette définition de la santé appelle la **vision interdisciplinaire** que porte la notion même de recherche translationnelle, sur laquelle s'est construite notre Unité, bien avant que le terme n'existe, et que prenne forme la révolution que vit aujourd'hui la médecine : le patient prend le pouvoir, grâce à la démocratisation de l'accès à l'information. L'ambition de ces séminaires que nous inaugurons aujourd'hui, c'est donc d'installer à Grenoble un forum de travail interdisciplinaire, où l'on pourra discuter des divers aspects de la recherche translationnelle, de la manière dont elle peut **nourrir l'innovation, permettre de mieux comprendre la complexité et servir le patient pour la médecine curative, et le citoyen pour les activités de prévention**. Cette ambition est aussi celle de notre revue *TIMC e-Mag*, dont le présent numéro illustre à quel point une recherche ancrée dans la pratique médicale permet de renouveler les champs scientifiques mobilisés pour répondre aux enjeux cliniques !

LES ACTUS



Le **Grenoble Alpes Data Institute** est un projet qui a été financé dans le cadre des projets « Cross Disciplinary Projects » de l'**IDEX Université Grenoble Alpes**.

L'objectif de l'institut est de développer au sein de la COMUE la **recherche interdisciplinaire sur les données et les études sur la sécurité et la protection des données**. Le Grenoble Alpes Data Institute est structuré en cinq work-packages qui concernent la science des données et son usage dans les disciplines scientifiques, ainsi que la promotion des sciences des données comme un outil majeur pour la recherche en SHS.

De manière concrète, nous organisons des « **Data Challenges** » pour inciter chercheurs et étudiants à mettre les mains dans le cambouis des données. Nous avons déjà organisé un challenge sur la « médiation » pour étudier le rôle de l'épigénome dans l'effet des polluants sur la santé.

A la rentrée 2018, ce sont une vingtaine d'étudiants de master qui vont travailler sur la « diarisation » qui consiste à partitionner un flux audio d'entrée en segments homogènes selon l'identité du locuteur. N'hésitez pas à contacter le Data Institute si vous avez des idées de « Data Challenges » !

Doctorant du **labex CAMI** à TIMC-IMAG, **Gabriel ANTHÉRIEU** a reçu le **prix de thèse 2017 de l'Université Grenoble Alpes** pour ses travaux concernant le développement d'un **stent intra-urétral**.

Ingénieur des Arts et Métiers et actuellement étudiant en 6ème année de médecine, Gabriel a proposé un dispositif innovant à base de **matériaux à mémoire de forme** pour répondre à une question clinique d'importance : réduire la morbidité de la prise en charge des rétentions aiguës d'urine dans les hypertrophies bénignes de la prostate.



Vidéo de G. Antherieu

Cette thèse a été co-encadrée par **Yohan Payan** (équipe GMCAO), **Denis Favier** et **Nathanaël Connesson** (équipe BioMMat) en collaboration avec **Pierre Mozer**, PU-PH dans le service d'urologie de la Pitié Salpêtrière.

Un pitch vidéo réalisé par G. Antherieu présente son innovation sur notre chaîne médias 'TIMC-IMAG lab' (rubrique "Ma thèse au TIMC-IMAG")



Gabriel Antherieu,
Prix de thèse UGA 2017

CARACTÉRISATION MÉTABOLOMIQUE, PHÉNOTYPIQUE ET CLINIQUE DE L'ÉVOLUTION ADAPTATIVE DE PSEUDOMONAS AERUGINOSA CHEZ DES PATIENTS ATTEINTS DE MUCOVISCIDOSE

Oriane Moyne, Doctorante, Université Grenoble Alpes

Les infections pulmonaires chroniques à *Pseudomonas aeruginosa* (P.a.) constituent l'une des principales causes de mortalité chez les patients atteints de la mucoviscidose.

Ce pathogène, capable de résister à l'ensemble des traitements antibiotiques connus, colonise durablement les voies respiratoires des patients et évolue pour s'adapter à cet environnement durant plusieurs décennies.

En 2014, nous avons initié des travaux sur les mécanismes évolutifs associés à l'adaptation de P. aeruginosa chez le patient, dans le cadre d'un projet « Emergence TIMC ».

Cette première étude a permis de caractériser l'évolution vers la multi-résistance chez quatre patients adultes atteints de mucoviscidose colonisés de manière chronique par P.a. (Figure 1).

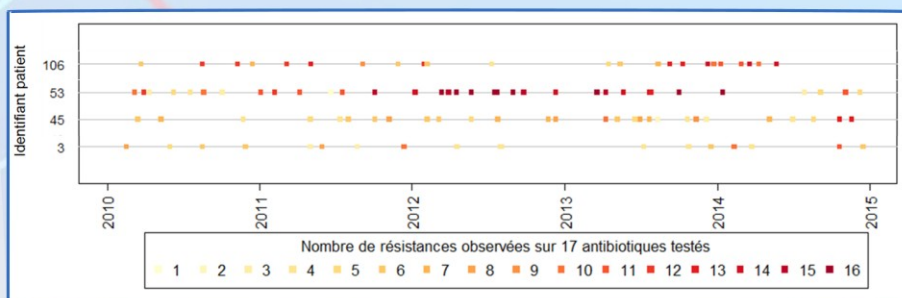


Fig. 1 : Évolution des profils de sensibilité à 17 antibiotiques des isolats de *Pseudomonas aeruginosa* prélevés entre 2010 et 2015 chez 4 patients adultes atteints de mucoviscidose.

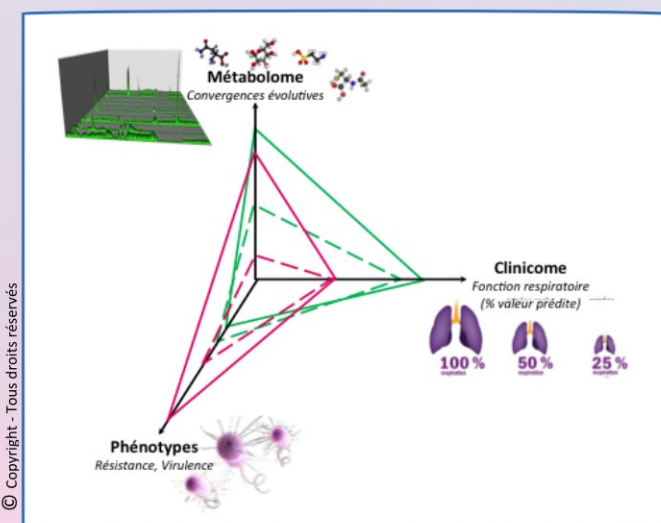


Fig. 2 : Évolution de la structure des corrélations entre signature métabolique, expression de phénotypes bactériens cliniquement pertinents et état de santé chez deux patients : Patient A (vert), Patient B (rose), isolats prélevés précocement (traits pleins) et tardivement (pointillés).

Fort de ces premiers résultats, un travail de thèse a commencé en 2015 et avait pour objet d'explorer les mécanismes d'adaptation de la bactérie pendant la colonisation durable dans les poumons in vivo.

Nous avons ainsi constitué une cohorte de 32 patients, pour lesquels nous disposons à la fois des données cliniques et des souches de P.a. prélevées à différents moments de la vie du patient. L'objectif ici est de mettre en évidence des « convergences évolutives » chez différents patients, c'est-à-dire, d'identifier des stratégies d'adaptation communes développées par différents clones de P. a.

A la différence de l'approche classique génomique, notre analyse considère le **métabolome**, défini comme l'ensemble des petites molécules détectées dans les cultures bactériennes et résultant des activités métaboliques. Ainsi, les convergences évolutives des souches sont étudiées sous l'angle de la métabolomique qui est au plus proche du phénotype. Ces convergences évolutives des souches sont ensuite analysées et décrites dans un **espace à trois dimensions** d'axe directeur, le métabolome, associé à l'expression de phénotypes cliniquement pertinents (antibiorésistance, cytotoxicité) et à la sévérité de l'atteinte respiratoire pour le patient (Figure 2).

Actuellement **66 isolats ont été caractérisés** selon les trois dimensions et une analyse de corrélation et d'associations entre ces dimensions devrait permettre de mettre en évidence des **voies métaboliques** impliquées dans l'adaptation de P. a.

LES ACTEURS DU PROJET

- * Équipe THEREX - lab TIMC-IMAG : Oriane Moyne (Doctorante), Audrey Le Gouëllec, Bertrand Toussaint (Directeur de thèse) et Max Maurin
- * Équipe EPSP - lab TIMC-IMAG : Dominique Bicout (Directeur de thèse)
- * CHU Grenoble-Alpes : Boubou Camara, Élodie Meynet et Max Maurin
- * VetAgro Sup : Benoit Cournoyer
- * CEA Paris-Saclay : Florence Castelli, François Fenaille et Christophe Junot

ARCHITECTURE 3D DU COEUR HUMAIN : DE LA MUTATION GÉNÉTIQUE À LA MALFORMATION CARDIAQUE

Pr Pierre-Simon Jouk, PU-PH Université Grenoble Alpes, CHU Grenoble Alpes

Un grand nombre de maladies génétiques et de syndromes poly-malformatifs ont bénéficié des avancées du **séquençage de l'ADN** de nouvelle génération dans l'identification des **causes des pathologies**.

Un domaine reste à l'écart, celui des **malformations congénitales isolées** qui représentent pourtant 2% des naissances. Au sein de ce vaste ensemble nous avons choisi de nous intéresser plus particulièrement aux malformations cardiaques.

Le **cœur** est un **organe extraordinairement contraint** au cours de son développement car il doit assurer la circulation sanguine dans l'organisme humain. Pour commencer, la circulation se fait grâce à une pompe sous forme d'un **tube** pour un embryon de 15 mm de longueur. En fin de développement architectural, la circulation sanguine est assurée par un cœur à **quatre cavités** ayant réalisé son **adaptation à la vie aérienne** au bout de quelques mois de vie post-natale.

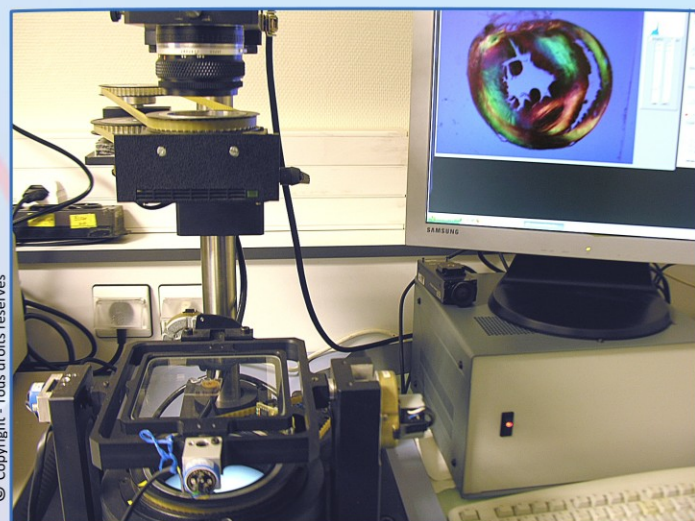


Fig. 1 : Le banc optique pour l'analyse des coupes sériées en lumière polarisée.

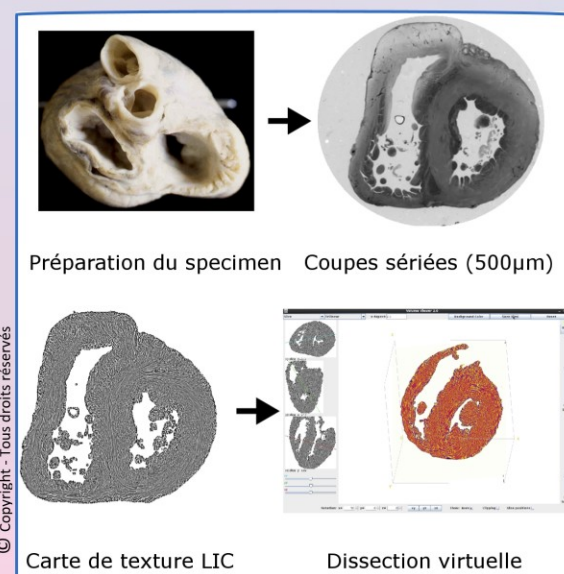


Fig. 2 : Du cœur entier à la dissection virtuelle en 4 étapes : préparation du spécimen cardiaque ; réalisation de coupes sériées analysées sur le banc optique; génération des cartes de texture LIC (Line Integral Convolution) représentant les directions principales des faisceaux de fibres du cœur ; navigation 3D à travers le cœur virtuel.

Chez les différents individus d'une population ayant une mutation génétique donnée, il est surprenant d'observer des **malformations cardiaques très diverses** : depuis celles touchant l'entrée du cœur à celles qui touchent la sortie du cœur.

L'objectif de notre travail d'anatomie cardiaque chez le fœtus et le nouveau-né est de décrire les **topologies des malformations**, afin de comprendre le **processus** qui mène de la **mutation génétique** à la **malformation**.

Nos travaux récents montrent que toutes les malformations cardiaques décrites en architecture 3D peuvent être regroupées en **3 groupes topologiques** distincts. Ces conclusions résultent de l'utilisation de nos prototypes d'acquisitions d'images en lumière polarisée (Figure 1) et de nos programmes spécifiques d'analyses d'images, en particulier la dissection virtuelle (Figure 2).

Augmenter le nombre de cas étudiés nous permettra peut-être de répondre à la question : **existe-t-il un lien entre la mutation génétique et la malformation cardiaque** ? Cela en vue d'élucider la relation complexe entre **génotype** et **phénotype**.

FINANCEMENT

- ¹ Projet ANR MOSIFAH 2013
- ² Bourse de l'Université Grenoble Alpes

LES ACTEURS DU PROJET

Équipe DYCTIM2 - lab TIMC-IMAG

- * Bruno Abert¹, CNRS
- * Pierre-Simon Jouk, CHU Grenoble-Alpes, Université Grenoble Alpes
- * Gabrielle Michalowicz, CHU Grenoble-Alpes, Université Grenoble Alpes
- * Ba Luu Truong², Université Grenoble Alpes
- * Yves Usson, CNRS, Université Grenoble Alpes

- [1] Pierre-Simon Jouk, Ba Luu Truong, Gabrielle Michalowicz, Yves Usson. **Postnatal myocardium remodelling generates inhomogeneity in the architecture of the ventricular mass**. Surgical and Radiologic Anatomy (2017). <https://doi.org/10.1007/s00276-017-1945-5>
- [2] Ba Luu TRUONG. **Organisation tri-dimensionnelle des cellules myocardiques au cours du développement ventriculaire fœtal et postnatal**. Thèse soutenue le 30 mai 2017 à Grenoble, laboratoire TIMC-IMAG équipe DyCTiM2, Université Grenoble Alpes (2017).

MODÉLISATION MÉCANIQUE D'UN SPHINCTER ARTIFICIEL

Christopher Masri, Post-doctorant, Université Grenoble Alpes

De nombreux dispositifs médicaux peuvent au cours du temps créer des **lésions** du fait de leurs interactions fortes avec les tissus biologiques environnants.

C'est par exemple le cas des **sphincters artificiels urinaires** qui peuvent générer des **atrophies** ou des **érosions** de l'urètre.

Dans ce cadre, une **modélisation mécanique** suivie d'une **simulation numérique** a été réalisée afin d'évaluer l'efficacité des sphincters artificiels actuellement utilisés pour le traitement de l'incontinence urinaire sévère.

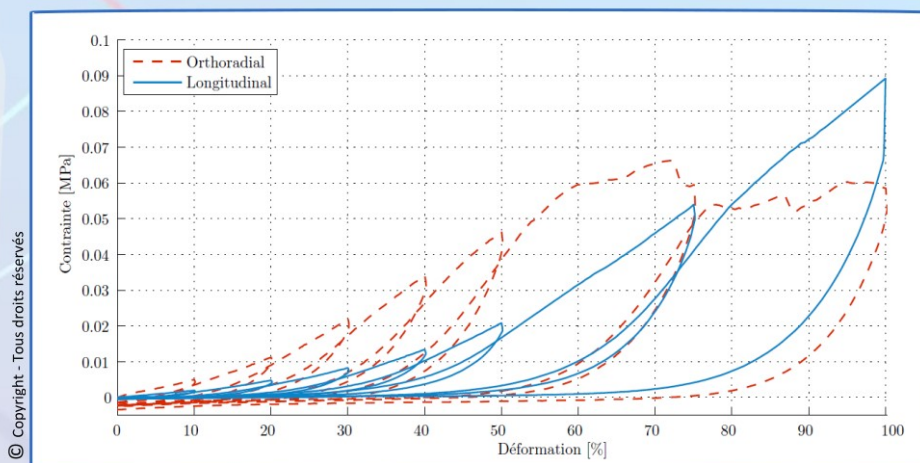


Fig. 1 : Étude de la réponse mécanique post-mortem de l'urètre masculin sollicité dans les directions circonférentielle et longitudinale. Un comportement viscoélastique anisotrope est observé.

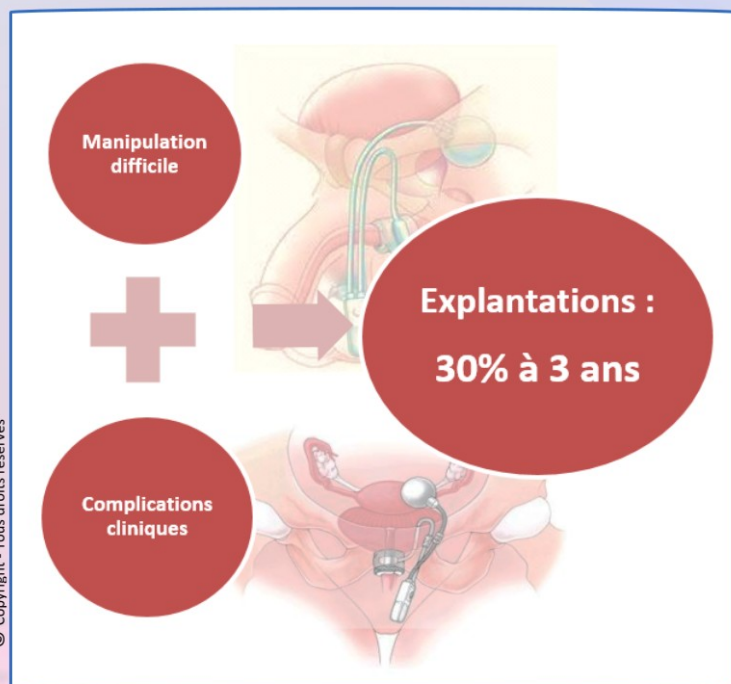


Fig. 2 : Le taux d'explantation élevé ainsi que la manipulation difficile pour le patient ont motivé l'étude approfondie des sphincters urinaires artificiels.

Les points clés d'une telle modélisation mécanique sont la **modélisation géométrique** de structures biologiques et artificielles, la prise en compte des **conditions aux limites** et des **interactions** de ces structures, ainsi que la description de leur **comportement mécanique**.

La modélisation géométrique a été réalisée à partir de données de mesures scanner et d'une étude histomorphologique des urètres. Un compromis a été établi entre la précision de la description et les temps de calculs qui en découlent. Par des essais mécaniques classiques les **comportements des matériaux** du sphincter artificiel et de l'urètre masculin ex-vivo ont pu être identifiés (Figure 1).

L'observation de l'**environnement** et la prise en compte du **geste** du chirurgien lors de la pose du sphincter artificiel ont permis de poser les conditions aux limites du problème. Au final, une **simulation par éléments finis** a pu être mise en place.

Les premiers résultats obtenus ont permis de mettre en lumière numériquement la **répartition des pressions** sur l'urètre pour corroborer certaines hypothèses cliniques émises quant aux désavantages des dispositifs actuels (Figure 2).

Dans un second temps, des pistes de **re-conception du sphincter artificiel** ont été dégagées permettant une fermeture de l'urètre **moins contraignante** pour les tissus.

Ces avancées vont faire l'objet de dépôt de brevets.

LES ACTEURS DU PROJET

Équipe BioMMat - lab TIMC-IMAG

- * Christopher Masri, CNRS, Université Grenoble Alpes
- * Grégory Chagnon, CNRS, Université Grenoble Alpes
- * Denis Favier, CNRS, Université Grenoble Alpes
- * Édouard Girard, CNRS, Université Grenoble Alpes, Laboratoire d'Anatomie des Alpes Françaises (LADAF), Département de Chirurgie Digestive et de l'Urgence, CHU Grenoble Alpes

Institut de Biologie et de Pathologie (IBP) - CHU Grenoble-Alpes

- * Hervé Sartelet, Université Reims Champagne Ardenne

[1] Christopher Masri. **Étude d'une manchette élastomère silicone pour sphincter urinaire artificiel mécatronique**. Thèse soutenue le 16 Octobre 2017, laboratoire TIMC-IMAG équipe BioMMat, Université Grenoble Alpes (2017).

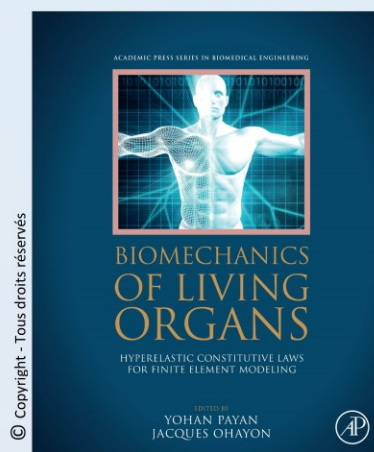
[2] Hajivassiliou, C. A. **A review of the complications and results of implantation of the AMS artificial urinary sphincter**. European urology, 35(1), 36-44 (1999).

QUOI DE NEUF ?

Notre laboratoire TIMC-IMAG a lancé en début de quinquennal un axe de recherche transversal intitulé « **Biomécanique Expérimentale, Computationnelle et Ingénierie Médicale** ». Cet axe regroupe une vingtaine de chercheurs de TIMC-IMAG répartis sur plusieurs équipes. C'est dans ce cadre qu'est paru cet été 2017 le 1er volume d'une série de livres *Elsevier Academic-Press* qu'éditeront Yohan Payan et Jacques Ohayon sur la thématique de la **Biomécanique des Tissus du Vivant**.

Ce 1er volume de la série « Biomechanics of Living Organs » s'intitule « **Hyperelastic Constitutive Laws for Finite Element Modeling** ». A travers les 25 chapitres de ce 1er ouvrage et près de 600 pages, sont introduites les notions de base sur les **lois de comportements hyperélastiques** pour modéliser les tissus mous du vivant. Puis les lois de comportements que recommandent les spécialistes mondiaux du domaine sont décrites pour **chaque organe** du corps humain. En partant de la tête (modélisation du cerveau ou des tissus mous faciaux) jusqu'au bas du corps (modélisation musculo-squelettique du pied), des **modèles biomécaniques par éléments finis** des différents organes sont ainsi étudiés.

Ce volume s'adresse aux étudiants, chercheurs mais aussi cliniciens et industriels du domaine de la biomécanique des tissus du vivant.



© Copyright - Tous droits réservés

ZOOM SUR UN CHERCHEUR



© Copyright - Tous droits réservés

Fabien Cignetti, MCF UGA de TIMC-IMAG

Titulaire d'un doctorat STAPS sur la **modélisation des mouvements locomoteurs** obtenu en 2009 dans le cadre d'une cotutelle franco-italienne de thèse (Universités de Savoie et de Trente), Fabien a réalisé successivement deux post-doctorats, le premier (2010-2011) au sein du département de Biomécanique de l'Université du Nebraska (Etats-Unis) et le second (2012-2017) dans le Laboratoire de Neurosciences Cognitives de l'Université d'Aix-Marseille.

Ses activités de recherche au cours de cette période post-doctorale ont porté sur les **bases biologiques de la sensorimotricité humaine** et ont utilisé la **psychologie expérimentale**, la **modélisation mathématique** et la **neuroimagerie**.

En septembre 2017, Fabien a été recruté en tant que **MCF par l'Université Grenoble-Alpes**. Il a intégré l'**équipe MCF (Santé, Plasticité, Motricité)** du Laboratoire TIMC-IMAG.

Son projet de recherche envisage les **liens** entre la **connectivité cérébrale**, structurelle et fonctionnelle, et certaines **fonctions motrices** telles que l'anticipation et l'adaptation motrice. L'ambition principale du projet est de comprendre la **façon dont les réseaux cérébraux se réorganisent** à mesure que l'individu améliore sa motricité, depuis des échelles de temps courtes (apprentissage moteur) jusqu'à des échelles de temps plus longues (développement moteur).

Cette connaissance fondamentale des mécanismes cérébraux permettant le développement harmonieux de notre motricité servira également de référence à l'**étude de pathologies neurodéveloppementales** affectant non seulement la sphère motrice mais également par ricochet les sphères éducative et sociale, tels que les troubles psychomoteurs et les troubles du spectre de l'autisme.

Outre son questionnement scientifique propre, son projet de recherche sera aussi l'occasion d'accumuler de **nombreuses données d'imagerie cérébrale** multimodale (IRMa, IRMd, IRMf, EEG) qui alimenteront des plateformes collaboratives de partage et de traitement d'images cérébrales ('**Big data**').

Fabien attache une grande importance à la distribution à grande échelle des données pour reproduire, consolider et enrichir notre **connaissance de la structure et du fonctionnement du cerveau humain**, typique comme pathologique, indispensable à l'innovation et aux progrès médicaux.



LABORATOIRE TIMC-IMAG

Adresse : Domaine de la Merci, 38706 La Tronche Cedex

Contact : Stephanie.Berger@univ-grenoble-alpes.fr ; 04 56 52 01 08 ; www-timc.imag.fr

Département Sciences et Technologies de l'Ingénierie et de l'Information

BCM (Biologie Computationnelle et Mathématique)

BioMMat (Ingénierie Biomédicale et mécanique des matériaux)

GMCAO (Geste Médico-Chirurgicaux Assistés par Ordinateur)

SPM (Santé, Plasticité, Motricité)

THEMAS (Techniques pour l'Evaluation et la Modélisation des Actions de Santé)

Département Sciences du Vivant

BNI (Barrière Naturelle et Infectiosité)

DyCTIM (Dynamiques Cellulaire/ Tissulaire et Microscopie fonctionnelle)

EPSP (Environnement et Prédiction de la Santé des Populations)

GEM (Génomique et évolution des micro-organismes)

PRETA (Physiologie cardio-Respiratoire Expérimentale Théorique et Appliquée)

SyNaBi (Systèmes Nanobiotechnologiques et Biomimétiques)

TheREX (Thérapeutique Recombinante Expérimentale)

Directeur du laboratoire
et de la publication

Philippe Cinquin

Comité de rédaction

Dominique Bicout

Daniel Jost

Fabien Pierrel

Angélique Stephanou

Jocelyne Troccaz

Catherine Zoppis

Graphisme

Mélissa Pignard

Mise en page

Catherine Zoppis