

EDITO



Philippe Cinquin
Directeur du laboratoire

Le succès du dossier IDEX présenté par la COMUE Université Grenoble Alpes mérite d'être salué ! Son ambition clairement affichée de promouvoir l'interdisciplinarité nous laisse espérer qu'il permettra l'émergence d'un Institut des Technologies de Santé, porteur d'une vision interdisciplinaire scientifiquement intégrative de la Santé, caractérisée par la capacité à mettre au service de l'optimisation de la Santé un continuum de modèles, d'outils conceptuels, de dispositifs médicaux experts, voire de dispositifs ou logiciels « grand public ». Cette vision interdisciplinaire scientifiquement intégrative de la Santé constitue le moteur indispensable pour faire avancer la dynamique devenue désormais irréversible de la médecine 5P (prédictive, personnalisée, préemptive, participative et de précision). Elle fera appel à des sciences « naturelles » (sciences du vivant, sciences humaines et sociales, sciences physiques, sciences économiques, microneurotechnologies, ...) et à des sciences « formelles » (mathématiques, informatique, sciences de l'information, théorie des jeux, ...), ainsi qu'à tous les champs technologiques. L'Institut des Technologies de la Santé sera l'outil qui permettra de fédérer les recherches translationnelles, c'est-à-dire non seulement inspirées par des enjeux de santé (from patient or citizen to benchmark), mais aussi inspirées par des savoirs et savoir faire scientifiques et technologiques (from benchmark to patient or citizen). Ces recherches combineront approches mono-disciplinaires pointues et courts-circuits interdisciplinaires. Cet Institut est appelé à jouer un rôle majeur dans la grande aventure des dispositifs médicaux experts, c'est-à-dire capables « d'embarquer » l'expertise médicale, en offrant des capacités d'acquisition d'informations spécifiques au patient, susceptibles d'être exploitées en temps réel ou différé pour optimiser le service médical rendu au patient. De beaux exemples de cette expertise sont présentés dans ce numéro, et nous sommes particulièrement fiers d'accueillir deux nouvelles équipes, GEM et BNI, que vous découvrirez dans les pages suivantes. L'Institut des Technologies de la Santé a tous les atouts pour réussir cette révolution et en faire bénéficier le patient, au travers de l'industrie française !

LES ACTUS

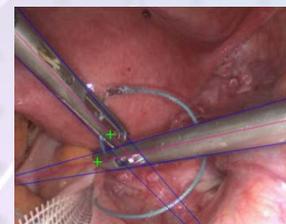
[Anthony Agustinos](#), lauréat du challenge MICCAI 2015 « Endovis »



De plus en plus de chirurgies urologiques ou digestives sont réalisées par voie laparoscopique : au lieu de réaliser une large incision pour avoir un accès direct à la scène chirurgicale, un endoscope et des instruments chirurgicaux longs et fins sont introduits dans la cavité abdominale par de petites incisions. Le geste chirurgical est réalisé sous contrôle visuel de l'endoscope. Cette approche mini-invasive, offre de nombreux bénéfices pour le patient.

Un grand nombre d'équipes de recherche s'intéresse à la localisation automatique en temps-réel des instruments dans les images laparoscopiques. En effet, les systèmes de navigation classiquement utilisés en Gestes Médico-Chirurgicaux Assistés par Ordinateurs (GMCAO) (basés sur des localisateurs externes, par exemple en chirurgie orthopédique) ne sont pas adaptés à la laparoscopie. Si la détection d'instruments peut paraître simple à réaliser au premier abord, elle est en réalité complexe à obtenir de façon robuste et fluide car les instruments peuvent avoir différentes couleurs, et les images sont très variables d'un patient à l'autre, et selon les conditions opératoires (présence de buée, de fumée, etc).

Le challenge « EndoVis » a été organisé dans le cadre de la conférence internationale phare du domaine des GMCAO, MICCAI 2015. Ce challenge comportait notamment une épreuve de suivi d'instruments, dont Anthony Agustinos, doctorant au sein de l'équipe GMCAO sous la direction de Sandrine Voros et Philippe Cinquin, est sorti vainqueur, félicitations à Anthony !



NOUVELLE EQUIPE « GEM »

Dominique Schneider, PR, UGA

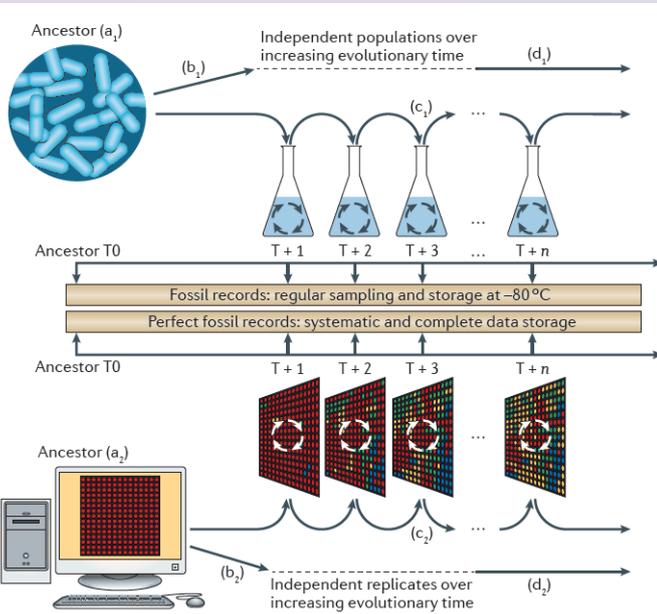
L'adaptation des organismes vivants à divers stress et environnements résulte de modifications génétiques et de la restructuration des réseaux de régulation et de voies métaboliques. L'équipe GEM, Génétique et Evolution des Microorganismes, travaille principalement à comprendre et quantifier ce potentiel adaptatif chez les microorganismes et, plus généralement, à caractériser les mécanismes moléculaires et écologiques de l'évolution. Nous cherchons à établir le lien, mais aussi la plasticité évolutive, entre modifications génétiques / génomiques et changements phénotypiques liés à plusieurs fonctions biologiques, dont certaines sont directement associées à des problèmes de santé publique (virulence, résistance aux antibiotiques). Nous utilisons également l'étude de l'évolution des bactéries pour révéler des mécanismes fondamentaux de leur fonctionnement. Notre objectif est ainsi de développer une biologie évolutive des systèmes qui s'inspire et rend compte des propriétés des microorganismes, de leurs capacités d'innovation (évolubilité) et de résilience (robustesse).



Légende : Analyses métaboliques : Appareil de chromatographie liquide haute performance (HPLC) couplé à un spectromètre de masse pour la détection et la quantification de petites molécules.

Nos approches sont interdisciplinaires. Elles combinent évolution expérimentale, biologie cellulaire, génétique, biochimie, génomique comparative et modélisation biophysique. Trois thèmes sont actuellement développés :

- Evolution expérimentale au long terme des bactéries (> 60,000 générations dans certains cas). Les principaux objectifs sont de caractériser les changements phénotypiques, et leurs mécanismes sous-jacents, dus : i) aux interactions entre gènes, produits des gènes et métabolites intracellulaires, ii) aux interactions entre lignées cellulaires, et iii) aux facteurs environnementaux (ressources disponibles, pression liée aux antibiotiques,...).
- Voie de biosynthèse de l'ubiquinone et son évolution. Avec des modèles bactériens et eucaryotes, nous tentons d'élucider la biosynthèse et les rôles de l'ubiquinone, une molécule clé du métabolisme énergétique dont la déficience conduit à des pathologies sévères chez l'homme.
- Évolution des génomes bactériens et coordination de leur expression. Nous combinons génomique comparative et modélisation biophysique de l'ADN afin de développer un modèle physique multi-échelles de la régulation transcriptionnelle et de la co-évolution des gènes chez les bactéries.



Légende : Stratégies d'évolution expérimentale avec des bactéries (en haut) et des organismes numériques (en bas). Les organismes ancestraux sont propagés dans des conditions données pendant des dizaines de milliers de générations. Les ancêtres et tous les individus évolués sont conservés afin de pouvoir les comparer (Hindré et al. *Nature Reviews Microbiology* 10, 2012, 352-365).

[1] Plucain J, Hindré T, Le Gac M, Tenaillon O, Cruveiller S, Médigue C, Leiby N, Harcombe WR, Marx CJ, Lenski RE, Schneider D. 2014. Epistasis and allele specificity in the emergence of a stable polymorphism in *Escherichia coli*. *Science* 343: 1366-1369.

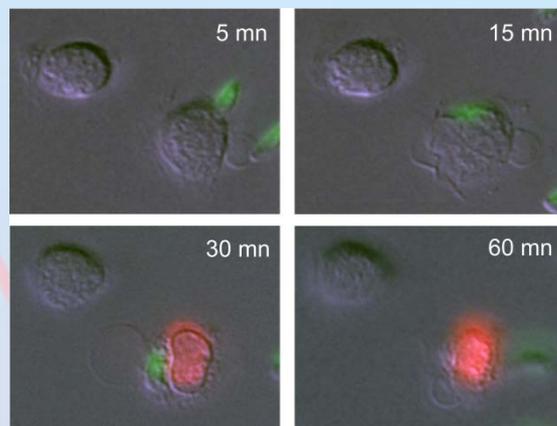
[2] Hajj Chehade M, Loiseau L, Lombard M, Pecqueur L, Ismail A, Smadja M, Golinelli-Pimpaneau B, Mellot-Draznieks C, Hamelin O, Aussel L, Kieffer-Jaquinod S, Labessan N, Barras F, Fontecave M, Pierrrel F. 2013. *ubil*, a New Gene in *Escherichia coli* Coenzyme Q Biosynthesis, Is Involved in Aerobic C5-hydroxylation. *J Biol Chem* 288: 20085-20092.

[3] Lagomarsino MC, Espeli O, Junier I. 2015. From structure to function of bacterial chromosomes: Evolutionary perspectives and ideas for new experiments. *FEBS Letters* 589(20 Pt A): 2996-3004.

NOUVELLE EQUIPE « BNI »

[Marie-France Delauw](#), DR CNRS

L'équipe « Barrières Naturelles et Infectiosité » s'intéresse à la physiopathologie des pathogènes intracellulaires et aux réponses immunitaires innées de l'hôte qui déterminent la prédisposition naturelle d'un individu à une infection. Le principal modèle étudié est *Toxoplasma gondii*, un parasite intracellulaire obligatoire, qui est à la fois un agent pathogène opportuniste majeur et un modèle pour la biologie cellulaire des parasites appartenant au phylum des *Apicomplexa* comme *Plasmodium* l'agent causal de la malaria. L'équipe a développé des approches génétiques et fonctionnelles chez le rat permettant l'étude de la résistance/susceptibilité à différents types de pathologies, en particulier les maladies infectieuses. Un plateau de cytométrie en images a été mis en place afin de réaliser des tests phénotypiques à haut débit.



© Copyright - Tous droits réservés

Légende : La résistance des macrophages vis-à-vis de l'infection par *Toxoplasma gondii* se traduit par une induction de mort à la fois de la cellule hôte et du parasite intracellulaire. Les parasites exprimant la protéine fluorescente YFP (vert) sont incubés avec les macrophages résistants en présence d'iodure de propidium, un marqueur de la nécrose (rouge). Ces photos illustrent les 4 étapes critiques conduisant à la résistance des macrophages : l'invasion cellulaire par le parasite, son installation dans sa vacuole intracellulaire, l'induction de la mort du macrophage (noyau rouge) et de la mort du parasite (extinction du signal vert).

Axes de recherche :

- L'équipe a été pionnière dans la découverte du rôle du locus *Toxo1* et de l'inflammasome NLRP1a dans le contrôle de l'infection par *T. gondii* chez le rat et chez l'Homme (collaboration : R. McLeod, Chicago). L'objectif actuel est d'identifier les mécanismes d'activation de NLRP1a, un senseur de signal de danger qui est impliqué dans de nombreuses pathologies infectieuses et auto-immunes.
- L'équipe s'intéresse également à l'étude de la famille des protéines GRA, protéines parasitaires sécrétées à l'interface entre le parasite et sa cellule hôte, en particulier à leur rôle dans le contrôle de la réponse immunitaire et dans le développement des kystes parasitaires.
- Le modèle rat est actuellement étendu à l'étude de l'infection par *Francisella tularensis* et d'une maladie inflammatoire chronique de l'intestin (la maladie de Crohn) via de récentes collaborations respectivement avec l'équipe GEM (TIMC-IMAG) et «Mucosal Immunity, Vaccines and Adjuvant» (GIMAP, EA3064, St Etienne).



LES ACTEURS DU PROJET

L'équipe est co-dirigée par Marie-France Delauw (DR) et Pierre Cavailès (MCF) et se compose de 4 enseignants chercheurs, 4 chercheurs, 1 assistant ingénieur, 1 adjoint technique et 1 thésard. Un post-doctorant rejoindra prochainement l'équipe (septembre 2016).

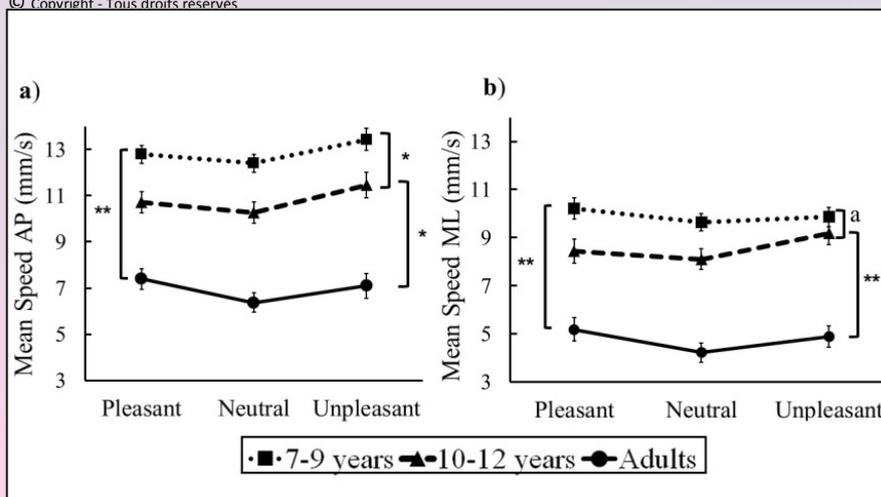
EMOTIONS ET CONTROLE POSTURAL CHEZ L'ENFANT

Estelle Palluel, MCF, UGA

Au XIX^{ème} siècle, Darwin suggéra que la motricité d'un individu était fortement associée à ses états émotionnels. Il existe actuellement très peu de données chez l'enfant sur le lien entre émotions et posture. Nous savons simplement que certains stimuli émotionnels engendrent une augmentation du temps de réaction ou une diminution de la précision du geste de l'enfant [1, 2]. Chez l'adulte, quelques travaux montrent un lien étroit entre les émotions, la posture et les tendances à l'action [3-5]. Ces comportements ont souvent été observés en réponse à des images émotionnelles provenant de bases de données comme l'International Affective Picture System (IAPS) ou de bases de données cinématographiques. D'un point de vue comportemental, en présence d'une scène agréable, l'individu a plutôt tendance à vouloir se rapprocher de la scène (comportement d'approche). A l'inverse, il a plutôt tendance à vouloir s'éloigner de scènes désagréables (comportement d'évitement) [6]. L'anxiété et la peur peuvent aussi entraîner une diminution des déplacements du centre des pressions (« postural freezing ») afin de préserver l'équilibre [3]. D'après Horslen et Carpenter [4] la posture serait plutôt sensible à l'intensité des stimuli émotionnels plutôt qu'à leur valence.

Dans une étude de l'équipe SPM publiée récemment [7], nous avons déterminé les effets de contextes émotionnels désagréables, neutres et agréables sur le contrôle postural d'enfants sains et d'adultes. Nos résultats montrent que les comportements adulte et enfant sont identiques dans les deux contextes agréables et désagréables avec une augmentation des oscillations posturales indépendamment de la valence du contexte émotionnel, tel qu'observé par Horslen et Carpenter chez l'adulte [4]. L'objectif est maintenant de comprendre les corrélats neuronaux associés à ces effets et leurs dynamiques grâce à l'électroencéphalographie (EEG). Ce projet a entre autre pour ambition de déterminer si les problèmes de régulation des émotions associés à certaines pathologies (ex : trouble du déficit de l'attention / hyperactivité) peuvent expliquer des performances motrices moindres que chez les sujets sains.

© Copyright - Tous droits réservés



Légende : Illustration de quelques résultats obtenus chez l'adulte et l'enfant sur la vitesse moyenne antéro-postérieure des déplacements posturaux dans les contextes agréable, neutre et désagréable.

LES ACTEURS DU PROJET

Estelle Palluel (SPM/TIMC-IMAG), Aurélie Campagne (Laboratoire de Psychologie et de Neurocognition), Isabelle Olivier (SPM/TIMC-IMAG), Vincent Nougier (SPM/TIMC-IMAG)

- [1] Louquet, S., et al., Emotion, intent and voluntary movement in children with autism. An example: the goal directed locomotion. *J Autism Dev Disord*, 2012. 42(7): p. 1446-58. [2] Kujawa, A., D.N. Klein, and G. Hajcak, Electrocortical reactivity to emotional images and faces in middle childhood to early adolescence. *Dev Cogn Neurosci*, 2012. [3] Stins, J.F. and P.J. Beek, Effects of affective picture viewing on postural control. *BMC Neurosci*, 2007. 8: p. 83. [4] Horslen, B.C. and M.G. Carpenter, Arousal, valence and their relative effects on postural control. *Exp Brain Res*, 2011. 215(1): p. 27-34. [5] Campagne, A., et al., Cerebral Correlates of Emotional and Action Appraisals During Visual Processing of Emotional Scenes Depending on Spatial Frequency: A Pilot Study. *PLoS One*, 2016. 11(1): p. e0144393. [6] Hillman, C.H., K.S. Rosengren, and D.P. Smith, Emotion and motivated behavior: postural adjustments to affective picture viewing. *Biol Psychol*, 2004. 66(1): p. 51-62. [7] De Freitas Brandão, A., et al., Effects of emotional videos on postural control in children. *Gait Posture*, 2016. in press.

QUOI DE NEUF EN VALO ?

Texisense reçoit le prix Blaise Pascal



La Cité des sciences et de l'Industrie accueillait le 23 janvier 2016 le premier colloque "Innovation Technologique et Santé Publique". A cette occasion, Marisol Touraine, Ministre des Affaires Sociales, de la Santé et des Droits des Femmes, a remis le Prix Blaise Pascal (www.prixblaisepascal.fr) à l'entreprise Texisense dans la catégorie « *Médecine personnalisée par modélisation numérique* ».

Start-up lancée fin 2010, la société Texisense (lauréate du concours national OSEO 2011) vise notamment la prévention des escarres du blessé médullaire et la surveillance des ulcères plantaires de la personne diabétique. Au cœur du savoir-faire de Texisense se trouvent un textile intelligent capable de mesurer les pressions de surface, ainsi que des outils de modélisations biomécaniques développés en collaboration avec TIMC-IMAG, capables d'estimer les déformations internes des tissus mous. En particulier, le doctorant Cifre Antoine Perrier (codirigé par Yohan Payan, TIMC-IMAG, et Nicolas Vuillerme, AGEIS) développe des modèles biomécaniques musculo-squelettiques patients-spécifiques du membre inférieur afin d'estimer les risques de plaies de pressions. Ces modèles biomécaniques peuvent également être utilisés dans un contexte de prédiction des conséquences des gestes chirurgicaux.

ZOOM SUR UN CHERCHEUR



Jacques Thélu, CR CNRS

Jacques Thélu, a rejoint l'équipe SyNaBi dirigée par Don Martin il y a tout juste un an. Ce choix a constitué un nouveau grand écart pour lui, un challenge qui lui plaît bien. En effet, la thématique Biopile est bien loin de ses précédents engagements en tant que chercheur CNRS. Au démarrage, sa formation de biochimiste le mène sur le terrain de la bactériologie et de l'enzymologie dans l'équipe de Jean Pelmont. Il est passionné par l'idée de valoriser le potentiel dépolluant des bactéries grâce à leur équipement enzymatique particulier. Un premier changement de direction au début des années 80 le dirige vers la parasitologie dans le service hospitalier de Pierre Ambroise-Thomas, avec en particulier comme objectif la lutte contre le paludisme. Cette tâche s'avère bien difficile puisque aujourd'hui encore aucun vaccin n'est totalement efficace. La

période s'est révélée cependant riche d'enseignements avec l'avènement du génie génétique qui deviendra biologie moléculaire. Avec ces techniques, il s'engage ensuite avec l'équipe de Danielle Dhouailly à l'IAB pour explorer les voies de signalisation cellulaires impliquées dans le développement embryonnaire. Pour cela, il met au point « Flogentec » à Biopolis, un automate permettant d'effectuer les analyses d'hybridation *in situ* en seulement 22 heures. Flogentec a récemment évolué en une entreprise qui a gardé ce nom. « TIMC-IMAG est bien l'endroit rêvé pour allier biologie et technologie, presque tout est nouveau pour moi » dit-il ravi. Jacques travaille à présent dans l'équipe SyNaBi, sur les biopiles implantables, pour lesquelles il développe des émulsions stables d'eau dans l'huile capables de supporter une compression. Son objectif est d'obtenir une très grande surface développée de bicouches lipidiques dans lesquelles sont incluses des protéines transmembranaires recombinantes. Ces protéines sont capables d'induire une polarisation membranaire mimant l'influx nerveux. Un assemblage judicieux de ces « cellules » biomimétiques polarisées pourra être à l'origine d'un potentiel exploitable grâce à des électrodes collectrices.



LABORATOIRE TIMC-IMAG

Adresse : Domaine de la Merci, 38706 La Tronche Cedex

Contact : Celine.Fontant@imag.fr ; 04 56 52 01 08 ; <http://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 (Barrières Naturelles et Infectiosité)

DyCTIM (Dynamiques Cellulaire/ Tissulaire et Microscopie fonctionnelle)

EPSP (Environnement et Prédiction de la Santé des Populations)

GEM (Génomique et Evolution des Microorganismes)

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

Céline Fontant

Daniel Jost

Fabien Pierrel

Angélique Stephanou

Jocelyne Troccaz

Graphisme

Mélissa Pignard