



## EDITO

*Une spécialiste de la représentation corporelle et de l'influence des émotions sur la posture et la locomotion de l'enfant et de l'adolescent, un mathématicien-mécanicien-modélisateur immergé dans les interactions entre cellules et matrice extra-cellulaire, un électrochimiste formé initialement à la mécanique des fluides et devenu concepteur de biopiles implantables, ... nos trois nouvelles recrues de 2012 symbolisent par la diversité de leurs parcours et par la réalité de leur expérience pluridisciplinaire l'originalité du projet scientifique de TIMC-IMAG ! Vous découvrirez dans ces pages leur profil et leur projet, et vous constaterez que leur recrutement reflète la capacité de notre laboratoire à attaquer des problèmes théoriques (en l'occurrence modèles mathématiques, neurologiques ou électrochimiques) en les ancrant dans une maîtrise profonde d'une problématique de santé précise (déterminants de la croissance tumorale, troubles de la locomotion chez le jeune, alimentation de dispositifs médicaux implantés). Dans tous ces projets, il serait bien délicat de tenter de séparer fondamental et appliqué, ou sciences du vivant et sciences du numérique !*



**Philippe Cinquin**  
Directeur du laboratoire

*Notre tradition d'ouverture est illustrée dans ce numéro par la présentation du jeu sérieux Laboratorium Of Epidemiology (LOE) et de notre microscope holographique numérique. LOE est en effet le fruit d'un partenariat avec le Laboratoire d'Informatique de Grenoble, qui démontre que la pratique pédagogique, champ de recherche à part entière, peut se renouveler d'une manière à la fois efficace et ludique. Le microscope holographique numérique est quant à lui mis à la disposition de la communauté dans le cadre de la plateforme Imagerie et Sciences du Vivant : il permet d'observer des détails de quelques nanomètres, ouvrant un vaste champ d'exploration. Enfin, vous découvrirez que les champignons peuvent être des ennemis mortels de l'homme ... mais aussi la source de protéines thérapeutiques !*

*Bonne lecture pour ce 2<sup>ème</sup> numéro de notre TIMC e-Mag...*

## ZOOM SUR UN CHERCHEUR

Ingénieur en mécanique de fluides de l'Institut National des Hydrocarbures et de la Chimie (INHC/Algérie), [Abdelkader Zebda](#) rejoint l'université d'Ammar Thélidji de Laghouat (Algérie), où il enseigne la mécanique des fluides pendant trois ans. Il rejoint ensuite l'Institut National Polytechnique de Grenoble (INPG), pour préparer un Master en physique des Matériaux suivi d'une thèse sur la toute nouvelle thématique des biocapteurs biologiques, au Laboratoire du Génie Physique et des Matériaux (LMGP/Minattec). La thèse a porté sur le développement d'un biocapteur d'ADN, basé sur la détection électrochimique de l'hybridation de l'ADN sur des oxydes semiconducteurs (SnO<sub>2</sub> et CdIn<sub>2</sub>O<sub>4</sub>).

A l'issue de sa thèse, Abdelkader travaille pendant deux ans à l'Institut Européen des Membranes (IEM/Montpellier) où ses connaissances en mécanique des fluides combinées à son expérience en électrochimie lui permettent de développer la première biopile enzymatique microfluidique.

En 2009, il intègre le projet biopile implantable initié par Philippe Cinquin (TIMC-IMAG) et Serge Cosnier (DCM/Grenoble). Il travaille alors en étroite collaboration avec plusieurs industriels (SORIN, ST Microelectronics, UROMEMS) sur le développement d'une nouvelle génération de biopiles à glucose implantables dans le corps vivant dans lequel elles puisent ce carburant dans l'objectif prochain d'alimenter des dispositifs médicaux. Les résultats de ces travaux ont fait l'objet de plusieurs publications dont une dans Nature Communication. Abdelkader est recruté en 2012 sur cette thématique, comme chargé de recherche INSERM, au sein de l'équipe SyNaBi du laboratoire TIMC-IMAG.



[Abdelkader Zebda](#),  
CR, INSERM

# LOE, UN JEU SERIEUX POUR L'APPRENTISSAGE DES BIOSTATISTIQUES EN SANTE

Jean-Luc Bosson, PU-PH, UJF

Dans le cursus médical, l'apprentissage des statistiques et de la méthodologie de recherche clinique est un challenge pédagogique, car les étudiants n'y voient qu'un outil de sélection et une contrainte imposée, sans lien avec l'image qu'ils se font de leur futur métier de médecin. L'équipe ThEMAS en collaboration avec l'équipe MeTAH du LIG a créé le jeu sérieux LOE (Laboratorium Of Epidemiology). LOE est un environnement web avec un hôpital virtuel, un CPP (Comité de Protection des Personnes), une bibliothèque, un centre de congrès ....)

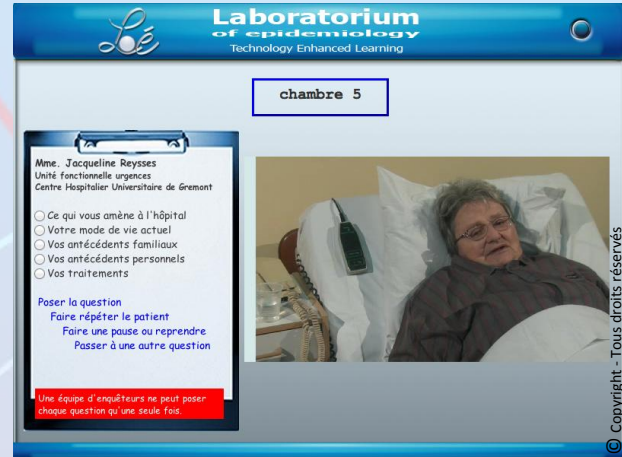
Il est utilisé en 2<sup>ème</sup> année de médecine à Grenoble depuis 2008. Les étudiants (par groupe de 4) se voient confier une mission de Santé Publique qui les amène à une immersion dans le monde de la recherche biomédicale et des biostatistiques. Ils vont devoir formuler une hypothèse de recherche, construire un protocole, le faire valider par le CPP, recueillir et traiter des données afin de proposer un article respectant le format d'une publication scientifique avec une présentation en « congrès » après un processus de revue. Le « sérieux » de cette mission est renforcé par le fait que les problématiques de recherche sont réalistes et les données proviennent de dossiers médicaux réels.



© Copyright - Tous droits réservés

## LES ACTEURS DU PROJET

Jean-Luc Bosson (TIMC-IMAG), enseignant de biostatistiques à l'UFR de Médecine : conception du projet, définition des objectifs pédagogiques, scénarisation  
 Muriel Ney (LIG), spécialiste en didactique et apprentissage par simulation : idée originale et conception du projet  
 Claudine Schwartz (TIMC-IMAG), statisticienne : en charge des aspects pédagogie en statistique  
 Prestations externes : Christophe Ney (POLE33) pour le développement informatique et Gérald Cantournet (Pixel Vidéo)  
 Financements Région Rhône-Alpes Université Médicale Virtuelle Francophone



**Légende :** *Patiente (actrice interprétant un vrai scénario médical) d'un des hôpitaux virtuels de LOE qui pourra éventuellement répondre aux questions des étudiants s'ils obtiennent les autorisations du comité de protection des personnes et du responsable d'unité médicale.*

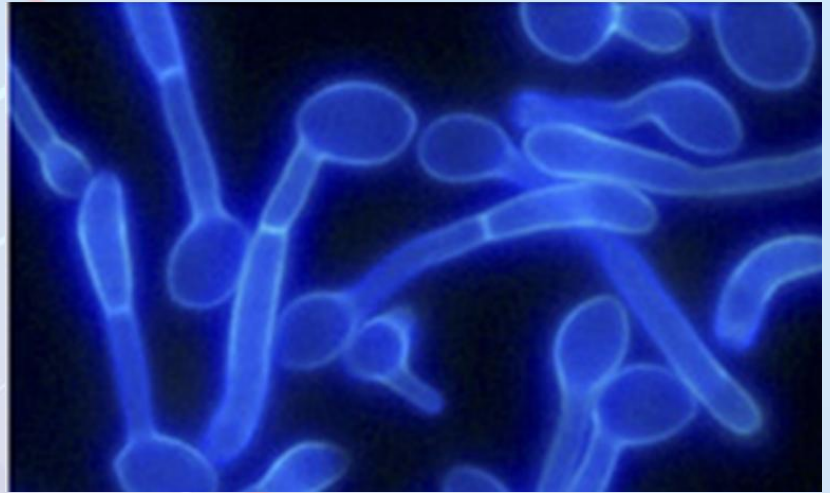
Ce jeu se déroule sur 8 TP et se prolonge en dehors des TP : les institutions simulées communiquent avec les étudiants via leur site web, par mail ou par sms. L'évaluation se fait à toutes les étapes du scénario (qualité du protocole soumis au CPP, qualité de l'article et de la présentation orale). Ce jeu modifie le rôle de l'enseignant en TP. Celui-ci n'est plus la personne qui a la solution et qui va la donner à des étudiants passifs, mais un accompagnant qui se met au service de ces jeunes apprentis chercheurs. Les étudiants sont déstabilisés au début par le côté non directif de la mission et la difficulté à formaliser une question de recherche. Cependant, l'adhésion au jeu se renforce au cours du temps jusqu'à un réel investissement se traduisant par des présentations orales parfois de grande qualité sur le fond et sur la forme. Ce projet pédagogique est également un projet de recherche dans le domaine des EIAH (Environnements Informatiques pour l'Apprentissage Humain) qui a été financé principalement par la région Rhône-Alpes mais aussi par l'UJF. Une version « light » open source sera prochainement mise à disposition de la communauté via l'Université Médicale Virtuelle francophone.

## LES COINS A CHAMPIGNONS

Muriel Cornet, PU-PH, UJF

Une nouvelle thématique sur les thérapeutiques antifongiques se développe dans l'équipe TheREx depuis que M. Cornet a rejoint le laboratoire. Ces recherches utilisent la levure *Candida albicans* (premier pathogène fongique chez l'homme).

- ✓ L'axe principal du programme est la mise en évidence de nouvelles cibles pour les stratégies antifongiques dans les voies de régulation globale (ou voies de signalisation) des champignons. Cette approche permet d'inhiber les réponses mises en jeu pour limiter l'effet des drogues inhibitrices. Cette stratégie vise à réduire les résistances grâce à des combinaisons thérapeutiques synergiques. Ce programme aborde des questions mécanistiques afin de caractériser et d'expliquer l'implication de certaines voies de signalisation dans les résistances : induction/répression de ces voies en présence de l'antifongique, analyses transcriptionnelles, protéomiques et fonctionnelles.



*Candida albicans* : mise en évidence de la paroi par une coloration au Calcofluor White

- ✓ Le deuxième axe concerne l'analyse des interactions inter-règnes et plus particulièrement les relations entre *Pseudomonas aeruginosa* et *Candida albicans*. Ces travaux se font en collaboration avec les membres de l'équipe TheREx travaillant le système de sécrétion de type III de la bactérie (B. Toussaint) et s'inscrivent dans des programmes de recherche translationnelle sur les pneumopathies nosocomiales en réanimation et la mucoviscidose.
- ✓ Le troisième axe développé avec la levure *C. albicans* porte sur une des thématiques principales de TheREx qui est la vectorisation et le transfert intracellulaire de protéines thérapeutiques. Les outils mis au point par l'équipe autour de JL Lenormand sont « testés » et adaptés pour une utilisation dans la levure.

### LES ACTEURS DU PROJET

Muriel Cornet est médecin biologiste, a effectué une thèse de doctorat de l'AgroParisTech-INRA sur la virulence de *C. albicans*. Elle a été directeur de deux Centres Nationaux de Référence, celui de la leptospirose et celui des *Borrelia* à l'Institut Pasteur. Elle a été nommée en mai 2011, date à laquelle elle a rejoint TheREx, sur un poste de PU-PH de Pharmacie, CHU de Grenoble.

David Daydé est Attaché temporaire de Recherche et d'enseignement de l'UFR de Pharmacie dans la discipline Parasitologie-Mycologie.

Cécile Garnaud est interne en Biologie Médicale au CHU et sera doctorante dans l'équipe à partir de novembre 2013.

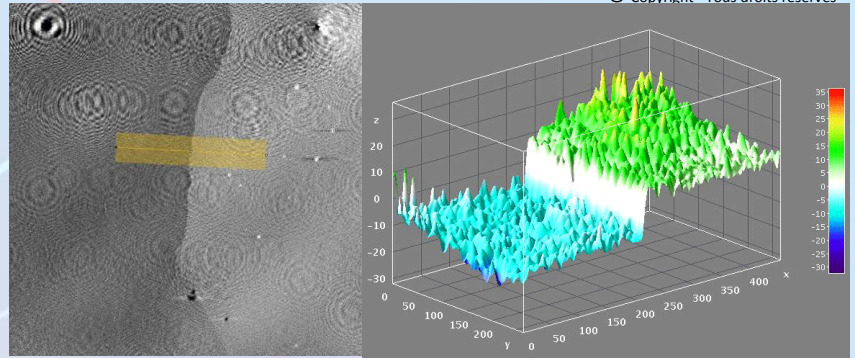
Ioana Adriana Matei est M2R du programme Erasmus Mundus.

# MICROSCOPIE HOLOGRAPHIQUE NUMERIQUE

**Yves Usson**, CR, CNRS

Les moyens de microscopie du Pôle Biologie du laboratoire TIMC-IMAG sont mutualisés au sein du plateau technologique ICTiss (Imagerie Cellulaire et Tissulaire). Il est possible d'y accéder à des équipements standards mais aussi plus rares et innovants : microscopie spectrale, vidéo-microscopie de fluorescence, microscopie à force atomique (AFM), microscopie confocale à balayage laser (CLSM) et enfin microscopie holographique numérique (DHM). ICTiss est une des composantes de la plateforme Imagerie Sciences du Vivant (ISdV : <http://www.imagerie-grenoble.fr>) de l'université Joseph Fourier qui a reçu le label IBISA et à ce titre doit aussi s'ouvrir à une « clientèle extérieure » publique ou privée.

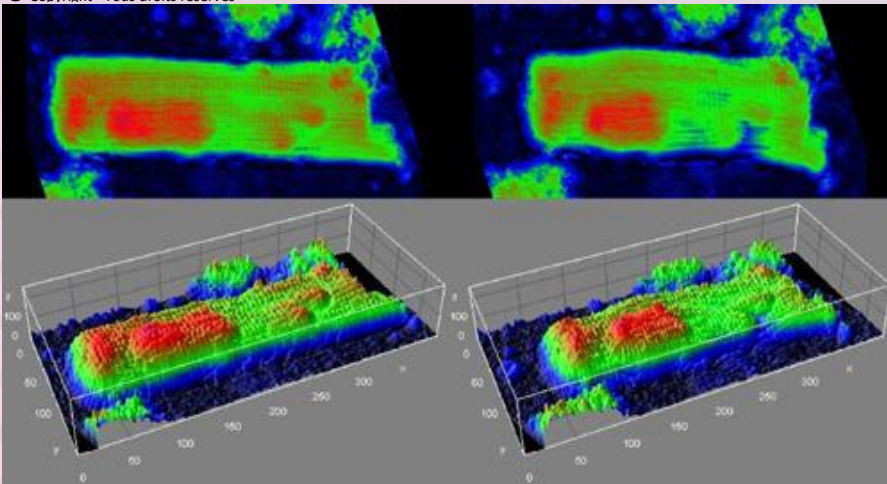
La microscopie holographique numérique (DHM pour Digital Holographic Microscopy) permet d'effectuer des mesures à l'échelle nanométrique sur du matériel vivant. Cette technique d'imagerie repose sur des principes d'interférométrie lumineuse, qui vont aboutir à la formation d'un hologramme. Un hologramme est un enregistrement photographique d'une scène (microscopique en l'occurrence). A la différence d'un enregistrement classique de la lumière qui ne restitue que son intensité, l'hologramme restitue également sa phase, autrement dit le temps de vol des rayons lumineux. L'hologramme va donc être un mélange de l'image « normale » d'intensité et d'une seconde image



**Exemple d'application :** mesure d'une nano-marche (20nm) de multicouche de polyélectrolytes. La sensibilité est meilleure que 2nm.

constituée de franges d'interférences traduisant la phase de la lumière. L'hologramme en tant que tel est difficilement interprétable c'est pourquoi celui-ci doit être traité numériquement pour produire deux images finales interprétables : une image d'intensité et une image de phase, cette dernière étant ensuite convertie en image d'épaisseur optique (produit de l'épaisseur physique par l'indice de réfraction du milieu). Comme la source lumineuse est de 658nm et que l'enregistrement de l'hologramme est de 256 niveaux de gris, la résolution en termes d'épaisseur optique est théoriquement de 1,4nm.

© Copvriahit - Tous droits réservés



**Légende :** Imagerie dynamique de la contraction d'un cardiomyocyte isolé  
 Imagerie de phase quantitative.

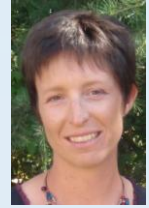
## LES ACTEURS DU PROJET

Yves Usson CR1 CNRS, Docteur en Biologie Cellulaire et Moléculaire, responsable de la plateforme IBISA Imagerie Science du Vivant in-vitro de l'UJF.

Arnold Fertin, IE2 CNRS, Docteur en Sciences de la Vie, Développements logiciels en traitement et analyse d'images pour la microscopie.

## LES NOUVEAUX ENSEIGNANTS-CHERCHEURS

**Estelle Palluel** a suivi une formation STAPS à Grenoble et a étudié durant sa thèse les effets d'une stimulation plantaire sur le maintien de l'équilibre chez la personne âgée. Puis elle a rejoint l'Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne (EPFL) et le Laboratoire de Neurosciences Cognitives (directeur : Olaf Blanke) dans le cadre d'un postdoctorat. Elle a élucidé certains mécanismes neuronaux impliqués dans la représentation corporelle et a démontré l'importance des informations proprioceptives. Elle a obtenu une bourse Marie Curie Intra-European Fellowship pour ses recherches et a pu s'initier et se perfectionner à la technique de l'électroencéphalographie (EEG). Elle a aussi co-obtenu avec Olaf Blanke un financement de la Fondation Internationale pour la Recherche en Paraplégie afin d'étudier les processus cérébraux et comportementaux impliqués dans la perception du corps et de la douleur chez les personnes paraplégiques. Estelle a été nommée Maître de Conférences à l'UJF en septembre 2012. Elle enseigne en biomécanique à l'UFRAPS. Elle a rejoint TIMC dans l'équipe « Santé, Plasticité, Motricité » où elle travaille actuellement sur l'influence des émotions sur la posture et la locomotion de l'enfant et de l'adolescent.



[Estelle Palluel](#), MCF, UJF



[Arnaud Chauvière](#), MCF, UJF

C'est à l'UPMC (Université Pierre et Marie Curie) qu'**Arnaud Chauvière** a suivi une formation en mécanique des milieux continus, formation qu'il a conclue en 2001 par une thèse de nature théorique, sur la modélisation d'écoulements tourbillonnaires, à l'Institut Jean le Rond d'Alembert.

Après deux années d'ATER, Arnaud entreprend une reconversion thématique et s'intéresse alors à la modélisation mathématique des systèmes multicellulaires. Il effectue plusieurs post-docs dans le cadre d'un réseau Européen Marie Curie dédié à la modélisation de la croissance tumorale, au cours desquels il diversifie son éventail d'outils de modélisation avec des approches telles que la théorie cinétique, les automates cellulaires, les systèmes de réaction-diffusion, techniques qu'il utilise pour modéliser la migration cellulaire dans le contexte de la

croissance tumorale et en particulier, des gliomes. Il concrétise ses travaux en éditant un ouvrage sur la mécanique cellulaire avec Claude Verdier et Luigi Preziosi.

Arnaud est ensuite recruté aux Etats-Unis en tant que professeur assistant à l'Université du Texas à Houston, puis à l'Université du Nouveau Mexique à Albuquerque. Il y développe de nouvelles collaborations, aussi bien de natures expérimentales (sur des thématiques telles que le développement des glandes mammaires et la dynamique de moteurs moléculaires) que théoriques (en vue de développer des méthodes de modélisation multi-échelle des systèmes multicellulaires).

Il vient d'être recruté MCF en Mathématique Appliquées à l'UJF et rejoint l'équipe DyCTiM de notre laboratoire. Outre ses travaux en cours, Arnaud s'intéresse particulièrement à la modélisation des interactions cellules/matrice extracellulaire dans le but de comprendre les caractéristiques tissulaires résultant de ces interactions.



### LABORATOIRE TIMC-IMAG

Adresse : Domaine de la Merci, 38706 La Tronche Cedex

Contact : [Celine.Fontant@imag.fr](mailto: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)

**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**

**DyCTiM** (Dynamiques Cellulaire/ Tissulaire et Microscopie fonctionnelle)

**EPSP** (Environnement et Prédiction de la Santé des Populations)

**PRETA** (Physiologie cardio-Respiratoire Expérimentale Théorique et Appliquée)

**TheREx** (Thérapeutique Recombinante Expérimentale)

Directeur du laboratoire  
et de la publication

Philippe Cinquin

Comité de rédaction

Dominique Bicout

Michael Blum

Céline Fontant

Angélique Stephanou

Jocelyne Troccaz

Graphisme

Mélissa Pignard