

EDITO



Philippe Cinquin
Directeur du laboratoire

Ouf ! L'été 2014 a été le point d'orgue d'un effort collectif considérable, entamé depuis plus d'un an à l'occasion de la rédaction de notre projet quinquennal. Cet effort, qui a mobilisé l'ensemble de l'Unité, nous a permis de consolider notre bilan et de nous projeter à l'horizon 2020, en précisant non seulement les défis scientifiques que nous pensons pouvoir relever au service de la médecine « 4P » (prédictive, personnalisée, préemptive et participative), mais aussi la manière dont nous vivons ensemble cette aventure. Nous sommes particulièrement heureux de l'arrivée prévue au 1er janvier 2016 de deux équipes issues du LAPM (Laboratoire Adaptation et Pathogénie des Microorganismes), dont la trajectoire scientifique est à la fois proche et très complémentaire de la nôtre. Ces équipes nous renforceront considérablement sur le terrain de la compréhension et de l'exploitation de la complexité du vivant, l'un des thèmes historiques de l'Unité. Nous sommes également très heureux d'avoir précisé la manière dont nous contribuerons à l'opération phare que représente la naissance de l'Université Grenoble Alpes. L'émergence d'une véritable université interdisciplinaire, ouverte sur l'international, fédérant toutes les compétences et toutes les énergies grenobloises est un atout précieux pour une Unité comme la nôtre, qui ne se conçoit qu'avec une large gamme de partenaires de toutes les disciplines. Nous pensons aussi pouvoir être un atout pour cette université, par notre capacité démontrée à faire advenir des courts-circuits transdisciplinaires d'où naissent non seulement des solutions ... mais aussi de nouveaux problèmes ! Ce numéro de TIMC-eMag illustre cette capacité en mettant en avant des approches originales pour mettre en évidence et traiter efficacement des signaux inhabituels, parfois profondément enfouis dans un savoir-faire médical ou dans des processus biologiques, ou encore situés à la frontière entre écologie et épidémiologie.

SURGETICA'2014

Le Centre de Conférences de Chambéry (Le Manège) sera du 3 au 5 Décembre le lieu de rencontre et de discussion d'équipes françaises cliniques et scientifiques et de partenaires industriels travaillant dans le domaine des Gestes Médico-Chirurgicaux Assistés par Ordinateur. Pour sa 4^{ème} édition, cet événement sera intimement couplé avec les journées du labex en réseau national CAMI animé par le laboratoire. Aux 39 présentations orales et 20 posters acceptés viendront s'ajouter trois exposés invités de personnalités étrangères très actives dans le domaine : deux scientifiques – les Pr. Nassir Navab de l'Université Technologique TUM de Munich et Russell H. Taylor de Johns Hopkins University de Baltimore – et un clinicien – le Pr Alberto Arezzo de l'Université de Turin. Tous trois nous feront partager leur expérience et leur vision du domaine. Par ailleurs, des exposants industriels nous présenteront leurs dernières innovations.

Encore une fois, cette conférence se veut être un lieu unique de rencontre et de dialogue des différents acteurs de ce domaine à la lisière des disciplines scientifiques, technologiques et médicales. Le format en « single track » et les nombreux temps laissés à l'interaction et à la discussion en sont le ferment. Pour plus de précision sur le programme et sur les modalités de participation, se référer au site web <http://surgetica2014.org>

[Jocelyne Troccaz](#), Présidente du Comité d'organisation



INTERFACE MOIGNON-EMBOITURE CHEZ L'AMPUTE

Vincent Nougier, PR, UJF

La prise en charge des patients amputés fémoraux vise à fournir une prothèse confortable permettant de retrouver une autonomie fonctionnelle. L'appareillage vise une répartition homogène des pressions sur le moignon afin d'assurer une interaction patient-prothèse confortable (Sanders et al., 1993 ; Zachariah & Sanders, 2001).

Dans le cadre d'un PHRIP, un examen clinique et des questionnaires ont été réalisés chez 40 patients amputés fémoraux. La posture et la marche ont également été mesurées chez ces patients et chez 40 sujets sains appariés. Les pressions exercées sur le moignon ont été enregistrées avec 14 capteurs piézorésistifs répartis sur l'ensemble du moignon. Les pressions ont été analysées au regard de leur intensité et au moyen de fonctions de corrélation croisée, et les mesures répétées chez 16 patients pour étudier leur reproductibilité.

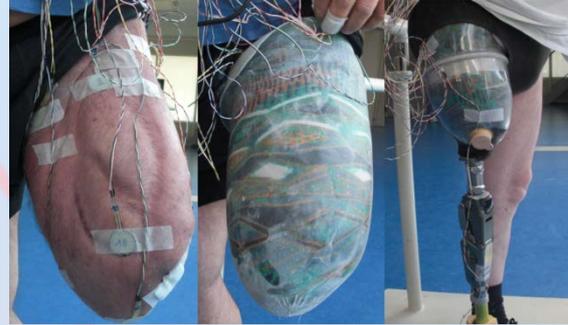


Fig. 1 : Illustration du dispositif d'enregistrement des pressions à l'interface moignon-emboiture.

La marche et la posture sont évidemment dégradées par rapport aux sujets contrôles, et sont influencées négativement par le poids des patients et positivement par leur expertise en marche. Les douleurs et blessures sont plus fréquentes sur les zones osseuses et chez les patients les plus maigres, les zones osseuses étant moins tolérantes aux pressions élevées.

Les bonnes prothèses, induisant une satisfaction élevée, peu de douleurs et pas de plaie, montrent des pressions plus élevées à mi-hauteur et en racine de cuisse qui, lors de la marche, covarient fortement sur l'ensemble du moignon. En revanche, une meilleure emboiture n'apporte pas nécessairement une meilleure efficacité de marche.

Ainsi, un meilleur ajustement des contacts moignon-emboiture ne peut garantir de meilleures capacités de marche, mais favorise le confort du patient et l'absence de douleurs et de plaies lors de l'utilisation de la prothèse.

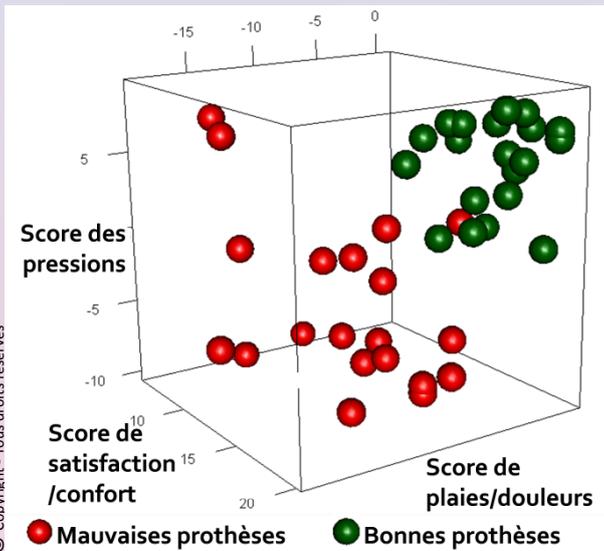


Fig. 2 : La mise en relation des scores de pressions, de satisfaction/confort et de plaies/douleurs, permet de dissocier les bonnes prothèses des mauvaises prothèses.

LES ACTEURS DU PROJET

Equipe Santé Plasticité Motricité (Bastien Moineau, Vincent Nougier), CHU-MPR de l'Hôpital Sud (Dominic Perennou, Bruno Saurel), Entreprise Chabloz-Orthopédie, CIC-IT (Emilie Chipon, Alexandre Moreau-Gaudry).

DISPOSITIF BIOMIMETIQUE EN 3D

Lavinia Liguori, post-doc, UJF

Le cancer de la prostate est un axe de recherche majeur : plus de 8150 articles ont été publiés dans PubMed en 2013 sur ce sujet. Cependant, très peu d'articles sont consacrés à l'identification de nouveaux biomarqueurs et pour chacun d'eux l'approche générale suivie est basée sur des données épidémiologiques et des résultats cliniques, et non sur la biologie de « cause à effet ». Notre laboratoire a une nouvelle approche pour identifier de nouveaux biomarqueurs basée sur la construction d'un dispositif biomimétique in vitro 3D, une « prostate-on-a-chip » afin de déterminer les relations de cause à effet entre ces biomarqueurs pendant les premières étapes de la cancérogenèse. En effet, la prostate est une glande constituée de cellules sécrétrices formant des acini reliés à des tubes collecteurs permettant l'excrétion des substances produites, dont les biomarqueurs qui nous intéressent [1]. Nous avons créé un modèle cellulaire original avec des cellules de prostate non tumorales inducibles dans lequel des suppresseurs de tumeurs connus sont réduits au silence par la surexpression d'un micro-ARN intégré dans le génome des cellules. Ensuite, les cellules sont

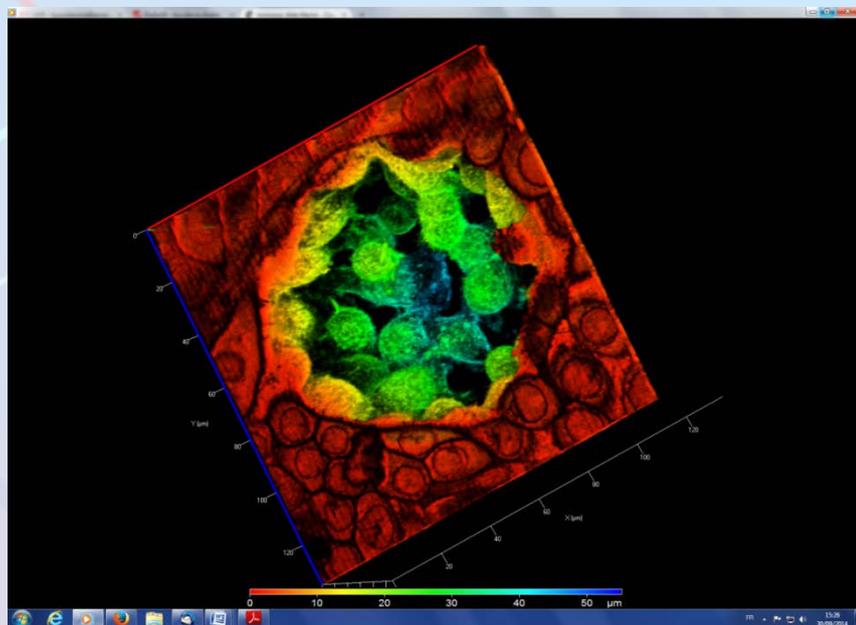


Fig. 1 : Reconstruction confocale 3D d'un moule PDMS recouvert par une membrane PEM et par des cellules en culture.

cultivées dans notre dispositif 3D « prostate-on-a-chip ». Les systèmes de culture 3D classiques existants s'effectuent dans un milieu gélifié où les cellules croissent dans une matrice extracellulaire (Matrigel) dépourvu de canal collecteur. Le paradigme de notre nouveau dispositif est que les cellules, rendues cancéreuses « à la demande », se développeront sur un échafaudage de matrice extracellulaire relié à un canal creusé préformé qui soutiendra la structure normale de la glande prostatique. Ce dispositif offrira un large éventail d'applications, de l'identification de biomarqueurs du cancer à la conception de nouvelles approches thérapeutiques. Ce projet a comme objectif à long terme la conception d'un dispositif microfluidique 3D pour le dépistage des protéines biomarqueurs identifiées grâce à un tissu 3D de prostate [2,3].

LES ACTEURS DU PROJET

Liguori L, Alcaraz JP and Martin DK (SyNaBi, TIMC-IMAG) ; Picollet-D'hahan N, Gerbaud S, Kermarrec F, Gidrol X (CEA) ; Plateforme ICTiss (Imagerie Cellulaire et Tissulaire) DyCTiM, TIMC-IMAG.

HETEROGENEITE ECO-EPIDEMIOLOGIQUE

Dominique Bicout, IR, VetAgro Sup Lyon, Alina Macacu, doctorante, UGA

En 2006, la zone des étangs de la Dombes a été la scène d'une épizootie mineure d'influenza aviaire (IA) hautement pathogène H5N1, affectant principalement les oiseaux d'eau sauvages, notamment les Anatidés, retrouvés morts sur une vingtaine d'étangs seulement sur près des 1200 qui parsèment la zone [1]. La question qui s'était posée et se pose encore de pourquoi cette épizootie a-t-elle été de faible ampleur alors que les conditions d'une flambée épizootique étaient réunies : introduction d'agents pathogènes dans une population naïve, établissement de contacts entre individus de la population et durée d'infection des individus suffisante pour assurer la chaîne de transmission des pathogènes pendant les contacts.

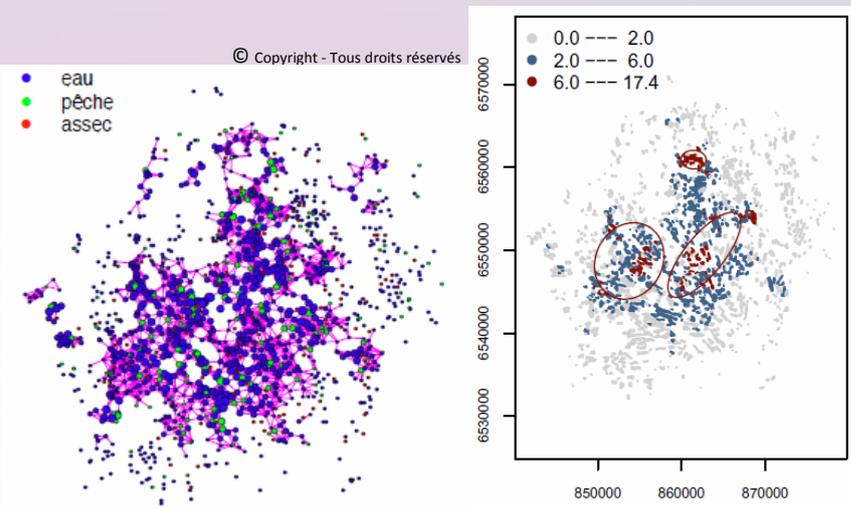
Faisant suite aux analyses de 2006 [1], les travaux réalisés [2] avaient pour objectif de développer une analyse de risque pour mieux comprendre l'éco-épidémiologie d'IA et préparer la prévention. Les éléments et échelles clés du problème IA dans l'écosystème de la Dombes sont :

- Les étangs : éléments structurants de la zone, ce sont à la fois des points focaux d'accueil et concentration des oiseaux et des lieux de persistance des

virus IA. La dynamique des états d'exploitation (eau, pêche, assec) de ces étangs est entièrement anthropique.

- Les oiseaux : principaux hôtes des virus IA, ils sont de diverses espèces et la dynamique des populations en Dombes ainsi que leur distribution sur les étangs dépendent à la fois des migrations, climat et dynamique des étangs.
- Les virus IA : virus climato-sensibles, ils présentent une variabilité inter-espèces à la fois dans la susceptibilité à s'infecter et la capacité à infecter chez les trois espèces d'intérêt : les cygnes tuberculés, les fuligules milouins et les canards colverts.

Le concept intégrateur de ces trois éléments qui permet de comprendre et décrire la circulation des virus IA dans un tel écosystème est l'hétérogénéité éco-épidémiologique [2,3]: l'hétérogénéité des états des étangs profilent l'hétérogénéité de la diversité et population d'oiseaux sur chaque étang au sein duquel la dynamique d'infection entre oiseaux est hétérogène.

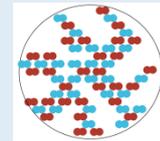


Légende : Résultat des simulations combinant à la fois les cygnes tuberculés, fuligules milouins et canards colverts pour le mois de février [2]. **Gauche :** dynamique des étangs (eau, pêche, assec) et réseaux (moyen) de contact-transmission (liens entre les cercles). **Droite :** clusters d'étangs à risque élevé d'infection (cercle rouge autour d'étangs rouges).

LES ACTEURS DU PROJET

Membres de l'équipe EPSP : Dominique J. Bicout (porteur du projet), Alina Macacu (ancienne thésarde de l'EDISCE), Marc Artois (ancien EPSP, VetAgro Sup – Lyon). Partenaires : Sophie Lubac (Institut Technique de l'Aviculture, ITAVI), Carol Fouque (Office Nationale de la Chasse et de la Faune Sauvage, ONCFS)

QUOI DE NEUF EN VALO ?



Nanostructure d'un caillot de fibrine à 1 g/l de fibrinogène

Les pathologies secondaires à des thromboses veineuses ou artérielles sont un problème de santé majeur, de par leur énorme coût humain et économique. Les patients sont actuellement soignés par anticoagulants, traitement qui cherche un équilibre entre re-thrombose et hémorragie, cette dernière étant la première cause d'hospitalisation et de décès liés aux médicaments. Une collaboration entre TheREx, le Laboratoire Rhéologie et Procédés (François Caton) et Diagnostica Stago, leader mondial du diagnostic en coagulation, a permis de breveter une méthode innovante de caractérisation des caillots plasmatiques basée sur l'analyse de la diffusion de la lumière entre 500 et 800 nm (Brevet FR1457219). Les résultats de recherche exploratoire et industrielle montrent que cette méthode est industrialisable et mesure quantitativement l'évolution de la nanostructure du caillot de fibrine pendant sa formation et sa lyse. Sur des plasmas modèles, la méthode s'est avérée la seule capable de mettre en évidence des plasmas « hyper-coagulables ». Une gamme dédiée de réactifs et d'instrument est en cours de finalisation. La première étude clinique pour déterminer les valeurs normales de ce test débutera l'année prochaine.

Contact : [Benoît Polack](#)

ZOOM SUR UN ITA



[Marie-Paule Montmasson](#), IE CNRS

Chimiste de formation, Marie-Paule Montmasson a intégré le laboratoire TIMC à sa création au début des années 80, en tant que technicienne biologiste. Alors rattachée à l'équipe RFMQ (Reconnaissance des Formes et Microscopie Quantitative) dirigée par Gérard Brugal, elle a contribué au développement d'approches originales pour l'exploration des tissus biologiques.

Aujourd'hui ingénieure d'étude rattachée à l'équipe DyCTiM, Marie-Paule est devenue un maillon phare du « Pôle Biologie » où elle intervient tant au niveau de la gestion de l'infrastructure des installations que de la formation des personnels techniques et étudiants de l'ensemble des équipes. Reconnue dans la communauté locale « Pôle Santé » de l'Université Joseph Fourier, elle est souvent consultée pour son expertise. Ses compétences intègrent une maîtrise de l'ensemble des

concepts et techniques de l'imagerie confocale multi-fluorescence, « time-lapse », et holographique numérique (DHM), à la pointe des développements en Imagerie Fonctionnelle du Vivant. Sa maîtrise conjointe des outils de biologie moléculaire et cellulaire permet de proposer des protocoles expérimentaux pour l'imagerie du vivant et le suivi de la dynamique de formation de complexes moléculaires, qui font de Marie-Paule un élément clé dans l'élaboration de très nombreux projets du laboratoire mais aussi dans leur réussite, grâce la démarche contrôle qualité qu'elle a mise au point et qu'elle assure de façon systématique.

Les expérimentations biologiques dont elle assure la gestion et l'organisation concernent en particulier : la modélisation de la dynamique de prolifération cellulaire au cours de la transformation et de la progression tumorale (équipe DyCTiM) ; l'étude de la rigidité de l'environnement extracellulaire en tant qu'interrupteur phénotypique privilégié pour l'ingénierie tissulaire (équipes DyCTiM et SyNaBi) ; ou encore la mise en évidence des tissus prostatiques en per opératoire (équipes DyCTiM, GMCAO et CIC-IT).



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

[DyCTiM](#) (Dynamiques Cellulaire/ Tissulaire et Microscopie fonctionnelle)

[EPSP](#) (Environnement et Prédiction de la Santé des Populations)

[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

Michael Blum

Céline Fontant

Angélique Stephanou

Jocelyne Troccaz

Graphisme

Mélissa Pignard