

# TIMC e-MAG

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

LETTRE N° 1  
Octobre 2012

SCIENCES DU VIVANT  
NUMÉRIQUE



VetAgro Sup  
Campus Vétérinaire de Lyon



Laboratoire Techniques de l'Ingénierie Médicale et de la Complexité  
- Informatique, Mathématiques et Applications de Grenoble



## SOMMAIRE

- L'ACTUALITE DE TIMC-IMAG P1
- LE COIN DE LA RECHERCHE P2
  - Plateau technique du PRETA : enregistrements sur volontaires sains P2
  - Exposome des maladies professionnelles P3
  - Computer Assisted Medical Intervention Tool Kit P4
- FOCUS SUR TIMC-IMAG P5
  - Quoi de neuf en valo ? P5
  - Zoom sur un chercheur P5
- ESPACE CONTACT P5



**Philippe Cinquin**  
Directeur du laboratoire

## EDITO

*Sciences du Numérique et Sciences du Vivant, ces deux brins de notre ADN dont est né TIMC-IMAG, sont à l'honneur de la première page de notre TIMC e-MAG, pour y symboliser la spécificité de notre approche scientifique d'une médecine intégrative et personnalisée. Notre objectif premier, le patient, figure bien sûr en bonne place, mais vous y trouverez aussi quelques uns de nos modèles et outils. Par son style, son contenu et son ouverture à nos partenaires scientifiques, cliniques et industriels, TIMC e-MAG reflètera notre approche de l'innovation diagnostique et thérapeutique, de la découverte des déterminants de la santé individuelle et publique, de la prévention de l'émergence de risques sanitaires, et de la démonstration du service médical rendu par nos outils.*

*Depuis le début du contrat quinquennal actuel, la pertinence de notre stratégie a été bien reconnue : deux Labex, un Equipex, un Nanobiotechnologie, nombreux projets ANR classiques, très jolies publications, nouvelles perspectives cliniques, nouvelles aventures industrielles, ... Il nous manquait un outil pour symboliser ce dynamisme, renforcer notre cohésion interne, et permettre à nos partenaires de mieux nous connaître. Nous partagerons ici nos passions, nos résultats, nos défis, les richesses et les spécificités de chacun d'entre nous, l'originalité des pistes où nous nous engageons... mais aussi nos difficultés, nos limites, nos différences d'appréciation sur les risques et les enjeux. Bref, TIMC e-MAG matérialisera une partie de l'intelligence collective qui fait que ce laboratoire est bien plus que la somme de chacun d'entre nous, enrichira le débat scientifique, et contribuera à l'émergence et à la visibilité de l'ingénierie de la santé au niveau grenoblois comme au niveau international.*

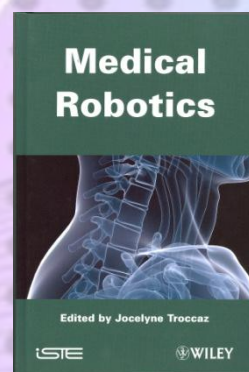
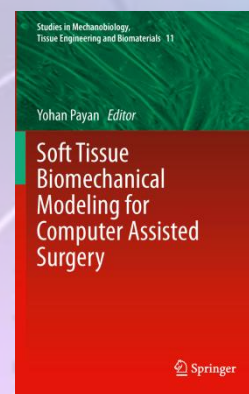
## LES ACTUALITES DE TIMC-IMAG

**Publication d'un livre par Springer intitulé "Soft Tissue Biomechanical Modeling for Computer Assisted Surgery", édité par Yohan Payan, lauréat 2012 du Prix du chercheur Confirmé de la Société de Biomécanique.**

Suite à un précédent ouvrage (Payan Y. (2005). /Biomechanics Applied to Computer Assisted Surgery/) qui regroupait des travaux de modélisation biomécanique des tissus pour une assistance pré-opératoire au geste chirurgical, ce livre aborde les verrous scientifiques à une utilisation des modèles biomécaniques des tissus mous /en cours de chirurgie/. Il rassemble ainsi dans une première partie les quelques travaux d'équipes de recherche qui ont proposé des dispositifs d'assistance per-opératoire au geste chirurgical utilisant des modèles biomécaniques d'organes. Dans une seconde partie, sont décrites les rares méthodes qui permettent d'estimer in vivo (i.e. en cours de chirurgie) les lois de comportements des tissus mous humains. Enfin, la troisième partie du livre présente les principales plateformes open-source de modélisation biomécanique s'intégrant dans un contexte de simulation médico-chirurgicale.

**Parution d'un ouvrage de synthèse en robotique médicale édité par Jocelyne Troccaz.**

Parce que ce domaine a atteint un certain degré de maturité, il semblait important d'en faire un état des lieux scientifique, technologique et clinique. C'est la raison d'être de cet ouvrage. Il fait à la fois une description de l'historique de la robotique médicale, de ses spécificités et des applications cliniques arrivées à maturité. Il présente également les principales approches en matière de conception des robots médicaux et de leurs modes de commande. Enfin il ouvre vers des perspectives en matière de robotique intracorporelle et aborde également le thème de l'évaluation clinique de ces nouveaux dispositifs. Versions anglaise ("Medical robotics") publiée par Wiley/ISTE et française ("Robotique médicale") publiée par Hermès/Lavoisier début 2012.





L'équipe PRETA dispose d'une autorisation de lieu et d'un protocole intitulé « Validation d'outils d'étude de la respiration et de ses interactions avec la circulation et la déglutition » ou ValApPhI (Validation d'une application de la physiologie des interactions), lui permettant, au sein du pavillon Taillefer (Salle B116 - 1<sup>er</sup> étage), l'enregistrement de signaux physiologiques sur volontaires sains à partir de capteurs non invasifs.

Les recherches menées dans ce contexte portent sur la validation des outils de traitement et d'interprétation de signaux physiologiques développés et mis au point par l'équipe, afin d'améliorer la compréhension des interactions physiologiques entre la respiration, d'une part, et la fonction cardio-circulatoire, l'appareil neuromusculaire thoraco-abdominal et la déglutition, d'autre part. Les situations enregistrées sont celles de la vie courante, comme respirer, déglutir (boire ou manger), tousser, etc, dans différentes positions (assis, debout ou allongé).



Selon les études, les sujets sont amenés à porter :

- un gilet enfilé par-dessus les vêtements,
- et/ou des électrodes de surface pour la mesure de l'activité cardiaque (ECG ou impédancemétrie thoracique) ou de certains muscles (EMG) au niveau du torse ou du cou,
- et/ou un masque facial connecté à un appareil de mesure du débit ventilatoire et à un appareil de mesure de la proportion de gaz carbonique dans l'air expiré,
- ou une ceinture thoracique pour des mesures multi-variables (fréquences respiratoire et cardiaque, température cutanée, saturation en oxygène, mouvement, position).

Une retombée pratique de ces études est, à terme, la mise à disposition des outils développés dans le cadre de recherches cliniques sur les pathologies associées à des anomalies de ces interactions physiologiques.

Avant ce passage aux applications cliniques, nous avons besoin de vous. Si vous êtes intéressé(e)s, n'hésitez pas à nous contacter. Après une visite médicale d'inclusion, vous pourrez participer et contribuer à nos recherches. Merci d'avance !



[Julie Fontecave-Jallon](#)

MCF, UJF





La surveillance des expositions et maladies associées est un problème majeur de santé publique, en particulier pour l'identification et la prévention de nouvelles menaces pour la santé. Le concept d'exposome est né de la disparité des rôles entre les facteurs de risque génétiques et environnementaux dans la santé humaine. En complément aux approches classiques, l'exposome est défini comme une collecte de la succession des expositions individuelles et environnementales – d'origines endogènes et exogènes – rencontrées par un individu au cours de sa vie entière [1].

Dans le contexte de la santé au travail, nous avons développé le concept d'exposome professionnel (EP) basé sur une exploitation optimale de la base de données RNV3P des Problèmes de Santé au Travail (PST) [2], synthèse d'une association pathologie – exposition professionnelle dont celle-ci comprend des nuisances et activité (métier et secteur d'activité) professionnelles associées du patient. Les objectifs du RNV3P s'articulent autour de deux axes principaux : l'identification des situations professionnelles à risque et l'étiologie des événements émergents associés aux PSTs.

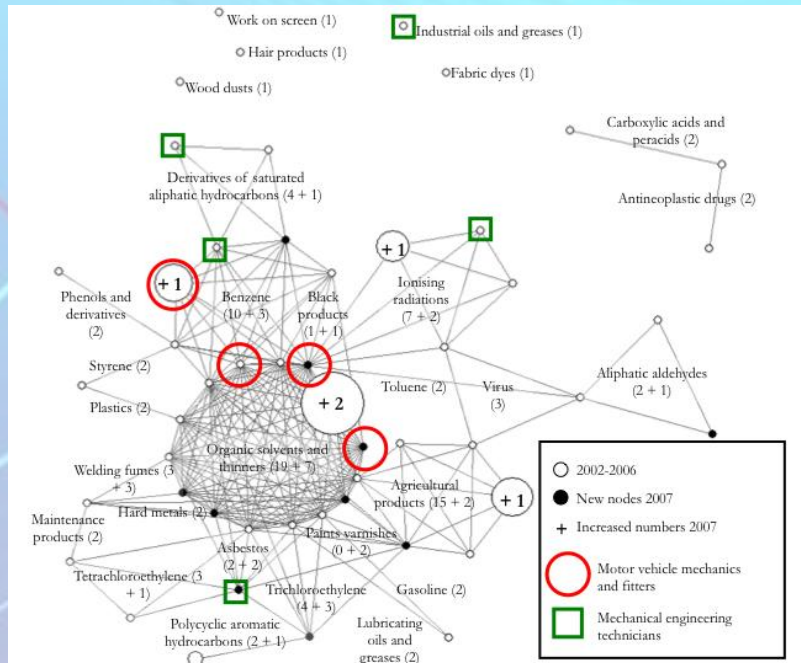


Figure 1 : Le 1<sub>1</sub> – Exposome des lymphomes non-hodgkiniens (LNH). Base de données RNV3P pour la période 2002-2007, où  $G_{LNH} = \{W=77, V=51, L=210, D=1, \eta=1\}$  avec  $W$  le nombre total de problèmes de santé au travail PSTs,  $V$  le nombre total de nœuds,  $L$  le nombre de lien du réseau. Un nœud représente un LNH associé à un cortège de 1 à 5 nuisances et contient au moins  $\eta=1$  PST (association pathologie-nuisances). Les nœuds sont connectés s'ils partagent au moins  $D = 1$  nuisance. La taille des nœuds est proportionnelle au nombre de PST, et sont notés entre parenthèses les effectifs des PST par groupe d'exposition (sur toute la période de 2002-2006 avec augmentation des effectifs en 2007). Les co-nuisances non partagées ne figurent pas sur le graphique. Les 5 nœuds non-connectés en haut de la figure correspondent aux  $O_1$  – groupes d'expositions professionnelles. Extrait de Faisandier L et al. [4].

L'EP est un réseau relationnel de PSTs ayant en commun au moins un élément de l'exposition professionnelle [3,4]. L'approche par EP permet l'analyse et l'étude des associations expositions professionnelles – pathologie de manière globale.

Considérant la complexité des facteurs individuels et des situations professionnelles où des expositions d'origines diverses et variables, tant en intensité que dans le temps, se combinent dans les effets sur la santé, l'EP permet de structurer ces informations complexes et d'étudier les caractéristiques ou traits des PSTs. La signature spectrale d'un EP peut se lire en groupes d'exposition professionnelle qui sont des sous-ensembles informatifs des expositions professionnelles potentiellement causatives de la maladie considérée. À titre d'illustration, la Fig. 1 présente l'EP des lymphomes Non-Hodgkinien, un cancer dont l'incidence est en augmentation et dont les facteurs de risque ne sont peu connus.

**Dominique J. Bicout**  
Chercheur, VetAgro Sup

## LES ACTEURS DU PROJET

Membre du projet Exposome :

D. J. Bicout (porteur du projet),  
V. Bonneterre, L. Faisandier (ancienne Thésarde de l'EDISCE),  
R. de Gaudemaris (responsable du RNV3P) et D. Rieutort (master MRESTE de l'EDISCE).

D. Rieutort termine un travail de master remarquable sur la « Surveillance Observationnelle des PSTs » dans lequel l'approche par Exposome est utilisée pour développer une surveillance des PSTs basée sur des données observationnelles. Actuellement en recherche de financement, on souhaiterait la voir poursuivre en thèse sur ces problématiques.



## REFERENCES

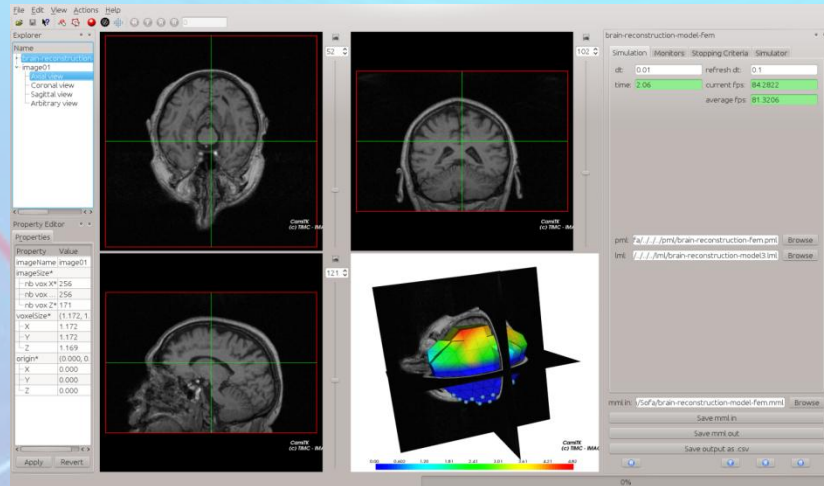
[1] Wild CP. Complementing the genome with an "exposome": the outstanding challenge of environmental exposure measurement in molecular epidemiology. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005, 14: 1847-1850. / [2] RNV3P : Réseau National de Vigilance et Prévention des Pathologies Professionnelles. Constitué d'experts et praticiens hospitalo-universitaires, le réseau RNV3P enregistre chaque année depuis 2001 de façon systématique et standardisée, l'ensemble des Problèmes de Santé au Travail (PST) issus des consultations de pathologies professionnelles des CHU de France métropolitaine. / [3] Faisandier L, De Gaudemaris R, Bicout DJ. Occupational Health Problem Network : The Exposome.2008 (<http://arxiv.org/abs/0907.3410>) / [4] L. Faisandier, V. Bonneterre, R. de Gaudemaris, and D. J. Bicout. 2011. Occupational exposome: A network-based approach for characterizing Occupational Health Problems. *Journal of Biomedical Informatics* 44(4) : 545 – 552. (<http://dx.doi.org/10.1016/j.jbi.2011.02.010>)



**CamiTK** (Computer Assisted Intervention Tool Kit) est un environnement de programmation C++ gratuit et open-source pour le développement de logiciels de traitement d'images médicales et de modélisation. Sa force réside dans le prototypage rapide d'applications **GMCAO** s'appuyant sur le traitement et l'analyse d'image, la navigation chirurgicale et/ou la simulation biomécanique. Il donne ainsi aux chercheurs et aux cliniciens les moyens de collaborer efficacement.

**CamiTK** vous évite de « réinventer la roue » grâce à la thésaurisation des compétences et des savoir-faire de plusieurs domaines de recherche : la perception (visualisation, interaction, traitement et analyse), le raisonnement (géométrie 3D, recalage, biomécanique) et l'action (capteurs, navigation, contrôle de robot).

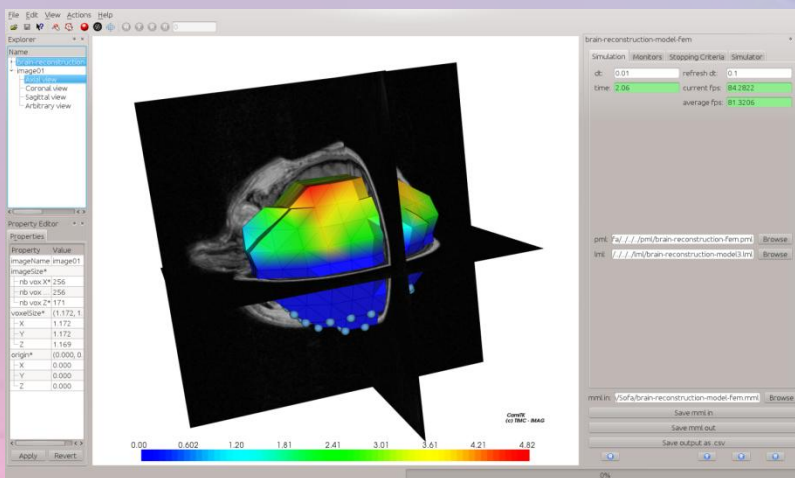
L'architecture modulaire de **CamiTK** stimule le partage rapide des technologies et des idées entre les étudiants, les thésards, les chercheurs, les cliniciens et les partenaires industriels.



En effet, basé sur des bibliothèques open-source et multi-plateformes (Windows et Linux, 32bits et 64 bits), **CamiTK** facilite l'intégration de nouvelles données et la validation de nouveaux algorithmes grâce à une conception orientée composants, où les données, les algorithmes, les périphériques, la visualisation et l'interaction sont disponibles sous forme d'extensions (plugins).

Un ensemble d'extensions est déjà disponible pour manipuler des images médicales (raw, dicom, mha, hdr,...), des images bitmap (jpg, tiff, bmp,...), des maillages (vtk, vrml, obj, msh), et des modèles biomécaniques (pml et mml permettent l'accès à **SOFA**, **Ansys** et **ArtiSynth**). L'application phare **imp**, également fournie, est générique et offre un accès facile et intuitif à toutes les extensions de **CamiTK** tout en permettant de contrôler finement les données et paramètres des algorithmes.

Nous sommes persuadés que **CamiTK** peut être bénéfiques à d'autres projets du laboratoire, alors n'hésitez pas à visiter notre site web et à en discuter avec nous.



**Céline Fouard**, MCU, UJF  
**Emmanuel Promayon**, MCU, UJF

## LES ACTEURS DU PROJET

Les principaux contributeurs au développement de CamiTk sont Aurélien Deram, Nicolas Saubat, Mathieu Baillet, Johan Sarrazin, Christophe Boschet, Yannick Kéralval, etc...



## QUOI DE NEUF EN VALO ?

**Lancement de la jeune pousse APCure !** ApCure (Antigen Presenting Cell Curation) est une jeune société basée sur la technologie innovante et brevetée par l'équipe TheREx : BacVac. L'objet social est la recherche et le développement de traitements curatifs issus de cette technologie. Celle-ci permet une « rééducation » du système immunitaire en programmant les APC (Antigen Presenting Cells) pour induire une réaction immune curative.

De nombreuses pathologies actuelles sont liées à une mauvaise, voire une absence de réponse immunitaire et bénéficieront de cette technologie. C'est en particulier le cas de tous les cancers viro-induits, soit 35% des cancers. Nos premières applications se focalisent sur le développement de vaccins thérapeutiques en oncologie. Le principe de ces vaccins thérapeutiques est basé sur l'activation, grâce à la technologie BacVac, des cellules dendritiques de la peau. Ces cellules dendritiques sont des « Antigen Presenting Cells (APC) » permettant d'induire une réaction cytotoxique détruisant les cellules cancéreuses.

Contacts : [Benoît POLACK](#) - [Bertrand TOUSSAINT](#)

## ZOOM SUR UN CHERCHEUR

### Nicolas Thierry-Mieg, Chargé de recherche

Après une formation d'ingénieur informaticien à l'ENSIMAG, Nicolas Thierry-Mieg choisit de s'orienter en 1997 vers la biologie, qui entrait dans l'ère génomique. Il fait une thèse co-dirigée par Laurent Trilling, professeur d'informatique à Grenoble, et par Marc Vidal, biologiste à Boston. Celui-ci démarrait un programme de recherches consistant à identifier et analyser les interactions protéine-protéine à grande échelle.

Nicolas effectue plusieurs séjours à Boston, où il se forme en biologie tout en contribuant à plusieurs publications importantes en participant à la production et à l'analyse des résultats expérimentaux. Il est ensuite recruté CR2 au CNRS en 2001, par une section de biologie mais affecté dans un laboratoire d'informatique. Il rejoindra le laboratoire TIMC-IMAG en 2007, se rapprochant ainsi de collègues intéressés également par les problématiques biologie-santé. Après son recrutement, il développe l'approche "smart-pooling": une méthodologie susceptible d'améliorer l'efficacité, la sensibilité et la spécificité en biologie à grande échelle.

[Nicolas Thierry-Mieg](#)  
CR, CNRS



Son travail sur ce thème a comporté des volets mathématiques, informatiques et expérimentaux, en collaboration avec deux laboratoires à Toronto et Boston. En parallèle, Nicolas établit une solide collaboration avec Sylvie Ricard-Blum à Lyon sur les interactions biomoléculaires dans la matrice extra-cellulaire. Il développe également des collaborations plus ponctuelles, dont une concrétisée par le co-cadrement de la thèse d'Anne-Ruxandra Carvunis avec Marc Vidal à Boston. L'un des volets de cette thèse a consisté à formaliser et valider un modèle de naissance *de novo* des gènes. Ce travail, qui a reposé sur la manipulation et l'analyse bioinformatique de données massives, hétérogènes et bruitées, a fait l'objet d'une publication qui vient d'être acceptée dans la revue *Nature*. Actuellement, Nicolas s'intéresse au séquençage seconde génération (NGS), et développe des collaborations pour analyser ce type de données sur les thèmes du cancer (exome sequencing, University of Toronto et NCBI Washington), des interactions ADN-protéine (ChIP-seq, François Parcy, iRTSV Grenoble), et de l'infertilité (exome sequencing, Pierre Ray, AGIM Grenoble).



### 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