

EDITO



Benoît Polack
Directeur-Adjoint
du laboratoire

Pour ce neuvième numéro de TIMC e-Mag, nous avons souhaité rendre un hommage appuyé à Jocelyne Troccaz, Médaille d'Argent du CNRS 2015, dont les travaux de recherche ont contribué à sortir la robotique des laboratoires pour l'installer dans les blocs opératoires au bénéfice des patients et des chirurgiens. Les gestes médicaux et chirurgicaux assistés par ordinateur, pour lesquels elle a beaucoup œuvré, sont maintenant entrés dans la pratique médicale et chirurgicale courante et ce succès est aussi celui de notre laboratoire. L'implication de TIMC-IMAG dans le service médical rendu est également le filigrane de l'ensemble de ce numéro. L'extraction de l'ECG fœtal par une méthode non invasive à l'aide de capteurs posés sur l'abdomen de la mère complètera de façon idéale les données de suivi des grossesses et des accouchements. L'étude du métabolisme des cellules leucémiques, permettant de comprendre et modéliser les dérégulations impliquées dans la leucémogénèse permettra d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques.

Le deuxième point qu'il me paraît important de souligner, et qui est également un fil rouge de ce numéro, est l'importance de la modélisation à TIMC-IMAG, qu'elle s'applique à des données ou des signaux biologiques ou physiques. Cette fertilisation croisée entre le signal, de quelque nature qu'il soit, et son traitement, dans le but d'améliorer le service médical rendu, me semble être « l'ADN » de notre laboratoire. C'est donc bien toujours sur la « ligne de crête » entre recherche fondamentale et appliquée, entre sciences de l'information et de l'ingénierie et sciences biologique et médicale, et entre recherche et valorisation, que TIMC-IMAG se situe et continue sa trace.

SMBEBA 2015

La conférence SMBEBA 2015 s'est déroulée fin mai au Hameau de l'Etoile, au nord de Montpellier. Elle a été organisée par Michaël Blum, chercheur CNRS de l'équipe BCM du laboratoire TIMC-IMAG, sur le thème "Investigating biological adaptation with Next Generation Sequencing (NGS): data and models". Cet événement a été financé en partie par la Société savante de Biologie Moléculaire et d'Evolution, SMBE. L'objectif était de réunir des chercheurs intéressés par l'apport des technologies de séquençage de nouvelle génération pour étudier l'adaptation Darwinienne. La conférence visait à faire interagir des théoriciens et statisticiens de la biologie de l'évolution avec des biologistes et des généticiens producteurs de données. Elle a réuni une centaine de participants composée d'une petite moitié de français et de chercheurs venant du monde entier, principalement des Etats-Unis, du Royaume-Uni et d'Allemagne. Pour faciliter le déplacement des chercheurs dont certains sont venus en famille, les organisateurs avaient fait appel au service d'une assistante maternelle. L'atmosphère très détendue du Hameau de l'Etoile a permis aux participants d'échanger au sujet des avancées récentes d'un domaine de recherche en pleine expansion.

<http://smbeba2015.imag.fr/index.html>



LA ROBOTIQUE REELLEMENT AU SERVICE DU PATIENT

Hommage à [Jocelyne Troccaz](#), DR CNRS, Médaille d'Argent du CNRS 2015

La robotique peut-elle aider un chirurgien à mieux soigner un patient ? Si cette question est de nos jours très à la mode, c'est parce que des chercheurs comme Jocelyne Troccaz ont su se la poser quasiment au début de leur carrière.

Immergée dans l'obsession des chirurgiens d'améliorer leur art, elle a très vite l'intuition d'innovations majeures, largement citées et reprises : *fusion des référentiels du robot et des référentiels anatomiques du patient*, *conception d'architectures de robots dédiés*, « *robotique synergistique* » (pour faire coopérer l'homme et le robot, dont les qualités respectives se complètent), *modélisation de l'interaction chirurgien-machine-patient* (en particulier pour concevoir des simulateurs), enfin *démonstration rigoureuse de la plus-value clinique* de ses innovations. Plusieurs centaines de milliers de patients ont déjà bénéficié de ses inventions. Par exemple, *Koelis*, prix Oséo-Anvar en 2006, créée avec son aide par le doctorant qu'elle avait recruté sur ce sujet, industrialise plusieurs brevets et 10 ans de recherches qu'elle a initiées en urologie.



© Copyright - Tous droits réservés

Ses travaux lui ont valu plusieurs distinctions prestigieuses, dont l'élection comme « MICCAI fellow » en 2010, ou en 2014 le Prix de l'Académie Nationale de Chirurgie, qui l'a aussi admise comme « membre libre ».

Tout en restant une chercheuse très imaginative et productive (plusieurs de ses projets actuels sont très proches de la mise en œuvre clinique), Jocelyne sait toujours être très disponible pour la collectivité (plus de 15 ans comme directrice de son équipe GMCAO, pour ne citer que cet exemple !), et en particulier pour les plus de 30 doctorants qu'elle a formés.

Prise de risque scientifique, ouverture d'esprit, interdisciplinarité vécue très profondément, créativité, succès cliniques et industriels reconnus au niveau international, capacité à diffuser ses connaissances, générosité au niveau de la prise de responsabilités collectives : ce sont de bien belles qualités que le CNRS a reconnues par sa médaille d'Argent !



© Copyright - Tous droits réservés

Légende : Préparation d'une démonstration pour Decworld en 1992: les premiers pas de Jocelyne Troccaz dans le domaine de la robotique médicale en compagnie de Stéphane Lavallée alors chercheur à TIMC

EXTRACTION DE L'ECG FŒTAL

Pierre-Yves Gumery, PU UJF, Saman Noorzadeh, Doctorante UGA

Avoir accès à l'électrocardiogramme (ECG) du fœtus est une problématique clinique à 2 niveaux.

- (1) Lors de l'accouchement, l'état de santé du fœtus et de la mère sont surveillés grâce au suivi de leurs rythmes cardiaques. Mais quelle que soit la méthode de mesure du rythme cardiaque du fœtus, il est souvent impossible de le relever précisément à cause de confusion entre les rythmes de la mère et du fœtus.
- (2) De manière plus précoce, des troubles du rythme cardiaque chez le fœtus peuvent être détectés, généralement lors des échographies obstétricales de routine. Il est actuellement difficile d'obtenir un enregistrement ECG de qualité chez le fœtus, qui permettrait le diagnostic.

Dans les deux cas, l'enjeu est de pouvoir extraire de manière fiable, à partir de capteurs externes et non invasifs positionnés sur l'abdomen de la mère, un signal ECG du fœtus, la difficulté étant que le signal ECG abdominal est un mélange de signaux.



Fig. 1 : Acquisition multimodale ECG et PCG sur femme enceinte (37 SA)

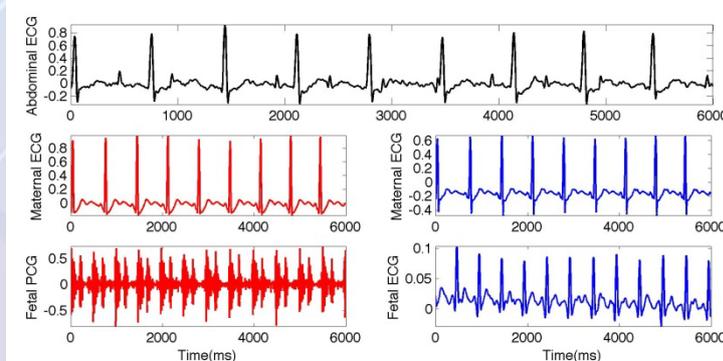


Fig. 2 : Signaux ECG maternel et fœtal (en bleu) estimés à partir du signal ECG abdominal (en noir) en se basant sur 2 signaux de référence (en rouge), ECG thoracique maternel et PCG abdominal fœtal

LES ACTEURS DU PROJET

Saman Noorzadeh (doctorante, équipe PRETA/TIMC-IMAG et équipe VIBS/GIPSA-lab, bourse de thèse du Labex grenoblois Persyval)

Pierre-Yves Gumery et Julie Fontecave-Jallon (PRETA, TIMC-IMAG)

Bertrand Rivet (VIBS, GIPSA-lab)

Dr. Véronique Equy (chef du service de gynécologie obstétrique et médecine de la reproduction, CHU de Grenoble)

Dr. Gérard Blaysat et Dr. Stéphanie Douchin (Cardiologie Fœtale et Pédiatrique, CHU Grenoble)

L'équipe PRETA, avec l'équipe VIBS du GIPSA-Lab, dans le cadre de l'action « Advanced Data Mining » du Labex Persyval, propose une approche originale pour appréhender ce problème.

Elle consiste à associer deux modalités complémentaires, en couplant l'usage de capteurs électrophysiologiques avec des capteurs sonores (microphones) donnant accès à des signaux phonocardiographiques (PCG), pour augmenter la fiabilité de l'extraction de l'ECG fœtal.

Des acquisitions de signaux sur femmes enceintes ont été réalisées sur le plateau expérimental du PRETA, qui dispose d'une autorisation de lieu de recherches biomédicales (Pavillon Taillefer) et d'un protocole ouvert MAPO-RCVQ.

La méthode proposée pour l'extraction de l'ECG fœtal à partir d'un ECG abdominal utilise des signaux de référence (de la mère via un ECG thoracique maternel, du fœtus via un signal PCG abdominal), et une modélisation de chaque signal par des processus gaussiens.

DEREGULATIONS METABOLIQUES DANS LES LEUCEMIES

Pascal Mossuz, PU-PH UJF

Pour faire face à l'augmentation de leurs besoins (énergie, synthèse de macromolécules...) inhérents à leur prolifération dérégulée, les cellules tumorales vont développer des mécanismes d'adaptations métaboliques afin de continuer à se diviser, même dans un environnement non adéquat [1]. Par exemple, les cellules leucémiques adaptent leurs activités métaboliques à leurs nouveaux besoins énergétiques, en outrepassant des check points qui, dans les cellules normales, bloquent la prolifération cellulaire en cas de stress énergétique. Ainsi, des mutations affectant la signalisation PI3K/AKT/mTOR vont permettre l'augmentation de la glycolyse et de la synthèse protéique et lipidique dans les cellules leucémiques, même en condition de carence énergétique [2]. Les régulations de l'équilibre redox et de l'homéostasie du fer sont également des métabolismes critiques pour les cellules leucémiques. En effet, ces cellules requièrent des quantités supérieures de Fer pour leur renouvellement, et doivent s'adapter aux conditions particulières de stress oxydatif au sein de la niche hématopoïétique.

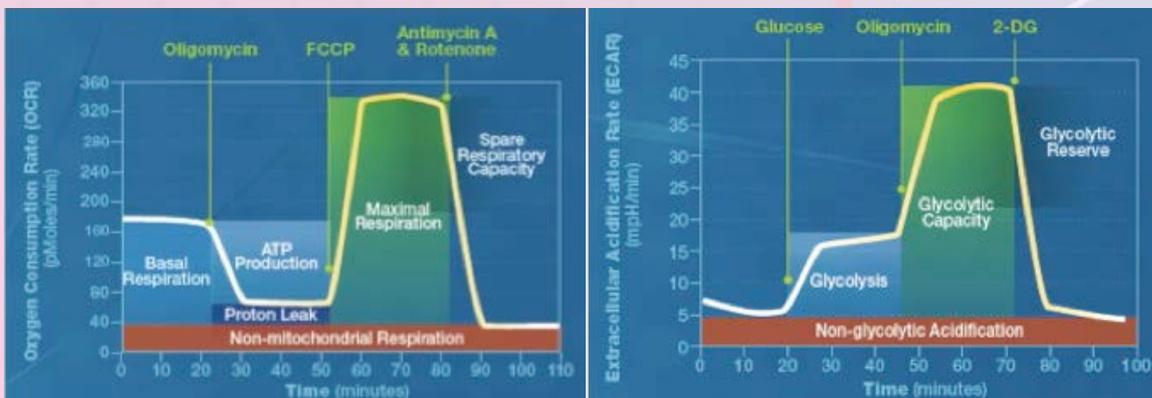
LES ACTEURS DU PROJET

Equipe TheREx : Emmanuel Pourcelot / Julie Mondet / Nuria Soccoro / Pascal Mossuz

Equipe BCM : Eric Fanchon / Nicolas Mobilia

Partenaires extérieurs : Jean-Marc Moulis (LBFA) / Florence Fauvelle (GIN) / Sandrine Blanchet (IAB)

Dans ce contexte, notre objectif est de rechercher des désordres de l'homéostasie du Fer et de l'équilibre oxydatif, ainsi que des altérations bioénergétiques caractéristiques des cellules leucémiques par rapport aux cellules saines. Dans ce but, nous allons évaluer l'état de la respiration mitochondriale et de la glycolyse, dans des cellules leucémiques de lignées et de patients LAM (Leucémies Aigües Myéloblastiques). Ces résultats seront analysés en lien avec nos travaux sur le système de régulation intra cellulaire du fer [3] et l'étude des profils de production de ROS chez des patients LAM. L'état de l'axe PI3K/AKT/mTOR sera également investigué afin d'étudier l'impact de ces déséquilibres sur cette voie majeure du contrôle métabolique de la prolifération. A partir de ces données, nous développons une série de modèles intégrés des réseaux énergie et redox dépendants impliqués dans les LAM [4], dans le but d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques.



Légende : Mesure sur l'automate Sea Horse de :

- la respiration mitochondriale via la mesure de la consommation d'oxygène (fig. de gauche) ;
- la glycolyse via la mesure de la production de H⁺ (fig. de droite)

© Copyright - Tous droits réservés

[1] Rob A. Cairns, Isaac S. Harris and Tak W. Mak. Regulation of cancer cell metabolism. Nature review cancer. 2011; 11 p85. [2] Wong K, Engelman JH, Cantley LC. Targeting the PI3 kinase pathway in cancer. Cur Opin Genet dev. 2010; 20 p87. [3] Pourcelot E, Lénon M, Mobilia N, Cahn JY, Arnaud J, Fanchon E, Moulis JM, Mossuz P. Iron for proliferation of cell lines and hematopoietic progenitors: nailing down the intracellular functional iron concentration. BBA Molecular Cell Research. Mars 2015. [4] Pourcelot E, Mobilia N, Donzé A, Louis F, Maler O, Mossuz P, Fanchon E, Moulis JM. Cellular iron regulation in animals: need and use of suitable models in Nutzen-Risiko-Bewertung von Mineralstoffe und Spurenelemente, pp.73-89, 2013.

QUOI DE NEUF EN VALO ?

CARTIMAGE

Les pathologies du tissu « cartilage » représentent un véritable problème de santé publique amené à s'aggraver dans les années futures du fait du vieillissement de la population et de l'épidémie d'obésité. C'est dans ce contexte que l'équipe GMCAO du laboratoire TIMC-IMAG a initié, dès 2006 et en étroite collaboration avec le CHU de Grenoble, des travaux de recherche dans ce domaine avec comme objectif de proposer de nouvelles approches diagnostiques et thérapeutiques per-opératoires de ces pathologies. Les résultats obtenus au cours de différents programmes financés par l'ANR (programme MITICAO, 2008), le Labex CAMI, l'Institut Carnot LSI, GRAIN, GRAVIT sont probants et ont permis la création de la jeune startup CARTIMAGE MEDICAL en Octobre 2014, qui développe le Dispositif Médical ChondroSight. Ce système complet d'imagerie à destination de la chirurgie orthopédique s'appuie sur l'utilisation conjointe d'une sonde échographique à haute résolution insérée dans l'articulation, et de la localisation en 3D des instruments et de l'anatomie du patient. Il permet, entre autre, de générer une carte tridimensionnelle de la qualité du Cartilage, recalée sur des imageries pré-opératoires et sur la vidéo arthroscopique.

Contact : [Alexandre Moreau-Gaudry](#), PU-PH UJF

ZOOM SUR UN CHERCHEUR



Daniel Jost, CR CNRS

Après un doctorat en biophysique en 2010 à l'ENS Lyon, Daniel Jost effectue un premier post-doctorat de deux ans au Centre de Biologie Systémique à Harvard, puis un second post-doctorat en tant qu'agrégé préparateur à l'ENS Lyon. En 2014, il est recruté au CNRS dans la section interdisciplinaire 51 « Modélisation des systèmes biologiques » et intègre l'équipe BCM du laboratoire TIMC-IMAG en octobre dernier.

Les thématiques de recherche de Daniel s'articulent autour de la modélisation du vivant à l'aide d'outils issus de la physique statistique, de la physique des polymères et de simulations numériques. En se basant sur des observations ou des données expérimentales, et en étroite collaboration

avec des biologistes, il développe des modèles qui permettent d'interpréter ces données en termes de mécanismes ou de structures moléculaires et ainsi de motiver la conception de nouvelles expériences.

Un des principaux axes de recherche de Daniel est l'étude de la régulation des gènes. En effet, toutes les cellules d'un organisme possèdent la même information génétique mais peuvent pourtant avoir des formes ou des physiologies très différentes, résultat d'une activité des gènes propre à chaque tissu cellulaire. Les mécanismes biologiques régulant cette activité sont complexes et encore mal connus. En développant des modèles à plusieurs échelles de ces processus, les travaux de Daniel contribuent à mieux comprendre le couplage dynamique entre expression des gènes et organisation de l'ADN dans le noyau cellulaire.

Dans le futur, Daniel prévoit de développer ses axes de recherche au sein de TIMC-IMAG en développant de nouvelles collaborations avec des équipes biologistes grenobloises.



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

Michaël Blum

Céline Fontant

Angélique Stephanou

Jocelyne Troccaz

Graphisme

Mélissa Pignard