

# ITMO BCDE

## Imagerie Biologique

### I. Contexte et état des lieux :

#### I.1 Introduction :

Les avancées dans les domaines de la génomique, transcriptomique, protéomique et métabolomique ont permis de dresser des inventaires des différents intervenants moléculaires jouant un rôle dans les fonctions biologiques. Cependant, **les relations entre les molécules**, les mécanismes, les régulations, restent encore mal identifiées et constituent des informations essentielles pour la compréhension des fonctionnements moléculaires et cellulaires, leur intégration à l'échelle des tissus biologiques et leurs déséquilibres.

**L'imagerie fonctionnelle** permet tout à la fois de localiser et de mesurer les dynamiques des molécules d'intérêt dans des cellules, tissus ou organismes vivants, notamment en **biologie du développement**. Grâce à l'exploitation et l'expansion du potentiel des **protéines fluorescentes (GFP)** au cours de ces 15 dernières années, cette imagerie fonctionnelle par microscopie photonique a pris une place prépondérante en biologie, car elle est aujourd'hui la seule **technique applicable in-vivo qui dispose des résolutions à la fois spatiales et temporelles**, nécessaires aux études dynamiques subcellulaires. Elle offre une large palette de technologies permettant le suivi de différentes molécules simultanément, et potentiellement, la **quantification des dynamiques et interactions moléculaires** de la cellule unique aux tissus et organismes modèles, vivants.

A ces approches qui ouvrent sur l'étude de la cellule comme une unité fonctionnelle et intégrée grâce au photon, il faut associer la **microscopie électronique**. Celle-ci offre une résolution sub-nanométrique et elle connaît aussi un fort développement méthodologique notamment via les techniques de préparation et de préservation des échantillons, en tomographie (acquisition 3 dimensions) ou en microscopie corrélative associée avec la microscopie photonique. D'autres sources de rayonnement peuvent elles aussi être mises à profit au travers d'approches corrélatives visant à constituer une **imagerie multi-échelle du vivant (AFM, fluorescence X, TomoX cellulaire et tissulaire, spectromicroscopie IR et VUV sur synchrotron, Nano SIMS...)**. L'imagerie biologique est donc aujourd'hui en pleine transformation, grâce au travail d'une **large communauté interdisciplinaire**, à la fois porteuse de **recherches fondamentales** et de leur **exploitation technologique** dans l'ensemble du champ applicatif, **aux différentes échelles de complexité du vivant**. Ces nouveaux moyens d'observation et de quantification permettent de passer de l'établissement d'un simple « casting des acteurs » (gènes, protéines,...) au déchiffrement d'un réel « scénario » moléculaire du vivant (cascades d'interactions, boucles de régulation, nature et vitesse d'interactions, dynamique des architectures moléculaires...). **Ces avancées technologiques en imagerie contribuent à un profond renouvellement des approches et bientôt des concepts en biologie cellulaire.**

#### I.2 Enjeux :

L'étude des fonctions cellulaires, telles que l'expression du génome, le trafic membranaire, la signalisation, la mobilité et l'adhésion des cellules, leur organisation et leur développement en tissus et organisme, nécessite de localiser, mesurer et quantifier les assemblages, les dynamiques et interactions entre molécules d'intérêts (protéines, acides nucléiques, lipides,

ions) en cellule et tissus vivants, aux échelles microscopique et nanoscopique. Ces mécanismes, qui conditionnent la régulation, l'homéostasie et l'intégration des fonctions cellulaires et tissulaires, sont au cœur du fonctionnement normal ou pathologique des organismes.

Ils sont étudiés aussi bien au cours d'études fondamentales qu'en recherche médicale appliquée, pharmacologique, agronomique ou en lien avec les préoccupations environnementales (nano-objets et toxicologie dans le cadre environnement santé, par exemple). La complexité des processus étudiés tant sur le plan moléculaire que des organisations cellulaires en tissus, leurs maintiens par des boucles de régulation, nécessitent de lier l'exploitation des données issues de l'imagerie en association avec des approches systémiques et, de plus en plus souvent dans des systèmes physiologiques. Au-delà de modèles cellulaires et animaux classiques, nombre de systèmes biologiques pertinents sont encore très peu explorés, notamment dans une approche « biologie des systèmes » (bactérie, levure, végétal, animal). Des efforts particuliers sont à envisager en biologie marine où la richesse et la variété des modèles d'étude sont encore trop peu exploitées. La France dispose dans ce domaine de deux atouts majeurs : un accès à la plupart des biotopes dans le monde depuis la métropole ou les îles françaises et d'autre part d'un réseau de stations marines et d'infrastructures mobiles (bateaux).

Ces développements sont toutefois limités par de **multiples verrous technologiques** (sondes, ciblage, optique, détection, couplage de diverses modalités, phototoxicité, analyse d'image, modélisation). Leurs dépassements ont conduit à la naissance **d'un nouveau champ multidisciplinaire** très actif, fondé sur une collaboration étroite entre biologistes, chimistes, physiciens, instrumentalistes, informaticiens et mathématiciens. Ils sont ensemble, créateurs de nouveaux outils d'acquisition d'informations et d'analyse en prise avec des questionnements biologiques, qui *in-fine* sont exploités au niveau de « plates-formes technologiques » en liaison étroite avec les laboratoires de recherche. L'actuelle accélération du développement des connaissances, en particulier en biologie, et l'abaissement du coût des technologies, notamment en optique, ainsi que l'accélération des vitesses de calcul créent les conditions favorables d'un **développement important dans la décennie à venir, d'un champ interdisciplinaire autour des multiples approches de microscopie qu'elles soient prises dans un cadre corrélatif ou non**. Plusieurs revues scientifiques ont d'ailleurs récemment vu le jour dont : Nature Methods, Nature Photonics, J. Biophotonics, J. Biomed Opt,....) L'émergence de centres de recherche dédiés à ce domaine (Biophotonic centers and Imaging Centers) dans de nombreux pays en est une autre illustration.

Par ailleurs, l'entrée dans l'ère de l'imagerie à haut débit et haut contenu, conduit à une production massive de données multi-paramétriques. Afin d'y faire face, des efforts plus ou moins coordonnés des communautés concernées ont vu le jour. Les données ainsi collectées ne prendront de sens que si l'on dispose d'algorithmes et de méthodes permettant de les intégrer, d'en extraire et classifier les paramètres d'intérêt et enfin de les comparer à un modèle supposé. Dans un tel contexte, nous sommes aujourd'hui bien sûr confrontés aux problèmes de gestion et d'extraction de « masses de données », de définition de descripteurs image et objet intégrant notamment les dimensions temporelles, mais aussi d'estimation en « grande dimension », de modélisation de « systèmes complexes » et de corrélation des « changements d'échelles ». En retour, le raffinement ou la modification des hypothèses et du modèle devront permettre de concevoir de nouvelles orientations et l'émergence de nouveaux concepts en biologie fondamentale. Il convient toutefois de souligner que ce nécessaire dialogue itératif entre expérimentation, observation, et modélisation demeure extrêmement difficile à mettre en œuvre avec les moyens technologiques actuels et nos cloisonnements disciplinaires encore trop contraignants.

De telles approches nécessiteront **une plus grande automatisation**. À long terme, on peut envisager de **nouveaux moyens de recherche collaborative**, où les chercheurs des différentes équipes seront en mesure de travailler en fusionnant des données extraites des images, préalablement obtenues de façon indépendante sur différents systèmes de microscopie, voire différents systèmes biologiques, si tant est que les méta-données et le stockage de « données-images » soient organisés, rapidement accessibles et sécurisés, comme c'est déjà le cas en génomique, protéomique et biologie structurale.

Le **développement soutenu de l'imagerie fonctionnelle aux différentes échelles du vivant** est donc une nécessité. **Les retards vont devenir critiques** tant la compétition scientifique internationale s'intensifie dans un domaine où les enjeux sociétaux et économiques sont également devenus considérables. Les Etats Unis, l'Allemagne, les Pays Bas, l'Irlande, le Canada mais aussi le Japon, la Corée et Singapour investissent massivement dans ce domaine. La France dispose d'atouts forts, mais de moyens faibles par rapport aux autres communautés et l'organisation par disciplines et instituts disciplinaires sont des freins au développement de l'imagerie biologique, qui nécessite une approche fondamentalement transdisciplinaire. Ce problème est encore plus évident en termes d'évaluation de la recherche, de formation et de recrutement.

### I.3 Des enjeux économiques forts

Différentes études internationales mettent en évidence un contexte de forte compétitivité liée en particulier à l'existence d'un large marché de 63 Milliards de dollars en biophotonique (11% de progression annuelle). Par exemple, il est attendu que l'imagerie fonctionnelle du vivant joue un rôle capital dans les phases de dépistage des pathologies, notamment le cancer, par la mise en œuvre de nouvelles pistes de diagnostic.

Les enjeux industriels sont tels que certains pays comme les Etats-Unis, le Royaume-Uni, le Canada ou encore l'Allemagne ont décidé de mener une **politique très active dans le domaine de la biophotonique, qui se traduit par la mise en place de réels soutiens à la recherche et au développement.**

Aux Etats-Unis, la NSF (National Science Foundation) investit 52 millions d'euros sur 10 ans pour le Centre de Biophotonique à l'Université de Davis en Californie (<http://cbst.ucdavis.edu/>), et contribue largement au premier programme national d'études supérieures spécialisées en biophotonique. Cela nécessite des moyens humains et matériels importants et une grande liberté d'investigation à l'image du centre *Janelia Farm* inauguré en 2006 près de Washington (<http://www.hhmi.org/janelia/>).

En Allemagne, il existe un réseau de recherche avec une cinquantaine de projets et des applications dans les domaines de la médecine et chirurgie, de l'environnement et de l'agroalimentaire (investissement de 50 millions d'euros sur 5 ans).

## II. Organisation du travail

Afin de conduire ce travail nous avons défini 5 axes de réflexion. Un groupe de travail s'est constitué autour de chaque axe (noms des coordinateurs d'axes soulignés).

- ❖ Compréhension des interactions photon/matière vivante, de leurs comportements non linéaires, et leur exploitation comme source de contraste en microscopie fonctionnelle. Microscopies non conventionnelles. Développement d'outils: instrumentation et photochromes, nouvelles sondes et signatures sans marqueurs, modélisations physico-chimiques de ces interactions,
  - R. Pansu, S. Levêque-Fort, B. Fourcade, S. Monneret, E. Beaurepaire, C. Sardet, J.-P. Samama
- ❖ Quantification des dynamiques et interactions moléculaires en cellule vivante, tissus et organisme *ou modèles in vitro* aux échelles ultra-cellulaires, notamment la quantification de ces événements moléculaires en condition physiologique et de morphogenèse réelle ou par bio-mimétisme.
  - X. Darzacq, L. Héliot, Y. Mély, L. Blanchoin S. Noselli, T. Chetin, M. Nollemann

- ❖ Manipulation mécanique, photonique et autres. Comprendre les relations entre la dynamique moléculaire et les architectures du vivant : compartiments, cellules, tissus, organisme.
  - M. Piel, F. Bolze, A. Viallat (GDR3070 : CellTiss)
- ❖ Corrélation des informations, de la molécule dans son contexte structural et dynamique, à l'organisme pluricellulaire complexe. Microscopie corrélative (fluorescence, autres microscopies, imageries sur synchrotron, AFM, X, SIMS, EM, TOMO-EM.. etc...). Couplage entre nouvelles techniques d'imagerie (biophotonique, microscopie 2 photons, microscopie de champ proche, tomo-EM.....). Biologie intégrative. Enjeux des imageries biologiques dans les tissus et organismes.
  - G. Raposo-Benedetti, N. Peyrieras, M. Labouesse, T. Galli, PE Gleizes
- ❖ Approche « Système » dans la modélisation du vivant (biologie systémique) , conception et manipulation de modèles permettant de mieux appréhender le vivant en tant que système complexe. Développer les bases de données images multi-échelles (spatio-temporelles) afin de générer itérativement des modèles prédictifs. Microscopie à haut débit et automatisation des tâches d'acquisition et d'analyse. Conception de chaîne d'acquisition multi systèmes automatisée. Exploitation des données multiparamétriques, analyse des données (à moyen et haut débit), archivage et indexation des données. Algorithmique et statistique des données de la biologie à haut débit.
  - P. Bouthemy, A. Trubuil, J.-C. Olivo-Marin, Y. Usson, C. Kervrann, J. Salaméro, B. Hoflack

*Note: ont également participé aux réflexions : P.F. Lenne, H. Rigneault, D. Marguet, G. Cavalli, B. Vandebunder, O. Haeberlé, C. Frochot, J. Vermont, C. Matthews et C. Favard.*

Ces groupes ont travaillé autour des points suivants :

- Contexte scientifique et dynamique national/international, état de l'art dans le champ de l'axe
- Récentes publications majeures du domaine
- Questions posées, verrous technologiques, retombées, ...
- Les points forts et les points faibles
- Les actions 2010-2013
- Les actions de pérennisation à 10 ans

Les réunions du comité et les travaux de rédaction collective ont permis des échanges approfondis entre les participants et ont conduit aux propositions suivantes :

### III Analyse stratégique

#### III.1 Les grands axes de développement

De manière synthétique nous pouvons distinguer trois grandes voies, fortement liées entre elles, de développements en « Imagerie Biologique » :

- ❖ **Quantification des dynamiques et interactions moléculaires en cellule vivante, haute résolution, intégration et modélisation.**
  - imager à haute résolution spatiale et temporelle des dynamiques moléculaires individuelles ou collectives (STED, PALM, STORM, lumière structurée, SPT,...).
  - quantifier des réactions biochimiques en cellule vivante.

- réaliser la cartographie des localisations et dynamiques moléculaires à l'échelle de la cellule.
  - suivre plus d'une dizaine de partenaires moléculaires simultanément ou « en cascade » en cellules et tissus.
  - développer des méthodes d'imagerie en microspectroscopie basées sur la signature moléculaire, sans marqueurs, tel le Raman (CARS, SRS) et les possibilités offertes par la gamme spectrale du rayonnement synchrotron...,...
  - développer des méthodes intégratives permettant de relier les échelles d'observation du nano au macroscopique : *microscopie corrélative, microscopie X*,...
  - coupler les techniques optiques, électriques et mécaniques de mesure.
  - produire, fonctionnaliser et cibler les nanoparticules inorganiques pour en faire des nano-outils multifonctions pour la biologie et le diagnostic.
  - identifier les fonctions des protéines par un suivi « molécule unique » en cellule.
- ❖ **Exploration moléculaire et fonctionnelle à l'échelle des organisations tissulaires.**
- développer des méthodes d'imagerie de tissus et organisme au cours des processus de développement, telles que l'optique non linéaire (microscopie à deux photons 2PEF notamment), l'optique adaptative et les approches d'acquisition parallélisée (« Selective Plane illumination Microscopy »).
  - mettre au point de nouvelles sondes et protéines fluorescentes pour l'imagerie tissulaire.
  - imager à très haute résolution spatiale (10nm) ou temporelle (microseconde) les cellules, les tissus, et les dynamiques enzymatiques et flux ioniques.
  - adapter les techniques avancées de microscopie cellulaire aux études tissulaires et en biologie du développement.
  - développer des outils d'imagerie *in-vivo* permettant l'imagerie moléculaire d'organes profonds sans chirurgie invasive.
  - miniaturiser les équipements optiques et améliorer la télétransmission des images pour réaliser des « nano-imageurs » pouvant être utilisés pour des explorations *in-vivo* de capillaires et la destruction de tumeurs,...
- ❖ **Exploitation des données multiparamétriques, analyse des données à haut débit et approche intégrative du vivant.**
- exploiter les flux d'images via l'automatisation des tâches d'analyse.
  - organiser et automatiser l'archivage et la gestion multiparamétrique des données.
  - automatiser les méthodes d'analyse pour la « microscopie haut débit ».
  - développer les outils mathématiques et informatiques pour l'analyse et la modélisation des données issues de la microscopie multimodale.
  - Modéliser à l'échelle cellulaire et dynamique (*cellule in silico*) les informations obtenues aux différentes échelles du vivant et dans d'autres domaines (biologie structurale), en intégrant éventuellement des aspects et mesures biomécaniques (proposer et développer des modèles, dans ces contextes).

### III.2 Points forts et points faibles

#### Points forts de l'imagerie biologique en France :

- **Communauté nationale interdisciplinaire fortement structurée et dynamique**, notamment autour du GDR2588 : microscopie fonctionnelle du vivant : biologie, physique, instrumentation, chimie, informatique, mathématique. C'est une communauté jeune qui est présente au sein d'un large tissu national réparti dans l'ensemble des grands centres universitaires et instituts. Au travers des réseaux et GDR elle entretient et anime des liens actifs avec les autres communautés interdisciplinaires : GDR ISIS, GDR3070, ...

- **Mobilisation de la communauté des physiciens (optique et photonique) et des nanosciences, ainsi que des mathématiciens et informatique plus récemment.** La France dispose de compétences très fortes dans les disciplines d'amont pouvant être mobilisées pour renforcer la biologie systémique en lien avec les apports de l'imagerie biologique.
- Il existe, depuis plusieurs années, **un grand nombre d'actions de formation** reconnues pour leurs qualités, d'ateliers (Inserm et CNRS), d'écoles d'été ou thématiques, pour la plupart effectuées dans le cadre du GDR2588, de journées technologiques proposées par les réseaux technologiques de la MRCT (RTmfm et RCCM) qui notamment fédèrent les plates-formes de microscopie au niveau national, des bourses de mobilité favorisant la genèse de projets collaboratifs multidisciplinaires (GDR 2588). Il semble nécessaire de favoriser encore la diffusion des informations au sujet de ces actions.
- Existence d'un **large réseau de plates-formes d'imagerie en biologie**, organisé (RTmfm, IBISA <http://www.ibisa.net/plateformes/liste.php>) **facilitant l'accessibilité aux moyens technologiques** classiques et nouveaux. Quelques unes de ces plates-formes disposent réellement des capacités à donner accès aux technologies émergentes.
- **Des domaines technologiques forts avec des réalisations identifiées** et une dynamique de communauté interdisciplinaire favorisant le transfert de savoir et de développement entre laboratoires : imagerie thermique à haute résolution, interaction moléculaire (FRET), FCS/FRAP, PALM, ... pour la microscopie photonique et STEM, EELS, CLEM... pour la microscopie électronique.
- **Fort potentiel dans le développement de technologies de rupture** : couplage opto-acoustique (ESPCI Paris), microscopie photothermique (CPMOH Bordeaux), microscopie non-linéaire des tissus, mise en forme d'impulsions, optique adaptative en microscopie (Polytechnique), tomographie optique cohérente (OCT, au niveau tissulaire et des organismes), tomographique par Fluo (FMT), correction optique rapide, microscopie de phase (dont holographique), microscopie plasmonique,... ainsi que dans le domaine de l'analyse et du traitement d'image (ondelettes, EDP,...)
- **Très fort potentiel dans le domaine de l'analyse et du traitement de l'image** de microscopie (photonique et électronique) dans les instituts du CNRS (INSII, INSIS), INRIA, INRA, Inserm, Pasteur, Curie et certaines universités : résolution de problèmes inverses (déconvolution, ségmentation, débruitage, recalage par des méthodes bayésiennes et variationnelles, détection par méthodes ondelettes ou tests statistiques, représentation parcimonieuse pour la comparaison et la classification, filtrage temporel stochastique linéaire et non-linéaire (« filtrage particulière ») pour le suivi de dynamiques.
- **Mobilisation des ingénieurs** des différents organismes dans le développement et le déploiement de ces technologies en équipes de recherche et plates-formes. En fonction du contexte et des objectifs technologiques, l'émergence d'équipes de recherche dirigées par des ingénieurs de recherche apparaît comme une réussite et mérite d'être soutenue.
- **Existence d'un programme de soutien à la prise de risque** au CNRS, dont les objectifs sont clairement de soutenir l'interdisciplinarité et les développements d'amont à l'interface avec les sciences du vivant. Cette modalité, qui est très utile, ne peut cependant pas suffire et dispose d'un budget trop réduit.
- Les **Sociétés savantes, réunies au sein de la fédération Réaumur** (SBCF, SFmu,...) jouent elles aussi un rôle important dans l'animation et la veille scientifique et technologique (souvent en partenariat avec le GDR2588). Ces sociétés, de par leur longue histoire, assurent un rôle déterminant dans la **visibilité de la communauté scientifique**.

### Points faibles de l'imagerie biologique en France

- **Encore trop peu de biologistes s'investissent réellement dans l'utilisation des nouvelles stratégies d'imagerie jusqu'à s'en approprier les méthodologies et**

**exploiter leurs potentiels d'applications.** D'où des difficultés de transfert vers de nouvelles thématiques biologiques **notamment en biologie du développement.** Par exemple, « l'appropriation-participative » par les équipes de biologistes des approches innovantes d'imagerie fonctionnelle et dans le domaine du développement de logiciels, reste lente. La mise en place et la généralisation progressive de plates-formes d'imagerie présentant les doubles compétences : instrumentation en microscopie et mathématiques et informatique de l'image, ne suffisent pas à résoudre ce problème.

- **Cloisonnement persistant** au travers des instituts et plus largement de l'organisation et de l'évaluation des laboratoires par disciplines, ce qui entraîne des difficultés structurelles à faire vivre et se développer l'interdisciplinarité tant dans des projets de moyenne durée que dans des Instituts avec des ambitions de plus longue durée.
- **Soutien encore trop faible à la prise de risque** notamment pour des sujets d'amont et leurs transferts vers les applications. Besoins de financements et de modalité d'évaluation encourageant et soutenant l'émergence, la pérennisation et la qualité des équipes et laboratoires interdisciplinaires, de plates-formes ouvertes réellement à l'international.
- **Manque de moyen pour soutenir des projets structurants interdisciplinaires impliquant plus de trois ou quatre équipes.**
- **Dispersion thématique et géographique** représentant un frein au transfert entre disciplines, sauf dans quelques sites en France. Nécessité de mettre en place des moyens pour **rapprocher** les scientifiques sur des projets interdisciplinaires, **sans isoler les chercheurs de leurs communautés d'origine.**
- Malgré des efforts visibles depuis quelques années, **nous notons un déficit de formation Masters (M1 et M2) interdisciplinaires.** Problème d'école doctorale interdisciplinaire et de laboratoire d'accueil par discipline. Une formation interdisciplinaire donnée au niveau national mériterait d'être considérée. Il existe des programmes d'enseignements de ce type dans les grandes universités américaines, anglaises et suisses favorisant la pluridisciplinarité.
- **Mobilisation à poursuivre de la communauté des chimistes et des sciences pour l'ingénieur (INSIS)** et difficulté dans la reconnaissance scientifique de ces travaux d'ingénierie.
- Problème de définition et de reconnaissance de **l'activité de recherche propre des plates-formes d'imagerie biologique.**
- A l'exception de quelques groupes majeurs (ERC, Accueil de chercheurs de renom,...), la **visibilité internationale** de la communauté française de l'imagerie biologique est **encore trop réduite (pas de grands colloques tel FOM en France, place et soutien à participation dans les grands projets d'infrastructure européen, INSTRUCT, Eurobioimaging,...).**

### III.3 Répartition en France des moyens et des forces :

*Une carte de la répartition en France des forces en imagerie biologique est présentée en annexe.*

### III.4 Etat des lieux au niveau organisation de la recherche en imagerie biologique en France et modalités de mise en œuvre :

Le propos ici n'est pas de décrire de manière exhaustive le paysage des unités et laboratoires ou plates-formes existant en France, mais de souligner, par des exemples, le niveau actuel

d'organisation aboutie ou en cours d'expérimentation, présentant certaines originalités et entrant dans le champ de réflexion du chantier « imagerie biologique » de l'ITMO BCDE. Pour cela **nous avons distingué quatre « modèles » d'organisation** :

- A) **Certains sites** possèdent les compétences multidisciplinaires requises et ceux-ci ont déjà entrepris de se structurer et de travailler sur des projets communs, certains correspondant aux enjeux du domaine BCDE. Le site de la montagne Ste Geneviève avec les laboratoires de biologie et de physique de l'ENS, l'Institut Curie, l'ESPCI (institut Langevin), le Collège de France et l'IBPC, largement réunis au sein du RTRA Pierre Gilles De Gennes, en est un exemple **avec l'officialisation d'équipes multi-disciplinaires** dans de tels sites. Sur Marseille, des rapprochements et des projets communs entre l'Institut Fresnel et divers laboratoires du campus de Luminy, existent depuis nombre d'années. Dans d'autres cas il s'agit d'avantage d'une interdisciplinarité mise en œuvre au sein d'un laboratoire tel qu'à Polytechnique avec le laboratoire d'optique et de biosciences ou à Paris V avec le laboratoire de neurophysiologie et nouvelles microscopies ou encore à Montpellier autour du CBS, auquel il convient d'associer la Plate-forme distribuée « MRI».
- B) **D'autres sites** ont progressivement réuni de telles **compétences multi-disciplinaires, par le biais de la mise en place de plates-formes (labellisées IBiSA en général** : (<http://www.ibisa.net/>), soutenues, voire parfois organisées par des équipes de recherche comme à Paris à l'institut Pasteur ou l'institut Jacques Monod travaillant déjà aux interfaces disciplinaires, souvent associées à une bonne définition ou identification de modèles (questions) biologiques phares ou pilotes. L'université Bordeaux II (<http://www.bic.u-bordeaux2.fr/>) peut être citée, en l'occurrence, dans un domaine d'intérêt thématique un peu différent de ceux qui nous concernent ici (Neurobiologie) mais dans un domaine méthodologique tout à fait pertinent (haute résolution en microscopie optique, imageries multi-échelles). D'autres plates-formes ont tout naturellement et progressivement développé en leur sein des activités de recherche et développements, qui dépassent le cadre d'une simple mise à disposition d'outils. Le cas du campus d'Illkirch de l'Université de Strasbourg en est le reflet, avec une réalisation d'outils et d'approches innovants qui sont en parfaite adéquation avec les besoins des thématiques biologiques. **IMAGIF** sur Gif/Yvette ou la plate-forme **BIOEMERGENCES** (<http://www.bioemergences.eu/>), toutes deux portées par la structuration IBiSA et pour BIOEMERGENCES par le **RNSC**, sont deux concepts très différents, mais qu'il convient aussi de mentionner ici. Il est à noter qu'il existe aujourd'hui un manque de définition ou de reconnaissance de l'activité de recherche propre des plates-formes d'imagerie biologique, notamment pour les plus importantes en termes d'activité. Ce problème doit être réglé, car il participe au manque de visibilité internationale de la communauté de l'imagerie biologique.
- C) **La mise en place de quelques « hôtels à projets**», dont L'IJC à Lyon, l'IRI à Lille et l'ITAV à Toulouse, qui dépendent de l'INSB et disposent tous de composantes « imagerie » selon des modalités technologiques et administratives aujourd'hui différentes. Ces hôtels à projets préfigurent une solution, qui nécessite encore une définition de ses modalités de gouvernance, de recrutement et d'évaluation. Le niveau d'attractivité, les moyens mis à disposition et les durées affichées de ces « équipes-projets » manquent encore de clarté. **Un hôtel à projet focalisé sur le développement de l'imagerie biologique serait pertinent**. Il faut toutefois, qu'il s'organise au sein ou à proximité d'une large communauté concernée.
- D) Enfin, de **nouveaux sites** pourraient constituer des **pôles d'innovation ou de rupture en imagerie biologique**. Citons Grenoble, où les champs disciplinaires concernés sont plus larges que ceux cadrés par l'ITMO BCDE, allant de l'imagerie biomédicale à l'imagerie biologique structurale. Citons aussi l'exemple du plateau de Saclay, avec la proximité de laboratoires d'optique et de biophotonique (ceux du CEA, de l'école Polytechnique, de l'Institut d'Optique graduate school, de l'ENSTA, de l'ENSAE



(math/stat), de SUPELEC, de TELECOM ParisTech), **d'infrastructures lourdes** (Synchrotron Soleil et ses lignes de lumière dédiées à des approches d'imagerie et de spectroscopie en biologie : DISCO, Microscopium, d'autres pour la TomoX à venir...; Neurospin), ainsi que de moyennes et grandes entreprises dans les domaines de l'optique et des nanotechnologies. Un tel ensemble mériterait d'être complété par l'apport de nouvelles équipes à même d'apporter des compétences dans les différents aspects de l'imagerie biologique (imageries corrélatives, imagerie dynamique, imagerie HCS, exploitation des données images..), et dont l'attention serait focalisée sur des thématiques BCDE. Notons en outre qu'il existe un projet « d'hôtel à projets » **de mathématiques de la modélisation** sur le site de Palaiseau, et que de nombreuses entreprises innovantes y sont ou seront présentes.

### III.5 Opportunités et recommandations

Nous proposons ici une synthèse de recommandations.

Lors des discussions au sein du groupe de travail, il est apparu un questionnement fort plus large que le domaine même du chantier, et que nous souhaitons poser au comité ITMO BCDE : *Quelle est la grande question « Big Science », le grand projet « chantier » qui doit être réglé par la communauté en biologie cellulaire et en biologie du développement (BCDE), dans les 5-10 ans ?* Il nous semble que la réponse à cette question devrait venir, en premier lieu, du comité d'experts de l'ITMO BCDE.

La réponse à cette question est d'autant plus importante dans un contexte de mobilisation interdisciplinaire sur laquelle portent ces recommandations.

#### ***A. Renforcement, développement et structuration d'une recherche multidisciplinaire en imagerie biologique***

**A.1-Mise en place, au niveau de l'ANR si possible d'un programme interdisciplinaire ambitieux de soutien à la prise de risque**, complétant celui actuellement proposé au CNRS, dans l'esprit des précédents programmes PCV, Piribio ou EraSysBio de l'ANR, **mais très largement renforcé en moyens et dans la durée** afin de développer des projets compétitifs au niveau international visant au **dépassement dans les 5 à 10 ans de verrous majeurs en imagerie biologique**. De tels financements pourraient être reproductibles une fois et couvrir l'ensemble des coûts du projet (200 à 900 Keuros par an et par projet, soit d'un niveau comparable à ce qui est mis en place dans les autres pays, par exemple en Allemagne via la DFG). Ces projets doivent constituer une **incitation à la création d'équipes multidisciplinaires associant les compétences requises autour de modèles et questions biologiques pertinents**. Il semble important d'encourager leurs portages par des binômes multi-disciplinaires. Un tel programme nécessite donc un pilotage et une évaluation croisée, interdisciplinaires. La mise en œuvre d'une **réelle politique de l'ITMO** dans ce sens, cherchant à dépasser le **cloisonnement disciplinaire des équipes, des structures administratives et des organismes est donc souhaitable**. Il y a encore aujourd'hui une réelle difficulté à réunir toutes les compétences nécessaires autour d'un projet interdisciplinaire et en tous cas à pérenniser une telle organisation.

**A.2-**Nous recommandons la constitution de pôles d'interdisciplinarité qui seront de véritables **« centres de rupture » dans les domaines de la recherche en imagerie biologique**. Ils regrouperont localement des forces transdisciplinaires déjà présentes ou volontaires (3 à 10 groupes) en une structure au périmètre thématique identifié et aux objectifs définis mais évolutifs. Cette proposition nécessite, pour réussir, la mise en place d'un programme de financement pluriannuel. Ces « centres de rupture » devront pouvoir se constituer au sein de

**campus ou de sites existants** et pourront être adjacents à des structures telles que celles présentées au chapitre précédent (III-4). D'autres pôles pourront être créés rapidement, sur la base des **forces et compétences déjà identifiées** au sein de certains périmètres. Ces créations doivent être **rapides et adaptables** afin de répondre efficacement aux **évolutions du domaine**. La mission de ces « Centres de rupture » en biologie sera d'assurer une recherche interdisciplinaire de haut niveau. Ces pôles ne doivent pas nécessairement assurer une mission de service commun. Toutefois, leur adossement à une structure Plate-forme permettrait d'assurer un transfert technologique plus rapide et donc une mise à disposition au plus grand nombre, des techniques développées. Les « centres », identifiés lors d'une sélection par appel d'offre, **doivent être complémentaires et en nombre restreint**. Ils seront **fédérés au sein d'une structure pilotée par l'ITMO BCBDE**. Ces centres assureront un rôle moteur sur le plan local et national, leur « ouverture » **doit être pensée au niveau européen selon les modèles développés par l'ESFRI**, une échelle compatible avec la structuration « ITMO » et les enjeux de la biologie de demain.

### ***B. Mobilisation de compétences pluridisciplinaires pour dépasser des verrous scientifiques identifiés en biologie cellulaire et du développement***

Afin de dépasser des verrous en biologie cellulaire et du développement, la communauté des biologistes doit « poursuivre sa révolution » et passer d'une biologie encore très réductionniste basée sur des recherches de causalité linéaire, souvent qualitative et énumérative, à une science systémique, multidimensionnelle basée sur des causalités circulaires, quantitative, voire prédictive. Cette démarche sous-entend l'**intégration de connaissances établies à toutes les échelles du vivant via des approches innovantes d'ingénierie, de chimie et physique, dans des modèles mathématiques...** Un dialogue étroit entre les différentes modélisations, encore conçues de manière trop indépendantes doit impérativement s'installer. Il conviendra également de relever le défi de l'**accumulation massive et la normalisation des données de microscopie**. Il s'agit aussi d'une part de poursuivre la **mobilisation des communautés des physiciens** (photonique, mécanique, matière molle, modélisation,...) et des **chimistes** (photochimie, polymère, interface, sondes,...) en les intéressant à des projets scientifiques transdisciplinaires d'envergure ; d'autre part, de **mobiliser davantage la communauté (STIC) des sciences pour l'ingénieur (principalement via l'INSIS au CNRS) et la communauté des informaticiens et mathématiciens (INSIS, INRIA, INRA, Inserm...)**. Des travaux importants ont été initiés au niveau des nanotechnologies et de la photonique en lien avec la microscopie (Qdots, Laser blanc,...). Cependant **d'autres challenges tout aussi importants restent à relever**: par exemple il faut améliorer les performances des détecteurs tant au niveau du rapport signal sur bruit, qu'en augmentant leur sensibilité et leur rapidité pour le suivi de molécules uniques avec un échantillonnage temporel de l'ordre de la milliseconde, notamment dans le proche infra-rouge.

L'ITMO doit encourager et accompagner l'émergence de projets interdisciplinaires « biologie des systèmes » et « ingénierie de l'imagerie biologique » (dont biophotonique, mais pas seulement) **sur de grands enjeux ou des questions biologiques phares** dans les différentes modalités d'organisation du vivant (bactérie, levure, végétal, animal, avec une attention particulière pour la biodiversité marine). Des équipes multidisciplinaires (mathématique-physique-biologie) pourront se constituer ainsi, notamment en cohérence avec l'Institut des Systèmes Complexes (ISC) et le RNSC. L'imagerie (« Bases de Données Images Biologiques ») jouera un rôle essentiel dans cette organisation et cette restructuration. **En effet, les modèles établis par les biomathématiciens et biophysiciens ont besoin d'être confrontés aux situations réelles et à des environnements complexes au niveau cellulaire**. De même, l'accès à des grilles de calcul telles que celles déjà mobilisées en physique, va devenir crucial et pourra représenter une mission de l'ITMO. Par ailleurs, les données déjà accumulées sont extrêmement massives et ne feront que croître. La bioinformatique s'est développée et a su évoluer sur la base de ce constat. **La microscopie à haut débit va donc constituer un nouveau défi**. L'enjeu sera de

rationaliser **l'acquisition des données et d'optimiser les approches expérimentales** (optimiser le nombre de mesures et le volume des données requises, tester *in silico* des hypothèses et des scénarii, vérifier la cohérence des connaissances ...), d'archiver, de compresser, d'indexer, d'extraire des connaissances, et de faciliter la consultation et la visualisation de telles données collectées. Les compétences et les moyens développés dans le cadre du projet « **programme fédérateur de recherche et d'innovation – QUAERO** » pour l'analyse de données multimédias, doivent pouvoir être aussi mobilisés dans ce contexte. Cette capacité à comprendre et à prédire les phénomènes biologiques complexes devrait ouvrir la voie à de nouvelles approches d'ingénierie et de biotechnologie.

#### **Fort de ces constats nous recommandons :**

1. **Pour mobiliser ces communautés**, nous recommandons que l'ITMO assume une vision réellement interdisciplinaire de son champ d'investigation via, notamment, la présence dans le comité de pilotage de **représentants des autres disciplines** et de leurs instituts ou organisme de rattachement, dans la perspective d'une réelle disparition des lignes de démarcation disciplinaire. Nous recommandons de conduire cette ouverture en lien avec les sections interdisciplinaires du comité national et des comités compétents de l'Alliance.
2. Par ailleurs, il est nécessaire de **soutenir durablement les initiatives locales de regroupement interdisciplinaire** sur des durées suffisantes via une programmation de moyens et la mobilisation de ressources régionales et locales. Il nous semble là aussi important d'assurer le développement de ces groupes et unités interdisciplinaires autour de thématiques fortes (« **big-science** ») et selon une modalité d'organisation assurant une cohérence au niveau national. Dans ce sens, les modalités d'évaluation sont donc aussi à revoir selon un prisme pluridisciplinaire.

#### ***C. Formation initiale et continue à l'inter culturalité scientifique et à la conduite de projet interdisciplinaire :***

Le niveau de complexité des nouveaux défis en biologie cellulaire et tissulaire, ou en biologie du développement, tels qu'énoncés précédemment, constitue **un changement majeur de paradigme** auquel est associée une véritable révolution tant au niveau des outils d'investigation en imagerie moléculaire et multi-échelle, qu'en terme d'analyse et de modélisation du vivant. **Ces défis, pour être relevés, nécessitent de renforcer l'interdisciplinarité** au niveau de la communauté scientifique, mais aussi **la transdisciplinarité** au niveau des scientifiques eux mêmes, afin de répondre à ce changement de paradigme. Il faut pour cela former une partie significative des jeunes scientifiques aux approches interdisciplinaires. Le choix d'un système interdisciplinaire tôt dans le cursus ou seulement au moment de la thèse, continue à animer la communauté. Nous formulons cependant trois propositions.

- 1) Le **financement de thèses à l'interface des disciplines fondamentales concernées (Physique/Chimie/Biologie/Mathématiques) impliquant un encadrement double et interdisciplinaire**. Ces bourses de thèse pourraient notamment être financées par les EPST (à l'instar de l'INRA qui chaque année finance un volant de bourses co-portées par au moins deux départements différents). Un volant de 20 bourses par an dans les 5 premières années serait souhaitable pour le domaine de l'imagerie biologique. La diminution ou le maintien du nombre de ces bourses devront être ensuite évalués au regard du niveau des recrutements et de l'évolution du champ interdisciplinaire. Il apparaît important que l'évaluation de ces bourses soit suivie de manière multidisciplinaire par les différents instituts de l'Alliance et les sections multidisciplinaires du CNU et du comité national (30, 11, 43,..). Ceci pourra être conduit en lien avec l'affichage actuel des postes transdisciplinaires et leur évolution. Nous recommandons la mise en place d'une mesure semblable au niveau de **post-doctorat interdisciplinaire de longue durée (2x2ans)**, afin de renforcer dans les 5 à 7 ans de manière durable cette communauté interdisciplinaire.

- 2) **Regroupement des laboratoires du domaine dans des écoles doctorales interuniversitaires.** On constate une forte dispersion des laboratoires du domaine et donc une faible densité par université et école doctorale. **Afin de constituer des formations en imagerie biologique de bonne taille tant en nombre de laboratoires qu'en qualité d'intervenants et nombre d'étudiants,** il semble nécessaire de permettre le rattachement de laboratoires localisés dans d'autres universités à des écoles doctorales offrant des cursus interdisciplinaires en imagerie biologique (et ce sans exclusion de leur rattachement à leur Ecole Doctorale d'origine). A cela il faut associer une politique ambitieuse d'attribution de bourses ministérielles et une cohérence dans l'accompagnement des laboratoires par des bourses régionales. Il est à noter que des formations à vocations nationales ont par le passé montré leur pertinence, notamment en biologie structurale.
- 3) **Adapter les offres d'enseignement et évaluer l'apport des formations interdisciplinaires de second cycle.** Depuis quelques années plusieurs universités disposent d'unités d'enseignement pluridisciplinaire en Licence, permettant aux étudiants de découvrir des disciplines aux frontières de leur cursus de base (UE de biologie cellulaire, moléculaire et techniques optiques à Saint Etienne, UE Biologie et physique à Marseille, UE interdisciplinaire biologie, chimie, mathématiques et physique à Grenoble, ...). Parallèlement, des parcours de master ont vu le jour (*physique pour les sciences du vivant* à Grenoble, *physique et biologie* à Marseille et Lille, *mathématiques appliquées aux sciences biologiques et médicales* à Paris, *biologie et biophotonique* à Saint Etienne, *imagerie, robotique et ingénierie pour le vivant* à Strasbourg...). Il existe également une formation master AgroParisTech: « Modélisation pour la biologie, l'économie et l'écologie » qui comporte un important volet en modélisation biologique en lien avec l'imagerie.

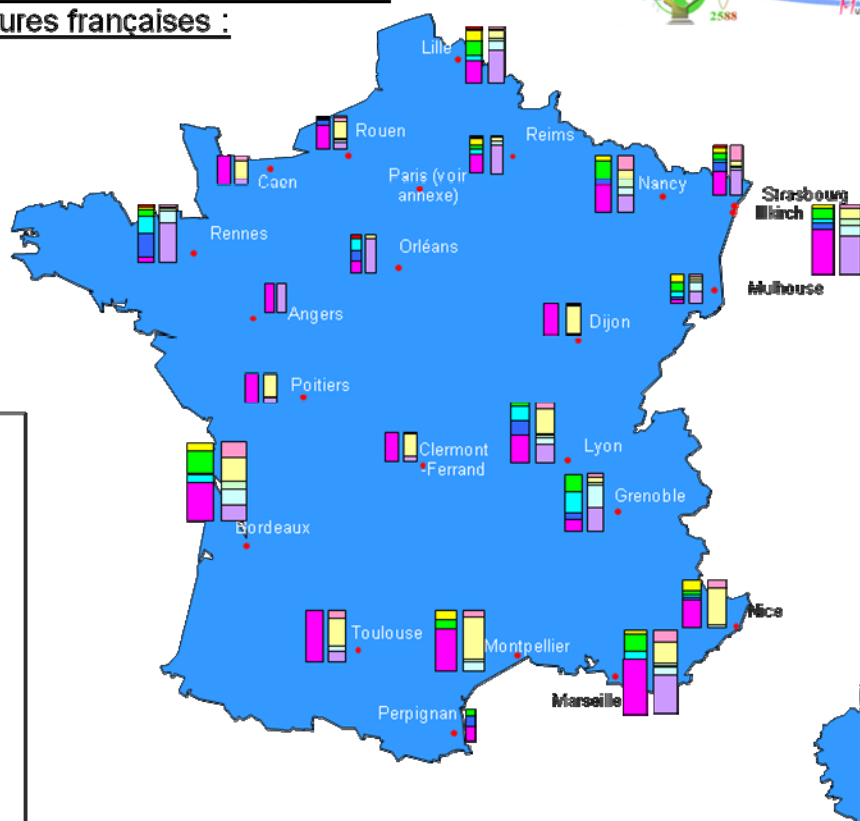
Enfin, pour ce qui est des formations permanentes, les personnels (ingénieurs, chercheurs, doctorants) travaillant dans des laboratoires sur des thématiques interdisciplinaires ont accès à de nombreuses formations, soit organisées par les départements de formation continue des universités et organismes, soit par des groupements de recherches. Ces formations peuvent prendre la forme de journées thématiques (GDR 2588, GDR ISIS, GDR 3070) ou d'écoles d'été (GDR 2588 et MiFoBio). De plus en plus, ces différents groupements de recherche co-organisent des actions de formation permettant ainsi à un plus grand nombre de prendre conscience des problématiques d'autres disciplines et de susciter des collaborations. Le soutien de ces formations doit être renforcé.

## Thématiques et activités Biophotonique au sein des structures françaises :

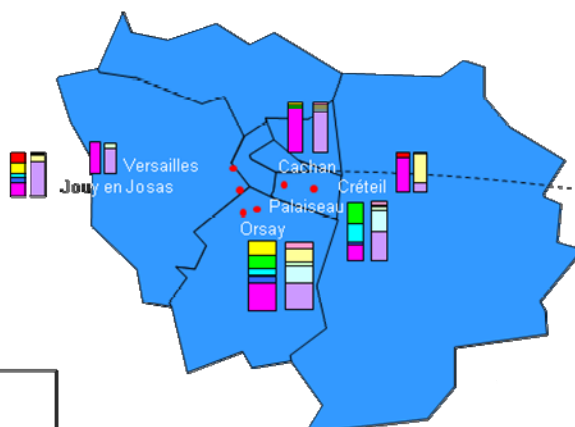


### Légende :

•	Ville
<b>Thématiques :</b>	
■	Biologie
■	Chimie
■	Physique
■	Instrumentation
■	Informatique
■	Mathématiques
<b>Activités :</b>	
■	Recherche
■	Développement Instrumental
■	Innovation et Transfert Technologique
■	Services
■	Formation



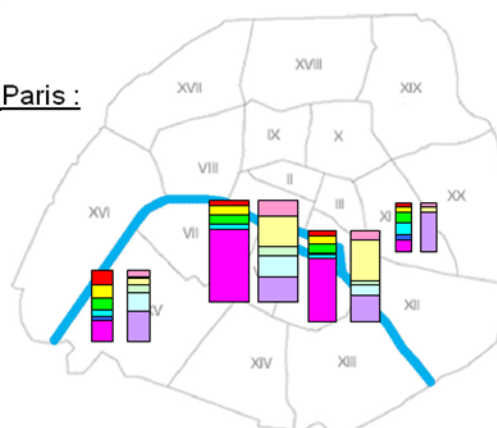
**La biophotonique en région Île de France :**



Légende :

• Ville
<b>Thématiques :</b>
■ Biologie
■ Chimie
■ Physique
■ Instrumentation
■ Informatique
■ Mathématiques
<b>Activités :</b>
■ Recherche
■ Développement Instrumental
■ Innovation et Transit
■ Technologique
■ Services
■ Formation

**La biophotonique dans la ville de Paris :**



Une liste plus complète des laboratoires impliqués dans ces activités de recherche et des plate-formes concernées est en cours de constitution sur la base de celle réalisée en 2008-2009 par le GDR2588.

**Travail coordonné par le bureau du GDR2588 et/dont :**

**Laurent Héliot, coordonnateur, CNRS, Villeneuve d'Ascq**

**Emmanuel Beaurepaire, CNRS, Palaiseau**

**Laurent Blanchoin, CEA, Grenoble**

**Frédéric Bolze, Université, Illkirch**

**Patrick Bouthemy, INRIA, Rennes**

**Giacomo Cavalli, CNRS, Montpellier**

**Thierry Cheutin, CNRS, Montpellier**

**Xavier Darzacq, CNRS, Paris**

**Bertrand Fourcade, Université, Grenoble**

**Thierry Galli, Inserm, Paris**

**Olivier Haeberle, Université, Mulhouse**

**Bernard Hoflack, Université, Dresde, Allemagne**

**Charles Kervrann, INRIA, Rennes**

**Michel Labouesse, CNRS, Illkirch**

**Pierre-François Lenne, CNRS, Marseille**

**Sandrine Lévêque-Fort, Université, Orsay**

**Cédric Matthews, CNRS, Nice**

**Yves Mely, Université, Illkirch**

**Serge Monneret, CNRS, Marseille**

**Stéphane Mottin, CNRS, Saint Etienne**

**Marcelo Nollmann, CNRS, Montpellier**

**Stéphane Noselli, CNRS, Nice**

**Jean-Christophe Olivo-Marin, Université, Paris**

**Robert Pansu, CNRS, Cachan**

**Nadine Peyriéras, CNRS, Gif sur Yvette**

**Matthieu Piel, CNRS, Paris**

**Graça Raposo, CNRS, Paris**

**Jean Salamero, CNRS, Paris**

**Jean-Pierre Samama, CNRS, Gif sur Yvette**

**Christian Sardet, CNRS, Villefranche sur mer**

**Kenneth Takeda, CNRS, Illkirch**

**Alain Trubuil, INRA, Jouy-en-Josas**

**Yves Usson, CNRS, Grenoble**

**Julien Vermot, Inserm, Illkirch**