



agence d'évaluation de la recherche
et de l'enseignement supérieur

Section des Unités de recherche

Évaluation de l'AERES sur l'unité :
Imagerie et Modélisation en Neurobiologie et
Cancérologie

IMNC

sous tutelle des
établissements et organismes :

Université Paris Sud

Université Paris 7 - Denis Diderot

Centre National de la Recherche Scientifique - CNRS



Décembre 2013



agence d'évaluation de la recherche
et de l'enseignement supérieur

Section des Unités de recherche

Pour l'AERES, en vertu du décret du 3 novembre 2006¹,

- M. Didier HOUSSIN, président
- M. Pierre GLAUDES, directeur de la section des unités de recherche

Au nom du comité d'experts,

- M. Jean-François CHATAL, président du comité

¹ Le président de l'AERES « signe [...], les rapports d'évaluation, [...] contresignés pour chaque section par le directeur concerné » (Article 9, alinea 3 du décret n°2006-1334 du 3 novembre 2006, modifié).



Rapport d'évaluation

Ce rapport est le résultat de l'évaluation du comité d'experts dont la composition est précisée ci-dessous.

Les appréciations qu'il contient sont l'expression de la délibération indépendante et collégiale de ce comité.

Nom de l'unité :	Imagerie et Modélisation en Neurobiologie et Cancérologie
Acronyme de l'unité :	IMNC
Label demandé :	UMR
N° actuel :	8165
Nom du directeur (2013-2014) :	M. Yves CHARON
Nom du porteur de projet (2015-2019) :	M. Philippe LANIECE

Membres du comité d'experts

Président :	M. Jean-François CHATAL, Université de Nantes & GIP Arronax
Experts :	M. Jean DATCHARY, Institut Gustave Roussy, Villejuif
	M. Franck DEBARBIEUX, Institut des Neurosciences de la Timone, Marseille
	M. Jean-François MATHIOT, Laboratoire de Physique Corpusculaire, Clermont Ferrand (représentant du CoNRS)
	M ^{me} Christelle ROY, Institut Pluridisciplinaire Hubert Curien, Strasbourg
	M Jean-Paul TAVERNET, Laboratoire de Physique Nucléaire et de Hautes Energies, Paris (représentant du CNU)
Délégué(s) scientifique(s) représentant(s) de l'AERES :	M. Cristinel DIACONU



Représentant(s) des établissements et organismes tutelles de l'unité :

M. Jacques BITTOUN, Université Paris-Sud

M^{me} Véronique DEBISSHOP, CNRS

M. Alain ECHEYNE, INSB, CNRS

M. François GALET, Université Paris Diderot

M^{me} Florence GAZEAU, Représentante du CN section 28

M. Jacques MARTINO, IN2P3, CNRS

M^{me} Sylvie RETAILLEAU, Université Paris-Sud



1 • Introduction

La visite s’est déroulée du 9 au 11 décembre 2013 dans une excellente ambiance avec des discussions constructives et franches. Les documents fournis ainsi que les présentations étaient d’une très grande qualité.

Historique et localisation géographique de l’unité

Créé en 2006, le laboratoire IMNC (Imagerie et Modélisation en Neurobiologie et Cancérologie) est situé sur le Campus d’Orsay de l’Université Paris 11, au sein de l’IBAIC (Institut de Biologie Animale Intégrative et Cellulaire) depuis le printemps 2010 après avoir été dans un premier temps dispersé sur trois sites. L’UMR a également une antenne dans le bâtiment Condorcet de l’UFR de Physique de l’Université Paris-Diderot.

Équipe de direction

M. Yves CHARON (directeur)

M. Philippe LANIECE (directeur-adjoint)

M. Laurent PINOT (directeur technique)

M^{me} Nathalie ARLAUD (responsable administrative)

Nomenclature AERES

ST2 Physique

SVE1-LS7, technologies biomédicales

ST5 : Sciences pour l’ingénieur

Effectifs de l’unité

Effectifs de l’unité	Nombre au 30/06/2013	Nombre au 01/01/2012
N1 : Enseignants-chercheurs titulaires et assimilés	11	11
N2 : Chercheurs des EPST ou EPIC titulaires et assimilés	7	3
N3 : Autres personnels titulaires (n’ayant pas d’obligation de recherche)		
N4 : Autres enseignants-chercheurs (PREM, ECC, etc.)		
N5 : Autres chercheurs des EPST ou EPIC (DREM, Post-doctorants, visiteurs etc.)	7	4
N6 : Autres personnels contractuels (n’ayant pas d’obligation de recherche)		
TOTAL N1 à N6	25	18



Effectifs de l'unité	Nombre au 30/06/2013	Nombre au 01/01/2015
Doctorants	9	
Thèses soutenues	16	
Post-doctorants ayant passé au moins 12 mois dans l'unité *	6	
Nombre d'HDR soutenues	4	
Personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	9	10

2 • Appréciation sur l'unité interdisciplinaire

Avis global sur l'unité interdisciplinaire

L'IMNC est un laboratoire typiquement interdisciplinaire regroupant principalement des physiciens mais également des biologistes avec une forte collaboration avec des médecins dans plusieurs Centres Hospitaliers Universitaires de la Région parisienne. Cette interdisciplinarité apparaît tout à fait cohérente et a déjà permis d'aboutir à la validation de plusieurs systèmes instrumentaux pour des objectifs précliniques, comme dans la recherche en neuroscience de l'olfaction, et cliniques comme l'imagerie per-opératoire du rayonnement émis par des cibles tumorales.

Cette interdisciplinarité s'inscrit de façon efficace dans le champ de l'interface Physique/rayonnement ionisant/Santé illustré par le besoin de R&D en médecine nucléaire diagnostique et en radiothérapie et particulièrement en hadronthérapie.

Points forts et possibilités liées au contexte

- Qualité scientifique excellente et reconnue de chacune des équipes et concrétisée par de nombreuses publications dans les meilleures revues de chaque spécialité.
- Pour l'instrumentation et la quantification en imagerie nucléaire, le laboratoire est leader en France. Il est très bien placé pour la modélisation et la neuroscience de l'olfaction.
- Très bonne contribution à la diffusion de la culture scientifique et technique dans le champ d'excellence du laboratoire.
- Très bonne organisation du laboratoire avec adhésion remarquable de l'ensemble des membres au projet.
- La thématique du laboratoire se prête bien à l'insertion des thésards et s'est concrétisée par un taux de plus de 90 % au court du dernier quinquennal.
- Stratégie recentrée sur des applications innovantes en oncologie et particulièrement en médecine nucléaire pour le diagnostic et la radiothérapie, spécialités en plein progrès technologique.
- Possibilité pour tous les étudiants d'assister à une ou deux conférences internationales par an.



Points faibles et risques liés au contexte

- Fragilité de l'équipe récemment implantée de radiothérapie avec un effectif de très bonne qualité mais réduit à quatre membres pour un projet innovant très ambitieux. Le risque est de ne pas pouvoir développer l'ensemble du projet.
- Manque de soutien financier pour développer une valorisation en adéquation avec l'innovation des développements technologiques.

Recommandations

- Nécessité d'attribuer des ressources humaines supplémentaires pour l'activité de la plateforme PIMPA.
- Invitation à définir une problématique ciblée en oncologie justifiant de façon évidente le choix du modèle de culture de cellules tumorales dans des gels 3D plutôt que des cultures 2D.
- Pérenniser sur le long terme l'interaction entre MIO et IBIV pour continuer à valoriser le savoir faire acquis et pour diffuser les compétences sur plusieurs campus parisiens.
- Travailler la communication sur les objectifs et les résultats de la modélisation mathématique de la croissance tumorale. Insister sur les impacts cliniques et sur les répercussions attendues pour la survie des patients. Expliciter plus clairement le choix des lignées cellulaires utilisées pour la modélisation.
- Evoluer vers un conseil de laboratoire réduit si les effectifs continuent à croître à l'IMNC. Il est toujours délicat de changer quelque chose qui fonctionne, cependant on peut se demander si la prise de décision serait moins efficace/moins acceptée si un plus petit nombre de personnes se réunissait pour les prendre.
- Nécessité d'embaucher un responsable de plateforme biologie pour maintenir la production en biologie au niveau atteint par l'équipe MIO malgré le départ de celle-ci. Sinon l'IMNC risque de perdre son ancrage résolument applicatif et se transformer en laboratoire d'instrumentation pure annulant ainsi les efforts consentis pour sa création.

3 • Appréciations détaillées

Appréciation sur la production et la qualité scientifiques

Le comité d'experts considère que la qualité scientifique du laboratoire IMNC est excellente dans le domaine de l'instrumentation en imagerie optique et nucléaire et à l'interface de la physique et de la biologie. Les applications couvrent la recherche en neurosciences et en cancérologie. Cette qualité scientifique s'inscrit en très bonne place dans le panorama national et international de la physique appliquée relativement à l'utilisation diagnostique et thérapeutique des rayonnements ionisants.

Cette qualité scientifique se traduit par une production de 133 publications dans des revues avec comité de lecture, par de très nombreuses conférences invitées (48) et communications (153). Compte tenu de l'interdisciplinarité du laboratoire, les travaux ont été publiés dans des revues diverses mais le plus souvent dans les meilleures de la spécialité considérée et ont porté souvent sur des ruptures technologiques ou de paradigme.

Pour le thème 1 (instrumentation et imagerie radio-isotopique) les publications ont porté sur la conception et la réalisation de détecteurs et système de détection innovants, jusqu'à leurs applications précliniques. Pour le thème 2 (métabolisme, imagerie et olfaction) les travaux interdisciplinaires ont porté sur la mise au point de systèmes d'imagerie optique grand champ sur animal vivant permettant de suivre de façon unique l'activité métabolique de réseaux de neurones en corrélation avec l'activité électrique et d'étudier les répercussions comportementales de leur modulation pharmacologique ou génétique. La méthodologie nécessaire au contrôle optogénétique de sous-populations cellulaires d'intérêt est en cours d'implémentation. Cet outil puissant permettra de disséquer plus finement les réseaux fonctionnels déterminants pour la réponse à l'odeur. Dix études ont été déjà publiées dans de très bonnes revues spécifiques, tandis que sept autres sont à un stade avancés du processus éditorial. L'une de ces publications est quasiment acceptée dans la prestigieuse revue Nature Neuroscience. Pour le thème 3 (modélisation des systèmes biologiques) couvrant un large panorama depuis des études théoriques (mathématique, physique statistique) jusqu'à la modélisation de données cliniques à visée prédictive, les publications ont été très nombreuses dans des revues variées. Pour le thème 4 (quantification en imagerie moléculaire et radiothérapie) de nombreuses publications de l'équipe (41) ont été portées par deux chercheurs très reconnus sur le plan national et international. Pour le thème 5 (imagerie biophotonique in vivo) les publications ont été de type instrumental orientées principalement sur la neuroscience des réseaux et sur la caractérisation des tissus pathologiques notamment pour des applications en cancérologie.

Appréciation sur le rayonnement et l'attractivité académiques

La stratégie du laboratoire s'inscrit dans un environnement scientifique exceptionnel et en particulier dans le cadre du Labex P2IO Vallée en apportant sa composante Santé. Par ailleurs la composante en instrumentation nucléaire est tout à fait complémentaire de la composante radiotraceur du Service Hospitalier Frédéric Joliot (SHFJ) à Orsay de sorte qu'une collaboration étroite pourrait à l'avenir constituer un groupe de recherche en médecine nucléaire exceptionnel en Europe. De même l'orientation amorcée par le laboratoire vers de nouvelles méthodologies en radiothérapie s'inscrit dans un environnement très favorable avec la présence de la plateforme de Radiobiologie et du Centre de Protonthérapie de l'Institut Curie à Orsay, du SHFJ, de l'Institut Curie et de l'Institut Gustave Roussy. Les équipes du laboratoire contribuent à des événements scientifiques très visibles au niveau national et international et des membres du laboratoire participent à diverses instances, comités et conseils scientifiques.

Appréciation sur l'interaction avec l'environnement social, économique et culturel

L'activité du laboratoire dans le domaine de l'instrumentation en imagerie nucléaire et optique ouvre des possibilités évidentes de valorisation pré-industrielle. Ces possibilités nécessitent un effort de réflexion élargie sur les moyens à mettre en œuvre pour une valorisation optimale. La direction du laboratoire est pleinement consciente de cette nécessité mais a besoin d'un accompagnement déterminé de la puissance publique pour l'aider à déposer des brevets à l'échelle nationale et internationale et enrichir ainsi la propriété intellectuelle du laboratoire avant d'envisager un développement pré-industriel voire industriel.

Le laboratoire a fait un effort indiscutable de diffusion scientifique et technique en participant à l'organisation de nombreuses manifestations scientifiques et à l'activité de réseaux scientifiques dont plusieurs GDR. Ses membres ont aussi participé à des conférences de vulgarisation dans les lycées de la région parisienne.



Appréciation sur l'organisation et la vie de l'unité

Le comité d'experts a constaté une dynamique de groupe harmonieuse et cohérente dans un contexte interdisciplinaire qui réunit des compétences variées en physique et biologie. Chaque chercheur est motivé par son activité propre mais aussi fait preuve d'un intérêt pour apporter sa contribution à la réussite de son groupe et par extension de l'ensemble du laboratoire.

La cohésion du laboratoire et l'adhésion de chacun à la vie et au projet du laboratoire ont été particulièrement remarquées lors de la rencontre avec le conseil de laboratoire qui de façon originale réunit l'ensemble du personnel.

Appréciation sur l'implication dans la formation par la recherche

Le laboratoire est fortement impliqué à tous les niveaux de la formation dans 5 écoles doctorales de thématiques différentes (le premier acronyme indique le thème de recherche du laboratoire) :

- IRIC : ED PNC (Particules, Noyaux, Cosmos n°517)
- QIM : ED STITS (Sciences et Technologies de l'Information, des Télécommunications et des Systèmes n°422)
- IBIV : ED MIPEGE (Modélisation et Instrumentation en Physique, Energies, Géosciences et Environnement n°534)
- MSB : ED MIC (Matière condensée et interfaces n°518) & ED FDV (Frontières du Vivant n°474)
- MIO : ED BIOSIGNE (Signalisations et Réseaux Intégratifs en Biologie n°419)

Le laboratoire participe au conseil de l'École doctorale PNC517 ainsi qu'au recrutement des doctorants. Depuis 2008, 16 thèses ont été soutenues avec une stratégie gagnante de formation par la recherche objectivée par un taux d'insertion remarquable de plus de 90 % (un seul sans emploi sur 16). Actuellement, alors que 12 étudiants sont en cours de thèse ou en stage, un même taux d'insertion est à prévoir. La situation des docteurs IMNC est connue et mise à jour mais ce dispositif doit être pérennisé et encore renforcé. La durée moyenne des thèses se situe à 36.7 mois avec en moyenne un étudiant par chercheur. Par ailleurs il est remarquable que le laboratoire se fasse un point d'honneur à accueillir de très nombreux stagiaires en L3, M1, M2.

Appréciation sur la stratégie et le projet à cinq ans

La stratégie du laboratoire pour les cinq ans à venir est délibérément orientée vers le renforcement de l'interface physique - médecine appliquée principalement à la cancérologie en particulier en médecine nucléaire pour le diagnostic et la radiothérapie. Le projet consiste à consolider la composante physique du laboratoire par le développement de l'instrumentation en imagerie optique et surtout nucléaire, de la modélisation en particulier de la croissance tumorale et par la simulation. Ce recentrage vers la cancérologie va se traduire par une séparation de la composante neuroscience de l'olfaction dont deux chercheurs de premier plan vont rejoindre un autre groupe à Paris, mais cette équipe continuera à collaborer étroitement avec IBIV de l'IMNC.

Par rapport au précédent cycle quinquennal, le laboratoire va développer une nouvelle composante thématique de radiothérapie orientée vers de nouvelles méthodologies d'irradiation en particulier en hadronthérapie avec une étroite collaboration avec le Centre de Protonthérapie d'Orsay (CPO). Ce nouveau développement est favorisé par l'arrivée d'un chercheur d'excellence dans cette thématique, qui va contribuer à initier une orientation radiobiologique.

Cette stratégie du laboratoire s'inscrit dans un environnement scientifique exceptionnel et en particulier dans le cadre du labex P2IO Vallée en apportant sa composante santé. Par ailleurs la composante en instrumentation nucléaire est tout à fait complémentaire de la composante radiotraceur du SHFJ de sorte qu'une collaboration étroite pourrait à l'avenir constituer un groupe de recherche en médecine nucléaire exceptionnel en Europe. De même la nouvelle orientation du laboratoire en nouvelles méthodologies d'hadronthérapie s'inscrit aussi dans un environnement tout à fait favorable avec la présence du CPO, du SHFJ et des centres cliniques de l'Institut Curie et de l'Institut Gustave Roussy de Villejuif.



4 • Analyse thème par thème

Thème 1 : Instrumentation et imagerie Radiolotopique Clinique et préclinique (IRIC)

Nom du responsable : M. Laurent MENARD

Effectifs

Effectifs du thème	Au 30/06/2013	Au 01/01/2015
Enseignants-chercheurs titulaires	4	4
Chercheurs des EPST ou EPIC titulaires	1	1
Autres personnels titulaires n'ayant pas d'obligation de recherche (IR, IE, PRAG, etc.)	3	3
Autres enseignants-chercheurs (PREM, ECC, etc.)		
Post-doctorants ayant passé au moins 12 mois dans l'unité	1	
Autres chercheurs des EPST ou EPIC (DREM, etc.) hors post-doctorants		
Autres personnels contractuels n'ayant pas d'obligation de recherche		
Doctorants	3	
TOTAL	12	8

• Appréciations détaillées

Appréciation sur la production et la qualité scientifiques

L'activité de recherche de cette thématique est centrée sur le développement de systèmes d'imagerie nucléaire dont la finalité est leur utilisation dans les domaines pré/per/cliniques. Une forte compétence en instrumentation et une étroite interface avec des centres cliniques et biologiques sont les bases de l'originalité et de la portée des recherches effectuées par cette équipe.

L'approche voulue par l'équipe est :

- de suivre les derniers développements technologiques en détection et en instrumentation en développant soit des partenariats industriels (SENSL pour des photo-détecteurs de dernière génération...) soit des collaborations académiques (laboratoires du CNRS) ;
- d'intégrer ces avancées technologiques dans la définition et la conception d'imageurs ;
- de tester le produit obtenu jusqu'à la validation clinique et de le valoriser.



En particulier, le développement d'une gamma-caméra miniaturisée pour l'assistance au traitement chirurgical du cancer par radioguidage a suivi cette approche. Ce projet TRECAM (Tumor Resection CAMera), dont le prototype nommé POCI (PerOperative Compact Imager) a été évalué cliniquement sur 162 patientes atteintes du cancer du sein, a été valorisé vers la société LITEF Northrop Grumman. La pertinence de l'approche est donc démontrée.

Les développements actuels d'une imagerie per-opératoire pour guider l'exérèse des tissus cancéreux et ambulatoire pour le suivi thérapeutique personnalisé des patients démontrent les futures avancées possibles dans les traitements du cancer mais aussi le potentiel d'impact de cette équipe.

La production scientifique s'effectue à chaque étape du développement d'un produit dans des revues de haut niveau du domaine de l'instrumentation et des études précliniques sur les patients. Au cours du dernier quinquennal, 14 publications ont été produites réparties de manière uniforme sur les thématiques de l'équipe prouvant ainsi une approche intégrée des développements : de la R&D en instrumentation jusqu'à la finalité médicale.

Appréciation sur le rayonnement et l'attractivité académique

L'équipe est (inter)nationalement reconnue avec une forte notoriété dans le domaine de l'interface physique-santé, ce qui se traduit pour ce quinquennal par deux ANR (130 et 360 keuros) en tant que porteur de projet, d'un AAP INSERM et de plusieurs financements du GDR Modélisation et Instrumentation pour l'Imagerie Biomédicale (Mi2b) ; une participation active à deux GDRs dont la responsabilité de l'axe imagerie du GDR Mi2b et celle de l'axe instrumentation dans le GDR imageries un vivo (IMAGIV) ; des participations à diverses instances, comités et conseils scientifiques (Institut Fédératif de Recherche NeuroSud Paris, Nuclear Physics in Medicine de NuPECC...).

La notoriété de l'équipe leur a permis de jouer un rôle moteur dans le développement d'interactions entre les disciplines grâce à des collaborations avec des équipes réputées ou avec des pôles d'excellence en microélectronique (pôle Oméga, CPPM) et en détecteurs CMOS (IPHC).

Au niveau international, la participation aux comités d'organisation de deux workshops internationaux montre le dynamisme et la réputation des membres de l'équipe.

Appréciation sur l'interaction avec l'environnement social, économique et culturel

L'équipe s'implique de manière active dans la diffusion de la culture scientifique en participant aux actions grand public nationales et locales. En particulier, un article de vulgarisation dans la revue « Université Paris-Sud » et l'émission « X:enius » sur Arte autour de la caméra TRECAM sont à mettre en avant.

La grande majorité des membres de l'équipe sont des enseignants-chercheurs participant donc de fait à la diffusion de la connaissance, mais ils s'impliquent aussi dans la responsabilité d'une formation et dans la définition d'enseignements nouveaux en utilisant les savoir-faire acquis en recherche.

Les actions de valorisation des produits développés (deux contrats de cession de licence) et les partenariats avec des industriels spécialisés dans le développement en photodétection montrent les implications de l'équipe avec son environnement socio-économique. La visibilité et l'expertise du groupe se sont concrétisées par un accord de collaboration avec la société AG Medical, dont l'industriel est l'initiateur.

Les produits développés par l'équipe ont un fort potentiel de valorisation, mais le manque d'implication et de soutien des tutelles est à souligner.

Appréciation sur l'organisation et la vie de l'équipe

Les succès de cette équipe reposent sur la motivation, le dynamisme, la solidarité et une spécialisation (sans que celle-ci soit exclusive) des membres dans les différentes étapes d'un projet (R&D, définition et conception, essais cliniques et valorisation). L'intégration du service technique à chaque étape permet de réaliser des produits performants et aussi de renforcer la dynamique et la motivation de toute la structure. Les jeunes chercheurs sont intégrés au processus et l'arrivée d'un clinicien en thèse de doctorat va développer le caractère interdisciplinaire de l'équipe et diversifier des contacts avec des communautés de culture scientifique différente.



Appréciation sur l'implication dans la formation par la recherche

L'équipe IRIC est liée à l'École Doctorale PNC (Particules, Noyaux, Cosmos n°517) et est très active dans la formation par la recherche ; 6 thèses ont été soutenues et 4 sont en cours. La formation initiale des doctorants et le fait que le travail de thèse s'effectue sur l'un des projets de l'équipe impliquent des interactions et une proximité entre la physique fondamentale et la médecine. La cohabitation de projets à différents stades de développement permet au doctorant d'acquérir une forte culture interdisciplinaire. D'ailleurs, l'intégration professionnelle des docteurs est exceptionnelle et dans la continuité des savoir-faire développés durant la thèse (physiciens médicaux ou R&D dans des grandes sociétés du domaine physique-santé).

L'équipe s'implique aussi dans l'accueil de stagiaires de licence ou de master en formation universitaire. La formation par la recherche est l'un des soucis des membres de l'équipe, qui se sont investis soit dans la direction soit comme membre du conseil d'écoles doctorales.

Appréciation sur la stratégie et le projet à cinq ans

Le projet est en cohérence avec le projet de la future université Paris-Saclay, via l'un des Labex associé « Physique des 2 Infinis et des Origines » (P2IO) dont l'un des thèmes prioritaires est l'axe santé. Dans ce cadre, l'équipe (et l'ensemble du laboratoire) se rapprochera géographiquement du pôle santé, et à proximité des pôles de physique fondamentale, renforçant ainsi l'approche intégrée voulue par l'équipe : de l'instrumentation jusqu'à la validation biomédicale.

Le projet est basé sur les savoirs-faire et les expertises de l'équipe. La stratégie est focalisée sur le développement de nouvelles approches instrumentales et méthodologiques pour la recherche biomédicale en cancérologie et neurobiologie. Le recrutement d'un enseignant-chercheur, renforçant l'expertise en instrumentation, rend cohérent le projet qui est équilibré entre innovations et continuité des développements.

Conclusion

En conclusion, la spécificité de l'équipe est basée sur une approche intégrée proposant de nouvelles approches instrumentales et utilisant de l'instrumentation innovante pour aboutir aux développements de produits d'assistance à la thérapie du cancer soit en radiothérapie soit en chirurgie. Cette expertise est reconnue via le dépôt de brevets et le nombre de partenariats industriels.

▪ *Points forts et possibilités liées au contexte :*

Une équipe interdisciplinaire alliant des compétences renforcées en instrumentation et l'arrivée en doctorat d'un clinicien sont les atouts pour les futures innovations et pour les projets actuels. La future intégration de l'équipe dans le pôle santé du labex P2IO est une opportunité en terme d'impact, de visibilité et d'innovations qui permettra la diversification des applications biomédicales des produits développés.

▪ *Points faibles et risques liés au contexte :*

La taille de l'équipe est critique au regard du nombre de projets en cours et le manque de perspectives des enseignant-chercheurs de l'équipe pourraient engendrer une perte de motivation et de dynamisme, qui est actuellement l'un des moteurs des succès de l'équipe. Les tutelles ont un rôle à jouer pour pallier ces risques.

Le financement du projet Paris-Saclay n'est pas encore acquis, et ceci représente un risque pour le projet de l'équipe.



▪ *Recommandations :*

Le renforcement des contacts et des interactions avec le milieu hospitalier et l'accueil de cliniciens en thèse doivent être favorisés et utilisés comme une source d'innovation.

La synergie avec les autres groupes de l'IMNC permet un partage des compétences et devra donc être entretenue voire développée via des axes transverses comme la simulation.

L'implantation de l'équipe au cœur du pôle santé du labex P2IO (en cas de financement) est une opportunité pour le groupe d'intensifier et de diversifier ses collaborations avec les autres laboratoires mais en restant ouvert à d'autres collaborations ou partenariats avec d'autres instituts locaux, nationaux et internationaux.



Thème 2 : Imagerie Biophotonique in vivo (IBIV)

Nom du responsable : M. Frédéric PAIN

Effectifs

Effectifs du thème	Au 30/06/2013	Au 01/01/2015
Enseignants-chercheurs titulaires	3	3
Chercheurs des EPST ou EPIC titulaires	1	1
Autres personnels titulaires n'ayant pas d'obligation de recherche (IR, IE, PRAG, etc.)	1,5	2,5
Autres enseignants-chercheurs (PREM, ECC, etc.)		
Post-doctorants ayant passé au moins 12 mois dans l'unité	1	
Autres chercheurs des EPST ou EPIC (DREM, etc.) hors post-doctorants		
Autres personnels contractuels n'ayant pas d'obligation de recherche		
Doctorants	1	
TOTAL	7,5	6,5

• Appréciations détaillées

Appréciation sur la production et la qualité scientifique

La thématique IBIV est abordée par une jeune équipe constituée à mi-parcours du quadriennal sur des bases interdisciplinaires. Elle regroupe trois maîtres de conférences de spécialités et compétences complémentaires dans le domaine de l'instrumentation biomédicale optique, de la spectroscopie et de simulation ou analyse de données, ainsi qu'un chargé de recherche biochimiste/biologiste, spécialiste des cultures cellulaires 3D, qui établit les modèles tumoraux caractérisés par imagerie. L'objectif affiché est de développer les outils d'imagerie optique linéaire et non linéaire permettant d'accéder à une représentation nouvelle du vivant en particulier pour des applications précliniques et cliniques dans le domaine de la cancérologie.

Les bases technologiques de l'équipe sont l'imagerie large champ, initialement mise au point pour les applications en neuroscience de l'équipe MIO, et l'imagerie spectroscopique peropératoire maîtrisée par l'équipe IRIC. Ses premières réalisations ont consisté à utiliser l'imagerie spectrale et interférométrique pour localiser les changements d'activité neuronale identifiés sur la base de variations hémodynamiques. Il est important de souligner que cette méthodologie pourrait également être utilisée en peropératoire en clinique humaine. L'équipe s'est également illustrée par la caractérisation des signatures optiques des tissus pathologiques en terme d'indice de réfraction, de spectre d'absorption ou de temps de vie d'autofluorescence. Ces paramètres pourront directement être utilisés comme aide au diagnostic pour des applications cliniques.



Au delà de l'interaction optique/biologie, l'interdisciplinarité de l'équipe s'exprime aussi dans le cadre d'un projet théorique visant à simuler les données réelles pour comprendre l'origine de la spécificité tissulaire des signatures optiques et à établir des facteurs correctifs pour l'imagerie spectrale. Ce programme de recherche a donné lieu au développement d'un module « optique tissulaire » mis à disposition dans la plateforme de simulation ouverte GATE. Cela témoigne d'une reconnaissance de l'activité de l'équipe par plusieurs communautés scientifiques.

Les thématiques de recherches d'IVIB sont en adéquation avec les besoins et les évolutions actuelles de la biologie préclinique et de la clinique.

Malgré sa récente constitution, l'équipe affiche déjà six publications dans de très bons journaux d'instrumentation (*J Biomed Optics*, *Nuclear Instr. and Meth. in Physics Research*) tandis que six autres études récentes sont en cours de processus éditorial.

Appréciation sur le rayonnement et l'attractivité académiques

L'équipe a déjà acquis une certaine notoriété au niveau international qui doit se renforcer au cours des prochaines années. Ses membres s'impliquent dans les comités d'organisation de conférences ou groupe de travail hébergés en France. Trois des quatre permanents ont été invités à l'étranger pour donner des séminaires (USA, Turquie, Pologne).

L'équipe a réussi à sécuriser des financements importants sur des appels à projets interdisciplinaires notamment pour le développement de l'endoscopie microscopique multimodale ; elle a déposé des lettres d'intentions ANR. Ses collaborations avec le service d'anatomopathologie de l'hôpital Ste Anne, avec l'Université de Cornell aux USA et les partenariats industriels témoignent de la visibilité et crédibilité de l'équipe. Ces collaborations devront être intensifiées dans les prochaines années de façon à rétablir l'équilibre pour l'instant en faveur des collaborations internes à l'institut.

Appréciation sur l'interaction avec l'environnement social, économique et culturel

En terme de compétences et choix de questions posées, l'équipe a un potentiel pour répondre à des défis sociétaux et valoriser ses résultats par transfert vers la clinique. Dans ce cadre, une collaboration est établie avec le service d'anatomopathologie de l'hôpital Ste Anne.

L'existence de partenariats avec trois industriels tels que Phymep, Nanobacterie SA et Luxeri fibre optique est un atout certain pour la valorisation ultérieure des travaux.

Au delà de ses sujets de recherches propres, cette équipe a vocation à supporter une activité de plateforme et de service à l'attention des autres équipes de l'IMNC et d'autres laboratoires du bâtiment et du campus. Des interactions existent déjà avec les équipes MIO, IRIC, MSB, NARA internes à l'IMNC. Le microscope biphotonique intravital de dernière génération qui sera prochainement installé sur la plateforme PIMPA constituera le premier équipement destiné à l'imagerie préclinique sur Paris Sud. Cette acquisition contribuera à la visibilité de l'équipe et de l'institut au niveau local, national voire international.

L'équipe a réussi à sécuriser des financements importants sur des appels à projets interdisciplinaires notamment pour le développement de l'endoscopie microscopique multimodale ; elle a déposé des lettres d'intentions ANR. Ses collaborations avec le service d'anatomopathologie de l'hôpital Ste Anne, avec l'Université de Cornell aux USA et les partenariats industriels témoignent de la visibilité et crédibilité de l'équipe. Ces collaborations devront être intensifiées dans les prochaines années de façon à rétablir l'équilibre pour l'instant en faveur des collaborations internes à l'institut.

Appréciation sur l'organisation et la vie de l'équipe

L'équipe est très prometteuse d'autant que son mode de fonctionnement interne semble harmonieux à l'image de l'ensemble de l'institut. Elle paraît avoir anticipé le départ prochain de l'équipe MIO avec laquelle elle entretenait des relations étroites, notamment en incluant dans sa structure un chargé de recherche responsable de placer les problématiques biologiques au cœur des préoccupations des instrumentalistes. Un contexte favorable à l'interdisciplinarité est clairement établi tandis que la taille pour l'instant réduite de l'équipe autorise des échanges scientifiques quotidiens et spontanés sur un mode interpersonnel. IVIB pérennise le modèle de fonctionnement établi par MIO avec des réunions d'avancée de projet bimensuelles et des « Journal Clubs » mensuel pour garantir des réflexions collectives sur les thématiques et orientations.



Appréciation sur l'implication dans la formation par la recherche

L'équipe IBIV est liée à l'École Doctorale MIPEGE (Modélisation et Instrumentation en Physique, Energies, Géosciences et Environnement n°534). Elle est majoritairement composée d'enseignants-chercheurs qui s'impliquent fortement dans la formation par la recherche et qui sont à l'origine de la création d'unités d'enseignement d'interface physique-biologie des niveaux licence à master. Ces enseignants-chercheurs ont d'ailleurs une influence déterminante sur l'élaboration des maquettes et la refonte des programmes de licence, mais aussi sur les orientations scientifiques de l'École Doctorale EOBE qu'ils ont contribué à créer. L'un d'eux a amorcé une mission de coopération scientifique avec une université libanaise dans le contexte d'une action pour la francophonie. Cet engagement soutenu pour la formation des étudiants s'est traduit par l'accueil de six stagiaires dès la première année d'existence de l'équipe, qui sont venus renforcer le travail de deux doctorants, un post-doc et un ATER.

Appréciation sur la stratégie et le projet à cinq ans

Dans les cinq prochaines années l'objectif d'IVIB en termes d'instrumentation est double : il s'agit d'une part de porter les développements méthodologiques visant à caractériser les propriétés optiques du tissu au niveau du lit du patient en mettant un accent fort sur le développement de l'endoscopie. L'autre grand défi consistera à installer l'imagerie intravitale à résolution cellulaire dans sa version classique sur animal anesthésié pour répondre aux besoins exprimés par les collaborateurs biologistes, mais aussi et surtout de développer une version endoscopique de la technique pour répondre aux attentes des médecins ou des collaborateurs biologistes intéressés par l'imagerie des structures cérébrales profondes ou encore par l'optogénétique. L'équipe en place a les compétences pour relever ce défi technologique et l'émulation induite par la collaboration avec la future ex-équipe MIO délocalisée à Paris intramuros, laisse présager d'intéressants développements méthodologiques. Le projet de co-encadrer des doctorants entre les deux laboratoires reçoit tout le soutien du comité dans la mesure où il permettra non seulement d'assurer la continuité des projets mais aussi d'ouvrir davantage encore l'équipe sur les collaborations externes. Ces collaborations externes devraient dans tous les cas être nombreuses avec la mise en service de la plateforme PIMPA. Le comité d'experts attire toutefois l'attention des tutelles et l'attention des chercheurs d'IVIB sur la difficulté d'assurer une activité de plateforme efficace en même temps qu'une recherche propre à moyens humains constants.

Conclusion

▪ *Points forts et possibilités liées au contexte :*

Avec des expertises complémentaires, l'équipe très impliquée pour mettre au point des nouveaux dispositifs d'imagerie préclinique et clinique basés sur l'optique. L'équipe a le projet de porter ses techniques les plus éprouvées vers une version endoscopique pour aider au diagnostic clinique per-opératoire.

▪ *Points faibles et risques liés au contexte :*

La création de la plateforme PIMPA est un défi très prometteur mais également très lourd en l'absence de nouveau personnel dédié pour le fonctionnement en plateforme.

▪ *Recommandations :*

Afin de valoriser au mieux les prouesses technologiques réalisées par les différents membres de cette équipe aussi bien en biologie qu'en instrumentation optique, le comité d'experts invite IVIB à choisir une problématique cellulaire précise en oncologie qui servira de thème fédérateur et qui nécessitera de façon exclusive une étude méthodique dans des gels tridimensionnels.



Thème 3 : Métabolisme, Imagerie et Olfaction (MIO)

Nom du responsable : M. HIRAC GURDEN

Effectifs

Effectifs du thème	Au 30/06/2013	Au 01/01/2015
Enseignants-chercheurs titulaires		
Chercheurs des EPST ou EPIC titulaires	2	2
Autres personnels titulaires n'ayant pas d'obligation de recherche (IR, IE, PRAG, etc.)		
Autres enseignants-chercheurs (PREM, ECC, etc.)	1	
Post-doctorants ayant passé au moins 12 mois dans l'unité		
Autres chercheurs des EPST ou EPIC (DREM, etc.) hors post-doctorants		
Autres personnels contractuels n'ayant pas d'obligation de recherche		
Doctorants	1	
TOTAL	4	2

• Appréciations détaillées

Appréciation sur la production et la qualité scientifiques

Le thème MIO est mené par une équipe résolument interdisciplinaire dont l'objectif principal est de tirer parti de récents développements méthodologiques dans les champs de la biologie, de la génétique, de l'instrumentation optique et électronique, des biocapteurs, des nouvelles méthodes d'imagerie IRMf ou ultrason doppler pour adresser une question fondamentale en neurosciences : comprendre le rôle des astrocytes dans la régulation de l'activité neuronale et du métabolisme cérébral. Les instruments qualifiés et optimisés par l'équipe pour résoudre la question posée en Neurosciences, sont également appliqués à d'autres sujets d'étude notamment en cancérologie.

L'équipe étudie par une combinaison originale d'approches intravitales le traitement des odeurs par le bulbe olfactif. Cette approche multimodale est pleinement justifiée pour une appréhension du fonctionnement complexe de cet organe sensoriel. Dans ce contexte, le choix du bulbe olfactif en tant que modèle de réseau neuronal sensoriel est très pertinent compte tenu de sa localisation superficielle dans le cerveau favorable à l'utilisation des méthodes optiques pour une étude multi-échelles. En outre, la convergence des nombreuses entrées sensorielles au niveau des glomérules permet d'analyser de façon mésoscopique des événements qui seraient trop tenus pour être détectés de façon individuelle. Les informations complémentaires obtenues par cette combinaison d'approches sont nouvelles et importantes et l'équipe compétitive au niveau international.



L'originalité et la compétitivité de l'équipe repose sur la diversité des compétences et la maîtrise technologique de ses membres qui permettent de conduire une analyse méthodique des processus moléculaires (transporteurs GLAST & GLT1, récepteurs aux canabinoïdes ECB1), mais aussi cellulaires (neurogénèse bulbaire) et de réseau (importance des connexines et jonctions communicantes, oscillations des potentiels de champ) impliqués dans l'analyse d'une odeur. De façon remarquable, cette analyse multi-échelle est poussée jusqu'à l'analyse des répercussions comportementales des changements de l'activité astrocytaire.

La production de l'équipe en terme de publications est excellente compte tenu de la difficulté et du temps nécessaire à l'implémentation et la mise au point de l'ensemble de ces nouvelles technologies dans un contexte biologique. Sur la période considérée dix articles ont été publiés dans des revues de premier rang tant en instrumentation optique (JBiomed Optics), qu'en physiologie (J of Neurophysiology) ou en neuroscience (Trends in Neuroscience). Une publication est en révision favorable dans la prestigieuse revue Nature Neuroscience. Sept autres études sont dans un stade avancé du processus éditorial.

Appréciation sur le rayonnement et l'attractivité académiques

La reconnaissance de l'équipe au niveau international et le dynamisme de ses membres est attestée par une implication régulière dans l'organisation d'ateliers ou de symposia dans d'importants congrès internationaux (Marseille, Istanbul, Cambridge). La prise en charge de l'organisation du prochain colloque international sur les astrocytes à Paris en octobre 2014 sera une sorte de point d'orgue de ces initiatives. L'équipe a reçu de nombreuses invitations (19) pour donner des séminaires en France comme à l'étranger (USA, Israel...)

Appréciation sur l'interaction avec l'environnement social, économique et culturel

L'approche intrégrative de la neurophysiologie menée par l'équipe permet la valorisation de leurs résultats fondamentaux dans le cadre de questions d'intérêt sociétal telles que l'étude des mécanismes de la formation de mémoire ou la mise en évidence d'une régulation de la prise alimentaire grâce à la modulation canabinoïde dépendante des entrées sensorielles olfactives.

La reconnaissance de l'équipe au niveau international et le dynamisme de ses membres est attestée par une implication régulière dans l'organisation d'ateliers ou de symposia dans d'importants congrès internationaux (Marseille, Istanbul, Cambridge). La prise en charge de l'organisation du prochain colloque international sur les astrocytes à Paris en Octobre 2014 sera une sorte de point d'orgue de ces initiatives. L'équipe a reçu de nombreuses invitations (19) pour donner des séminaires en France comme à l'étranger (USA, Israel...). L'équipe s'implique aussi très activement dans la vulgarisation des connaissances scientifiques par sa participation à des actions grand public (semaine annuelle du cerveau, séminaires, émission de radio, rencontres avec le public...) ou encore les manifestations Science et Citoyen du CNRS (Atelier Drogue).

Appréciation sur l'organisation et la vie de l'équipe

Le succès de cette équipe performante et dynamique repose pour partie sur l'engagement et le charisme de son responsable qui assure une cohésion exemplaire entre les collaborateurs, entretient leur motivation tout en donnant un cap scientifique marqué et pertinent. La taille limitée de l'équipe permet des échanges scientifiques quotidiens et spontanés sur un mode interpersonnel, tandis que des réunions bimensuelles sont l'occasion d'une réflexion collective sur les derniers résultats et la résolution des problèmes techniques rencontrés. Des « Journal Clubs » mensuels sont conduits en anglais et sont l'occasion d'une veille technologique et scientifique autour des thématiques de l'équipe.



Appréciation sur l'implication dans la formation par la recherche

L'équipe MIO est liée à l'École Doctorale BIOSIGNE (Signalisations et Réseaux Intégratifs en Biologie n°419) et s'implique fortement dans la formation par la recherche et cette activité s'exerce à divers niveaux : l'encadrement de jeunes lycéens à l'occasion d'évènements destinés à faire connaître le monde académique, de stagiaires de licence ou master en formation universitaire, de doctorants et post-doctorants spécifiquement intéressés par les problématiques de l'équipe. L'enseignement : deux des trois permanents de l'équipe dispensent volontairement des enseignements dans les masters biologie santé de Paris-Sud et de Paris-Diderot, tandis que le troisième est maître de conférences. La représentativité de l'équipe est donc très bonne dans les écoles doctorales de Paris Sud.

Appréciation sur la stratégie et le projet à cinq ans

Les récents développements publiés en opto-génétique ont inspiré le projet de l'équipe pour les cinq ans à venir. Sa faisabilité est supportée par les résultats préliminaires montrant que MIO a implémenté avec réactivité la méthodologie requise pour prendre sélectivement le contrôle de l'activité de populations cellulaires d'intérêt par méthode optique et pour en étudier l'influence sur l'activité de réseau. La spécificité de la stimulation peut être obtenue de façon unique grâce à l'adressage génétique des canaux rhodopsines ce qui permettra de raffiner la caractérisation phénotypique des sous-types cellulaires responsables de l'activité de réseau pendant la réponse à l'odeur. Très demandeuse en termes d'animalerie et de capacité de génotypage, l'utilisation de cette technologie nécessite que l'équipe MIO se rapproche/s'installe dans un laboratoire spécialisé en biologie animale. Le déménagement de l'équipe est prévu courant 2015. Dans cette perspective l'équipe MIO organise dès à présent le transfert de ses compétences aux autres membres de l'IMNC. En outre, elle envisage d'ores et déjà le recrutement de nouveaux doctorants pour entretenir la collaboration fructueuse existante avec le groupe d'instrumentation IBIV depuis sa nouvelle localisation à Paris intramuros.

Conclusion

▪ *Points forts et possibilités liées au contexte :*

Interdisciplinarité et diversité des techniques au service de problématiques non seulement fondamentales mais aussi appliquées et à fort impact sociétal.

▪ *Points faibles et risques liés au contexte :*

Nécessité de se rapprocher d'un environnement davantage tourné vers la biologie pour pouvoir bénéficier de l'environnement scientifique et des structures d'animalerie nécessaires à la conduite du projet d'optogénétique.

▪ *Recommandations :*

Le comité d'experts soutient vivement le projet d'encadrement d'un doctorant en cotutelle entre l'équipe MIO délocalisée et l'IMNC. Ceci permettra non seulement à MIO de continuer à bénéficier de l'expertise de l'IMNC, notamment en instrumentation optique et à IMNC de continuer à bénéficier de l'expertise biologique de MIO. Cette collaboration renforcera en outre l'interaction déjà existante entre le campus Paris-Orsay et le campus Paris-Diderot.



Thème 4 : Modélisation des Systèmes Biologiques (MSB)

Nom du responsable : M^{me} Mathilde BADOUAL

Effectifs

Effectifs du thème	Au 30/06/2013	Au 01/01/2015
Enseignants-chercheurs titulaires	3	3
Chercheurs des EPST ou EPIC titulaires	1	1
Autres personnels titulaires n'ayant pas d'obligation de recherche (IR, IE, PRAG, etc.)		
Autres enseignants-chercheurs (PREM, ECC, etc.)		
Post-doctorants ayant passé au moins 12 mois dans l'unité	1	
Autres chercheurs des EPST ou EPIC (DREM, etc.) hors post-doctorants	0,5	0,5
Autres personnels contractuels n'ayant pas d'obligation de recherche		
Doctorants		
TOTAL	5,5	4,5

• Appréciations détaillées

Appréciation sur la production et la qualité scientifiques

La production scientifique de cette équipe est abondante, avec plus de soixante publications dans des revues à comité de lecture. Elle est assez inégale selon les activités des membres de l'équipe, ce qui s'explique aisément par la nature même des sujets traités. Ceux-ci sont particulièrement larges et couvrent toutes les étapes d'un processus de modélisation bien compris : études très en amont de physique mathématique, développement de modèles statistiques, procédures de traitement d'image à grande échelle, enfin accès et analyse des données cliniques. Cette complémentarité dans les publications est unique dans la communauté française. La production scientifique est de fait très diverse, dans de nombreuses revues de physique mathématique jusqu'à des revues de neuro-oncologie. Elle est de bonne qualité. Les sujets traités, notamment en physique mathématique et en physique statistique, ont aussi leur intérêt propre, leur étude en tant que telle est revendiquée à juste titre par leurs auteurs.



Appréciation sur le rayonnement et l'attractivité académiques

Cette équipe a une forte reconnaissance internationale dans le domaine de la physique mathématique, qui se traduit par de nombreuses invitations internationales. Au niveau national, elle a su intéresser à ses études un praticien hospitalier qui constitue une réelle valeur ajoutée pour ancrer les études de modélisation sur des résultats cliniques concrets, et une ouverture sur des collaborations avec plusieurs hôpitaux de la région parisienne. Un séjour d'un membre de l'équipe pour une année aux USA a permis d'élargir aussi le rayonnement de cette équipe, toujours en liaison avec des études cliniques. Il faudra veiller à ce que cette attractivité et l'originalité de l'approche méthodologique de cette équipe se traduisent par l'accueil de doctorants, et/ou post-doctorants dans plusieurs domaines notamment pour le développement de modèles statistiques ou la modélisation en lien direct avec des données cliniques.

Appréciation sur l'interaction avec l'environnement social, économique et culturel

L'équipe prend toute sa place dans le rayonnement de l'unité de recherche dans la limite de ses possibilités, compte tenu du nombre réduit de personnel pour chaque activité. Elle a un réel intérêt pour la valorisation de ses recherches, ce qui s'est traduit par la mise à disposition de la communauté d'un logiciel libre pour la manipulation de très gros fichiers d'images anatomopathologiques. Ce logiciel est maintenant implanté avec un grand succès sur la plateforme d'imagerie IBISA de Montpellier.

Appréciation sur l'organisation et la vie de l'équipe

Cette équipe a su mettre en place une réelle dynamique en son sein, ce qui est loin d'être immédiat compte tenu des préoccupations très diverses de chacun de ses membres. Cette symbiose qui transparait est aussi unique en France. A l'instar du fonctionnement de l'unité de recherche elle-même, tous les membres sont impliqués dans la vie de leur équipe. Elle a su transformer la fragilité d'une petite équipe, avec très peu de personnes dans chaque activité, en un réel atout pour permettre le développement de son activité pluridisciplinaire. Il faudra rester vigilant à ce que cette dynamique perdure dans le temps et même se renforce notamment pour accroître son influence dans le milieu médical et hospitalier.

Appréciation sur l'implication dans la formation par la recherche

L'équipe MSB est liée aux Écoles Doctorales MIC (Matière condensée et interfaces n°518) et FDV (Frontières du Vivant n°474).

La responsabilité des enseignants-chercheurs de cette équipe pour l'enseignement de ses disciplines sur Paris-Diderot est très forte, avec la responsabilité d'un de ses membres du M2 « Physique des systèmes biologiques ». Cela illustre parfaitement la reconnaissance pluridisciplinaire de cette équipe. Il faudra cependant que cette reconnaissance se traduise dans un futur proche par l'accueil régulier de doctorants. Le lien étroit entretenu avec Paris-Diderot est revendiqué très fortement malgré les difficultés matérielles que cela engendre. Il devra être préservé pour permettre à cette équipe de nouer des collaborations étroites sur toute la région parisienne.

Appréciation sur la stratégie et le projet à cinq ans

La stratégie de cette équipe s'inscrit dans le prolongement des activités actuelles, avec une priorité affichée sur l'étude du développement de cellules de gliome humain de bas grade, en élargissant ses collaborations notamment aux États-Unis. Cette stratégie nous paraît bien adaptée aux qualités et compétences des membres de cette équipe. Elle lui permet aussi de continuer à développer ses activités en physique théorique qui est indispensable pour alimenter sa réflexion à l'interface physique-biologie. Enfin, son insertion au sein de l'unité de recherche sera renforcée avec une collaboration prévue avec l'équipe IBIV sur la modélisation par automate cellulaire de la migration et de la prolifération de cellules tumorales in vitro et in vivo.



Conclusion

▪ *Points forts et possibilités liées au contexte :*

Cette équipe a réussi à se faire reconnaître dans la communauté française et internationale à l'interface entre physique théorique et biologie. Sa spécificité et son originalité réside dans l'intégration dans sa réflexion des différents aspects de cette approche pluridisciplinaire, de la physique mathématique à l'analyse de données cliniques en passant par le développement de modèles en physique statistique.

▪ *Points faibles et risques liés au contexte :*

L'intégration de cette équipe au sein de l'unité de recherche va encore se renforcer. Il ne faut cependant pas sous estimer sa fragilité compte tenu du très petit nombre de personnel dans chacune de ses activités.

▪ *Recommandations :*

Il faudra pour cela veiller à pérenniser ses activités à moyen et long terme et accroître les collaborations avec d'autres équipes de physique statistique dans la région parisienne et en France. De ce point de vue, la discussion au sein du Labex P210 de la formation d'un pôle santé et du centre de physique théorique est une opportunité forte.



Thème 5 :

Quantification Imagerie Moléculaire (QIM)
 et Nouvelles Approches en RAdiothérapie (NARA)

Nom du responsable :

M^{me} Irène BUVAT - M^{me} Yolanda PREZADO

Effectifs

Effectifs du thème	Au 30/06/2013	Au 01/01/2015
Enseignants-chercheurs titulaires		
Chercheurs des EPST ou EPIC titulaires	2	2
Autres personnels titulaires n'ayant pas d'obligation de recherche (IR, IE, PRAG, etc.)	1	1
Autres enseignants-chercheurs (PREM, ECC, etc.)		
Post-doctorants ayant passé au moins 12 mois dans l'unité	2	(2)
Autres chercheurs des EPST ou EPIC (DREM, etc.) hors post-doctorants	1	
Autres personnels contractuels n'ayant pas d'obligation de recherche		
Doctorants	3	(1)
TOTAL	9	3

• **Appréciations détaillées**

Appréciation sur la production et la qualité scientifique

Créée en janvier 2008 par un seul chercheur statutaire pour renforcer le second axe scientifique fédérateur du laboratoire « Imagerie et Modélisation en cancérologie » (IMC), l'équipe « Quantification en Imagerie Moléculaire » (QIM) jouit actuellement d'une reconnaissance internationale dans le domaine de la modélisation des systèmes d'imagerie, notamment isotopiques. L'objectif initial était de créer un lien interdisciplinaire entre la détection des radiotraceurs et l'estimation quantitative de paramètres physiologiques ou physiopathologiques tirés de l'imagerie moléculaire par Tomographie d'Emission de Positrons (TEP) ou Tomographie d'Emission Monophotonique (TEMP).



La richesse et la portée de la production scientifique de QIM au cours de la dernière période quadriennale provient du développement synergique des explorations multidisciplinaires menées pour la première fois de front dans trois directions thématiques liées : modélisation des processus physiques et physiologiques propres à l'imagerie considérée, élaboration de méthodes originales de reconstruction tomographique et de correction des phénomènes perturbateurs de l'image, optimisation de l'expression quantitative des paramètres déduits de ces images et validation de leur intérêt biologique ou clinique à titre diagnostique, pronostique ou thérapeutique. Les simulations de Monte Carlo constituant l'outil principal de modélisation des systèmes d'imagerie, QIM a développé dans le cadre de la collaboration internationale OpenGATE regroupant 16 laboratoires, plusieurs versions perfectionnées du logiciel GATE qui fait actuellement référence en matière d'imagerie TEP, TEMP, TDM et de Radiothérapie.

En 2011, l'extension de QIM à la radiothérapie sous sa dénomination « Quantification en Imagerie Moléculaire et Radiothérapie » (QIM&RT) reste conforme aux objectifs de l'axe thématique d'IMC, d'emblée dirigé vers l'innovation thérapeutique en cancérologie en partenariat avec l'hôpital. L'une des évolutions du logiciel GATE permet en effet la simulation de séances de radiothérapie couplées à des dispositifs d'imagerie (TEP, TEMP, TDM). Une technique de contrôle balistique et dosimétrique par imagerie TEP à chaque séance de traitement a été développée pour la carbone-thérapie. C'est un domaine très porteur qui préfigure la « radiothérapie adaptative », aussi attendue en photonothérapie qu'en hadronothérapie (proton- et carbone-thérapie). Avec le recrutement en octobre 2011 d'un deuxième chercheur statutaire très orienté sur la problématique de l'index thérapeutique en radiothérapie, sont jetées les bases d'un nouveau réseau de collaborations conduisant à l'évolution programmée des objectifs de recherche de l'équipe QIM&RT, de l'amélioration des performances de l'imagerie moléculaire à l'optimisation de la conformation de dose en radiothérapie.

De janvier 2008 à juin 2013, les avancées scientifiques de QIM&RT ont été valorisées par 37 articles dans des journaux internationaux à comité de lecture, 52 communications dans des congrès avec actes, 17 conférences invitées dans des manifestations d'envergure nationale ou internationale. Trois articles d'état de l'art ont eu un fort retentissement dans la communauté scientifique internationale tel qu'en témoigne le prix des citations décerné en 2009 par le journal « Physics in Medicine and Biology » pour l'article fondateur de GATE en 2004 (« GATE : a simulation toolkit for PET and SPECT » de Jan S. et al.). Si la visibilité de QIM reste très nettement prépondérante, l'émergence d'un tournant vers la radiothérapie apparaît déjà avec 5 publications dans « Physics in Medicine and Biology » et « Medical Physics ».

Appréciation sur le rayonnement et l'attractivité académiques

Fruit de l'ambition scientifique interdisciplinaire d'IMNC et du rôle moteur de la responsable de l'équipe qui a su développer des interactions synergiques avec les autres unités, QIM&RT contribue efficacement à la dynamique fédérative du laboratoire en ouvrant d'une part la plate-forme Monte Carlo GATE à la simulation optique (collaboration IBIV/QIM) et au projet MONITEP (collaboration IRIC/QIM), en s'orientant d'autre part vers des thématiques de recherche de cancérologie en lien avec l'imagerie (détection précoce de la réponse tumorale, doses déposées à chaque séance de radiothérapie...).

QIM&RT est une unité de recherche à caractère translationnel. Les évolutions successives de GATE, logiciel de simulation Monte Carlo en imagerie et radiothérapie, issues d'une collaboration de recherche avec des sites d'excellence, en France et à l'étranger, sont très vite diffusées dans le domaine public et bénéficient d'un rayonnement international. GATE compte actuellement plus de 1600 utilisateurs et c'est le logiciel de référence mondial en tomographie par émission.

Appréciation sur l'interaction avec l'environnement social, économique et culturel

Le champ d'applications de GATE est immense que ce soit dans le domaine des détecteurs, de la qualité des images, des diagnostic et pronostic médicaux, de la dosimétrie des irradiations, de la radioprotection... Le passage à un partenariat de collaboration scientifique avec l'industrie est d'ores et déjà possible. Une politique concertée de valorisation industrielle de certaines avancées reste à envisager.



Appréciation sur l'organisation et la vie de l'équipe

Jusqu'en 2011, QIM&RT ne disposait que d'un seul chercheur statutaire qui accédait à un niveau de production scientifique remarquablement élevé grâce à un réseau de collaborations efficace et au concours de plusieurs doctorants et de quelques post-doctorants. En dépit de la fragilité du système, cette situation a perduré jusqu'à l'arrivée d'un deuxième chercheur statutaire en octobre 2011. Le développement exceptionnel de GATE a par ailleurs justifié le recrutement d'un ingénieur de recherche en mai 2012 pour contribuer aux évolutions du logiciel et répondre à ses nombreux utilisateurs. Le départ de la responsable de l'équipe il y a quelques mois nous ramène à la situation de précarité antérieure. QIM&RT se restructure actuellement avec efficacité autour d'une équipe jeune et dynamique qu'il faudra rapidement étoffer afin d'éviter toute baisse de régime à terme.

Appréciation sur l'implication dans la formation par la recherche

L'équipe QIM&RT est liée à l'École Doctorale STITS (Sciences et Technologies de l'Information, des Télécommunications et des systèmes n°422) et a fonctionné jusqu'ici en effectif restreint tout en préservant l'accompagnement efficace des étudiants en thèse avec, selon les époques, un à deux chefs de file, 2 à 3 post-doctorants et 3 à 4 doctorants bien encadrés auxquels se sont dernièrement adjoints un praticien hospitalier et un ingénieur de recherche. Cinq thèses ont été soutenues dans le dernier cycle quadriennal suivies d'une insertion professionnelle rapide des jeunes diplômés. Bien que l'équipe soit attractive pour les médecins et les physiciens médicaux, une collaboration plus effective avec l'hôpital devrait être facilitée sur le plan opérationnel.

QIM&RT est fortement impliqué dans l'enseignement de la physique médicale et la rédaction d'ouvrages scientifiques destinés à l'enseignement supérieur. L'équipe participe régulièrement à des actions de vulgarisation scientifique et joue un rôle actif dans l'animation de la recherche en imagerie et radiothérapie au niveau national (France Life Imaging, France Hadron) et international (collaboration OpenGATE).

Appréciation sur la stratégie et le projet à cinq ans

Conservant les acquis et le savoir faire de la plateforme GATE, l'équipe amorce depuis septembre 2013 une évolution vers de nouvelles approches instrumentales et méthodologiques en radiothérapie, en droite ligne de son ouverture à la radiothérapie en 2011. QIM&RT disparaît au profit de la composante thématique NARA (« Nouvelles Approches en Radiothérapie »). Sa responsable bénéficie d'une large expérience dans le domaine forgée à l'ESFR de Grenoble. Elle s'appuie sur deux post-doctorantes et une doctorante.

Si l'équipe NARA est encore embryonnaire, son projet stratégique repose sur de solides bases mono- et interdisciplinaires : utiliser les compétences internes en simulation Monte Carlo et la possibilité d'un contrôle dosimétrique par l'image des séances d'irradiation pour toucher au cœur des préoccupations de la radiothérapie et de la radiobiologie : l'amélioration de l'index thérapeutique, et cela au travers d'un important réseau de collaborations de proximité regroupant la physique instrumentale, la radiobiologie, la protonthérapie... Les deux techniques avancées pour augmenter le dépôt de dose au niveau tumoral tout en préservant le plus possible les tissus sains sont pertinentes : premièrement la radiothérapie par minifaisceaux combinée au fractionnement spatial de la dose, technique déjà testée avec succès par la responsable de l'équipe dans le cas du rayonnement synchrotron et de la protonthérapie, deuxièmement l'utilisation des nanoparticules en intratumoral à titre radiosensibilisateur. Pour ces deux domaines expérimentaux, les résultats préliminaires sont prometteurs et n'ont pas encore trouvé d'explication radiobiologique. Le paradigme du fractionnement temporel de la dose en radiothérapie pourrait être remis en cause au profit de l'hypofractionnement jusqu'à présent proscrit en raison de sa nocivité pour les tissus sains. L'absence d'irradiateur à l'IMNC est facilement contourné par la possibilité d'accès à l'irradiateur X de petits animaux de la plateforme de radiobiologie de l'Institut Curie (Orsay) ainsi qu'aux faisceaux de protons de l'ICPO. L'équipe entrevoit déjà l'extension possible du programme de recherche aux faisceaux d'ions carbone dans le cadre d'une collaboration avec Caen (GANIL), afin de tester ce que l'EBR (efficacité biologique relative) des ions carbone pourrait apporter dans ce type d'expérimentation.

Le projet NARA à la fois innovant et cohérent, est parfaitement crédible comme en témoignent les financements de recherche déjà obtenus ou pressentis. Riche d'interdisciplinarité et porteur d'espoir pour la radiothérapie, il s'inscrit dans la logique stratégique et fonctionnelle de l'IMNC pour constituer l'un des axes scientifiques essentiels du projet IMNC 2.0 au sein de P2IO Vallée, à proximité immédiate de l'ICPO et des laboratoires de radiobiologie de l'Institut Curie à Orsay. Il mérite d'être accompagné par les écoles doctorales et les tutelles afin de remédier très vite à son manque d'effectifs de recherche.



Conclusion

▪ *Points forts et possibilités liées au contexte :*

Au cours du dernier cycle quadriennal, l'équipe QIM puis QIM&RT a atteint un niveau d'excellence en matière de modélisation des systèmes d'imagerie et de radiothérapie, concrétisé notamment par le rayonnement scientifique international du logiciel Monte Carlo GATE.

▪ *Points faibles et risques liés au contexte :*

La composante thématique NARA prend maintenant le relais avec un projet particulièrement original et ambitieux. Malgré la solidité de ses bases, elle reste cependant fragile de par la faiblesse de ses effectifs.

▪ *Recommandations :*

La priorité de cette thématique est de renforcer ses collaborations de proximité sur le campus d'Orsay, notamment dans le domaine de la radiobiologie et de la protonthérapie. C'est la validation radiobiologique des innovations thérapeutiques explorées qui sera la clef d'applications possibles en clinique humaine.



5 • Déroulement de la visite

Dates de la visite

Début : 9 décembre 2013, 12h30
 Fin : 11 décembre 2013, 12h30

Lieu de la visite

Institution : IMNC
 Adresse : Orsay

Locaux spécifiques visités : Unité et les laboratoires des différentes équipes

Déroulement ou programme de visite

Lundi 9 Décembre 2013	Séssion plénière et visites
12:30	Réunion du comité d'experts à huis clos
13:45	IMNC : bilan & projet 2015-2019 Y. CHARON et P. LANIECE
15:00	Métabolisme, Imagerie & Olfaction (MIO) H. GURDEN
15:30	Imagerie Biophotonique In Vivo (IBIV) F. PAIN
15:50	Modélisation systèmes biologiques (MSB) M. BADOUAL
16:30	Imagerie radioisotopique clinique & préclin L. MENARD
17:00	Radiothérapie & Quantif. Imag. Moléculaire Y. PREZADO
17:20	Services Techniques L. PINOT
17:50	Visite laboratoire C. MARTIN/ M.A VERDIER
18:30	Session fermée du comité d'experts
Mardi 10 décembre 2013	Rencontres : composantes thématiques & services, personnels, tutelles...
09:00	Métabolisme, Imagerie & Olfaction / Imagerie Biophotonique In Vivo
10:20	Modélisation systèmes biologiques
11:15	Imagerie radioisotopique clinique & préclin. / Radiothérapie
12 :30	Déjeuner
14:00	Services techniques & administratifs
14:50	Rencontre activité formation



15:20	Rencontre doctorants, post-docs
15:50	Rencontre conseil de laboratoire
16:45	Rencontre porteur projet P2IO Vallée : présentation de A. STOCCHI (directeur du LAL)
17:15	Rencontre tutelles
18:15	Debriefing journée et rencontre DU
Mercredi 11 décembre 2013	huis clos du comité d'experts
08h30-12h30	Session de synthèse du comité d'experts



6 • Observations générales des tutelles

Le Président de l'Université Paris-Sud

à

Monsieur Pierre GLAUDES
Directeur de la section des unités de recherche
AERES
20, rue Vivienne
75002 Paris

Orsay, le 21 mai 2014

N/Réf. : 137/14/JB/LM/AL

Objet : Rapport d'évaluation d'unité de recherche
N° S2PUR150007934

Monsieur le Directeur,

Vous m'avez transmis le 28 avril dernier, le rapport d'évaluation de l'unité de recherche « IMAGERIE ET MODÉLISATION EN NEUROBIOLOGIE ET CANCÉROLOGIE » IMNC – N° S2PUR150007934, et je vous en remercie.

L'université se réjouit de l'appréciation portée par le Comité sur cette unité et prend bonne note de ses suggestions. Elle sera particulièrement attentive à ce que l'unité s'insère au mieux dans la prometteuse structuration de l'interface entre le domaine des sciences dures et celui de la santé.

Vous trouverez en annexe les éléments de réponse de Monsieur Philippe LANIECE, Directeur de l'unité de recherche.

Je vous prie d'agréer, Monsieur le Directeur, l'expression de ma sincère considération.


PRÉSIDENCE
Bâtiment 300
91405 Orsay cedex
Président

AERES – Evaluation- IMNC

Observations de portée générale

Au nom de l'ensemble des membres du laboratoire IMNC, nous souhaitons tout d'abord remercier le Comité pour l'esprit de la visite et la qualité de ses travaux. Au-delà du bilan scientifique et technique dûment examiné, le comité a su également prendre le temps et créer les conditions d'une analyse approfondie des spécificités du laboratoire (positionnement, fonctionnement) situées en particulier dans le contexte particulier que connaît l'organisation de la recherche française.

S'agissant du rapport d'évaluation, les observations du laboratoire sont présentées selon deux niveaux de lecture. Une première partie regroupe des commentaires d'ordre général ou des réponses actualisées à certaines interrogations. La seconde regroupe quelques points de clarification que le laboratoire estime nécessaire d'apporter à la version finale du rapport.

1) Commentaires généraux :

Sur un plan général, nul doute que les points suggérés dans le rapport contribueront pour la plupart à l'amélioration de notre projet. Certains ont d'ores et déjà été anticipés en prévision du lancement d'IMNC 2.0 :

- L'évolution du pôle « biologie » du laboratoire : comme il est précisé dans le rapport, la composante MIO va rejoindre dès 2015 une UMR de l'Université Paris Diderot tout en pérennisant son lien avec IMNC à travers une convention de partenariat pour cadrer l'interaction des équipes MIO et IBIV, faciliter le statut des étudiants qui continueront à être co-encadrés par les deux équipes. Tout en conservant ainsi ses liens avec les neurosciences, IMNC va centrer son pôle biologie sur une approche de biologie du cancer. A l'heure où les gels 3D commencent à délivrer leurs premiers résultats, les équipes MSB, IBIV mais également NARA réfléchissent à la fois à une problématique ciblée en oncologie tournée probablement vers la morphologie cellulaire et la radiobiologie, mais également à la valorisation des résultats cliniques.
- La plate-forme PIMPA : la priorité de recrutement d'IMNC vise depuis 2013 le renforcement de l'équipe NARA. Pour autant, l'appui en personnel de la plateforme PIMPA, nécessaire en effet, sera l'une des missions du responsable du service de biologie expérimentale. L'arrivée de ce personnel IE BAP A est programmée avec l'INSB pour cette année, vraisemblablement dans le cadre des mobilités issues de la restructuration du pôle biologie Orsay/Gif/Saclay.
- Valorisation et start-up : ce sujet de création de start-up qui a été abordé à de nombreuses reprises durant la visite se concrétise actuellement dans le cadre d'un projet co-porté avec S. Palfi de l'hôpital H. Mondor et centré sur l'imagerie multi-modale per-opératoire légère (3 champs cliniques programmés : tumeurs cérébrales dans un premier temps, sein et prostate ensuite). L'étude et les démarches sont bien avancées et la création d'une start-up adossée au laboratoire devrait intervenir d'ici l'automne prochain.

Outre ces précisions, nous souhaitons également formuler au titre de commentaire général un regret. Lors de la visite, le comité a su créer les conditions d'une analyse en profondeur du laboratoire pour appréhender notamment l'originalité de son approche scientifique et ses spécificités fonctionnelles. Des échanges riches et directs ont ainsi permis d'identifier des sujets sensibles pour l'avenir d'IMNC tels que l'importance de la complémentarité des tutelles, l'équilibre de ses effectifs entre CNRS et université, l'adéquation générale du projet IMNC 2.0 avec le programme P2IO Vallée et les conditions matérielles de son implantation dans ce périmètre. Nous regrettons que ces points clairement identifiés par le Comité et qui ont fait l'objet d'échanges approfondis durant la visite, n'apparaissent peu ou pas dans le rapport. Il en est de même pour l'analyse de l'implication des services techniques et administratifs dans le fonctionnement du laboratoire. L'ensemble de ces services auraient apprécié un retour de leur présentation, qui aurait probablement contribué à l'amélioration de leur travail

2) Eléments de clarification :

Sur un plan plus spécifique, nous souhaitons apporter deux éléments de clarification et de ressenti que le laboratoire a estimé important pour la version finale du rapport. Le premier concerne les liens entre MIO, IBIV et la plateforme PIMPA. Le second concerne le développement de l'équipe NARA.

Liens MIO, IBIV et PIMPA

Page 6, 3^{ème} recommandation :

Pérenniser sur le long terme l'interaction entre MIO et la plateforme PIMPA pour continuer à valoriser le savoir-faire acquis et pour diffuser les compétences sur plusieurs campus parisiens

Bien que l'équipe MIO puisse être l'un des grands utilisateurs de la plateforme d'imagerie biophotonique PIMPA, l'interaction dont il est fait mention relève probablement davantage de celle entre MIO et l'équipe IBIV dont les travaux communs ont abouti aux développements de méthodes originales et que nous souhaitons effectivement pérenniser dans l'avenir entre les deux équipes par l'établissement d'une convention de collaboration comme cela a déjà été cité. Nous proposons donc qu'IBIV remplace 'la plateforme PIMPA' dans ce paragraphe

Page 8, appréciation sur la stratégie, fin du 1^{er} paragraphe :

... Ce recentrage vers la cancérologie va se traduire par une séparation de la composante neurosciences de l'olfaction dont deux chercheurs de premier plan vont rejoindre un autre groupe à Paris, mais cette équipe continuera à collaborer étroitement avec la plateforme d'imagerie multiphotonique (PIMPA) de l'IMNC

Même remarque que pour le précédent point : MIO continuera à collaborer étroitement avec l'équipe IBIV et non la plateforme PIMPA dont elle sera simple utilisatrice. Nous proposons de même qu'IBIV remplace 'la plateforme PIMPA' dans ce paragraphe

Page 17, équipe MIO, Appréciation sur l'interaction avec l'environnement, 2^{ème} paragraphe :

L'équipe a réussi à sécuriser des financements importants sur des appels à projets interdisciplinaires notamment pour le développement de l'endoscopie microscopique multimodale ; elle a déposé des lettres d'intentions ANR. Ses collaborations avec le service d'anatomopathologie de l'hôpital Ste Anne, avec l'Université de Cornell aux USA et les partenariats industriels témoignent de la visibilité

et crédibilité de l'équipe. Ces collaborations devront être intensifiées dans les prochaines années de façon à rétablir l'équilibre pour l'instant en faveur des collaborations internes à l'institut.

Bien que M.I.O contribue à travers sa collaboration avec IBIV aux réflexions sur la caractérisation des sources biophysiques des signaux d'imagerie, elle ne participe en aucun cas au développement de l'endoscope multimodal et de ses collaborations associées, travail mené par l'équipe IBIV au sein d'IMNC. Nous proposons que ce paragraphe soit retiré soit réaffecté à l'équipe IBIV

Développement de l'équipe NARA

Page 6, points faibles et recommandation:

Fragilité de l'équipe récemment implantée de radiothérapie avec un effectif de très bonne qualité mais réduit à quatre membres pour un projet innovant très ambitieux. Le risque est de ne pas pouvoir développer l'ensemble du projet.

Le constat de fragilité de l'équipe NARA tel que souligné dans les points faibles du rapport d'évaluation nous paraît de nature à desservir l'image de la dynamique de l'équipe si ce constat n'est pas suivi de recommandations contrebalançant le terme de 'fragilité' et d'effectif réduit de l'équipe. Au vu des nombreux commentaires délivrés par le jury mettant en avant la qualité des recherches de l'équipe NARA, il nous semblerait souhaitable que le point de fragilité évoqué dans les points faibles figure en bonne place dans les recommandations conformément aux propos tenus par le comité lors du débriefing de fin de visite.

Page 25, recommandations, équipe NARA :

La priorité de cette thématique est de renforcer ses collaborations de proximité sur le campus d'Orsay, notamment dans le domaine de la radiobiologie et de la protonthérapie. C'est la validation radiobiologique des innovations thérapeutiques explorées qui sera la clef d'applications possibles en clinique humaine.

La validation mentionnée constitue d'ores et déjà l'une des priorités de l'équipe NARA, qui de fait possède déjà des collaborations effectives avec l'institut Curie et le centre de protonthérapie d'Orsay. En conséquence, il semblerait souhaitable de préciser ce point sur la base d'encouragement à poursuivre.