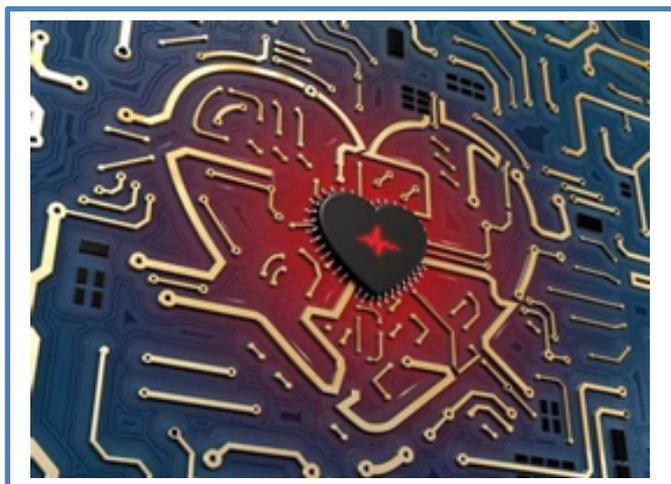


2019

Initiative BIOCCI "Biocapteurs & Biosenseurs en Occitanie"



*Comité Consultatif Régional pour
la Recherche et le Développement
Technologique Occitanie*

*Auteurs : Ingrid BAZIN, Jean-Louis
MARTY, May MORRIS, Pierre
TEMPLE-BOYER*



Sommaire

Introduction: définitions et concepts associés aux biocapteurs/biosenseurs

I- Paysage des biocapteurs/biosenseurs au sein de la région Occitanie

- Historique
- Situation actuelle
- Historique de l'initiative "Biocapteurs & Biosenseurs en Occitanie" BIOCCI
- Forces en présence
- Bibliométrie (publications et brevets)

II- Organisation de la première journée BIOCCI "Biocapteurs & Biosenseurs en Occitanie" en 2018

- Objectifs et intérêts scientifiques
- Programme de la journée
- Synthèse des tables rondes organisées en fin de journée

III- Présentation du projet "Biocapteurs & Biosenseurs en Occitanie" BIOCCI

- Positionnement scientifique
- Mots-clés
- Expertise des laboratoires
- Thématiques de recherches

IV- Propositions d'actions

- Soutenir la recherche, le ressourcement scientifique et l'innovation
- Partager les savoirs
- Soutenir les sites d'enseignement supérieur

Annexes: liste des participants

- Liste des participants de la 1^{ère} journée BIOCCI

Introduction:

Définitions et concepts associés aux biocapteurs/biosenseurs

Les biocapteurs/biosenseurs (généralement regroupés sous le terme anglais "biosensors" en langage scientifique) sont des outils analytiques qui intègrent un composé biologique ou biomimétique capable de reconnaître spécifiquement dans un milieu complexe une cible biologique ou biomarqueur, avec un élément de transduction physico-chimique. Cet élément permet la conversion de cet évènement de reconnaissance en un signal quantifiable informant de la présence, de la concentration, de l'activité ou de la conformation de l'analyte, de la cible biologique ou du biomarqueur d'intérêt (Figure 1). Cette définition est très large, et recouvre un spectre important de technologies, impliquant la chimie, la biochimie, la biophysique, la bio-ingénierie, la bio-électronique ainsi que l'électronique et l'opto-électronique, avec par exemple le développement de biocapteurs électrochimiques (tel que le biocapteur de glucose développé historiquement pour la mesure de la glycémie) ou de biosenseurs optiques (utilisés en imagerie de fluorescence pour le suivi dynamique d'activités enzymatiques intracellulaires). Leur développement nécessite donc l'intégration de concepts, d'expertises et de savoir-faire pluridisciplinaires afin d'améliorer leurs performances: spécificité, sensibilité, stabilité, robustesse stabilité et fiabilité. Leurs applications sont également diverses, avec par exemple la surveillance des processus de production en chimie et biochimie analytique, le contrôle "Qualité" dans le domaine de l'agro-alimentaire, la détection des toxines ou des polluants dans l'environnement (eau, air et sols), la détection de traces de substances et drogues en bioterrorisme ou en médecine légale, ou le suivi de métabolites et/ou de biomarqueurs dans le domaine biomédical.

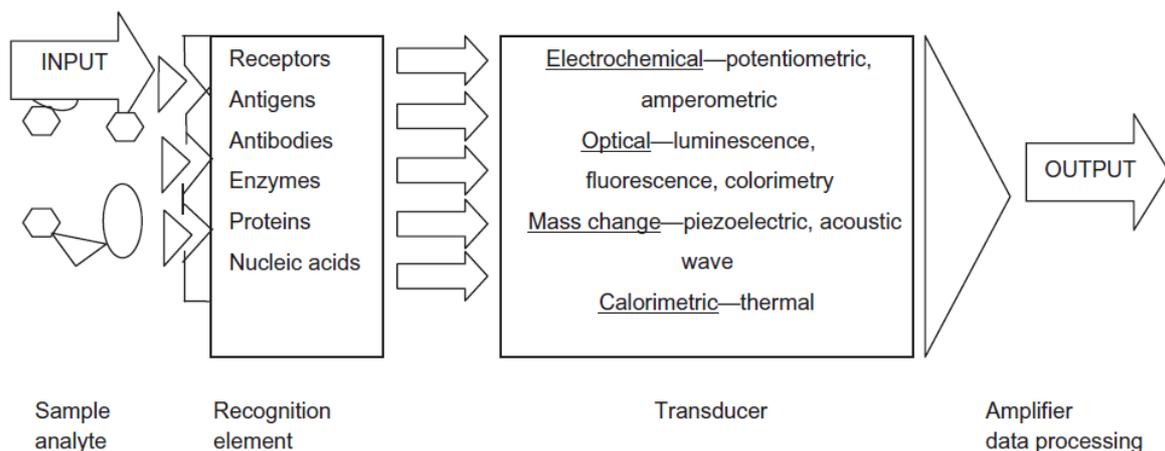


Figure 1. Schéma conceptuel d'un biocapteur/biosenseur dans sa définition la plus large

Partie I:

Paysage des biocapteurs/biosenseurs

au sein de la région Occitanie

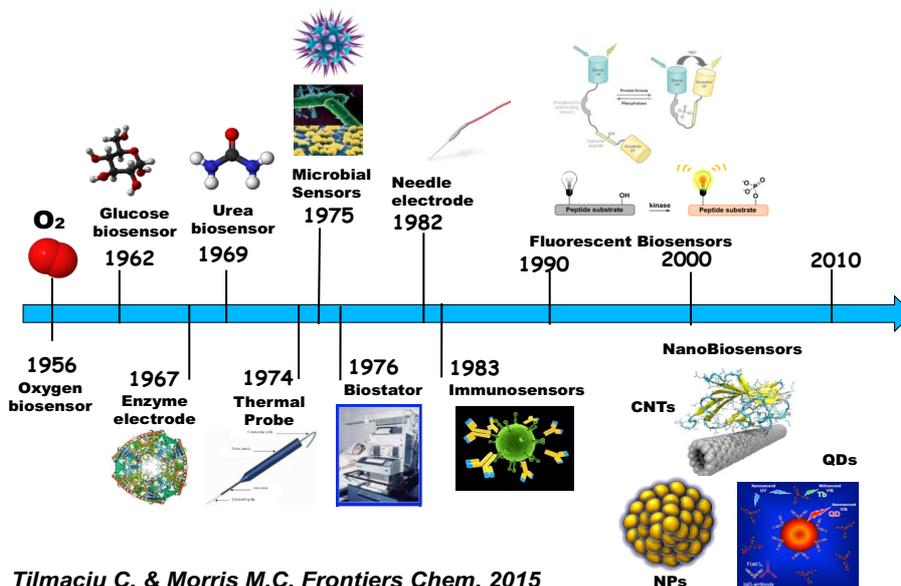
Historique du développement des biocapteurs/biosenseurs

Le développement des biocapteurs/biosenseurs a été de pair avec le développement des technologies au 20^{ème} siècle (Figure 2). Il a commencé au début des années 60, avec le premier biocapteur électrochimique capable de détecter le glucose dans des fluides biologiques. Cette avancée scientifique, basée sur l'utilisation de la glucose oxydase au sein d'une électrode, a été rapidement suivie par l'utilisation d'enzymes, connues pour être capables de reconnaître des substrats spécifiques, et ainsi par le développement d'électrodes enzymatiques. Le champ d'application des biocapteurs/biosenseurs électrochimiques s'est alors élargi à d'autres espèces biochimiques, avec par exemple le développement du premier biocapteur à urée à la fin des années 60. Dans les années 70, les premiers biocapteurs enzymatiques thermiques sont apparus via l'utilisation de thermistors et le développement d'électrodes microbiennes a permis de nouvelles applications, avec par exemple la mesure de la demande en oxygène (aujourd'hui commercialisée). En parallèle, les développements technologiques s'évertuent à améliorer les potentialités d'utilisation des biocapteurs en ciblant plus particulièrement le glucose. En 1976, le premier biocapteur de glucose a ainsi été implanté dans un pancréas artificiel (le biostator), puis appliqué en clinique à des patients diabétiques. Dans les années 80, la première application in-vivo des biocapteurs voit le jour avec le développement de microélectrodes à aiguille. Ces développements technologiques se sont ensuite poursuivis, aboutissant aujourd'hui à de nombreuses filières industrielles de biocapteurs de glycémie dans le cadre d'applications pour le grand public.

A partir des années 80, un autre tournant est pris avec le développement d'immunocapteurs, basés sur la capacité d'anticorps à reconnaître des antigènes de manière spécifique, ceci conduisant à des différences de réfraction de la lumière dans le milieu/ substrat où les complexes immunologiques sont formés. Ce concept aboutira d'ailleurs au développement commercial de la technologie Biacore. Enfin, avec l'intérêt porté pour les sondes fluorescentes à partir des années 90, on a assisté au développement de biosenseurs fluorescents qui ont offert de nouveaux champs d'application associés à l'analyse d'activités enzymatiques intracellulaires dans des conditions physiologiques et pathologiques. Outre leur potentiel pour le diagnostic, les biosenseurs fluorescents ont également connu un essor important dans le domaine du criblage haut débit de chimiothèques et l'identification de nouveaux médicaments.

Enfin, à partir des années 2000, le champ des applications s'est démultiplié avec le développement des micro/nanotechnologies. Tout d'abord, outre la possibilité d'aller vers une plus grande intégration des biocapteurs/biosenseurs électrochimiques et optiques, l'utilisation des technologies de la microélectronique a permis de développer les principes de transduction électromécanique pour des aspects de biodétection, aboutissant au développement de micro/nanosystèmes bio-électromécaniques pour la détection de la cellule ou même de la molécule unique. En parallèle, le

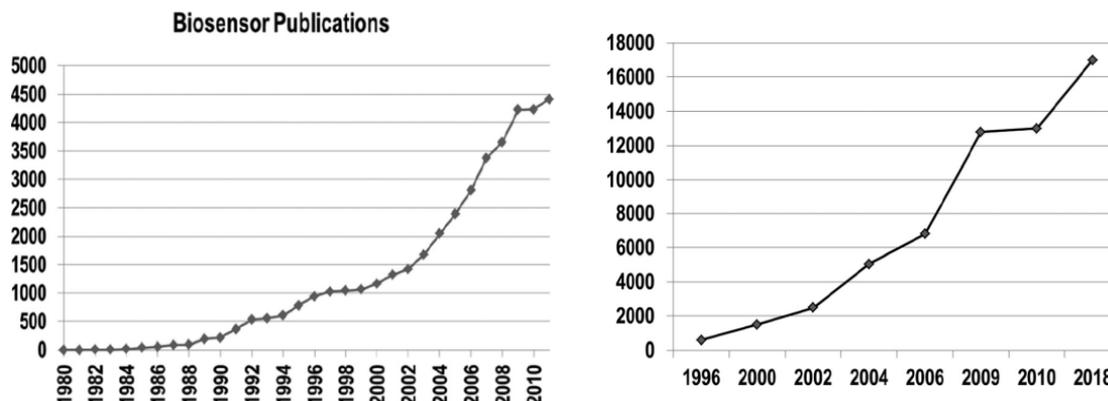
développement des nanomatériaux aux propriétés physico-chimiques uniques a conduit à l'élaboration de nanoparticules et de nanostructures avec des fonctionnalités attractives pour des technologies biocapteurs/biosenseurs.



Tilmaiciu C. & Morris M.C. *Frontiers Chem.* 2015

Figure 2. Historique du développement des biocapteurs/biosenseurs

Au final, les technologies des biocapteurs/biosenseurs s'appuient aujourd'hui principalement sur des transducteurs électrochimiques, optiques et mécaniques en utilisant de nombreux principes de biodétection (enzymatiques, microbiens, immunologiques, génomiques, protéomiques). Cette multiplicité de solutions est finalement à l'origine d'une importante production scientifique et d'un grand champ d'applications pour les biocapteurs/biosenseurs (tel qu'illustré par le professeur Anthony Turner, Figure 3). Ainsi, le nombre de publications scientifiques les concernant n'a cessé de croître depuis les premières technologies développées au début des années 60 et le succès notable du biocapteur de glucose. Il est à noter que le marché mondial a suivi le même chemin, augmentant de manière importante pour atteindre près de 20 milliards de dollars US en 2018 (Figure 3).



(A) Graph of a search of publications with the word "Biosensor" (source Web of knowledge)

(B) World market for biosensors estimated from various commercial sources and predicted in US\$ millions

Turner A.P.F. *Chem. Soc. Rev.*, 2013

Figure 3. Evolution de la production scientifique et du marché mondial des biocapteurs/biosenseurs sur les dernières années

Situation actuelle

Aujourd'hui, avec les impératifs liés au développement des techniques d'analyse dans le cadre "Environnement, Agro-alimentaire, Santé", les défis associés aux biocapteurs/biosenseurs sont nombreux: **miniaturisation, production de masse, faible coût, intelligence de traitement, communication des données, autonomie, performances, fiabilité, respect de la vie privée,...** Cette liste paraît impressionnante de prime abord. Pour autant, elle n'est rien moins que la liste des spécifications auxquelles ont répondu les technologies de l'information et de la communication (TIC) pour la réalisation à grande échelle de systèmes électroniques embarqués et portables. Cependant, depuis plus de trois décennies maintenant et à l'exception du biocapteur de glycémie, force est de constater que le ruissellement des STIC pour la réalisation de biocapteurs/biosenseurs grand-public ne s'est pas concrétisé. Avant de proposer de nouvelles stratégies, il convient donc de se demander **"Quelles sont les raisons du succès industriel du biocapteur de glucose ?"**

Sur le plan technologique, aucun développement révolutionnaire ne peut être mis en avant: il s'agit somme toute de la mise au point d'une microélectrode enzymatique comme tant d'autres. En réalité, le succès du capteur de glycémie est lié, d'une part, à l'existence d'un marché commercial très important propice aux investissements industriels en R&D et, d'autre part, à la grande spécificité et à la grande stabilité de l'enzyme "glucose oxydase" utilisée. En effet, l'un des verrous essentiels dans le développement de biocapteurs/biosenseurs concerne la conception et l'ingénierie de l'entité impliquée dans la fonction de reconnaissance chimique, biochimique et/ou biologique. Ce module de nature biologique (enzymes, anticorps, acides nucléiques, micro-organismes,...) doit posséder une grande stabilité pour pouvoir être produit et purifié par des techniques de bio-ingénierie, et présenter par ailleurs une grande spécificité de détection, afin de pouvoir reconnaître la cible d'intérêt dans un environnement complexe avec une grande sélectivité.

Cependant, cela ne suffit pas pour développer un biocapteur/biosenseur performant. En effet, sur le plan de la technologie, ces propriétés doivent être garanties dans le cadre d'un processus de fabrication industriel. Sur ce point, la stratégie mise en avant est basée sur l'utilisation des TIC (précédemment citées) selon trois approches: l'intégration technologique, l'intégration "Système" et le traitement des données. Ainsi, via la réalisation de composants électroniques et de systèmes électriques, elle a permis avec succès l'industrialisation de techniques d'imagerie sur une grande gamme de fréquences (infra-rouge, visible, ultra-violet, rayons X) ainsi que de capteurs physiques (température, pression, débit, vitesse, accélération,...). **"Pourquoi ce même succès n'a pas été au rendez-vous pour le développement des capteurs chimiques/biochimiques/biologiques ?"** La réponse est somme toute simple. En étant basés sur les grandes lois de la physique, les TIC sont par essence monolithiques et monodisciplinaires, et ne sont finalement pas adaptées à gérer la multiplicité et la complexité des mécanismes physiques, chimiques et biologiques du vivant. Ce constat se traduit finalement par un certain nombre de verrous pour le développement des biocapteurs/biosenseurs:

- 1) sur le plan de la biologie, elle est à l'origine de la complexité et des échantillons et des milieux analysés, de la diversité des principes de détection, de l'existence de réactions physico-chimiques, interférentes (perméation, corrosion, coagulation, empoisonnement, exaltation, effet "cocktail", (bio)contamination,...), de l'hétérogénéité innée du vivant, mais aussi de la nature dynamique et

catalytique des réactions mesurées, impliquant à la fois des changements de concentrations, d'activités, de conformations structurales et de fonctions moléculaires,

- 2) d'un point de vue technologique, elle se traduit par une multiplicité de solutions de biodétection, de transduction et d'intégration, avec des conséquences importantes en termes de temps et donc de coût des études associées,
- 3) sur le plan économique, elle aboutit à un fractionnement du marché des biocapteurs/biosenseurs autour de niches de développement, avec pour conséquence un besoin de petites séries de fabrication à faible rentabilité, besoin finalement inadapté aux contraintes d'investissement financier et de production des industries associées aux TIC,
- 4) enfin, sur un plan scientifique et humain, elle induit une grande pluridisciplinarité en termes de connaissances, de compétences et de savoir-faire, contribuant ainsi au développement de biais en termes de vocabulaires, de comportements et de croyances.

Par essence protéiforme, la levée de ces verrous ne peut se faire du jour au lendemain: le développement industriel de biocapteurs/biosenseurs a nécessité et nécessitera toujours du temps de recherche, d'étude et d'optimisation, qui requièrent des financements. Pour autant, afin d'accélérer les choses et aller de l'avant, il faut savoir ne pas rester dans des concepts monolithiques/monodisciplinaires et donc se confronter à la pluridisciplinarité qui sous-tend actuellement de nombreux domaines de la recherche scientifique. Certes, la découverte de cette pluridisciplinarité n'est pas nouvelle. Elle a été introduite dans les années 2000 avec la convergence "Nano-Bio-Info". De manière générale, la solution se traduit aujourd'hui par une réorganisation de la recherche au sein des laboratoires et des entreprises. Elle vise en fait à intégrer l'interdisciplinarité en acceptant de partager ses connaissances et savoir-faire et en s'enrichissant de ceux des autres, tout en gardant son expertise propre et son cœur de métier, avec l'objectif d'accéder à la transdisciplinarité au sein d'une même communauté.

C'est dans le cadre que l'initiative "Biocapteurs & Biosenseurs en Occitanie" (BIOCCI) est proposée, ceci avec la mise en place **d'un groupement de recherche régional transdisciplinaire (G2RT) dédié au développement scientifique et industriel des biocapteurs/biosenseurs.**

Historique de l'initiative "Biocapteurs & Biosenseurs en Occitanie" BIOCCI

En mai 2016 avait lieu à Göteborg (Suède) la conférence "Biosensors 2016" qui, tous les deux ans, permet à la communauté internationale des biocapteurs/biosenseurs de se rencontrer pour faire le point sur les avancées scientifiques et les réalisations technologiques sur le sujet. Le hasard a ainsi fait que M^{me} May Morris, biologiste et directrice de recherche CNRS à l'IBMM à Montpellier, et M. Pierre Temple-Boyer, micro-électronicien et directeur de recherche CNRS au LAAS à Toulouse, se rencontrent au cours de la réunion d'information des présidents de session. Étant issus de domaines scientifiques très différents mais étant originaires d'une même région, ils ont alors entrepris des discussions autour de l'interdisciplinarité associée aux recherches "Biocapteurs/Biosenseurs", des compétences et savoir-faire nécessaires à leurs développements, et de la complémentarité qu'il existait en la matière entre les sites universitaires de Montpellier et de Toulouse. Cet événement peut ainsi être retenu comme étant à l'origine de la réflexion quant à la stratégie de mise en place d'une initiative régionale autour des biocapteurs/biosenseurs.

De retour en France, le quotidien de la recherche a repris ces droits mais l'idée de développer les biocapteurs/biosenseurs entre Montpellier et Toulouse a perduré de part et d'autre. Ainsi, le contact a été rétabli en avril 2017 afin de poursuivre la réflexion. Une première réunion a ensuite été organisée à Montpellier en juillet 2017 avec des représentants de différents laboratoires afin de se répondre à la question suivante: **"Pourquoi structurer les activités de recherche et développement "Biocapteurs & Biosenseurs" au sein de la région Occitanie ?"**

La réflexion collective a alors permis de mettre en avant les points suivants.

- 1) Il existe à l'international **une communauté scientifique importante** impliquée dans la conception, le développement et l'application de biocapteurs/biosenseurs pour la détection d'ions, de métabolites, d'analytes et de biomarqueurs dans des milieux complexes.
- 2) Au sein de la région Occitanie, **de nombreux scientifiques développent des travaux de recherche concernant la conception, la réalisation et l'optimisation de biocapteurs/biosenseurs**. Notre région compte ainsi **plusieurs laboratoires de recherche spécialisés** dans différents domaines (physique, chimie, biochimie, biologie, bio-ingénierie en imagerie, génies des matériaux et procédés, électronique, micro-électronique et microtechnologies,...).
- 3) Ces laboratoires ont développé des compétences techniques, des savoir-faire et une expertise importante en ce qui concerne **l'utilisation de biocapteurs/biosenseurs pour différentes applications allant de l'environnement à l'agroalimentaire et la santé**.
- 4) La région Occitanie se démarque de par une stratégie régionale propice au développement des biocapteurs/biosenseurs, ceci autour **des domaines stratégiques d'innovation "Petit et grand cycle de l'eau", "Médecine et santé du futur" et "Productions agro-alimentaires territorialisées"**.

Ainsi, le **rassemblement de la communauté scientifique "Biocapteurs/Biosenseurs" présente en région Occitanie et la constitution d'un réseau de laboratoires ad-hoc sont devenus des évidences**, les objectifs premiers d'un tel réseau régional devant être les suivants :

- 1) **regrouper les compétences, les savoir-faire et les expertises scientifiques dans le cadre de groupes de travail pluridisciplinaires,**
- 2) **susciter l'émergence de synergies et de collaborations entre des laboratoires issus de domaines complémentaires,**
- 3) **permettre le développement de technologies innovantes grâce à des projets collaboratifs intersites et interdisciplinaires** dans les domaines prioritaires pour la région (l'environnement, l'agro-alimentaire ou la santé), ceci en tenant compte de leur impact socio-économique.

Finalement, à l'issue de cette réunion, l'initiative "Biocapteurs & Biosenseurs en Occitanie", baptisée BIOCCI, a été lancée. Pour ce faire, une stratégie ascendante a été choisie afin de fédérer en région des projets interdisciplinaires autour des biocapteurs/biosenseurs, ainsi que de favoriser leur visibilité, leur valorisation et leur transfert. Un premier recensement des laboratoires concernés par les recherches par l'initiative BIOCCI a été effectué, leurs directeurs d'unités ont été informés de la démarche afin qu'ils établissent une liste des chercheurs et enseignants-chercheurs prêts à s'impliquer

au sein de l'initiative, et le contexte local, national et international des biocapteurs/biosenseurs a été analysé. En parallèle, les instances de la région Occitanie de notre initiative BIOCCI ont été contactées et un comité de pilotage issu de disciplines et de sites régionaux distincts a été constitué, ceci en intégrant M^{me} Ingrid Bazin, biologiste et maître de conférences à l'école des mines d'Alès et M. Jean-Louis Marty, bio-électro-chimiste et professeur à l'université de Perpignan Via Domitia.

Après avoir reçu un premier soutien de la part de la région Occitanie et de la structure "Transfert LR", la première action de ce comité de pilotage a été d'organiser un colloque afin de structurer l'initiative BIOCCI. C'est ainsi que le 14 mars 2018, près de soixante chercheurs issus de l'ensemble de la région Occitanie se sont réunis afin de présenter leurs activités de recherche dans le cadre du développement des biocapteurs/biosenseurs et de débattre en groupes de travail de leurs thématiques de recherche d'intérêt.

Devant la richesse des discussions et afin de poursuivre dans cet engagement, la décision a été prise de travailler à un projet de recherche commun autour des biocapteurs/biosenseurs et de présenter plus complètement l'initiative BIOCCI. C'est l'objet de ce présent document.

Forces en présence au sein de la région Occitanie

Comme cela a été mentionné précédemment, à des rares exceptions près, l'industrialisation des capteurs chimiques/biochimiques/biologiques n'a pas rencontré les succès espérés dans le cadre d'applications grand-public, ceci malgré des soutiens financiers importants tant aux niveaux international (européen entre autres), national que régional. Néanmoins, ces soutiens ont permis de mettre en place des socles de compétences propres à ce type de capteurs dans les différents pays et/ou régions concernés. Par exemple, pour adresser des applications dans les domaines de l'environnement, de la santé et de l'agro-alimentaire, la région "Auvergne – Rhône – Alpes" met en avant le développement des systèmes micro-électroniques. En parallèle, la région "Provence – Alpes – Côte d'Azur" a jeté son dévolu sur les systèmes autonomes. Ensuite, la région "Nouvelle Aquitaine" n'a pas de stratégie en propre et envisage de fait de profiter des technologies "Systèmes embarqués" développées au sein de la région Occitanie (via le pôle de compétitivité "Aerospace Valley"). Finalement, en ce qui concerne les régions espagnoles frontalières (Aragon, Catalogne, Navarre, Pays basque) considérées dans leur ensemble, la stratégie d'innovation se positionne globalement autour du développement des systèmes autonomes communicants dans le cadre des TIC ainsi que de l'internet des objets, développement finalement assez similaire avec les approches "Systèmes embarqués" citées plus haut.

Au niveau de la région "Occitanie", il existe finalement un terreau adapté au développement des biocapteurs/biosenseurs avec des laboratoires spécialisés dans tous les domaines scientifiques ad-hoc (physique, chimie, biologie, génies des matériaux et des procédés, ingénierie, électronique, imagerie, etc.), des pôles de compétitivité (Aqua Valley, Agri-Sud-Ouest Innovation, Qualiméditerranée, Cancer-Bio-Santé, Eurobiomed) et un tissu industriel positionnés autour de l'analyse de l'eau, de l'agro-alimentaire et de la santé, ainsi qu'un pôle de compétitivité pourvoyeur de solutions "Systèmes embarqués" (Aerospace Valley). Ce positionnement "Systèmes" embarqués" est plus propice à l'industrialisation des biocapteurs/biosenseurs car, au contraire des approches "Systèmes microélectroniques", il est par essence moins monolithique et permet une plus grande versatilité de

développement et donc une plus grande capacité d'adaptation. Il doit permettre, d'une part, d'irriguer la région "Occitanie" (ainsi que les régions et pays aux alentours) en matière de biocapteurs/biosenseurs innovants et, d'autre part, d'établir des collaborations internationales en la matière avec les régions frontalières espagnoles. Finalement, le développement des biocapteurs/biosenseurs en région Occitanie fait écho avec la stratégie d'innovation mise en place par la région "Occitanie" via les domaines "Petit et grand cycle de l'eau", "Médecine et santé du futur" ainsi que "Productions agro-alimentaires territorialisées".

Ainsi, sur la base de la mise en commun des connaissances, compétences et savoir-faire en biocapteurs/biosenseurs, l'initiative BIOCCI vise finalement à fédérer l'ensemble des laboratoires de recherche de la région Occitanie. A ce jour, ont répondu positivement à l'appel plus de vingt laboratoires issus des sites universitaires d'Albi, Alès, Montpellier, Narbonne, Nîmes, Perpignan et Toulouse (figure 4) et des actions sont toujours en cours afin d'en fédérer de nouveaux. Une première analyse de cette cartographie montre que les forces en présence au sein de l'initiative BIOCCI sont réparties dans l'ensemble de la région, ceci en tenant compte de trois grands domaines scientifiques que sont la biologie, la chimie et l'ingénierie. Il y a donc matière à mettre en place des collaborations transdisciplinaires au sein des différents sites universitaires, mais surtout entre ces différents sites, ceci afin de permettre, en jouant le jeu de la transdisciplinarité, d'aller vers l'avancée des connaissances ainsi que l'innovation de matière de biocapteurs/biosenseurs.

Sur la base des éléments d'informations remontées par ces différents laboratoires, le recensement des personnels effectivement concernés par les biocapteurs/biosenseurs a été réalisé (tableau 1). Même si ces données chiffrées ne sont évidemment pas exhaustives, elle fait apparaître en décembre 2018 une force de frappe conséquente en matière de R&D, **avec plus de 220 personnes (104 chercheurs et enseignants-chercheurs, 36 ingénieurs et techniciens, 23 post-doctorants et 63 doctorants) aujourd'hui associés à l'initiative BIOCCI.**



Figure 4 – Cartographie des laboratoires participant à l'initiative BIOCCI (décembre 2018) (encadrement rouge: Biologie, encadrement orange: Chimie, encadrement bleu: Ingénierie)

	(Enseignants-) Chercheurs	Ingénieurs & Techniciens	Post- doctorants	Doctorants
ARAGO-BAE-LBBM (Perpignan - Banyuls)	6	2	2	8
BPMP (Montpellier)	3	0	0	0
BTSB (Albi)	3	1	1	2
CBS (Montpellier)	3	1	4	1
CHROME (Nîmes)	2	1	1	1
CIRIMAT (Toulouse)	4	1	0	1
CRCT (Toulouse)	2	0	0	0
DMEM (Montpellier)	1	0	0	0
GenPhySE (Toulouse)	4	0	0	0
IBMM (Montpellier)	4	2	0	2
IEM (Montpellier)	5	0	2	2
IES (Montpellier)	15	4	3	12
IGF (Montpellier)	3	1	1	1
IPBS (Toulouse)	5	3	0	1
LAAS (Toulouse)	21	12	5	24
LBE (Narbonne)	1	1	0	1
LCA (Toulouse)	1	2	0	1
LCC (Toulouse)	5	1	0	2
LGC (Toulouse)	3	1	0	1
LGEI (Alès)	1	0	1	1
LIRMM (Montpellier)	7	2	4	2
LISBP (Toulouse)	3	0	0	1
StromaLab (Toulouse)	2	1	0	0
Total "Occitanie"	104	36	23	63

Tableau 1. recensement du personnel concerné par les biocapteurs/biosenseurs au sein des laboratoires participant à l'initiative BIOCCI (à date de janvier 2019)

En parallèle avec ce recensement académique, il faut aussi à l'implication des entreprises de la région Occitanie en matière de biocapteurs/biosenseurs. Pour exemple, en ciblant le domaine de la santé, l'agence AD'OCC a établi une première liste de sociétés concernées.

- DENDRIS: biopuces à ADN
- HORIBA: diagnostic in-vivo
- HEMODIA: capteurs enzymatiques pour le diagnostic de l'insuffisance rénale
- INNOPSYS: scanner à biopuces
- PICOMETRICS technologies: détection d'ADN par fluorescence
- PIERRE FABRE Dermocosmétique: capteurs bio-électro-chimiques pour l'analyse de la peau
- SMARTCATCH: détection de cellules tumorales circulantes
- ...

Cette liste ne saurait être exhaustive. Comme cela a été vu précédemment, le terme "Biocapteurs/Biosenseur" regroupe un grand nombre de concepts industriels dans les domaines de l'environnement, de l'agro-alimentaire, de la santé ou autres, et le fractionnement de leur marché économique permet le positionnement de nombreuses petites et moyennes entreprises sur leur secteur. Ainsi, l'un des objectifs de l'initiative BIOCCI en 2019 est de faire, en partenariat avec l'agence AD'OCC, un recensement exhaustif du tissu industriel "Biocapteurs/biosenseurs" au sein de la région Occitanie et de commencer à établir des liens afin de développer des projets innovants dans le cadre de la stratégie régionale d'innovation. C'est d'ailleurs un des objectifs mis en avant pour l'organisation de la 2^{ème} journée BIOCCI en avril 2019.

Bibliométrie (publications et brevets)

Si les données "Ressources humaines" permettent de donner une idée des forces "Biocapteurs/biosenseurs" présentes aujourd'hui au sein de la région Occitanie, il est aussi intéressant de regarder en arrière en étudiant l'historique des publications sur le sujet au sein de cette même région (figure 5, source: Web of science, "topic: biosensors", décembre 2018). Trois sites de production scientifique apparaissent ainsi plus spécifiquement: Montpellier, Perpignan et Toulouse. Dans les années 1980, le site de Toulouse a été pionnier dans le domaine via le laboratoire de génie chimique (LGC) qui travaillait sur le développement de capteurs enzymatiques et qui a permis l'éclosion de la société "SETRIC Génie Industriel" dont l'activité "Biocapteur" a été rachetée par la société BIOSENTEC à la fin des années 1990. Pour autant, c'est le site de Perpignan, pourtant le plus petit en taille, qui va se distinguer en premier dans le domaine des biocapteurs/biosenseurs. Cette prise de leadership régional voire national ans les années 1990 est due à des collaborations fructueuses avec le Professeur Isao Karubé de l'Université de Tokyo qui a été le pionnier mondial de la recherche dans le domaine des biocapteurs. Ainsi, au cours des années 2000, le site de Perpignan est en pointe dans le domaine des capteurs d'affinité appliqués à l'environnement et à l'agro-alimentaire.

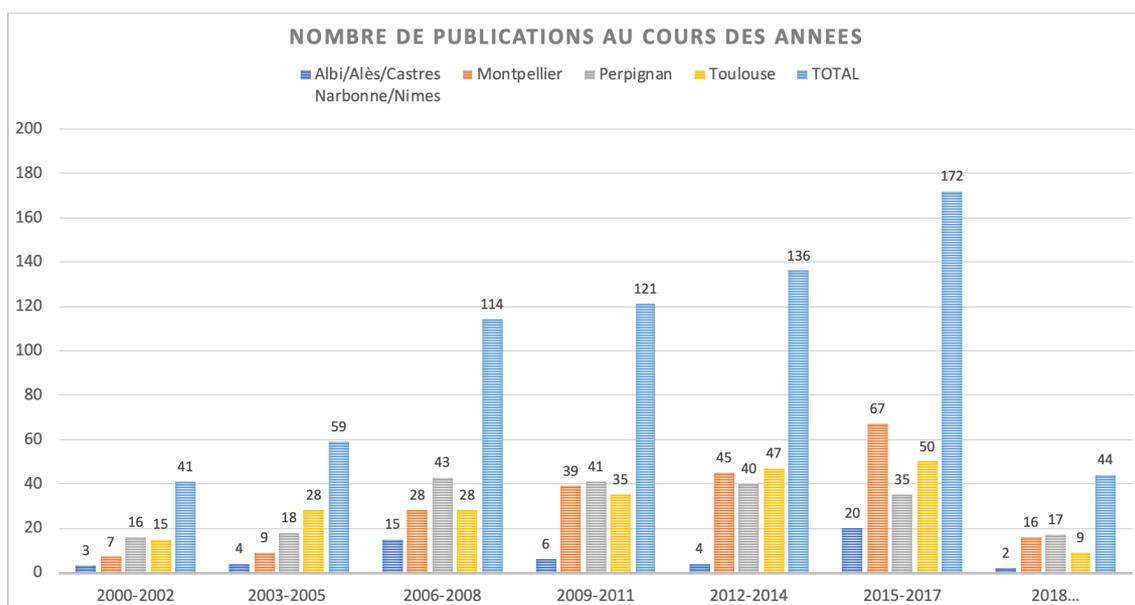


Figure 5. historique des publications "Biocapteurs/biosenseurs" en région "Occitanie" (source: Web of science, "topic: biosensors", décembre 2018)

Ensuite, dans les années 2010, si le site Toulouse poursuit sa progression régulière, c'est le maintenant le site de Montpellier qui rattrape son retard pour prendre la tête entre 2015-2017. Cette progression est notamment due au développement important de technologies pour la santé et de l'initiative "Biomarqueurs" lancée il y a quelques années, mais aussi du nombre important de laboratoires impliqués dans des initiatives pour le développement agro-alimentaire. Finalement, en plus de ces trois sites principaux, il faut noter cinq sites de recherche scientifique secondaires: Albi, Alès, Castres, Narbonne et Nîmes. Même si leur niveau de publication est relativement variable au cours des années, entre 2015 et 2017, ils représentent ensemble près de 12% de la production scientifique "Biocapteurs/biosenseurs" de la région Occitanie.

En matière de propriété intellectuelle, nous avons effectué un recensement sur les huit dernières années (2011-2018) des brevets "Biocapteurs/biosenseurs" des laboratoires impliqués au sein de l'initiative BIOCCI. La liste de plus de vingt brevets ainsi obtenue (cf. ci-dessous) n'est certainement pas exhaustive mais permet de donner une première idée des innovations en la matière au sein de la région Occitanie, à savoir: la biodégradation (2 occurrences), la biodétection en phase liquide et gaz (13 occurrences), la détection de biomarqueurs cancéreux (2 occurrences), le criblage microfluidique à haut débit (6 occurrences), l'impression 3D et les implants prothétiques (2 occurrences).

Recensement des brevets "Biocapteurs/Biosenseurs" des laboratoires impliqués dans l'initiative BIOCCI (période: 2010-2018)

BAE-LBBM

- Brevet WO 2011/012754 "Electrochemical sensor for the detection of analytes in aqueous medium" (2011)

IES

- Brevet B249405/D36104 "Dispositif et procédé de détection de présence de molécules déterminées"
- Brevet US 15/776/20 "Use of biopolymer in a dielectric gas sensor" (2015)
- Brevet 56918 "Implant prothétique et procédé de fabrication d'un tel implant" (2016)
- Brevet EP 2017/06763 "Biocapteur pour détecter la présence de bactéries" (2017)

IBBM

- Brevet EP 2013/071179, Patent WO 2014/057044 "Biosensors - fluorescent polypeptide biosensors to probe the activity of CDK/cyclin kinases in vitro, in cellulo and in vivo" (2013)
- Brevet EP 2013/073747, Patent WO 2014/076140 "Biosensors-fluorescent protein biosensors to probe the conformational activation of CDK/cyclin kinases" (2013)

IGF

- Brevet WO 2010/125314 "Method for detecting compounds modulating dimers for VFT domain membrane proteins (2010)

IPBS

- Brevet FR 1057031 / EP 2611940 / WO 2012/089946 "Biopuces pour l'analyse de la dynamique de molécules d'acide nucléique" (2011)

LAAS

- Brevet FR 1057031 / EP 2611940 / WO 2012/089946 "Biopuces pour l'analyse de la dynamique de molécules d'acide nucléique" (2011)
- Brevet EP 2012/2414099 / WO 2010/112699 "Method of detecting and quantifying analytes of interest in a liquid and implementation device (2012),
- Brevet 05260 "Dispositif microfluidique pour la séparation en taille de biomolécules chargées sans matrice de séparation (2012)
- Brevet 04165, "Dispositif microfluidique pour l'isolement et la quantification de sous-populations de cellules" (2012)
- Brevet 06084 "Microsystème de détection sélective de gaz" (2013)
- Brevet 07215 "Dispositif de capture de cellules tumorales circulantes dans le flux sanguin" (2015)
- Brevet 08334 "Method and apparatus for spatio-temporally resolved real-time biosensing and monitoring binding/reaction kinetics" (2015)
- Brevet 08696 "Sonde pour la microscopie à force atomique en mode oscillant à transduction optomécanique" (2015)
- Brevet 09131, "Opto-microfluidic dispensing device for high resolution 3D printing" (2016)
- Brevet 05260 "Procédé pour l'enrichissement, la séparation et la détection spécifique en séquence d'acides nucléiques par voie optique" (2017)

LBE

- Brevet FR 1559767 "Procédé d'estimation de la concentration de composés d'intérêt, de substrats ou de digestats de méthaniseur" (2015)
- Brevet FR 1651050 "Procédés de configuration d'un modèle de prédiction d'un substrat de méthaniseur et utilisation de modèles pour l'estimation de la biodégradation d'un substrat" (2016)

Partie II

Organisation de la 1^e journée de l'initiative BIOCCI "Biocapteurs & Biosenseurs en Occitanie"

Objectifs et intérêts scientifiques

La première journée BIOCCI a eu pour but de lancer l'initiative BIOCCI "Biocapteurs & Biosenseurs en Occitanie" que nous souhaitons développer au niveau régional. Organisée le 14 mars 2018 à Montpellier, elle a réuni près de 60 chercheurs de différents laboratoires (plus de vingt à ce jour) issus des sites académiques d'Alès, de Montpellier, de Narbonne, de Perpignan et de Toulouse, ceci afin de présenter leurs technologies et centres d'intérêts scientifiques, puis de créer des groupes de travail pour faire émerger de nouveaux projets interdisciplinaires et intersites. L'objectif premier de ce colloque a donc été de rassembler les forces scientifiques et technologiques de la Région Occitanie autour du développement de biocapteurs et de favoriser des synergies entre des laboratoires ayant des compétences et des expertises complémentaires (physique, chimie, biochimie, biologie, bio-ingénierie, génie des matériaux et des procédés, électronique, micro-électronique, ingénierie, imagerie, etc.). Cette première rencontre a ainsi permis le développement de recherches collaboratives interdisciplinaires autour de projets et objectifs communs et prioritaires que nous avons identifiés ensemble; et a suscité le développement de technologies innovantes autour des aspects de biodétection et de biocapteurs. L'impact socio-économique de cette initiative est important, puisque les travaux et technologies biocapteurs que nous avons recensés dans notre Région recouvrent les domaines de l'agro-alimentaire, de l'environnement et de la santé, en lien direct avec les domaines d'innovation de la stratégie régionale.

Programme de la journée du 14 mars 2018 (Espace Capdeville, Montpellier)

09h30: accueil des participant-e-s

10h00: Présentation de l'initiative BIOCCI, May Morris (IBMM, Montpellier) & Pierre Temple-Boyer (LAAS, Toulouse)

10h30: **Session 1:** Ingénierie recombinante et synthétique

- Technologies d'ingénieries d'enzymes pour l'augmentation de leurs performances catalytiques et intérêt pour la génération de biocapteurs/biosenseurs aux propriétés améliorées (Magali Remaud-Simeon, LISBP, Toulouse)
- "Synthetic Biology Approaches for Biosensor Design" (Jérôme Bonnet, CBS, Montpellier)
- Peptides et protéines recombinantes pour la biodétection d'haptènes (Ingrid Bazin, LGEI, Alès)

11h00: **Session 2:** Biosenseurs fluorescents

- Biosenseurs Fluorescents - diagnostic de biomarqueurs cancéreux, criblage et identification de nouveaux anticancéreux (May Morris, IBMM Montpellier)
- "Sensing class C GPCR activation" (Jean-Philippe Pin, IGF Montpellier)
- Biosenseurs fluorescents pour l'identification de ligands de RCPG (Jean-Louis Banères, IBMM, Montpellier)
- Outils "Split GFP" (Stéphanie Cabantous, CRCT Toulouse)

11h30: **Session 3:** Procédés de fonctionnalisation de surface

- Surface functionalization with peptides: from nanoparticles to e-dressings (Gilles Subra, IBMM Montpellier)
- Microsystèmes pour l'étude des interactions carbohydre/lectine ou pour la détection virale et bactérienne (François Morvan, IBMM, Montpellier)
- Technique d'analyse parallélisée de molécules d'ADN individuelles sur la biopuce originale (Laurence Salomé, IPBS, Toulouse)
- Bio-Impression par lithographie douce pour la génération de biocapteurs moléculaires ou cellulaires (Christophe Vieu, LAAS, Toulouse)

12h00: **Session 4:** Capteurs opto- et électro-chimiques

- Biocapteurs électrochimiques, luminescents et nanopores uniques et leurs applications en santé et agro-alimentaire (Sébastien Balme, IEM, Montpellier)
- Développement de plateformes couplant des capteurs bioélectrochimiques et optiques pour l'analyse des métabolismes cellulaires/algues/mitochondriaux/...pour des applications santé/environnement (Jérôme Launay, LAAS, Toulouse)
- Développement de biocapteurs pour la détection de toxines alimentaires et la détection d'antibiotiques (Gaëlle Catanante, BAE-LBBM Perpignan)

12h30: Cocktail dinatoire

14h00: **Session 5:** Microsystèmes pour la détection physique

- Spectroscopie diélectrique micro-ondes et capteurs associés pour des analyses non-destructives et non-invasives pour la biologie, la médecine et l'environnement (Katia Grenier, LAAS, Toulouse)
- Integrated Microfluidic systems for cell analysis, from single cell to neuronal networks on chips (Benoit Charlot, IES, Montpellier)
- Plasmonique tout semi-conducteur pour les biocapteurs (Thierry Taliercio, IES, Montpellier)
- Technologie Capteurs-RFID appliquée à la sécurité alimentaire et le diagnostic santé (Brice Sorli, IES, Montpellier)

14h30: **Session 6:** Nanocapteurs en interface avec le vivant

- Bio plateforme à base de nanocapteurs pour le suivi électrophysiologique de cellules excitables (neurones, cardiomyocytes) (Guilhem Larrieu, LAAS Toulouse)
- "Investigating Carbon Nanotube Network based Field Effect Transistors for Biosensing Applications" (Aida Todri-Sanial, LIRMM Montpellier)
- Electronique et interface avec le vivant: stimulation électrique fonctionnelle, bio-impédance, CNTFET (Serge Bernard, LIRMM Montpellier)

15h00: Pause-café

15h30: **Tables rondes** autour de thématiques de recherche communes

- **table ronde 1** : les biocapteurs d'affinités
- **table ronde 2** : la détection multimodale et les systèmes multicapteurs associés
- **table ronde 3** : l'analyse statistique "haut débit" à la micro-échelle
- **table ronde 4** : l'interface avec le vivant: de la puce sur organe à l'organe sur puce

17h00: Synthèses et conclusions

Synthèse des tables rondes organisées en fin de journée

Sur la base des différentes présentations de la journée, quatre thématiques de recherche/développement ont été définies en séance afin d'en discuter ensuite au cours des tables rondes prévues en fin de journée:

- les biocapteurs d'affinités
- la détection multimodale et les systèmes multicapteurs associés
- l'analyse statistique, *in-situ*, haut débit, à la micro-échelle
- l'interface avec le vivant: de la puce sur organe à l'organe sur puce

Voici en résumé la teneur des discussions occasionnées par ces tables rondes.

Table ronde "Biocapteurs d'affinité" (animateur: Jean-Louis Marty)

Le capteur à glucose oxydase représente à nos jours 95% du marché des biocapteurs. Le principal verrou pour le développement des biocapteurs est la stabilité de récepteur biologique. Par contre, les capteurs d'affinité présentent l'avantage de pouvoir utiliser des récepteurs biologiques ou biomimétiques beaucoup plus stables. De plus, il existe des méthodes de détection qui ne demandent pas l'addition de réactifs. Il est ainsi possible de développer des biocapteurs pour des applications médicales, environnementales ou agro-alimentaires.

Il est évident que les domaines agro-alimentaire et médical sont demandeurs de méthodes rapides et peu coûteuses. Nous pensons que la détection de biomarqueurs est promise à un développement très important dans les prochaines années. Des mesures dans les fluides biologiques permettront de détecter des maladies à un stade précoce, et d'autoriser ainsi le traitement de certaines maladies avec beaucoup plus de succès.

Au cours de la table ronde, il est apparu que la cible principale était finalement la détection des polluants dans l'eau. L'Eau est une ressource naturelle malheureusement de plus en plus contaminée et qu'il faut donc la préserver. Il est possible de travailler en ce sens suivant deux axes:

- mise au point de méthodes de détection rapides et sensibles des polluants et des toxiques,
- développement de stations de contrôle automatiques.

Les deux critères clés gouvernant les recherches en matière de biocapteurs dans le domaine de l'environnement sont les suivants:

- miniaturisation/automatisation: les biocapteurs selon l'environnement dans lequel ils s'insèrent se doivent d'être aussi compacts que possible, tout en possédant un niveau d'automatisme toujours plus avancé,
- biodétection: l'utilisation des biocapteurs permet de détecter des composés ou famille de composés, et rentre en complémentarité avec les outils existants de surveillance environnementale, en apportant une bonne sensibilité et réactivité (réponse rapide, parfois en quelques minutes), mais souvent moins de précision sur la mesure.

Pour répondre aux exigences des utilisateurs, il est indispensable de travailler en étroite collaboration avec les acteurs travaillant dans le domaine: industriels du traitement des eaux, pôle de compétitivité (dont le pôle "AquaValley"), agences de bassins,...

Le nombre de polluants étant très élevé, il serait dans un premier temps nécessaire de cibler les composés qui posent le plus de problèmes:

- pour les produits phytosanitaires, il faudrait s'intéresser au glyphosate et à ses dérivés,
- pour les perturbateurs endocriniens, leurs structures sont très différentes mais il faudrait cibler sur un type de composé comme les hormones,
- les résidus médicamenteux posent également de nombreux problèmes et l'une des familles qui devrait être ciblé est celle des antibiotiques.

Table ronde "Détection multimodale et systèmes multicapteurs associés" (animatrice: May Morris)

La question de la multimodalité est dans son essence une question de multidisciplinarité, ou comment associer différentes méthodes de détection, pour les intégrer dans le développement d'outils/technologies combinant des systèmes de détection et de transduction physicochimique différentes. Par multimodal, on entend la combinaison de plusieurs modalités qui peuvent apporter des informations complémentaires, leur intégration dans un système unique, permettant ainsi d'associer les avantages de chacun pour obtenir un panel d'informations plus larges que celles offertes par une seule modalité, comme par exemple l'association d'une modalité de détection électrochimique avec une modalité de détection optique. Les expertises scientifiques et techniques permettant de réfléchir à des approches multimodales incluent la chimie pour des modifications de surface, le développement de nanomatériaux 2D, de surfaces optimisées et spécifiques, le développement de systèmes imprimables et jetables/recyclables, les approches spectroscopiques, la bio-ingénierie combinée à l'électrochimie pour intégrer des réactions détectables dans des voies de signalisation et des réseaux biologiques, la miniaturisation des systèmes et leur portabilité.

Les applications de technologies biosenseurs/biocapteurs multimodaux ont été discutées dans des contextes de conditions pathologiques particulièrement pertinentes dans notre société en pleine évolution, avec une population vieillissante, qui développe des pathologies nouvelles/différentes par rapport à la population plus jeune des décennies précédentes. Dans ce nouveau contexte, il devient important/urgent de détecter des biomarqueurs physiologiques et pathologiques de manière précoce, de pouvoir réaliser un monitoring global pour pouvoir proposer des solutions d'intervention thérapeutique si nécessaire. Pour ce faire, trois thématiques de recherche ont été plus particulièrement mises en avant:

- l'agrégation de protéines dans le contexte du vieillissement : mesures d'agrégation en combinant des approches spectroscopiques variées – précurseurs de marqueurs de pathologies neuronales déjà identifiées ou à identifier (travailler de pair avec un réseau type IBDLR),
- l'étude des pathologie cutanées liées à l'exposition solaire et/ou au vieillissement, avec par exemple les mélanomes dont l'incidence est croissante,
- le "Health monitoring" appliqué aux biomarqueurs/métabolites

Table ronde "Analyse statistique, *in-situ*, haut-débit, à la micro-échelle" (animateur: Pierre Temple-Boyer)

Les équipements industriels en place dans les laboratoires d'analyse (physique, chimique, biologique) permettent généralement de traiter des échantillons à haut débit. Pour autant, trois évolutions s'avèrent aujourd'hui nécessaires. Tout d'abord, il est recommandé d'aller vers de l'analyse *in-situ* afin de pouvoir mesurer et réagir en temps réel face à une contamination chimique/biochimique/biologique. Deux questions se posent alors: quels biocapteurs/biosenseurs peut-on envisager pour ce faire ? Comment doit se faire le compromis entre analyse quantitative *ex-situ* à fort coût, et analyse qualitative *in-situ* à faible coût ? Ensuite, les techniques d'analyse doivent aujourd'hui aller vers de plus faibles dimensionnalités afin de se confronter à l'analyse de métabolismes cellulaires ou sub-cellulaires ainsi que de mécanismes (bio)moléculaires. Là, la question est de savoir comment développer les techniques d'analyse actuelles, généralement centrées sur la détection optique, afin de descendre à la micro- voire nano-échelle et de tendre ainsi vers de l'analyse de cellules, organelles et/ou protéines uniques. Enfin, de par les évolutions précitées, la prise en compte de la complexité et de l'hétérogénéité des milieux analysés (potentiellement liés au monde vivant) va devenir obligatoire, ceci via la mise en place d'études statistiques.

A partir de ces premières réflexions, la nécessité de développer des techniques d'analyse statistique, *in-situ*, "haut-débit" et à la micro-échelle a été mise en exergue. Trois propositions ont été faire en ce sens: le développement des techniques d'imagerie par microscopie de fluorescence, la mise au point de chimies de greffage et de procédés de microtamponnage pour la réalisation de réseaux (bio)fonctionnalisés, et le développement de systèmes microfluidiques et de laboratoires sur puces permettant de coupler les fonctions de criblage et d'analyse. De par les complémentarités de ces propositions, deux idées ont alors germé:

- coupler la microscopie de fluorescence avec la réalisation de micro-réseaux (bio)fonctionnalisés via l'utilisation des techniques de diffraction optique,
- donner du sens biologique à la notion de canal microfluidique via le développement de fonctionnalisation intégrée et/ou de gradients de protéines/cellules

Finalement, un certain nombre de défis ou d'utopies a été énoncé dans le cadre du thème traité:

- étude et développement de biocapteurs/biosenseurs dédiés à l'analyse statistique de protéines uniques en temps réel,
- étude et développement de microsystèmes dédiés au criblage de protéines ou au criblage enzymatique intracellulaire,
- étude et développement de microsystèmes dédiés à l'analyse statistique de cellules uniques,
- étude et développement de biocapteurs pour l'analyse in-vivo de biomarqueurs,
- étude et développement d'organes dans des canaux microfluidiques.

Table ronde " l'interface avec le vivant: de la puce sur organe à l'organe sur puce " (animatrice: Ingrid Bazin)

Les travaux sur les organes-sur-puce sont l'un des meilleurs exemples où s'allient les micro/nanotechnologies et la biologie pour recréer artificiellement un environnement moléculaire et cellulaire qui miment un organe. Les échanges au cours de la table ronde ont porté surtout l'utilité du biocapteur en tant que puce « fixé » à l'organe pouvant donner des informations pour un diagnostic en temps réel.

Les outils innovants pour le diagnostic sont nombreux et les travaux dans la sphère Occitanienne ne manquent pas. Lors du premier colloque BIOCCI, les discussions sur le sujet ont ainsi permis de mettre en exergue l'envie de certaines équipes à travailler dans certains domaines avec l'expression de besoins :

- dans le domaine de la neurologie, le développement de micropuces pouvant mesurer des potentiels extra- et intra-cellulaires permettrait d'envisager de faire du « patch-clamp » sur plusieurs centaines de cellules très rapidement ce qui, à l'heure actuelle, n'est pas encore possible.
- une autre orientation est la possibilité est de travailler sur des neuroprothèses: certaines équipes qui travaillent sur les problématiques de « l'implantation chez l'homme » s'interrogent sur l'apport des biocapteurs pour pouvoir développer des systèmes embarqués et faire de la mesure 4D (exemple: mesure de la fibrose dans le cadre de maladies neurologiques, ce qui permettrait aux chercheurs et cliniciens d'avoir des information au cours du traitement appliqué, ou encore de déterminer les effets de polluant). L'objectif serait de pouvoir suivre l'individu en vie réelle et avoir un retour du traitement dans ces conditions. Mais quid d'un système accepté par le système immunitaire ? Il existe des équipes qui travaillent déjà sur des capteurs de décèlement au niveau des prothèses.
- d'autres travaux existent également sur le développement de système de mesure d'impédance avec des nanofils à coupler avec une mesure de potentiel. Ainsi, si cela se fait à échelle cellulaire, il est possible d'accéder à des informations sur l'évolution de mécanismes élémentaires. Les applications concernent potentiellement l'efficacité de traitement pharmacologique, l'étude des effets de toxicité,...

Partie III

Présentation du projet de l'initiative BIOCCI **"Biocapteurs & Biosenseurs en Occitanie"**

Technologie "Biocapteurs & Biosenseurs" pour la mesure des influences croisées des polluants chimiques, des produits phytosanitaires et des médicaments sur l'environnement, l'agro-alimentaire et la santé: de la molécule à l'organisme vivant

Positionnement scientifique

Au cours de l'histoire, l'eau a été toujours plus suivie et analysée pour améliorer sa qualité et minimiser notre exposition à des agents pathogènes¹. Avec le développement de l'hygiène et la réduction des déchets d'origine organique, cette eau, riche en éléments issus des terres qu'elle traverse, a permis d'apporter des minéraux bénéfiques pour notre santé, au travers soit de sa consommation, soit de son utilisation dans le cadre de l'agriculture. Ainsi, l'eau a été l'un des premiers facteurs d'amélioration de la qualité de vie.

Cependant, avec le progrès, cette eau a été soumise à rude épreuve. La croissance de la société, son industrialisation et sa propension à la consommation, ont en effet été responsables de nouveaux rejets chimiques dans l'environnement, et donc finalement dans l'eau. Cette tendance a été générale et a donc impliqué les industries agro-alimentaires, ceci avec l'utilisation de différents produits phytotoxiques ou phytosanitaires visant à optimiser les rendements de production agricole ou à améliorer la qualité des aliments. Enfin, l'amélioration de la qualité de vie a permis une diminution de la mortalité et donc le vieillissement de la population, faisant apparaître de "nouvelles" pathologies au sein d'une société vieillissante: maladies cardio-vasculaires, maladies neurodégénératives, cancers, maladies orphelines, maladies auto-immunes, allergies,... De manière paradoxale, le développement de la médecine et de la pharmacie a ainsi été à l'origine de nouvelles molécules médicamenteuses, molécules qui, après avoir éliminées par les voies naturelles et du fait de leur faible dégradabilité, ont ensuite eu des effets secondaires néfastes sur les écosystèmes et finalement sur la santé de la population. Ainsi, aujourd'hui, notre mode de vie moderne, consistant généralement à rejeter dans l'environnement tout ce qui a été exploité par la société humaine, exerce une pression extrême sur l'environnement. Au même titre que l'atmosphère et les sols, l'eau est finalement contaminée par un cocktail de polluants: métaux et métalloïdes, produits chimiques inorganiques et organiques, biocides, médicaments et autres molécules métaboliques.

En parallèle, l'avancée des connaissances et des technologies dans le domaine de la biologie a permis d'avoir une meilleure compréhension du vivant selon une approche multi-échelle, allant de l'organisme à la molécule. Ce faisant, les dysfonctionnements biologiques et les pathologies associés

¹ P.J. Vikesland, "Nanosensors for water quality monitoring", Nature Nanotechnology, 13 (2018) 651-660.

au progrès ont pu être étudiés à l'échelle de la biomolécule, démontrant (i) que leurs origines peuvent être multiples, ceci en allant au-delà de la seule biologie, (ii) que leur apparition chez une personne peut dépendre de facteurs environnementaux externes selon des critères statistiques, et (iii) que leur évolution est marquée par les hétérogénéités biologique, physiologique, psychique et/ou génétique des personnes. La complexité est telle que le traitement de ces "nouvelles" pathologies passe généralement par la connaissance des antécédents génétiques du malade, de son sexe et/ou genre, de son âge, de ses habitudes de vie, de son état psychologique, de son environnement proche (dans l'espace) ou lointain (dans le temps),... Cette approche personnalisée de la médecine pourrait globalement se résumer à: "**Dis-moi d'où tu viens, où tu vis, ce que tu respires, ce que tu bois, ce que tu manges et ce que tu fais, et je te dirai ce que tu risques, ce que tu as et comment te soigner...**". Il apparaît ainsi que pour gérer la complexité de ces pathologies, il convient d'avoir une approche certes personnalisée mais aussi intégrée impliquant *a minima* les domaines de la santé, de l'environnement et de l'agro-alimentaire.

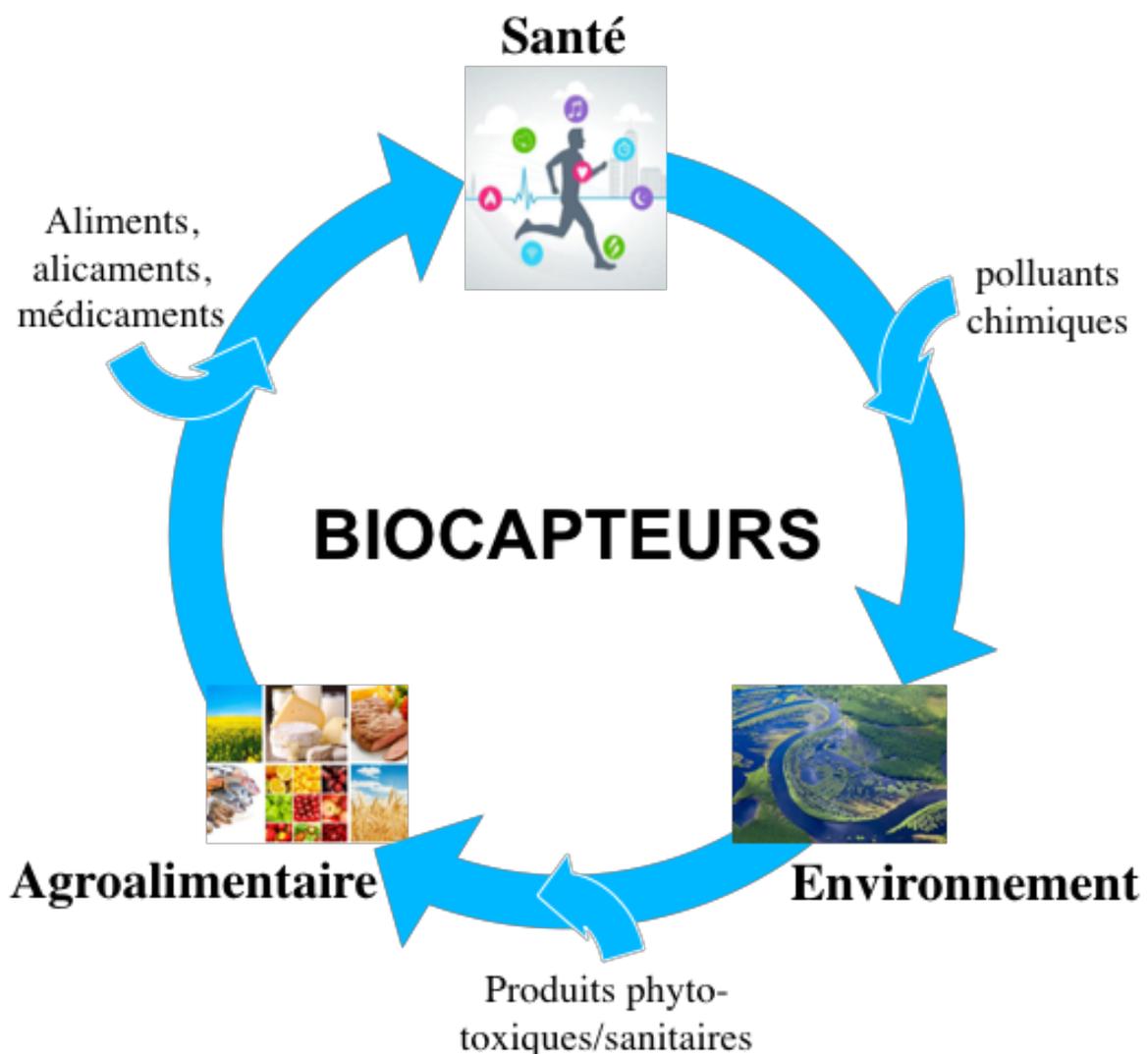


Figure 6. Positionnement des biocapteurs au cœur de la chaîne trophique associée à la société humaine

Enfin, il faut constater ici que ces trois domaines sont étroitement imbriqués et ont des influences croisées dans le cadre d'une chaîne de type trophique (figure 6). En effet, les médicaments mis au point pour les applications de santé sont finalement rejetés dans l'environnement. Ils se retrouvent ainsi mélangés à divers polluants chimiques issus "involontairement" du monde industriel, et impactent directement la flore et la faune. Le système se complexifie encore avec l'ajout de produits phyto-toxiques/sanitaires par l'industrie agricole pour l'industrie agro-alimentaire. Ainsi, au travers de la production d'aliments et d'alicaments, le cocktail finalement obtenu impacte l'ensemble de la société humaine et de son environnement, étant responsable de nouveaux dysfonctionnements écologiques, sociétaux et/ou médicaux. Au final, l'eau étant le premier facteur de transport au sein de cette chaîne trophique, l'analyse de sa qualité est un véritable défi aujourd'hui, ceci à cause de la variabilité et de la complexité de ce cocktail d'éléments qu'elle peut contenir, parfois avec des quantités très faibles mais suffisantes pour avoir un impact négatif sur l'environnement, la production agro-alimentaire et finalement la santé. C'est finalement au cœur de ces champs interconnectés que se positionnent les biocapteurs, outils analytiques intégrant une composante biologique ou biomimétique responsable de la spécificité de reconnaissance d'un analyte ou biomarqueur, avec un élément transducteur physicochimique permettant de convertir le processus de détection en un signal mesurable² (Figure 6).

Pour relever ce défi, il faut changer le paradigme associé à la maîtrise des risques en lien avec la pollution environnementale. En effet, chaque industrie impliquée, qu'elle soit pharmaceutique, chimique ou agricole, s'intéresse uniquement aux retombées "bénéfiques" (si cela s'avère être le cas...) de ses produits vis à vis de son domaine de prédilection, i.e. la santé, l'environnement et l'agro-alimentaire respectivement, et ne se sent finalement pas concernée par de potentiels effets collatéraux néfastes dans le cadre des autres domaines. Ainsi, pour aller de l'avant, il faut aujourd'hui avoir une approche intégrée afin de mesurer l'ensemble des influences que peuvent avoir ces produits chimiques/biochimiques sur la chaîne trophique associée à la société humaine. Le défi consiste donc à développer des technologies spécifiques **pour l'analyse de l'eau au sens large du terme, c'est à dire en allant du suivi des bassins versants, des nappes phréatiques et des eaux de consommation jusqu'à l'étude des liquides physiologiques, des échantillons biologiques et des eaux usées (cf. Domaine "Grand cycle et petit cycle de l'eau")**. L'objectif associé à cette démarche concerne finalement la compréhension de la toxicité des nombreux polluants détectés dans l'eau, et la limitation de leur impact en matière d'environnement, d'agro-alimentaire et finalement de santé.

La communauté BIOCCI "Biocapteurs & Biosenseurs en Occitanie" est à même de répondre à ce défi. Les près de vingt laboratoires impliqués sur sept sites universitaires régionaux, travaillent tous dans le domaine des biocapteurs/biosenseurs avec des expertises complémentaires impliquant la physique, la chimie, la biochimie, la biologie, le génie des matériaux et des procédés, la technologie, l'électronique, l'ingénierie et l'imagerie. Une première analyse de ces laboratoires révèle une importante pluridisciplinarité d'expertises présente au sein de la région Occitanie, pluridisciplinarité qu'il faut mettre en synergie afin de répondre à la problématique générale "Environnement - Eau - Alimentation - Santé" (voir liste des laboratoires fournie en annexe). L'idée est de mobiliser les forces en présence afin de positionner les technologies "Biocapteurs & Biosenseurs" autour de la mesure des influences croisées des médicaments, des polluants chimiques et des produits phytosanitaires sur l'environnement, la production agro-alimentaire et la santé (figure 7).

² A.P. Turner, "Biosensors: sense and Sensibility", Chemical Society Review, 42 (2013) 318-96

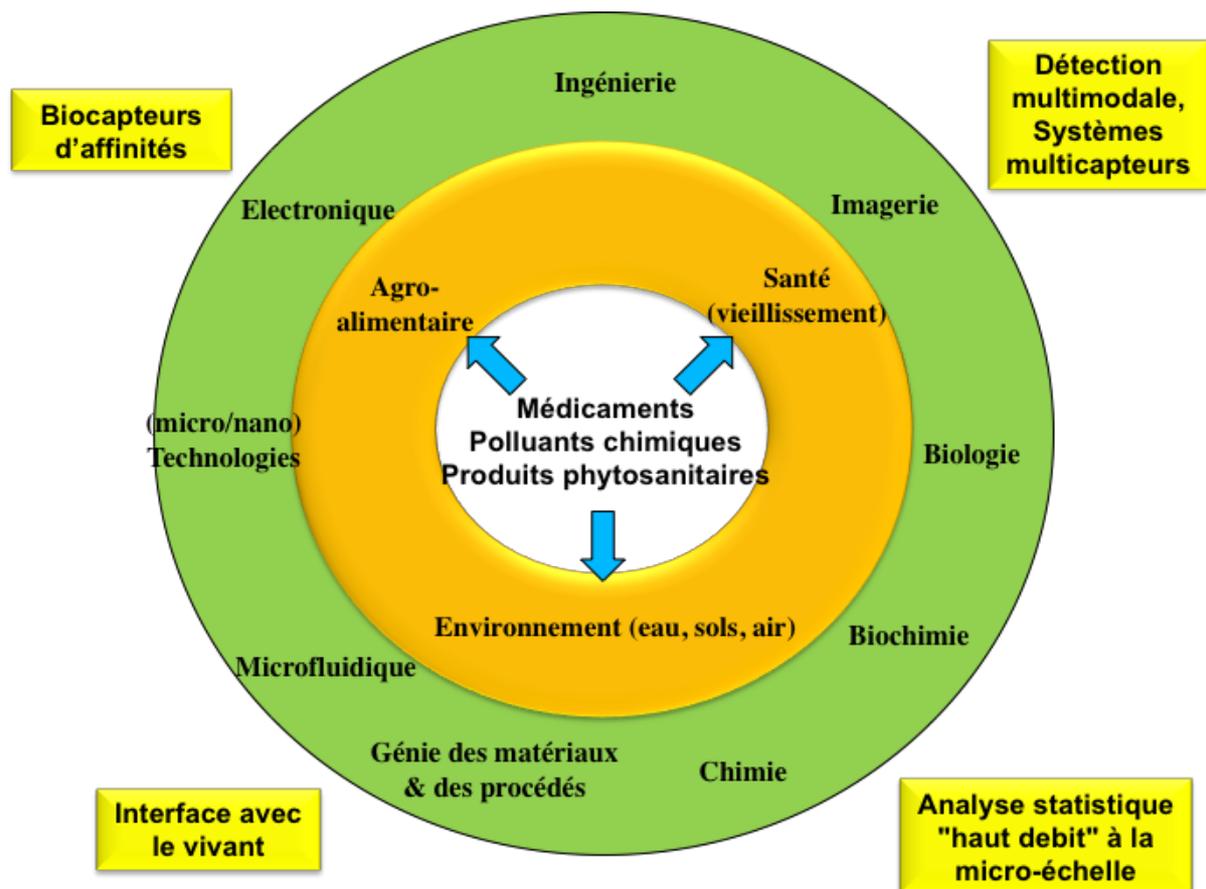


Figure 7. Champs d'expertise et technologies complémentaires apportées par la communauté BIOCCI pour l'étude des influences croisées des médicaments et produits pharmaceutiques, des polluants et contaminants chimiques ainsi que des produits phytosanitaires sur la santé, l'environnement et le développement agro-alimentaire

L'objectif est finalement de développer des technologies innovantes autour des aspects de biodétection en ciblant plus particulièrement la qualité de l'eau, la qualité de l'air, la gestion des sols, la sécurité alimentaire, la santé, la médecine personnalisée, le suivi à domicile, le vieillissement de la population,...

Dans le cadre de cette problématique d'étude "Biocapteurs & Biosenseurs", une première analyse de l'expertise et des savoir-faire des laboratoires de la région Occitanie (voir liste des laboratoires fournie en annexe) a permis de mettre en avant quatre thématiques de recherche/développement d'intérêt (figure 7):

- les biocapteurs d'affinités
- la détection multimodale et les systèmes multicapteurs associés
- l'analyse statistique, *in-situ*, haut débit, à la micro-échelle
- l'interface avec le vivant: de la puce sur organe à l'organe sur puce

Ces quatre thématiques sont par essence étroitement imbriquées et doivent permettre de mettre en place des approches complémentaires appliquées à la détection chimique, biochimique et biologique en phase liquide ou vapeur.

Des biocapteurs d'affinités seront conçus pour la détection de molécules (bio)chimiques, naturelles ou synthétiques (métabolites, protéines, médicaments, perturbateurs endocriniens, pathogènes, toxines, herbicides, pesticides,...) appliquée à l'analyse de l'eau, toujours prise au sens large du terme. Ils devront permettre de gérer la complexité des milieux liquides d'intérêt afin de permettre la détection d'une affinité ou d'une spécificité unique. Pour ce faire, des plateformes multimodales, impliquant des techniques d'analyse d'origine diverses (traitements de surface, chimies de greffage, imageries, spectroscopies,...), ainsi que des (micro)systèmes multicapteurs, couplant des principes de détection complémentaires (optique, électrochimique, électromagnétique,...), seront développés. Mis en commun, ces développements pourront être exploités, d'une part, pour mettre en place des tests de détection performants *ex-situ*, d'autre part, pour réaliser des dispositifs d'analyse miniaturisés, portables, rapides et intelligents (en termes de traitement des données) en vue de la détection de seuils *in-situ* ou sur le terrain. Cela permettra de se renseigner qualitativement et quantitativement sur la présence de molécules d'intérêt et d'aboutir à la notion de dépistage en milieux réels: rejets industriels, eaux usées, eaux de consommation, sols, produits agro-alimentaires, liquides physiologiques, analyses biologiques,... Au final, l'objectif consistera à pouvoir suivre le parcours d'un polluant chimique donné (biocides, toxines, pathogènes, perturbateurs de santé, médicaments, protéines, métabolites,...) au sein de la chaîne trophique humaine, et d'étudier ses différents impacts sur l'environnement (contaminations des eaux, des sols et de l'atmosphère), l'agroalimentaire (études de toxicité) et bien évidemment la santé (diagnostic et thérapie des "nouvelles" pathologies, entre autres liées au vieillissement).

En parallèle, les développements "Plateformes multimodales" et "Systèmes multicapteurs" seront étendus à la détection d'anomalies, de biomarqueurs ou de polluants chimiques en milieu liquide. En privilégiant les approches statistiques, la réalisation de microsystèmes et de laboratoires sur puce visera la mise au point de techniques d'analyse haut-débit à l'échelle de la molécule, de la cellule, de l'organe, de l'organisme ou de l'individu. L'idée est ici de lever le verrou lié à la complexité chimique et/ou à l'hétérogénéité biologique des milieux liquides d'intérêt. Ainsi, l'objectif est d'avoir une approche plus globale des techniques d'analyse de l'eau, par exemple en utilisant des organismes vivants issus des mondes végétal ou animal en tant que biomarqueurs de pollutions, ou d'améliorer les aspects de diagnostic et de thérapie pour diverses pathologies: allergies, maladies métaboliques, cancers, maladies neurodégénératives,...

Finalement, ces développements permettront aussi d'améliorer nos capacités d'interfaçage avec le vivant. Les technologies mises en place doivent en effet permettre la réalisation de microsystèmes instrumentés afin de venir s'interfacer avec des organes ou des organismes vivants. L'idée est d'être à même de faire de la mesure *in-situ* 4D, i.e. spatiale et temporelle, afin d'appréhender les phénomènes biologiques en action et d'en déduire des solutions pour le traitement médical de diverses pathologies. Sur la base de ces approches "Puces sur organe", il faudra enfin d'étendre les travaux aux aspects "Organes sur puce" afin de développer des organes artificiels et d'être à même de modéliser/comprendre l'impact de différentes molécules (bio)chimiques (métabolites, protéines, médicaments, perturbateurs de santé, pathogènes, toxines, biocides,...), sur leur fonctionnement. De telles études permettront finalement de déterminer les nouvelles molécules et/ou polluants chimiques qu'il faudra cibler pour l'analyse de l'eau, toujours prise au sens large du terme, ceci avec le développement des biocapteurs d'affinités correspondants.

Au travers des quatre thématiques de recherche mises en exergue et en fonction des domaines d'intérêt, il sera finalement possible de cibler les défis suivants (pris pour exemple):

- Développement de systèmes autonomes pour le couplage "Analyse des polluants et primo-traitement" dans le cadre de l'analyse de l'eau,
- Analyse 4D (spatial et temporel) de potentiels extra- et intra-cellulaires, application à l'implantation in-vivo (chez l'animal, chez l'homme) pour le suivi de maladies neurologiques sur le long terme,
- Analyse de la protéine unique en temps réel,
- Analyse statistique de cellules uniques,
- Réalisation d'organes artificiels,
- Développement de plateformes multimodales pour la détection de contaminants chimiques pour les analyses environnementales (eau, air, sols),
- Aide à la conduite des cultures et au suivi des élevages animaliers
- Développement de systèmes multi-biocapteurs pour la détection de biomarqueurs/métabolites à de faibles concentrations dans le cadre du "Health monitoring"
- Sécurité de la production agro-alimentaire

Mots clés

- Analyse de l'eau: qualité et études de toxicités
- "Health monitoring" : de la molécule unique à la cellule, l'organe, l'organisme et l'individu
- Imagerie/ingénierie pour le diagnostic prédictif et préventif
- Agro-bio-technologies
- Micro/Nanotechnologies
- Tests compagnons et dispositifs intégrés / embarqués / instrumentés
- Systèmes microfluidiques et laboratoires sur puce
- Puces sur organe et organes sur puce

Expertises par laboratoires

- ARAGO-BAE-LBBM (Banyuls): Biocapteurs microalgaux recombinants luminescents pour la détection de polluants ("anti-fouling", pesticides, métaux) en eau de mer, saumâtre ou douce, d'analyse innovants de type biocapteurs pour l'agro-alimentaire et l'environnement, système robotisé d'analyse à haut débit.
- BAE-LBBM (Perpignan): Outils d'analyse innovants de type biocapteurs pour l'agro-alimentaire et l'environnement
- B-TSB (Albi): Écotoxicologie: effets de médicaments sur la reproduction et le développement d'organismes aquatiques, aspects macroscopiques et transcriptomiques
- CBS (Montpellier): Biologie synthétique, bio-ingénierie, "biocomputing", diagnostic
- CHROME (Nîmes): Sélection et amélioration de biocapteurs d'affinité: étude microbiologique de l'eau, détection de métabolites bactériens, synthèse chimique, détection de polluants dans des matrices alimentaires complexes, analyses psychologiques de la perception du risque d'exposition à de l'eau altérée ou des polluants
- CIRIMAT (Toulouse): Nanomatériaux carbonés (synthèse, fonctionnalisation, mise en œuvre)
- GenPhySE (Toulouse): Procédés physiologiques et génétiques pour l'élevage animalier

- IBMM (Montpellier): Chimie pour la santé, biomatériaux et nanotechnologies, synthèse et étude de sondes d'acides nucléiques spécifiques
- IEM (Montpellier): Nanopore unique, matériaux nanostructurés, couches minces, électrochimie, fluorescence, nano-électrochimie, impression 3D
- IES (Montpellier): Matériaux, micro/nano-technologies, microfluidique, intégration système, photonique, capteur-RFID
- IPBS (Toulouse): Biophysique de l'ADN, analyses à l'échelle de la molécule unique, outils de reconnaissance de cibles à visée thérapeutique ou diagnostique
- LAAS (Toulouse): Procédés de fonctionnalisation biologique des capteurs, technologies d'intégration de micro/nanosystèmes optiques/électriques/mécaniques, intégration "Système" appliquées aux biocapteurs, traitement des données et apprentissage
- LBE (Narbonne): Bioraffinerie environnementale: traitement des sous-produits des activités humaines (déchets, résidus agricoles, effluents) pour valorisation en ressources d'intérêt industriel (bioénergies, biomolécules, amendement organique)
- LCA (Toulouse): Analyse de contaminants dans l'eau, développement de capteurs à partir de la biomasse (capteurs biosourcés),
- LCC (Toulouse): Nanochimie, organisation, biomatériaux et capteurs (gaz, électrochimiques, optiques) et nanotechnologies
- LGC (Toulouse): Capteurs, biocapteurs et méthodes électrochimiques d'analyse, Procédés de traitement de l'eau, potabilisation, assainissement secondaire, traitements tertiaires
- LGEI (Alès): Développement d'éléments de reconnaissance biologique et de biosenseurs optiques simples d'utilisation
- LIRMM (Montpellier): Conception de circuits et systèmes microélectroniques, interfaces bioélectroniques, interfaces capteurs, fiabilité et sécurité des systèmes électroniques.
- LISBP (Toulouse): Approche d'ingénierie pour l'immobilisation et/ou l'amélioration des catalyseurs enzymatiques et des cascades enzymatiques impliqués dans les biocapteurs/biosenseurs
- StromaLab (Toulouse): Métabolomique, mécanobiologie, régénération, vieillissement

Thématiques de recherche

1) Les biocapteurs d'affinités"

- Capteurs optiques à ADN pour la détection de micro-organismes pathogènes dans l'environnement (ARAGO-LBBM),
- Développement de capteurs microbiens (BAE-LBBM),
- Développement d'aptacapteurs et d'immunocapteurs électrochimiques pour la détection de cibles en agroalimentaire et environnement (BAE-LBBM, CHROME),
- Ingénierie de biocapteurs bactériens pour le diagnostic (CBS),
- Biocapteurs opérant en extraits cellulaires (CBS),
- Conception de protéines (anticorps, récepteurs,...) pour l'amélioration de l'affinité et de la spécificité des biocapteurs (CBS, IPBS, LAAS, LISBP),

- Discrimination de nucléotides uniques pour le diagnostic de l'adénocarcinome du pancréas (LAAS),
- Détection de biomarqueurs cancéreux (IBMM),
- Criblage de nouveaux médicaments ciblant spécifiquement des enzymes hyperactives dans les cancers (IBMM),
- Criblage de nouveaux médicaments ciblant spécifiquement des récepteurs membranaires couplés aux protéines G impliqués dans les troubles métaboliques et l'addiction (IBMM),
- Empreintes moléculaires biomimétiques pour la détection de biomolécules par des dispositifs microfluidiques, de surface ou nanoparticulaires (IBMM),
- Nanoélectrodes pour la détection de biomolécules (IEM),
- Biocapteurs à diode ionique pour l'analyse de protéines et contaminants (IEM),
- Biocapteurs optiques pour l'environnement et la santé (IEM),
- Détection ultrasensible d'agents pathogènes à l'aide de biocapteurs à ADN (IPBS),
- Capteurs chimiques pour l'analyse des sols, application à l'amélioration de produits phytosanitaires (LAAS),
- Capteurs de gaz sélectifs environnementaux (LAAS),
- Capteurs électrochimiques pour le dosage sélectif d'antioxydants (acide ascorbique, acide urique) dans les liquides physiologiques (sérum et plasma sanguin) (LAAS, LGC),
- Développement de biopolymères à empreintes moléculaires issus de la biomasse (LCA),
- Identification simultanée d'un large panel d'agents pathogènes (LCC),
- Détection de perturbateurs endocriniens (dérivés phénolés et autres) (LCC),
- Développement d'éléments de reconnaissance biologique pour la détection d'haptènes par immuno-affinité (LGEI),
- Développement de biocapteurs pour la détection d'aldéhydes ou de cétones (LISBP),
- Optimisation d'enzymes pour la transformation de substrats naturels ou non-naturels (LISBP),
- Biocapteurs à base de CNT-FET (transistors à effet de champs à base de nanotubes de carbones) pour la mesure d'activité enzymatique (LIRMM).

2) "La détection multimodale et les systèmes multicapteurs associés"

- Laboratoires sur puces pour l'analyse des herbicides/pesticides (diuron, glyphosate,...) dans l'eau (BAE-LBBM, LAAS, LGEI),
- Détection de médicaments (anti-inflammatoires, antibiotiques, anti-cancéreux) en milieux liquides (BAE-LBBM, CHROME, LCC),
- Biopuces pour la détection de médicaments en milieu aquatique: corrélation entre mesure et perturbations induites sur les organismes aquatiques d'intérêt (BTSSB, IPBS),
- Ingénierie de circuits logiques opérant en cellule vivante et en systèmes d'extraits cellulaires pour la détection multiplexée (CBS),
- Biosenseurs optiques et sondes fluorescentes pour la détection multiparamétrique de biomarqueurs (IBMM),
- BioMEMS résonants à base de quartz sol gel (IES),
- Détection des mycotoxines dans la production alimentaire par l'utilisation de capteurs RFID avancés (IES),
- Nanomatériaux et résonateurs plasmoniques pour la détection de biomarqueurs à de faibles seuils (IES, LCC),
- Suivi temps réel de populations fragiles à base de modules électroniques sans fil (LAAS),
- Analyse électromagnétique de la stabilité de solutions colloïdales (LAAS),

- Analyse des systèmes de communication acoustique dans le domaine du vivant (LAAS),
- Capteurs de gaz pour la détection de composés organiques volatils (acétone, aldéhydes) dans l'haleine de patients pour le diagnostic précoce en cancérologie (LAAS, LCC),
- Analyse et traitement des micropolluants organiques et des contaminants microbiologiques dans les eaux usées en vue de réutilisation (LBE),
- Analyse de pesticides, d'acide borique, d'hydrocarbures traces et détergents dans l'eau par méthodes spectroscopiques directes et couplage de méthodes de détection (optique (SERS et SPR), électrochimique, piézoélectrique) (LCA),
- Fonctionnalisation d'électrodes pour la détection et le dosage d'éléments trace métalliques (mercure, nickel, plomb) dans les eaux de surface (LGC).

3) "L'analyse statistique "haut débit" à la micro-échelle"

- Analyse des métabolismes mitochondriaux pour le diagnostic médical (CRCT, LAAS),
- Détection acoustique ultrasonore de pathologies sanguines en technologies microfluidiques (IES),
- Nanopore pour l'analyse de protéines monomériques, agrégats et amyloïdes à l'échelle de l'objet unique (IEM),
- Analyse mécanique à haut débit de cellules uniques et en réseau (LAAS),
- Mesure optique intégrée de flux sur puce microfluidique (LAAS),
- Instrumentation et contrôle des bioprocédés et des microsystèmes microbiens (LBE).

4) "L'interface avec le vivant: de la puce sur organe à l'organe sur puce"

- Développement de micropuces pour la détection de microorganismes pathogènes dans l'environnement aquatique (ARAGO-LBBM),
- Évaluation des effets de psychotropes sur les mollusques gastéropodes (effets multigénérationnels) : aspects macroscopiques et transcriptomiques (BTSB),
- Développement de puces pour la détection de biomarqueurs dans les cancers de la peau (IBMM),
- Pansements connectés : système RFID pour la détection des infections (IBMM, IES),
- Neuropuces à base de réseaux d'ultra-microélectrodes et de systèmes microfluidiques pour l'analyse de jonctions neuronales reconstruites (IES),
- Suivi de l'activité électrique neuronale sur puce (LAAS),
- Analyse mécanique de la migration de cellules en milieu confiné (LAAS),
- Système embarqué optique pour le diagnostic prédictif et préventif du cancer de la peau (LAAS),
- Capteurs électromagnétiques pour l'analyse non invasive et/ou non destructive de molécules, cellules, tissus et organes (LAAS),
- Patch transdermique intelligent pour la pénétration accélérée de médicaments (LAAS),
- Implants neuronaux flexibles pour l'enregistrement de l'activité électrique du cerveau (LAAS),
- Caractérisation optique de cellules circulantes en milieu microfluidique (LAAS),
- Procédés industriels de fabrication de puces à cellules pour la pharmacologie et la toxicologie (LAAS),
- Méthodes électrochimiques pour l'évaluation de l'état redox de la peau (LAAS, LGC),
- Développement de systèmes sur puces pour application au vivant: système implantable de mesure de bio-impédances, stimulation électrique fonctionnelle, stimulation neurale ou épimésiale implantée, monitoring d'activités neuronales appliquée à la santé, interfaces pour capteurs intelligents (LIRMM).

5) Autres

- Adhésion des micro-organismes sur des surfaces: méthodologie d'études et développement de solutions anti-salissures (CIRIMAT, LISBP),
- Procédés de traitement de l'eau, potabilisation, assainissement secondaire, traitement tertiaire (LGC),
- Contrôle de la densité d'immobilisation d'enzymes sur des surfaces et impact sur les produits d'hydrolyse (LISBP),
- Étude et suivi du bio-encrassement au sein des procédés industriels (LISBP).

Partie IV

Propositions d'actions pour le développement des "Biocapteurs & Biosenseurs en Occitanie"

Comme décrit précédemment, la principale problématique en R&D des biocapteurs/biosenseurs est liée à la gestion de leur pluridisciplinarité à différents niveaux: scientifique, sociétal et humain. Si l'interdisciplinarité est somme toute simple à obtenir, la transdisciplinarité ne se décrète pas aussi simplement. Il est en effet facile de mélanger genres scientifiques mais beaucoup plus difficile de les faire travailler ensemble de manière constructive en vue de l'aboutissement de projets concrets. Afin de réussir la mise en place et de soutenir à long terme les activités du groupement de recherche régional transdisciplinaire "Biocapteurs & Biosenseurs en Occitanie" (G2RT BIOCCI), voici en guise de conclusion, quelques propositions d'actions structurées autour des dispositifs régionaux d'ores et déjà en place au sein de la région Occitanie.

Soutenir la recherche, le ressourcement scientifique et l'innovation

- Mise en place d'allocations de recherche doctorales environnées

La recherche et le développement dans le domaine des biocapteurs/biosenseurs nécessitent des compétences scientifiques pluridisciplinaires qui passent généralement par le recrutement de doctorants de haut niveau. Ces futurs docteurs sont ensuite le ferment de la transdisciplinarité nécessaire à l'avancée des connaissances et à l'innovation dans ce domaine. Pour autant, l'initiation de telles études nécessitent généralement un repositionnement thématique amont des équipes de recherche impliquées. Pour favoriser ce repositionnement interdisciplinaire, l'idée est de financer des allocations doctorales dans leur intégralité (100% de l'assiette éligible soit près de 92 k€ sur 36 mois), en prévoyant un soutien supplémentaire relatif aux coûts de fonctionnement (petits matériels, produits consommables, missions,...) de ces doctorants. Un tel financement devrait néanmoins être assujéti à deux conditions: (i) mettre en avant une collaboration interdisciplinaire et/ou intersite transrégionale, (ii) impliquer des études conséquentes et ainsi un partage du temps d'activités sur a minima deux laboratoires.

Bien évidemment, en cas de possibilités de soutiens externes institutionnels ou industriels, ce dispositif ne devrait pas occulter ceux actuellement en place pour le co-financement d'allocations de recherche doctorales.

- Création d'un appel à projets "Recherche et société" centré sur les biocapteurs

De manière similaire, la recherche et le développement dans le domaine des biocapteurs/biosenseurs nécessitent un certain nombre d'investissements en termes de personnels (doctorant, post-doctorant, ingénieur), d'équipements et de fonctionnement. Cela implique la mise en place d'appel à projets dédiés au domaine des biocapteurs/biosenseurs et, par inférence (cf. partie III), en adéquation avec

les domaines "Petit et grand cycle de l'eau", "Productions agro-alimentaires territorialisées" et "Médecine et santé du futur" définis au sein de la stratégie régionale d'innovation. Qui plus est, pour favoriser la transdisciplinarité, l'idée est, sur la base du taux maximal d'aide régionale de 30%, de prévoir un bonus de 10% pour une collaboration pluridisciplinaire ainsi qu'un bonus supplémentaire de 10% pour une collaboration transrégionale Est-Ouest impliquant deux sites universitaires de la région Occitanie.

Concrètement, ce dispositif devrait pouvoir se raccorder au dispositif "Appel à projets: recherche et société" d'ores et déjà en place au sein de la région "Occitanie" et ne devrait pas empêcher le développement de la thématique "Biocapteurs/Biosenseurs" au sein d'autres dispositifs régionaux soutenant le transfert technologique de proximité, le renforcement de projets européens de recherche avec les entreprises (REPERE), la recherche et la valorisation économique (REVE), le partenariat et l'innovation entre laboratoires de recherche et entreprises régionales (PILE-CIFRE, PRIME, GRAINE) ou le soutien à la maturation.

- **Création de forums de recherche et d'innovation transdisciplinaire**

Comme cela a été mentionné précédemment (cf. partie I), le passage de l'interdisciplinarité à la transdisciplinarité demande à des communautés de diverses origines d'apprendre à travailler ensemble. A ce niveau, le constat peut être fait que cette approche n'est pas l'apanage de des institutions académiques nationales. En effet, en étant généralement organisées autour de grands domaines scientifiques, elles ne laissent finalement que peu de place à la recherche pluridisciplinaire et finalement à l'éclosion de nouveaux concepts innovants. Afin de susciter les échanges et les étonnements propices à l'innovation scientifique et technologique, il convient de mettre en place des "**forums de recherche et d'innovation transdisciplinaire**" où des chercheurs et ingénieurs ne multiples horizons pourraient partager leur expertise et travailler ensemble autour de projets de collaboration communs, ceci à l'instar de ce qui a été fait au niveau de l'université de Strasbourg avec la création de l'institut de science et d'ingénierie supramoléculaire (ISIS, www.isis.unistra.fr).

Ainsi, l'idée est donc d'ouvrir le dispositif "Plateformes régionales de recherche et d'innovation" mis en place par la région Occitanie en l'étendant à la création de ces forums de recherche et d'innovation transdisciplinaire. Vis à vis de l'initiative BIOCCI, l'idée est d'aller la restructuration de laboratoires et/ou la construction de nouveaux bâtiments dédiés à la recherche afin de donner un cadre concret à un ou plusieurs forums régionaux dédiés au développement des biocapteurs/biosenseurs en interaction avec l'environnement, l'agro-alimentaire et la santé (cf. partie III). Ces bâtiments-laboratoires devront être "ouverts sur l'extérieur" (d'où le choix du mot "forum"), favoriser la communication entre communautés scientifiques (SB, SC, SHS, STIC,...), permettre la structuration de partenariats entre partenaires académiques et industriels, et assurer les échanges entre le monde scientifique, les associations citoyennes et le grand-public. Dans cette optique, le LAAS travaille d'ailleurs actuellement au projet structurant BIOSPHERE qui vise à abriter en son sein les moyens technologiques du laboratoire mobilisés autour de la thématique "Vivant & Environnement" en les couplant fortement avec les autres plateformes du laboratoire dédiées notamment à la conception, à la micro/nano-fabrication, à la fabrication additive, à la caractérisation, à l'intelligence ambiante (ADREAM), à la robotique et à l'intelligence artificielle, projet qui s'inscrit en totale adéquation avec l'initiative BIOCCI.

Partager les savoirs

- Promotion et acceptation des biocapteurs/biosenseurs au niveau grand public

Quels que soient leurs domaines d'application, i.e. l'environnement, l'agro-alimentaire ou la santé, les biotechnologies et leurs développements vont être intimement liés avec les grandes transitions qui sont en train d'opérer dans notre société: numériques, énergétiques, écologiques, démographiques,... Ainsi, ils seront à l'origine de nouveaux concepts sociétaux et poseront par inférence un certain nombre de problèmes éthiques. Il est ainsi primordial de traiter en avance de phase de ces problèmes, ceci en interaction avec des laboratoires issus des sciences humaines et sociales (SHS), et de communiquer sur ces concepts innovants au niveau "Grand public". Pour ce faire, l'idée est **d'organiser des séminaires d'échanges et autres journées de vulgarisation scientifique afin d'insuffler une culture "Biocapteurs/Biosenseurs" à tous les niveaux de la société, d'anticiper quant à leur acceptation future dans la vie de tous les jours, et d'éduquer un public le plus large possible aux (r)évolutions en la matière.** A ce niveau, les dispositifs ad-hoc sont en place au niveau de la région "Occitanie" (cf. dispositifs "Soutien à la fête de la science" et "Appel à projets d'animation de la culture scientifique, technique et industrielle") et il suffirait donc de les appliquer aux aspects découlant des domaines d'intérêt de l'initiative BIOCCI. Ainsi, dans le cadre de l'appel à projets d'animation de la culture scientifique, technique et industrielle, une idée originale serait de mettre au point un biocapteur/biosenseur innovant qui pourrait servir pour la communication "Grand public" lors des journées "Fête de la science" mais également pour l'animation scientifique au niveau des écoles, collèges et lycées,...

Soutenir les sites d'enseignement supérieur

- Mise en place de nouvelles formations et préparation aux métiers de demain dans le cadre du développement des biocapteurs/biosenseurs

Pour favoriser la transdisciplinarité, il faut être à même de former des étudiants, et donc les futurs doctorants, enseignants, chercheurs, techniciens et/ou ingénieurs, avec des colorations scientifiques pluridisciplinaires. Ainsi, il est important que les lycées techniques, les instituts universitaires de technologie, les universités et écoles d'ingénieur de la région Occitanie se positionnent autour les aspects "Biocapteurs/Biosenseurs" en créant des diplômes (BTS, DUT, BTS, Mastère) impliquant des modules de formation dédiés, par exemple au sein de cursus de chimie bio-analytique (à l'instar du parcours BIOTIN associé au mastère "Biologie – santé" de l'université de Montpellier). Pour ce faire, l'idée serait de s'appuyer sur les dispositifs de soutien aux sites universitaires actuellement en cours: "Accompagnement des nouvelles formations d'enseignement supérieur", "Soutien à la promotion des sections de techniciens supérieurs" et "Accompagnement des projets pédagogiques des IUT".

Annexes

Liste des participants à la 1^e journée BIOCCI organisée le 14 mars 2018 à Montpellier

Nom	Prénom	Organisme	Fonction	Ville
ARNOULT	Oriane	IBMM	étudiante	Montpellier
BALME	Sébastien	IEMM	MdC UM	Montpellier
BANERES	Jean-Louis	IBMM	DR CNRS	Montpellier
BAZIN	Ingrid	LGEI	MdC IMT	Alès
BECHELANY	Michaël	IEMM	CR CNRS	Montpellier
BERNARD	Serge	LIRMM	DR CNRS	Montpellier
BONNET	Jérôme	CBS	CR INSERM	Montpellier
BRES	Jean-Charles	EFS	directeur de projet	Montpellier
CABANTOUS	Stéphanie	CRCT	CR INSERM	Toulouse
CAPELLINI	Monica	Transfert LR	responsable "expertise et conseil"	Montpellier
CATANANTE	Gaëlle	BAE-LBBM	MdC UPVD	Perpignan
CHARLOT	Benoît	IES	CR CNRS	Montpellier
CHENG	Rongmei	LIRMM	doctorant	Montpellier
COGLITORE	Diego	IEMM	doctorant	Montpellier
DIOT	Sébastien	IBMM	étudiant	Montpellier
DUBREUILH	Brigitte	LCA	IR INPT	Toulouse
ECOCHARD	Vincent	IPBS	MdC UPS	Toulouse
FAJERWEG	Katia	LCC	MdC UPS	Toulouse
FAU	Pierre	LCC	IR CNRS	Toulouse
FOURNIER	Chantal	EFS	directrice scientifique	Montpellier
GIAMBLANCO	Nicoletta	IEMM	post-doctorante	Montpellier
GRANIEL	Octavio	IEMM	doctorant	Montpellier
GRENIER	Katia	LAAS	CR CNRS	Toulouse
HENRI	Pauline	IBMM	ASI UM	Montpellier
IVALDI	Paul	SATT	chef de projet "maturation MIPS"	Montpellier
KANSO	Hussein	BAE-LBMM	post-doctorant	Perpignan
KERZERHO	Vincent	LIRMM	CR CNRS	Montpellier
LARRIEU	Guilhem	LAAS	CR CNRS	Toulouse
LAUNAY	Jérôme	LAAS	MdC UPS	Toulouse
LAURE	Arthur	IBMM	étudiante	Montpellier
LEON	Fanny	EFS	doctorante	Montpellier
LIANG	Jie Clair	LIRMM	doctorante	Montpellier
LUMBRERAS	Martine	-	retraîtée	Montpellier

Tableau 2. recensement des participants à la 1^e journée BIOCCI (A – L)

Nom	Prénom	Organisme	Fonction	Ville
MA	Tian Ji	IEMM	doctorant	Montpellier
MARTY	Jean-Louis	BAE-LBBM	Professeur UPVD	Perpignan
MAUREL	Manon	IBMM	doctorante	Montpellier
MONTHEIL	Titouan	IBMM	doctorant	Montpellier
MORRIS	May	IBMM	DR CNRS	Montpellier
MORVAN	François	IBMM	DR INSERM	Montpellier
PELLERANO	Morgan	IBMM	IE CNRS	Montpellier
PIN	Jean-Philippe	IGF	DR CNRS	Montpellier
PENICAUD	Luc	StromaLab	DR CNRS	Toulouse
RABE RALAM	Tatiana	IES	doctorante	Montpellier
REMAUD SIMEON	Magali	LISBP	Professeur INSAT	Toulouse
RENOVELL	Michel	LIRMM	DR CNRS	Montpellier
SALOMÉ	Laurence	IPBS	DR CNRS	Toulouse
SORLI	Brice	IES	MdC UM	Montpellier
SOUKARIÉ	Diana	IPBS	doctorante	Toulouse
SOULIER	Fabien	LIRMM	MdC UM	Montpellier
SUBRA	Gilles	IBMM	Professeur UM	Montpellier
TALIERCIO	Thierry	IES	Professeur UM	Montpellier
TEMPLE-BOYER	Pierre	LAAS	DR CNRS	Toulouse
TINGRY	Sophie	IEMM	DR CNRS	Montpellier
TKACZUK	Jean	CCRRDT	Président CCRRDT	Toulouse
TODRI-SANIAL	Aïda	LIRMM	CR CNRS	Montpellier
VIEU	Christophe	LAAS	Professeur INSAT	Toulouse

Tableau 3. recensement des participants à la 1^{re} journée BIOCCI (M – Z)