

2019-01606 - Doctorant F/H au CEA Leti: Deep Learning pour la reconstruction 3D en microscopie sans lentille

Type de contrat : CDD de la fonction publique
Niveau de diplôme exigé : Bac + 5 ou équivalent
Fonction : Doctorant

A propos du centre ou de la direction fonctionnelle

Leti is an institute of CEA, a French research-and-technology organization with activities in energy, IT, healthcare, defence and security. Leti is focused on creating value and innovation through technology transfer to its industrial partners. It specializes in nanotechnologies and their applications, from wireless devices and systems, to biology, healthcare and photonics. NEMS and MEMS are at the core of its activities. In addition to Leti's 1,700 employees, there are more than 250 students involved in research activities, which makes Leti a mainspring of innovation expertise. Leti's portfolio of 1,880 families of patents helps strengthen the competitiveness of its industrial partners.

Contexte et atouts du poste

Le doctorant sera encadré au CEA Leti par Dr. Cédric Allier (HDR) et Dr. Lionel Hervé (HDR) et par Dr. Sergei Grudinin a l'Inria. Il évoluera dans un environnement à l'interface entre l'instrumentation optique, le traitement numérique et la biologie cellulaire. Ce sujet de thèse offrira donc la possibilité de suivre une formation solide en recherche appliquée avec une forte transversalité. Les compétences du doctorant en traitement numérique seront en approfondies et les travaux aboutis ouvriront des débouchés dans le domaine de l'imagerie bio-médical.

Mission confiée

L'imagerie 3D + temps de la culture cellulaire est généralement réalisée au moyen de techniques de microscopie par sectionnement optique, par ex. microscopie à feuillet de lumière et microscopie confocale. Ces méthodes de microscopie sont bien adaptées au suivi de la culture cellulaire 3D pour mettre en avant de nouveaux phénomènes cellulaires. Elles peuvent acquérir un volume important en un temps raisonnable et avec une phototoxicité limitée. Mais il est nécessaire de recourir à un marquage ou une transfection pour obtenir un signal stable de fluorescence des protéines. Hors la fluorescence a des effets secondaires sur la fonction des cellules qu'il faut considérer et présente donc un risque de biais de mesure. Mais le plus important réside dans le fait que ces méthodes de microscopie ne sont pas encore adaptées pour l'analyse rapide et à haut débit des cultures cellulaires 3D. Hors pour les essais cliniques (test compagnon) et le développement de nouvelles molécules (organ-on-chip), l'acquisition sans marquage, rapide et haut-débit est absolument nécessaire.

Dans le but de construire un microscope rapide simple d'utilisation et adapté aux échantillons biologiques vivants, sans aucune modification de leur environnement ni de leur intégrité, nous développons au CEA-Leti, depuis 2009 une nouvelle branche de la microscopie holographique numérique qui se dénomme microscopie sans lentille. Dans un premier temps, notre équipe a repoussé les limites de la détection de plusieurs ordres de grandeur. Nous avons été les premiers à détecter une seule bactérie [Nature Photonics Highlight 2010] et, en collaboration avec UCLA, nous avons montré la détection d'un seul virus [ref Nature Photonics 2013]. Depuis 2012 nous menons des travaux sur le suivi des cultures cellulaires 2D et 3D et notre technologie a été transférée à la société française Ipransense, qui a commercialisé le premier vidéo-microscope sans lentille en 2014. Nous avons récemment montré, pour la première fois, des acquisitions 3D+temps de culture de cellules 3D avec un microscope sans lentille [ref Nature Scientific Reports 2018]. Nous avons observé des cellules sans aucun marquage dans un volume pouvant atteindre plusieurs millimètres cubes sur plusieurs jours. Cette nouvelle méthode de microscopie nous a permis d'observer un large éventail de phénomènes uniquement présents dans des environnements 3D. Nous avons obtenu des vidéos de culture 3D de cellules épithéliales de la prostate montrant des auto-organisations cellulaires complexes résultant de la migration de cellules uniques, du déplacement de grands groupes de cellules, ainsi que de la fusion et de l'interconnexion sur de longues distances. (> 1 mm).

Mais ce nouveau microscope ne peut pas encore être utilisé en routine, le temps de calcul pour la reconstruction holographique 3D est trop long (> 1 heure / image) et le volume reconstruit présente des artefacts importants en raison du débâtement angulaire limité. Le travail de thèse portera sur la capacité des technologies de réseau de neurones profond à surmonter les limitations susmentionnées. Il s'agira d'obtenir un réseau de neurones de convolution sur la base de simulations de volumes de cultures cellulaires 3D (références) et de la réponse simulée de notre microscope 3D sans lentille actuel (entrées). Cette solution devrait permettre d'accélérer le processus de reconstruction et de fournir une reconstruction correcte de l'ensemble du volume. Cette approche posera deux questions scientifiques: est-ce qu'il est pertinent de simuler des données pour entraîner un réseau de neurones et comment évaluer la qualité de la reconstruction 3D obtenue via un réseau de neurones ?

Ce travail de thèse s'inscrit dans la lignée de nombreux travaux d'ores et déjà publiés démontrant l'apport de la technologie des réseaux de neurones profonds dans l'amélioration de la microscopie conventionnelle, que ce soit pour l'amélioration des images, pour une meilleure segmentation [ref U-NET] des cellules, pour réduire le temps d'acquisition [ref CARE] ou pour réduire le temps de reconstruction [ref NN-SPEED]. Notre équipe du CEA-Leti, occupe une position unique pour appliquer ces nouvelles technologies des réseaux de neurones profonds en les couplant avec nos algorithmes de reconstruction holographiques. Cela permettra d'améliorer la qualité des images obtenues par microscopie sans lentille, une accélération du rendu des images mais aussi des avancées dans le post-traitement des données (segmentation des cellules, classification des cellules, etc.).

Dans ce but, La thèse s'articulera autour de plusieurs axes:

- a) une première partie de calculs numériques, consistant en la génération de volumes

Informations générales

- Thème/Domaine : Optimisation, apprentissage et méthodes statistiques Calcul Scientifique (BAP E)
- Ville : Grenoble
- Centre Inria : CRI Grenoble - Rhône-Alpes
- Date de prise de fonction souhaitée : 2019-10-01
- Durée de contrat : 3 ans
- Date limite pour postuler : 2019-06-30

Contacts

- Equipe Inria : NANO-D-POST
- Directeur de thèse : Grudinin Sergey / sergei.grudinin@inria.fr

A propos d'Inria

Inria, l'institut national de recherche dédié aux sciences du numérique, promeut l'excellence scientifique et le transfert pour avoir le plus grand impact. Il emploie 2400 personnes. Ses 200 équipes-projets agiles, en général communes avec des partenaires académiques, impliquent plus de 3000 scientifiques pour relever les défis des sciences informatiques et mathématiques, souvent à l'interface d'autres disciplines. Inria travaille avec de nombreuses entreprises et a accompagné la création de plus de 160 start-up. L'institut s'efforce ainsi de répondre aux enjeux de la transformation numérique de la science, de la société et de l'économie.

Consignes pour postuler

Sécurité défense :

Ce poste est susceptible d'être affecté dans une zone à régime restrictif (ZRR), telle que définie dans le décret n°2011-1425 relatif à la protection du potentiel scientifique et technique de la nation (PPST). L'autorisation d'accès à une zone est délivrée par le chef d'établissement, après avis ministériel favorable, tel que défini dans l'arrêté du 03 juillet 2012, relatif à la PPST. Un avis ministériel défavorable pour un poste affecté dans une ZRR aurait pour conséquence l'annulation du recrutement.

Politique de recrutement :

Dans le cadre de sa politique diversité, tous les postes Inria sont accessibles aux personnes en situation de handicap.

Attention : Les candidatures doivent être déposées en ligne sur le site Inria. Le traitement des candidatures adressées par d'autres canaux n'est pas garanti.

synthétiques (3D) réalistes de cultures cellulaires, la génération de données simulées suivant la géométrie du système et la reconstruction des volumes à partir des données simulées. Du fait du débatement angulaire limité du système, les volumes reconstruits présenteront des différences (artéfacts) par rapport aux volumes synthétiques initiaux. Pour faire cette tâche, le doctorant s'appuiera sur les travaux réalisés et conclus dans la thèse de A.Berdeu (fin 2017), en particulier le model direct de la propagation de la lumière dans des volumes 3D et des algorithmes de reconstruction 3D basés sur des méthodes inverses avec régularisation.

- b) une seconde partie numérique consistant à définir la structure d'un réseau de neurones profond et à l'entraîner sur la base des volumes initiaux et reconstruits obtenus dans la tâche (c).
- c) une partie validation expérimentale consistant à démontrer la pertinence de la technologie et de la qualité de la reconstruction 3D obtenue pour le suivi dynamique de cultures cellulaires. Cette partie sera alimentée par un environnement d'étude en biologie cellulaire très riche au CEA/ DRF/BIG.

Références :

- [Nature Photonics 2013] Mudanyali, et al. (2013). Wide-field optical detection of nanoparticles using on-chip microscopy and self-assembled nanolenses. Nature photonics, 7(3), 247.
- [Nature Scientific Reports 2018] Berdeu et al. (2018). Lens-free microscopy for 3D+ time acquisitions of 3D cell culture. Scientific reports, 8(1), 16135.
- [U-NET] RONNEBERGER, et al. U-net: Convolutional networks for biomedical image segmentation. In : Int. Conference on Medical image computing and computer-assisted intervention. Springer, Cham, 2015. p. 234-241.
- [CARE] M. Weigert, et al. "Content-aware image restoration: pushing the limits of fluorescence microscopy," Nat. Methods, p. 1, 2018.
- [ref NN-SPEED] Rivenson et al. (2018). Phase recovery and holographic image reconstruction using deep learning in neural networks. Light: Science & Applications, 7(2), 17141.

Principales activités

Principales activités :

- développement de nouveaux algorithmes
- écrire du code source
- construction de repères avec des données synthétiques
- validation de méthodes sur données réelles
- rédaction de rapports techniques et de manuscrits scientifiques

Compétences

Profil du candidat recherché:

- Diplôme d'ingénieur en mathématiques appliquées ou en sciences physiques.
- Solides connaissances dans le traitement de l'image avec des compétences dans l'apprentissage en profondeur.

Avantages

- Restauration subventionnée
- Transports publics remboursés partiellement
- Congés: 5 semaines et 3 jours de congés annuels + 24 jours de RTT (base temps plein) + possibilité d'autorisations d'absence exceptionnelle (ex : enfants malades, déménagement)
- Possibilité de télétravail (après 6 mois d'ancienneté) et aménagement du temps de travail
- Équipements professionnels à disposition (visioconférence, prêts de matériels informatiques, etc.)
- Prestations sociales, culturelles et sportives (Association de gestion des œuvres sociales d'Inria)
- Accès à la formation professionnelle
- Sécurité sociale

Rémunération

Salaire de 2050€ brut les 2 premières années et 2100€ brut la 3eme année.